

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



2001-Рік охорони здоров'я населення України

- СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
- ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
- УПРАВЛІННЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ
- ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ



ISSN 1562-7241

№ 4 (28) 2001

ДО 10-РІЧЧЯ НЕЗАЛЕЖНОСТІ УКРАЇНИ

В Україні розроблено Концепцію розвитку охорони здоров'я населення, затверджену Указом Президента України від 07 грудня 2000 року за №1313/2000. Виходячи з неї, а також з Конституції України та Основ законодавства про охорону здоров'я, можна відслідковувати концептуальні напрямки розвитку та державного регулювання фармацевтичної галузі.

**КОНЦЕПТУАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕФОРМУВАННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ**

В.П. Черних

Організаційно-економічні аспекти розвитку

Серед концептуальних напрямків розвитку та державного регулювання фармацевтичної галузі — створення та організація промислового виробництва вітчизняних життєво необхідних лікарських засобів, регулювання діяльності фармацевтичних підприємств різних форм власності, зростання ролі громадських об'єднань, реалізація принципу децентралізації управління при збереженні управлінської вертикалі, вдосконалення правового забезпечення фармацевтичної діяльності та ін. Безумовно, вказане повинно бути основою для формування майбутнього фармації з метою організації охорони здоров'я населення України на рівні світових вимог. Досягнення цієї мети можливе лише за умов, коли фармацію будуть розглядати як важливу галузь охорони здоров'я, що поєднує у комплексі фармацевтичну освіту та науку, створення та впровадження у виробництво вітчизняних лікарських засобів, контроль якості ліків, інформаційне поле, аптечну мережу та ін., які визначились на V Національному з'їзді фармацевтів України.

На жаль, протягом усього минулого часу фармацевтичну галузь пов'язували тільки з аптечною мережею, а проблеми фармації в комплексі і серйозно ніколи не розглядались. І як результат — на сьогодні відсутні програми і концепція розвитку галузі, недосконала законодавча база, не сформована вертикаль і горизонталь в управлінні. Все частіше з боку регіональних управлінських структур охорони здоров'я висловлюється думка про підпорядкування їм аптечної мережі, а в деяких областях це вже сталося.

Крім того, треба створити вертикаль і горизонталь в управлінні фармацевтичною галуззю, як це має місце в інших країнах світу. Структура управління фармацією повинна відповідати вимогам сьогодення. У теперішній час створений Державний Департамент у складі МОЗ України, але йому делеговані лише функції з контролю якості, без-

пеки та виробництва лікарських засобів і виробів медичного призначення. Поза увагою залишились підготовка та перепідготовка фахівців, наукові дослідження, інформаційні технології, аптечна мережа, міжнародні зв'язки тощо. Неможливо бути осторонь задоволення потреб в ліках пільгових категорій населення, державного регулювання цін на лікарські засоби, координації регіональних структур управління і, взагалі, реалізації державної політики у фармацевтичній галузі.

Цим уже скористались комерційні структури і проникли до сфери фармацевтичної діяльності, переслідуючи, як правило, єдину мету — отримання прибутку за рахунок реалізації ліків. За таких умов виконання держзамовлення на пільгове лікарське забезпечення населення, на забезпечення в умовах епідемій та непередбачених ситуацій, поточне гарантоване лікарське забезпечення, в тому числі дорогими розчинами для ін'єкцій, очними краплями покладається тільки на аптечні установи, чим підвищуються їх витрати обігу. Тобто конкуренція існує, але не на користь сильної та високопрофесійної аптечної мережі. А якщо врахувати величезні витрати на експлуатаційне утримання аптек — теплопостачання, електроенергію, охорону об'єктів, водопостачання, телефонний зв'язок, оренду приміщень, то фінансовий стан аптечних установ незадовільний. Потрібно правильно, без хибних підходів визначитись з аптечною мережею, провести науковий аналіз діяльності аптечної мережі кожного регіону з метою виявлення економічного становища, використання матеріально-технічної бази, створення перспектив розвитку. Це дозволить визначитись в чисельності і розташуванні аптечних установ. Саме цим повинен займатись республіканський орган управління фармацією на загальнодержавному рівні! До його функцій повинна бути віднесена координація діяльності фармацевтичної галузі, створення відповідних комплексних програм, формування економічної політики в галузі фармації,

включаючи ціноутворення на ліки та залучення додаткових джерел тощо.

Таким чином, настав час, щоб фармація заявила про себе на всіх рівнях і відстоювала свої інтереси. Важливо, щоб усі розуміли, що ліки — зброя лікаря, без якої 90% усіх заходів в охороні здоров'я виконати неможливо. Тому фармацевтичні заклади — це не тільки підприємства торгівлі. Їх призначення в іншому — у виконанні, в першу чергу, соціально-медичних функцій.

Стосовно горизонталі. В кожному регіоні повинні бути створені фармацевтичні управління, яким будуть делеговані функції управління та координації діяльності усіх структур, що займаються фармацевтичною діяльністю. Таким чином, поєднання вертикалі та горизонталі забезпечить чітку систему управління фармацевтичною галуззю.

Важливою складовою фармації є аптечна мережа, яка безпосередньо виконує функцію з лікарського забезпечення лікувально-профілактичних закладів та населення. Незважаючи на проблеми економічного характеру, пов'язані з оподаткуванням та відношенням до них лише як до торговельних організацій, аптечна мережа не тільки збереглась, а й отримала стрімкий розвиток. За станом на 1 липня 2001 р. оптову та роздрібну торгівлю лікарськими засобами здійснюють 7407 суб'єктів господарювання через 16782 аптеки, аптечні пункти та кіоски у різних регіонах України.

Соціально-медична функція, яку виконують аптеки, залежить від кадрового потенціалу. В аптечній мережі працює біля 80 тис. фахівців, в т.ч. 55,6% з спеціальною фармацевтичною освітою, серед яких 45% провізорів та 53% фармацевтів. За таких умов співвідношення між провізорами та фармацевтами складає 1:1,2. У порівнянні з періодом до 1992 р., коли це співвідношення було на рівні 1:1,3, як бачимо, намітилась тенденція до зростання кількості фахівців з вищою освітою. І це не дивно, так як вимоги до професійної діяльності працівників аптек значно зросли і потребують більшого рівня знань та умінь, що пов'язано з розширенням номенклатури лікарських засобів, зокрема безрецептурного відпуску, препаратів зарубіжних виробників. Тобто увага до кадрового потенціалу зростає. На цьому рівні значно зростає значимість вищих навчальних закладів (факультетів) з підготовки фахівців.

Ринкові відносини, накопичення інформації у галузі фармації, розширення зв'язків України на міжнародній арені у сфері економічної, культурної, наукової, медичної, фармацевтичної, освітньої діяльності потребують постійної роботи з фармацевтичними кадрами. В цьому напрямку важливе місце відводиться системі післядипломної освіти фахівців фармації. Важливо, що вона у нас збереглася і на сьогодні активно розвивається. Відповідно до указів Президента України “Про основні напрямки ре-

формування вищої освіти”, Закону України “Про освіту”, Державної національної програми “Освіта”, низки постанов Кабінету Міністрів протягом останніх років визначені стратегічні завдання, напрямки та шляхи реформування післядипломної ланки освіти. Вперше створена Концепція та програма розвитку системи післядипломної освіти лікарів і провізорів як складова безперервної освіти, де змінені погляди на її зміст, реформується система діагностики рівня знань та вмінь фахівців на рівні Міжнародної класифікації освіти.

Все вищезазначене вселяє впевненість у тому, що необхідний рівень лікарського забезпечення лікувально-профілактичних установ та населення не тільки збережеться, а й буде зростати.

Фармакоеконімічні напрямки реформування галузі

Основні завдання та пріоритети розвитку фармацевтичного сектора були покладені в основу програми “Фармація-2005”, запропонованої V Національним з'їздом фармацевтів України. При цьому головним пріоритетом є створення системи, яка б могла забезпечити пацієнтам доступність якісних лікарських засобів та виробів медичного призначення. Державна політика насичення фармацевтичного ринку повинна проводитись, перш за все, по номенклатурі основних лікарських засобів (ОЛЗ) з метою забезпечення економічної доступності таких ліків для широких верств населення України. Для цього необхідно провести науково-практичне обґрунтування переліку ОЛЗ з урахуванням рекомендацій ВООЗ (300 найменувань ОЛЗ по 95% нозологій захворювань) на основі структури найбільш поширених в Україні захворювань, числа та рівня оснащення лікувально-профілактичних закладів, підготовки та досвіду практичних працівників галузі, фінансових ресурсів, демографічних, екологічних та генетичних факторів. При цьому доцільно на державному рівні поставити питання стосовно пільг по податкових зобов'язаннях для вітчизняних виробників номенклатури ОЛЗ, в т.ч. їх звільнення від ПДВ лікарських субстанцій та інших сировинних ресурсів, що дозволить знизити оптові ціни та підвищити доступність ліків. При цьому МОЗ України повинно формувати та давати державне замовлення на виробництво життєво необхідних лікарських препаратів.

Актуальним завданням розвитку фармацевтичного ринку України є упорядкування ціноутворення та контролю за цінами на лікарські засоби та виробі медичного призначення, зниження їх рівня як на виробництві під кутом зору необґрунтованих знижок, так і в оптовій та роздрібній торгівлі. Мова йде про створення дієздатної та ефективної цінової політики держави на лікарські засоби.

На порядку денному стоять: вивчення питань з урахуванням міжнародного досвіду та внесення

пропозицій до чинного законодавства щодо державного регулювання цін на ЛЗ. Прийнята в світі процедура декларування граничного рівня цін реалізації ЛЗ потребує введення в Україні систематичного моніторингу оптових та роздрібних на ЛЗ, визначення показників платоспроможності населення та доступності ОЛЗ. Для проведення обґрунтованої політики ціноутворення потрібно створити інформаційний банк даних та довідкову систему по цінах не тільки на вітчизняні лікарські препарати, а перш за все на імпорт (контрактні ціни). Це дасть можливість контролювати рівень цін на препарати, що ввозяться в Україну. Така інформаційна система буде базою для введення в Україні Державного реєстру цін та стане першим кроком переходу до єдиних цін на лікарські засоби.

Загальна сума коштів, передбачених у кошторисі міністерства на централізовану закупівлю лікарських засобів та виробів медичного призначення, за перше півріччя 2001 р. становить близько 90 млн. грн.

Сьогодні багато питань виникає з тендером на закупівлю медикаментів за бюджетні та позабюджетні кошти лікувально-профілактичними закладами. Очевидно, треба створити чіткий організаційно-економічний механізм по тендерах, перш за все, передбачити контроль за його виконанням з використанням усіх переваг тендерного ціноутворення.

На теперешній час необхідно чітко визначитись у нормативних документах відповідно до міжнародної класифікації ЛЗ за групами: рецептурними, безрецептурними, лікувально-профілактичними та харчовими добавками. Потребує розробки та впровадження національна система відповідального самолікування та ОТС-безрецептурних ліків.

За умов прогресуючого зниження бюджетного фінансування системи охорони здоров'я в Україні практично єдиним шляхом для покращення стану гарантованої медичної та фармацевтичної допомоги є впровадження обов'язкового та розвитку добровільного медичного страхування, які поряд з розробкою законодавчого забезпечення потребують організаційно-економічного обґрунтування підходів до визначення раціональних витрат на забезпечення хворих лікарськими засобами в залежності від нозології та ступеня захворювання. Згідно з наказом МОЗ України ведеться робота по розробці стандартів медичних технологій (СМТ), введення яких визначене одним із головних напрямків розвитку галузі. Невід'ємною частиною СМТ є формулярна система, розробка та впровадження якої в Україні дасть можливість здійснювати раціонально обґрунтовану медикаментозну терапію, запобігати помилкам у призначенні і небажаним ефектам ЛЗ. Офіційне введення формулярної

системи позитивно позначиться на формуванні фармацевтичного ринку, а також на фінансових витратах, тому що буде сприяти забезпеченню оптимального співвідношення "фармакологічна ефективність — ціна препарату". Мабуть, настав час створення в Україні Формулярного комітету, до якого повинні увійти науково-практичні спеціалісти галузі: вчені, лікарі та фармацевти.

Інтеграційні процеси сучасності вимагають створення національної цільової програми гармонізації законодавства у фармацевтичному секторі до вимог ЄС, внесення змін до Закону України "Про лікарські засоби", створення нормативно-правової бази, яка регулює фармацевтичний сектор, виходячи з єдиного ланцюжка від створення ЛЗ, виробництва, дистриб'юції до споживання його пацієнтом, а також впровадження на підприємствах фармацевтичного сектора принципів міжнародної практики (належної виробничої, лабораторної, клінічної, дистриб'юторської та аптечної практики).

Створення та впровадження у виробництво вітчизняних лікарських засобів

Фармація України має досить високий науковий, кадровий, виробничий, інформаційний потенціал, що є передумовою досягнення конкурентних переваг у формуванні вітчизняного ринку та виходу на міжнародний фармацевтичний ринок.

У 2000 році за власні кошти підприємствами галузі налагоджений випуск 90 лікарських засобів, з яких 37 — вперше в Україні. Переважна більшість нових ліків — генерики.

Зважаючи на те, що виробництво лікарських засобів відноситься до наукоємких технологій, слід звернути увагу на значення інновацій у цьому виробництві, хоча медична промисловість України має певні успіхи. Свідченням низького рівня впровадження інновацій у вітчизняну фармацевтичну промисловість є той факт, що за останні 2 роки у виробництво впроваджені лише 10 оригінальних лікарських засобів. Розвиток підприємств медичної промисловості відбувається переважно за рахунок випуску так званих генерикових препаратів, що на цьому етапі дає певні можливості для їх виживання. У країнах Західної Європи частка цієї групи ліків на ринку перевищує 80%, у США — 60%; відмічені тенденції до збільшення їх виробництва, оскільки при створенні та виведенні на ринок оригінальних препаратів фармацевтичні компанії змушені витрачати значні кошти (250 тис. — 1,5 млн. дол. США на один препарат). Лідери світового фармбізнесу витрачають на розробку нових препаратів 15-20% бюджету. Проте ця проблема заслуговує на увагу не стільки з позиції розвитку ринку, скільки через необхідність пошуку і виробництва лікарських засобів для лікування нових хвороб та тих, на які вже не

діють традиційно використовувані ліки. В Україні існує залежність вітчизняного виробництва ліків від імпоротної сировини, енергоресурсів та пакувальних матеріалів, що зумовлює збільшення собівартості продукції. Особливо негативною є залежність від імпортних субстанцій. Зараз їх в Україні виробляється всього 18 найменувань, а використовується у виробництві біля 400. Тобто існує необхідність розвитку підгалузі виробництва лікарських субстанцій, в чому визначна роль належить науково-дослідним інститутам та установам.

У нашій державі функціонує 6 провідних науково-дослідних інститутів, 18 медичних вищих навчальних закладів, фармацевтична академія, центральні заводські лабораторії, які займаються проблемами пошуку та створення лікарських засобів.

В Україні виробництво лікарських засобів здійснюють 180 підприємств галузі, з яких 22 такі, що мають стратегічне значення для економіки та безпеки держави згідно з постановою Кабміну України (частка продукції, що постачається на ринок цими виробниками, складає 85%), 25% обсягів виробництва припадає на 135 малих, середніх підприємств, фармацевтичні фабрики і окремі цехи м'ясо- і молокозаводів, 75% — на 20 хіміко-фармацевтичних заводів. Крім того, 1100 суб'єктів підприємницької діяльності мають ліцензії на виготовлення ліків в умовах аптек та майже 2,6 тис. — у сфері дистрибуції.

Економічна політика є одним із елементів, які обумовлюють процес створення нових ліків. Зокрема, характер оподаткування науково-дослідних установ та власне проектів дозволяє залучати (або обмежувати) приток капіталу до даного сектора фармацевтичної індустрії; визначальну роль виконує патентне законодавство, особливо що стосується захисту інтелектуальних прав. Збалансована цінова політика може допомогти державі стимулювати розвиток національної промисловості, забезпечуючи тим самим опосередкований притік коштів до дослідницьких центрів. Нормативне регулювання державними органами процесу реєстрації, розробки, виробництва та збуту лікарських засобів, звичайно, також може сприяти або гальмувати процес створення нових препаратів. Проте утвердження в Україні науково-технологічної моделі економічного розвитку підкреслює актуальність інноваційного розвитку медичної промисловості. Зважаючи на відомі фінансово-економічні складнощі в роботі науково-дослідних установ, слід спрямовувати зусилля на розвиток програмно-цільового внутрішньогалузевого фінансування в основному на конкурсній основі та на структурні перетворення (наприклад, створення науково-виробничих комплексів чи центрів, в рамках яких повинен здійснюватись повний процес розробки та виробництва ліків).

З метою державного регулювання реалізації науково-технічних програм передбачається:

- повна "інвентаризація" тих програм, які здійснюються за рахунок бюджетного фінансування;
- формування нових науково-технічних програм на конкурсних засадах з використанням механізму незалежної науково-технічної експертизи і свободою подання заявок суб'єктами науково-технічної діяльності незалежно від форми власності;
- сприяння розвитку експорту наукоємкої продукції, забезпечення в стратегічному плані випереджувального зростання її виробництва, поглиблення інтеграції в загальноєвропейський науково-технологічний простір, розширення співпраці в галузі науки, техніки та інновацій з зарубіжними країнами, в першу чергу, з країнами СНД.

Стратегічним напрямком розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості є збереження внутрішнього ринку. Для цього необхідно здійснювати закупівлю на бюджетні кошти переважно вітчизняних ліків, як це робиться в більшості країн світу. В такий спосіб можна досягти і раціонального використання бюджетних коштів і підтримки вітчизняного виробника.

Однією з найважливіших проблем розвитку медичної промисловості є модернізація виробництва, приведення його у відповідність до міжнародних стандартів, забезпечення високої якості фармацевтичної продукції.

За оцінкою ВООЗ, у країні з населенням 50 млн. чоловік обсяг фармацевтичного ринку повинен становити 3 млрд. дол. США. Нині цей показник в Україні складає 490 млн. дол. США. Перелік зареєстрованих в Україні лікарських засобів включає 7689 найменувань, з яких 2918 (38%) — вітчизняні.

Розглядаючи стан та напрямки розвитку фармацевтичного виробництва, слід звернути увагу на структуру "експорту-імпорту" продукції. За останні роки помітні темпи збільшення експорту лікарських засобів, в основному у країни СНД, Литву, Латвію, Польщу, Болгарію, Німеччину та деякі інші. По відношенню до загальних обсягів продукції, яка виробляється на українських фармацевтичних заводах, експорт становить 40%, що має надзвичайно велике значення для збільшення валютних надходжень, необхідних для здійснення програми технічного переоснащення підприємств галузі.

У 2001 р. обсяг експорту збільшився майже на 22%, склавши 40 млн. дол. США. Становленню вітчизняного фармацевтичного ринку значною мірою сприяє імпорт лікарських засобів. Імпорт лікарських засобів у 2000 р. склав 245115,56 тис. дол. США, що на 7% більше, ніж у 1999 р. Але незважаючи на те, що експорт зріс у 1,5 рази, а імпорт лише на 7%, обсяг імпорту перевищує

обсяг експорту в 6,1 рази (різниця складає майже 250 млн. дол. США).

Підґрунтям для сучасного розвитку фармацевтичного виробництва є "Комплексна програма розвитку медичної промисловості України на 1997-2003 рр.", затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 16.12.96 р. за №1538.

Цією програмою заплановано освоєння 233 найменувань лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп та фінансування в обсязі 49,7 млн. грн. Всього за чотири роки існування програми з бюджету отримано 5,3 млн. грн. (10,7 % від запланованого).

Визначена у програмі стратегія розвитку передбачає поступове насичення фармацевтичного ринку України за рахунок збільшення обсягів виробництва вітчизняних ЛЗ, які користуються попитом, і препаратів-генериків, які виробляються в Україні, а також поступового витиснення імпорتنих препаратів за рахунок створення і впровадження генериків останніх поколінь і вітчизняних оригінальних конкурентоспроможних ЛЗ (перш за все, у відповідності з переліками життєво необхідних препаратів і препаратів для стандартних схем лікування).

Але поряд із суттєвими досягненнями вітчизняного хіміко-фармацевтичного виробництва не можна не зупинитися на серйозних проблемах, які стають суттєвою перешкодою на шляху його розвитку.

1. Ринок лікарських препаратів скорочується (темпи його скорочення відповідають темпам загального скорочення споживацького ринку). Вітчизняні виробники з метою реалізації виробленої продукції стримують ріст цін і тим самим скорочують власні можливості щодо самофінансування та економічного розвитку.

2. На цей час частка вітчизняної продукції на ринку наближається до 47%, тоді як у 2000 р. вітчизняним лікам у обсягах внутрішнього споживання належало 45,9%, у 1999 р. — 42,3%, а у 1991 р. — 20%. За умов зберігання існуючих темпів росту для досягнення кількості лікарських засобів у відповідності з рекомендаціями ВООЗ буде потрібно не менше 22 років. Серед продукції, що виробляється, доля "генериків" дорівнює 90%. Деякі фармакотерапевтичні групи і зовсім відсутні або представлені 1-2 малоефективними препаратами.

Через брак коштів Програма розвитку медичної промисловості, затверджена Постановою Кабінету Міністрів за №573 у 1992 р., не виконана у тому вигляді, як вона планувалася:

- не профінансовані створення виробництва субстанцій на підприємствах хімічної промисловості, створення виробництва амінокислот та субстанцій мікробіологічного синтезу, створення виробництва ендокринних препаратів;
- створення виробництва вакцин призупинене через брак капітальних вкладень. Повністю зу-

пинене фінансування підприємств, що будуються. Спроба провести акціонування незавершеного будівництва не дала позитивних результатів, тому виникла гостра проблема повернення бюджетних позичок та відшкодування витрат Мінфіну, що виникли внаслідок кредитів, які надавалися під гарантію Уряду.

3. Зберігаються несприятливі тенденції у вітчизняному виробництві ЛЗ:

- у структурі витрат на виробництво зростає їх питома вага на придбання імпорتنих субстанцій, енергоресурсів, пакувальних матеріалів при одночасовому зниженні питомої долі оплати праці;
- високим залишається знос основних фондів (його диференціація по підприємствах складає 22,1-72,9%);
- продовжує скорочуватися виробництво в мікробіологічній промисловості;
- не відновлений внутрішній ринок фітохімічної продукції, імунобіологічних препаратів, вакцин, вітамінів;
- суттєвим залишається дефіцит вітчизняного виробництва виробів медичного призначення і медичної техніки;
- відсутня підтримка малих підприємств; вкрай низьким залишається фінансування наукових розробок;
- не впроваджена в практику система стимулювання виробництва життєво необхідних препаратів.

4. Конкурентоспроможність вітчизняних ЛЗ за межами держави залишається низькою. Продовжують скорочуватися обсяги імпорту препаратів.

Пропозиції щодо контролю за якістю лікарських препаратів

Сучасний етап розвитку охорони здоров'я в Україні, що характеризується зростанням виробництва лікарських засобів і використанням для їх виробництва імпорتنих субстанцій, висуває більш високі вимоги до їх якості і вимагає удосконалення служби їх контролю.

Забезпечення відповідної якості лікарських засобів залежить від правильної організації контролю, його ефективності, а також від рівня вимог, закладених у нормативно-технічну документацію, та методів аналізу, що використовуються.

Пріоритетними напрямками та програмними завданнями, покликаними забезпечувати належний контроль за якістю лікарських препаратів, є:

- створення Державної фармакопеї України, гармонізованої з Європейською фармакопеєю;
- розробка та впровадження системи контролю та сертифікації лікарських препаратів у відповідності зі стандартами ЄС;
- поступовий перехід від контролю якості до забезпечення якості.

Для удосконалення державної системи контролю якості лікарських засобів необхідно:

- створити при МОЗ України єдиний орган з сертифікації та атестації контрольно-аналітичних лабораторій (КАЛ) та лабораторій заводів-виробників фармацевтичної продукції;
- створити мережу КАЛ з можливістю проведення повного контролю якості з усіх показників нормативної документації як для вітчизняних, так і для імпортованих препаратів;
- забезпечити матеріально-технічне оснащення КАЛ та інспекцій у відповідності з сучасними вимогами;
- встановити розумний баланс між вибірковою і посерійним контролем ліків.

Таким чином:

1. Фармацію необхідно розглядати як важливу галузь охорони здоров'я, що поєднує у комплексі фармацевтичну освіту та науку, створення та впровадження у виробництво вітчизняних лікарських засобів, контроль якості ліків, інформаційне поле, аптечну мережу.

2. Ринкові відносини, накопичення інформації у галузі фармації, розширення зв'язків України на міжнародній арені у сфері економічної, культурної, медичної, фармацевтичної, освітньої діяльності потребують постійної роботи з фармацевтичними кадрами.

3. Інтеграційні процеси сучасності вимагають створення Національної цільової програми гармонізації законодавства у фармацевтичному секторі до вимог ЄС, внесення змін до Закону України "Про лікарські засоби", створення нормативно-правової бази, що регулює фармацевтич-

ний сектор, виходячи з єдиного ланцюжка від створення ЛЗ, виробництва, дистрибуції до його споживання пацієнтом.

4. Сучасне фармакоекономічне становище у фармацевтичній галузі потребує:

- створення вертикалі і горизонталі в управлінні фармацевтичною галуззю;
- організації національної системи відповідального самолікування та ОТС-безрецептурних препаратів;
- введення чіткої та раціональної класифікації ЛЗ по групах: рецептурних, безрецептурних, лікувально-профілактичних добавок з урахуванням норм міжнародної класифікації;
- розробки та впровадження формулярної системи;
- скорочення строків реєстрації лікарських препаратів і надання пільг вітчизняним виробникам при реєстрації.

5. Створення ефективної цінової політики держави, яка передбачає декларування граничного рівня цін реалізації та введення Державного реєстру цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення. Розробка інформаційного банку даних щодо цін на реалізацію вітчизняних та імпортованих ЛЗ, а також проведення систематичного моніторингу оптових та роздрібних цін на медикаменти.

6. В умовах обмеженого фінансування для надання ургентної та невідкладної допомоги розробити та впровадити медико-економічні стандарти лікування з пріоритетним застосуванням вітчизняних лікарських засобів.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 615.01:547.461.2

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ГІДРАЗИДУ ТА АЦИЛГІДРАЗИДІВ 4-СУЛЬФАМІЛБЕНЗИЛОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

І.П.Банний, В.П.Черних, Б.А.Самура, О.А.Євтіфєєва, В.Б.Бондар, Г.О.Бойко

Національна фармацевтична академія України

Розроблені методики синтезу гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти і на його основі R-бензоїлгідразидів та R-бензолсульфогідразидів. Вивчені фізико-хімічні властивості отриманих речовин. Більшість вивчених сполук виявляє протизапальну та анальгетичну активність.

В останні роки велика увага приділяється пошуку нестероїдних протизапальних засобів [3, 4, 6-11].

Раніше було встановлено, що оксамоїльні похідні 4-амінометилбензолсульфаміду мають потенційні можливості на щодо створення нових ефективних і малотоксичних оригінальних лікарських препаратів [1, 2].

Здійснюючи подальші дослідження, спрямовані на пошук вискоєфективних біологічно активних сполук, нам було цікаво розробити методи синтезу гідразиду та ацилгідразидів 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти і вивчити вплив гідразидного та ацилгідразидних радикалів на прояв біологічної активності. Синтез цільових продуктів був здійснений на основі етилового ефіру 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (I) (див.схему).

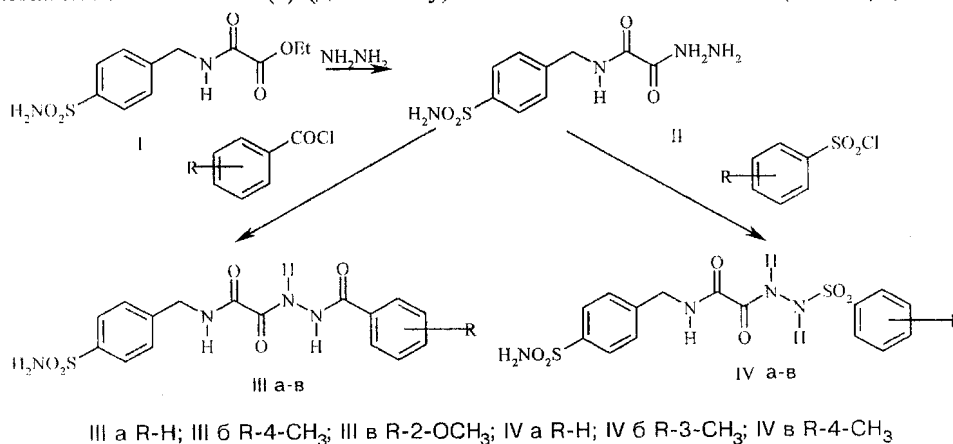
Гідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) (табл. 1) синтезований за реакцією гідразиднолізу етилового ефіру 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (I) гідразин-гідратом у спиртовому середовищі. Реакція перебігає при мольному співвідношенні ефіру I та гідразин-гідрату 1:2 у середовищі етанолу при кімнатній температурі з виходом 78% кінцевого продукту.

Гідразид II — це безбарвна кристалічна речовина, розчинна в ДМФА та у водних розчинах лулу.

R-Бензоїлгідразиди 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (III а-в) отримані з виходом 71-74% реакцією ацилювання гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) хлорангідрідами заміщених бензойних кислот у середовищі льодяної оцтової кислоти в присутності триетиламіну як акцептора хлористого водню.

R-Бензоїлгідразиди 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (III а-в) (табл. 1) безбарвні кристалічні речовини, розчинні в диметилформаміді, водних розчинах лулу та аміаку і не розчинні у воді.

R-Бензолсульфогідразиди 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (IV а-в) (табл. 1) легко утво-



Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики гідразиду, R-бензоїлгідразидів і R-бензолсульфогідразидів 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти

Сполука*	Вихід, %	Т. пл., °С**	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %		Rf***
			N	S		N	S	
II	78	218-9	20,76	11,96	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	20,58	11,78	0,46
IIIa	71	230-1	15,92	8,78	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	14,88	8,52	0,54
IIIб	74	236-7	14,38	8,42	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	14,35	8,21	0,59
IIIв	73	224-5	13,99	8,06	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₆ S	13,78	7,89	0,38
IVa	79	225-6	13,76	15,80	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₆ S ₂	13,58	15,55	0,48
IVб	75	219-20	13,32	15,30	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆ S ₂	13,14	15,03	0,62
IVв	77	227-8	13,29	15,26	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆ S ₂	13,14	15,03	0,56

* Значення R наведені в схемі.

** Сполуку II кристалізують із льодяної оцтової кислоти, III (а-в) і IV (б, в) — із водної оцтової кислоти, IV (а) — із водного диметилформаміду.

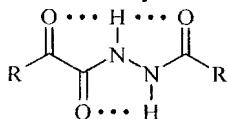
*** Значення Rf визначені: для II, III (а-в) — у системі етанол-хлороформ-диметилформамід (6:2:1); IV (а-в) — у системі етанол-хлороформ-диметилформамід (7:2:2).

рюються при ацилюванні гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) хлорангідридами заміщених бензолсульфокислот у середовищі водного луку при кімнатній температурі.

Будова всіх синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ІЧ-спектрів, а чистота та індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (табл. 1).

В ІЧ-спектрах речовин присутні два максимуми на ділянці 1675-1650 см⁻¹, 1550-1530 см⁻¹ ідентифіковані як карбонільне поглинання (νC=O "Амід I") та змішані деформаційні коливання (δN-H "Амід II") відповідно. Валентні коливання NH-груп виявляються при 3355-3260 см⁻¹ (смуги мають уширений контур, що відповідає воднево-пов'язаним NH-групам). Смуги поглинання при 1375-1360 см⁻¹ відповідають асиметричним і симетричним валентним коливанням сульфонільних груп. Значна ширина смуг, характерних для валентних коливань NH-груп, поряд із даними про зсув максимумів поглинання νN-H і νC=O може свідчити про одночасну участь розглянутих угруповань в утворенні внутрішньомолекулярних асоціатів.

За характером поглинання можна судити про наявність водневого зв'язку:



Експериментальна хімічна частина

ІЧ-Спектри зняті на спектрофотометрі "Spectord-75 JR" у таблетках KBr (концентрація речовини 1%).

Гідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II). До розчину 2,86 г (0,01 Моль) етилового ефіру 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (I) у 10 мл етанолу додають 1 г (0,02 Моль) гідразин-гідрату у 5 мл етанолу. Кип'ятять протягом 3 хв., залиша-

ють на 6 годин, осад відфільтровують і розчиняють у 40 мл води при кип'ятінні. Розчин підкислюють льодяною оцтовою кислотою до кислої реакції. Осад, що виділився, відфільтровують, сушать на повітрі, кристалізують. Вихід — 2,12 г (табл. 1).

Бензоїлгідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (IIIa). До розчину 2,72 г (0,01 Моль) гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II) у 10 мл льодяної оцтової кислоти додають при охолодженні 1,01 г (0,01 Моль) триетиламіну і 1,4 г (0,01 Моль) бензоїлхлориду. Нагрівають до гомогенізації реакційної маси і лишають на 6 годин при кімнатній температурі. Розбавляють 5-ти кратною кількістю води і підкисляють HCl (1:1) до pH 4. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід 2,68 г. Аналогічно одержують сполуки IIIб, в (табл. 1).

Бензолсульфогідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (IVa). До розчину 0,8 г (0,02 Моль) натрію гідроксиду у 15 мл води додають 2,72 (0,01 Моль) гідразиду 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти (II). До розчину вроздріб при перемішуванні додають 1,77 г (0,01 Моль) бензолхлориду. Реакційну масу перемішують 3 години. Підкисляють HCl (1:1) до pH 4. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід 3,25 г. Аналогічно одержують сполуки IVб, в (табл. 1).

Експериментальна біологічна частина

Протизапальна активність вивчена на моделі формалінового набряку [14]. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/50 ЛД₅₀.

Результати досліджень (табл. 2) свідчать про те, що досліджувані сполуки зменшували розвиток експериментального набряку в середньому на 4,9-34,2%. Найбільший антиекссудативний ефект виявлений у речовини III а, яка містить незаміщене бензольне кільце у бензоїлгідразидному угрупу-

Таблиця 2

Протизапальна активність гідразиду, R-бензоїлгідразидів і R-бензолсульфогідразидів
4-сульфамілбензилоксамінової кислоти

Сполука	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапи за 4 год., мл			Протизапальна активність, %
		M±m	довірчий інтервал при P=0,05	в % до контролю	
II	15,2	0,74±0,11	0,47÷1,01	90,2	9,8
IIIa	14,2	0,54±0,09	0,32÷0,76	65,8	34,2
IIIб	15,4	0,71±0,12	0,42÷1,00	86,6	13,4
IIIв	16,3	0,68±0,13	0,36÷1,00	82,9	13,1
IVa	24,2	0,65±0,08	0,45÷0,85	79,2	20,8
IVб	28,6	0,78±0,11	0,51÷1,05	95,1	4,9
IVв	27,4	0,62±0,07	0,45÷0,79	75,6	24,4
Вольтарен	8,0	0,45±0,10	0,21÷0,69	54,8	45,2
Контроль	-	0,82±0,08	0,62÷1,02	100	-

Таблиця 3

Аналгетична активність гідразиду, R-бензоїлгідразидів і R-бензолсульфогідразидів
4-сульфамілбензилоксамінової кислоти

Сполука	Доза, мг/кг	Число корчів за 30 хв.			Аналгетична активність, %
		M±m	довірчий інтервал при P=0,05	в % до контролю	
II	15,2	52,1±3,8	42,0÷61,4	86,1	13,9
IIIa	14,2	37,8±4,2	27,5÷48,1	62,5	37,5
IIIб	15,4	49,7±5,1	37,2÷62,2	82,1	17,9
IIIв	16,3	48,4±4,9	36,4÷60,4	80,3	19,7
IVa	24,2	51,6±4,5	40,6÷62,6	85,3	16,7
IVб	28,6	56,2±5,4	43,0÷69,4	92,9	7,1
IVв	27,4	41,3±4,6	30,0÷52,6	68,3	31,7
Анальгін	50,0	29,7±3,1	22,1÷37,3	49,1	50,9
Контроль	-	60,5±5,6	46,8÷74,2	100	-

ванні молекули. Ця сполука у дозі 14,2 мг/кг пригнічувала розвиток набряку на 34,2%. Введення в бензольне кільце метильного й оксиметильного радикалів, а також заміна бензоїлгідразидного радикала на бензолсульфогідразидний не призводить до підвищення протизапальної активності.

Вивчення аналгетичної активності проведено на моделі опікових корчів у білих безпородних щурів масою 125-140 г [5]. Речовини вводили в дозі 1/50 ЛД₅₀. Аналгетичну активність оцінювали за зменшенням середнього числа корчів у порівнянні з контролем.

Отримані результати показали, що більшість вивчених сполук (табл. 3) виявляє помірну аналгетичну активність. Найактивнішими виявилися

сполуки IIIa й IVв, що містять бензоїлгідразидний і 4-метилбензолсульфогідразидний радикали, які знижували больову чутливість на хімічний подразник у середньому на 34,2 і 24,4% відповідно. Заміна зазначених радикалів на інші призводить до зниження аналгетичного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Синтезований гідразид 4-сульфамілбензилоксамінової кислоти, на основі якого отримані відповідні R-бензоїлгідразиди і R-бензолсульфогідразиди. Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

2. У результаті фармакологічного скринінгу знайдені речовини з вираженою протизапальною та аналгетичною активністю і низькою токсичністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банний І.П., Самура Б.А., Черних В.Ф. та ін. // Вісник фармації. — 1999. — №2. — С. 10-13.
2. Банний І.П., Самура Б.А., Литаров В.Є. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — Вип. 1. — С. 47-49.
3. Вікторів О.П. // Ліки. — 1997. — №4. — С. 69-75.

4. Георгіяни В.А., Рахімова М.В., Безуглий П.О. та ін. // *Фармац. журн.* — 1998. — №1. — С. 78-81.
5. Дроговоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанець І.А. и др. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств.* — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 24 с.
6. Дядик О.І., Ларіна Т.Ф., Галаєва Я.Ю. // *Ліки.* — 1998. — №3. — С. 26-30.
7. Bernsdorff K. R., Agrawal R. M., Brodmerkel G.J. // *Didest. Diseas.* — 1995. — Vol. 13, №4. — P. 251-256.
8. Collins A., Reid G., Soper C. // *Brit. J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 34, №8. — P. 727- 731.
9. Gebhardt M., Wollina U. // *Zeitschr. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 54, №6. — P. 405- 412.
10. Kremer G.M., Hamilton R.A. // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22, №11. — P. 2072- 2077.
11. Lie G., Dixit R. // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23, №1. — P. 183-185.

УДК 615.01:547.461.2

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗИДА И АЦИЛГИДРАЗИДОВ 4-СУЛЬФАМИЛБЕНЗИЛОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.П.Банний, В.П.Черных, Б.А.Самура, О.А.Евтифеева, В.Б.Бондарь, А.А.Бойко

Разработаны методики синтеза гидразида 4-сульфамилбензилоксаминовой кислоты и на его основе R-бензоилгидразидов и R-бензолсульфогидразидов. Изучены физико-химические свойства полученных веществ. Большинство изученных соединений проявляет противовоспалительную и анальгетическую активность.

UDC 615.01:547.461.2

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 4-SULFAMYL BENZYLOXAMINIC ACID' HYDRAZIDE AND ACYL-HYDRAZIDES

I.P.Banniy, V.P.Chernykh, B.A.Samura, O.A.Yevtifeyeva, V.B.Bondar, A.A.Boyko

The methods of synthesis for 4-sulfamylbenzyloxaminic acid' hydrazide and R-benzoylhydrazides and R-benzoylsulfohydrazides on its base have been worked out. The physical and chemical properties of the substances obtained have been studied. Most of the substances studied have anti-inflammatory and analgesic activity.

Довідник "ВФ"

19 жовтня 2001 року на базі кафедри клінічної фармації Національної фармацевтичної академії України відбувся науково-практичний семінар "Впровадження фармацевтичної опіки хворих в сучасну медичну і фармацевтичну практику". Головний спонсор семінару — компанія GlaxoSmithKline Consumer Health (Великобританія).

З актовою промовою "Концепція самолікування — основна складова стратегії реформування системи охорони здоров'я" виступив В.П.Черних, член-кореспондент НАН України, професор, ректор Національної фармацевтичної академії України.

Тему семінару розвинули у своїх виступах І.А.Зупанець, професор, перший проректор НФАУ, член Європейського товариства клінічних фармацевтів — "Фармацевтична опіка — важливіший аспект клінічної фармації"; В.Ф.Черних, професор, завідувачка кафедри рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти — "Взаємовідносини "лікар-провізор" під час проведення фармацевтичної опіки"; В.І.Мальцев, професор, завідувач сектора координації і організації клінічних випробувань Державного фармакологічного центру МОЗ України, О.П.Вікторов, професор, завідувач відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України — "Фармакологічний нагляд: клінічні і фармацевтичні аспекти — основа фармацевтичної опіки"; В.А.Усенко, експерт Tasis, менеджер з медицини та реєстрації компанії GlaxoSmithKline Consumer Health (Великобританія) — "Фармацевтична опіка при відпуску ОТС-препаратів на прикладі препаратів фірми GlaxoSmithKline Consumer Health"; В.М.Толочко, професор, директор Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФАУ — "Фармацевтична галузь України: проблеми та перспективи розвитку"; Г.В.Зайченко, доцент, проректор з міжнародних зв'язків НФАУ — "Фармацевтична опіка вагітних і дітей"; Є.Ф.Гринцов, доцент кафедри клінічної фармації НФАУ — "Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних препаратів для лікування захворювань органів травлення"; Н.В.Бездітко, доцент кафедри клінічної фармації НФАУ — "Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних препаратів для лікування захворювань органів дихання".

Тематика промов викликала жваву дискусію, в якій взяли участь наукові та практичні працівники фармації та медицини.

Підбиваючи підсумки, учасники семінару зазначили актуальність його тематики та рекомендували:

— проводити подібні семінари 2 рази на рік (в тому числі і виїзні) із залученням більш широкої аудиторії практичних працівників;

— ширше впроваджувати різні аспекти фармацевтичної опіки в учбовий процес підготовки студентів, інтернів та слухачів Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації.

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

УДК 616.61:57.083.3

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕТРАКОНУ НА ІМУННУ СИСТЕМУ ЗДОРОВИХ ТВАРИН

В.М.Кравченко, Л.М.Вороніна, Г.Б.Кравченко

Національна фармацевтична академія України

Вивчений вплив нового синтетичного препарату "Тетракон" з антитиреоїдною дією на деякі показники імунного гомеостазу в порівнянні з мерказолілом. Встановлено, що досліджувані препарати викликають активацію первинної імунної відповіді за рахунок клітинної ланки імунітету, не підвищуючи активності антитілоутворюючих клітин селезінки.

В останні роки в патогенезі захворювань щитовидної залози (ЩЗ) значне місце відводиться порушенням імунного гомеостазу. Дифузне токсичне воло (ДТВ) розглядають як автоімунне захворювання, пов'язане з первинним дефіцитом (дефектом) Т-лімфоцитів-супресорів, що сприяє накопиченню патологічних клонів лімфоцитів, які взаємодіють з органоспецифічними антигенами ЩЗ (тиреоглобуліном, мікросомальною фракцією та ін.). До патологічного процесу залучаються і В-лімфоцити, які виробляють тиреостимулюючі імуноглобуліни. Вони взаємодіють з рецепторами, розташованими на мембранах тиреоїдних клітин, що приводить до підвищення функції ЩЗ, діючи подібно до тиреотропіну [1, 2, 8].

При автоімунному тиреоїдиті імунологічні аспекти патогенезу характеризуються також порушеннями в системі імунологічного контролю. Так, в імунограмі з боку клітинної ланки відзначається підвищення кількості та активності Т-хелперів і кілерів при зниженні кількості Т-супресорів. Зміни з боку гуморальної ланки характеризуються збільшенням вмісту імуноглобулінів переважно класу G, компонентів комплементу і титру комплементу. З'являються антитіла до мікросомальної фракції, ядерних антигенів, колоїду і різко зростає титр антитіл до тиреоглобуліну [3, 4, 7, 9].

Терапія автоімунного тиреоїдиту є комплексною і залежить від його форми, функціонального стану ЩЗ, ступеня виразності автоагресії. У схемі лікування цього захворювання обов'язково має місце імунокорекція [5, 8].

У зв'язку з вищезазначеним у дослідження, проведені на кафедрі біохімії НФАУ з вивчення нової сполуки, що володіє вираженою антити-

реїдною дією з умовною назвою "Тетракон" (1-Н 3(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолон), були включені дослідження імунного статусу у тварин. Як препарат порівняння використовували мерказоліл, який широко застосовується в медичній практиці.

Експериментальна частина

Було проведено визначення в селезінці кількості ядровмісних клітин (ЯВК), їх гемолітичної активності, селезінкового і тимусного індексу у мишей. Усі тварини були розділені на три групи по 8 особин у кожній: 1 група одержувала досліджуваний препарат тетракон; 2 група — препарат порівняння "Мерказоліл"; 3 група, контрольна, одержувала по 2 мл 0,085% ізотонічного розчину NaCl. Препарат вводили внутрішньоочеревинно один раз на добу протягом 10 днів по 25 мг/кг маси в об'ємі 0,2 мл на мишу. На 11 добу тварин імунізували еритроцитами барана (ЕБ) у кількості 10^8 клітин на мишу в об'ємі 0,5 мл. На 6-у добу після імунізації визначали досліджувані показники.

Для визначення кількості ЯВК селезінку зважували, гомогенізували в 5 мл середовища 199 при температурі 4°C. Кількість ЯВК підраховували в камері Горяєва після лізису еритроцитів. Перерахування проводили на масу органу і на 1 г селезінки.

Функціональну активність спленоцитів визначали за методом Блоксма [10]. Принцип цього методу заснований на здатності антиеритроцитарних антитіл, які секретуються антитілоутворюючими клітинами імунізованих тварин, лізувати у присутності комплементу еритроцити барана.

Гемолізінпродукуючу активність ЯВК оцінювали за кількістю літичних концентрацій (КЛК) у селезінці. КЛК визначали як частку від розподілу загальної кількості клітин селезінки на кількість ЯВК, що викликають 50% гемоліз ЕБ, і позначали аббревіатурою УЛК.

Для визначення УЛК спочатку розраховували кількість клітин у кожному з розведень суспензії спленоцитів (у першій пробірці вона дорівнювала кількості ЯВК/мл цільного розчину, у кожній наступній пробірці — в 2 рази менше) і відсоток

Таблиця

Морфологічні і функціональні показники клітин селезінки при введенні тетракону і мерказолілу здоровим мишам

Групи	Селезіночний індекс	Тимусний індекс	Кількість літчих концентрацій, $\times 10^6$	Кількість ЯВК, $\times 10^6$	
				на масу органу (селезінки)	на 1 мг селезінки
1	5,88 \pm 0,34**	1,9 \pm 0,15**	0,95 \pm 0,13	182,5 \pm 15,9	1,29 \pm 0,09
2	11,32 \pm 0,8*	1,72 \pm 0,21***	0,997 \pm 0,18	314,4 \pm 44,4**	1,23 \pm 0,08
3	3,66 \pm 0,37	1,12 \pm 0,14	1,09 \pm 0,09	138,3 \pm 16,13	1,39 \pm 0,03

Примітка: * $p < 0,001$; ** $0,001 < p < 0,01$; *** $0,01 < p < 0,05$.

гемолізу, який викликають клітини кожного розведення (за пропорцією:

Е дистильованої води — 100%

Е розведень — X%,

де: Е — екстинкція проби при $\lambda = 577$ нм).

Потім визначали кількість клітин, що викликають 50% гемоліз ЕБ (тобто УЛК).

Статистичну обробку результатів проводили на комп'ютері IBM PC/IT по програмі [6].

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено, що випробуваний препарат "Тетракон" при наведеній схемі введення здоровим мишам викликає достовірне збільшення ($0,001 < p < 0,01$) селезінкового індексу в 1,6 рази в порівнянні з контролем (табл.). У той же час препарат порівняння "Мерказоліл" приводить до достовірного збільшення ($p < 0,001$) цього показника стосовно контрольної групи в 3,09 рази, а стосовно випробуваного препарату — в 1,92 рази.

Достовірне підвищення тимусного індексу в порівнянні з контрольною групою відбувається при введенні обох препаратів: у 1,72 рази під дією тетракону ($0,001 < p < 0,01$) і в 1,53 рази — мерказолілу ($0,01 < p < 0,05$).

Кількість ЯВК селезінки у тварин, які одержували тетракон має недостовірну відмінність від контрольних значень ($p < 0,05$), у той час як при введенні мерказолілу відбувається достовірне збільшення кількості ЯВК із розрахунку на всю масу селезінки в 2,27 рази в порівнянні з контролем ($0,001 < p < 0,01$) і в 1,72 рази в порівнянні з випробуваним препаратом ($0,01 < p < 0,05$).

При аналізі гемолізінпродукуючої здатності ЯВК встановлено, що КЛК, яка викликала 50% гемоліз ЕБ в обох групах тварин, не має достовірної відмінності від контролю ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Досліджуваний препарат "Тетракон" і препарат порівняння "Мерказоліл" при введенні здоровим мишам стимулюють проліферативні процеси в імунокомпетентних органах — селезінці і тимусі, підвищуючи показники селезінкового і тимусного індексів у порівнянні з контрольними тваринами.

2. Гемолізінпродукуюча здатність ЯВК селезінки мишей під дією вивчених препаратів не змінюється.

3. Тетракон, на відміну від мерказолілу, не підвищує кількості ЯВК у селезінці мишей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Епишин А.В. // Клиническая медицина. — 1983. — №10. — С. 23-26.
2. Епишин А.В., Соломко Л.Д., Епишина М.А., Кузьмич Ю.П. // Врачеб. дело. — 1998. — №2. — С. 11-14.
3. Зефирова Г.С. Заболевания щитовидной железы. — М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999. — 215 с.
4. Кузьменко А.П., Шорин Ю.П. // Проблемы эндокринологии. — 1991. — Т. 37, №1. — С. 59-63.
5. Петунина Н.А., Герасимов Г. // Проблемы эндокринологии. — 1997. — №4. — С. 30-35.
6. Поллард Д. Справочник по вычислительным методам статистики. — М.: Финансы и статистика, 1982. — 344 с.
7. Потемкина Е.Е., Рафибекова, Фомина Е.Е. и др. // Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41, №1. — С. 9-12.
8. Свириденко Н.Ю. Иммунологические аспекты патогенеза диффузного токсического зоба и действия тиреостатической терапии.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 30 с.
9. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А.Холодовой. — Мн.: Беларусь, 1998. — 510 с.
10. Hans Van Dijk, Nanne Bloksma // Journal of Immunological Methods. — 1977. — Vol. 4, №3, 4. — P. 325-331.

УДК616.61:57.083.3

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕТРАКОНА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ЗДОРОВЫХ ЖИВОТНЫХ

В.Н.Кравченко, Л.Н.Воронина, А.Б.Кравченко

Изучено влияние нового синтетического препарата "Тетракон" с антигипертиреоидным действием на некоторые показатели иммунного гомеостаза в сравнении с мерказололом. Установлено, что исследуемые препараты вызывают активацию первичного иммунного ответа за счет клеточного звена иммунитета, не повышая активности антителообразующих клеток селезенки.

UDC 616.61:57.083.3

STUDY OF THE INFLUENCE OF TETRACON ON IMMUNE SYSTEM OF HEALTHY ANIMALS

V.N.Kravchenko, L.N.Voronina, A.B.Kravchenko

The influence of a new synthetic preparation with antithyroid action — "Tetracon" on some indices of immune homeostasis in comparison with mercazolil has been studied. It has been established that the preparations studied can cause the activation of the initial immune response due to cellular-mediated immunity without increasing activity of antibody-producing spleen cells.

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

УДК 615.224;547.298.61.495

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ, АРЕНСУЛЬФАМІДІВ І АРЕНСУЛЬФОГІДРАЗІДІВ 2- ТА 3-ОКСИОКСАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Х.Альрахаві, С.М.Дроговоз, Г.П.Петюнін

Університет Санаа (Йемен)
Національна фармацевтична академія України
Харківська медична академія післядипломної освіти

Синтезований і охарактеризований ряд нових заміщених амідів, аренсульфамідів, аренсульфогідразидів 2- та 3-оксиоксанілових кислот. Показано, що деякі сполуки проявляють протизапальну і жовчогінну активність на рівні вольта-рену та оксафенаміду відповідно.

Нестероїдні протизапальні засоби знайшли широке застосування у медичній практиці. Однак, побічні реакції, які вони викликають, спонукають дослідників до створення нових більш ефективних і менш токсичних препаратів [6, 7, 8].

У продовження досліджень [1, 3, 4] з розробки методів синтезу і вивчення біологічно активних похідних оксанілової кислоти здійснений синтез заміщених амідів (IV,V), аренсульфамідів (VI,VII) і аренсульфогідразидів (IX,X) 2- і 3-оксиоксанілових кислот за схемою, наведеною нижче.

Синтез амідів IV, V в залежності від нуклеофільності вихідних амінів здійснювали амінуванням ефірів 2- і 3-оксиоксанілових кислот I жирними амінами на холоді або взаємодією 3-амінофенолу з ефірами оксанілових кислот в середо-

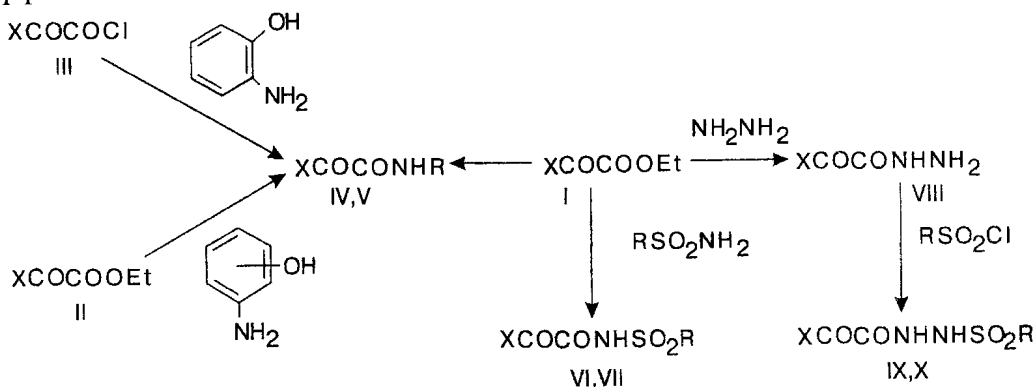
вищі ДМФА при температурі його кипіння. Ряд похідних 2-амінофенолу V був одержаний зустрічним синтезом — ацилюванням 2-амінофенолу хлорангідрідами оксанілових кислот III у середовищі ДМФА.

Аренсульфаміди 2- і 3-оксиоксанілової кислоти VI, VII були одержані конденсацією вихідних ефірів I з аренсульфамідами в присутності метилату натрію.

Синтез аренсульфогідразидів 2- і 3-оксиоксанілової кислоти IX, X був проведений двостадійно. Гідразінолізом ефірів I були одержані гідразиди 2- і 3-оксиоксанілової кислоти, які дією аренсульфохлоридів переводились у цільові продукти IX, X.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектральними методами і даними елементного аналізу.

УФ-спектри амідів IV, V в етанолі мають два максимуми поглинання в області 215-225 нм ($\lg \epsilon = 3,75-3,88$) та 270-280 нм ($\lg \epsilon = 3,30-3,60$). В УФ-спектрах сульфамідів VI, VII і сульфогідразидів IX, X також є два максимуми поглинання при 215-220 нм ($\lg \epsilon = 3,9-4,1$) і 265-275 нм ($\lg \epsilon = 3,5-3,7$). В ІЧ-



Схема

X=2-HOC₆H₄NH (V,VII,VIII,X); 3-HOC₆H₄NH (IV,VI,VIII,IX).
R=C₂H₅ (IVe); n-C₄H₉ (Vз); ізо-C₄H₉ (Vi); цикло-C₆H₁₁ (IVб); C₆H₅ (Va,VIIa, Xa); PhCH₂ (IVa, Vж); 4-CH₃C₆H₄ (VIa, VIIб, IXв, Xб); 4-CH₃OC₆H₄ (Vб, VIIe); 3-CH₃OC₆H₄ (IVз); 2-O₂NC₆H₄ (Vд, IXa); 4-O₂NC₆H₄ (Vг, VIIд, Xв); 2-ClC₆H₄ (Ve); 4-ClC₆H₄ (VIIe); 4-BrC₆H₄ (IVж, Vв, VIIг); 4-CH₃CONHC₆H₄ (IXг, Xг); 4-NH₂-3,5-Cl₂C₆H₂ (VIб, VIIж); 4-NH₂-3,5-Br₂C₆H₂ (VIв, VIIз); 2-піридил (IVв); 4-піридил (IVд); 4-антипірил (IVг).

Таблиця

Властивості сполук IVa-з, Va-і, VIa-в, VIIa-з, IXa-г, Xa-г

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено N, %	Емпірична формула	Вирахувано N, %
IVa	89	183-5	10,2	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	10,4
IVб	91	200-2	10,6	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	10,7
IVв	75	215-7	16,2	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	16,3
IVг	88	182-4	15,2	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄	15,3
IVд	81	227-9	16,2	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	16,3
IVe	85	184-6	13,1	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ O ₃	13,4
IVж	90	155-7	8,1	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	8,4
IVз	81	171-3	9,5	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄	9,8
Va	78	256-8	10,7	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	10,9
Vб	85	220-2	9,5	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄	9,8
Vв	72	248-50	8,1	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	8,4
Vг	69	170-2	13,7	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅	13,9
Vд	63	296-8	13,8	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅	13,9
Ve	59	175-7	9,5	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	9,6
Vж	74	192-4	10,1	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	10,4
Vз	72	158-60	11,6	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₃	11,9
Vi	62	174-6	11,6	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₃	11,9
VIa	57	272-4	8,4	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	8,3
VIб	64	183-5	10,3	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	10,4
VIв	61	215-7	8,3	C ₁₄ H ₁₁ Br ₂ N ₂ O ₅ S	8,5
VIIa	49	158-60	12,3	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	12,5
VIIб	51	142-4	8,1	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	8,3
VIIв	71	308-10	7,6	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S	7,9
VIIг	56	154-6	6,9	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O ₅ S	7,2
VIIд	64	175-7	11,1	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₇ S	11,4
VIIe	70	118-20	7,7	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	8,0
VIIж	61	206-8	10,1	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	10,4
VIIз	69	244-6	9,9	C ₁₄ H ₁₁ Br ₂ N ₃ O ₅ S	10,2
IXa	74	212-4	14,6	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₇ S	14,7
IXб	79	168-70	14,7	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₇ S	14,7
IXв	61	205-7	12,1	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	12,0
IXг	82	164-5	13,6	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₇ S	13,7
Xa	71	304-6	12,5	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	12,5
Xб	68	298-0	11,9	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	12,0
Xв	63	180-2	14,7	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₇ S	14,7
Xг	75	260-2	13,6	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₇ S	13,7

спектрах амідів IV, V валентні коливання OH- і NH-груп проявляються у вигляді широкої смуги при 3460-3200 см⁻¹. Карбонільне поглинання відмічене при 1745-1670 см⁻¹ у вигляді двох смуг поглинання. В аренсульфамідах VI, VII і аренсульфогідроксидах IX, X, поряд з валентними коливаннями вищевказаних груп, є смуги поглинання, які відповідають коливанням сульфогрупи (1360, 1195-1190 см⁻¹).

Експериментальна хімічна частина

УФ-спектри знімали на спектрофотометрі "Spectord UV-VIS" в етанолі та етилаті натрію. ІЧ-спектри — на приладі UR-20 у таблетках KBr.

Алкіл- і гетериламіди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IVa-e; Vз-л). До розчину 0,01 Моль ефіру I в етанолі додають 0,011 Моль аміну і залишають стояти на ніч. Осад, що випав,

відфільтровують і кристалізують із водного спирту.

Ариламід 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IVж, з, Va-e).

Спосіб А. До розчину 0,01 Моль о-амінофенолу і 0,01 Моль піридину в тетрагідрофурані (ТГФ), охолоджену до -10-15 °С, додають розчин 0,01 Моль хлорангідриду відповідної заміщеної оксанилової кислоти. Потім суміш витримують протягом години при кімнатній температурі і виливають у випарювальну чашку до повного випаровування ТГФ. Залишок обробляють водою, підкислюють суміш розведеною соляною кислотою до рН=5. Осад відфільтровують і кристалізують із водного пропанолу. Цим способом були одержані амід 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IVж, з, Va-e).

Спосіб Б. Розчин 0,01 Моль амінофенолу і 0,011 Моль етилового ефіру відповідної заміщеної оксанилової кислоти в ДМФА кип'ять протягом 2-7 годин. Реакційну масу розбавляють водою. Осад, що випав, відфільтровують і кристалізують із водного ізопропанолу. Цим способом одержані амід 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IVж, з, Va-e).

Аренсульфамід 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (VI, VII), гідразиди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти

(VIII), аренсульфогідразиди 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IX, X) одержані за методикою [3].

Експериментальна фармакологічна частина

Жовчогінну активність сполук IVa, в-д, ж-к вивчали загальноприйнятим методом [2] на білих щурах масою 140-180 г. Вивчаємі сполуки вводили інтрадуоденально у дозах 150 мг/кг у вигляді водних розчинів. Вивчення жовчогінної активності показало, що на відміну від пара-ізомерів сполуки, які вивчаються, проявляли слабку жовчогінну активність, за виключенням амід 2- і 3-оксиоксанилової кислоти (IVж, з), що показав однакову з оксафенамідом активність.

Протизапальна дія синтезованих речовин визначалась за методом Стрельникова [5] на білих мишах масою 18-20 г. Досліджувані речовини вводили у шлунок у вигляді суспензії з твіном-80. Достовірне виявлення протизапальної активності на рівні вольтарену відмічене у сполук IVг, Vз, VIa, VIIб.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовані та охарактеризовані невідомі раніше заміщені амід, аренсульфамід та аренсульфогідразиди 2- і 3-оксиоксанилових кислот.

2. Серед синтезованих сполук виявлені речовини з жовчогінною і протизапальною активністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.Аль-Сури. // Вестник проблем биологии и медицины. — 1998. — № 4. — С. 125-131.
2. Дроговоз С.М. Сравнительное изучение и особенности действия желчегонных средств: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Х., 1972. — 32 с.
3. Петюнін Г.П., А.Аль-Сури. // Вестник проблем биологии и медицины. — 1998. — №9. — С. 87-94.
4. Петюнін Г.П., Онгвае Э.Н., Чубенко А.В. Деп. в ФНИИТЭИ 04.06.92. №170-ХП 91 (Укр. ин-т усовершенств. врачей). — Х., 1992. — 5 с.
5. Стрельников Ю.Е. // Фармакол. и токсикол. — 1960. — № 6. — С.526-531.
6. Dowd G.E., Cimar R., Fink C.W. // Arthrit. Rheumatol. — 1995. — №9. — P. 1225-1231.
7. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — №1. — P. 49-59.
8. Ward D., Veys E., Bowdler G. et al. // Clin. Rheumatol. — 1995. — №6. — P. 656-662.

УДК 615.224;547.298.61.495

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ, АРЕНСУЛЬФАМИДОВ И АРЕНСУЛЬФОГИДРАЗИДОВ 2- И 3-ОКСИОКСАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Х.Альрахави, С.М.Дроговоз, Г.П.Петюнин

Синтезирован и охарактеризован ряд новых замещенных амидов, аренсульфамидов и аренсульфогидразидов 2- и 3-оксиоксаниловых кислот. Показано, что некоторые вещества проявляют противовоспалительную и желчегонную активность на уровне вольтарена и оксафенамида соответственно.

UDC 615.224;547.298.61.495

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED AMIDES, ARENSULPHAMIDES AND ARENSULPHOHYDRAZIDES OF 2- AND 3-OXYOXANILIC ACID

H.Alrachavi, S.M.Drogowoz, G.P.Petyunin

The row of new substituted amides, arensulphamides and arensulphohydrazides of 2- and 3-oxyoxanilic acid has been synthesized and characterized. It has been revealed, that some substances have anti-inflammatory and cholagenic activity on the level of voltaren and oxaphenamide accordingly.

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

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4'-АЛКОКСИАНІЛІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ- 2-ОКСОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

І.В.Українець, К.А.Таран, О.І.Набока, І.В.Сенюк

Національна фармацевтична академія України

Здійснений синтез 4'-алкоксианілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот, що містять у своїй структурі такий відомий фармакофор, як *n*-амінофенол. Досліджена їх анагетична, протизапальна та жарознижуюча активність, в результаті чого виділені сполуки, які значно перевищують за анагетичною активністю препарат порівняння — "Парацетамол", а також характеризуються комбінацією виражених анагетичних та протизапальних властивостей.

Запальний процес, а також болісний синдром і гарячка, що його супроводжують, є супутниками великої кількості хвороб. Розповсюдженість патологій, при яких необхідне застосування знеболюючих або жарознижуючих засобів, а також захворювань опорно-рухового апарату, які потребують використання одночасно анагезуючих та протизапальних засобів, обумовлює інтерес до синтезу нових біологічно активних сполук такої дії.

Велика популярність парацетамолу, що відноситься до групи анагетиків-антипіретиків та дуже широко застосовується у сучасній медицині, спонукала нас до вивчення цього відомого препарату. До анагетиків-антипіретиків відноситься також фенацетин, який відрізняється від парацетамолу (*n*-ацетамінофенолу) наявністю етоксигрупи замість гідроксигрупи. Фармакологічну дію обох препаратів обумовлює *n*-ацетамінофенол (метаболіт фенацетину) [2, 8-10].

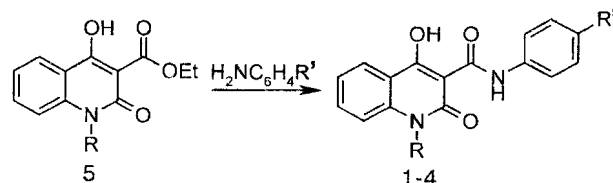
Створення ефективних протизапальних та анагезуючих засобів є одним з напрямків хімії хінолонів. Раніше була показана перспективність пошуку активних у цьому відношенні сполук серед амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот [4, 6].

Бажання об'єднати структуру вказаних кислот з фрагментом *n*-амінофенолу та провести порівняльний аналіз біологічної активності похідних, які б містили в цьому фрагменті *n*-алкоксигрупи, привело нас до здійснення синтезу 4'-алкоксианілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.

Об'єкти дослідження були синтезовані за відомою схемою [5], тобто термолізом суміші відповідного ефіру 5 і відповідного аміну з високими виходами (табл.). Синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, не розчинні у воді та ефірі, розчинні в ДМФА та ДМСО, їх будова підтверджена елементним аналізом (табл.) та даними спектроскопії ПМР.

У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаються характерні для ABCD системи сигнали ароматичних протонів хінолонового фрагмента: 8,22...8,17 (1H, д, H-5); 7,84...7,73 (1H, т, H-7); 7,51...7,47 (1H, д, H-8) та 7,35...7,29 м.д. (1H, т, H-6). Як відомо [1], характерною особливістю системи A₂B₂ є те, що її спектри завжди симетричні відносно осі, яка проходить через центр спектра. Через це спінові системи такого типу можна легко ідентифікувати за зовнішнім виглядом, що і спостерігається у випадку пара-заміщених анілідів 1-4: протони 2',6' та 3',5' дають два симетричних сигнали інтенсивністю 2H кожний при 7,62...7,60 та 6,90...6,97 м.д. відповідно.

Сигнали протонів N- та O-алкільних замісників також інтерпретуються досить легко, однак у деяких випадках кінцеві метильні групи дають один триплет загальною інтенсивністю 6H, і тому зробити відповідні віднесення не вдається.



- 1: R' = OMe, α: R = H, б: R = Me, в: R = Et, г: R = CH₂CH = CH₂, д: R = Pr, е: R = Bu, ж: R = C₅H₁₁, з: R = i-C₅H₁₁;
 2: R' = OEt, α: R = H, б: R = Me, в: R = Et, г: R = CH₂CH = CH₂, д: R = Pr, е: R = Bu, ж: R = i-Bu, з: R = C₅H₁₁, і: R = C₆H₁₃, к: R = C₇H₁₅;
 3: R' = OPr, α: R = H, б: R = Me, в: R = Et, г: R = CH₂CH = CH₂, д: R = Pr, е: R = Bu, ж: R = C₅H₁₁;
 4: R' = OC₆H₁₃, α: R = H, б: R = Me, в: R = Et, г: R = CH₂CH = CH₂, д: R = Pr, е: R = Bu, ж: R = C₅H₁₁

Схема. Одержання 4'-алкоксианілідів 1- R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.

Таблиця

Характеристики та біологічна активність 4'- алкоксианілідів
1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот

Спо-лука	Брутто-формула	Т. пл., °C	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %	Біологічні властивості синтезованих сполук*		
			C	H	N	C	H	N		1	2	3
1а	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	273 (возг.)	65,74	4,39	9,11	65,80	4,55	9,03	83	20	3	-
1б	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	130-132	66,48	5,12	8,51	66,65	4,97	8,64	88	12	0	-
1в	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	139-141	67,29	5,25	8,20	67,44	5,36	8,28	94	19	-16	-
1г	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	140-142	68,37	5,19	8,12	68,56	5,18	8,00	86	8	3	-
1д	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	131-133	68,02	5,82	7,79	68,17	5,72	7,95	83	14	16	-
1е	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	124-125	68,61	6,21	7,81	68,83	6,05	7,65	85	24	-9	-
1ж	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	96-98	69,56	6,25	7,46	69,45	6,36	7,37	80	26	16	0,6
1з	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	114-116	69,49	6,20	7,51	69,45	6,36	7,37	87	0	0	-
2а	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	220 (возг.)	66,53	5,18	8,45	66,65	4,97	8,64	86	20	12	-
2б	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	142-144	67,61	5,23	8,14	67,44	5,36	8,28	92	6	-13	-
2в	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	137-139	68,24	5,84	8,06	68,17	5,72	7,95	89	35	44	0,7
2г	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	146-148	69,10	5,65	7,54	69,21	5,53	7,69	95	34	0	-
2д	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	128-130	68,76	5,94	7,50	68,83	6,05	7,65	82	20	44	-
2е	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	139-141	69,31	6,27	7,46	69,45	6,36	7,37	87	35	0	0,4
2ж	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	153-155	69,52	6,20	7,48	69,45	6,36	7,37	86	51	3	0,4
2з	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	127-129	70,17	6,51	7,22	70,03	6,64	7,10	91	2	0	-
2і	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	122-124	70,47	7,03	6,95	70,56	6,91	6,86	84	1	3	-
2к	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	98-100	70,95	7,26	6,79	71,06	7,16	6,63	92	6	19	-
3а	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	251-253	67,56	5,49	8,14	67,44	5,36	8,28	90	5	12	-
3б	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	112-114	68,28	5,82	7,78	68,17	5,72	7,95	86	22	-9	-
3в	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	110-112	68,95	6,24	7,80	68,83	6,05	7,65	94	14	-16	-
3г	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	126-128	69,73	5,93	7,53	69,82	5,86	7,40	87	2	25	-
3д	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	124-126	69,60	6,21	7,46	69,45	6,36	7,37	93	0	25	-
3е	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	114-116	70,12	6,75	7,21	70,03	6,64	7,10	85	0	-6	-
3ж	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	86-88	70,41	7,15	6,67	70,56	6,91	6,86	87	20	9	-
4а	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	220-222	69,52	6,57	7,25	69,45	6,36	7,37	90	0	19	-
4б	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	78-80	70,23	6,72	7,29	70,03	6,64	7,10	82	10	6	-
4в	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	98-100	70,45	6,76	6,97	70,56	6,91	6,86	94	8	19	-
4г	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	102-104	71,54	6,90	6,50	71,40	6,71	6,65	89	10	25	-
4д	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₄	109-111	71,15	7,23	6,52	71,06	7,16	6,63	90	20	25	-
4е	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₄	89-91	71,42	7,45	6,54	71,53	7,39	6,42	93	18	6	-
4ж	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₄	77-79	72,11	7,52	6,12	71,97	7,61	6,22	89	11	22	-
Контроль										0	0	0,1
Парацетамол										20	3	1,6
Аспірин										18	12	1,8

- *1. Анагетична активність, зниження кількості корчів по відношенню до контролю, %;
2. Протизапальна (антиексудативна) активність, пригнічення набряку, %;
3. Жарознижувача активність, зниження температури тіла через 1 годину, °C.

Аніліди 1-4 були вивчені при пероральному введенні як аналгетики на моделі оцтовокислих корчів [7, 11] і як протизапальні агенти на моделі гострого карагенінового запалення задньої кінцівки білих мишей [7, 11]. Синтезовані сполуки вводили за 0,5-1 годину до початку дослідження у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозі 50 мг/кг. Як препарат порівняння використовували парацетамол. Показниками аналгетичної та протизапальної (антиексудативної) активності служили зменшення кількості корчів у піддослідних тварин та ступінь пригнічення набряку лапи відповідно.

Оцінка одержаних результатів показує, що більша частина досліджених сполук виявила одночасно аналгетичну та протизапальну активність. Аналгетична активність сполук 1а, 2а, д, 3ж, 4д дорівнює активності парацетамолу, сполук 1е, ж, 2в, г, е, ж, 3б перевищує його активність (табл.). При цьому спостерігається збільшення знеболюючого ефекту 4'-етоксипохідних 2 у порівнянні з 4'-метоксипохідними 1. З подовженням вуглеводневого ланцюжка в п-положенні анілідного угруповання ці властивості знов зменшуються. Що стосується впливу замісника в положенні 1 хінолінового циклу на проявлення сполукою аналгетичної дії, то більш-менш стабільно така дія притаманна анілідам 1-4 з С₄-С₅-алкільними радикалами біля кільцевого атому азоту. Найбільш ефективним виявився 4'-етоксианілід 1-ізобутил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (51%, 2ж), що в 2,5 разів перевищує за аналгетичною активністю препарат порівняння — парацетамол (20%, табл.). Найбільше гальмування ексудативної реакції спричиняли аніліди, що містять пропільний замісник при гетероциклічному азоті (1-4д). Цікаво, що при наявності етокси- або гексилокси-замісників у фенілі етил у першому положенні сприяє протизапальній дії, тоді як при наявності 4'-метокси- або 4'-пропокси-замісників, навпаки, він збільшує запалення. 4'-Етоксиданілід 1-етил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (2в) має одночасно високі показники протизапальної та аналгетичної активності (табл.).

Нами була досліджена жарознижуюча дія сполук, що виявилися найбільш активними у вищенаведених дослідах. Жарознижуючу активність сполук 1ж, 2в,е,ж вивчали на моделі молочної гаряч-

ки шурів [3]. Досліджувані сполуки вводили перорально на фоні максимального підвищення температури — через 4 години після початку дослідження — у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 в дозі 50 мг/кг. Препаратами порівняння служили парацетамол і аспірин. Про жарознижуючу активність робили висновок на підставі зниження температури тіла тварин через 1 годину і визначення її ще протягом 3 годин.

Апірогенна дія відмічена у всіх досліджуваних анілідів, але вона була слабковираженою та не перевищувала дії препарату порівняння (табл.). Найбільше зниження температури тіла серед сполук спричиняв вже відмічений 4'-етоксианілід 1-етил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (2в).

Таким чином, 4'-алкоксианіліди 1-Р-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот є перспективним класом сполук для створення на їх основі препаратів аналгетичної та протизапальної дії.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук записані на приладі Bruker AC-300, робоча частота — 100 МГц, розчинник — ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика одержання 4'-алкоксианілідів 1-Р-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот. Суміш 0,01 Моль етилового ефіру 1-Р-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (5), 0,01 Моль відповідного аніліну і 1 мл ДМФА ретельно перемішують і витримують на металічній бані при 180-190°C протягом 3 хв. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту, перемішують, осад відфільтровують, промивають на лійці спиртом, висушують. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез 4'-алкоксианілідів 1-Р-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.

2. Досліджена аналгетична, протизапальна та жарознижуюча активність синтезованих сполук. 4'-Етоксиданілід 1-ізобутил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти виявив аналгетичну активність, що значно перевищує парацетамол. 4'-Етоксиданілід 1-етил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти характеризується комбінацією високих аналгетичних та протизапальних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корнилов М.Ю., Кутров Г.П. Ядерный магнитный резонанс в химии. — К.: Вища школа, 1985. — 199 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2 ч. — Вильнюс, 1994. — Ч. 2. — 528 с.
3. Простой специальный скрининг новых химических веществ: Метод. рекоменд. / Под ред. Ф.П.Тринуса. Киевск. НИИ фармакол. и токсикол. — К., 1985. — 62 с.
4. Українець И.В., Горохова О.В., Таран С.Г., Туров А.В. // Химия гетероцикл. соединений. — 1994. — №10. — С. 1397-1399.
5. Українець И.В., Таран С.Г., Горохова О.В. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 2000. — №2. — С. 203-206.

6. Українець І.В., Таран С.Г., Евтифеева О.А., Туров А.В. // *Химия гетероцикл. соединений*. — 1993. — №8. — С. 1101-1104.
7. Clemence F., Le Martret O., Delevallee F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, №7. — P. 1453-1462.
8. *Drug Evaluations Annual 1994*. — American Medical Association, 1993. — 2364 p.
9. *Drug Handbook*. — Springhouse, Pennsylvania: Springhouse corporation, 1998. — 1333 p.
10. *Physicians' Desk Reference*. — 51th Ed. — Des Moines: Medical Economics, 1997. — 3000 p.
11. Yoshioka T., Fujii E., Endo M. et al. // *Inflamm. Res.* — 1998. — Vol. 47, №12. — P. 476-481.

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 4'-АЛКОКСИАНИЛИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

І.В.Українець, Е.А.Таран, О.І.Набока, І.В.Сенюк

Осуществлён синтез 4'-алкоксианилидов 1-R-4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, которые содержат в своей структуре такой известный фармакофор, как *n*-аминофенол. Изучена их анальгетическая, противовоспалительная и жаропонижающая активность, в результате чего выделены соединения, которые существенно превышают по анальгетической активности препарат сравнения "Парацетамол", а также характеризуются комбинацией выраженных анальгетических и противовоспалительных свойств.

UDC 54.057:547.831.7/8:615.28

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXOQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS' 4'-ALKOXYANILIDES

I.V.Ukrainets, Ye.A.Taran, O.I.Naboka, I.V.Senyuk

A series of 1-R-4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxylic acids 4'-alkoxyanilides containing such known pharmacophore as *n*-aminophenol were synthesized and evaluated as analgetic, anti-inflammatory and antipyretic agents. As a result substances that have larger analgetic properties than such of preparation of comparison "Paracetamol" and show both complex analgetic and anti-inflammatory activities have been found.

Довідник "ВФ"

18 жовтня 2001 року на базі Національної фармацевтичної академії України відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція **"Сучасні проблеми фармацевтичної науки та практики"**. Конференція зібрала широкую аудиторію науковців, практиків, організаторів системи охорони здоров'я з Києва, Харкова, Львова, Запоріжжя, Луганська, Тернополя, Івано-Франківська.

На пленарному засіданні виступили з доповідями **В.П.Черних**, доктор фарм. наук, доктор хім. наук, член-кор. НАН України, професор, ректор НФАУ — *"Національна фармацевтична академія України: 1996-2001 рр."*; **В.П.Георгієвський**, доктор фарм. наук, професор, директор Державного наукового центру лікарських засобів — *"Перша Державна фармакопея України"*; **І.А.Зупанець**, доктор мед. наук, професор, перший проректор НФАУ — *"Клініко-фармацевтичні аспекти діагностики і лікування анемії"*; **О.І.Тихонов**, доктор фарм. наук, професор, проректор з наукової роботи НФАУ — *"Створення апіпрепаратів — один з пріоритетних напрямків фармації"*; **Є.А.Подольська**, доктор соц. наук, професор, проректор з виховної роботи НФАУ — *"Теоретико-методологічні імперативи модернізації освіти"*; **Л.В.Яковлева**, доктор фарм. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії НФАУ, **І.В.Карбушева**, молодший науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії НФАУ — *"Динаміка вікових змін активності перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи в міокарді інтактних щурів та в умовах експериментального ізадринного міокардиту"*; **В.С.Доля**, доктор фарм. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського державного медичного університету ім. Д.Галицького, **М.М.Коваленко**, асистент кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського державного медичного університету ім. Д.Галицького — *"Постановка на виробництво нового антимікробного засобу флуореніду"*; **В.К.Логачов**, кандидат мед. наук, старший науковий співробітник Харківського науково-дослідного інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України — *"Застосування сучасних мазей для лікування гнійних ран"*; **В.І.Волков**, доктор мед. наук, завідувач відділу атеросклерозу та його ускладнень Інституту терапії АМН України — *"Вплив симвастатину на запальну активність при стабільній стенокардії"*.

В рамках конференції працювали секції: **Синтез, аналіз, контроль якості та безпеки лікарських препаратів; Технологія і виробництво лікарських, гомеопатичних препаратів, апіпрепаратів та косметичних засобів; Сучасні підходи до вивчення рослинної лікарської сировини та створення фітопрепаратів; Фармакологічні та клінічні аспекти вивчення і впровадження нових лікарських препаратів; Економіко-правові, наукові, інформаційні аспекти лікарського забезпечення; Фармацевтична освіта (підсекції суспільствознавство та гуманітарна освіта).**

У підсумковій резолюції ухвалено звернути увагу на координацію наукових досліджень, які ведуться у вищих навчальних закладах та науково-дослідних інститутах України, налагоджувати науково-практичні зв'язки між цими установами, клопотати перед МОЗ України про підвищення фінансування наукових розробок в області фармації.

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

УДК 615.015.668.53:547.298

СИНТЕЗ ТА ЦУКРОЗНИЖУЮЧА АКТИВНІСТЬ ОПТИЧНИХ ІЗОМЕРІВ ДІАКАМФУ

С.І.Мерзлікін, О.І.Гладких

Національна фармацевтична академія України
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського

Здійснений синтез та вивчена біологічна активність оптичних ізомерів діакамфу — нового антидіабетичного засобу. Встановлено, що просторова будова оптичних ізомерів діакамфу не впливає на його цукрознижуючий ефект.

Діакамф — новий антидіабетичний фармакологічний засіб, розроблений в Національній фармацевтичній академії України за участю Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського [5-8].

Субстанція діакамфу належить до гетероциклічних похідних (\pm) — камфорової кислоти [2]. Оскільки відомо [3], що оптична ізомерія хімічної сполуки впливає на зміну її фармакологічної дії, нами був здійснений синтез та вивчена цукрознижуюча активність оптичних ізомерів зазначеної субстанції.

Синтез (+) та (-)-ізомерів діакамфу здійснювали за схемою. В якості вихідної сполуки використовували відповідну камфорову кислоту (I). При кип'ятінні кислоти I у подвійній кількості оцтового ангідриду протягом 2 год. отримували відповідний камфоровий ангідрид II.

Т.пл. синтезованого (+)-камфорового ангідриду становила 224-225°C, а (-)-ангідриду — 187-189°C. Синтез оптичних ізомерів діакамфу IV здійснювали ацилюванням орто-фенілендіаміну (о-ФДА) (III) еквімолярною кількістю відповідного

ангідриду II у ксилолі на протязі 4-х год. Вихід кінцевих продуктів становив до 45%. Т.пл. (+)-діакамфу становила 256-257°C, а (-)-діакамфу — 271-273°C. Дані питомих обертань $[L^D]$ наведені в табл. 1.

Синтезовані сполуки є білими кристалічними речовинами, які розчиняються в спиртах та водних розчинах лугів.

Чистоту сполук підтверджували методом тонкошарової хроматографії, а структуру доводили даними елементного аналізу (табл. 2), ІЧ- та УФ-спектроскопії (табл. 3).

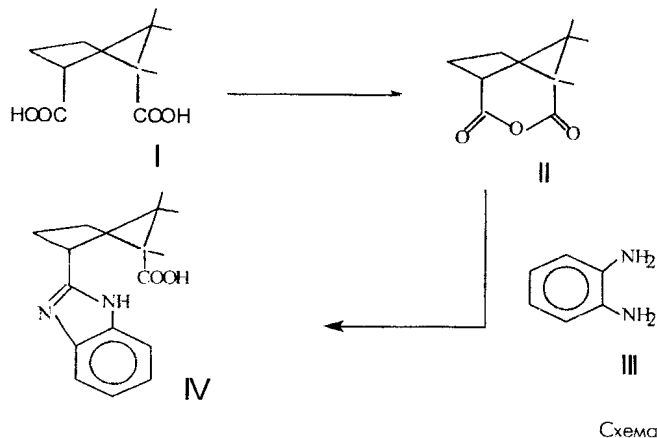
ІЧ-спектри отриманих сполук мають максимуми деформаційних коливань NH-групи в області 1545-1540 cm^{-1} та валентних коливань карбонілу карбоксильної групи ($\nu_{\text{C=O}}$) в області 1675-1670 cm^{-1} . Валентні коливання ароматичної системи спостерігаються при 1620-1618 cm^{-1} , а NH-групи — при 3265-3260 cm^{-1} .

УФ-спектри синтезованих ізомерів характеризуються наявністю трьох смуг поглинання в області 244-246 нм, 274-276 нм та 280-282 нм.

Синтезовані сполуки були піддані фармакологічному скринінгу на цукрознижуючу активність.

Експериментальна хімічна частина

Чистоту сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol UV-254" (Чехія) в системі розчинників хлороформ-етанол-гексан (1:1:2).



Таблиця 1

Питоме обертання оптичних ізомерів діакамфу в 0,1 н водному розчині NaOH

Довжина хвилі, нм	$[L^D]$ -(+)-діакамфу, $m = 0,0998 \text{ г}; c = 3,992 \cdot 10^{-3}; l = 10 \text{ см}$	$[L^D]$ -(-)-діакамфу, $m = 0,0996 \text{ г}; c = 3,984 \cdot 10^{-3}; l = 10 \text{ см}$
578	-5°	+17,5°
546	-2,5°	+12,5°
436	-5°	+17,5°
406	-5°	+15°
366	-5°	+15°

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики оптичних ізомерів діакамфу

Сполука	Вихід, %	Т _{пл.} , °С	Брутто-формула	Знайдено, %*			Значення Rf**
				C	H	N	
(-)-Діакамф	43	271-273	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,61	7,22	10,10	0,51
(+)-Діакамф	40	256-257	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	70,48	7,41	10,18	0,47

Примітки. * Знайдені значення задовільно співпадають з розрахованими.

** Значення Rf наведені для системи: хлороформ-етанол-гексан (1:1:2).

Таблиця 3

Спектроскопічні характеристики оптичних ізомерів діакамфу

Сполука	ІЧ-спектри, см ⁻¹					УФ-спектри, λ нм
	δNH	νC=O	νNH	νC-C	ν ^{as} CH ₃	
(-)-Діакамф	1540	1675	3265	1625 1420	2965 1450	245 276 280
(+)-Діакамф	1545	1670	3260	1620 1425	2960 1455	244 274 282

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Spectord M-80" в таблетках KBr (концентрація сполук становила 1%).

УФ-спектри знімали на спектрофотометрі "Spectord M-40" в етанолі (концентрація розчинів становила $1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л).

(-)-3-(2'-Бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (IV, схема)

1,82 г (0,01 Моль) ангідриду (-)-камфорової кислоти та 1,08 г (0,01 Моль) о-ФДА вміщують в круглодонну колбу зі зворотним холодильником, додають 20 мл ксилолу і кип'ять на протязі 4-х год. Розчин охолоджують, осад відфільтровують, на фільтрі промивають 10 мл ксилолу, висушують та кристалізують із етанолу. Вихід — 43%, Т_{пл.} = 271-273°С.

Синтез (+)-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти проводять аналогічним способом. Вихід — 40%, Т_{пл.} = 256-257°С.

Експериментальна фармакологічна частина

Цукрознижуючу дію діакамфу та його оптичних ізомерів оцінювали на моделі інсулінонеа-

лежного цукрового діабету (ІНЗЦД) (стадія відносної інсулінової недостатності) у мутантних мишей C57BL/KsJY-db/db [1,4] в максимально ефективній дозі — 25 мг/кг маси тіла тварин.

Як стандартний цукрознижуючий препарат використовувався глібенкламід у дозі 5 мг/кг маси тіла, що дозволило верифікувати стабільність та реактивність використаної біологічної системи, а також забезпечити порівняльний аналіз одержаних результатів.

Речовини вводили внутрішньошлунково за допомогою зонду у вигляді емульсії, приготовленої з водної суспензії субстанцій та твіну-80 в об'ємному співвідношенні 5:1. Характеристика цукрознижуючої дії проводилась через 6-годинне голодання. У зразках крові, одержаних з хвостової вени мишей, визначався вміст глюкози глюкозооксидантним методом за допомогою аналізатора "Ексан-Г" (Латвія) (табл. 4).

Встановлено, що цукрознижуюча дія діакамфу та його оптичних ізомерів при одноразовому введенні на протязі 8-годинного періоду спостере-

Таблиця 4

Цукрознижуюча дія діакамфу та його оптичних ізомерів у мишей C57BL/KsJY-db/db з генетично детермінованим ІНЗЦД (n = 5)

№ п/п	Групи	Вихідний рівень глюкози в крові (ммоль/л)	Рівень глюкози в крові після перорального введення сполук, через:			
			2 год.	4 год.	6 год.	8 год.
1	(±)-Діакамф (25 мг/кг)	11,8±0,92	7,3±0,53 p<0,05	5,6±0,41 p<0,05	6,0±0,42 p<0,05	7,4±1,1 p<0,05
2	(-)-Діакамф (25 мг/кг)	12,2±0,84	7,2±0,46 p<0,05	5,8±0,52 p<0,05	6,2±0,48 p<0,05	7,2±0,42 p<0,05
3	(+)-Діакамф (25 мг/кг)	12,0±0,64	8,1±0,21 p<0,05	6,2±0,48 p<0,05	6,4±0,52 p<0,05	7,1±0,56 p<0,05
4	Глібенкламід (5 мг/кг)	13,0±0,46	7,0±0,36 p<0,05	6,9±0,36 p<0,05	7,0±0,45 p<0,05	7,2±0,42 p<0,05

Примітки. p — достовірність у порівнянні з вихідним рівнем, n — кількість тварин.

ження у мишей з генетично детермінованим ІНЗЦД подібна аналогічній дії глібенкламиду.

ВИСНОВКИ

І. Здійснений синтез оптичних ізомерів діакамфу.

2. Виявлено, що синтезовані сполуки проявляють виражену цукрознижуючу активність.

3. Встановлено, що просторова будова оптичних ізомерів діакамфу не впливає на його гіпоглікемічний ефект.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 1439658 СССР. Способ моделирования сахарного диабета / Полторак В.В., Бриндак О.И., Блох К.О. и др. // Открытия. Изобретения. — 1988. — 2. — №43. — С. 244.
2. Заявка до патенту України № 2000010283. (±)-Цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентан-карбонова кислота, яка проявляє цукрознижуючу та антидіабетогенну дію. / Мерзликін С.І., Сидоренко С.В., Черних В.П. та ін. — Заявл.: 18.01.2000.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 2. — Изд. 13-е, новое. — Х.: Торсинг, 1998. — С. 280-282.
4. Полторак В.В., Гладких А.И., Блох К.О. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — Т. 54, №1. — С. 34-37.
5. Полторак В.В., Мерзликін С.І., Гладких О.І. та ін. // Вісник фармації. — 1997. - №1 (15). — С. 81-84.
6. Poltorak V., Gladkikh A., Merzlikin S. // Horm. and Metabolic Res. Abstr. — Athens, Greece, 1995. — Suppl. №1. — P. 182.
7. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. // Can. J. of Physiol. and Pharmacol. — 1994. — Vol. 1. — Suppl. 1. — P. 229.
8. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. // Abstr. XV-th Intern. Diabetes Feder. Congr. — Kobe, Japan, 1994. — P. 107.

УДК 615.015.668.53:547.298

СИНТЕЗ И САХАРОСНИЖАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ ДИАКАМФА

С.И.Мерзликин, А.И.Гладких

Осуществлен синтез и изучена биологическая активность оптических изомеров диакамфа — нового антидиабетического средства. Установлено, что пространственное строение оптических изомеров диакамфа не влияет на его сахароснижающий эффект.

UDC 615.015.668.53:547.298

SYNTHESIS AND SUGARREDUCTIVE ACTIVITY OF DIACAMPH'S OPTICAL ISOMERS

S.I.Merzlikin, A.I.Gladkikh

The synthesis of the optical isomers of Diacamph — a new antidiabetic remedy was carried out and its biological activity was studied. It was established that the structure of Diacamph's optical isomeria doesn't influence on its sugarreductive effect.

Довідник "ВФ"

Вышло из печати руководство

Башура А.Г., Гладух Е.В., Киселева Н. П., Прокопенко Т.С.

Аппаратурные и блок-схемы производства парфюмерно-косметических средств

Х.: Изд-во НФАУ, 2001, 84 с.

Руководство содержит методические рекомендации по организации промышленного производства парфюмерно-косметических средств, типовые блок-схемы и аппаратурные схемы с описанием технологического процесса. Представлены контрольные вопросы по самостоятельному составлению блок-схем производства.

Издание предназначено для самостоятельной работы студентов дневной и заочной формы обучения по специальностям "Технология парфюмерно-косметических средств", "Фармация", "Технология фармацевтических препаратов", а также технологов парфюмерно-косметических предприятий, сотрудников научно-исследовательских учреждений, занимающихся вопросами производства.

Рекомендована д.х.н., професором І.В.Українцем

УДК 615.074:615.214.2:543.544.42:542.61

ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕПОНЕКСУ

В.В.Болотов, І.І.Тернінко

Національна фармацевтична академія України

Розроблена методика ТШХ-скринінгу лепонексу у присутності ряду інших препаратів, які можуть бути використані разом з ним. Визначений ступінь екстракції лепонексу з водних розчинів в залежності від рН середовища.

Лепонекс (клозапін, азалептин, іпрокс) — 8-хлор-11-(4-метил-1-піперазиніл)-5Н-дibenзо(b,e) [1,4]діазепін є нейролептичним засобом з заспокійливою дією, а також з сильним антипсихотичним ефектом [5, 1]. Оскільки препарат приймають протягом тривалого часу, а межа дозволених доз широка (від 25 мг до 600 мг), зафіксовані випадки передозувань та отруєнь [6, 8, 11]. Токсична концентрація препарату для людини складає від 0,8 до 1,3 мг/л [12].

Методи аналізу лепонексу, придатні для хіміко-токсикологічного аналізу, розроблені недостатньо. Одним з методів ідентифікації, який знайшов широке використання у хіміко-токсикологічному аналізі, є метод хроматографії у тонких шарах сорбентів [3, 4, 7]. Зокрема, в судовій токсикології ТШХ використовують як скринінгову систему на невідомому отруту.

Метою нашої роботи було дослідження можливості застосування зазначеної системи щодо лепонексу, а також інших препаратів, які можуть бути присутні разом з ним.

У прийнятій на Україні скринінговій системі використовуються так звані загальні та часткові системи розчинників, окремо для речовин, які потрапляють в “кислий” або “лужний” хлороформний екстракт. В зв'язку з цим ми попередньо вивчили ступінь екстракції лепонексу з водних розчинів в залежності від рН середовища (див. рис.). При цьому було встановлено, що основна кількість лепонексу екстрагується органічними розчинниками при рН 4,0 і більш високому. Тому для досліджуваного препарату ми використовували загальні та часткові системи розчинників, рекомендовані для речовин, що екстрагуються з “лужного” середовища.

Тонким шаром сорбенту були пластинки для ТШХ фірми “Merck” (Silica gel 60F254, Німеччина), які широко використовуються в хіміко-токсикологічному аналізі [10]. Перед використанням

пластинки обробляли 0,1 М розчином калію гідрооксиду в метанолі, висушували та активували нагріванням при температурі 110°C протягом 30 хв.

Зразки лепонексу, які вміщували від 0,2 мкг до 5 мкг речовини та інших препаратів (0,05% розчини в метанолі), наносили на лінію старту на відстані 2 см від краю пластинки. Шлях перебігу розчинників — 8 см. Значення R_f досліджуваних препаратів та склад використаних нами систем розчинників наведені в табл. 1. До загальних систем розчинників, які застосовуються у скринінгу на невідомому отруту, відносяться системи 1 та 2, а до часткових — 3 та 4 (табл. 1). Як речовини-стандарту використовували дипразин та п-нітроанілін.

Для проявлення плям досліджуваних препаратів використовували проявники, вказані в табл. 2. Слід відмітити, що забарвлення плям лепонексу проявниками 2-4 не зникає (навіть після обробки плям 0,1 М розчином натрію тіосульфату) на відміну від плям інших препаратів, забарвлення яких зникає протягом години. Дані табл.2 свідчать про те, що найбільш чутливими для проявлення плям лепонексу є реактиви 2-4. Вони дозволяють визначати його при вмісті 0,2 мкг у плямі. Найбільш вибірковими проявниками плям досліджуваних препаратів є реактиви Ердмана та Форреста, які дають з ними різні забарвлення. Слід також відмітити, що плями лепонексу на відміну від плям інших препаратів проявляються 3% розчином перекису водню після нагрівання при температурі 110°C протягом 10 хвилин. Проявники, рекомендовані в скринінговій системі (розчин нінгідрину та 50% розчин сірчаної кислоти в етанолі), плями лепонексу не проявляють.

Результати хроматографічних досліджень (табл. 1) свідчать про те, що в загальних системах розчинів 1 та 2 плями досліджуваних препаратів мають дуже близькі значення R_f . Схоже ведуть себе досліджувані препарати і в часткових системах 3 та 4. В зв'язку з цим ми вивчили ряд інших систем, серед яких знайдені системи 5, 9, 12 та 14. Останні дозволяють задовільно розділяти досліджувані речовини.

Експериментальна частина

Методика екстрагування лепонексу. У ділительну ліжку вносили 0,9 мл 0,01% розчину лепонексу в

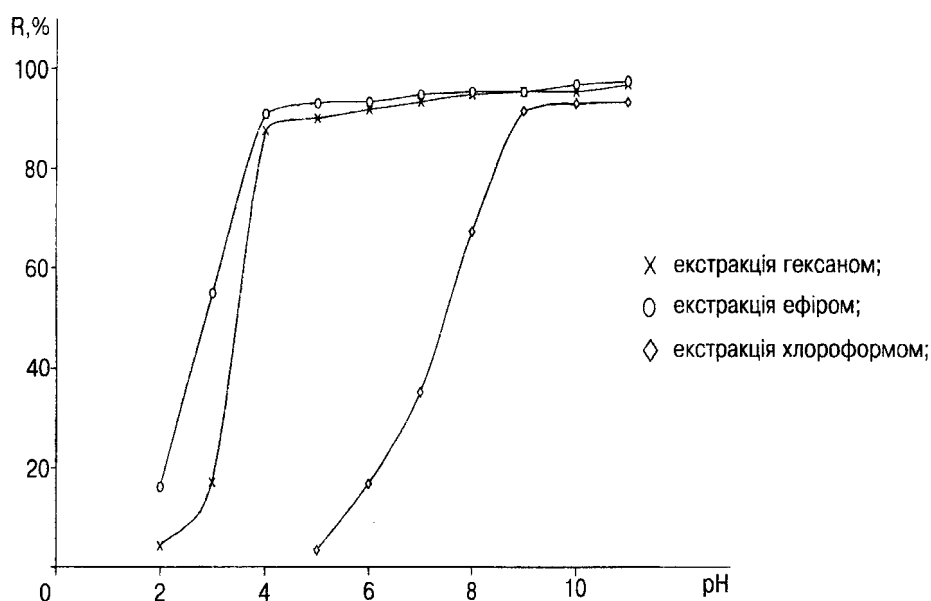


Рис. Залежність ступеня (R, %) екстракції лепонексу від pH середовища.

0,01 М розчині кислоти хлороводневої та 9,1 мл буферного розчину з pH від 2,0 до 10,0 (pH 2,0 підтримували за допомогою розчину HCl, а в інших випадках використовували ацетатний буферний розчин). Додавали 10 мл органічного розчинника (хлороформу, ефіру чи гексану) та струшували на апараті для струшування (інтенсивність — 130 струшувань за хвилину) протягом 5 хвилин.

Залишали для розширювання на 5 хвилин. Шар хлороформу відокремлювали. Концентрацію лепонексу визначали в ньому розробленим нами раніше екстракційно-фотометричним методом [2].

У випадку використання в якості органічного розчинника ефіру чи гексану органічний шар після відокремлення випаровували на водяній бані при температурі 30-40°C, а потім до сухого залиш-

Таблиця 1

Значення Rf досліджуваних препаратів у різних системах розчинників

Система розчинників	Значення Rf					
	лепонексу	аміназину	трифтазину	амітриптиліну	дипразину	п-нітроаніліну
1	0,50	0,57	0,49	0,61	0,59	0,66
2	0,55	0,66	0,56	0,66	0,61	0,68
3	0,45	0,46	0,50	0,49	0,28	-
4	0,66	0,56	0,61	0,57	0,58	-
5	0,44	0,21	0,25	0,21	-	-
6	0,38	0,34	0,45	0,43	-	-
7	0,60	0,55	0,50	0,59	-	-
8	0,50	0,40	0,30	0,40	-	-
9	0,44	0,56	0,36	0,59	-	-
10	0,31	0,52	0,31	0,56	-	-
11	0,37	0,56	0,35	0,55	-	-
12	0,06	0,65	0,49	0,72	-	-
13	0,00	0,030,00	0,05	-	-	-
14	0,05	0,49	0,38	0,54	-	-

Примітка. Системи розчинників: 1 — хлороформ — діоксан — ацетон — 25% розчин аміаку (47,5:45:5:2,5); 2 — толуол — ацетон — етанол — 25% розчин аміаку (45:45:7,5:2,5); 3 — хлороформ — метанол (90:10); 4 — метанол — 25% розчин аміаку (100:1,5); 5 — ацетон — вода (1:1); 6 — бутанол — льодяна оцтова кислота — вода (4:1:5); 7 — етанол — 25% розчин аміаку (100:1,5); 8 — бутанол — ацетон — вода (4:5:1); 9 — етилацетат — ксилол — метанол — 25% розчин аміаку (90:5:5:1,5); 10 — етилацетат — хлороформ — 25% розчин аміаку (85:10:5); 11 — толуол — ацетон — 25% розчин аміаку (50:50:1); 12 — гексан — толуол — діетиламін (75:15:10); 13 — гексан — діетиламін (100:1,5); 14 — циклогексан — толуол — діетиламін (75:15:10).

Таблиця 2

Забарвлення плям досліджуваних препаратів на пластинках для ТШХ після проявлення

Проявники	Забарвлення плям (мінімум, що відкривається, мкг)			
	лепонексу	аміназину	трифазину	амітриптиліну
1	фіолетове (0,5)	голубе	жовте	-
2	червоно-коричневе (0,2)	червоно-коричневе	червоно-коричневе	червоно-коричневе
3	коричневе (0,2)	коричневе	коричневе	коричневе
4	коричневе (0,2)	коричневе	коричневе	коричневе
5	брудно-зелене (1)	малинове	рожеве	-
6	буре, швидко зникає (1)	рожеве	буре	буре
7	оранжеве, з'являється поступово (1)	малинове	рожеве	біле
8	-	рожеве	-	-
9	-	малинове	рожеве	-
10	блідорозове, після нагрівання (0,5)	-	-	-

Примітка. Проявники: 1 — УФ-світло; 2 — реактив Драгендорфа за Мунье; 3 — пари йоду; 4 — 0,3 М розчин міді сульфату та 0,3 М розчин калію йодиду (поєднане обприскування); 5 — реактив Ердмана; 6 — реактив Лібермана; 7 — реактив Форреста; 8 — розчин ніггідрину при нагріванні; 9 — 50% розчин кислоти сірчаної в етанолі; 10 — 3% розчин перекису водню при нагріванні (при температурі 110°C, протягом 10 хвилин); знак (-) — немає забарвлення.

ку додавали 10 мл хлороформу. Визначення концентрації лепонексу в розчині виконували вищезазначеним методом.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика ТШХ-скринінгу лепонексу та ряду інших препаратів, які можуть бути присутні разом з ним, з використанням пластинок

для ТШХ фірми "Merck". Підібрані чутливі проявники.

2. Вивчений ступінь екстракції лепонексу з водних розчинів у залежності від рН середовища. Встановлено, що лепонекс екстрагується органічними розчинниками при рН 4,0 та більш високому, тобто він потрапляє в лужний екстракт.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барштейн Е. И., Гальперина Н. Н. Особенности терапевтического действия лепонекса при периодической шизофрении. — Тр. Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического ин-та. — 1974. — Т. 70. — С. 33-36.
2. Болотов В. В., Тернінко І. І. // Вісник фармації. — 2000. — №4. — С. 11-13.
3. Карташов В. А., Овсянникова В. М., Кудрикова Д. Е. // Судеб.-мед. экспертиза. — 1982. — №3. — С. 39-4.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия. — К.: Вища школа, 1989. — С. 425-432.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1. — Изд. 13-е ; новое. — Х.: Торсинг, 1997. — 560 с.
6. Невинчаний В. И., Вольграм Е. Н. // Судеб.-мед. экспертиза. — 1987. — Т. 30, №2. — С. 59-61.
7. Шмаль Э. Хроматография в тонких слоях. — М.: Мир, 1965. — С. 476-492.
8. Bedry R., Deschamps L., Moore N. // Vet. Hum. Toxicol. — Feb. 41(1). — P. 20-22.
9. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceutical body fluids and post-mortem material. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1223 p.
10. Meeker J. E., Hermann P. W. // J. Anal. Toxicol. — 1992. — Vol. 16. — P. 54-56.
11. Proceedings of the 30-th International Meeting. — October 19-23, 1992. — Fukuoka, Japan / Ed. by Takeaki Nagata; The International Association of Forensic Toxicologists. — 1992. — 1560 p.
12. The Bulletin of The International Association of Forensic Toxicologists. — 1996. — Vol. 26. — №1. — 56 p.

УДК 615.074:615.214.2:543.544.42:542.61

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕПОНЕКСА

В. В. Болотов, И. И. Тернінко

Разработана методика ТСХ-скрининга лепонекса в присутствии ряда других препаратов, которые могут использоваться совместно с ним. Определена степень экстракции лепонекса из водных растворов в зависимости от pH среды. Установлено, что лепонекс экстрагируется органическими растворителями при pH 4,0 и более высоком, т. е. попадает в щелочное извлечение.

UDC 615.074:615.214.2:543.544.42:542.61

APPLICATION OF THE CHROMATOGRAPHY IN THE THIN LAYER SORBENT FOR DETERMINATION OF LEPONEX

V. V. Bolotov, I. I. Terninko

The technique of TLC-scrining of leponex has been worked out at the presence of a number of other preparations, which can be used together with him. The degree of extraction of leponex from the water solutions in dependence on pH of environment has been calculated. It has been established, that leponex may be extracted by organic solvents with pH 4,0 and higher, i. e. it falls in alkaline extract.

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

УДК 543.562:546.81+253.61

ДИНАМІКА ВМІСТУ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ (Cd, Cu, Pb, Fe) У ПРЕПАРАТАХ НА ОСНОВІ КОРЕНЯ ВАЛЕРІАНИ

Т.Я.Врублевська, Н.П.Тамчук, О.І.Соловей, М.П.Воляник

Львівський національний університет імені Івана Франка
Лікарня швидкої допомоги міста Львова

Розроблені методики інверсійно-вольтамперометричного, атомно-абсорбційного та спектрофотометричного визначення вмісту Cu, Pb, Cd, Fe у коренях та кореневищах валеріани медичної, густому екстракті валеріани, настоянці і таблетках з екстрактом валеріани в різних оболонках, виготовлених з однієї серії кореневища валеріани. Показано, що при екстракції 40 % етиловим спиртом з коренів та кореневищ валеріани в густий екстракт валеріани переходить істотна частина токсичних елементів: свинцю та кадмію, що обумовлює необхідність жорсткого вхідного контролю рослинної сировини на вміст важких металів, тоді як в настоянці та таблетках необхідно визначати загальний вміст важких металів (Cd, Cu, Pb, Fe).

Використання препаратів рослинного походження в першу чергу обумовлене їх високою біологічною активністю і комплексною дією на організм. Природні хімічні сполуки справляють меншу негативну дію на організм, ніж їх синтетичні аналоги чи речовини із штучно створеною структурою, що дає можливість використовувати їх при лікуванні хронічних захворювань або у випадку профілактики хвороб [5].

Лікарське використання валеріани відоме з давніх часів. Вже давній енциклопедист Пліній писав про валеріану і вказував на її північне походження. У XVIII столітті валеріана належала до числа найважливіших лікарських засобів і була прийнята всіма фармакопеями Європи. Таке її широке використання вимагає надійного контролю як самої сировини, так і лікарських препаратів з неї. Хімічний склад коренів з кореневищами валеріани дуже складний і може змінюватись у залежності від ботанічної форми валеріани, умов вирощування, екологічного середовища [4].

У цій роботі показана можливість визначення важких металів (Cd, Cu, Pb, Fe) в коренях та кореневищах валеріани лікарської, в настоянці, густому екстракті та таблетках, виготовлених з них, з метою розробки методики аналізу, яка б

увійшла до проекту фармакопейної статті на корені з кореневищами валеріани.

Матеріали та методи

У роботі використовували стандартні розчини плумбуму, кадмію, купруму та феруму з $T = 1,00$ мг/мл, виготовлені з металів 99,99%, їх розчиненням у HNO_3 та HClO_4 (1:1). Розчини меншої концентрації готували розведенням вихідних розчинів дистильованою водою, які використовували у день виготовлення. Усі інші розчини реагентів, необхідних для роботи, готувалися з реактивів марки "х.ч." та "ч.д.а." Кислотність розчинів контролювали рН-метром рН-673М з хлорсрібним електродом порівняння або при потребі за забарвленням універсального індикаторного папірця. Атомно-абсорбційні вимірювання проводилися на спектрометрі ААС-1N (Німеччина). Вимірювання оптичної густини розчинів забарвлених сполук проводили на спектрофотометрі GBC UV/VIS 916 (Австралія). Інверсійні вольтамперограми знімали на полярографі РА-2 (Чехія) у двоелектродній комірці: індикаторний електрод — стаціонарна ртутна крапля з діаметром 0,85 мм, електрод порівняння — хлорсрібний.

Аналізуючи можливі джерела забруднення досліджуваних препаратів, ми встановили, що ними є лікарська сировина — корені з кореневищами валеріани лікарської, які можуть містити як "зв'язані форми", так і механічний бруд, який містить важкі метали. Для прослідкування динаміки руху важких металів в ряду: корінь з кореневищами — настоянка — густий екстракт — таблетки нами самостійно готувались препарати настоянки та густого екстракту за методикою [1], а таблетки готувались з тієї ж партії сировини на Львівському АТ "Галичфарм".

Результати та їх обговорення

Методика мінералізації препаратів. Точну навážку (1–2 г) препарату (подрібнених та розтертих коренів, густого екстракту чи таблеток) поміщали в мірну склянку місткістю 200 мл, додавали 9 мл концентрованої хлорної кислоти і 3 мл концентрованої нітратної кислоти. Склянку накривали годинниковим склом і нагрівали на піщаній бані.

Таблиця

Вміст кадмію, купруму, плюмбуму, феруму в мінералізованих пробах лікарських форм валеріани, n = 5

Елемент, ω, %	Метод	Проба, серія	Об'єкт аналізу, ω, %				
			корінь	екстракт	настоянка	таблетки I*	таблетки II**
Cd, 10 ⁵	IBA	1	3,14	2,28	-	0,54	0,31
		2	3,19	2,18	-	0,49	0,27
	AAM	1	3,02	2,08	-	0,52	0,28
		2	2,99	2,07	-	0,47	0,25
Cu, 10 ³	IBA	1	2,46	1,90	0,095	0,49	0,25
		2	2,39	1,91	0,090	0,51	0,27
	AAM	1	2,36	1,95	0,097	0,48	0,24
		2	2,35	1,95	0,086	0,50	0,22
Pb, 10 ⁴	IBA	1	1,11	0,92	-	0,19	0,12
		2	1,15	0,89	-	0,12	0,08
	AAM	1	1,04	0,98	-	0,20	0,10
		2	1,02	0,99	-	0,13	0,07
Fe, 10 ³	ФМ	1	4,20	3,22	0,30	0,77	0,38
		2	3,95	3,15	0,25	0,70	0,31
	AAC	1	3,35	3,08	0,24	0,70	0,36
		2	3,40	2,95	0,22	0,68	0,29

* з плівковим покриттям,
** з цукровою оболонкою.

Окиснену прозору суміш випаровували до вологих солей. Склянку охолоджували, вологі солі розчиняли у 15-20 мл НСІО₄ (1:10), кількісно перенесли у мірні колби місткістю 50,0 або 100,0 мл (в залежності від маси наважки), фільтруючи через фільтрувальний папір “біла смужка”.

При мінералізації настоянки валеріани відбирали 15 мл її спиртового розчину, поміщали в мірну склянку місткістю 200 мл і випаровували досуха. Склянку охолоджували, додавали 6 мл концентрованої хлорної кислоти і 2 мл концентрованої нітратної кислоти (співвідношення 3:1), нагрівали на піщаній бані. Далі підготовка проби здійснювалась описаним вище способом.

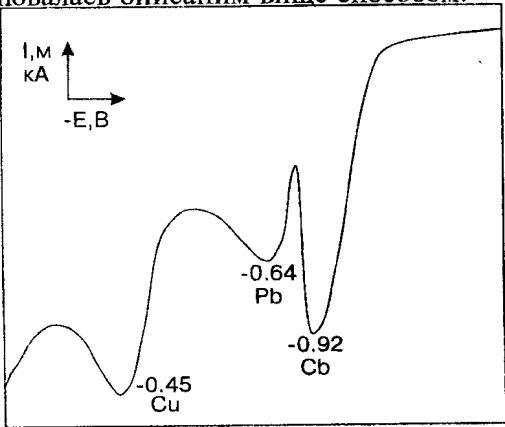


Рис. Інверсійна вольтамперограма анодного розчинення Cu (II), Pb (II) і Cd (II).

Така методика дозволяє достатньо швидко (мокре озолення) окиснити органічні компоненти та перевести мінеральні складові у розчин, в той час як фармакопейна методика [7] тривала, зокрема вона вимагає сульфатного озолення, при якому можливі втрати важких металів при прожарюванні сульфатної золи та її розчиненні.

Нами розроблена методика інверсійно-вольтамперометричного (IBA) визначення Cd, Cu, Pb у розчинах препаратів валеріани, одержаних після їх мінералізації. Важливою характеристикою методу є можливість одночасного визначення декількох елементів з однієї аліквоти розчину препарату, що сприяє експресності методу, а також підвищує відтворюваність результатів аналізу. Метод характеризується високою чутливістю, що особливо цінується при визначенні мікрокількостей важких металів [2]. Запропонована методика дає можливість одночасно визначати вміст Cu²⁺, Pb²⁺, Cd²⁺ з межею визначення відповідно 0,01 мкг/л, 0,01 мкг/л, 2,00 мкг/л. При цьому одержували окремі полярограми анодного розчинення амальгам досліджуваних елементів при їх сумісній присутності при потенціалах -0,45 В, -0,64 В, -0,92 В відповідно (рис.). Як фон використовували аміачний буферний розчин (рН=9). Вплив іонів феруму (III) усували введенням натрію цитрату.

Методика визначення Cd (II), Cu (II), Pb(II). У роботі був використаний електрод у вигляді ртутної краплі, підвішеної на платиновий електрод,

впаяний у скляну трубку. Перевага цього електроду — простота його виготовлення і легка стандартизація розмірів ртутної краплі.

Визначення вмісту важких металів проводили способом добавок. Для цього в колбу місткістю 25 мл поміщали 2-10 мл досліджуваного розчину, додавали по 1,0-3,0 мл стандартних розчинів Cd^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} з концентраціями $1,0 \cdot 10^{-4}$ мг/мл; $5,0 \cdot 10^{-4}$ мг/мл; $1,0 \cdot 10^{-4}$ мг/мл відповідно, 1,0 мл 0,01 моль/л розчину натрію цитрату та 5,0 мл фону. Дистильованою водою доводили об'єм розчину до мітки та перемішували; 15 мл цього розчину переносили в електролітичну чарунку, пропускали протягом 15 хв. азот для видалення кисню; занурювали у розчин електроди та проводили електроліз при перемішуванні при потенціалі -1,1 В упродовж 300 секунд. Час заспокоєння розчину — 30 секунд. Після закінчення електролізу проводили анодне розчинення відповідних амальгам при лінійному зменшенні потенціалу зі швидкістю 10 мВ/с. Одержані результати аналізу наведені у табл.

Для перевірки правильності одержаних результатів нами використаний атомно-абсорбційний метод (ААМ), який останнім часом отримав визнання як фармакопейний метод аналізу. Для атомізації іонів Cd^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{2+} та Fe^{3+} використовували полум'яний метод (полум'я пропан-бутан-повітря). Пломбум визначали за поглинанням резонансного випромінювання — 217,0 нм, кадмій — 228,8 нм, купрум — 324,8 нм, ферум — 248,3 нм. Джерелом характеристичного випромінювання служить лампа з порожнистим катодом. Визначення вмісту важких металів проводили способом добавок з метою усунення впливу матричного ефекту, який може проявлятися у неселективному поглинанні.

Методика визначення Cd (II), Cu (II), Pb (II), Fe (II,III). Аліквотну частину досліджуваного розчину (20 мл) переносили у мірну колбу об'ємом 25 мл, додавали певний об'єм стандартних розчинів металів, які визначали. Величину добавки розраховували за умови, щоб аналітичний сигнал добавки був приблизно рівний сигналу визначуваного елемента, об'єм розчину доводили до мітки дистильованою водою і фотометрували. Одержані дані атомно-абсорбційного визначення важких металів наведені у табл.

У зв'язку з тим, що ферум кількісно неможливо визначити методом амальгамної полярографії, правильність його визначення перевіряли за відомою

фотометричною методикою (ФМ) [6] з використанням 1,10-фенантроліну.

Методика визначення Fe (II,III). До аліквоти (5-10 мл) слабкокислого досліджуваного розчину додавали 2 мл 10% розчину гідроксиламіну для відновлення Fe (III) до Fe (II) та 5 мл 10% розчину натрію цитрату до pH=6 (контролювали універсальним індикаторним папером), переносили у мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 5,0 мл 0,25% 1,10-фенантроліну, доводили до мітки дистильованою водою. Вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі в кюветах з $l=1,0$ см; як розчин порівняння використовували "холосту пробу". Максимум поглинання комплексу спостерігався при $\lambda=512$ нм. Визначення проводили способом градуювального графіка (див. табл.)

ВИСНОВКИ

Розроблені нові методики визначення вмісту важких металів. Одержані результати добре узгоджуються, тому запропоновані методики можуть бути використані для аналізу лікарських препаратів на вміст Cd (II), Cu (II), Pb (II), Fe (II,III). Тривалість аналізів з попередньою підготовкою проби — 2-3 години, а одного серійного аналізу — 15-45 хвилин. Методики вигідно відрізняються простотою виконання та селективністю, характеризуються високою відтворюваністю результатів аналізу ($S_r = 0,02-0,05$).

Встановлено, що у коренях з кореневищами валеріани лікарської виявлені Cd — $10^{-5}\%$, Cu — $10^{-3}\%$, Pb — $10^{-4}\%$, Fe — $10^{-3}\%$. У густому екстракті валеріани знайдені важкі метали в кількостях дещо нижчих, ніж у сировині, що можна пояснити переходом неорганічних форм іонів металів з коренів у настій (40% спиртовим розчином), а потім в екстракт; згідно з технологією з 3,6 кг коренів отримують 1 кг екстракту, що зумовлює самочинне концентрування іонів важких металів в екстракті. У настоянках, отриманих з цих же серій сировини, Pb і Cd не виявлені, Cu знайдений у кількості близько $10^{-4}\%$, Fe — в межах $10^{-4}\%$, тобто 70% етиловим спиртом вилучуються лише іони металів, які зв'язані з органічними речовинами в рослині, а такими є купрум і ферум. Вміст важких металів у таблетках різний, що пояснюється середньою масою таблетки (з плівковим покриттям і цукровою оболонкою), хоча доза екстракту однакова — 0,02 г на одну таблетку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аничков В.С., Беленький М.Л. Учебник фармакологии. — М.: Медицина, 1989. — 472 с.
2. Бабич Г.А., Кисиль Е.П. // Журн. аналит. хим. — 1996. — Т. 51, №5. — С. 470-485.
3. Василечко В.О., Гришук Г.В., Лебединець Л.О. // Вісник Львів. ун-ту. — 1999. — Вип. 38. — С. 98-103.
4. Гаммерман А.Ф. Лекарственные растения. / Растения-целители. — М.: Высш. шк., 1990. — 544 с.
5. Гринкевич Н.И., Даладина И.А., Ермакова В.А. Лекарственные растения. / Справочное пособие. — М.: Высш. шк., 1991. — 398 с.

6. Марченко З. *Фотометрическое определение элементов*. — М.: Мир, 1971. — 502 с.
7. *Физико-химические методы исследования и анализа биологических объектов и других технических материалов*. / Под. ред. С.И.Папко. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981. — 136 с.

УДК 543.562:546.81+253.61

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ (Cd, Cu, Pb, Fe) В ПРЕПАРАТАХ НА ОСНОВЕ КОРНЕВИЩА ВАЛЕРИАНЫ

Т.Я.Врублевская, Н.П.Тамчук, О.И.Соловей, М.П.Волянык
Разработаны методики инверсионно-вольтамперометрического, атомно- абсорбционного и спектрофотометрического определения содержания Cd, Cu, Pb, Fe в корнях и корневищах валерианы медицинской, густом экстракте валерианы, настойке и таблетках. Предложено методику минерализации проб препаратов растительного происхождения. Установлено, что определение Cd и Pb является необходимым в корнях валерианы и густом экстракте, тогда как в настойке и таблетках необходимо определить общее содержание тяжелых металлов.

UDC 543.562:546.81+253.61

THE DYNAMICS OF CONTENT OF HEAVY METALS (Cd, Cu, Pb, Fe) IN PREPARATIONS BASED IN VALERIANA OFFICINALE ROOTS

T.Ya.Vrublevskaya, N.P.Tamchuk, O.I.Solovey, M.P.Volyanyk
Inversion — voltamperometric, atomic and absorption and spectrophotometric methods of content determination of Cd, Cu, Pb, Fe in valeriana officinales roots, dense extract, injection and tablets have been determined. The mineralization methods of the medical preparations samples of the vegetable origin have been suggested. It has been established that the determination of Cd and Pb is necessary in the roots of valeriana officinales and in dense extract while it is necessary to determine in tincture and in tablets the general content of heavy metals.

Довідник "ВФ"

22 жовтня 2001 року в приміщенні ХАТОБу відбулись урочистості з підведення підсумків обласного конкурсу **"Вища школа Харківщини — кращі імена"**, присвяченого 10-й річниці незалежності України. Традиційний конкурс проводиться Управлінням освіти та науки Харківської облдержадміністрації. З привітаннями до учасників конкурсу звернулись **В.М.Тягло** — голова Обласної ради народних депутатів, **В.А.Шумілін** — заступник голови Харківської облдержадміністрації, **О.Л.Сидоренко** — начальник Управління освіти та науки Харківської облдержадміністрації. У виступах зазначались досягнення вищої школи Харківщини за 10 років незалежності України.

1991 р. — Створені перші навчально-науково-виробничі комплекси на базі вищих навчальних закладів ("Фотон" — Харківський інститут радіоелектроніки, "Машинобудівник" — Харківський політехнічний університет, "Комунальник" — Харківський інститут інженерів комунального будівництва); — засновано перший приватний вищий навчальний заклад — Харківський гуманітарний інститут "Народна українська академія".

1992 р. — Створені перші ліцеї при вищих навчальних закладах: Харківському державному університеті та Художньо-промислового інституті.

1995 р. — Отримала статус національного вищого навчального закладу Юридична академія ім. Ярослава Мудрого;

— створено Харківське територіальне відділення Малої академії наук і наукових товариств учнів України.

1996 р. — Започатковані обласні конкурси-захисти науково-дослідних робіт учнів — членів МАН.

1997 р. — Президентом України Л.Д.Кучмою відкрите Харківське обласне вище гуманітарне училище; — п'ять вищих навчальних закладів України I-II рівня акредитації увійшли до складу університетів та академій.

1998 р. — Започатковано проведення регіональних виставок наукових ідей і розробок учених вищих навчальних закладів та науковців.

1999 р. — Отримали статус національних вищих навчальних закладів Українська фармацевтична академія та Харківський державний університет ім. В.Н.Каразіна;

— започаткований щорічний обласний конкурс "Вища школа Харківщини — кращі імена";

— встановлені іменні стипендії сиротам-першокурсникам, що вступили до вищих навчальних закладів.

2000 р. — Отримали статус національних вищих навчальних закладів Харківський технічний університет "ХПІ" та Державний аерокосмічний університет ім. М.Є.Жуковського "ХАІ";

— здійснений найбільший набір студентів до вищих навчальних закладів (понад 45 тисяч).

2001 р. — Національна юридична академія ім. Ярослава Мудрого отримала статус самоврядного автономного державного вищого навчального закладу;

— отримали статус національних вищих навчальних закладів Університет внутрішніх справ, Технічний університет радіоелектроніки, Автодорожний технічний університет;

— надано новий статус таким вищим навчальним закладам: Харківській державній зооветеринарній академії, Харківській державній академії дизайну і мистецтв, Українській державній академії залізничного транспорту, Харківській державній академії фізичної культури.

Дипломантом конкурсу у номінації "Завідувач кафедри" став Тихонов Олександр Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор Національної фармацевтичної академії України, заслужений діяч науки і техніки України.

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

УДК 615.065:547.728:54.062

ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГАЛІДОРУ

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

Національна фармацевтична академія України

Розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення галідору за реакцією утворення іонного асоціату препарату з кислотним азобарвником — похідним теофілідину. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера у межах концентрацій від 10 до 100 мкг галідору у досліджуваній пробі при відносній помилці визначення $\pm 2,64\%$. Математична залежність оптичної густини (А) забарвлених розчинів від концентрації (х) галідору у пробі описується рівнянням: $A=0,011084x$.

Галідор (бенциклану фумарат) — 1-бензил-1-(3-диметиламінопропокси)-циклопентану фумарат є міотропним спазмолітиком, який знайшов застосування у сучасній медицині при фармакотерапії багатьох захворювань, викликаних спазмами гладких м'язів [7]. Встановлена токсична дія галідору [1], при деяких умовах вказаний препарат може бути причиною отруєння [8].

Слід зазначити, що кількість отруєнь препаратами спазмолітичної дії за останній час дещо зросла [5]. Оскільки клінічна картина отруєнь спазмолітиками, зокрема галідором, не характерна, важливе значення для встановлення причини інтоксикації мають результати хіміко-токсикологічного дослідження. При цьому необхідним етапом є кількісний аналіз біологічних об'єктів (крові, сечі, органів трупа) на вміст в них токсичних речовин ендogenousного характеру [10].

Методи кількісного визначення галідору, придатні для дослідження біологічного матеріалу на вказаний препарат, розроблені не в повній мірі. При дослідженні біологічних об'єктів виникає необхідність визначення дуже малих кількостей лікарських речовин, часто у присутності домішок, які заважають проведенню аналізу. Тому методи, які використовують для досліджень, повинні бути високочутливими та по можливості специфічними.

При виконанні хіміко-токсикологічних досліджень широке застосування знайшли спектральні методи: УФ-спектрофотометрія та фотоколориметрія, зокрема, екстракційна фотометрія [4, 11].

Метод УФ-спектрофотометрії для кількісного визначення галідору застосувати не можна, тому що вказаний препарат не має характерного поглинання у межах довжин хвиль від 200 до 400 нм [9].

Екстракційна фотометрія відзначається високою чутливістю і простотою, а також дозволяє проводити визначення токсичних речовин у присутності деякої кількості домішок з біологічних об'єктів [2]. Для галідору розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення, заснована на реакції утворення іонних асоціатів препарату з гексатіоціанатомолібдатом (V) калію [9]. Однак зазначена методика виявилась недостатньо чутливою (250 мкг у 30 мл кінцевого об'єму).

Метою нашого дослідження була розробка чутливої методики екстракційно-фотометричного визначення галідору на основі реакції утворення іонного асоціату препарату з кислотним азобарвником — похідним теофілідину, який за хімічною будовою є 4-метиламіно-5-метилкарбамоїлімідазол-2-азо-4'-бензолсульфокислотою [3].

Експериментальна частина

Як реагент використовували 0,1% розчин азобарвника у воді. Було встановлено, що при рН водного середовища в межах 2,8-9,0 сам азобарвник не екстрагується хлороформом. Для створення необхідних значень рН використовували універсальну буферну суміш Бріттона-Робінсона [6]. З галідором азобарвник утворює іонні асоціати, які екстрагуються хлороформом при рН 2,8-3,1. Інтенсивність рожевого забарвлення іонних асоціатів у хлороформі виявилась низькою. У зв'язку з цим ми прагнули підвищити чутливість методу шляхом руйнування іонного асоціату за допомогою ацетатного буферного розчину з рН 6, що вміщує 0,1% сульфату міді (II). Значення рН буферного розчину обрано за умови, що при цьому комплексоутворення сягає максимуму. При струшуванні хлороформного розчину іонного асоціату зі вказаним буферним розчином водний шар набуває інтенсивного рожевого забарвлення, що пов'язано з реекстракцією азобарвника і утворенням його комплексу з іонами міді (II) [3].

При визначенні оптичної густини забарвлених розчинів використовували світлофільтр з λ_{ef} 540 \pm 10 нм (фотоколориметр КФК-2). Для розрахунку вмісту галідору в досліджуваних розчинах використовували калібрувальний графік.

Методика побудови калібрувального графіка. Для побудови калібрувального графіка використовували стандартний водний розчин галідору, який вміщував 100 мкг препарату в 1 мл.

Таблиця

Результати екстракційно-фотометричного визначення галідору, розраховані за допомогою калібрувального графіка (середнє з п'яти визначень)

Взято галідору, мкг	Оптична густина	Знайдено галідору		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
10	0,10	10	100,0	$\bar{X} = 101,0$
20	0,22	21	105,0	$S = 2,54$
30	0,34	31	103,3	$S_x = 1,04$
60	0,67	60	100,0	$\Delta X = 2,67$
80	0,88	79	98,75	$\epsilon = 2,64$
100	1,11	99	99,0	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 101,0 \pm 2,64$

У ділильні лійки вносили по 3,5 мл універсальної буферної суміші Бріттона-Робінсона (рН 3,0) по 0,1; 0,2; 0,3; 0,6; 0,8 та 1,0 мл стандартного розчину галідору у воді, по 2,5 мл 0,1% розчину азобарвника. Вміст ділильних лійок доводили дистильованою водою до загального об'єму 7 мл, додавали 15 мл хлороформу і струшували на протязі 5 хв., а потім залишали для розділу фаз на 5 хв. Відкидаючи перші з хлороформних витяжок (близько 0,5-1,0 мл), відокремлювали їх по 14 мл і переносили до ділильних лійок, які вмішували по 10 мл 0,1% розчину сульфату міді (II) в ацетатному буферному розчині (рН 6). Ділильні лійки струшували протягом 3 хв., залишали на 5 хв. для розділу фаз. Оптичну густина водного шару вимірювали на фотоколориметрі КФК-2 (світлофільтр з λ 540 \pm 10 нм; товщина шару рідини — 20 мм; розчином порівняння був ацетатний буферний розчин, який вміщував 0,1% сульфату міді (II)).

Результати та їх обговорення

Результати кількісного визначення галідору в розчинах, розраховані за допомогою калібрувального графіка, наведені в таблиці.

Було встановлено, що світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера у межах концентрацій від 10 до 100 мкг галідору у 10 мл кінцевого об'єму. Як видно з

наведених у таблиці даних, відносна помилка визначення середнього результату складає $\pm 2,64\%$.

За методом регресійного аналізу була встановлена математична залежність оптичної густини (А) забарвлених розчинів від концентрації (х) галідору у пробі, яку можна описати за допомогою рівняння: $A=0,011084x$.

За методом ізомольарних серій було встановлено, що галідор утворює іонні асоціати з азобарвником — похідним теофілідину у співвідношенні 1:1.

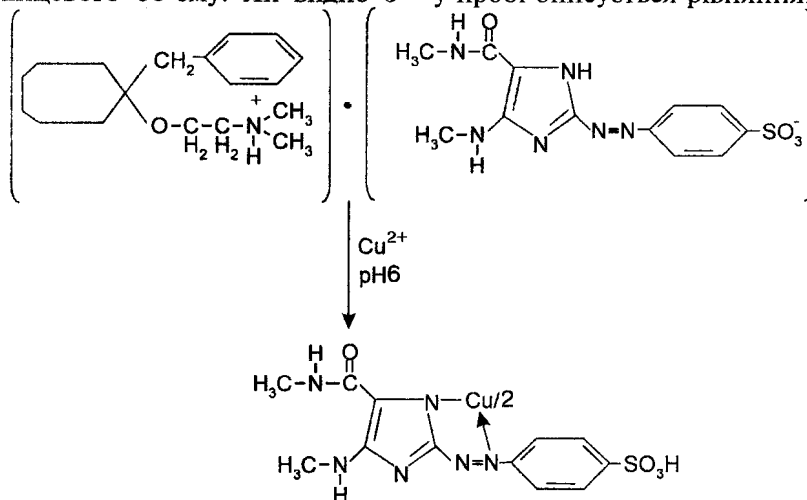
Процес утворення іонного асоціату галідору з азобарвником-похідним теофілідину та подальшого руйнування асоціату можна представити за схемою.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення галідору на основі реакції утворення іонного асоціату з азобарвником — похідним теофілідину.

2. Встановлено, що світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера у межах концентрацій від 10 до 100 мкг галідору у досліджуваній пробі, а відносна помилка визначення складає 2,64%.

3. Математична залежність оптичної густини (А) забарвлених розчинів від концентрації (х) галідору у пробі описується рівнянням: $A=0,011084x$.



Схема

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоус А.М., Лемешко В.В., Ясайтис А.А. // Биохимия. — 1976. — Т. 41, вып. 5. — С. 881-885.
2. Болотов В.В., Баюрка С.В., Карпушина С.А. // Клінічна фармація. — 1997. — Т.1, № 1. — С. 100-103.
3. Болотов В.В., Холин Ю.В., Джуманазаров А.А., Онов А.О. // Журн. неорган. химии. — 1995. — Т.40, №3. — С. 492-495.
4. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища школа, 1995. — 423 с.
5. Круть М.И., Зарафьянц Г.Н. // Суд.-мед. экспертиза. — 1991. — №3 — С. 36-38.
6. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. — М.: Химия, 1962. — 288 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей в 2-х частях. — Х.: Торсинг, 1997. — Т.1. — С. 435.
8. Серегов И.Н., Мальцева А.А. // Здравоохранение Белоруссии. — 1976. — №2. — С. 79-80.
9. Ушбаев К.У. Химико-токсикологическое исследование препаратов спазмолитического действия и их метаболизм: Дисс. ... д-ра фарм. наук. — Алма-Ата, 1983. — 296 с.
10. Clarkes's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. 2-nd Edit. — London: The pharmaceutical press, 1986. — 1223 p.
11. Iatlow P. // Am.J.Med.Technol. — 1973. — Vol. 39. — P. 104.

УДК 615.065:547.728:54.062

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЛИДОРА

С.В.Баюрка, В.В.Болотов, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь, Е.А.Мамина

Разработана методика экстракционно-фотометрического определения галидора по реакции образования ионного ассоциата препарата с кислотным азокрасителем — производным теофиллидина. Светопоглощение окрашенных растворов подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 10 до 100 мкг галидора в исследуемой пробе при относительной ошибке определения $\pm 2,64\%$. Математическая зависимость оптической плотности (А) окрашенных растворов от концентрации (х) галидора в пробе описывается уравнением: $A=0,011084x$.

UDC 615.065:547.728:54.062

EXTRACTION-PHOTOMETRIC DETERMINATION OF GALIDOR

S.V.Bayurka, V.V.Bolotov, S.A.Karpushina, V.S.Bondar, Ye.A.Mamina

The method of extraction-photometric determination of galidor has been developed. It is based on the reaction of the preparation with acid azocolourant, which is derivative of theophyllidine. Light-absorption of the coloured solutions is subjected to the relationship of Buger-Lambert-Bere in concentration bounds of galidor from 10 to 100 mkg in studied probe with the relative error of the determination $\pm 2,64\%$. The mathematical dependence of optical density (A) of coloured solutions upon concentration (x) of galidor in probe has been described by the equation: $A=0,011084x$.

Довідник "ВФ"

Х ювілейна Міжнародна спеціалізована виставка "Охорона здоров'я — 2001" проходила під егідою Міністерства охорони здоров'я за підтримки Кабінету Міністрів України. Відкриття її було призначено на 29 жовтня поточного року.

Відкрив виставку *віце-прем'єр-міністр України В.Семиноженко*. Він зачитав послання *Президента України Л.Кучми* організаторам, учасникам і гостям виставки.

Ця виставка вважається найбільшою в Україні, а нинішня особлива — ювілейна. На ній представлені новітні досягнення 250 провідних вітчизняних та зарубіжних компаній, де фахівці та організатори системи охорони здоров'я мають змогу поспілкуватися, обмінятися досвідом, встановити взаємовигідні ділові контакти у цій винятково важливій галузі.

До присутніх звернувся *Міністр охорони здоров'я України В.Москаленко*. Він акцентував увагу на тому, що система охорони здоров'я в незалежній Україні була визначена одним з пріоритетних напрямків діяльності, "оскільки в служінні людині, задоволенні її матеріальних і духовних потреб бачимо сенс влади, обраної народом".

Протягом 7-9 років постійними учасниками виставки є близько 40 компаній, серед яких *АВД, БІОМЕД, БОФУР ІПСЕН ІНТЕРНАСЬОНАЛЬ, СІМЕНС, УКРМЕДПРОМ, ПФАЙЗЕР* та ін., а також українські заводи-виробники: *Державне Київське підприємство по виробництву бактерійних препаратів "Біофарма", НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод" (Київ), "Галичфарм" (Львів), ВАТ "Гемопласт" (Білгород-Дністровський), ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця" (Київ), ВАТ "Фармацевтична фірма "Здоров'я" (Харків), ВАТ "Київмедпрепарат", ЗАТ "ЕОФ "Креома-фарм" (Київ), ВАТ "Ліктрави" (Житомир), ОП "Дуганський хіміко-фармацевтичний завод", ТОВ "Нутрімед" (Київ), компанія "Стиролбіофарм" ВАТ "Концерн "Стирол" (Горлівка), ДП "Біостимулятор" (Одеса), Дослідний завод ДНЦЛЗ (Харків), ДФП "Здоров'я народу" (Харків), ЗАТ "Індар" (Київ), ДП "Львівдіалік", ВАТ "Фармак" (Київ), ЗАТ "Фармація-2000" (Київ), ВАТ "ХФЗ "Красная звезда" (Харків).*

Цього року на виставі вдруге був представлений стенд швейцарської фірми "SYMA", ексклюзивним дистрибутором якої є компанія "ЗовнішЕкспоБізнес".

У дні роботи виставки пройшло святкування 95-річчя фармацевтичного заводу "Галичфарм", який вперше на цьому міжнародному форумі демонстрував свої досягнення.

Виставка відкрила нові можливості для українських виробників ліків і сприятиме розвитку цієї галузі в Україні, а через рік ми познайомимося з її новими здобутками.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.453.2:661.183.1.:547.562:638.17.(001.8)

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИСИПКИ З НАСТОЙКОЮ ПРОПОЛІСУ І СТРЕПТОЦИДОМ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ “ПРОПОЦИД”

О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, Т.В.Жукова

Національна фармацевтична академія України

Досліджені фізико-хімічні і технологічні властивості присипки з настойкою прополісу і стрептоцидом. Проведено якісний аналіз фенольних сполук препарату хроматографічними методами. Встановлено, що якісні показники розробленої присипки не змінюються, і препарат залишається стабільним у процесі зберігання в звичайних умовах протягом 12 місяців.

Продукти бджільництва, зокрема прополіс і його препарати, виявляють широкий спектр терапевтичної дії (антимікробну, протизапальну, протівірусну, капіляроукріплюючу, ранозагоюючу) разом з відсутністю або мінімальною кількістю проявів побічних ефектів навіть при довготривалому лікуванні. З літературних джерел відомо про вміст у хімічному складі прополісу біологічно активних речовин (БАР), які відносяться до різних класів хімічних сполук (фенолкарбонові кислоти, смоли, флавоноїди, флавонони, флавоноли, похідні коричної кислоти та ін.) [7, 12, 13, 14]. Перспективним класом у фармакологічному відношенні є фенольні сполуки, під дією яких ефективно послаблюється і усувається ексудативний компонент запалення, що пояснюється мембраностабілізуючою і мембраноукріплюючою дією фенолів, а також здатністю їх мобілізувати в організмі власні механізми гомеостазу. Протизапальна і репаративна активність проявляється за рахунок утворення нерозчинних комплексних сполук з білками шкіри і слизової оболонки (альбумінатів). Осаджені білки утворюють тонку плівку на поверхні пошкоджених тканин, забезпечуючи тим самим захист чутливих нервових закінчень від подразнюючої дії продуктів розпаду і як наслідок пом'якшуючи больові відчуття. Крім того фенольні сполуки прополісу сприяють звуженню патологічно розширених кровоносних судин, послаблюючи ексудативну фазу запального процесу [7, 13, 14, 15].

З метою створення нових вітчизняних препаратів на основі продуктів бджільництва та розширення асортименту засобів для лікування захворювань і пошкоджень шкіри нами проводяться дослідження з розробки присипки під умовною назвою “Пропоцид”. В якості діючих речовин до складу присипки входять настойка прополісу 10% [3, 5, 7, 8, 9] та стрептоцид [2, 3, 5]. Клінічними проявами терапевтичного ефекту при місцевому застосуванні настойки прополісу є зменшення ступеня запалення, очищення ранової поверхні від некротичних мас, стимуляція грануляцій одночасно з гальмуванням їх надлишку, скорочення термінів розсмоктування інфільтратів. Настойка прополісу виявляє кровоспинну і ранозагоюючу дію при пошкодженнях шкіри, навіть більш значну, ніж спиртові розчини йоду, які застосовуються традиційно для обробки ран. Загоєння оброблених настойкою ран прискорюється майже вдвічі. При цьому не виникає появи резистентності мікроорганізмів [7, 13, 14]. Сульфаніламід є препаратами відносно широкого спектра і бактеріостатичного типу дії, виявляють хіміотерапевтичну активність при інфекціях, викликаних грам-позитивними і грам-негативними мікроорганізмами. Стрептоцид за часом виділення з організму є препаратом відносно короткої дії. Місцево застосовується у якості антимікробного засобу для лікування і профілактики ранової інфекції. Стрептоцид порушує процес асиміляції мікробною клітиною “ростових факторів” — фолієвої кислоти та подібних до неї речовин, у склад яких входить пара-амінобензойна кислота (ПАБК). Подібність хімічної структури сульфаніламідів та ПАБК дозволяє їм конкурувати з кислотою, що блокує біохімічні системи, призначені для зв'язування ПАБК, і тим самим порушується обмін речовин, призупиняється ріст і розмноження мікроорганізмів. Стрептоцид виявляє антимікробну дію по

Фізико-технологічні властивості експериментальних зразків присипки

Показники	Зразок №1 Магнію карбонату осн. 30,0, Тальку 18,0, Стрептоциду 2,0, Наст. прополісу 6 мл	Зразок №2 Цинку окису 10,0, Тальку 34,0, Аеросилу 1,0, Стрептоциду 5,0, Наст. прополісу 12 мл	Зразок №3 Магнію карбонату осн. 43,5, Аеросилу 2,2, Стрептоциду 2,0, Наст. прополісу 18 мл	Зразок №4 Тальку 25,0, Стрептоциду 4,3, Наст. прополісу 15 мл	Присипка "Дитяча" (Луганський ХФЗ)	"Puder propolisowy 3%" ("Aripol-Farma", Польща)
Сипкість, г/сек	2,30±0,03	1,4±0,04	2,95±0,03	1,61±0,03	0,40±0,05	0,43±0,03
Насипна маса, г/см ³	0,50±0,03	0,83±0,02	0,63±0,03	0,64±0,03	1,11±0,03	0,83±0,02
Кут природного відкосу	41±1	41±1	40±1	39±2	39±2	39±1
Втрата ваги при висушуванні, %	2,43±0,04	0,26±0,05	0,78±0,04	0,39±0,05	1,49±0,05	0,76±0,04
Вологопоглинання, %	2,97±0,10	0,39±0,05	3,45±0,10	0,52±0,10	1,68±0,10	0,93±0,10

Примітка: отримані дані є середнім результатом п'яти визначень

відношенню до великої кількості різновидів збудників: стрептокока, протей, кишкової, дизентерійної інфекції, паличок сибірської виразки та дифтерії, збудників трахоми, пахового лімфогранулематозу та інших. Показаннями до призначення стрептоциду є різні інфекційні захворювання, а також профілактика і лікування ранових інфекцій (ран, виразок, тріщин, опіків), інфекційних захворювань шкіри [3, 5, 6].

Розроблена присипка повинна забезпечувати при застосуванні для місцевої терапії гнійно-некротичних процесів пригнічення інфекції, нормалізацію місцевого гомеостазу, активацію відторгнення некротизованих тканин, адсорбцію токсичного ексудату рани та зменшення больового синдрому і стимуляцію ранозагоєння. Лікарська форма у вигляді присипки дає можливість безболісного нанесення лікувальних речовин на поверхню відкритих ран, а також інфікованих

опіків I-II ступеня, коли немає глибоких пошкоджень тканин, рівномірно розподіляючись по поверхні, забезпечуючи адсорбування ексудату і вивільнення лікувальних речовин. Наша присипка може бути також рекомендована у дитячій дерматологічній практиці для лікування "пелюшкових" дерматитів, опріlostей, запалень шкірних складок з проявами гіперемії та набряку. До того ж прополіс, який входить до складу присипки, виявляє протисвербіжну та анестезуючу дію, що є доречною перевагою його застосування при лікуванні вищеназваних патологій.

З метою теоретичного обґрунтування складу і технології присипки з настійкою прополісу і стрептоцидом нами проводилося вивчення фізико-технологічних властивостей діючих і допоміжних речовин і десяти виготовлених дослідних зразків препарату, різних за складом і співвідношенням інгредієнтів.

Матеріали та методи

У цій роботі узагальнені результати вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей розроблюваного препарату під умовною назвою "Пропоцид". Об'єктами досліджень були лабораторні зразки присипки з різним складом і співвідношенням інгредієнтів. Визначалися такі показники: органолептичні, технологічні (сипкість, кут природного відкосу, насипна маса, втрата ваги при висушуванні, вологопоглинання), якісне визначення фенольних сполук, стабільність у процесі зберігання. При дослідженні названих параметрів нами були використані загальноприйняті методики органолептичних, технологічних, фізико-хімічних досліджень, які дають змогу оцінити якість присипки на основі отриманих даних [1, 2, 4, 10, 11, 12].

За результатами проведених попередніх досліджень фізико-технологічних показників нами були відібрані для подальшого вивчення чотири зразки:

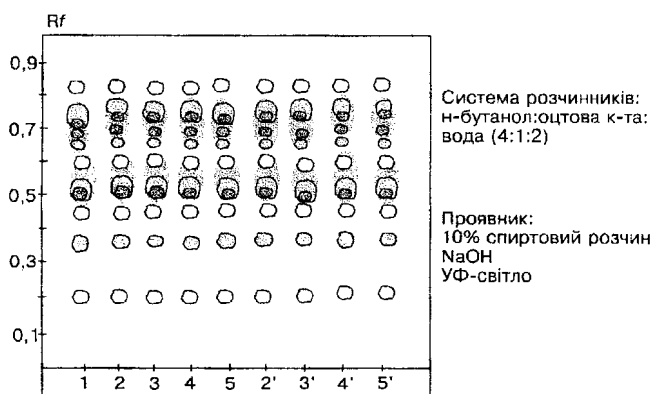


Рис. 1. Схема висхідної паперової хроматограми водно-спиртового вилучення з присипки. 1 — настійка прополісу; 2, 3, 4, 5 — водно-спиртові вилучення з зразків присипки №1, 2, 3, 4 відповідно; 2', 3', 4', 5' — водно-спиртові вилучення зі зразків присипки №1, 2, 3, 4 через 12 місяців зберігання у банках жовтогогарячого скла з нагвинчуваними кришками.

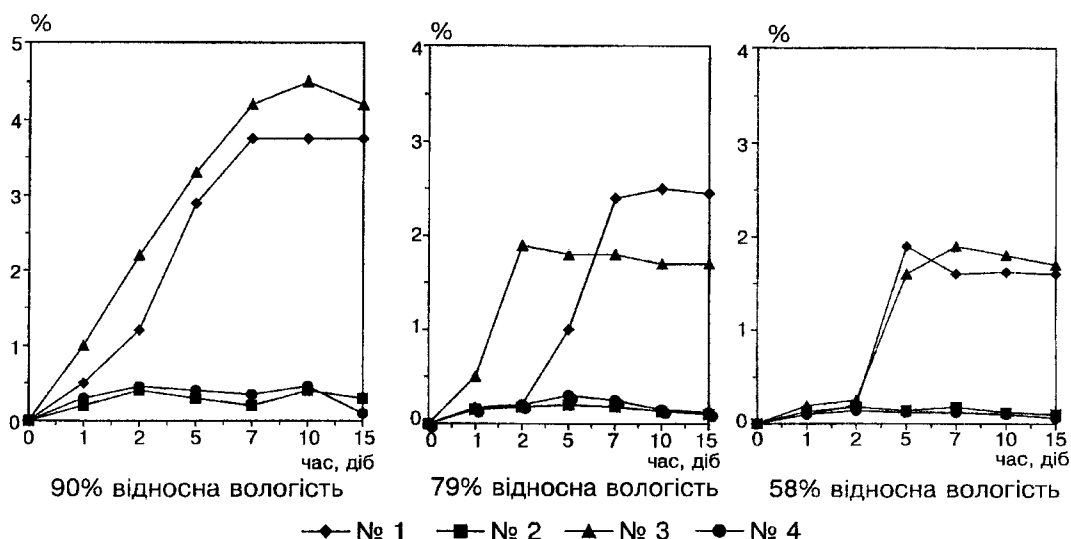


Рис. 2. Дослідження вологопоглинання зразків присипки.

№3, 5, 6, 9 (далі — №1, 2, 3, 4) з виготовлених десяти. У відібраних зразках визначали додатково вологопоглинання.

Результати та їх обговорення

При вивченні фізико-технологічних показників нами була виявлена невисока сипкість препарату, проте значно вища, ніж у препаратів порівняння — присипки “Дитячої” (вітчизняного виробництва) і присипки “Puder propolisowy 3%” (виробництва Польщі). Включення до складу препарату цинку окису знижує показники сипкості, а магнію карбонату та аеросилу — підвищує їх. Вища сипкість присипки сприяє більш рівномірному розподілу по поверхні при обробці рани чи пошкодженої шкіри (опіків, пролежнів, опрілостей).

У табл. 1 наведені результати вивчення фізико-технологічних властивостей лабораторних зразків, виконаного за загальноприйнятими методиками [1, 2, 4].

З літературних джерел відомо про вміст у складі прополісу біологічно активних речовин фенольної природи. Вивчення хімічного складу препарату проводилося при використанні хроматографічних методів і реакцій тотожності для виявлення фенольних сполук і стрептоциду (кольорових і реакцій осадження). Для проведення якісного аналізу брали водно-спиртові вилучення з присипки: свіжовиготовленої і далі через кожні три місяці зберігання у банках з жовтогарячого скла з нагвинчуваними кришками. Наявність у складі присипки допоміжних речовин не заважає проведенню якісних реакцій на основні діючі речовини. Для виявлення фенольних сполук застосовувалися такі реакції справжності:

- ціанідинову пробу (Bryant, 1950): до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%) додавали 3-4 краплі хлористоводневої кислоти, 2 мл октанолу і 2-3 крупинки магнієвої стружки. Через 1-2 хвилини суміш розводили 2 мл води і збовтували. Спосте-

рігали забарвлення октанольного шару у темно-рожевий колір;

- з розчином заліза окисного хлориду: до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%) додавали 2-3 краплі 10% розчину заліза окисного хлориду і спостерігали появу буро-зеленого забарвлення, яке свідчить про присутність флавоноїдів з вільною гідроксильною групою у фенольному кільці;
- з нейтральним розчином ацетату свинцю: до 2 мл спиртового вилучення з присипки (95% спиртом етиловим) додавали кілька крапель 10% розчину ацетату свинцю. Випадає осад жовтого кольору;
- зі спиртовим розчином лугу: до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%) додавали 3-4 краплі спиртового розчину натрію гідроксиду. Спостерігали появу коричнево-жовтого забарвлення;
- зі спиртовим розчином алюмінію хлориду: до 2 мл спиртового вилучення з присипки (95% спиртом етиловим) додавали 3-5 крапель спиртового розчину алюмінію хлориду. Спостерігали появу жовтого забарвлення.

Для виявлення стрептоциду у препараті до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%), підкисленого 2-3 краплями розведеної хлористоводневої кислоти, додавали 3-5 крапель 0,1 М розчину натрію нітриту і 4-5 крапель лужного розчину β -нафтолу. Спостерігали появу коричнево-червоного забарвлення (характерна реакція на первинні ароматичні аміни).

У всіх зразках органолептичні показники тонких порошків світложовтого кольору, шовковистих і “масних” при розтиранні пальцями, зі слабким специфічним запахом настойки прополісу при використанні всіх реактивів мали позитивні значення, що є свідченням незмінності складу діючих речовин прополісу і наявності стрептоциду у присипці.

Таблиця 2

Результати хроматографічного дослідження фенольних сполук у препараті "Пропоцид"
методом висхідної паперової хроматографії

Об'єкти	Показники		
	№ плям	значення Rf у системі БОВ (4:1:2)	колір плям після проявлення парами аміаку (в УФ-світлі)
1	2	3	4
Настойка прополісу (1:10)	1	0,20	блакитний
	2	0,34	жовтий
	3	0,44	жовто-зелений
	4	0,53	жовто-бурий
	5	0,56	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,62	жовто-зелений
	8	0,66	блакитний
	9	0,68	жовтий
	10	0,72	бурий
	11	0,80	жовто-зелений
Зразок №1	1	0,20	блакитний
	2	0,36	жовтий
	3	0,45	салатний
	4	0,52	жовто-бурий
	5	0,54	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,63	салатний
	8	0,67	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	бурий
	11	0,80	салатний
Зразок №2	1	0,21	блакитний
	2	0,36	жовтий
	3	0,45	салатний
	4	0,51	жовто-бурий
	5	0,53	блакитний
	6	0,59	жовтий
	7	0,64	салатний
	8	0,68	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	жовто-бурий
	11	0,80	салатний
Зразок №3	1	0,21	блакитний
	2	0,35	жовтий
	3	0,46	салатний
	4	0,51	жовто-бурий
	5	0,53	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,65	салатний
	8	0,68	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	бурий
	11	0,80	салатний

Продовження табл. 2

1	2	3	4
Зразок №4	1	0,20	блакитний
	2	0,36	жовтий
	3	0,44	салатний
	4	0,51	жовто-бурий
	5	0,53	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,65	салатний
	8	0,68	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	бурий
	11	0,80	салатний

Примітка: У таблиці представлені дані досліджень водно-спиртових вилучень з присипки через 12 місяців зберігання у порівнянні з настойкою прополісу.

Для якісного аналізу фенольних сполук були також використані методи висхідної хроматографії на папері та тонкошарової хроматографії на пластинках із закріпленим шаром сорбенту "Silufol", "Sorbfil", "Armsorb" з розмірами 5x15 см у системах розчинників:

- Хлороформ — етилацетат — оцтова кислота (45:15:5);
- Бензол — етилацетат — оцтова кислота (50:50:1);
- н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2) (БОВ (4:1:2));
- 15% оцтова кислота.

У якості проявників для речовин поліфенольної природи були використані:

- пари аміаку;
- 1% розчин алюмінію хлориду спиртовий;
- 10% розчин натру їдкого спиртовий;
- 5% розчин заліза окисного хлориду спиртовий.

Довжина пробігу речовин складала 12,5 см при ТШХ та 25 см при висхідній паперовій хроматографії. Плями на хроматографічний папір фабрики ім. Володарського, "Filtrak" виробництва Німеччини та хроматографічні пластинки наносили за допомогою скляного капіляра на лінію старту на відстані 2 см від краю аркуша хроматографічного паперу чи пластинки. Співвідношення розчинників у системах для хроматографування, вказані цифрами, взяті в об'ємних частинах. Використовували розчинники для приготування систем марки "ч.д.а." і "х.ч.". Спостерігали зміну забарвлення досліджуваних речовин у денному та УФ-світлі після обробки реактивами з використанням здатності фенольних сполук поглинати або флуоресцювати в УФ-світлі — до та після обробки хроматограм парами аміаку. На рис. 1 та у табл. 2 наведені результати хроматографічного вивчення дослідних зразків присипки за допомогою висхідної паперової хроматографії у системі н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2).

Виявлено, що основні діючі речовини прополісу наявні у всіх зразках присипки "Пропо-

цид", як свіжовиготовлених, так і після зберігання протягом 12 місяців. Якісний склад зразків присипки, виявлений за допомогою ТШХ, у процесі зберігання не змінювався.

Вологопоглинання лабораторних зразків присипки досліджувалося за методикою визначення вмісту вологи, наведеною у ДФ XI видання. З метою дотримання постійних умов експерименту точні наважки у бюксах вміщували в герметично закриті камери з різними відсотковими значеннями вологості середовища: 90%, 79% та 58%. Результати аналізу відображені у табл. 1 та на рис. 2, з якого видно, що протягом перших двох діб вологопоглинання відбувається найбільш активно у зразках №1 і №3, а незначне зростання вологості спостерігається у зразках №2 і №4. Найбільше зростання вмісту вологи спостерігається при 90% відносній вологості повітря. На п'яту добу спостерігається незначне коливання їх вологовмісту, яке через 10 діб стабілізується і складає 3,75% у зразку №1, 0,15% — у зразку №2, 4,2% — у зразку №3 та 0,45% — у зразку №4. При візуальному обстеженні зразків зроблено висновок, що визначений вологовміст не впливає на їх органолептичні показники. Витримка зразків в умовах підвищеної вологості протягом ще кількох діб не призводила до подальшого зростання вмісту вологи.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені фізико-хімічні і технологічні характеристики лабораторних зразків присипки "Пропоцид": органолептичні показники, сипкість, кут природного відкосу, втрата ваги при висушуванні, вологопоглинання, визначення якісного складу фенольних сполук. Виявлено, що вказані параметри залишаються незмінними при контролі через кожні три місяці після виготовлення та протягом терміну спостереження (12 місяців).

2. За результатами проведених досліджень для подальшого вивчення вирішено зупинитися на зразках №2 і №4.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: В 2-х т. Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. Государственная фармакопея СССР. X изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 342.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — В двух томах. — Т. 2. — Изд. 13-е, новое. — Х.: Торсинг, 1997. — 592 с.
4. Сборник научных трудов ГНЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ООО "Рирег", 1996. — С. 545.
5. Современные лекарственные препараты: справочник с рецептурой (серия "Спутник врача"). — С.-Пб.: Изд-во "Питер", 2000. — 928 с.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: ОВРРЕ — АстраФармСервис, 2000. — 1408 с.
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
8. ФС 42 У-34-18-95. Прополис.
9. ФС 42 У-34-19-95. Настойка прополиса.
10. Хроматография на бумаге. Пер. с чешского. / Под ред. И.М.Хайса и К.Мацека. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. — 852 с.
11. Шаршунова М., Шварц В., Михалец И. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. — М.: Мир, 1980. — Т. 2. — 535 с.
12. Aulf J.M., Ruley C.M., Meltzer N.M., Zunte C.E.// Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 1631-1639.
13. Metzner J., Beremeir H., Scheidewind E. Bioautographische Erfassung der antimikrobiologischen wirksamen Inhaltsstoffe von Propolis // Pharmazie. — 1985. — Bd. 30, №12. — S. 799-800.
14. Schmidt J.O. Bee products: Chemical composition and application. — New York: Plenum Press, 1996. — Н. 15-26.
15. Volpert R., Elstner Erich F. Interaction of different extracts of propolis with leycocytes enzymes // Arzneim. — Forsch. — 1996. — 46, №1. — P. 47-51.

УДК 615.453.2: 661.183.1.: 547.562: 638.17 (001.8.)

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИСЫПКИ С НАСТОЙКОЙ ПРОПОЛИСА И СТРЕПТОЦИДОМ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ "ПРОПОЦИД"

О.Е.Макарова, С.А.Тихонова, Т.В.Жукова

Исследованы физико-химические и технологические свойства присыпки с настойкой прополиса и стрептоцидом. Проведен качественный анализ фенольных соединений препарата хроматографическими методами. Установлено, что качественные показатели разработанной присыпки не изменяются, и препарат остается стабильным в процессе хранения в обычных условиях на протяжении 12 месяцев.

UDC 615.453.2: 661.183.1.: 547.562: 638.17 (001.8.)

PHYSICO-CHEMICAL RESEARCHES OF POWDER WITH TINCTURA OF PROPOLIS AND STREPTOCID UNDER THE CONVENTIONAL NAME "PROPOCID"

O.Y.Makarova, S.A.Tikhonova, T.V.Zhukova

The physico-chemical and technological properties of powder with tinctura of propolis and streptocid have been researched. The qualitative analysis of phenol compounds of the preparation by the chromatographic methods is carried out. It has been established that the qualitative parameters of studied powder do not change, and the preparation remains stable during conservation under usual conditions during 12 months.

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

УДК 615.12.014.24.001.4

ПІДВИЩЕННЯ НАДІЙНОСТІ ОБЛАДНАННЯ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ МЕТОДОМ ДИФУЗІЙНОГО ХРОМУВАННЯ

О.І.Зайцев, В.І.Аверченко, С.В.Тимофєєв

Національна фармацевтична академія України
Національний технічний університет (ХПІ)
Дослідний завод ДНЦЛЗ

Досліджена твердість, зносостійкість, корозійна стійкість марок сталі з нанесенням на поверхню легірованих речовин методом дифузійного насичення. Розроблені склади порошків для дифузійного легірування, які дозволяють збільшити мікротвердість поверхні сталі у 6 разів, а зносостійкість — у 1,5 рази, що підвищує ресурс роботи прес-інструмента на 50% та замінює дорогі легіровані сталі на вуглеводисті чи конструкційні.

У процесі експлуатації деталі машин і апаратів піддаються впливу сил, тепловому або хімічному впливу середовища. У залежності від характеру виконуваних операцій можуть переважати механічні впливи або тепло-хімічні агресії, до яких додається дія внутрішнього напруження (ливарного, зварювального, пресувального, збірного і т.п.).

Під впливом різноманітних зовнішніх і внутрішніх факторів перебігають процеси зміни форми, розмірів і фізико-механічних властивостей деталей; відбувається кількісний ріст змін, які обумовлюють непридатність деталей до подальшої роботи, тобто їх ушкодження. До експлуатаційних ушкоджень відносяться: втрата точності розмірів, перекручування форми, утворення тріщин, зазорів, рисок, пор або свищів тощо.

Одним з багатьох вузлів устаткування хіміко-фармацевтичних виробництв, що працюють при великих питомих навантаженнях і підлягають швидкому зношуванню, є прес-інструмент таблеткових машин [3, 10, 11].

У найважчих умовах працює матриця і її знос, як правило, у 3-4 рази перевищує знос пуансонів [8, 12]. В міру зносу матриці погіршується якість пресування і різко зростає брак по розсоях і відколах таблеток.

Підвищення мікротвердості, зменшення зносу та корозії прес-інструмента досягається дифузійним хромуванням — хіміко-термічним процесом, заснованим на дифузійному насиченні (легюванні) поверхневих шарів сплаву хромом [5, 6].

Дифузійне хромування принципово відрізняється від гальванічного хромування, при якому відбувається безпосереднє нанесення шару хрому на поверхню виробу. Дифузійне ж хромування передбачає введення хрому в кристалічні решітки металу шляхом дифузії.

Завдяки дифузійному насиченню відбувається структурна зміна поверхневих шарів металу з набуттям високої твердості, зносостійкості і корозійної стійкості [7].

Механізм дифузійного насичення металу хромом можна розглядати як комплексний процес, що складається з окремих стадій, а саме: утворення активних атомів поблизу поверхні або безпосередньо на поверхні металу; сорбція атомів поверхнею металу; дифузія атомів хрому в метал.

Утворення активних атомів хрому при хромуванні сплавів може відбуватися внаслідок дисоціації газоподібних сполук хрому, що граничать із поверхнею металу, у результаті реакційної взаємодії хімічних сполук хрому з поверхнею металу або при їхній взаємодії з газами-відновлювачами, а також у результаті випарювання металевих хрому.

Поверхня металу, яка має різні дефекти, що виникають внаслідок особливостей кристалізації металу і його наступної технологічної обробки, у порівнянні з внутрішніми шарами характеризується великим запасом вільної енергії і термодинамічно нестійка.

Адсорбовані поверхнею металу атоми речовини, що дифундує, утримуються на ній завдяки здатності системи понижувати запас поверхневої енергії. Дифузія, тобто переміщення атомів одного металу в кристалічних решітках іншого, пояснюється здатністю системи до об'ємного вирівнювання хімічного складу.

Метою нашої роботи є вивчення технологічних параметрів (твердості, зносостійкості і корозійної стійкості) дифузійно-хромованих (легірованих) поверхневих шарів з можливим скороченням використання дорогої і важкооброблюваної нержа-

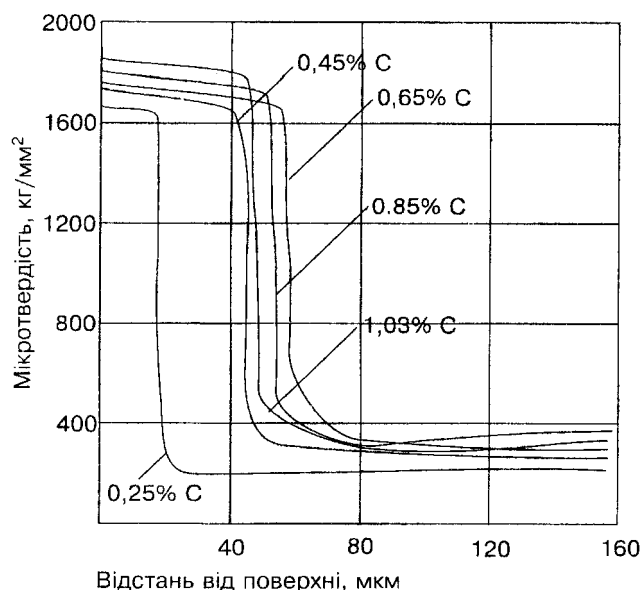


Рис. 1. Пошарова зміна мікротвердості в дифузійному шарі з різним вмістом вуглецю ($t=1100^{\circ}\text{C}$, $\tau=6$ год.).

віночої сталі шляхом її заміни дешевою вуглецевою або малолегірованою.

Експериментальна частина

В ролі об'єктів дослідження були обрані сталі з різним змістом вуглецю:

- вуглецеві конструкційні сталі: 20 (0,2% C), 45 (0,45% C), 65 (0,65% C);
- вуглецева інструментальна сталь: У8 (0,8% C);
- легірована сталь для різальних інструментів: ХВГ (1% C).

Хромування (легірування) проводили в герметично закритому контейнері, виконаному із жаростійкої сталі, куди поміщалися зразки і порошки різного складу. Нагрівання установки проводили в муфельній печі в атмосфері аргону при температурі $950-1100^{\circ}\text{C}$ з наступною ізотермічною витримкою протягом 1-6 год. Після цього контейнер зі сполукою залишали в печі, яка вистигала до

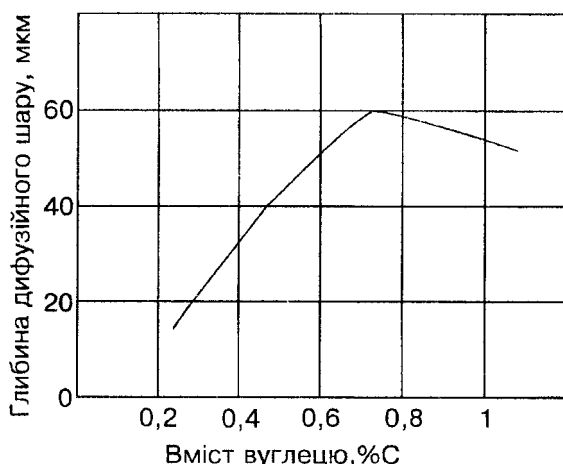


Рис. 2. Глибина дифузійного шару для марок сталі з різним вмістом вуглецю.

температури 800°C , а потім охолоджували контейнер у воді до кімнатної температури.

Твердість поверхневих зон після хромування (легірування) найбільш точно оцінювалася при вимірі мікротвердості на мікросліфі за допомогою апарату М.М.Хрущова й Е.С.Берковича.

Зносостійкість визначалася на машині Савина-Шкода при навантаженні 150 Н та шляху тертя, пропорційний 3000 обертам. Корозійна стійкість вивчалася за впливом на хромувані (легіровані) зразки: 50%-ний HNO_3 , 98%-ний H_2SO_4 , 85%-ний $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, 26%-ний H_2O_2 і 10%-ний HCl шляхом повторного зважування і розрахунку втрати ваги одиницею поверхні зразка.

Результати та їх обговорення

Дослідження поверхневих шарів сталі після дифузійного хромування показали високу твердість. Мікротвердість карбідного шару сталі з різним вмістом вуглецю (0,2÷1,03%) знаходиться в межах $1400-1800$ кг/мм² (рис. 1).

Пошарова зміна мікротвердості характеризує пошарову зміну концентрації хрому в окремих

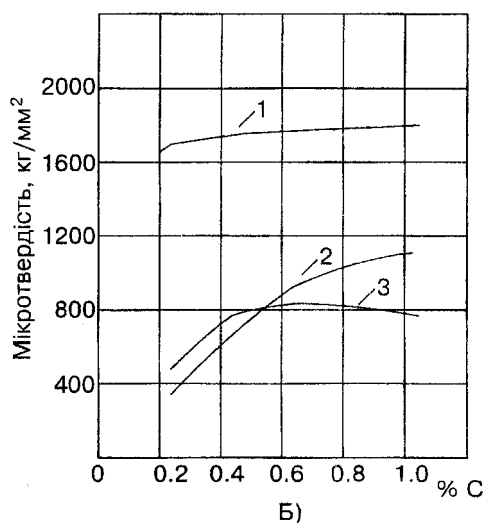
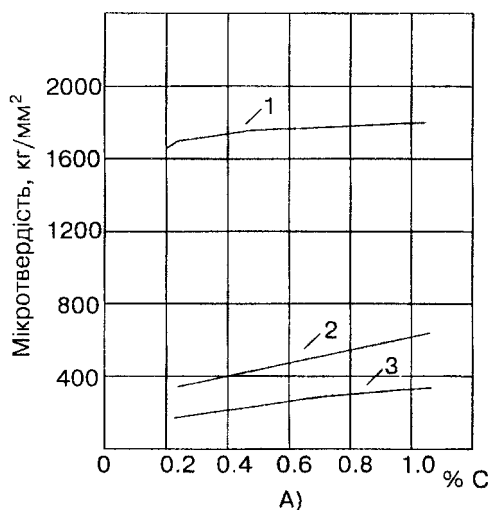


Рис. 3. Мікротвердість поверхневих зон дифузійно-хромованої сталі в залежності від вмісту вуглецю до і після загартування ($t=1100^{\circ}\text{C}$, $\tau=1$ год.): А) — до загартування; Б) — після загартування; 1. — поверхнева зона; 2. — проміжна зона; 3. — серцевина.

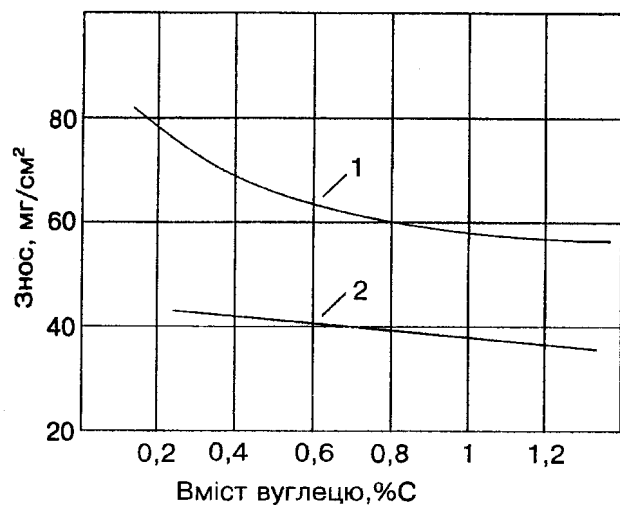


Рис. 4. Вплив вуглецю на знос марок сталі до (крива 1) і після дифузійного хромування (крива 2).

зонах дифузійного шару, при цьому режим хромування (температура, тривалість ізотермічної витримки) істотно не відбивається на порядку величини твердості дифузійного шару.

На рис. 2 зображена глибина дифузійного шару для марок сталі з різним вмістом вуглецю.

Дослідження показали, що найбільшою глибиною дифузійного шару при досить високих значеннях мікротвердості володіє сталь 65.

Проведення загартування дифузійно-хромованих сталей (рис. 3) не привело до значного збільшення мікротвердості поверхневого (карбідного) шару. Хоча проміжна і серцевинна зони набувають після загартування мартенситної структури, а значить їхня твердість значно збільшується.

У зв'язку з тим, що в хіміко-фармацевтичних виробництвах приходится мати справу з деталями, які працюють на знос і при цьому зазнають

Таблиця 1

Дослідження корозійної стійкості дифузійно-хромованих марок сталі

Марка сталі	Середовище	Тривалість випробувань, г	Зменшення ваги у перерахунку на 1 дм ² , мг/дм ²	
			нехромувані	після хромування
45	Вода	50	5	0,6
	10% HCl	100	80	12
	50% HNO ₃	500	100	40
	98% H ₂ SO ₄	500	100	30
	25% H ₂ O ₂	500	30	4
	85% C ₂ H ₄ O ₂	500	800	38
У8	вода	50	10	0,8
ХВГ	50% HNO ₃	500	60	5
	98% H ₂ SO ₄	500	400	40
	25% H ₂ O ₂	500	20	2
	85% C ₂ H ₄ O ₂	500	300	21

корозійного впливу середовища, дослідження зносостійкості тертям були проведені в присутності дистильованої води. Рідина, проникаючи в дефектні ділянки металевої поверхні (пори, мікротріщини), чинить великий тиск на стінки цих дефектів і таким чином розклинює їх, поступово поглиблюючи.

Це приводить до створення місцевих концентрацій напруги, що й руйнує згодом метал.

З рис. 4. видно, що дифузійно-хромовані шари більш стійкі за рахунок підвищення мікротвердості і заповнення (заліковування або зарощування) дефектів поверхневого шару карбідами.

Таблиця 2

Результати дослідження дифузійно-захищеної сталі 45

№	Склад суміші компонентів, мас.%			Підсумки випробувань		
	Mn	Al ₂ O ₃	NH ₄ Cl	мікротвердість, МПа	товщина дифузійного шару, мкм	ударна в'язкість, кгс/см ³
1	50	49	1	5000	12	4,6
2	51	45	4	4900	14	4,5
3	52	44	4	4500	14	6,2
4	53	44	3	4000	17	6,2
5	54	43	3	4700	20	6,0
6	55	42	3	3000	25	6,0
7	56	41	3	3000	25	7,0
8	57	41	2	2500	27	8,0
9	58	40	2	2500	30	8,0
10	59	39	2	2500	30	9,0
11	60	38	2	2500	30	9,0
12	61	37	2	4500	30	6,0

Дослідження корозійної стійкості дифузійно-хромованих марок сталі (табл. 1) показали низьку втрату ваги зразків, а значить високу корозійну стійкість усіх дифузійно-хромованих марок сталі.

Аналіз роботи прес-інструмента таблеткових машин показує, що зношування відбувається не тільки за рахунок абразивного зносу, але й у результаті зносу втомлюваності [4, 9].

З метою одержання покриття з підвищеною в'язкістю, що блокує розвиток втомлених тріщин у металі, була розроблена сполука для дифузійного легірування — марганцювання сталей [2, 1].

Сполука для дифузійного марганцювання сталей містить марганець, хлористий алюміній і окис алюмінію.

У табл. 2 наведені результати дифузійно захищеної сталі 45.

Збільшення вмісту марганцю в шихті вище 61% не змінює мікротвердості поверхневого шару, а негативно впливає на якість поверхні. Відбува-

ється налипання часток на поверхні пуансонів і матриць, що є неприпустимим при захисті деталей, які мають клас чистоти не нижче 11,0.

Зменшення процентного вмісту марганцю нижче 55% недоцільне, так як у цьому випадку не досягається достатня пластичність і міцність.

Десятидобові випробування при таблетуванні мукалтину і дослідження зносу дифузійно-захисених і незахищених пуансонів та матриць дозволили визначити ресурс роботи дифузійно-захисеного прес-інструмента.

ВИСНОВКИ

1. Використання дифузійного хромування дозволяє замінити дорогі легіровані сталі на вуглецеві або конструкційні.

2. Дифузійним хромуванням марок сталі можна збільшити мікротвердість у 6 разів, а зносостійкість — 1,5 рази.

3. Дифузійне марганцювання дозволяє збільшити ресурс роботи прес-інструмента на 50%.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. №1545649 Состав для диффузионного насыщения стальных изделий. / И.И.Заяц, Г.А.Ткач, В.Ч.Аверченко, А.И.Зайцев и др. — Оpubл.: 23.10.90. — Бюл. №8.
2. А.с. №1638203 Состав для диффузионного марганцирования сталей. / И.И.Заяц, Г.А.Ткач, В.Ч.Аверченко, А.И.Зайцев и др. — Оpubл.: 30.03.91. — Бюл. №12.
3. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. — М.: Медицина, 1980. — 212 с.
4. Белоусов В.А. // Хим.-фарм. журн. — 1974. — №5. — С. 49-55.
5. Горбунов Н.С. Диффузионные покрытия на железе и стали. — М.: Изд-во АН СССР, 1958. — 120 с.
6. Грибоедов Ю.Н., Мясоєдов А.Н. // Труды ЦНИИТМАШ. — Вып. 15. — 1960. — С. 65-68.
7. Колотыркин Л.К., Зайцев И.Д., Заяц И.И. и др. Закономерность изменения коррозионной стойкости черных металлов. — Открытие №368 от 31.01.86г.
8. Носовицкая С.А., Борзунов Е.Е., Сафиулин Р.М. Производство таблеток. — М.: Медицина, 1969. — 135 с.
9. Хрущев М.М., Бабичев М.А. Абразивное изнашивание. — М.: Наука, 1970. — 251 с.
10. Poulet M., Guiot P. // Pharm. Industry. — 1995. — Vol. 34. — №11. — P. 828-832.
11. Pinde-Hodi K., Sohoida E. // Pharma Industrie. — 1996. — Vol. 46, №10. — P. 1080-1083.
12. Schmidt P.C. // Pharm. International. — 1994. — №5. — P. 263-269.

УДК 615.12.014.24.001.4

ПОВЫШЕНИЕ НАДЕЖНОСТИ ОБОРУДОВАНИЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ МЕТОДОМ ДИФУЗИОННОГО ХРОМИРОВАНИЯ

А.И.Зайцев, В.И.Аверченко, С.В.Тимофеев

Исследована твердость, износостойкость, коррозионная стойкость марок стали с нанесением на поверхность легирующих веществ методом диффузионного насыщения. Разработаны составы порошков для диффузионного легирования, позволяющие увеличить в 6 раз микротвердость поверхности стали, а износостойкость — в 1,5 раза, что позволяет увеличить ресурс работы пресс-инструмента на 50% и заменить дорогие легированные стали на углеродистые или конструкционные.

UDC 615.12.014.24.001.4

RAISING THE RELIABILITY OF EQUIPMENT OF CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTION BY THE METHOD OF DIFFUSION CHROMIUM-PLATING

A.I.Zaitsev, V.I.Averchenko, S.V.Timofeyev

The strongness, wear durability, corrosion durability of steel was researched with the marking on the surface alloyed matter by the method of diffusion saturation. The composition of powders for the diffusion chromium-plating was worked out which allowed to increase the micro strongness of the steel surface in six times and wear durability — in 1,5 times, what allow to increase the work resources of the press instrument on the fifty percent and to substitute the cost chromium-plating steel on the carbonaceous or constructive steel.

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

УДК 661.12.66.011:658.5:66-9/001.89

ВИЗНАЧЕННЯ НАПОРУ РОТОРНО-ПУЛЬСАЦІЙНОГО АПАРАТА

О.А.Рубан, В.І.Чуєшов, В.І.Гриценко

Національна фармацевтична академія України

Наведені експериментально одержані напірно-витратні характеристики удосконаленої конструкції роторно-пульсаційного апарата (РПА-160). Після комп'ютерної обробки експериментальних даних одержана математична залежність, яка дає можливість з достатньою для практичних цілей точністю обчислювати напір, що розвивається РПА-160 в залежності від витрата кута захвату лопатей.

З метою ідентифікації та удосконалення технології виробництва рідких і м'яких лікарських засобів у хіміко-фармацевтичній промисловості досить широкого застосування набувають роторно-пульсаційні апарати (РПА), в яких для створення напору на диску ротора РПА встановлені крильчатки з радіально направленими лопатями [1-7].

З метою інтенсифікації технологічного процесу та підсилення напору, що розвивається РПА, конструкція апарата була удосконалена. Замість крильчаток з радіально направленими лопатями на диску ротора було встановлено крильчатки з лопатями, загнутими назад (рис. 1) [8]. Це дало змогу істотно посилити напір апарата і в ряді випадків виключити необхідність установа додаткового насосу для забезпечення необхідного напору і витрат.

Експериментальна частина

Нами було проведено випробування удосконаленої конструкції РПА-160 (табл.) із зніманням напірно-витратних характеристик у випадку різних кутів захвату лопатей, загнутих назад.

Випробування здійснювалось з використанням води, як оброблювального середовища, на дос-

лідній установці (рис. 2), яка мала ємність 1, роторно-пульсаційний апарат 2, ємність для приймання рідини 3, запірну арматуру 4, манометри 5 та електродвигун 6.

Напірно-витратні характеристики РПА-160, одержані за результатами здійснених випробувань, наведено на рис. 3. При використанні крильчаток із загнутими назад лопатями під кутом 34° напір, що розвивається РПА, посилюється на 16,2-30% у порівнянні з використанням крильчаток з радіально-направленими лопатями (кут захвату — 90°), а витрата при одному й тому ж напорі зростає на 13-75%.

Для одержання аналітичної залежності, яка дає змогу обчислювати напір у залежності від витрати і величини кута захвату лопатей крильчаток, було виконано комп'ютерну обробку одержаних експериментальних даних.

Сучасна теорія процесів, яка реалізується у розглянутому апараті, дає можливість зробити лише позитивні висновки, але не дає теоретичного або хоча б напівемпіричного рівняння для моделювання процесу. Тому для опису експериментальних даних нами був підібраний вид моделі, єдиною вимогою до якої була максимальна точність опису результатів дослідів.

Як видно з рис. 3, при витратах менше $7 \text{ м}^3/\text{год.}$ експериментальні дані добре описуються прямими лініями. Паралельний рівномірний розподіл ліній вказує на лінійність залежності напору від кута захвату. Таким чином, у діапазоні витрати $0 < Q < 7 \text{ м}^3/\text{год.}$ може використовуватись лінійна модель.

Обробка даних для цього діапазону дає таке рівняння:

$$H = 28,8 - 0,053\alpha - 2,06Q, \quad (1)$$

де: H — напір, кПа;

α — кут захвату, град.;

Q — витрата, $\text{м}^3/\text{год.}$

При цьому коефіцієнт множинної кореляції становить $R = 0,9982$, а залишкова середньоквадратична похибка — 0,23 кПа або менше 1% від максимального значення напору в дослідному ді-

Таблиця

Технічна характеристика РПА-160

Технічні характеристики	Показники
Зовнішній діаметр ротора, мм	160
Зазор між пальцями ротора і статора, мм	1
Частота обертання ротора, хв. ⁻¹	1500
Потужність електродвигуна, кВт	7

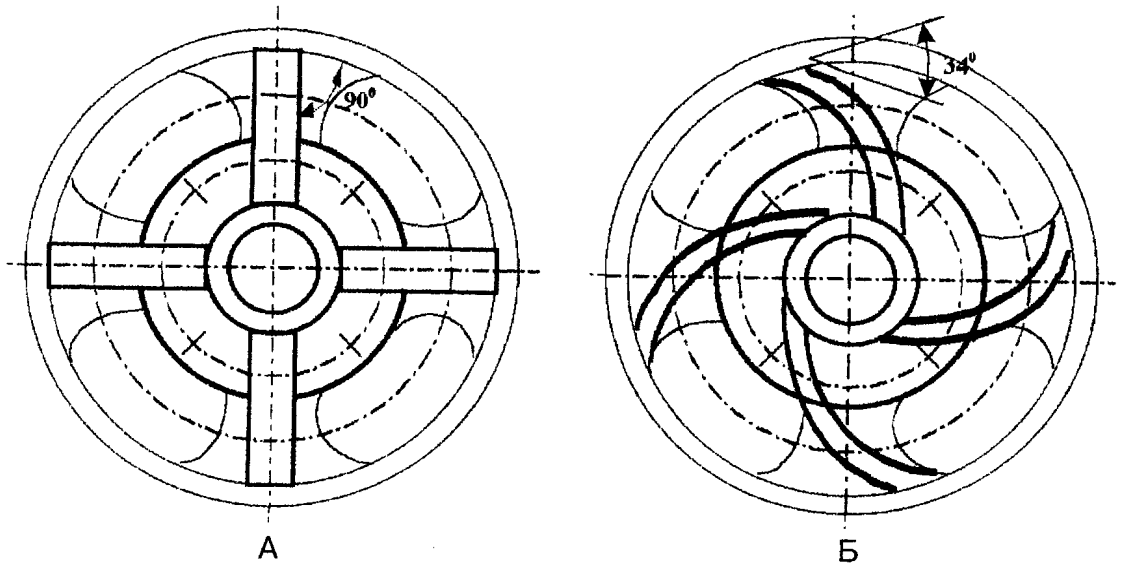


Рис. 1. Принципова схема крильчаток з лопатями: А) Крильчатка з радіально направленими лопатями; Б) Крильчатка з лопатями, загнутими назад.

апазоні. Похибка розрахунку коефіцієнтів має той же порядок, що й остання значуща цифра цього коефіцієнта. У діапазоні витрат, які перевищують $7 \text{ м}^3/\text{год.}$, залежність напору від витрати можна представити рівнянням параболи. Залежність напору від кута захвату залишається лінійною.

Внаслідок обробки даних було одержано таке рівняння:

$$Q = 10,6 - 0,015\alpha - 0,14H - 0,01H^2 \quad (2)$$

Модель вирішена відносно Q , а не відносно H , тому що така форма істотно спрощує обробку даних. Коефіцієнт множинної кореляції цього рів-

няння $R = 0,985$, а залишкова середньоквадратична похибка становить $0,148 \text{ м}^3/\text{год.}$ Точність розрахунку коефіцієнтів, як і в рівнянні (1), має порядок останньої значущої цифри відповідного коефіцієнта.

У випадку, коли необхідно розрахувати напір за витратою, рівняння може бути вирішене відомим способом відносно напору у такому вигляді:

$$H = (1109 - 1,5\alpha - 100Q)^{1/2} - 7 \quad (3)$$

Слід відзначити, що рівняння (3) забезпечує задовільну точність у всьому досліджуваному діапазоні.

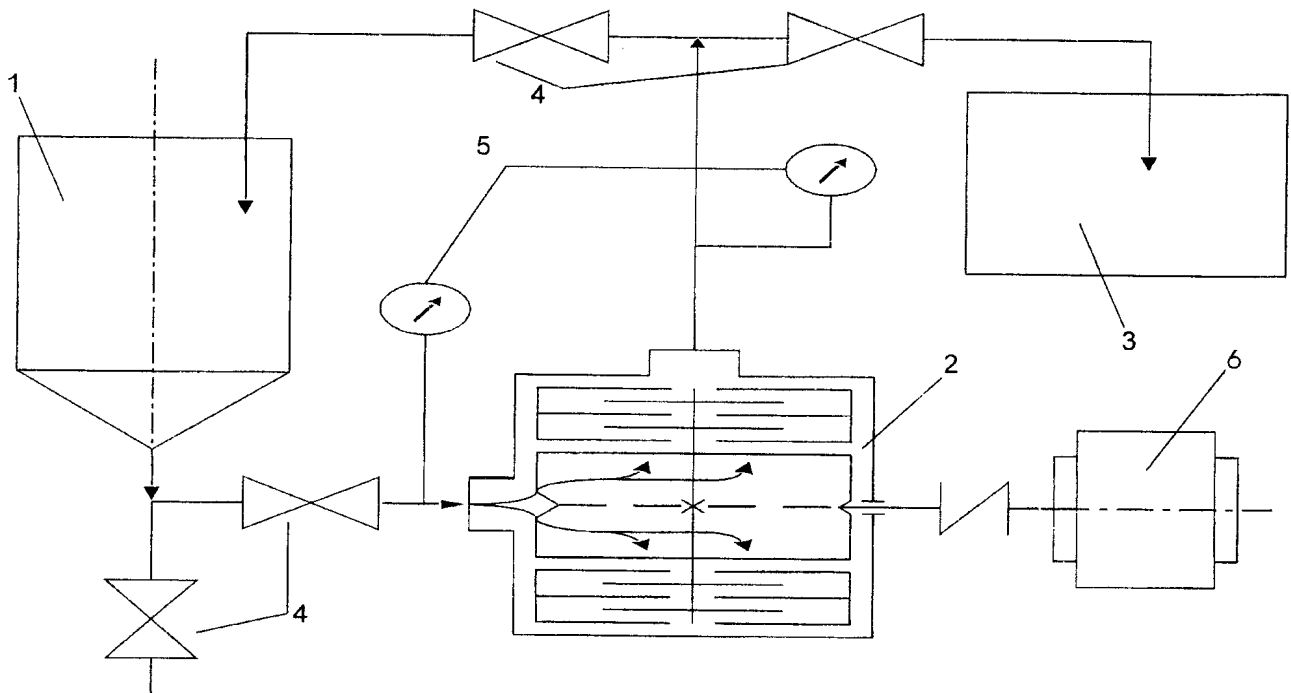


Рис. 2. Принципова схема дослідної установки для випробування РПА-160: 1 — ємність; 2 — РПА; 3 — ємність для приймання рідини; 4 — запірні арматури; 5 — манометри; 6 — електродвигун.

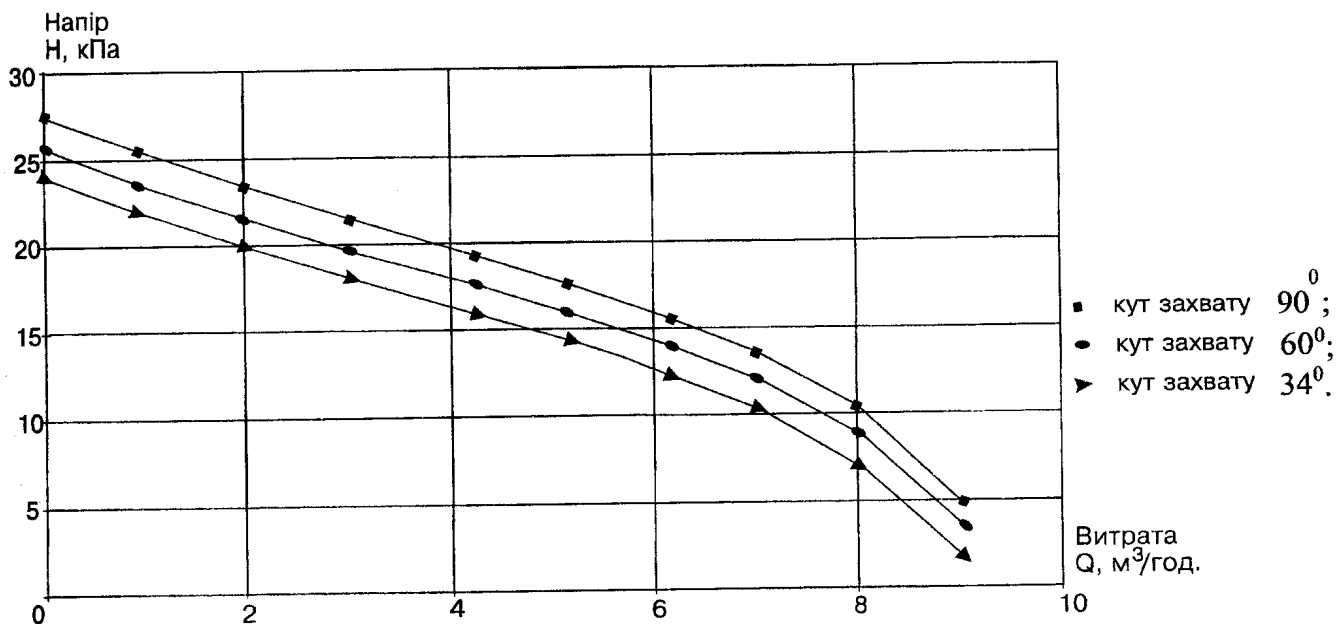


Рис.3. Напірно-витратні характеристики РПА-160.

ВИСНОВКИ

Таким чином, внаслідок комп'ютерної обробки експериментальних даних одержана математична залежність, яка дає можливість з достатньою для практичних цілей вірністю обчис-

ляти напір, що розвивається РПА-160 у залежності від витрат та кута захвату лопатей. Ця залежність може бути використана при проектуванні устаткування для гомогенізації м'яких лікарських форм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балабудкин М.А. Роторно-пульсационные аппараты в химико-фармацевтической промышленности. — М: Медицина, 1983. — 159 с.
2. Балабудкин М.А. Роторно-пульсационные аппараты и интенсификация процессов приготовления и обработки дисперсных сред в химико-фармацевтической промышленности. Обзорная информация. Серия "Хим.-фарм. пром.". — М.: ЦБНТИМедпром. — 1977. — №3. — 43 с.
3. Балабудкин М.А., Климов Л.А., Маринеску С.И., Велика В.В. Универсальная модульная установка для обработки дисперсных систем. Теория и практика процессов измельчения и разделения / Матер. конф. 04.09.1994-06.09.1994. 1 часть. — Одесса, 1994. — С. 25-27.
4. Маринеску С.И., Балабудкин М.А., Климов Л.А. // Revista Farmaceutica a Moldovei. — Chisinau. — 1996. — №2. — Р. 35-41.
5. Райгородская В.Я., Юрин Г.Е., Мицкевич Ю.Г. и др. Применение роторно-пульсационных аппаратов для экстракции в системе "твердое тело — жидкость". Пульсационные аппараты в народном хозяйстве СССР: Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. — М.: ЦНИИАТОМИНФОРМ, 1980. — С. 35-36.
6. Свичар Л.И., Онацкий П.А., Гарбузова Г.Л. Роторно-пульсационные смесители для жидких сред. — Экспресс-инф. Серия ХМ-1. ЦИНТИХИМ-НЕФТЕМАШ. — М., 1979. — №4. — 20 с.
7. Чуешов В.І., Рибачук Д.В., Заїкін А.П. та ін. // Вісник фармації. — 1994. — №3-4. — С. 45-46.
8. Kuchta K. // Chem. Ind. — 1976. — Bd. 28, №5. — Sonderdruck.

УДК 661.12:66.011:658.5:66-9/001.89

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАПОРА РОТОРНО-ПУЛЬСАЦИОННОГО АППАРАТА

Е.А.Рубан, В.И.Чуешов, В.И.Гриценко

Приведены экспериментально полученные характеристики усовершенствованной конструкции роторно-пульсационного аппарата (РПА-160). В результате компьютерной обработки экспериментальных данных получена математическая зависимость, которая дает возможность с достаточной для практических целей точностью вычислять напор, развиваемый РПА-160, в зависимости от расхода и угла захвата лопастей.

UDC 661.12:66.011:658.5:66-9/001.89

DETERMINATION OF THE ROTOR-PULSATING APPARATUS' PRESSURE

Ye.A.Ruban, V.I.Chuyeshov, V.I.Gritsenko

The article gives experimentally obtained characteristics of the modified construction of the rotor-pulsating apparatus (RPA-160). Mathematical dependence, received as a result of computer study of the experimental data, allows to obtain an exact enough for the practical goals calculation of the RPA apparatus' pressure, depending upon the expenditure and the angle of the blades' claw.

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

УДК 615.454.122:616.14

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ГЕЛЮ “ТРОКСЕРУТИН 2%”

Г.М.Ткаченко, І.М.Перцев

Національна фармацевтична академія України

Обгрунтований склад та методики контролю якості гелю “Троксерутин 2%”, який за якісними показниками відповідає зарубіжному аналогу — гелю “Троксевазин”.

Сьогодні відмічається стійка тенденція до росту захворювань, пов'язаних з порушенням мікроциркуляції і трофіки тканин; розвиваються такі захворювання, як гостра або хронічна недостатність вен нижніх кінцівок, варикозне розширення вен, гострі тромбози геморойдальних вузлів, тромбофлебії тощо [3]. Сучасні етапи лікування наведених патологій пов'язані з використанням лікарських препаратів для зовнішнього застосування, що чинять місцеву дію. Це дозволяє досягати необхідного терапевтичного ефекту низькими концентраціями лікарських речовин безпосередньо в області скопичення варикозних вузлів [6].

Світовий фармацевтичний ринок характеризується великою кількістю лікарських засобів, спрямованих на лікування наведених патологій в пероральних і трансдермальних лікарських формах. Використання троксерутину (гідроксиетилрутозиду) досить добре зарекомендувало себе при мікроциркуляторно-трофічних порушеннях [6].

Метою нашої роботи було обгрунтування складу та методів контролю якості препарату-генерика на основі субстанції троксерутину, який відповідав би зарубіжним аналогам. Дослідження проводились у порівнянні з зарубіжним прототипом — препаратом “Троксевазин” (TrovaPharm, Болгарія, реєстраційний номер 5-8-242 №2654).

Основною діючою речовиною у складі гелю “Троксерутин” є субстанція троксерутину (НТД-ДАВ, 1997; постачальник — фірма “Shanghai Pharmaceutical”, Китай). Троксерутин є похідним флавонону (рутину) і має у своєму складі суміш 3, 4 і 7 (β-оксиетил) рутозидів. Флавоноїди, зокрема і троксерутин, мають властивості універсальних інгібіторів ферментів, ефективно зв'язують вільні радикали, виявляючи антиоксидантну активність, більшу ніж активність маніту [9]. Рутин має мембрано-стабілізуючу активність. Механізм біологічної дії лікарської речовини спрямований на

зниження патологічно підвищеної судинно-тканинної проникності, послаблення деструкції сполучної тканини, поліпшення мікроциркуляції крові і трофіки тканин [8]. Троксерутин має також виражену аналгетичну дію. Знеболюючий ефект троксерутину пов'язаний з пригніченням дії ферменту простагландинсинтетази [10]. Використання троксерутину у хворих з флебітами, тромбофлебитами, варикозним розширенням вен приводить до значного зменшення набряку та інших симптомів хронічної венозної недостатності вен нижніх кінцівок: болю, слабкості, судом [2].

Поряд з діючою субстанцією допоміжні речовини зумовлюють безпосередній вплив на досягнення необхідного терапевтичного ефекту [4, 5, 7, 10]. Тому нами вивчався також склад досліджуваного об'єкту в цілому та доцільність кожного компонента окремо.

Як гелеутворюючий компонент у гелі “Троксерутин” використовувався карбомер (карбопол).

Для отримання розчину з оптимальною в'язкістю (0,8 Па/с при 20°C) нами використовувався карбопол 0,17%. Для порівняння така ж в'язкість розчину може бути отримана іншими гелеутворювачами: натрію альгінатом у концентрації 2,05%, натрію-КМЦ — 9,1% [7]. Це дає можливість зробити висновок, що використання карбополу більш низьких концентрацій дозволить отримати стійкі гелі, в яких він є ефективним гелеутворюючим компонентом.

Для одержання дослідних зразків нами були використані різноманітні марки карбополів. Найбільш стабільну структуру гелів отримували при використанні карбополу марки 934, зареєстрованої для медичного застосування в Україні (постачальник — фірма “BF Goodrich”, США). Концентрація карбополу в розробляємих зразках була прийнятою за 0,6%.

Для досягнення певного значення рН (від 3,0 до 10,0) до гелю карбополу додають нейтралізуючі агенти. Ними можуть бути аміни, гідроксиди лужних і лужноземельних металів. З цією метою ми використовували триетаноламін, який додавався в кількості, яка забезпечувала одержання показника рН 6,5 (норматив рН = 5,5-7). Для ста-

Таблиця

Консервуюча здатність ніпагіну в гелі “Троксерутин 2%”

Експозиція	Вимоги ЕР-99 (критерій В)		Кількість мікроорганізмів, КОЕ/мл			
	кількість бактерій, КУО/мл	кількість грибів, КУО/мл	<i>S.aureus</i> ATCC 6538	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C.albicans</i> NCTC 885-653	<i>A.Niger</i> ВКП 153
Норма	$1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^6$	$7,95 \cdot 10^5$	$3,59 \cdot 10^6$	$1,23 \cdot 10^5$	$1,23 \cdot 10^5$
2 доби	-	-	$1,61 \cdot 10^4$	НР	$5,09 \cdot 10^4$	$1,77 \cdot 10^4$
7 діб	-	-	НР	НР	НР	$5,5 \cdot 10$
14 діб	$1 \cdot 10^2 - 1 \cdot 10^3$	$1 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^5$	НР	НР	НР	НР
28 діб	НР	НР	НР	НР	НР	НР

Примітка: НР — нема росту мікроорганізмів.

білізації системи використовувалась династрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б).

Досліджуємиий гель має високий вміст водної фази, що обумовлює ряд переваг перед традиційними лікарськими засобами на жировій основі, а саме: подовжений зволожуючий ефект, підвищену проникаючу здатність біологічно активних речовин крізь поверхневі шари шкіри, відсутність “жирового” блиску та ін. [8]. До недоліків гелю “Троксерутин” можна віднести те, що він є добрим середовищем для розвитку мікроорганізмів, які можуть обумовити гнійничкові ураження шкіри або псування готової продукції. Тому в об’єкт дослідження був уведений консервант ніпагін. Для перевірки його консервуючої здатності нами були проведені дослідження, результати яких представлені в таблиці.

Найбільш ефективним консервант виявився по відношенню до *P.aeruginosa*, життєздатні клітини якої були виявлені тільки протягом 2 діб.

Згідно з результатами досліджень можна зробити висновок, що за ефективністю консервант у розробляемому гелі “Троксерутин” відповідає вимогам Європейської фармакопеї (1999): “Через 14 діб кількість бактерій повинна зменшуватись на 3 порядки, кількість грибів та мікроорганізмів на першу і на 28 добу не повинна збільшуватись”. Таким чином, склад гелю “Троксерутин 2%” стійкий до росту бактерій і грибів у процесі зберігання.

На підставі проведених досліджень установленний наступий склад гелю “Троксерутин 2%”: троксерутину (на 100% речовини) — 2,0 г; допоміжних речовин (карбололу, ніпагіну, триетаноламіну, династрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, води очищеної) — до 100,0 г. Лікарський препарат мав гелеподібну консистенцію світло-жовтого кольору, однорідну структуру та відповідав вимогам ДФ XI [1].

Напрацьовані нами дослідні зразки гелю використовувались під час доклінічних досліджень, які проводились на базі лабораторії загальної фармакології ДНЦЛЗ. Встановлено, що гель “Троксерутин 2%” при нашкодному застосуванні має виражену протизапальну та анальгезуючу дію, ідентич-

ну активності зарубіжного прототипу — гелю “Троксезазин” (Болгарія). На фоні лікування спостерігається також скорочення строків регресії посттравматичної гематоми.

Вивчення гострої токсичності препарату показало, що розроблений гель при нашкодному використанні в максимально можливій для разового застосування дозі не викликає виражених явищ інтоксикації і загибелі дослідних тварин.

Таким чином, встановлено, що за характером і ступенем вияву основних фармакологічних ефектів та токсичності розроблений гель “Троксерутин 2%” відповідає зарубіжному аналогу — гелю “Троксезазин” (Болгарія).

Нами також були розроблені методики контролю якості готового лікарського препарату, відпрацьовані характерні якісні реакції та методи кількісного визначення гелю “Троксерутин 2%”.

Якість препарату перевірялась шляхом проведення характерних реакцій на флавоноїди, що мають фенольні гідроксили в орто-положенні, а саме:

— 2 г препарату розчиняли у 20 мл води; 5 мл отриманого розчину змішували з 2 мл 2 М розчину NaOH. При цьому спостерігалось збільшення інтенсивності жовтого кольору (флавоноїди);

— 1 г препарату у пробірці перемішували з 5 мл води (до повного розчинення), додавали 1 мл кислоти хлористоводневої та 0,05 г порошку магнію металевого або магнієвої стружки (ДСТУ 804-72). Розчин забарвлювався у червоний колір (флавоноїди);

— 1 г препарату помішали у пробірку та розчиняли у 5 мл води. До 2 мл отриманого розчину додавали 1 г цинку гранульованого (ДСТУ 3640-79) та 2 мл кислоти хлористоводневої. Розчин забарвлювався у червоний колір (флавоноїди).

Гель троксерутину має гідрофільну основу. При змішуванні препарату (2,0 г) з водою (20 мл) гель повністю розчиняється у воді (перевірка на гідрофільність). Показник рН гелю визначали потенціометрично [1], рН 10% розчину гелю коливався в межах 5,5-7,0. Однорідність препарату відповідала вимогам [1]. Мікробіологічну чистоту препарату визначали за методикою [1], враховую-

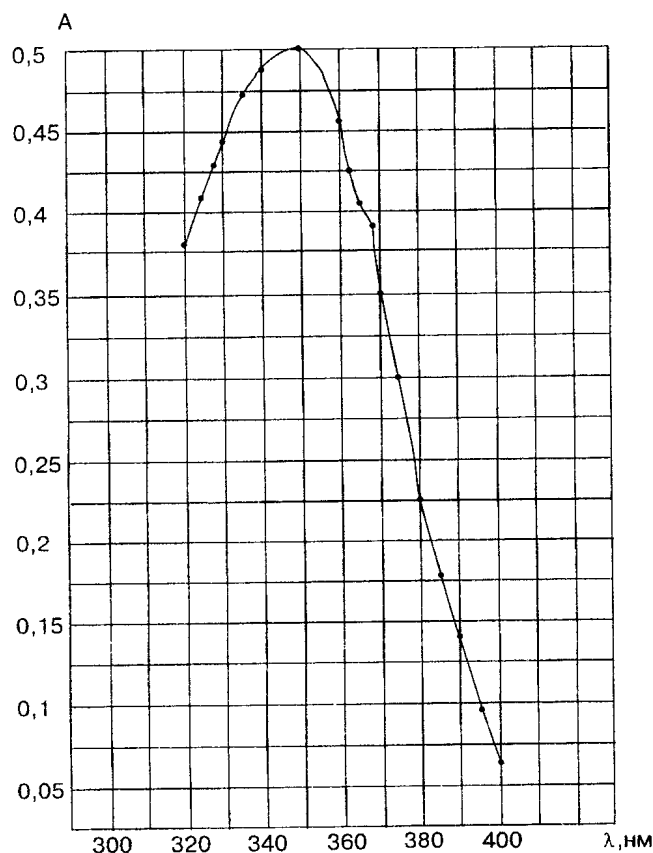


Рис. УФ-спектр гелю "Троксерутин 2%".

чи Доповнення №1 України, затверджене 25.12.97 р. Вона відповідала вимогам цих (нормативних) документів.

Для ідентифікації оксигетильованих похідних рутину використовували УФ-спектр розчину препарату з розчином алюмінію хлориду. УФ-спектр поглинання цього розчину в області від 300 до

400 нм мав максимум при довжині хвилі (350 ± 2) нм і плече при довжині хвилі 380-395 нм (рис.).

Кількісне визначення суми гідроксигетильованих похідних рутину в гелі визначали за допомогою вимірювання оптичної щільності розчину гелю при довжині хвилі 349 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм з використанням води як розчину порівняння. Вміст троксерутину (X) у 1 г препарату розраховували за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 100}{250 \cdot m \cdot 5 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot 2}{25 \cdot m},$$

де: D_1 — оптична густина випробуваного розчину; m — маса наважки препарату, г;

250 — питомий показник поглинання 1% розчину троксерутину стандарту у воді при довжині хвилі 349 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Вміст троксерутину в гелі коливався в межах $2,0 \pm 5\%$ (0,019-0,021 г).

Проведені дослідження, аналіз і узагальнення отриманих результатів лягли в основу проекту фармакопейної статті та технологічного промислового регламенту.

ВИСНОВКИ

1. Проведені експериментальні дослідження дозволили обґрунтувати склад гелю "Троксерутин 2%", вивчити доцільність кожного компонента окремо. Перевірена ефективність консерванта.

2. Обґрунтовані методики контролю якості гелю "Троксерутин 2%". На підставі проведених досліджень розроблена та затверджена фармакопейна стаття ФС 42У-9-218-00.

3. Проведені доклінічні дослідження дозволили встановити, що за характером і ступенем прояву основних фармакологічних ефектів та токсичності розроблений гель "Троксерутин 2%" відповідає зарубіжному аналогу — гелю "Троксевазину" (фірма "TrovaPharm", Болгарія).

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея, вып. 2, XI изд. — М: Медицина, 1987. — С. 145.
2. Константинова Г.Д., Богданов А.Е. // Тер. архив. — 1990. — Т. 62, №10. — С. 125-128.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 560 с.
4. Перцев И.М., Зупанец И.А. // Клінічна фармація. — 1999. — №2. — С. 128-132.
5. Полимеры в фармации / Под ред. А.И.Тенцовой, М.Т.Алюшина. — М: Медицина, 1985. — 256 с.
6. Справочник Видаль. — М: АстраФармСервис, 1998. — 1600 с.
7. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: НФАУ, 1999. — Т. 2. — С. 231.
8. Чайка Л.А. Фармакологическое исследование этил-3,5,6-три-О-бензил-Д-глюкофуранозиды: Дис. к.м.н. — Х., 1980. — 144 с.
9. Bast A, Jansen F.P., Haenen G.R.M. // Int. J. Microcirc.: Clin. and Exp. — 1992. — Vol. 11. — Suppl. 1. — P. 171.
10. Ramaswamy S. // Indian. J. Exp. Biol. — 1985. — Vol. 23, №4. — P. 219-220.

УДК 615.454.122.616.14

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ГЕЛЯ "ТРОКСЕРУТИН 2%"

Г.М.Ткаченко, И.М.Перцев

Обоснован состав и методики контроля качества геля "Троксерутин 2%", который по качественным показателям отвечает зарубежному аналогу — гелю "Троксевазин".

UDC 615.454.122.616.14

SUBSTANTIATION OF COMPOSITION AND METHODS OF THE QUALITY CONTROL OF THE OINTMENT "TROXERUTINE 2%"

G.M.Tkachenko, I.M.Pertsev

Composition and methods of the quality control of the ointment "Troxe Rutine 2%" have been substantiated. This preparation according to the qualitative indices corresponds to the foreign analogue — ointment "Troxevasine".

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

УДК 615.454.1: 661.185.1:82

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Д.І.Дмитрієвський, А.А.Котвіцька

Національна фармацевтична академія України

За результатами проведених досліджень встановлені оптимальні співвідношення масла вазелінового (15%), емульгатора №1 (8%) та ПЕО-400 (10%), які дозволяють отримати стабільні при зберіганні емульсії з відповідними структурно-механічними та споживацькими властивостями. Емульсія такого складу обрана як носій для субстанції анальбену, яка за фармакологічними властивостями належить до нестероїдних протизапальних засобів.

Перспективність використання емульсійних систем у технології готових лікарських препаратів неодноразово доведена на практиці. У їх складі можна використовувати різні за природою і властивостями інгредієнти, регулювати біодоступність використаних лікарських речовин тощо [2, 5, 7, 8, 12].

Як носій у лікарській формі для місцевого застосування вітчизняного нестероїдного протизапального засобу — анальбену нами експериментально обгрунтоване використання емульсії типу О/В [3].

Метою даного дослідження є обгрунтування концентрації масляної фази, концентрації емульгатора та допоміжних речовин, що підвищують стабільність та споживацькі властивості цієї емульсії.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були модельні емульсії типу О/В, в яких варіювали кількість масляної фракції (масло вазелінове), кількість емульгатора №1 та кількість поліетиленоксиду 400 (ПЕО-400), додавання якого покращує структурно-механічні та споживацькі властивості лікарської форми.

Оцінку модельних емульсій здійснювали згідно з вимогами ДЕСТ 29188.3-91 "Методи визначення стабільності емульсій". Реологічні дослідження проводили за допомогою ротаційного віскозиметру "Реотест-2" (Німеччина) з коаксіальними циліндрами. Осмотичну активність досліджуваних зразків оцінювали за їх здатністю поглинати воду через напівпронкную мембрану, вологовтрати — за втратою маси води, що випаровується при зберіганні зразків емульсії у відкритій тарі [4, 9].

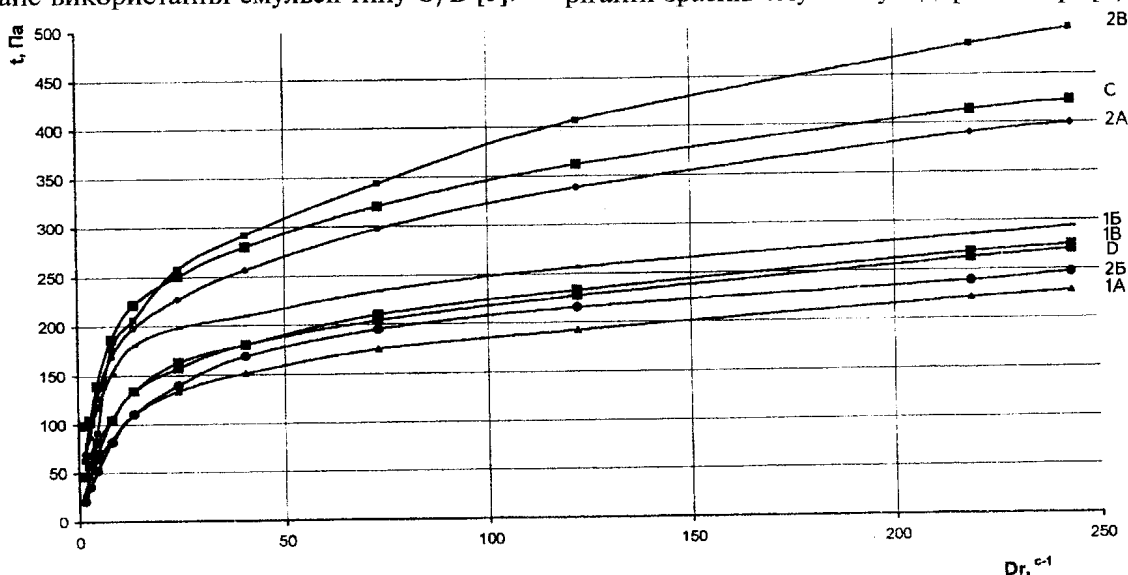


Рис.1. Реограми текучості емульсій анальбену з різним вмістом масла вазелінового (1) та ПЕО-400 (2): А — 10%; Б — 15%; В — 20%. Криві С, D — межі реологічного оптимуму.

Таблиця 1

Вплив концентрації емульгатора №1 на стабільність емульсії вазелінового масла

Концентрація олійної фази, %	Концентрація емульгатора №1, %	Колоїдна стабільність		Термостабільність	
		візуально	кремаж, мм	візуально	кремаж, мм
10	6	нестабільна	6±2	нестабільна	8±2
	7	нестабільна	2±1	нестабільна	4±2
	8	стабільна	-	стабільна	-
	9	стабільна	-	стабільна	-
15	6	нестабільна	8±2	нестабільна	10±2
	7	нестабільна	3±1	нестабільна	6±2
	8	стабільна	-	стабільна	-
	9	стабільна	-	стабільна	-
20	6	нестабільна	11±2	нестабільна	14±2
	7	нестабільна	6±1	нестабільна	8±1
	8	стабільна	-	стабільна	-
	9	стабільна	-	стабільна	-

Результати та їх обговорення

В табл. 1 наведені результати вивчення стабільності (до температури та центрифугування) 10%, 15% та 20 % емульсій масла вазелінового, одержаних з використанням різних концентрацій емульгатора №1 (6, 7, 8 і 9%). Як видно з одержаних даних, використання емульгатора №1 в концентрації 6 і 7 % не забезпечує необхідну стабільність досліджуваних зразків емульсії. При цьому розшарування збільшувалось при зростанні кількості олійної фази. Для одержання стабільних при зберіганні емульсій необхідно використання 8-9 % емульгатора №1.

На рис. 1 наведені реограми досліджуваних емульсій, виготовлених з використанням 8% ему-

льгатора №1. Аналіз кривих плинності зразків модельних емульсій показує, що для них характерне збільшення показників дотичного напруження зсуву при збільшенні швидкості деформації. При цьому руйнування просторової структури модельних емульсій відбувається у діапазоні швидкостей зсуву 24,3-121,5 с⁻¹. Це підтверджує наявність вираженої просторової сітки з оптимальною будовою адсорбційного шару на межі розподілу фаз [6, 10, 11].

При переході від низьких швидкостей зсуву до більш високих відбувається різкий спад значень дотичного напруження зсуву, що свідчить про повне руйнування структури. Показники цього параметра визначаються величиною в'язкості олійної фази емульсії (рис. 2).

З даних рис. 1 також видно, що консистенція емульсії з вмістом олійної фази 15 і 20% є задовільною — криві напруги зсуву цих зразків вкладаються в границі реологічного оптимуму м'яких гідрофільних систем (криві 1Б, 1В). Але остаточний вибір концентрації олійної фази було здійснено при вивченні реологічних параметрів остаточного складу емульсії [1].

З метою забезпечення помірної осмотичної дії до складу емульсії як розчинник для консерванту та антифризна домішка нами введено ПЕО-400. В табл. 2 наведені результати дослідження осмотичної активності та вологовтрати досліджуваних емульсій з вмістом 5, 10, і 20% ПЕО-400 у гідрофільній фазі.

Як видно з даних табл. 2, введення ПЕО-400 у гідрофільне середовище емульсії підвищує її осмотичну активність і в той же час затримує вологовтрати. Збалансована дія цих параметрів спостерігається в діапазоні 10% концентрації ПЕО-400. Більш високі концентрації ПЕО-400 (20% і більше) у гідрофільній фазі емульсії призводили до

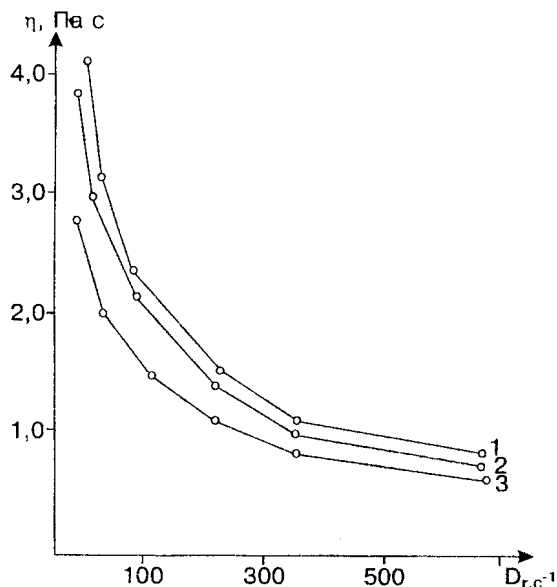


Рис. 2. Вплив співвідношення масло вазелінове: емульгатор №1 (1 — 20:8; 2 — 15:8; 3 — 10:8) на залежність ефективної в'язкості емульсії від швидкості зсуву.

Таблиця 2

Вплив концентрації ПЕО-400 на осмотичну активність та вологовтрати 15% емульсії вазелинового масла

Концентрація ПЕО-400, %	Осмотична активність	Волого- втрати, %
	кількість поглиненої води, %	
0	5±2	7±3
5	21±5	3±2
10	62±4	-
20	78±5	-

Примітки: 1. Осмотична активність визначалась на протязі 6-ти годин діалізу.

2. Вологовтрати визначались впродовж доби.

значного підвищення її осмотичної активності, що є небажаним для лікарських препаратів цієї групи.

В той же час введення ПЕО-400 до складу досліджуваної емульсії підвищує в'язкість системи (рис. 1, криві 2А, 2Б, 2В), особливо при низьких значеннях швидкості зсуву.

Приймаючи до уваги вплив ПЕО-400 на структурно-механічні параметри досліджуваних емульсій, нами був здійснений остаточний вибір концентрації олійної фази — 15%.

ВИСНОВКИ

1. Проведені фізико-хімічні та реологічні дослідження емульсій типу олія/вода на основі емульгатора №1.

2. Встановлені оптимальні співвідношення кількості масла вазелинового (15%), емульгатора №1 (8%) та ПЕО-400 (10%), які дозволяють отримати стабільні при тривалому зберіганні емульсії з відповідними структурно-механічними та споживачькими властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дис... канд. фарм. наук. — Х., 1982. — 142 с.
2. Гунько В.Г., Гунько А.А., Шушенко Н.М. // Хим-фарм. журн. — 1982. — №3. — С. 83-92.
3. Дмитриевский Д.И., Котвицкая А.А. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 71-74.
4. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: Автореф. дис... д-ра фарм. наук. — Х., 1985. — 424 с.
5. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 52-53.
6. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г. // Фармаком. — 1999. — №6. — С. 10-16.
7. Чайка Л.А. // Фармаком. — 1994. — №10-11. — С. 2-7.
8. Brume K., Zauz R. // In. Pharmacology of Inflammation. — Amsterdam, New York, Oxford, 1985. — P. 413-419.
9. Okabe H., Suzuki I., Saiton T. et al. // I. Controlled Release. — 1994. — №32. — P. 243-247.
10. Panagopoulou A., Georgarakis M. // Drug Development. — 1990. — №4. — P. 637-649.
11. Shmidt I.O. Bee products chemical composition and application. — New York, Plenum Press, 1996. — P. 15-26.
12. Wright I.W., Ridgway Z.E., Patterson R.M. // Amer I. Obst. Gynecol. — 1990. — №3. — P. 889-982.

УДК 615.454.1:661:185.1:82

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ЭМУЛЬСИИ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Д.И.Дмитриевский, А.А.Котвицкая

По результатам проведенных исследований установлены оптимальные соотношения масла вазелинового (15%), емульгатора №1 (8%) и ПЭО-400 (10%), которые позволяют получить стабильные при хранении эмульсии с соответствующими структурно-механическими и потребительскими свойствами. Эмульсия данного состава выбрана как носитель для субстанции анальбена, которая по фармакологическим свойствам относится к нестероидным противовоспалительным средствам.

UDC 615.454.1:661:185.1:82

THE SUBSTANTIATION OF EMULSION COMPOSITION BY PHYSICO-CHEMICAL AND STRUCTURAL MECHANIC RESEARCHES

D.I.Dmitriyevsky, A.A.Kotvitskaya

The results of researches have revealed the optimal ratio of petrolatum ointment (15%), emulgator №1 (8%) and PEO-400 (10%), which allow to get emulsions of O/W type with stable characteristics under prolonged storage. The emulsion possesses the corresponding structural mechanic and consumer properties. This emulsion has been chosen as a carrier for analben substance belonging to the non-steroid anti-inflammatory preparations due to its pharmacological properties.

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

УДК 577.115.083:547.979.8:638.138.1

ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ЛІПОФІЛЬНИХ РЕЧОВИН ТА КАРОТИНОЇДІВ В ОБНІЖЖІ БДЖОЛИНОМУ

О.М.Котенко, К.В.Динник, Ю.В.Сич

Національна фармацевтична академія України

Запропоновані методики визначення ліпофільних речовин і суми каротиноїдів в обніжжі бджолиного, які можуть бути використані при контролі сировини в промисловому виробництві біологічно активного комплексу ліпофільних речовин.

Обніжжя бджолине здавна використовують у народній медицині, апітерапії, при створенні біологічно активних харчових добавок, лікарських препаратів [1, 5, 6, 7]. Це зумовлено тим, що обніжжя бджолине при пероральному застосуванні чинить загальностимулюючу дію завдяки наявності різноманітних за хімічною природою біологічно активних речовин (комплекс водо- та жиророзчинних вітамінів, ферментів, поліненасичених жирних кислот, мікроелементів, амінокислот тощо).

Використання обніжжя бджолиного у первинному вигляді обмежує вибір лікарських форм та не дає можливості створення препаратів спрямованої терапевтичної дії, тому проводяться дослідження з виділення з обніжжя різних фракцій біологічно активних речовин [1, 7, 8]. Однією з таких фракцій є комплекс жиророзчинних речовин, які мають високу фармакологічну активність і присутні в достатній кількості для промислового вилучення. Для створення препаратів ранозагоюючої дії з обніжжя бджолиного екстракцією скрапеленими газами виділена ліпофільна фракція, на основі якої розроблені косметичні креми та мазь [4].

На сьогодні якість обніжжя бджолиного регламентує ДСТУ 3127-95 "Обніжжя бджолине (пилкоквітковий та його суміші)" [2]. За показниками цього документа перевіряється якість зібраного та висушеного обніжжя, призначеного для застосування в бджільництві, харчовій промисловості в натуральному і переробленому вигляді та для реалізації в торговельній мережі. Але основні показники (вміст суми жиророзчинних речовин, окремих ліпофільних біологічно активних компонентів), необхідні для контролю якості обніжжя бджолиного як сировини для вилучення ліпофільної фракції, ДСТУ не регламентує.

Метою нашої роботи була розробка методик кількісного визначення суми ліпофільних речовин та каротиноїдів в обніжжі бджолиного як

числових показників якості зазначеної сировини.

Експериментальна частина

Кількісне визначення вмісту суми ліпофільних речовин у бджолиному обніжжі проводили на 5-ти серіях рослинної сировини, використовуючи екстракцію подрібненої сировини гексаном при кімнатній температурі з подальшим випаровуванням екстрагенту та визначенням залишку ліпофільних речовин гравіметричним методом аналізу.

Вміст ліпофільного екстракту в сировині (С, %) розраховували за формулою:

$$C = \Delta m \cdot 50,00 \cdot 100 / (m \cdot 25,00),$$

де: Δm — приріст ваги чашки, г;

m — маса наважки сухої сировини, г.

Метрологічні характеристики кількісного визначення ліпофільних речовин в обніжжі бджолиного наведені в табл. 1

Відносна помилка визначення суми ліпофільних речовин не перевищує $\pm 2,5\%$.

Відомо, що основними компонентами, які забезпечують фармакологічну активність ліпофільних комплексів рослинної сировини є каротиноїди, токоферолі, ненасичені жирні кислоти, хлорофіли. З даних літератури відомо [1, 7], що обніжжя бджолине багате на каротиноїди, ненасичені жирні кислоти.

Для визначення вмісту суми каротиноїдів у сировині використовували той же самий гексановий екстракт з подальшим спектрофотометричним визначенням оптичної густини одержаного розчину в порівнянні з розчином стандартного зразка калію дихромату. Вміст суми каротиноїдів (С, мг/%) у перерахунку на β -каротин розраховували за формулою:

$$C = D \cdot 0,00208 \cdot 50,00 \cdot 100 / (D_0 \cdot 5,00 \cdot m),$$

де: m — маса наважки сухої сировини, г;

D — оптична густина розчину екстракту, що досліджується;

D_0 — оптична густина розчину стандартного зразка калію дихромату;

0,00208 — кількість β -каротину у розчині, що відповідає поглинанню стандартного зразка калію дихромату, мг.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту ліпофільних речовин в обніжжі бджолиному ($n = 5$, $P=0,95$)

№ серії	№ п/п	Знай-дено, %	\bar{X}	S^2	S	$\Delta\bar{X}$	$\pm\epsilon, \%$
1	1	7,89	7,76	0,01492	0,12210	0,15	2,0
	2	7,87					
	3	7,61					
	4	7,67					
	5	7,75					
2	1	5,38	5,31	0,01127	0,10620	0,13	0,9
	2	5,30					
	3	5,15					
	4	5,30					
	5	5,43					
3	1	6,44	6,49	0,00507	0,07120	0,09	2,5
	2	6,40					
	3	6,53					
	4	6,49					
	5	6,58					
4	1	6,48	6,40	0,00928	0,09633	0,12	1,9
	2	6,25					
	3	6,41					
	4	6,39					
	5	6,49					
5	1	7,35	7,39	0,00513	0,07162	0,09	1,2
	2	7,31					
	3	7,38					
	4	7,44					
	5	7,49					

Таблиця 2

Метрологічні характеристики кількісного визначення суми каротиноїдів в обніжжі бджолиному ($n = 5$, $P=0,95$)

№ серії	№ п/п	Знай-дено, %	\bar{X}	S^2	S	$\Delta\bar{X}$	$\pm\epsilon, \%$
1	1	16,23	16,20	0,00050	0,02236	0,03	0,9
	2	16,20					
	3	16,21					
	4	16,17					
	5	16,19					
2	1	14,20	14,24	0,16465	0,40578	0,50	2,0
	2	14,23					
	3	14,46					
	4	13,61					
	5	14,70					
3	1	16,92	16,90	0,00025	0,01581	0,02	0,5
	2	16,91					
	3	16,88					
	4	16,89					
	5	16,90					
4	1	15,92	15,89	0,02900	0,02900	0,21	1,3
	2	16,11					
	3	15,98					
	4	15,74					
	5	15,70					
5	1	15,80	15,77	0,00257	0,05070	0,06	1,0
	2	15,82					
	3	15,73					
	4	15,70					
	5	15,79					

Метрологічні характеристики кількісного вмісту суми каротиноїдів в обніжжі бджолиному наведені в табл. 2.

Відносна помилка визначення суми ліпофільних речовин не перевищує $\pm 2\%$.

Для визначення кількісного вмісту суми ліпофільних речовин та каротиноїдів у бджолиному обніжжі нами була модифікована відома експрес методика [3].

Зразок обніжжя бджолиного подрібнювали в електрокавомолці до середнього розміру часток близько 100 мкм та просіювали крізь сито з діаметром отворів 0,5 мм. Близько 5,0 г (точну наважку) подрібненої сировини поміщали в конічну колбу з притертим корком місткістю 100,00 см³ заливали за допомогою мірної піпетки 50,00 см³ гексану та екстрагували на протязі 1,5 годин при кімнатній температурі, періодично перемішуючи

для забезпечення повноти екстракції. Одержану витяжку фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр, відкидаючи перші порції фільтрату (екстракт А). Мірною піпеткою відбирали 25,00 см³ екстракту А та поміщали в завчасно доведену до постійної маси порцелянову чашку, упарювали на водяній бані і витримували в сушильній шафі при температурі 100-105°C протягом 30 хвилин.

Для кількісного визначення суми каротиноїдів 5,00 см³ екстракту А переносили в мірну колбу місткістю 50,00 см³ і доводили об'єм екстракту до мітки гексаном. Оптичну густину одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 в кюветах з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 450 нм, використовуючи гексан як розчин порівняння. Паралельно визначали оптичну густину розчину стандартного зразка

калію дихромату (розчин порівняння — вода очищена).

ВИСНОВКИ

1. Модифікована експрес-методика визначення вмісту ліпофільних речовин та каротиноїдів у

жомі плодів горобини звичайної для контролю якості обніжжя бджолиного.

2. Проведено статистично достовірне визначення вмісту суми ліпофільних речовин та каротиноїдів в обніжжі бджолиному.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин О.І., Пішак О.В., Мешишен І.Ф. *Пилок квітковий (бджолине обніжжя) в клінічній та експериментальній медицині*. — Чернівці: Прут, 1998. — 191 с.
2. ДСТУ 3127-95. *Обніжжя бджолине (Пилок квітковий та його суміші)*.
3. Носовская Т.Д. *Исследования в области получения каротиноидсодержащих лекарственных средств: Дис. ... канд. фарм. наук.* — Х., 1990. — 137 с.
4. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Котенко О.М. та ін. // *Вісник фармації*. — 1999. — №2 (20). — С. 53-58.
5. Ульянич Н.В. *Лечение продуктами пчеловодства*. — К.: 1999. — С. 34-39.
6. Schmidt I.O. *Bee products: Chemical composition and application*. — New York: Plenum Press, 1996. — P. 15-26.
7. Stanley R., Linsbens H.F. *Pollen: biology, biochemistry, management*. — Springer Verlag, 1974. — 267 p.
8. Vircarra — Mendoza M.Y., Ruis — Martinier R.S., Martinier — Vera C. et al. // *Druing Technol.* — 1998. — Vol. 16, №9-10. — P. 1843-1853.

УДК 577.115.083:547.979.8:638.138.1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И КАРОТИНОИДОВ В ЦВЕТОЧНОЙ ПЫЛЬЦЕ

А.М.Котенко, К.В.Дынник, Ю.В.Сыч

Предложены методики определения липофильных веществ и суммы каротиноидов в пыльце пчелиной, которые могут быть использованы при контроле сырья в промышленном производстве биологически активного комплекса липофильных веществ.

UDC 577.115.083:547.979.8:638.138.1

DETERMINING OF LYPOPHILIC SUBSTANCES SUM AND CAROTINOIDS IN BEE POLLEN

A.M.Kotenko, K.V.Dynnik, Yu.V.Sych

Methods of determining of lipophilic substances and carotinoids sum in bee pollen has been suggested which can be used by monitoring of raw materials in industrial production of biologically active complex of lipophilic substances.

Довідник "ВФ"

Вышли из печати методические рекомендации

Зупанец И.А., Коваленко В.Н., Дзяк Г.В. и др./

Под ред. И.А.Зупанца, В.Н.Коваленко, Н.А.Коржа

Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении заболеваний суставов: Методические рекомендации

Х.: 2001, 28 с.

Представлена современная классификация нестероидных противовоспалительных препаратов, обобщены данные об их фармакокинетике и взаимодействии с препаратами других фармакологических групп, побочных эффектах нестероидных противовоспалительных препаратов.

Материалы подготовлены учеными, имеющими большой опыт в области экспериментальной и клинической фармакологии нестероидных противовоспалительных и хондропротекторных препаратов из ведущих научных центров: Национальной фармацевтической академии Украины, Института кардиологии им. Н.Д.Стражеско, Института патологии позвоночника и суставов им. М.И.Ситенко.

Предназначены для ревматологов, травматологов, терапевтов, специалистов фармации, фармакологов.

УПРАВЛІННЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 65:336.64

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЖЕРЕЛ ФІНАНСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ В УМОВАХ ЇХ РОЗВИТКУ

О.В.Посилкіна

Національна фармацевтична академія України

Проаналізовані основні джерела фінансування вітчизняних фармацевтичних підприємств в ринкових умовах. Досліджена динаміка частки валового самофінансування і зроблений висновок щодо недостатності власних коштів підприємств для вирішення на сучасному рівні проблеми їх технічного переозброєння і модернізації. Визначені фактори, що впливають на формування оптимальної для кожного фармацевтичного підприємства структури фінансових ресурсів.

На сьогоднішній час кожний сучасний керівник усвідомлює той факт, що для забезпечення конкурентоспроможності на внутрішньому і зовнішньому ринках слід підтримувати на належному рівні науково-технічний потенціал підприємства і постійно його нарощувати, здійснюючи активну інвестиційну політику.

Але лімітуючим фактором розробки і реалізації сучасних інноваційно-інвестиційних проектів, спрямованих на підвищення техніко-технологічного, організаційного рівня фармацевтичних підприємств і посилення їх ринкових позицій є обмеженість фінансових ресурсів.

І хоча в умовах ринку потенційні можливості фармацевтичних підприємств щодо використання альтернативних джерел фінансування значно розширюються (рис.1), але на практиці, як і раніше, зберігається тенденція до переважання внутрішніх джерел їх фінансування — чистого прибутку і амортизаційних відрахувань (табл.1).

Аналіз темпів зростання власних і позикових джерел фінансування фармацевтичних підприємств за період 1996 — 1999 рр. (рис. 2) виявив, що збільшення останніх на 16,83% (в тому числі по довгострокових зобов'язаннях — на 25,28% і по короткострокових зобов'язаннях — на 11,37%) все ж таки відбувалося повільнішими темпами в порівнянні з власними джерелами, які за той же

період збільшилися на 21,94%, що в кінцевому підсумку обумовило зростання їх частки за аналізований період з 80,56% до 81,85%.

Якщо звернутися до аналізу обсягів чистого прибутку, який сьогодні залишається в розпорядженні фармацевтичних підприємств, то слід відмітити, що їх розміри недостатні для того, щоб реалізувати масштабні проекти, пов'язані з нарощуванням інноваційного потенціалу, проведенням технічного переозброєння і модернізації підприємств галузі з метою досягнення їх відповідності вимогам Належної виробничої практики (GMP) і створення необхідних умов для виходу на зовнішні ринки.

Подібна суперечна ситуація, коли, з одного боку, діяльність фармацевтичних підприємств характеризується високою рентабельністю, а з іншого боку одержаний ними прибуток, у більшості випадків, не дозволяє здійснювати розширене відтворення на сучасному рівні, є наслідком багатьох причин. Перша з них — недосконалість податкової системи; друга — незначна (у порівнянні з іншими країнами приблизно з такою ж кількістю населення) місткість вітчизняного ринку лікарських засобів (ЛЗ), обумовлена низькою купівель-

Таблиця 1

Динаміка структури джерел фінансування фармацевтичних підприємств

Показники структури джерел фінансування, %	Станом		
	на 1.01.1997	на 1.01.1998	на 01.1999
Власний та до-рівняний до нього капітал	80,56	83,98	81,85
Довгострокові зобов'язання	0,93	1,03	1,68
Короткострокові зобов'язання	18,51	15,00	16,47

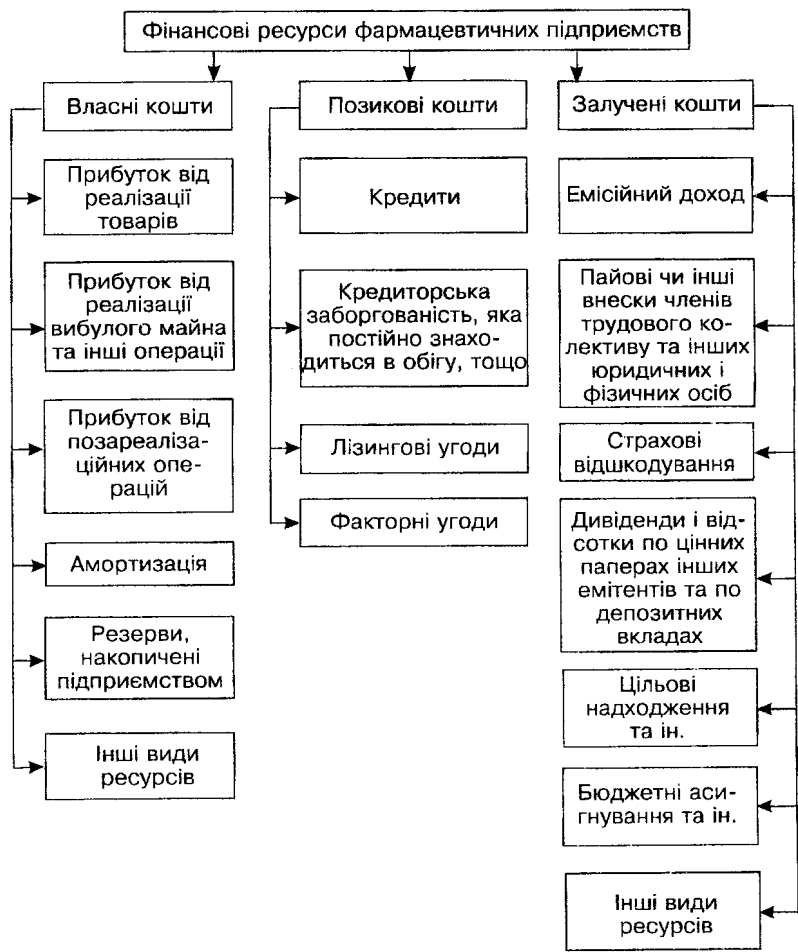


Рис. 1 Структура потенційних джерел фінансування фармацевтичних підприємств в ринкових умовах.

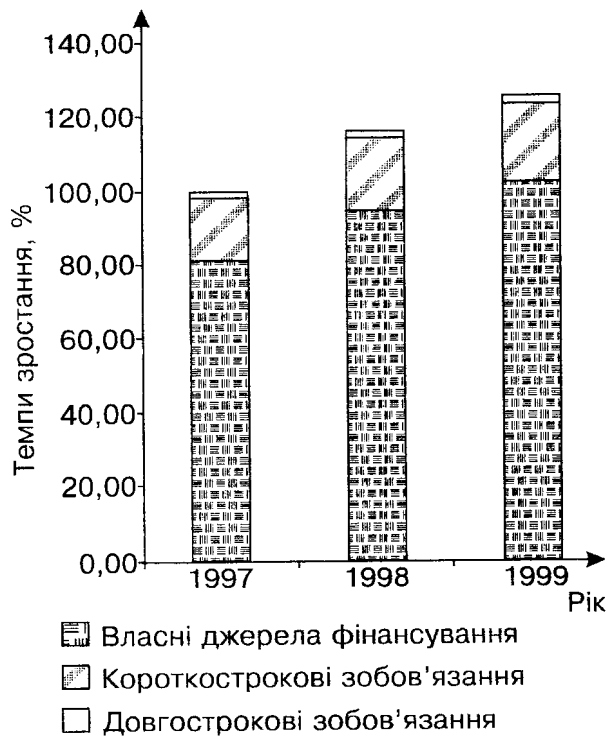


Рис. 2. Діаграма темпів зростання джерел фінансових ресурсів на фармацевтичних підприємствах.

ною спроможністю населення; третя — недосконала діяльність маркетингових служб вітчизняних фармацевтичних підприємств, відсутність науково-обґрунтованих підходів до планування асортименту виробляємої продукції і, як наслідок, його дублювання по значній кількості позицій багатьма підприємствами, що в значній мірі підриває їх конкурентні позиції.

Дані обсягів і динаміки чистого прибутку по групах фармацевтичних підприємств в залежності від форм власності наведені в табл. 2.

Слід відмітити, що за оцінками західних експертів інвестиційні витрати на досягнення відповідності стандартам GMP для української фармацевтичної промисловості були визначені на рівні 240 млн. доларів [4]. Ця оцінка не враховує будівельні роботи, а ґрунтується лише на витратах, необхідних для проведення реконструкції та модернізації існуючих заводів. Витрати на будівлю фармацевтичного заводу з нуля оцінюються від 10 до 100 млн. доларів США в залежності від розміру заводу і асортименту виробляємої продукції.

Якщо взяти до уваги, що в середньому на виробничий розвиток фармацевтичні підприємства спрямовують від 30 до 49,7% чистого прибутку, а частка амортизаційних відрахувань у джере-

Таблиця 2

Динаміка чистого прибутку по фармацевтичних підприємствах, тис. дол. США

Фармацевтичні підприємства	Роки			
	1995	1996	1997	1998
Державні	3865,56	2766,28	6023,09	3661,67
Корпоративні	10741,12	7633,27	16080,92	13385,20
Приватизовані	36403,62	30883,34	62947,07	50714,61
Всього	51010,30	41212,89	85051,08	67761,48

дах інвестицій в останні роки не перевищує 14%, то можна зробити висновок: фармацевтичним підприємствам для вирішення тих актуальних задач, що сьогодні постають перед ними, необхідно звернутися до пошуку ефективних зовнішніх джерел фінансування. Цей висновок підтверджується також аналізом даних щодо поступового зниження частки валового самофінансування (ЧВС) на фармацевтичних підприємствах (табл. 3). Для розрахунку цього показника використовувалася наступна формула:

$$\text{ЧВС} = (\text{ЧП} + \text{А}) / \text{ВР} \cdot 100\%,$$

де: ЧП — чистий прибуток підприємства;
А — річна сума амортизаційних відрахувань;
ВР — виручка від реалізації.

Кожне з джерел фінансування має свої переваги і недоліки. Формування оптимальної для підприємства структури фінансових ресурсів залежить від дії різних факторів (рис. 3).

Але слід відразу зауважити, що відмова від використання позикових джерел фінансування значно зменшує можливості підприємства щодо економічного розвитку і підвищення рентабельності власного капіталу [2, 3, 5]. Розглянемо це на прикладі одного із фармацевтичних підприємств (табл. 4).

Нами були проаналізовані наступні показники його діяльності: внутрішні темпи зростання (ВТЗ); максимальний рівень зростання продажів (МРЗП);

Таблиця 4

Розрахунки показників діяльності фармацевтичного підприємства за умов зміни частки позикового капіталу в джерелах його фінансування

Частка позикового капіталу	Внутрішні темпи зростання, %	Максимальний рівень зростання продажів, %	Рентабельність власного капіталу, %
0	28,7	28,7	71,7
0,10	31,9	46,5	79,7
0,20	35,9	55,4	89,6
0,30	41,0	68,71	102,44
0,40	47,8	90,44	119,54
0,50	57,4	132,28	143,43

Таблиця 3

Динаміка частки валового самофінансування по фармацевтичних підприємствах

Фармацевтичні підприємства	Роки			
	1995	1996	1997	1998
Державні	32,41	26,57	26,04	22,29
Корпоративні	56,84	25,63	39,30	38,41
Приватизовані	48,11	24,62	38,44	41,50
Всього	48,02	24,45	37,24	32,63

рентабельність власного капіталу (РВК) за умов зміни частки позикових коштів в джерелах фінансування від 0 до 50% (більша частка позикових джерел фінансування порушує умови фінансової стійкості підприємства).

Для розрахунку наведених показників використовувалися наступні формули [1, 3]:

$$\text{ВТЗ} = (\text{ЧП} / \text{ВК} \cdot \text{К}_\text{р}) \cdot 100\%,$$

де: ЧП — чистий прибуток підприємства за аналізований період;

ВК — власний капітал підприємства;

$\text{К}_\text{р}$ — коефіцієнт реінвестування прибутку, який обчислюється за формулою:

$$\text{К}_\text{р} = \text{ЧПВР} / \text{ЧП},$$

де: ЧПВР — чистий прибуток, що спрямовується на виробничий розвиток (на аналізованому підприємстві його частка дорівнює 40%);

$$\text{МРЗП} = \left[\frac{(\frac{\text{ЧП}}{\text{ВР}} \cdot \text{К}_\text{р}) \cdot (1 + \frac{\text{ПК}}{\text{ВК}})}{\frac{\text{ВК} + \text{ПК}}{\text{ВР}} - [(\frac{\text{ЧП}}{\text{ВР}} \cdot \text{К}_\text{р}) \cdot (1 + \frac{\text{ПК}}{\text{ВК}})]} \right] \cdot 100\%,$$

де: ПК — позиковий капітал;

ВР — виручка від реалізації.

$$\text{РВК} = \text{ЧП} / \text{ВК} \cdot 100\%.$$

Результати розрахунків наведені в таблиці 4.

Таким чином, як видно з наведених даних, за однакових інших умов, тільки за рахунок зростання частки позикового капіталу в загальній сумі джерел фінансування на аналізованому підприємстві ВТЗ збільшилися на 28,7%; МРЗП збільшилися на 103,58%; РВК зросла на 71,7%.

Безумовно, існують серйозні обмеження доцільності використання позикового капіталу. І, в першу чергу, ефективність його залучення визначається різницею між рівнем загальної економічної рентабельності (рентабельності активів — Ra) підприємства і середньою розрахунковою ставкою відсотка (вартістю використання позикових джерел фінансування). Чим вища ця різниця, тим більший ефект з точки зору можливостей нарощування економічного потенціалу і підвищення рентабельності власного капіталу одержує підприємство.

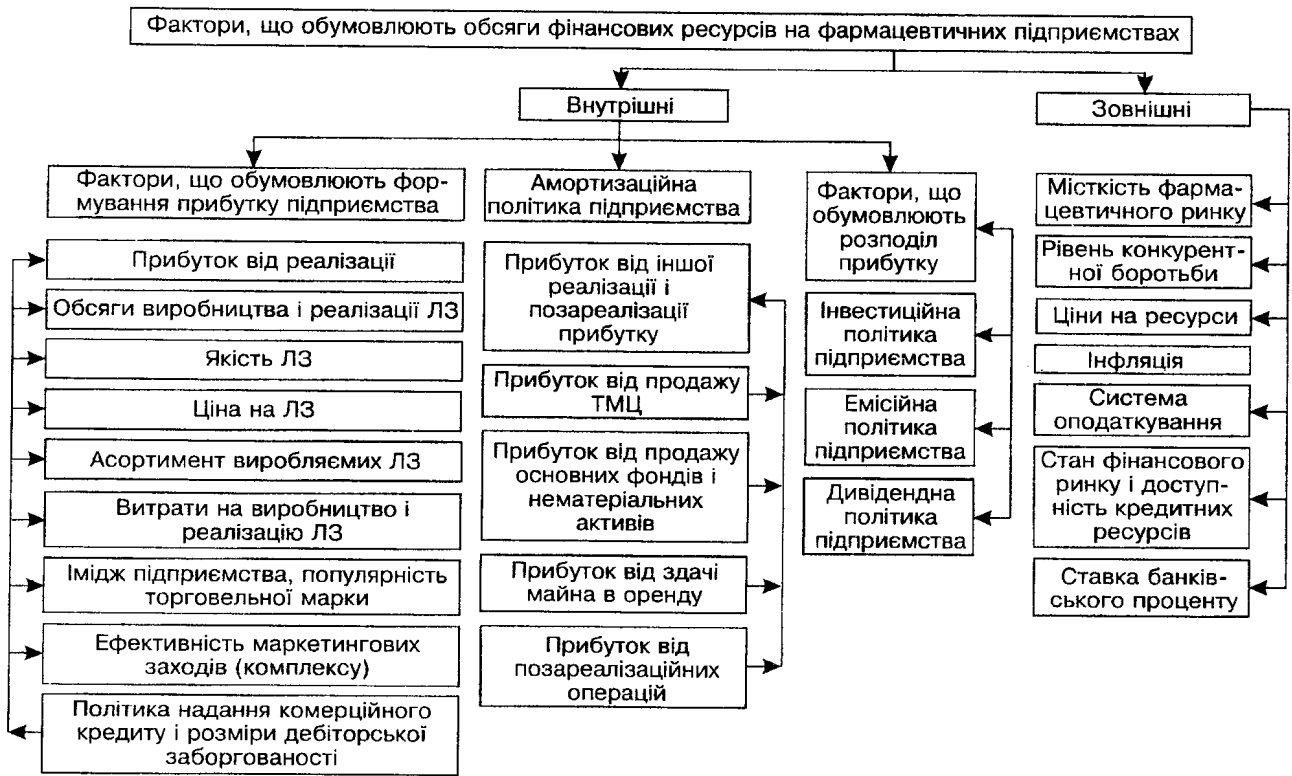


Рис. 3. Система факторів, які визначають обсяги фінансових ресурсів фармацевтичних підприємств.

ємство. Ця закономірність обумовлена дією загальновідомого ефекту фінансового важеля (ЕФВ), сутність якого полягає в нарощуванні рентабельності власного капіталу, яка забезпечується завдяки використанню позикового капіталу, незважаючи на платність останнього. Формула для його розрахунку має наступний вигляд:

$$ЕФВ = (1 - \Pi)(R_c - C_{PCB})(PK / BK),$$

де: Π — ставка оподаткування прибутку;
 R_a — рентабельність активів;

C_{PCB} — середня розрахункова ставка відсотка;
 PK — позиковий капітал;
 BK — власний капітал.

Для визначення впливу зростання рентабельності активів на зростання дії ефекту фінансового важеля були проведені розрахунки на прикладі вже розглянутого фармацевтичного підприємства. Узагальнені результати наведені на рис. 4.

Як видно з наведеного графіка, існує пряма залежність між темпами зростання рентабельності власного капіталу (в умовах використання пози-

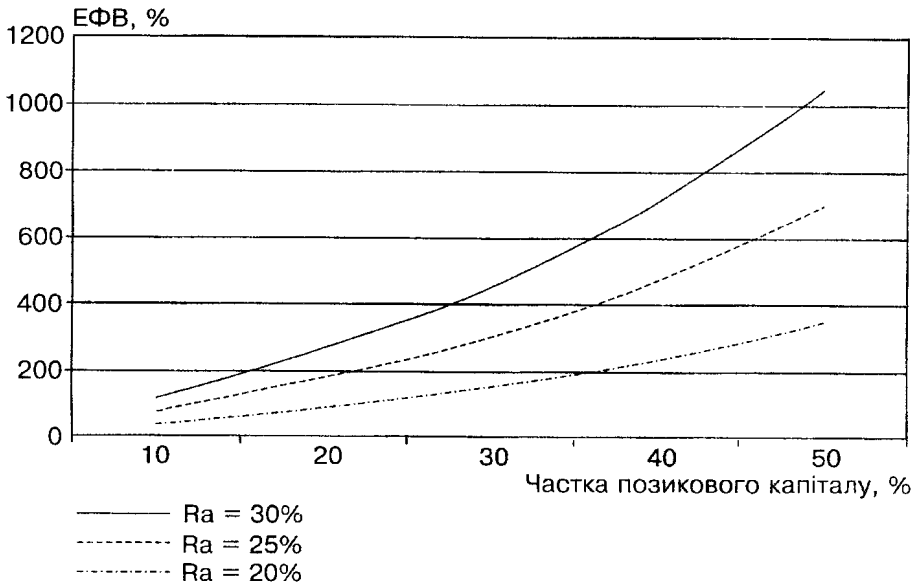


Рис. 4. Графік залежності фінансового важеля від рівня рентабельності активів.

кових джерел фінансування) і рівнем рентабельності активів підприємства.

Поряд з цим слід зауважити, що формування оптимальної структури джерел фінансування і обґрунтування припустимої і доцільної частки використання позикових коштів для кожного фармацевтичного підприємства процес суто індивідуальний і повинен здійснюватися з врахуванням наступних факторів:

- цільових настанов загальної стратегії підприємства (за умов, коли підприємству стає вкрай необхідним реалізувати той чи інший інноваційний проект з метою підвищення власної конкурентоспроможності і нарощування ринкової частки або з метою виходу на зовнішні ринки, без використання позикового капіталу практично не можна обійтися);
- темпів нарощування обігу підприємства (підвищені темпи зростання обігу потребують залучення додаткових фінансових ресурсів);
- стабільності динаміки обігу (підприємство зі стабільним обігом може дозволити собі відносно більшу частку позикового капіталу);
- рівня і динаміки рентабельності (як правило, високорентабельні підприємства мають відносно низьку частку позикового капіталу, оскільки генерують достатній розмір прибутку для фінансування власного розвитку і виплати дивідендів. Але це твердження вірне лише за умов достатньої місткості ринку, на якому діє підприємство);
- ліквідності активів підприємства (як правило, умовою надання комерційних кредитів сьогодні є наявність у підприємства майна, яке може виступати в якості застави; відсутність у підприємства ліквідних активів робить неможливим використання ним позикових коштів);

- стану ринку короткострокових і довгострокових капіталів (за умов несприятливої кон'юнктури на ринку капіталів використання позикових джерел фінансування стає недоцільним);
- умов оподаткування (чим сильніший податковий тягар і менші податкові пільги і можливості використання прискореної амортизації, тим більш доцільним для підприємства стає фінансування за рахунок позикового капіталу, оскільки це дає можливість частково знизити податковий тягар за рахунок віднесення плати відсотків за кредит на витрати);
- припустимого для керівництва підприємства ступеня ризикованості стратегії фінансування.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено, що основним джерелом фінансування фармацевтичних підприємств в сучасних умовах є власний та дорівняний до нього капітал.

2. Визначено, що розміри чистого прибутку, який сьогодні залишається в розпорядженні фармацевтичних підприємств, недостатні для того, щоб реалізувати масштабні інноваційно-інвестиційні проекти.

3. Доведено, що в умовах поступового падіння частки валового самофінансування на фармацевтичних підприємствах, вирішення актуальних задач щодо їх реконструкції, технічного переозброєння та модернізації неможливе без залучення зовнішніх джерел фінансування.

4. Показано, що за умов, коли загальна рентабельність активів фармацевтичного підприємства перевищує середню розрахункову ставку відсотка, збільшення частки позикового капіталу позитивно впливає на внутрішні темпи його зростання, максимальний рівень зростання продажів і рентабельність власного капіталу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ван Хорн Дж. К. Основы управления финансами / Пер. с англ. под ред. Я.В.Соколова. — М.: Финансы и статистика, 1996. — 799 с.
2. Коласс Б. Управление финансовой деятельностью предприятия. проблемы, концепции и методы / Пер. с франц. под ред. проф. Я.В.Соколова. — М.: Финансы, ЮНИТИ, 1997. — 576 с.
3. Финансовый менеджмент: теория и практика / Под ред. Е.С.Стояновой. — М.: Перспектива, 1996. — 405 с.
4. Україна — Тасис: Програма приватизації та реструктуризації підприємств "Підтримка в реструктуризації фармацевтичної промисловості України". — CII. Group. — К., вересень 1999. — 161 с.
5. Финансовое управление фирмой /Под ред. В.И.Терехина. — М.: Экономика, 1998. — 350 с.

УДК 65:336.64

ИССЛЕДОВАНИЕ ИСТОЧНИКОВ ФИНАНСИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В УСЛОВИЯХ ИХ РАЗВИТИЯ

Е.В.Посылкина

Проанализированы основные источники финансирования отечественных фармацевтических предприятий в рыночных условиях. Исследована динамика доли валового самофинансирования и сделан вывод о недостаточности собственных средств предприятий для решения на современном уровне проблемы их технического перевооружения и модернизации. Определены факторы, которые влияют на формирование оптимальной для каждого фармацевтического предприятия структуры финансовых ресурсов.

UDC 65:336.64

STUDY OF THE SOURCES OF FINANCING PHARMACEUTICAL ENTERPRISES UNDER CONDITIONS OF THEIR DEVELOPMENT

E.V.Posylkina

The main sources of financing of native pharmaceutical enterprises under market conditions has been analysed. Dynamics of share of gross self-financing has been researched; conclusion about lack of own resources of enterprise for problem's solution of their technical rearmament and modernization on the contemporary level has been made. Factors which improve on forming of the optimal structure of financial resources for each pharmaceutical enterprise have been studied.

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

УДК 615.275.4:339.138

АНАЛІЗ РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ АДАПТОГЕНІВ

Т.Г.Ярних, О.С.Данькевич, М.В.Лелека, Ю.М.Азаренко

Національна фармацевтична академія України

Проведене вивчення фармацевтичного ринку препаратів групи адаптогенів, представлених в основному препаратами рослинного походження у вигляді екстрактів і настойок. Порівняльний аналіз адаптогенів вітчизняного та закордонного виробництва показав недостатній асортимент твердих лікарських форм вітчизняного виробництва. З даної групи найбільш перспективною є група актопротекторних препаратів, представником якої є бурштинова кислота. Були проаналізовані дані щодо застосування лікарських препаратів і харчових добавок цієї кислоти. Обґрунтована доцільність розширення ринку адаптогенів шляхом створення нового актопротекторного препарату на основі бурштинової кислоти.

Однією з актуальних проблем сучасної медицини в Україні та і у світі є пошук біологічно активних речовин, які б мали широкий спектр застосування для зміцнення здоров'я людини [4, 11, 12]. Це є особливо важливим з огляду на різке погіршення екологічної обстановки. Тому велика увага приділяється створенню нових препаратів на натуральній основі, що мають високу біологічну активність. Одним з актуальних напрямків роботи є створення нових адаптогенів.

Адаптогени — група препаратів, здатних регулювати роботу організму при клімато-географічному стресі, викликаному різкою зміною кліматичних умов проживання людини при переміщенні в географічному просторі. Крім цього адаптогени можуть проявляти тонізуючу, імуномодуючу, антитоксичну та актопротекторну дію [2, 11].

При використанні препаратів-адаптогенів анаболічні процеси, суть яких полягає в синтезі структурних речовин і багатих енергією сполук, мають перевагу над процесами катаболізму. У результаті відбувається фізіологічна мобілізація всіх захисних сил. Ці речовини, розширюючи вузькі місця метаболізму, попереджають порушення енергетичних і пластичних процесів у тканинах. Вони з успіхом застосовуються для підвищення фізичної стійкості і розумової діяльності людини, зменшують тяжкість уражень від впливу іонізуючої радіації та при емоційному стресі [3, 13].

За спектром фармакологічної дії адаптогени розподіляються на дві групи:

1 — широкого спектра дії — викликають в організмі стан неспецифічної підвищеної стійкості. У цю групу входять:

а) тонізуючі засоби (A13A):

- Пантокрин
- Рантарин
- Апілак
- Рослинні тонізуючі препарати (елеутерокок, женьшень, аралія та ін.);

б) вітаміни A11;

в) мікроелементи A12;

г) антифронт №07XX10.

2 — вузького спектра дії — формують стан специфічної підвищеної стійкості:

а) антигіпоксанти;

б) антитоксичні;

в) антиоксиданти;

г) геріатричні;

д) біостимулятори A16AX10;

е) імуномодулятори L03AX13 (препарати ехінацеї);

ж) нестероїдні анаболічні засоби A14B;

з) ендogenous метаболіти (калію оротат A14B, карнітин A16A01, цитрулін I6AA05);

і) актопротектори (бемітил N06BX21).

Відповідно до класифікації АТС адаптогенну дію мають препарати таких розділів класифікаційної системи:

A13A — Тонізуючі засоби.

A11 — Вітаміни.

A12-CX — Інші препарати мінералів.

A14B — Нестероїдні анаболічні засоби.

A16AA — Амінокислоти та їх похідні.

A16AX10 — Різні препарати (біостимулятори).

L03AX13 — Імуномодулятори. Ехінацея.

N06BX21 — Психостимулюючі. Бемітил.

Для розгляду були взяті препарати, в яких у максимальному ступені виражені адаптогенні властивості. Це препарати, що відносяться до класів:

A13A — Тонізуючі засоби.

A16AA — Амінокислоти та їх похідні.

L03AX13 — Імуномодулятори. Ехінацея.

N06BX21 — Психостимулюючі. Бемітил.

N07XX10 — Різні препарати. Антифронт.

Таблиця

Аналіз пропозицій по адаптогенах, представлених на фармацевтичному ринку
України на початок 2001 року (Компендіум 2000/2001)

№ п/п	Торгова назва	Форма випуску	Виробник
1	2	3	4
A13A Тонізуючі засоби			
1	Бальзам "Грааль"	розчин, фл.	Крааль
2	Бальзам "Вігор"	розчин 500 мл	Біолік
3	Бальзам "Мономах"	розчин, фл., 100 мл, 200 мл, 350 мл, 500 мл	Лубнифарм
4	Бефунгін	розчин, фл., 100 мл	Татхімфармпрепарати
5	Біттнер трав'яний еліксир	розчин, фл., 50 мл, 100 мл, 250 мл, 300 мл, 500 мл	Bittner
6	Вітофорс	розчин 700 мл	ЦГФП №26-ОРС
7	Екстракт елеутерокока рідкий	розчин, фл., 50 мл	Лубнифарм
8	— " —	розчин, фл., 50 мл	Тернопільська ФФ
9	Екстракт родіоли рідкий	розчин, фл., 30 мл	Львівська ФФ
10	Леузея	розчин, фл., 50 мл	Slovakofarma
11	Лоштак	табл. 1 мг №50	Loshtak, Арсенія
12	Настойка аралії	розчин, фл., 50 мл	Віола
13	Настойка женьшеня	розчин, фл., 50 мл	Біостимулятор
14	— " —	розчин, фл., 50 мл	Борисівський ЗМП
15	— " —	розчин, фл., 50 мл	Київська ФФ
16	— " —	розчин, фл., 50 мл	Кіровоградська ФФ
17	— " —	розчин, фл., 50 мл	Лубнифарм
18	— " —	розчин, фл., 50 мл	Поліфарм
19	— " —	розчин, фл., 50 мл	Симферопольська ФФ
20	Поллен	капсули 250 мг №60	Apipol-Krakow
21	Прополіс плюс	капсули 325 мг + 25мг №64	Apipol-Krakow
22	Ревайтл гінсенг плюс	капсули №30	Ranbaxy
23	Сарженор	розчин для внутр. застосув. 1 г, амп. 5 мл №20	Lab. Sarget
24	— " —	таблетки жув. 1 мг №20, №40	
25	— " —	таблетки шип. 1 мг №20, №40	
26	Сироп "Фламікар"	розчин 5%, фл. 250 мл, 1 00 мл	Галичфарм
27	Тонік-К	розчин для внутр. застосув. амп. 50 мл №10, №20	Lab. Laphal
28	Тридцять плюс	капсули №30	Ajanta
29	Фітовіт	капсули №100	Unig. Pharmaceutical
A16AA01. Левокарнітин			
30	Розчин карнітину хлориду 20%	розчин 20%, фл. 100 мл	Вітаміни
A16AA05			
31	Цитрулін	розчин для внутр. застосув. в пакетах 50%, 10 мл, №18, №36	Biocodex
L03AX13. Імуностимулятори. Ехінацея			
32	Д-р Тайсс, цукерки з екстрактом ехінацеї	50 г	Naturwaren
33	Екстракт ехінацеї пурпурової рідкий	фл. 30 мл	Лубнифарм

Продовження табл.

1	2	3	4
34	Ехінацея Гексал	фл. 50 мл, 100 мл	Hexal AG
35	Ехінацея композитум	амп. 2, 2 мл №5	Hell
36	Ехінацея-Ратіофарм	таблетки 100 мг №20	Merckle
37	Імунал	розчин 50 мл, фл.	Lek
38	Краплі ехінацеї д-р Тайсс	фл. 50 мл	Naturwaren
39	Настойка кореневищ з кореня ехінацеї пурпурової	фл. 30 мл	Борщагівський ХФЗ
40	— " —	фл. 50 мл	Віола
41	— " —	фл. 30 мл	Житомирська ФФ
42	— " —	фл. 25 мл, 40 мл	Київська ФФ
43	— " —	фл. 40 мл	Кіровоградська ФФ
44	— " —	фл. 50 мл	Тернопільська ФФ
45	— " —	фл. 30 мл	Чернівецька ФФ
46	Стимулан Е	настойка 50 мл, фл.	Ензим
N06BX21. Бемітил			
47	Бемітил	таблетки 0,125, 0,250, покриті оболонкою №10	Київський вітамінний завод
N07X10. Різні препарати			
48	Антифронт	розчин 20 мл, фл.	Beres

Аналіз пропозицій по адаптогенах, представлених на фармацевтичному ринку України на початок 2001 року (див. табл.), показав, що на вітчизняному фармацевтичному ринку препарати групи адаптогенів представлені 64 торговими найменуваннями з урахуванням всіх форм випуску [4].

Попередній аналіз фармакологічного ринку показав, що асортимент зазначених препаратів широкий і різноманітний [10, 14]. Здебільшого адаптогени, що випускаються вітчизняною промисловістю, представлені препаратами рослинного походження (екстракти, настойки) [8]. Вони займають великий сегмент ринку і мають стабільний попит.

Вітчизняні препарати адаптогенної дії складають 45% на фармацевтичному ринку України (рис. 1).

Але, вивчаючи асортимент вітчизняних препаратів, бачимо, що він у більшості дублюється, чим створює сприятливі умови для розширення частки імпорту на ринку за рахунок нових або вже відомих препаратів у різних формах випуску. На-

приклад, настойку ехінацеї випускають 7 вітчизняних підприємств (Борщагівський ХФЗ, Житомирська ФФ, Київська ФФ, Тернопільська ФФ, Кіровоградська ФФ, Чернівецька ФФ, Лубнифарм); екстракт елеутерокока рідкий — 2 підприємства (Лубнифарм, Тернопільська ФФ); настойку женьшеня — 5 підприємств (Київська ФФ, Лубнифарм, Сімферопольська ФФ, Біостимулятор, Кіровоградська ФФ).

Асортимент синтетичних адаптогенів вітчизняного виробництва незначний. Це такі препарати, як "Левокарнітин" (Вітаміни), "Бемітил" (Київський вітамінний завод).

Виробничі потужності фармацевтичних підприємств України дозволяють задовольнити потребу населення в недорогих і досить якісних загальнозміцнюючих засобах. На жаль, вітчизняні препарати істотно програють імпортним за рядом споживчих властивостей (зручність застосування, розмаїття форм випуску і дозування, оформлення, упакування). Однак у важкій економічній ситуації невисока ціна вітчизняних препаратів є визначальною для широких верств населення.

Як видно з даних рисунків 2 та 3, досліджувана номенклатура імпортних препаратів, на відміну від вітчизняних, відрізняється великим розмаїттям твердих лікарських форм [10, 14, 15]. Але, як відомо, вартість імпортних препаратів набагато перевершує вартість вітчизняних препаратів. Тому не усі хворі можуть придбати в аптеках необхідні препарати через їхню високу вартість. Враховуючи нестабільність економічної ситуації особливо

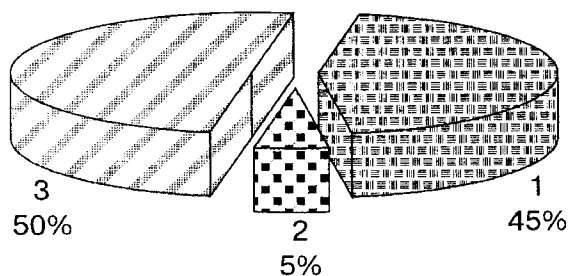


Рис. 1. Аналіз вітчизняного ринку препаратів адаптогенної дії
1 — вітчизняні препарати, 2 — препарати ближнього зарубіжжя, 3 — імпортні препарати.

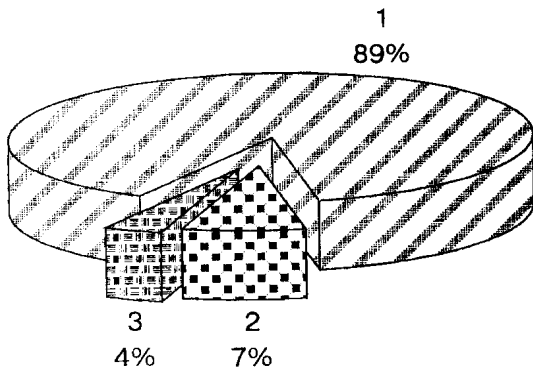


Рис. 2. Аналіз форм випуску вітчизняних адаптогенів.
1 — рідкі лікарські форми, 2 — тверді лікарські форми,
3 — ін'єкційні лікарські форми.

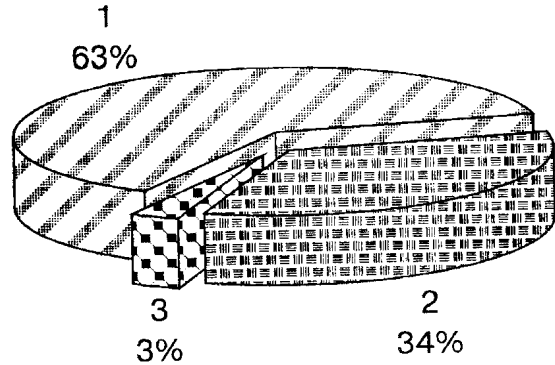


Рис. 3. Аналіз форм випуску імпортованих адаптогенів.
1 — рідкі лікарські форми, 2 — тверді лікарські форми,
3 — ін'єкційні лікарські форми.

важливим є розширення доступності фармацевтичної допомоги. Цього можна досягти шляхом розробки нових препаратів адаптогенної дії для вітчизняного фармацевтичного виробництва з метою розширення асортименту.

Однак, більшість сучасних адаптогенів не позбавлена побічних ефектів. Підвищуючи захисні сили організму, вони збільшують його енергетичні витрати, що не може бути задовільним у важких екстремальних умовах.

Вплив на організм різноманітних факторів стресу, а також підвищеного фізичного навантаження завжди пов'язаний з додатковими енерговитратами. Зміни енергетичного обміну в умовах напруги організму відбуваються на всіх рівнях організації біосистеми — від клітинного до організмального.

Новим кроком у вирішенні цієї проблеми стала розробка лікарських препаратів, що мають актопротекторну дію, тобто сприяють підтримці протягом тривалого часу високої фізичної активності.

Ще в 60-і роки було сформульоване припущення про перспективу використання природних субстратів і метаболітів енергетичного обміну як м'яких і високоефективних засобів впливу на функціональну активність найрізноманітніших систем і регуляторних центрів організму [5].

Підсумовуючи відомі на сьогоднішній день експериментальні та клінічні дані [1, 5, 9], можна виділити основні напрямки практичного використання актопротекторів — здатність підтримувати протягом тривалого часу високу фізичну активність, що пов'язано з посиленням енергозабезпечення м'язової активності, інтенсифікацією процесів обміну речовин, стабілізації і прискорення репаративних процесів. Ці ефекти визначаються здатністю актопротекторів активізувати синтез енергопродуруючих, антиоксидантних та інших ферментів, структурних білків та білків імунної системи і відзначеної в результаті цих процесів вираженої протиішемичної та антигіпоксичної дії.

З групи актопротекторів добре вивчений препарат "Бемітил" ("Бемактор"). Форма випуску: таблетки по 0,125 г (0,250), покриті оболонкою. Виробник: Київський вітамінний завод [6].

Актопротекторну дію має також бурштинова кислота. В Україні бурштинова кислота входить до Переліку харчових добавок, дозволених для використання в харчових продуктах (Постанова від 4.01.1999 р., №12, м. Київ). Розроблені технічні умови на бурштинову кислоту — ТУУ 13970836.002-99.

Фармацевтичними підприємствами ближнього зарубіжжя випускається ряд препаратів (харчові добавки) бурштинової кислоти: Міотомін, Агріпін, Антиокс, Геронто, Янтар-бебі, Янтар-геронто, Янтарит, Метавіт бурштиновий, Бурштиновий еліксир, Р-н Реамберин, дріжджі + бурштинова кислота (табл. №50), Лимонтар — алкопротектор, Яна — алкопротектор, Мексидол — антиоксидант.

Бурштинова кислота покращує процеси енергетичного обміну в клітинах головного мозку, міокарді, печінці та нирках, прискорює процеси відновлення після виснажливих фізичних та емоційних навантажень, травм, інтоксикацій, порушень мозкового та периферичного кровообігу [7]. Знімає втому, корегує прояви атеросклерозу, швидко та ефективно знімає алкогольну інтоксикацію, знижує ризик виникнення серцево-судинних та онкологічних захворювань.

Широкий діапазон фармакологічної дії бурштинової кислоти пояснюється тим, що вона являє собою один з ключових субстратів циклу трикарбонових кислот. Її перетворення в організмі пов'язане з продукцією енергії, необхідної для забезпечення життєдіяльності. При підвищенні навантаження на будь-яку із систем організму підтримка її роботи забезпечується, в основному, за рахунок окислення бурштинової кислоти. Потужність системи енергопродукції, що використовує бурштинову кислоту, в сотні разів переважає всі інші системи енергоутворення організму. Це зумовлює широту діапазону терапевтичної дії бурштинової кислоти та її солей.

З врахуванням достатньої вітчизняної сировинної бази бурштинової кислоти і продуктів бджільництва доцільним буде створення на їх основі лікарських препаратів актопротекторної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобков Ю.Т., Кузнецова Г.А., Клейменова Г.Н. // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1984. — Т. 99, №10. — С. 420-422.
2. Дранник Г.М., Гриневич Ю.Я., Дизик Г.М. // Имунотропні препарати. — К.: Здоров'я, 1994. — 288 с.
3. Ковалев Т.В. Ноотропные средства. — Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во, 1990. — 368 с.
4. Компендиум 2000-2001. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова // К.: Морион, 2000. — 1456 с.
5. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма // М.: Наука, 1978. — 240 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14 изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. — Т. 1. — 540 с., Т. 2. — 608 с.
7. Савицкий И.В. Биологическая химия. — К.: Вища школа, 1982. — 411с.
8. Справочник: Фармакология в схемах и таблицах / Под ред. С.М.Дроговоз, И.М.Рыженко, Л.В.Деримедведь и др. — Изд. 2-е испр. и доп. — Х., 2000. — 120 с.
9. Филатова Г.Ф., Кузнецова Г.П., Бобков Ю.Т. // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1986 — Т. 101, №9. — С. 315-316.
10. British Pharmacopoeia. — London, 1998. — Vol. 2. — Appendix XIII A 203.
11. Fukui S., Shimoyama T., Tamura K. et al. // J. of Gastroenterology. — 1997. — Vol. 32, №4. — P. 464-471.
12. Gurvich A.M., Mutushkina E.A., Zarzhetsky Y.I. et al. // Reuscitation. — 1997. — Vol. 35, №2. — P. 165-170.
13. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 30-th Edition, London. 1993. — P. 976.
14. The International Pharmacopoeia, 3 Ed. — World Health Organization. — Geneva. — 1995. — 2532 p.
15. The United States Pharmacopoeia 23-d Ed. — US Pharmacopoeial Convention, Inc. — 1995. — 2391 p.

УДК 615.275.4:339.138

АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АДАПТОГЕНОВ

Т.Г.Ярных, О.С.Данькевич, М.В.Лелека, Ю.Н.Азаренко
Изучение фармацевтического рынка препаратов группы адаптогенов показало недостаточный ассортимент твердых лекарственных форм отечественного производства. Из данной группы наиболее перспективными является группа актопротекторных препаратов, представителем которой является янтарная кислота. Обоснована целесообразность расширения рынка адаптогенов путем создания нового актопротекторного препарата на основе янтарной кислоты.

UDC 615.275.4:339.138

THE ANALYSIS OF THE MARKET OF PREPARATIONS OF ACTOPROTECTORS' GROUP

T.G.Yarnykh, O.S.Dankevych, M.V.Leleka, Yu.N.Azarenko
The analysis of the pharmaceutical market of preparations of group of actoprotectors has been carried out. The comparative analysis of actoprotectors of the home and foreign preparations has shown an insufficient range of the rigid medicinal forms of the Ukrainian pharmaceutical industry. From the given group the most prospective is the group of actoprotector preparations, for example, amber acid. The expediency of magnification of the market of actoprotectors by creation of a new actoprotector preparation grounded on the amber acid has been proved.

Довідник "ВФ"

Вийшов з друку навчальний посібник

Безуглий П.О., Грудько В.О., Леонова С.Г., Таран С.Г.,
Українець І.В., Гарная Н.В., Георгіянц В.А., Сидоренко Л.В.

Фармацевтичний аналіз

Х.: Вид-во НФАУ, 240 с.

У посібнику подані матеріали з фармацевтичного аналізу лікарських засобів хімічними та фізико-хімічними методами. Класифіковані методи кількісного аналізу і наведені конкретні приклади їх використання.

Для студентів фармацевтичних вищих навчальних закладів і факультетів.

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

УДК 615.12:658.310(477):65.015.1: 331.8/9:35.088.2/7

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ СОЦІАЛЬНО-ТРУДОВИХ ВІДНОСИН НА ЕТАПІ ПРОХОДЖЕННЯ ІНТЕРНАТУРИ ВИПУСКНИКАМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ОСВІТИ ІІІ-ІV РІВНІВ АКРЕДИТАЦІЇ

В.М.Назаркіна, В.М.Толочко

Національна фармацевтична академія України

Розглянуті питання підвищення ефективності регулювання соціально-трудоових відносин в умовах трансформації економічних відносин. Проведений аналіз стану соціально-трудоових відносин на етапі проходження інтернатури випускниками фармацевтичних вузів. Визначені основні шляхи підвищення ефективності використання трудового потенціалу та оптимізації процесу адаптації провізорів-інтернів до нової для них системи соціально-трудоових відносин.

Соціально-трудоові відносини — це система, що охоплює всі фази відтворення трудового потенціалу: формування, розподіл і перерозподіл та використання трудових ресурсів, систему найму і пропозиції праці, тобто її купівлю і продаж, механізми погодження ціни і умов праці, систему соціального захисту [7].

В якості своєрідного соціального механізму, за допомогою якого індивід включається до такої важливої сфери людської діяльності як праця, виступає трудова адаптація, в ході якої активізуються, розвиваються і закріплюються необхідні в процесі професійної діяльності якості і здібності індивіда — від фізіологічних до соціальних. Тому етап проходження інтернатури випускниками фармацевтичних закладів освіти повинен забезпечити їх психофізіологічну та соціально-психологічну адаптацію, яка характеризує специфіку і рівень, міру входження, включення нового працівника в систему всіх взаємовідносин, які існують в колективі базового фармацевтичного підприємства, пристосування до пануючих у ньому норм життя, ціннісних орієнтацій, а також професійну адаптацію, тобто опанування професійних навичок і вмінь та засвоєння особливостей і умов праці [5-8].

Метою дослідження був аналіз стану соціально-трудоових відносин у колективах аптечних установ при проходженні інтернатури випускниками вищих фармацевтичних закладів освіти.

Дослідження базувались на певних критеріях відношення людини до праці:

- сприйняття праці як головного джерела засобів існування;
- оцінка суспільної необхідності і корисності своєї праці;
- прагнення реалізувати в процесі і результатах праці всі свої здібності, знання, навички та уміння [3, 10, 13-15].

Першочергово нами була досліджена наявність мотивації випускників щодо вибору майбутньої професії. Встановлено, що коли перед молодими людьми постало питання вибору професії, більшість з них (45,0%) керувалася порадами батьків та знайомих, наявністю здібностей та схильностей до роботи на фармацевтичних підприємствах (33,0%), а також престижністю професії провізора (24,0% респондентів). При цьому переважна більшість провізорів-інтернів не жалкує про цей крок і якщо б з'явилася можливість обирати професію знову, вони повторили б свій вибір. Таким чином, до етапу проходження інтернатури випускники фармацевтичних вузів (факультетів) дійшли з чітким уявленням про свою професію і не змінили його.

Для проходження заочної частини інтернатури передбачені базові фармацевтичні підприємства, які надають інтернам робочі місця і обсяг роботи відповідно до вимог навчальних планів та програм, а також забезпечують керівництво з боку досвідчених фахівців [1]. Встановлено, що на сьогоднішній день 58,3% базових фармацевтичних підприємств є державними та 30,7% — з колективною формою власності. Тільки 11,0% серед них — це приватні фармацевтичні підприємства.

Тому на наступному етапі досліджували процес влаштування випускників для проходження інтернатури. Встановлено, що 60,0% випускників відносно легко влаштувалися в базові аптечні установи, але інші 40,0% зіткнулися з певними труднощами, так як більшості з них довелося вирішувати питання самостійно або "за знайомством". Спроби знайти місце роботи по об'явах в газетах і на телебаченні та звернення до служби зайнятості не дали результату. Як правило, це ті

Таблиця 1

Сучасні вимоги до фахівця з вищою фармацевтичною освітою

№п/п, ранг	Характерні вимоги	Відношення інтернів (в%)			
		дуже важливо	важливо	не дуже важливо	зовсім не важливо
1	Комунікабельність, здатність "працювати в команді"	59,06	36,80	3,34	0,80
2	Професійна працездатність	54,33	41,83	3,84	0
3	Навички практичної роботи	44,87	46,56	7,87	0,70
4	Високий рівень теоретичної підготовки за спеціальністю	44,21	47,13	8,66	0
5	Дисциплінованість, старанність	44,38	48,23	5,52	1,87
6	Здатність приймати самостійні рішення	39,38	52,33	5,53	2,86
7	Ініціативність, організаторські здібності	40,16	48,12	11,02	0,70
8	Комп'ютерна підготовка	32,07	54,32	13,61	0
9	Загальна ерудиція	28,35	59,84	11,02	0,79
10	Аналітичне мислення	29,63	55,90	7,86	6,71
11	Творчий потенціал	21,06	52,97	22,83	3,14
12	Презентативність	24,41	45,67	20,47	9,45
13	Володіння іноземною мовою	13,42	43,38	39,37	3,83
14	Наявність знань з суміжної спеціальності	5,68	52,86	36,52	4,94
15	Готовність до ризику	13,42	43,30	31,46	11,82

випускники, які отримали право на самостійне працевлаштування.

Аналіз даних дослідження дозволив окреслити коло проблем, з якими стикається інтерн на початку своєї трудової діяльності. Крім матеріальних та житлових труднощів, актуальності набула проблема адаптації до трудового порядку в установі (30,7% опитуваних). Тут мова йдеться в основному про недержавні аптечні установи, де робочий день триває набагато довше, ніж 8 годин (треба також брати до уваги той факт, що більшість опитуваних — це жінки, які мають сім'ю та дітей). Встановлено, що 24,4% інтернів страждають від своєї некомпетентності у питаннях трудового законодавства. Для 22,8% опитуваних головна проблема полягає в тому, що вони мають недостатньо чітке уявлення про використання знань на практиці. Важливий і той факт, що 11,8% провізорів-інтернів залучається до роботи, яка не відповідає рівню їх кваліфікації.

Становлення ринкових відносин, а особливо формування ринку праці істотно вплинуло на свідомість інтернів, а також працівників та керівників, на їх уявлення про конкурентоспроможного фахівця. Це актуалізує формування орієнтації на індивідуальну відповідальність, активність, ініціативність, творче ставлення до праці, інноваційне мислення, раціоналізм, прагнення до самовдосконалення, постійного поповнення знань та підвищення кваліфікації. Тому, за таких умов, як встановлено, для провізора-інтерна як майбутнього фахівця потрібні наступні характеристики:

- активне володіння основами профільних дисциплін, здатність до аналізу, логічної обробки інформації, спроможність висувати альтернативні рішення та виробляти критерії для відбору правильних рішень;
- високий професійний рівень (вільне володіння теорією, методами розрахунку, вимірювання, експерименту, обробки результатів);
- знання суміжних дисциплін;
- практичні навички в роботі з сучасними інформаційними системами, які застосовуються у фармацевтичній галузі;
- здатність до професійної адаптації;
- здатність до післядипломної освіти (підвищення кваліфікації);
- організаторські здібності;
- навички організації виробництва та реалізації лікарських засобів;
- знання законів соціально-економічного розвитку суспільства та умінь застосовувати їх на практиці;
- розуміння сутності і соціальної значущості професії провізора;
- слідування етичним і правовим нормам суспільства, фармацевтичній етиці та деонтології;
- наявність аксіологічних прагнень (ідеалів, цінностей, пріоритетів, мотивацій тощо);
- знання законів міжособистісного спілкування та умінь застосовувати їх на практиці;
- здатність приймати рішення і нести за них відповідальність;

Таблиця 2

Оцінка фактичної відповідності інтернів вимогам до фахівця з вищою фармацевтичною освітою

№п/п	Вимоги до фахівця з вищою фармацевтичною освітою	Відповідність цим вимогам (самооцінка), %	
		так	ні
1	Комунікабельність, здатність "працювати в команді"	94,74	5,26
2	Професійна працездатність	93,70	6,30
3	Навички практичної роботи	65,35	34,65
4	Високий рівень теоретичної підготовки за спеціальністю	65,63	35,37
5	Дисциплінованість і старанність	83,46	16,54
6	Здатність приймати самостійні рішення	76,42	24,58
7	Ініціативність, організаторські здібності	54,33	45,67
8	Комп'ютерна підготовка	45,08	54,92
9	Загальна ерудиція	81,12	18,88
10	Аналітичне мислення	66,93	33,07
11	Творчий потенціал	64,57	35,43
12	Презентативність	59,06	40,94
13	Володіння іноземною мовою	38,80	61,20
14	Наявність знань з суміжної спеціальності	54,51	45,49
15	Готовність до ризику	40,16	59,84

- наявність таких якостей як співчуття, готовність допомогти, єдність слова і діла тощо;
- здатність враховувати в роботі чужий досвід;
- невиробничі резерви особистості (здоровий спосіб життя, працездатність, уміння створити сприятливий соціально-психологічний клімат у колективі, участь у громадському житті, почуття корпоративності);
- творче ставлення до праці;
- здатність до сприйняття інновацій та інноваційне мислення;
- наявність естетичних прагнень та ідеалів та ін. [2, 4, 6, 9, 11, 12].

Базуючись на вищезазначеному, ми дослідили конкурентоспроможність сучасних випускників фармацевтичних вузів у період проходження ними інтернатури. Встановлено, що інтерни прагнуть орієнтуватися на певні конкретні якості, які повинен мати фахівець (див. табл. 1)

Як видно, конкурентоспроможний фахівець, в першу чергу, повинен бути комунікабельним і працездатним, мати високий рівень теоретичної підготовки та володіти навичками практичної роботи. Актуалізуються також такі ділові якості, як ініціативність, організаторські здібності, здатність приймати рішення, відповідальність тощо.

Далі нами досліджені аспекти фактичної наявності таких якостей у провізорів-інтернів. Для цього ми використали результати їх самооцінки (див. табл. 2).

Встановлено, що необхідно звернути увагу, в першу чергу, на розвинення таких рис, як ініціативність, самостійність, здатність приймати рішення та нести за них відповідальність, готовність до ризику тощо.

На думку керівників аптечних установ, наші вищі навчальні заклади достатньо успішно справляються з завданням щодо підготовки фармацевтичних кадрів. Болючими проблемами процесу навчання є, на їхній погляд, недостатній рівень практичної підготовки, неухважність до формування комунікативних навичок, перш за все, доброзичливості у роботі з клієнтами, низький ступінь готовності до здійснення нововведень, застосування прогресивних технологій.

Подальшими дослідженнями встановлено, що гострими проблемами, які стоять перед ними, є такі як: екологія і здоров'я, фінансові проблеми, проблеми соціального захисту і безпеки, житлова проблема. Як і передбачалося, в пріоритетну групу увійшли проблеми, пов'язані з матеріально-фінансовим станом. В сучасній ситуації набуває актуальності проблема соціальних гарантій.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що етап проходження інтернатури випускниками фармацевтичних закладів освіти забезпечує оптимальне проходження адаптації до сучасних соціально-економічних умов, актуалізує більш чітку організацію управління цим процесом. Однією з цілеспрямованих форм впливу на процес адаптації під час проходження інтернатури є виховання особистості, психологічно і духовно готової до сприйняття суспільних змін, освоєння ринкових цінностей тощо.

2. Показана необхідність розробки методичних рекомендацій, спрямованих на оптимізацію процесу адаптації провізорів-інтернів до нової для них системи соціально-трудових відносин, що і є метою наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження Положення про спеціалізацію (інтернатуру) випускників вищих медичних і фармацевтичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації. Наказ МОЗ України від 19.09.96 р. №291.
2. Базарный В.Л., Резцова Т.В., Гордиенко А.А. // *Фармация*. — 1989. — №6. — С. 52-54.
3. Борович О.Д., Назаркіна В.М. // *Вісник ХДУ. Економічна серія*. — №446. — Харків, 1999. — С. 106-108.
4. Журавлев В.Г. *Методы развития творческих качеств руководителей и специалистов*. — М.: Знание, 1991. — 64 с.
5. Комозин А.Н. // *Социс*. — 1990. — №10. — С. 3-11.
6. Петерсоне Э.Ю., Баренс И.А., Ротберг Ю.Т. *Актуальные вопросы последипломного обучения провизоров*. — С.-Пб., 1996. — С. 28-29.
7. Полтораки В.А. *Социология труда. Справочник*. — Д.: Арт-Пресс, 1997. — 146 с.
8. Пономаренко Н.С. *Организационные принципы, методические основы и формы совершенствования системы последипломного обучения провизоров: Автореф. дисс....канд. фарм. наук*. — Х., 1990. — 46 с.
9. Скулкова Р.С. // *Фармация*. — 1993. — №3. — С. 33-35.
10. Скулкова Р.С., Ягурина Р.И., Ганич Г.Н. // *Фармация*. — 1993. — №1. — С. 46-48.
11. Черних В.П. // *Фармац. журн.* — 1999. — №1. — С. 3-11.
12. Черних В.П. // *Фармац. журн.* — 2000. — №1. — С. 13-23.
13. Herzberg F., Mausner B., Snyderman B. *Motivation of work*. — N.Y.: Willy and Sons, 1959. — P. 13-27.
14. Herzberg F. *Work and the Nature of Man*. — N.Y., 1966. — P. 29.
15. Will schools ever yet better? // *Business Week*. — April 17. — 1995.

УДК 615.12:658.310(477):65.015.1:331.8/9:35.088.2/.7

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ СОЦИАЛЬНО-ТРУДОВЫХ ОТНОШЕНИЙ НА ЭТАПЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ИНТЕРНАТУРЫ ВЫПУСКНИКАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ОБРАЗОВАНИЯ III-IV УРОВНЕЙ АККРЕДИТАЦИИ
В.Н.Назаркина, В.М.Толочко

Рассмотрены вопросы повышения эффективности регулирования социально- трудовых отношений в условиях трансформации экономических отношений. Проведен анализ состояния социально-трудовых отношений на этапе прохождения интернатуры выпускниками фармацевтических вузов. Определены основные пути оптимизации процесса адаптации провизоров-интернов к новой для них системе социально-трудовых отношений.

UDC 615.12:658.310(477):65.015.1:331.8/9:35.088.2/.7

STUDY OF THE PRESENT STATE OF THE SOCIAL AND LABOUR RELATIONS WHEN THE INTERNATURE OF GRADUATES FROM THE PHARMACEUTICAL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF THE III-IV LEVELS
V.N.Nazarkina, V.M.Tolochko

The article is devoted to the questions of the increasing the effectiveness of the regulation of social and labour relations under condition of transition to market economy. The analysis of the present state of the social and labour relations when the graduates from pharmaceutical educational establishments were studying in the internature were carried out. The main ways of the perfecting the provisors-interns' adaptation to a new system of the social and labour relations have been researched.

Довідник "ВФ"

Вышло из печати практическое руководство

Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Орловская Н.Т., Яковенко Л.И., Соболева В.О.,
Соколова Л.В., Богуцкая Е.Е., Постольник И.Ю., Живора Н.В., Котенко А.М.,
Тихонова С.А., Мартынюк Т.В., Ковтун Ю.В., Азаренко Ю.М.,
Калиниченко Т.В., Данькевич О.С.

Практическое руководство к лабораторным занятиям

по аптечной технологии лекарств

Х.: Изд-во НФАУ, 2001, 208 с.

В практическом руководстве в соответствии с программой по аптечной технологии лекарств приведены основные теоретические вопросы, необходимые для изучения дисциплины, обучающие задания, образцы эталонов ответов для выполнения домашних заданий, задания для контроля усвоенного материала. Для лучшего усвоения материала основные теоретические вопросы и практические задания приведены на французском языке.

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

УДК 615.014.8:615.45

ДОСЛІДЖЕННЯ АСПЕКТІВ КОЛЬОРОВОГО ОФОРМЛЕННЯ ТАРИ ТА УПАКОВКИ ДЛЯ ПРОДУКЦІЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

О.А.Друговіна, В.М.Толочко

Національна фармацевтична академія України

Вперше проведений науковий аналіз походження назв кольорів, їх психологічних характеристик та обґрунтування доцільності використання при створенні тари та упаковки для фармацевтичної промисловості. Вперше обґрунтовано кольорове оформлення тари та упаковки з урахуванням виду лікарського засобу, фізико-хімічного стану фармацевтичних сполук та фармакотерапевтичної дії.

Однією з актуальних проблем тари та упаковки в сучасній фармації є дизайн упаковки. Для будь-якої тари та упаковки визначну роль відіграє її кольорове оформлення [5]. Це важливо не тільки з точки зору надання ефектних зовнішніх характеристик, але й для відображення вмісту фармацевтичної та медико-біологічної продукції.

В усіх галузях народного господарства кольорове оформлення упаковки відображає фірмовий стиль виробника. Однак для продукції фармацевтичної промисловості цього недостатньо, тому що нівелюється питання професійної орієнтації [9]. Характеристика фармацевтичного продукту визначається декількома складовими. Це вид лікарської форми, фізико-хімічний стан фармацевтичних сполук в них, а також фармакотерапевтична дія конкретного лікарського засобу [8].

Як відомо, особливе значення надається кольору тому, що у навколишньому середовищі його помічають першим. Він загострює емоціональне сприйняття і створює стійке враження, викликає інтуїтивне позитивне чи навпаки негативне відношення до товару [3].

На теперішньому етапі розвитку вітчизняна фармацевтична галузь потребує змін, до яких відноситься підвищення ролі дизайну упаковки, що сприяє відповідному представленню лікарських засобів на внутрішньому та світовому ринку [6].

З'ясовано, що на сьогоднішній день наявність та поєднаність кольорів на упаковці вітчизняних лікарських засобів фактично не відображає характеристичні відомості про лікарський засіб, а саме: його фізико-хімічне становище, фармакотерапев-

тичну приналежність, вид лікарської форми, спосіб вживання. У багатьох випадках виробники одного й того ж препарату використовують особисті варіанти кольорового оформлення, в тому числі поєднання кольорів [2]. Тобто у використанні кольорового оформлення тари та упаковки для фармацевтичної і медико-біологічної продукції відсутній системний та змістовний підхід.

Вищезазначене значно ускладнює формування іміджу вітчизняної фармацевтичної продукції на внутрішньому і зовнішньому ринку, створює несприятливі умови для фахівців фармації у повсякденній діяльності при просуванні лікарських препаратів від виробника до конкретного споживача — хворого. Для вирішення цього питання нами були проведені аналітичні і соціологічні дослідження стосовно можливих кольорових варіантів оформлення упаковки.

Для цього була розглянута кольорова гама, яка може бути використана з вказаною метою. При вивченні понад 100 кольорів нами були обрані найбільш раціональні 30 кольорів, які у відповідному поєднанні оптимально відображають специфіку лікарських засобів. Отримані результати наших досліджень представлені у таблиці.

Для оформлення упаковки лікарських засобів можуть бути використані численні варіанти поєднання цих кольорів. Вдало підібрана композиція миттєво сприймається і надовго запам'ятовується. Це дає можливість підвищити ефективність лікарського засобу [1].

Певний спектр кольорів для середньої людини починається з червоного і закінчується фіолетовим. Дійсно, кожному з кольорів спектра відповідає визначена довжина хвилі — від найкоротшої до найдовшої (відповідно фіолетовий та червоний кольори). Існують три основних кольори — синій, жовтий та червоний і три складених — зелений, фіолетовий, жовтогарячий, кожен з яких має своє значення. Так, блакитний колір традиційно символізує душу, фіолетовий — тіло, зелений — розум, жовтий — розсудок, червоний — пристрасті, оранжевий — почуття [5]. Але людина може бачи-

Таблиця

Рекомендовані кольори оформлення тари та упаковки для продукції вітчизняних фармацевтичних підприємств

№ п/п	Колір	№ п/п	Колір
1	Зелений	16	Коричнево-червоний
2	Коричневий	17	Яскраво-червоний
3	Синій	18	Червоно-коричневий
4	Червоний	19	Коричнево-зелений
5	Чорний	20	Синьо-зелений
6	Оранжевий	21	Світло-бірюзовий
7	Рожевий	22	Червоний з зеленим
8	Жовтий	23	Жовтий з чорним
9	Сірий	24	Чорний з блакитним
10	Фіолетовий	25	Жовто-оранжевий
11	Бірюзовий	26	Світло-блакитний
12	Салатний	27	Коричнево-зелений
13	Блакитний	28	Бежевий
14	Темно-синій	29	Темно-червоний
15	Оранжево-червоний	30	Жовто-зелений

ти і нейтральні кольори, наприклад, пурпурний, кармінний. Професіонали розпізнають до 40 відтінків чорного кольору.

Визначено, що люди специфічно реагують на кольори. Фізіологічний механізм цього на сьогодні виявлений тільки частково. Вчений Бехер довів, що від ока до проміжного мозку веде вегетативна нервова система, яка керує колірним роздратуванням. Проміжний мозок через гіпофіз і нервову систему регулює взаємодію органів. Якщо регуляція настроєна на прискорення та підвищення функціональної здатності (ерготропна), то стан збудження нервової системи завжди відповідає частоті коливань жовтогарячо-червоного кольору. Якщо нервова вегетативна система настроєна на уповільнення, заспокоєння і відпочинок (трофотропна), то їй відповідає темно-синій колір.

В результаті досліджень з'ясовано, що людина, яка відхиляє будь-який основний колір, відчуває страх не перед барвною речовиною, а перед дією, яку справляє цей колір на її почуття. Найбільш точним методом, який дозволяє ефективно досліджувати психічні процеси та клінічний перебіг хвороби, є кольоровий тест Люшера.

Румунський лікар Стефанеску-Гоанга досліджував вплив кольору на частоту дихання та пульсу. Згідно з отриманими даними частота дихання і пульсу збільшується при пурпурному, червоному, жовтогарячому і жовтому кольорах. Тому їх необхідно використовувати для позначення лікарських засобів, що мають збуджуючі властивості. Під впливом зеленого, індиго і фіолетового кольорів

частота пульсу і дихання сповільнюється. Цим можна підсилити дію заспокійливих засобів. Фізіологічний вплив повинен зводитися, насамперед, до сили виразності, коли самі кольори викликають визначені фізіологічні реакції. Контрастні кольори (зокрема чорний) особливо підходять для маркування небезпечних сполук [11]. Вищезазначені методики були використані при виборі кольорової гами для упаковки лікарських засобів.

Червоний колір. У тюркських мовах “червоний” позначає “рожевий”, “світло-червоний”, “червоний”.

З цієї причини в червоний колір фарбують предмети, які вказують на загрозу безпеки.

Дослідження показали, що людина, якій загрожує через стрес небезпека інфаркта, надає перевагу червоному кольору (в більшості випадків разом з синьо-зеленим, що є показником вольової напруги).

Червоний колір може бути використаний у фармації для позначення лікарських засобів, які впливають на серцево-судинну систему, тому що червоний колір символічно позначає серце.

Жовтогарячий колір. У фармакологічному аспекті він може бути використаний для позначення збуджуючих засобів, які впливають на нервову систему, а м'яких лікарських форм, а саме — капсул, так як він символізує захисну оболонку.

Багровий і багряний. Червону фарбу, а іноді й її відтінки (до коричневого!) називали спільнослов'янським словом “багр”.

Багровим називають густий червоний колір, а багряним — чистий яскравий червоний колір. Багровий або червоно-коричневий колір доцільно використовувати для позначення засобів, які впливають на кровотворну систему.

Коричнево-червоний колір. Коричнево-червоний колір заспокоює. У зв'язку з цим коричнево-червоний колір може використовуватися для позначення засобів, які впливають на периферійну нервову систему, а саме на аферентну іннервацію.

Синьо-червоний колір (фіолетовий). Фіолетовий колір — це символ імпульсу, що спонукає вибух схованої енергії. Наприклад, звільнення аерозолі з упаковки.

Синій колір. Синій колір відображає фізіологічну і психологічну потребу в спокої. Темно-синій викликає безтурботний спокій. При розгляданні темно-синього кольору настає вегетативне заспокоєння. Пульс, тиск крові, частота дихання та функція пильнування знижуються і регулюються трофотропно. При захворюванні і перевтомі потреба в синьому кольорі підвищується. Синій — це поглинаючий колір, тому він у чистому вигляді може бути рекомендовано для позначення ін'єкційних розчинів, що вводяться внутрішньом'язово, у поєднанні з іншими кольорами для

позначення рідких лікарських форм - розчинів та крапель.

Завдяки своїй заспокоюючій дії, темно-синій колір може застосовуватись для позначки пригнічуючих лікарських засобів, які впливають на центральну нервову систему.

Зелений колір. У давньоруській мові було слово "зель" — "пагони озими". Близькі до нього слова "зелень", "злаки". Виходячи з цього, зелений колір може бути використаний для позначення деяких рідких лікарських форм, виготовлених з рослин, а саме — екстрактів та розчинів.

Так як зелений колір виражає саме регуляцію і самооцінку, він має велике значення для психології тестів і медичної обробки колірного тесту.

Відтінки зеленого кольору мають різний вплив на нервову вегетативну систему та органи людини. Так, синьо-зелений викликає напруження, коричнево-зелений розслаблює, жовто-зелений викликає застійне збудження. В залежності від цього вищезазначені кольори можуть використовуватись для позначення різних фармакологічних груп лікарських засобів.

Світлий синьо-зелений або бірюзовий. Світлий синьо-зелений або чи бірюзовий — найхолодніший з усіх кольорів. Тому його найбільш доцільно використовувати там, де необхідно створити освіжаючу прохолоду. Цей кольоровий вплив дуже часто використовується у фармацевції, наприклад, у зубних пастах з ментолом.

Холодний бірюзовий легко викликає враження, що в ньому гинуть всі біологічні організми, а отже й бактерії. Тому світло-бірюзовий колір є кольором стерильності. Він може бути використаний там, де необхідно посилити це відчуття чистоти. Тому світло-бірюзовий колір може бути використаний для позначення антисептиків та засобів догляду за хворими. Холодним синьо-зеленим кольором можна позначити антимікробні, противірусні, протипаразитарні засоби.

Жовто-зелений. Віддавання переваги жовто-зеленому кольору (зелений — напруга, жовтий — розрядка) відноситься, в основному, до шлунково-кишкових захворювань. З цієї причини пацієнти зі схильністю до спазмів гладкої мускулатури (шлунково-кишкового тракту, жовчних і сечовивідних шляхів) часто надають специфічну перевагу зеленому і жовтому кольорам. Тому жовто-зелений колір на упаковці лікарських засобів сприятиме підсиленню основної дії цих препаратів.

Коричнево-зелений. Він передає відчуття власного тіла та чуттєві сприйняття. Тому цей колір якнайкраще підходить до лікарських засобів, які впливають на обмін речовин, завдяки своїй гармонізуючій дії.

Коричневий колір. Коричневий позначає колір кориці, червонясто-бурої пряності, порошку з кори чи навіть шматочків тропічного дерева "Cin-

namotum". У зв'язку з цим, можна рекомендувати використовувати коричневий колір у поєднанні з зеленим для позначення лікарських засобів, які гармонійно впливають на обмін речовин.

Жовтий колір. Це слово має той же корінь, що й слова золотий, зелений. Рух жовтого — прагнення переступити границі, розсіяти сили в просторі і безцільно розлити в усі боки. Цю дію жовтого можна використовувати у фармацевції для позначення форми твердих лікарських засобів, а саме — порошоків.

Жовтий — це ексцентрична розрядка і зміна. Він асоціюється з динамічною, кінетичною енергією. Тому його варто застосовувати для позначення лікарських засобів, що впливають на видну систему.

Завдяки діючій назовні енергії жовтий колір якнайкраще підходить лікарським формам, призначеним для зовнішнього використання.

Сірий колір. Проміжний сірий не є ні кольоровим, ні світлим, ні темним. Він не викликає ніякого порушення і вільний від усякої психічної тенденції. Сірий — це нейтралітет. У всіх ахроматичних кольорах (сірому, білому, чорному) відсутнє диференційоване відношення до об'єкту.

При кольоровому оформленні необхідно враховувати наступне правило — в більшості випадків не повинно домінувати чи знаходитися поруч більше двох кольорових поверхонь. Для третьої поверхні варто використовувати один з ахроматичних кольорів.

Білий і чорний кольори. У порівнянні з усіма сірими тонами білий колір характеризується завершеністю як початковий пункт яскравості, а чорний — як кінцевий пункт, темрява [10].

Як показали дослідження, контрастні кольори (жовтий і чорний) особливо підходять для маркування небезпечних предметів. У зв'язку з цим у фармацевції чорний колір доцільно використовувати у поєднанні з жовтим для позначення антидотів. У цьому випадку жовтий позначає ексцентричну розрядку і нейтралізацію, а чорний — отруйну речовину.

Отримані результати були використані для розробки нормативної документації, завдяки якій з'явилась можливість контролювати кольорове оформлення тари та упаковки у кожному випадку виробництва певної лікарської форми тієї чи іншої фармакотерапевтичної дії.

ВИСНОВКИ

1. Вперше проведений науковий аналіз походження назв кольорів, їх психологічних характеристик та наведене обґрунтування доцільності їх використання при створенні тари та упаковки для фармацевтичної промисловості.

2. Вперше обґрунтовано кольорове оформлення тари та упаковки з урахуванням виду лікарського засобу, фізико-хімічного стану фармацевтичних сполук та фармакотерапевтичної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гонский А., Пустоварова А. // Упаковка. — 1997. — №2. — С. 26-27.
2. Друговина Е.А., Заричковская М.В. Исследования и разработка предложений по созданию нормативной базы дизайн-эргономического обеспечения производства упаковочных изделий: Отчет о НИР (промежуточн.) Национальный институт дизайна. — К., 1998. — 65с.
3. Друговина Е.А., Заричковская М.В. Современное состояние и тенденции развития рынка тары и упаковки в Украине // Тр. второго всеукр. бизнес-форума по рекламе "Золотой павлин". — Вып. 1. — Х.: АВЭ, 1998. — С. 28-29.
4. ДСТУ "Дизайн і ергономіка. Колориметрія. Колірний асортимент і стандартні зразки емалей і фарб. Порядок розроблення, атестації, погодження і затвердження" (Проект).
5. ДСТУ 3944-2000 "Дизайн і ергономіка. Порядок виконання дизайн-ергономічних робіт під час розроблення і поставки продукції на виробництво".
6. Европейська директива по упаковке // Упаковка. — 1997. — №2. — С. 19.
7. Иванов В.А. // Упаковка. — 1997. — №4. — С. 29-31.
8. Королева Н.Б., Русакова Л.Я. Упаковка фармацевтических товаров. — М.: Союзупак, 1996. — 32 с.
9. Королева Н.Б., Русакова Л.Я. Упаковка. Основные функции, маркетинг, подходы к разработке, перспективы. — М.: Союзупак, 1996. — 28 с.
10. Толочко В.М., Друговина О.А. Уніфікація тари та упаковки для лікарських засобів вітчизняного виробництва: Мет. Рек. — Х.: РПК "Фармація" МОЗ та АМК України, 2001. — Вип. 1. — 16 с.
11. Vadmecum. KRKA, d.d., Novo mesto Slovenija. — 1997. — 256 p.

УДК 615.014.8:615.45

ИССЛЕДОВАНИЕ АСПЕКТОВ ЦВЕТОВОГО ОФОРМЛЕНИЯ ТАРЫ И УПАКОВКИ ДЛЯ ПРОДУКЦИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Е.А.Друговина, В.М.Толочко

Впервые проведен научный анализ происхождения названий цветов, их психологических характеристик и обоснование возможности их использования при создании тары и упаковки для фармацевтической промышленности. Впервые обосновано цветовое оформление тары и упаковки с учетом вида лекарственного средства, физико-химического состояния фармацевтических соединений и фармакотерапевтического действия.

UDC 615.014.8:615.45

RESEARCH OF THE ASPECTS OF COLOUR DESIGN OF TARE AND PACKAGING FOR COMMODITY OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL INDUSTRY
E.A.Drugovina, V.M.Tolochko

The scientific analysis of a genesis of titles of colours, their psychological characteristics and substantiation of a capability of their usage has been conducted for the first time aimed the creation of tare and packaging for the pharmaceutical industry. Colour design of tare and packaging has been grounded for the first time taking into account of a medicinal mean, physicoac and chemical state of the pharmaceutical compounds and pharmacotherapeutical action.

Довідник "ВФ"

**Вийшов з друку підручник
Посилкіна О.В., Толочко В.М.**

Фінансова діяльність хіміко-фармацевтичних підприємств
Х.: Вид-во НФАУ, 2001, 536 с.

У підручнику висвітлені основні категорії і методи управління фінансами в умовах ринкової економіки. Методичний, інформаційний інструментарій, питання організації фінансових служб, планування, контролю та аналізу фінансової діяльності, політика управління різними видами активів та інвестицій, джерелами їх фінансування, антикризове фінансове управління та інші питання розглянуті на прикладі хіміко-фармацевтичного виробництва з врахуванням його особливостей.

Для студентів вищих навчальних фармацевтичних закладів.

УДК 378.14:615.1

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СУЧАСНИХ УМОВАХ

С.І.Коваленко, І.А.Мазур, М.О.Авраменко, Л.І.Бородін

Запорізький державний медичний університет

Приймаючи до уваги асортимент лікарських препаратів, що швидко збільшується, різноманітність аналітично-нормативної документації (АНД) на препарати, в залежності від виробника, введення в дію з жовтня 2001 року Державної фармакопеї України (ДФУ), можна прогнозувати необхідність докорінної зміни підходу до вивчення фармацевтичної хімії, зокрема фармакопейного і фармацевтичного аналізів.

У теперешній час високорозвинуті країни працюють у системі забезпечення якості лікарських засобів на стадії їх розробки та виробництва.

Сучасними фармацевтичними установами з контролю якості лікарських засобів в Україні є: Державний фармакопейний центр, Державний фармакологічний центр — вони здійснюють контроль на стадії реєстрації; відділи технічного контролю промислових підприємств і фармацевтичних фабрик, Державний департамент із контролю якості, безпеки і виробництва лікарських засобів і предметів медичного призначення — контроль на стадії виробництва; Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів — на стадії реалізації. Це потребує від фахівця умінь і навичок користування, розробки нових та удосконалення діючих нормативних актів щодо якості лікарських засобів.

Фахівець сьогодні повинен бути добре обізнаним у питаннях GMP, досконало володіти фармакопейним і фармацевтичним аналізом, уміти при необхідності проводити мікробіологічні і біологічні дослідження, орієнтуватися у питаннях інспекції і самоінспекції фармацевтичних і промислових підприємств з виробництва лікарських засобів, проводити валідацію контрольних точок, виробничого процесу і методик аналізу вихідної сировини, проміжного і кінцевого продукту, досконало володіти сучасними інформаційними технологіями.

Необхідно виходити також з того, що майбутній фахівець може і повинен працювати не тільки провізором-аналітиком в аптечних установах, але й в ВТК фармацевтичних фабрик, підприємств з виробництва лікарських засобів, предметів косметики та інших.

Фармацевтична освіта повинна бути диференційована і розвиватися в суворій відповідності до вимог фармацевтичного ринку. Ми повинні будувати систему підготовки фахівця з контролю якості лікарських засобів для медицини, ветеринарії, косметології, гомеопатії тощо.

Відповідно до поставлених задач необхідно сьогодні внести істотні зміни в навчальні плани багатьох дисциплін, залишаючи однак пріоритетним класичний метод розподілу годин підготовки провізора по основних напрямках: хімічному, біологічному, технологічному, фармакогностичному, фармакологічному та організаційно-економічному.

Викладання будь-якої дисципліни повинно здійснюватись на високопрофесійному рівні, виходячи з кінцевої мети. Розпочинаючи заняття з фармацевтичної хімії студенти вже повинні мати достатні теоретичні знання і практичні навички по хімічних та біологічних дисциплінах. На 3-му курсі (V семестр) при вивченні фармацевтичної хімії необхідно приділяти основну увагу методам фармакопейного аналізу. Студент повинен детально освоїти всі наявні основні методи аналізу лікарських засобів (загальні реакції на ідентичність, розчинність, фазову розчинність, прозорість та показник забарвлення розчинів, температуру топлення, кипіння та затвердіння, визначення чистоти та допустимої межі домішок, еталонні розчини, фізико-хімічні методи аналізу тощо). VII-VIII семестри повинні бути присвячені синтезу та аналізу лікарських препаратів, аналізу органічних лікарських препаратів, аналізу природних лікарських препаратів. Крім того, слід приділити певну увагу вивченню питань хімічної, фізико-хімічної та біологічної несумісності лікарських препаратів, умовам їх зберігання у залежності від фізико-хімічної будови лікарських речовин та інгредієнтів. При такій подачі матеріалу необхідно зберегти як основу хімічну класифікацію лікарських засобів, приділяючи увагу також фармакологічній класифікації.

Програма IX-X семестру повинна містити наступні розділи: аналіз екстемпоральних лікарських форм (фармацевтичний аналіз), аналіз готових лікарських препаратів (фармакопейний аналіз), аналіз гомеопатичних препаратів, аналіз ветеринарних препаратів та аналіз косметичних засобів. Крім цього необхідно проводити підготовку студентів з правових питань контролю якості, належної виробничої і лабораторної практики, приділяти увагу знанням валідації як відповідних контрольних точок виробничого процесу, так і методик аналізу вихідного, проміжного і кінцевого продукту. Майбутній фахівець повинен володіти питаннями інспектування і самоінспектування промислових підприємств, фармацевтичних фабрик і аптечних установ.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.1.015.154

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ, ЯКА МІСТИТЬ ФЕНАЗЕПАМ

І.А.Кравченко, М.Я.Головенко, О.І.Александрова, Н.В.Овчаренко, В.Б.Ларіонов

Одеський національний університет ім. І.І.Мечникова
Фізико-хімічний інститут ім. А.В.Богатського НАН України

Дослідження присвячене вивченню седативної, міорелаксативної та протисудомної дії феназепаму в складі трансдермальної терапевтичної системи. Показано, що максимальна седативна дія препарату спостерігається в період з 3 до 30 годин аплікації при практично незмінній руховій активності дослідних тварин, при чому практично відсутній ефект міорелаксації. Незначні його прояви спостерігаються в період з 24 до 30 годин аплікації. Протисудомна дія трансдермальної форми феназепаму починається через 6 годин аплікації і триває протягом 24 годин.

Трансдермальне введення транквілізаторів бензодіазепінового ряду, яке чинить системний вплив на організм, може виявитися корисним для лікування хронічних неврологічних захворювань [1, 3, 6, 8].

Дослідження нових форм введення лікарських препаратів в обов'язковому порядку повинне супроводжуватися вивченням їх фармакологічних властивостей [4, 10, 11, 13].

Наші дослідження присвячені вивченню динаміки фармакологічного ефекту трансдермальної терапевтичної системи (ТТС) [2, 9, 12-15], що містить транквілізатор 1,4-бензодіазепінового ряду — феназепам.

Експериментальна частина

Вивчення седативної дії феназепаму при його трансдермальному введенні проводили з використанням методу “відкритого поля” шляхом реєстрації наступних показників: горизонтальних переміщень у відкритому полі з перетинанням квадратів, вертикальної активності (число вставань мишей на задні лапи) і дослідницької активності (число заглядань у нірки) [7]. Спостереження проводили протягом 5 хвилин.

Для визначення міорелаксативної дії трансдермальної форми феназепаму використовували метод “обертового стрижня”. Спостереження прово-

дили протягом двох хвилин. Якщо експериментальна тварина утримується на стрижні, то вважається, що тестуємий препарат не володіє міорелаксативною дією. Якщо препарат викликає міорелаксацію, експериментальна тварина падає з обертового стрижня (не менше двох разів протягом двох хвилин). Протисудомну дію вивчали з використанням методу максимального електрошоку.

Результати та їх обговорення

На рис. 1 представлені дані з визначення рухової активності мишей у відкритому полі за показником перетинання квадратів.

Як видно з наведених даних протягом перших 24 годин аплікації трансдермальної системи, яка містить феназепам, відбувається поступове зниження рухової активності експериментальних тварин, що досягає свого мінімального значення до 24 години аплікації.

Протягом наступного часу аплікації (з 24 до 48 годин) спостерігається збільшення рухової активності тварин у 1,5 рази в порівнянні з контролем. Таке збільшення рухової активності може бути пов'язане з тим, що до цього часу процеси елімінації починають переважати над процесами надходження активної речовини з аплікованої системи, і концентрація феназепаму в плазмі крові і головному мозку знаходиться на низькому рівні. Протягом наступних 24 годин аплікації відбувається подальше зниження концентрації активної речовини в організмі експериментальних тварин, що приводить до нормалізації рухової активності і приведення її до рівня контролю.

Аналогічна картина спостерігається при вивченні впливу феназепаму при його трансдермальному введенні на дослідницьку активність тварин (рис. 2). Протягом перших 24 годин аплікації ТТС спостерігається деяке зниження дослідницької активності тварин у порівнянні з контролем, що пояснюється збільшенням концентрації активної

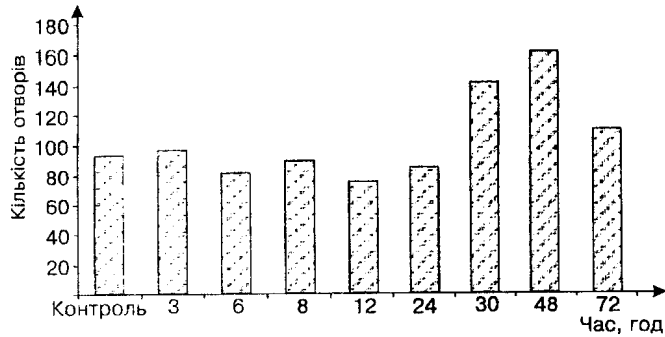


Рис. 1. Визначення рухової активності мишей при трансдермальному введенні феназепаму ($0,4 \text{ мг/см}^2$).

речовини в організмі експериментальних тварин, тому що в цей час процеси надходження феназепаму з матриці переважають над процесами елімінації [16]. Надалі процес надходження транквілізатора у внутрішнє середовище організму стабілізується, і до 30-48 годин процеси елімінації активної речовини починають переважати над процесами його надходження. Внаслідок цього відбувається зниження терапевтичної концентрації феназепаму в організмі і, як наслідок, посилення дослідницької активності. До 72 години аплікації активність тварин практично наближається до рівня контролю.

Для вивчення впливу феназепаму на вертикальну активність реєстрували кількість вертикальних переміщень тварин (вставання на задні лапи) (рис. 3).

Реєстрацію проводили, починаючи з 3 годин після накладання ТТС, яка містить феназепам. Вже до цього часу необхідно відзначити гальмуючу дію цього препарату на вертикальну рухову активність, яка була найбільшою в період часу з 8 до 24 годин. Вже до 30 години аплікації внаслідок зниження концентрації феназепаму в організмі можна відзначити значне підвищення активності тварин, яка наростає до 48 години аплікації. У цей час відзначається збільшення дослідницької активності практично в 2 рази.

Збільшення швидкості виведення препарату у порівнянні зі швидкістю надходження приводить до подальшого зниження концентрації його в крові і, отже, до зниження активності тварин, що

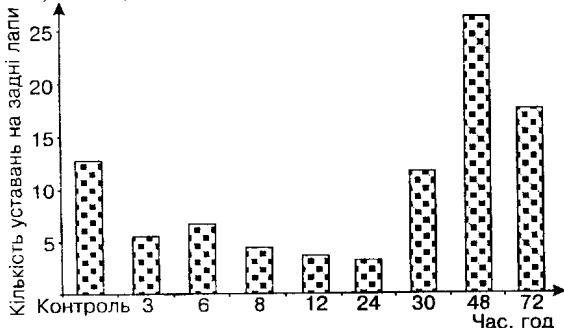


Рис. 3. Визначення вертикальної активності мишей при трансдермальному введенні феназепаму ($0,4 \text{ мг/см}^2$).

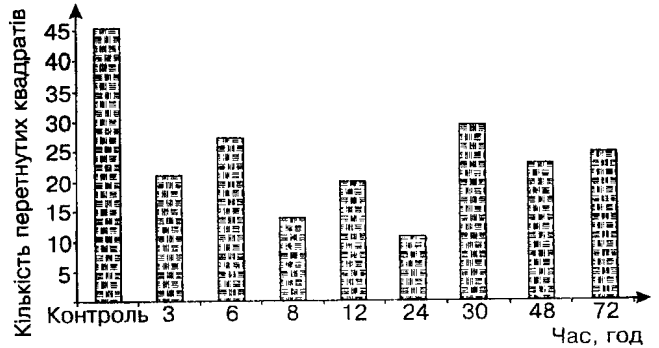


Рис. 2. Визначення дослідної активності мишей при трансдермальному введенні феназепаму ($0,4 \text{ мг/см}^2$).

до 72 годин практично повертається на рівень контрольних значень [16].

Дані, отримані при дослідженні седативної дії трансдермальної форми феназепаму в інтервалі від 3 до 72 годин аплікації, цілком підтвердилися при вивченні міорелаксантиї дії (табл. 1).

Міорелаксантиї властивості досліджуваної форми оцінювали за порушенням координації рухів і рівноваги у мишей на обертовому стрижні.

У період з 3 до 12 годин усі тварини утримувалися на обертовому стрижні протягом 2 хвилин, тобто ефект міорелаксації був цілком відсутній; лише через 24 години цей ефект спостерігався у 66,7% тварин. Через 30 годин аплікації він склав 16,7%, а до 48 годин повернувся на рівень контрольних значень.

Отримані дані свідчать про те, що використання трансдермального методу введення феназепаму дозволяє досягти високого седативного ефекту при незначному, чітко обумовленому в часі прояві ефекту міорелаксації, що є по своїй суті небажаним ефектом.

У зв'язку з тим, що препарати бенздіазепінового ряду ефективні при лікуванні не тільки малих, але й великих форм судомних нападів, особливо епілептичного статусу, інтерес становило вивчення дії феназепаму за допомогою тесту максимального електрошоку, оскільки цей тест найбільшою мірою корелює з клінічними проявами grand mal.

Під час експерименту протягом 72 годин була вивчена протисудомна активність трансдермальної терапевтичної системи, яка містить феназепам у дозі $0,4 \text{ мг/см}^2$ чи 14 мг/кг (табл. 2).

Як видно з наведених даних, найбільший захист від електрошоку спостерігався в інтервалі з 8 до 24 годин. У цей період в організмі експериментальної тварини реєструється максимальна кількість введеного препарату. Ці дані підтверджені попередніми дослідженнями в тесті "відкритого поля" і "обертового стрижня". У період з 3 до 8 годин та до 30 годин ми не спостерігаємо вираженого протисудомного ефекту, який можна пояснити недостатньою концентрацією активної речовини в плазмі крові і головному мозку мишей, що спочатку не досягла необхідного рівня, а потім

Таблиця 1

Вивчення міорелаксантиї дії феназепаму в складі трансдермальної системи (0,4 мг/см²)

Години	Ефект міорелаксації, %
Контроль	0
3,0	0
6,0	0
8,0	0
12,0	0
24,0	66,7
30,0	16,7
48,0	0
72,0	0

Таблиця 2

Вивчення протисудомної активності феназепаму в складі трансдермальної системи (0,4 мг/см²)

Години	Тварини, що вижили, %
Контроль	20
3,0	16,7
6,0	33,3
8,0	66,7
12,0	66,7
24,0	83,3
30,0	0
48,0	0
72,0	0

знизилися в результаті переваги процесів елімінації над процесами надходження.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у представленому дослідженні вивчена седативна дія феназепаму шляхом визначення рухової, вертикальної і дослідницької активності тварин у тесті "відкритого поля" і показано, що максимальна седативна дія препарату спостерігається в період з 3 до 30 годин аплікації

при практично незмінній руховій активності експериментальних тварин. Вивчення міорелаксантиї дії методом "оберткового стрижня" показало, що при трансдермальному введенні практично не спостерігається ефект міорелаксації, незначні прояви спостерігаються в період з 24 до 30 годин аплікації. Протисудомна дія трансдермальної форми феназепаму починає виникати через 6 годин аплікації і продовжується на протязі 24 годин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С.А., Авруцкий Г.Я., Богатский А.В. и др. Феназепам. — К.: Наук. думка, 1982. — 288 с.
2. Губина Т.Н., Ковалёв И.П. Трансдермальные терапевтические системы / В кн. Технология и стандартизация лекарств. — Х., 1996. — 328 с.
3. Зиньковский В.Г., Кравченко И.А., Овчаренко Н.В. и др. // Физиологично активні речовини. — 1999. — №2(28). — С. 90-92.
4. Кравченко И.А., Зиньковский В.Г., Александрова О.И. та ін. // Вісник фармації. — 1999. — №2(20). — С. 127-129.
5. Кравченко И.А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.
6. Нуллер Ю.Л., Точилон В.А. Применение феназепам для лечения психических больных. — Экспресс-информ. // ВНИИМИ. Сер. Новые лекарств. препараты. — 1978. — №6. — С. 17-24.
7. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии. — М., МГУ. — 1980. — 150 с.
8. Якубовская Л.Н., Богатский А.В., Андронати С.А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — Т. 13, №2. — С. 85-89.
9. Asmussen B. // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 5. — P. 343-351.
10. Berner B., John V.A. // Clin. Pharmacokinet. — 1994. — №26(2). — P. 121-134.
11. Edwards D.A., Lander R. // J. Pharm. Sci. — 1994. — №83(9). — P. 1315-1334.
12. Kligman A.M. // Am. Heart. J. — Vol. 1. — P. 200-206.
13. Potts R.O., Cleary G.W. // J. Drug Target. — 1995. — Vol. 4. — P. 247-251.
14. Ranade V.V. // J. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 5. — P. 401-418.
15. Southam M.A. // Anticancer Drugs. — 1995. — Vol. 3. — P. 29-34.

УДК 615.1.015.154

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ФЕНАЗЕПАМ

И.А.Кравченко, Н.Я.Головенко, А.И.Александрова, Н.В.Овчаренко, В.Б.Ларионов

Представленное исследование посвящено изучению седативного, миорелаксационного и противосудорожного действия феназепам в составе трансдермальной терапевтической системы. Показано, что максимальное седативное действие препарата наблюдается в период с 3 до 30 часов аплікації при практически неизменной двигательной активности экспериментальных животных, при этом практически отсутствует эффект миорелаксации. Незначительные его проявления наблюдаются в период с 24 до 30 часов аплікації. Трансдермальная форма феназепам начинает оказывать противосудорожное действие после 6 часов аплікації и оно продолжается в течение 24 часов.

UDC 615.1.015.154

STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE TRANSDERMAL THERAPEUTICAL SYSTEM, CONTAINING PHENAZEPAM

I.A.Kravchenko, N.Ya.Golovenko, A.I.Alexandrova, N.V.Ovcharenko, V.D.Larionov

Our research is devoted to the study of sedative, myorelaxant and anticonvulsive action of phenazepam in the transdermal delivery system. The maximal sedative action of preparation is observed in the period from 3 hours to 30 hours of application at practically invariable locomotor activity of experimental animals. The effect of myorelaxation is practically absent in this period. Myorelaxation is lightly observed in the period of 24-30 hours of application. The anticonvulsive action of the transdermal form of phenazepam puts in an appearance after 6 hours of application and lasts during 24 hours.

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

УДК 617.-001.4-002-092

ВПЛИВ СТЕРОЇДНИХ І НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СПЕКТР ЕЙКОЗАНОЇДІВ ТРАВМОВАНОГО ОКА ПРИ ПРОНИКНОМУ ПОРАНЕННІ РОГІВКИ, ОБТЯЖЕНОМУ ГІФЕМОЮ

Я.І.Пенишкевич

Буковинська державна медична академія

Досліджений вплив парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону на динаміку змін вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока при проникній травмі рогівки у кроликів, ускладненій крововиливом. Встановлено, що парацетамол, диклофенак і дексаметазон досить ефективно корегують порушення окислювального метаболізму арахідонової кислоти в травмованому оці, зокрема шляхом утворення прозапальних (ПГЕ₂) і вазоконстрикторних (тромбоксан В₂) ейкозаноїдів, а парацетамол крім того сприяє збереженню підвищеного рівня цитопротекторних простагландинів (ПГГ_{2α} та 6-кетоПГГ_{1α}).

Визначення простагландинів у волозі передньої камери ока відкриває великі перспективи щодо аналізу особливостей і прогнозу патологічного процесу в оці та застосування патогенетично обґрунтованого лікування. У практичній офтальмології здебільшого використовуються лише препарати, що мають регуляторний вплив на ту чи іншу ділянку метаболізму арахідонової кислоти, а також синтетичні аналоги ейкозаноїдів (динопрост, динопростин, латанопрост тощо). Такий прикладний аспект застосування інгібіторів окислювального метаболізму арахідонату в клінічній практиці потребує розширення та поглиблення знань про пато- і саногенетичну роль біологічно активних ліпідів, а також визначає необхідність вивчення впливу відомих лікарських засобів на ейкозаноїдний спектр при патології ока [4].

Матеріали та методи

Дослідження виконані на 25 очах 25 кроликів породи "Шиншила" з масою тіла від 2,5 до 3,0 кг. Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне введення 1,5 мл 2% розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчину дикаїну). Проникну травму рогівки виконували за асептичних умов сколенням лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний роз-

тин довжиною 4 мм. У передню камеру ока вводили 0,1 мл аутокрові з вушної вени. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання рогівки) за асептичних умов. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2% розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчин дикаїну. Забір вологи передньої камери проводили за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцем у кількості 0,35 мл під місцевою анестезією.

Консервативне лікування травми ока полягало в призначенні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1% розчину парацетамолу, 0,1% розчину диклофенаку або 0,1% розчину дексаметазону впродовж двох тижнів. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закрапували 20% сульфацил натрію (альбуцид) (щоденні 3-кратні інстиляції).

Вміст у волозі передньої камери травмованого ока лейкотрієну В₄, простагландинів Е₂, 6-кето-ПГГ_{1α}, F_{2α} та тромбоксану В₂ визначали радіоімунологічним методом за допомогою реактивів фірми "Amersham" (Великобританія). Екстракцію ейкозаноїдів проводили етилацетатом на мікроколонках С₈ Amprger (Великобританія).

Результати досліджень опрацьовували методами статистичного аналізу за програмою "Excel-7" (Microsoft Office, США) на РС IBM 586.

Результати та їх обговорення

Як свідчать дані, наведені в таблиці, застосування парацетамолу і дексаметазону при проникному пораненні рогівки з гіфемою на першу добу лікування не змінювало вмісту ПГЕ₂ у волозі передньої камери травмованого ока, тоді як диклофенак зменшував його на 29,8%, але нормалізація рівня цього простаноїду не відбувалася — кількість ПГЕ₂ залишалася значно вищою за контроль в усіх трьох випадках. Подібних змін зазнавав і рівень ПГГ_{1α} у травмованому оці, який на першу добу лікування перевищував контроль при використанні парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону на 87,6; 66,2 та 52,3% відповідно.

Таблиця 1

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту
ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки,
обтяженою гіфемою, на I добу досліджень ($\bar{x} \pm Sx$)

Серія	1-ша доба спостережень				
	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль, n=5	39,45±1,88	348,56±11,59	13,75±0,99	10,83±0,78	2,25±0,17
Травма (плаце- бо), n=5 1 група	485,60±55,78 p<0,001	715,22±68,30 p<0,001	37,93±4,26 p<0,001	98,41±7,62 p<0,001	35,90±4,34 p<0,001
Травма + параце- тамол, n=5 2 група	391,82±43,26 p<0,001	654,00±62,83 p<0,001	31,76±3,22 p<0,001	62,19±5,02 p<0,001 p ₁ <0,01	30,40±3,18 p<0,001
Травма + дикло- фенак, n=5 3 група	340,96±31,42 p<0,001, p ₁ <0,05	579,32±53,61 p<0,001	25,84±2,95 p<0,01 p ₁ <0,05	57,33±4,18 p<0,001 p ₁ <0,001	26,92±3,17 p<0,001
Травма + декса- метазон, n=5 4 група	418,70±46,51 p<0,001	530,86±44,39 p<0,01 p ₁ <0,05	17,53±1,80 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	34,55±3,28 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	21,64±2,37 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітки: p — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;
p₁ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи;
p₂ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи;
p₃ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи тварин; n — число спостережень.

Кількість 6-кето-ПГФ_{1α} у волозі передньої ка-
мери ока при проникній травмі рогівки з гіфемою
не змінювалася під впливом парацетамолу, змен-
шувалася на 31,9% при використанні диклофена-
ку, але залишалася при цьому вищою за контроль
на 87,9%, знижувалася на 53,8% при призначенні
тваринам дексаметазону і в цьому випадку не
відрізнялася від контрольних величин.

Парацетамол і диклофенак відповідно на 36,8
та 41,7% зменшували вміст у травмованому оці

тромбоксану B₂, який у тварин з гіфемою значно
перевищував контрольні показники. Дексаметазон
володів більш потужною дією — при його
використанні рівень тромбоксану B₂ знижувався
відносно такого у псевдолокованих тварин у 2,8
рази, однак також не досягав контролю, залиша-
ючись вищим за нього в 3,2 рази.

Усі три препарати на першу добу лікування
виявилися неефективними щодо корекції різко
підвищеного вмісту у волозі передньої камери

Таблиця 2

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту
ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки,
обтяженою гіфемою, на 3 добу досліджень ($\bar{x} \pm Sx$)

Серія	3-тя доба спостережень				
	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль, n=5	44,26±1,96	312,98±12,74	17,41±1,77	12,39±1,10	2,02±0,15
Травма (плаце- бо), n=5 1 група	318,82±29,70 p<0,001	533,60±45,84 p<0,01	22,19±2,98	63,70±5,35 p<0,001	27,08±3,18 p<0,001
Травма + параце- тамол, n=5 2 група	240,64±22,17 p<0,001 p ₁ <0,05	425,70±29,74 p<0,01	26,58±2,78 p<0,05	32,85±3,63 p<0,001 p ₁ <0,01	12,64±1,41 p<0,001 p ₁ <0,001
Травма + дикло- фенак, n=5 3 група	254,36±21,75 p<0,001	348,62±31,49 p ₁ <0,01	18,80±1,76 p ₂ <0,05	20,45±2,17 p,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	7,58±0,91 p,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Травма + декса- метазон, n=5 4 група	192,16±15,58 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	254,86±21,73 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	15,25±1,64 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	16,72±1,80 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	6,91±0,75 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01

Примітки: p — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;
p₁ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи;
p₂ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи;
p₃ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи тварин; n — число спостережень.

Таблиця 3

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки, обтяженою гіфемою, на 14 добу досліджень ($\bar{x} \pm Sx$)

Серія	14-та доба спостережень				
	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль, n=5	50,17±3,22	362,33±13,75	12,56±1,15	9,55±0,96	2,97±0,31
Травма (плацебо), n=5 1 група	218,63±19,52 p<0,001	410,75±38,11	16,58±2,32	33,59±4,60 p<0,001	11,72±1,18 p<0,001
Травма + парацетамол, n=5 2 група	98,75±6,68 p<0,001 p ₁ <0,01	313,09±28,34 p ₁ <0,05	19,84±2,10 p<0,01	15,74±1,60 p<0,01 p ₁ <0,01	6,52±0,81 p<0,01 p ₁ <0,01
Травма + диклофенак, n=5 3 група	82,64±6,27 p<0,01 p ₁ <0,001	215,38±19,44 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	14,16±1,38 p ₂ <0,05	10,83±1,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	3,09±0,42 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Травма + дексаметазон, n=5 4 група	60,82±5,49 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	121,76±10,38 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	9,41±1,02 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	8,34±0,90 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	3,48±0,44 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01

Примітки: p — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

p₁ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи;

p₂ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи;

p₃ — ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи тварин; n — число спостережень.

травмованого ока лейкотрієну В₄ — кількість останнього після інстиляцій парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону перевищувала контроль в 13,5; 12,0 та 9,6 рази.

На третю добу лікування вміст ПГЕ₂ у травмованому оці під впливом парацетамолу знижувався на 24,5%, дексаметазону — на 39,7% і не змінювався при застосуванні диклофенаку. У цей період спостереження під дією всіх трьох препаратів кількість ПГЕ₂ значно (в 4,3-5,7 рази) перевищувала контрольні показники.

Парацетамол не впливав на рівень у травмованому оці ПГФ_{1α}, який залишався на 36,0% вищим за контроль. Диклофенак зменшував кількість ПГФ_{2α} у волозі передньої камери травмованого ока на 34,7% і практично нормалізував цей показник, а дексаметазон викликав різке в 2,1 рази зниження рівня показника ПГФ_{2α}, який досягав величин, менших за контроль на 18,6%.

Тридобові інстиляції в травмоване око парацетамолу не змінювали кількості 6-кето-ПГФ_{1α} у волозі передньої камери, тоді як диклофенак і дексаметазон нормалізували інтраокулярний рівень цього стабільного деривату простагліну. Вміст у травмованому оці тромбоксану В₂ під впливом парацетамолу знижувався на 48,4%, але залишався суттєво вищим за контрольні величини. Диклофенак зменшував рівень цього ейкозаноїду в 3,1 рази, дексаметазон — у 3,8 рази. При використанні диклофенаку кількість тромбоксану В₂ на третю добу лікування перевищувала контроль на 65,1% і не відрізнялася від такого при використанні дексаметазону.

На третю добу лікування парацетамол, диклофенак і дексаметазон зменшували вміст лейко-

трієну В₄ у волозі передньої камери ока відповідно в 2,1, 3,6 та 3,9 рази. Тим не менш, у всіх трьох випадках рівень лейкотрієну В₄ значно перевищував контрольні величини — в 6,3, 3,8 та 3,4 рази відповідно.

Наприкінці другого тижня лікування всі препарати значно знижували внутрішньоочну кількість ПГЕ₂: парацетамол — у 2,2 рази, диклофенак — у 2,6 рази, дексаметазон — у 3,6 рази, однак нормалізація рівня ПГЕ₂ у волозі передньої камери травмованого ока відбувалася тільки під дією дексаметазону (табл. 3).

На чотирнадцяту добу використання парацетамолу кількість ПГФ_{2α} у травмованому оці знижувалася відносно такої у псевдолікованих тварин на 23,8% і відповідала контрольним величинам. Диклофенак зменшував рівень ПГФ_{2α} майже вдвічі, внаслідок чого останній був меншим за контроль на 40,6%. Використання дексаметазону приводило до надмірного зниження кількості ПГФ_{2α} у волозі передньої камери травмованого ока — рівень ПГФ_{2α} досягав величин, у 3,4 рази менших за показники у тварин контрольної групи.

При застосуванні парацетамолу зміни вмісту в травмованому оці 6-кето-ПГФ_{1α} не відбувалося, при дії диклофенаку спостерігалася нормалізація його рівня, а дексаметазон знижував кількість 6-кето-ПГФ_{1α} на 43,2%, внаслідок чого вона виходила за нижні межі контрольних величин. Рівень тромбоксану В₂ під впливом парацетамолу зменшувався на 53,1%, але контрольних показників не досягав, залишаючись вищим за такі на 64,8%. Обидва інші препарати значно знижували (диклофенак — у 3,1 рази, дексаметазон — у 4,0

рази) і практично нормалізували вміст у травмованому оці тромбосану В₂.

Подібних змін за двотижневої дії інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти зазнавав рівень у волозі передньої камери травмованого ока лейкотрієну В₄ — його нормалізація також відбувалася під впливом диклофенаку і дексаметазону, тоді як застосування парацетамолу, хоча і зменшувало цей показник на 44,4%, але не приводило до нормалізації вмісту лейкотрієну В₄ у травмованому оці, який залишався в 2,2 рази вищим за контроль.

Отже, за проникного поранення рогівки, ускладненого крововиливом у передню камеру ока, парацетамол, диклофенак і дексаметазон досить ефективно корегують порушення окислювального метаболізму арахідонової кислоти в травмованому оці, особливо шляхом утворення прозапальних і вазоконстрикторних ейкозаноїдів, а парацетамол при цьому сприяє збереженню підвищеного рівня цитопротекторних простагландинів.

Відомо, що лікарськими засобами з найбільш вираженою протизапальною дією є глюкокортикоїди [1], які гальмують вивільнення прозапальних цитокінів лімфоцитами і макрофагами та пригнічують метаболізм арахідонової кислоти [10, 11, 18]. Саме тому кортикостероїди дозволяють значно знизити запальні ексудативні інтраокулярні прояви та запобігти розвитку внутрішньоочного фіброзу і симпатичної офтальмії [12, 15].

Водночас застосування кортикостероїдів може викликати підвищення внутрішньоочного тиску [7], ускладнення перебігу глаукоми [16] і є одним з чинників катарактогенезу [14]. Тривале місцеве застосування глюкокортикоїдів особами зі спадковою схильністю може спричинити внутрішньоочну гіпертензію, а кортизонова катаракта розвивається як за системного, так і за локального застосування глюкокортикоїдів [13]. До інших офтальмологічних ускладнень кортикостероїдної терапії відносять сповільнене загоєння рогівки після операцій та травм, прогресуюче витончення строми рогівки, що може призвести до утворення виразки рогівки та її перфорації внаслідок стимуляції колагенази [17].

Механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) пов'язаний з інгібіцією цикло-

оксигенази (ЦОГ), одного з головних ферментів окислювального метаболізму арахідонової кислоти, який має дві ізоформи: ЦОГ-1 забезпечує синтез простагландинів, що регулюють фізіологічну активність клітин, тоді як ЦОГ-2 бере участь в утворенні простаноїдів, які залучаються до процесів запалення та клітинної проліферації [5]. Саме пригнічення експресії ЦОГ-2 в деякій мірі пояснює протизапальну дію кортикостероїдів та НСПЗП [6, 9].

Крім того, в медичній практиці широко використовуються препарати, які володіють антиліпоксигеназною та (або) антициклооксигеназною дією [2, 3]. Відомо, що ці два шляхи знаходяться в реципрокних взаємовідносинах, тобто пригнічення синтезу лейкотрієнів приводить до відповідної активації синтезу простагландинів і тромбосану та навпаки. Це вказує на доцільність одночасного впливу на циклооксигеназну та ліпооксигеназну гілки метаболізму арахідонової кислоти, наприклад, шляхом застосування інгібітора 5-ліпооксигенази — кверцетину в комбінації з інгібітором циклооксигенази — ацетилсаліциловою кислотою [8].

Отже, зміни ейкозаноїдного спектра при патології ока залежать від типу запального процесу, який визначається ступенем активації цикло- та ліпооксигеназного шляхів окислювального метаболізму арахідонової кислоти, що свідчить про необхідність чіткого уявлення про вплив різних протизапальних препаратів на внутрішньоочний вміст простагландинів, тромбосанів та лейкотрієнів у травмованому оці.

ВИСНОВКИ

1. При проникній травмі рогівки з гіфемою у волозі передньої камери ока збільшується вміст ПГГ₂α та 6-кето-ПГГ₁α і різко зростає рівень ПГЕ₂, тромбосану В₂ та лейкотрієну В₄.

2. Диклофенак і дексаметазон нормалізують у травмованому оці кількість ПГЕ₂, 6-кето-ПГГ₁α, тромбосану В₂ і лейкотрієну В₄ при надмірному зниженні рівня ПГГ₂α.

3. Парацетамол знижує вміст у волозі передньої камери травмованого ока ПГЕ₂, тромбосану В₂ і лейкотрієну В₄, що відбувається при збереженні підвищеного рівня ПГГ₂α і 6-кето-ПГГ₁α.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрущенко Е.В., Красовская Е.А. Клиническая фармакология в терапевтической практике. — К.: Вища школа, 1992. — 367 с.
2. Гюрджян Т.А. Новые аспекты медикаментозной терапии воспалительных заболеваний глаз // Труды VII съезда офтальмол. России. — Ч. 2. — М., 2000. — С. 144-145.
3. Красновид Т.А., Пенішкевич Я.І., Ковіліна І.В. Ефективність застосування парацетамолу для профілактики ускладнень післяопераційного та посттравматичного запального процесу ока.: Праці конф. офтальмол., присвяченої 125-річчю з дня народження акад. В.П.Філатова. — Одеса, 2000. — С. 244-245.
4. Леус Н.Ф., Логай И.М. // Офтальмол. журн. — 1999. — №4. — С. 264-271.
5. Насонов Е.Л. // Тер. архив. — 1999. — Т. 71, №5. — С. 5-9.
6. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. // Тер. архив. — 1998. — Т. 70, №5. — С. 8-14.

7. Нестеров А.П. Глаукома. — М.: Медицина, 1995. — 256 с.
8. Савченкова Л.В. // Журн. АМН України. — 1998. — Т. 4, №3. — С. 540-544.
9. Тареева Е.И., Андросова С.О. // Тер. архив. — 1999. — Т. 71, №6. — С. 17-22.
10. Burnstine M.A., Elner S.G., Elner V.M. // Br. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 82, №3. — P. 318-322.
11. Er H., Gunduz A., Turkoz Y. et al. // J. Cataract. Refract. Surg. — 1999. — Vol. 25, №6. — P. 795-799.
12. Hebestreit H., Huppertz H.I., Sold J.E., Dammrich J. // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. — 1997. — Vol. 34, №2. — P. 124-126.
13. Hodge W.G., Whitcher J.P., Satariano W. // Epidemiol. Rev. — 1995. — Vol. 17, №2. — P. 336-346.
14. Kevin L.A. The Lippincott manual of primary eye care. — Philadelphia: Lippincott Company, 1995. — 558 p.
15. Park S., Samity N., Ruoff K. // Arch. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 113. — P. 1324-1368.
16. Samples J.R., Alexander J.P., Fisk A., Accott T.S. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1993. — Vol. 34, №28. — P. 5386-5395.
17. Solomon A., Solberg Y., Belkin M., Landshman N. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 235, №5. — P. 325-329.
18. West-Mays J.A., Cook J.R., Sadow P.M. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1999. — Vol. 40, №5. — P. 887-896.

УДК 617.-001.4-002-092

ВЛИЯНИЕ СТЕРОИДНЫХ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СПЕКТР ЭЙКОЗАНОИДОВ ТРАВМИРОВАННОГО ГЛАЗА ПРИ ПРОНИКАЮЩЕМ РАНЕНИИ РОГОВИЦЫ, ОСЛОЖНЕННОМ ГИФЕМОЙ

Я.И.Пенишкевич

Исследовано влияние парацетамола, диклофенака и дексаметазона на динамику изменения содержания эйкозаноидов во влаге передней камеры глаза при проникающем ранении роговицы у кроликов, осложненном кровоизлиянием. Установлено, что парацетамол, диклофенак и дексаметазон эффективно корректируют нарушения окислительного метаболизма арахидоновой кислоты в травмированном глазу, особенно путем образования противовоспалительных (ПГЕ₂) и вазоконстрикторных (тромбоксан В₂) эйкозаноидов, а парацетамол кроме того содействует сохранению повышенного уровня цитопротекторных простагландинов (ПГФ_{2α} и 6-кетоПГФ_{1α}).

UDC 617.-001.4-002-092

THE INFLUENCE OF STEROID AND NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS ON THE EICOSANOIDS' SPECTRUM OF EYE WITH PENETRATING INJURE OF CORNEA, COMPLICATED BY A HY- PHEMA

Ya.I.Penishkevich

The influence of paracetamol, diclofenac and dexamethazone on the dynamics of eicosanoids' content in aqueous substance of front eye cell in cases of penetrating injure of rabbits cornea, complicated by the has been studied. It's established that paracetamol, diclofenac and dexamethazone effectively correct the disturbance of oxidative arachidonic acid metabolism products on injured eye, especially by formation of proinflammatory (PGE₂) and vasoconstrictive (thromboxane B₂) eicosanoids. In addition paracetamol encourages the preservation of increased level of cytoprotective prostaglandins PGF_{2α} and 6-keto-PGF_{1α}.

Довідник "ВФ"

В рамках науково-практичного семінару "Впровадження фармацевтичної опіки хворих в сучасну медицину і фармацевтичну практику", який проходив на базі Національної фармацевтичної академії України 19 жовтня 2001 року, відбулась презентація нового видання під редакцією професора І.А.Зупанця, члена-кореспондента НАН України, професора В.П.Черних "Фармацевтическая опека: Рациональное применение лекарств безрецептурного отпуска".

У практичному посібнику розглянуті питання фармацевтичної опіки пацієнтів, визначені основні положення належної аптечної практики, висвітлені поняття, що стосуються самолікування, безрецептурних лікарських засобів, фармацевтичної опіки.

У вигляді стислих схем наведені алгоритми дії провізора при виборі оптимального безрецептурного препарату для симптоматичної терапії найбільш поширених патологічних станів.

Посібник призначений для практичних працівників аптек з метою їх використання у професійній діяльності, для слухачів інститутів (факультетів) підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, студентів спеціальностей "Фармація", "Клінічна фармація" вищих навчальних фармацевтичних закладів і факультетів.

Мова видання — російська, українська.

Вихід видання з друку планується у І кварталі 2002 року.

Рекомендована д.м.н., професором Ю.Л.Волянським

УДК 612.438-092.9:615.277.3:615.371

РОЗДІЛЬНА І КОМБІНОВАНА ДІЯ ПРОСПІДИНУ ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ВАКЦИНИ НА РОЗЕТКОУТВОРЕННЯ В ТИМУСІ ЛІНІЙНИХ МИШЕЙ

Н.В.Павленко

Харківський державний медичний університет

Проведено експериментальне дослідження розеткоутворення в тимусі лінійних мишей C57BL під впливом проспідину та вбитої кишкової вакцини (штам O55), які вживаються окремо та комбіновано. Внаслідок проведених досліджень встановлено, що при вживанні проспідину незначною мірою порушується Т-клітинна ланка, що дозволяє розглядати його як найефективніший препарат для комбінованої хіміотерапії новоутворень. Введення вбитої бактеріальної вакцини *E.coli* прискорювало процес формування Т-клітинної популяції, а введення проспідину на фоні вакцинації справляло позитивний вплив на розеткоутворення клітин тимусу мишей лінії C57BL.

Антибластомні препарати, які володіють цитотоксичною або цитостатичною дією, інгібують не тільки ріст пухлини, але також проявляють виражену імунодепресивну активність, внаслідок чого від їх використання неможливо чекати стабільного лікувального ефекту [1, 7].

У зв'язку з цим залишається актуальним пошук протипухлинних препаратів, застосування яких не викликало б пригнічення імунної системи хворого і які при комбінованому використанні знижували б їх негативний вплив на показники імунітету. Перспективними препаратами в цьому відношенні є бактеріальні вакцини (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus hemolyticus*, BCG, OK-432, *Corynebacterium parvum*) [2, 4, 8, 9, 10].

Відомо, що дія протипухлинних сполук на імуногенез можливо пов'язана з високою чутливістю до антибіотиків та хіміопрепаратів проліферуючих різних субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів.

Імунний статус оцінюється за кількісними та функціональними показниками імунітету I й II рівня. Визначення кількості Т- та В-лімфоцитів за допомогою розеткоутворення є обов'язковим етапом в оцінці I рівня імунного статусу організму людини; цей показник необхідно враховувати при різноманітних захворюваннях, у тому числі злоякісних новоутвореннях, для їх діагностики та визначення первинних імунодефіцитних станів.

З метою більш повної характеристики дії антибластомних препаратів та бактеріальних вакцин ми вивчали роздільну та комбіновану дію проспідину і вбитої кишкової вакцини (штам O55) на розеткоутворення в тимусі експериментальних тварин.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували лінійних мишей C57BL вагою 18-20 г, які були розподілені на 6 груп: контрольна (К) група містила 10 тварин, які отримували фізіологічний розчин; 2-а група (Пр) — 10 тварин, які отримували проспідин *per se*; 3-я група (Во) — 10 мишей, які імунізувалися кишковою вакциною; 4-а група (ВоПр) — 10 мишей, котрим вводили вакцину та проспідин одночасно; 5-а група (Во+Пр) — 10 тварин, яким вводили проспідин на фоні імунізації та 6-а група (Пр+Во) — 10 мишей, які отримували вакцину після 10-денного введення проспідину.

Проспідин вводили в терапевтичній дозі (200 мг/кг маси тіла) внутрішньом'язово кожного дня (1 раз на добу) протягом 10 днів. Вбиту кишкову вакцину *E.coli* (штам O55) вводили одноразово в дозі 200 млн. мікробних тіл підшкірно.

Визначення розеткоутворюючих клітин (РУК) стало стандартним методом аналізу та препаративного виділення Т-клітин. Розеткоутворення в тимусі визначали за методом Elliott [11]: для підрахунку Е-РУК тимусу одержані клітини змішували з еритроцитами барана й витримували протягом 16 годин при температурі 4°C, потім готували мазки, забарвлювали за Романовським-Гімзе і підраховували кількість РУК. За розеткоутворюючу вважали ту клітину, яка приєднувала 3 або більше еритроцитів. Кількість РУК виражали у відсотках і абсолютних цифрах [6].

Мікроскопічне дослідження проводили на 5-у, 10-у та 15-у добу від початку введення препаратів. Результати дослідження опрацьовували методами математичної статистики.

Результати та їх обговорення

Внаслідок проведених досліджень було встановлено, що в усіх контрольних групах тварин

Таблиця

Розеткоутворення в тимусі мишей після роздільного та комбінованого застосування проспідину та E.coli

Доба	Групи	Е-РУК	
		%	абс.
5-та	К	14,24±1,08	404,71±20,70
	Во	17,24±1,21	427,49±21,51
	Пр	15,40±1,63	406,98±25,07
	ВоПр	17,21±2,15	379,75±40,45
	Во+Пр	19,85±1,65*	487,69±20,01*
	Пр+Во	12,56±1,55	368,53±39,44
10-та	К	15,12±1,66	412,20±22,10
	Во	20,62±1,03*	497,37±21,13*
	Пр	16,89±1,23	261,50±42,36*
	ВоПр	19,53±1,27*	397,47±35,01
	Во+Пр	19,01±1,07*	478,93±15,12*
	Пр+Во	19,88±1,06*	394,61±32,52
15-та	К	16,34±1,27	401,23±21,35
	Во	22,03±2,35*	503,72±30,18*
	Пр	12,83±1,01*	220,21±35,92*
	ВоПр	19,92±1,18*	244,34±41,36*
	Во+Пр	20,21±1,13*	458,61±10,08*
	Пр+Во	20,75±1,95*	480,12±20,75*

*Показники вірогідно відрізняються від контролю ($p < 0,05$).

середні показники Е-розеткоутворюючих клітин в тимусі лінійних мишей складали на 5-у добу 14,24±1,08% Т-лімфоцитів, їх абсолютна кількість була 404,71±20,70; на 10-у добу — 15,12±1,66% і 412,20±22,10 відповідно; на 15-у добу — 16,34±1,27% і 401,23±21,35 відповідно (див. таб.).

У тварин групи Во в усі строки спостереження відсоткові та абсолютні значення Т-лімфоцитів перевищували контрольні величини, але вірогідно вираженими вони були на 10-у добу (20,62±1,03% і 15,12±1,66% відповідно) та на 15-у добу (22,03±2,35% і 16,34±1,27% відповідно); абсолютна кількість Е-РУК складала на 10-у добу 497,37±21,13 і 412,20±22,10 відповідно, а на 15-у добу — 503,72±30,18 і 401,23±21,35 відповідно.

При дії проспідину роздільно (Пр) відсоток Т-лімфоцитів на 5-у і на 10-у добу відповідає контрольним даним, але до 15-ї доби він знижувався і був вірогідно нижчим за контрольний рівень (12,83±1,01% і 16,34±1,27% відповідно), тоді як абсолютна кількість Т-лімфоцитів вірогідно зменшувалась, починаючи з 10-ї доби спостереження (з 261,50±42,36 до 220,21±35,92, в контролі — 412,20±22,10 (на 10-у добу) і 401,23±21,35 (на 15-у добу)).

При одночасному сумісному введенні кишкової вакцини і проспідину (ВоПр) на 5-у добу відсотковий вміст Т-лімфоцитів знаходився на одному рівні з контрольними показниками; вірогідно вище контрольних значень він був на 10-у добу — 19,53±1,27% і 15,12±1,66% відповідно, а на 15-у добу — 19,92±1,18% і 16,34±1,27% відповідно, тоді як абсолютне значення Т-лімфоцитів в цій групі значно знижувалось, досягаючи до 15-ї доби значень 244,34±41,36 і в контролі — 401,23±21,35.

У тимусі тварин групи Во+Пр в усі строки дослідження як відсотковий вміст Т-лімфоцитів, так й абсолютна їх кількість були вище контрольних показників, а саме: відсотковий вміст Е-РУК в тимусі на 5-у добу складав 19,85±1,65% і 14,24±1,08% відповідно; на 10-у добу — 19,01±1,07% і 15,12±1,66% відповідно; на 15-у добу — 20,21±1,13% і 16,34±1,27% відповідно; абсолютний вміст Е-РУК в тимусі на 5-у добу складав 487,69±20,01 і 404,71±20,70 відповідно; на 10-у добу — 478,93±15,12 і 412,20±22,10 відповідно; на 15-у добу — 458,61±10,08 і 401,23±21,35 відповідно.

У тому випадку, коли проспідин вводили до вакцинації тварин вбітою кишковою вакциною (група Пр+Во), відсотковий вміст Т-лімфоцитів у тимусі на 5-у добу в порівнянні з контрольними даними знаходився на одному рівні з контролем, а починаючи з 10-ї доби вірогідно підвищувався (19,88±1,06% і 15,12±1,66% відповідно). Абсолютна кількість Т-лімфоцитів у тимусі співпадала з контрольними даними на 5-у й 10-у добу, а на 15-у добу різко підвищувалася і досягала значень 480,12±20,75 і 401,23±21,35 в контролі.

Проведені дослідження показали, що вакцинація експериментальних лінійних мишей вбітою кишковою вакциною (штам O55) на 10-у і на 15-у добу викликала в тимусі мишей вірогідне підвищення як відсоткової, так і абсолютної кількості Т-лімфоцитів у порівнянні з контрольними даними. У той же час уведення проспідину per se до 15-ї доби спостереження приводило до вірогідного зниження відсоткового й абсолютного вмісту Т-лімфоцитів у тимусі мишей в порівнянні з контролем. При введенні проспідину в різних комбінаціях з вбітою кишковою вакциною в усі строки дослідження відмічалася вірогідне збільшення відсоткової та абсолютної кількості Т-лімфоцитів у тимусі мишей, які одержували проспідин на фоні вакцинації.

ВИСНОВКИ

1. При застосуванні проспідину незначно уражується Т-клітинний ланцюг, що дозволяє вважати його важливим препаратом для комбінованої хіміотерапії новоутворень.

2. Введення вбітої бактеріальної вакцини E.coli інтенсифікувало процес формування Т-клітинної популяції, а застосування проспідину на фоні вакцинації чинило сприятливу дію на розеткоутворення в тимусі мишей лінії C57BL.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. — М.: Медицина, 1984. — 304 с.
2. Булбук Г.А. // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. — 1983. — №5. — С. 66-69.
3. Гащук А.П., Евтух В.П., Киндзельский А.Л. // Лікарська справа. — 1994. — №5-6. — С. 79-81.
4. Гриневиц Ю.А. // Врачеб. дело. — 1991. — №5. — С. 8-11.
5. Зверкова А.С., Братусь Г.Г. // Врачеб. дело. — 1991. — №2. — С. 39-43.
6. Иммунологические методы / Под ред. Г.Фримеля: Пер. с нем. А.П.Тарасова. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
7. Коробко В.Б., Черный В.А., Валецкая В.Л. и др. // Клін. хірургія. — 1996. — №1. — С. 39-42.
8. Лавровский В.А. Неспецифические стимуляторы в иммунотерапии опухолей. — Рига, 1985. — С. 35-48.
9. Маркова Т.Т. // Тер. архив. — 1991. — Т. 63, №8. — С. 126-130.
10. Мельников О.Ф. // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. — 1991. — №3. — С. 29-35.
11. Elliott B.E. A sensitive method for the separation of rosette forming cell. In: Immunological Methods / Eds. Lefkowitz I. and B. Pernis. — New York: Academic Press, 1979. — P. 241-259.

УДК 612.438-092.9:615.277.3:615.371

РАЗДЕЛЬНОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОСПИДИНА И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ НА РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЕ В ТИМУСЕ ЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ

Н.В.Павленко

Проведено экспериментальное исследование розеткообразования в тимусе линейных мышей C57BL под влиянием проспицина и убитой кишечной вакцины (штамм O55), применяемых раздельно и в сочетании. В результате проведенных исследований установлено, что при применении проспицина незначительно страдает Т-клеточное звено, что позволяет рассматривать его как наиболее предпочтительный препарат для комбинированной химиотерапии новообразований. Введение убитой бактериальной вакцины E.coli интенсифицировало процесс формирования Т-клеточной популяции, а применение проспицина на фоне вакцинации оказывало благоприятное влияние на розеткообразование в клетках тимуса мышей линии C57BL.

UDC 612.438-092.9:615.277.3:615.371

SEPARATE AND COMBINED ACTION OF PROSPIDIN AND BACTERIAL VACCINE ON ROSULA FORMATION IN THE THYMUS OF LINEAR MICE

N.V.Pavlenko

Experimental study of rosula formation in the thymus of linear mice C57BL under the influence of prospidin and inactivated intestinal vaccine (strain O55) used separately and in combination has been performed. It has been established that prospidin administration slightly affects T-cell immunity, what allows to regard it as the most preferable preparation for combined chemotherapy of tumours. Administration of inactivated bacterial vaccine of E.coli intensified the process of T-cell population's formation. The use of prospidin against the background of vaccination produced favourable effect on rosula formation in cells of the thymus of the mice marked as C57BL.

Довідник "ВФ"

Вийшов з друку підручник

Григор'єва М.В., Володіна В.Д., Жаренков В.І., Протасенко Л.М.

Німецька мова

Х.: Вид-во НФАУ, 2001, 480 с.

Підручник складається зі вступно-корективного та основного курсів, додаткових текстів, тематично пов'язаних з текстами основного курсу, довідника з граматики і німецько-українського словника. Тексти запозичені з оригінальних джерел і носять пізнавальний характер. Подані фонетичні, граматичні і лексичні матеріали, приклади словотворення, тексти та вправи різного рівня.

Для студентів фармацевтичних вищих навчальних закладів освіти, що навчаються за фахом "Фармація", "Промислова фармація" та "Економіка фармації".

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

УДК 615.24.244

ВПЛИВ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗУ, НА ПОКАЗНИКИ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ВУЛЬОВОАГІНІТІ

Р.А.Карташевська, С.М.Дроговоз, Л.В.Деримедвідь, Т.О.Куценко

Національна фармацевтична академія України

Стаття присвячена актуальній проблемі лікування вульвовагінітів антиоксидантами, які чинять нормалізуючий вплив на показники неспецифічної імунореактивності. Встановлено, що в патогенезі неспецифічних вульвовагінітів провідна роль належить активації процесів вільнорадикального окислення. Порівняльне вивчення місцевого та системного застосування антиоксидантів: α -токоферолу ацетату, “Флер-ензиму”, СОДег та обліпихової олії показало, що найбільш ефективним у терапії неспецифічних вульвовагінітів є застосування СОДег та “Флер-ензиму”, які діють на початкових стадіях вільнорадикального окислення, перешкоджаючи тим самим подальшому розвитку гінекологічної патології, і позитивно впливають на показники неспецифічного імунітету при даній патології.

У структурі формування гінекологічної патології особливе місце відводиться активації процесів вільнорадикального окислення (ВРО) і порушенням імунного гомеостазу [1, 3]. Діючи синергічно, обидва механізми пошкодження спричиняють більш тяжкий перебіг патологічного процесу і призводять до хронізації захворювання, виникнення безпліддя та ін. Одними з найрозповсюдженіших гінекологічних захворювань є неспецифічні вульвовагініти, які за своєю суттю є поліетіологічними і поліпатогенетичними захворюваннями і мають тенденцію до хронізації процесу [1, 3].

У зв'язку з тим, що в патогенезі неспецифічних вульвовагінітів провідна роль належить активації ВРО і дезадаптації імунної системи, в терапії цієї патології широко використовують препарати, які пригнічують процеси ВРО, а саме: антиоксиданти (α -токоферолу ацетат, кверцетин, аскорбінову кислоту). У теперешній час вивчається ефективність застосування в гінекології дибунолу [3, 5, 6]. Також у терапії цих захворювань використовуються імунорегуючі засоби спленін та левамизол. Одночасно у деяких антиоксидантів виявлені імунорегуючі властивості, які і стали об'єктом наших досліджень.

Матеріали та методи

Досліди з порівняльного вивчення впливу антиоксидантів на імунний гомеостаз при модельному вульвовагініті проводили на 42 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Об'єктами дослідження були фармакологічні препарати супероксиддисмутази (СОД), одержані в Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів (НДІ ОЧБП). Наведені препарати лімітують процес ВРО-деструкції на його початкових стадіях. У дослідженнях, що проведені раніше, у препаратів СОД встановлена гепатозахисна, протизапальна та кардіопротекторна активність, а також виявлений позитивний вплив препаратів СОД на перебіг гінекологічної патології [1, 2, 7, 8]. Із препаратів, що містять СОД, обрані: СОДег (одержана з еритроцитів людини) і крем “Флер-ензим”, який містить СОДег. Препаратами порівняння були обрані α -токоферолу ацетат і обліпихова олія, які мають антиоксидантну дію і застосовуються в гінекології при лікуванні вульвовагінітів, кольпітів, ендоцервіцитів та ін. [1, 4].

В експерименті всі тварини були розділені на 6 груп по 7 щурів в кожній: 1 група — інтактні тварини; 2 група — неліковані тварини (контроль); 3 група — тварини, ліковані еритроцитарною Cu-Zn-СОД людини, що вводилась внутрішньо-м'язово в дозі 0,020 мг/кг; 4 група — тварини, ліковані місцевим застосуванням крему “Флер-ензим”; 5 група — тварини, ліковані внутрішньо-м'язовим введенням α -токоферолу ацетату в дозі 10 мг/кг; 6 група — тварини, ліковані місцевим застосуванням обліпихової олії.

Препарати СОДег та референс-препарати застосовували в лікувально-профілактичному режимі (тобто за 1 годину до і через 2 години після застосування фенолу).

Лікувально-профілактичну дію антиоксидантних препаратів при експериментальному вульвовагініті у щурів вивчали за наступною, розробленою нами методикою. У піхву за допомогою металевого зонду вводили 5% розчин фенолу в розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тіла тварини 4 рази протягом 5 діб: перше і друге, а також третє і

Таблиця 1

Вплив препаратів СОД при лікувально-профілактичному режимі введення на деякі показники неспецифічної імунорезистентності при феноловому вульвовагініті у щурів

Умови досліджу	Загальний комплемент, ум. гем. ОД	Активність фагоцитозу, %	
		30 хвилин	60 хвилин
Інтактні тварини	49,4±2,1	78,4±1,5	76,4±1,3
Неліковані тварини	74,2±4,9*	99,8±2,3**	108,6±1,7*
СОДег	56,8±3,9**	80,1±2,9**	91,5±3,7**
"Флер-ензим"	62,9±5,2	87,4±2,8	90,6±2,9**
α-токоферолу ацетат	59,2±4,9**	82,8±1,73**	96,2±3,1
Обліпіхова олія	70,2±1,9	92,3±1,9	98,4±2,9

*p≤0,105 — достовірно в порівнянні з інтактними тваринами;
**p≤0,05 — достовірно в порівнянні з нелікованими тваринами.

четверте введення фенолу здійснювали з інтервалом 24 години; а між другим і третім введенням інтервал склав 48 годин.

На 6 добу на слизовій оболонці піхви розвинувся набряк, гіперемія, крововилив, ділянки некрозу, тобто розвинулись ознаки вульвовагініту.

Імунокорегуючу дію препаратів оцінювали на 6 добу за показниками неспецифічної імунореактивності (за рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), Е-розеткоутворенням (Е-РОК)) та імунорезистентності (активністю фагоцитозу і рівнем загального комплементу).

Результати дослідів опрацьовували методом варіаційної статистики з урахуванням t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Результати дослідів наведені в табл. 1, 2. Як бачимо з результатів дослідів, феноловий вульвовагініт супроводжується значними порушеннями імунної системи. Так, в порівнянні з інтактними тваринами рівень загального комплементу збільшився в 1,7 рази, активність фагоцитозу зросла в 1,6 рази, кількість Е-РОК зменшилась в 1,6 рази, рівень низькомолекулярних ЦІК виріс в 3,3 рази, високомолекулярних — в 6 разів (табл. 1, 2).

Результати експерименту свідчать, що парентеральне застосування антиоксидантів справило більш виражену дію на систему імунорезистентності, ніж місцеве використання їх.

За ступенем зниження комплементу при наведеній патології в порівнянні з нелікованими тваринами активність препаратів зменшувалась наступним чином: СОДег (загальний комплемент знизився в 1,5 рази)>α-токоферолу ацетат (загальний комплемент зменшився в 1,3 рази)>"Флер-ензим" (загальний комплемент зменшився в 1,26 рази)>обліпіхова олія (загальний комплемент зменшився в 1,1 рази).

Аналогічно до показників загального комплементу змінювалась і активність фагоцитозу: найбільш нормалізуючий вплив був у СОДег; найменший — в обліпіховій олії (табл. 1).

При вивченні препаратів СОДег на показники імунореактивності вони виявили подібну залежність як і при вивченні імунорезистентності. Найбільш виражену дію на систему ЦІК справило внутрішньом'язове введення СОДег: рівень як низькомолекулярних ЦІК, так і високомолекулярних ЦІК зменшився в 1,8 рази в порівнянні з нелікованими тваринами. Рівень Е-РОК під впливом СОДег виріс в 1,4 рази.

Таблиця 2

Вплив препаратів, що містять СОД, на показники імунореактивності при феноловому вульвовагініті

Умови досліджу	Циркулюючі імунні комплекси		Е-РОК, абс. число
	низькомолекулярні, ОД	високомолекулярні, ОД	
Інтактні тварини	0,06±0,003	0,04±0,004	30,1±1,62
Неліковані тварини	0,18±0,02	0,21±0,02*	20,4±1,9*
Тварини, ліковані СОДег	0,10±0,009**	0,12±0,006**	27,8±1,3**
Флер-ензим	0,13±0,008	0,19±0,01	24,7±1,3
α-токоферолу ацетат	0,14±0,007**	0,20±0,009	29,4±1,5**
Обліпіхова олія	0,18±0,02	0,2±0,01	23,9±1,6

*p≤0,105 — достовірно в порівнянні з інтактними тваринами;
**p≤0,105 — достовірно в порівнянні з нелікованими тваринами.

Водночас α -токоферолу ацетат і “Флер-ензим” чинили однаковий ефект на зниження рівня ЦІК: низькомолекулярних — в 1,4 рази; високомолекулярних — в 1,3 рази (табл. 2).

Місцеве застосування обліпихової олії при феноловому вульвовагініті не мало будь-якого істотного впливу на показники загальної імунореактивності (табл. 2), які практично не відрізнялися від таких у нелікованих тварин.

Отже, за ступенем впливу на імунний гомеостаз активність препаратів змінювалась наступним чином: СОДер > “Флер-ензим” > α -токоферолу ацетат > обліпихова олія.

Певно, всі виявлені ефекти СОДер і “Флер-ензиму” при модельному вульвовагініті реалізуються шляхом пригнічення процесів ВРО на початкових стадіях генерації активних форм кисню (АФК). Останнє гальмує ушкоджувальну дію АФК на органи і системи. Крім того, препарати СОДер, зменшуючи рівень супероксидного аніон-радика-

лу, перешкоджають його подальшій участі в імунологічних реакціях, чим, мабуть, пояснюється зменшення рівня ЦІК і загального комплементу (а їх рівень прямо корелює з рівнем супероксидного аніон-радикалу) під впливом СОДер і “Флер-ензиму”.

Таким чином, одержані результати свідчать про доцільність застосування препаратів, що містять СОД, в гінекології.

ВИСНОВКИ

1. Феноловий вульвовагініт супроводжується змінами імунного гомеостазу з переважним імунотоксичним характером пошкодження, змінною активністю фагоцитозу і рівня загального комплементу.

2. Препарати супероксиддисмутази справляли більш виражену, порівнюючи з референс-препаратами — обліпиховою олією і α -токоферолу ацетатом, імуномодельную дію при наведеній модельній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П. // *Акушер. и гинекол.* — 1991. — №3. — С. 61-62.
2. Деримедведь Л.В. *Фармакологічне вивчення гепатозахисної дії супероксиддисмутази: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — К., 1995. — 26 с.
3. Жиляев Н.И. *Диагностика и лечение воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин на основе оценки ПОЛ и активности биоантиоксидантной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — К., 1992. — 35 с.
4. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник/Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.: Под ред. В.В.Меньшикова.* — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
5. Увелев Ю.В., Пазычев А.А. // *Вестник рос. ассоциации акушеров-гинекологов.* — 1998. — №2. — С. 26-31.
6. Франчук А.Е., Бойчук А.В., Кумпаненко В.А., Шароспановская Е.Н. // *Врачеб. дело.* — 1991. — №9. — С. 95-96.
7. Barrington P.I. // *Biol. and Med.* — 1990. — Vol. 9. — P. 355.
8. Buer M., Weyrich A.S., Kefer A.V. // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. 111-112.

УДК 615.24.244

ВЛИЯНИЕ СОД-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ МОДЕЛЬНОМ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ

Р.А.Картасhevская, С.М.Дроговоз, Л.В.Деримедведь, Т.А.Кущенко

Статья посвящена актуальной проблеме лечения вульвовагинитов антиоксидантами, которые оказывают нормализующее действие на показатели неспецифической иммунореактивности. Установлено, что в патогенезе неспецифических вульвовагинитов ведущая роль принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления. Сравнительное изучение местного и системного применения антиоксидантов: α -токоферолу ацетата, “Флер-ензима”, СОДер и обліпихового масла показало, что наиболее эффективным в терапии неспецифических вульвовагинитов является использование СОДер и “Флер-ензима”, действующих на начальных стадиях свободнорадикального окисления и препятствующих дальнейшему развитию гинекологической патологии, а также способных нормализовать показатели неспецифического иммунитета при данной патологии.

UDC 615.24.244

INFLUENCE OF SOD-CONTAINING PREPARATIONS ON IMMUNITY INDEXES AT MODELLING VULVOVAGINITIS

R.A.Kartashevskaya, S.M.Drogovoz, L.V.Derimedved, T.A.Kuschenko

Article is devoted to a urgent problem of treatment not specific vulvovaginitis with antioxidants. It has been established, that in cases of not specific vulvovaginitis the conducting role belongs to activation of processes of freeradical oxidation. Comparative study of local and system application of antioxidants: tocopherol acetate, oleum hippophaes, “Fler-enzym”, SODer has shown, that the most effective in therapy of not specific vulvovaginitis is use of SODer and “Fler-enzym”. The experiments have shown, that these preparations are capable to normalize indexes of non-specific immunity in cases of this pathology.

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

УДК 615.26:615.451.35:638.135

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОГО АЕРОЗОЛЮ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

І.В.Андрєєва, О.І.Тихонов, В.А.Барабой

Національна фармацевтична академія України

Наведені результати фармакологічних досліджень плівкоутворюючого аерозолю з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП). Використовувалась експериментальна модель локального променевого ушкодження. Експериментально був обґрунтований вибір діючої речовини — ФГПП. Визначена його оптимальна концентрація в препараті — 1%. Досліджена специфічна протипроменева активність аерозолю і доведено, що він має достовірний протипроменевий ефект. Препарат запобігає утворенню гнійних виразок, що дозволяє рекомендувати його для профілактики і лікування променевих ушкоджень шкіри та слизових оболонок.

Серед злоякісних пухлин голови та шиї рак органів порожнини рота та ротоглотки посідає друге місце після раку гортані, а їх питома вага становить 2-10% від усіх злоякісних пухлин людини.

Для пухлин цієї локалізації характерні швидкий місцевий деструкуючий ріст, який приводить до раннього включення до пухлинного процесу сусідніх анатомічних структур, і схильність до раннього метастазування у лімфатичні вузли регіонарних зон [3, 6, 8, 9].

Слід відзначити, що на сьогоднішній день у хворих на рак язика та ротоглотки променева терапія, до проведення якої, по суті, немає протипоказань, є основним, а у переважної більшості хворих і єдиним методом лікування [5, 10, 11].

Для лікування хворих на рак цієї локалізації застосовують різні методи променевої терапії у вигляді дистанційної гамма-терапії з наступною внутрішньотканниною гамма-терапією. Сумарні дози застосування цих компонентів лікування досить великі (70-80 Гр і більше), що створює небезпеку розвитку променевих ускладнень.

Променеві ускладнення спостерігаються у 20-30% хворих на рак порожнини рота та ротоглотки. Недостатня санація порожнини рота перед початком лікування та погіршеності у реалізації плану променевої терапії збільшують ризик їх розвитку. В першу чергу, мова йде про остеонекрози та

трофічні виразки на слизовій оболонці порожнини рота та шкіри. Лікування цих ускладнень виключно тяжке завдання, що надає особливої актуальності та значимості їх профілактики.

За сучасними даними, до числа найбільш ефективних засобів лікування та профілактики ускладнень променевої терапії належать фенольні сполуки. Вони ефективно стимулюють загоювання місцевих променевих уражень шкіри та слизових оболонок, усувають больовий синдром, сприяють прискоренню епітелізації променевих ерозій та виразок [1, 2, 4, 7].

Матеріали та методи

На кафедрі аптечної технології ліків НФАУ розробляється плівкоутворюючий аерозоль, основною діючою речовиною якого є фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) (ФС 42-У-34-20-95), що забезпечує антимікробну, протизапальну, протипроменеву та репаративну дію.

З метою виявлення специфічної радіопротекторної дії та оптимальної концентрації діючої речовини на базі Київського НДІ рентгенології та радіології проводились фармакологічні дослідження аерозолю, висвітлені в нашій роботі.

Для цього використовувалась експериментальна модель локального променевого ушкодження. Дослідженню піддавались безпородні щури-самці вагою від 130 до 300 г (у кожній серії було не менше 20 тварин), яким опромінювали відтягнутий клапоть шкіри, що забезпечувало радіаційну безпеку внутрішніх органів.

Як джерело випромінювання був використаний апарат РУМ-7. Умови опромінювання: 40-50 кВ, 10-15 мА, відстань — 7,5 см, фільтр — 0,5-0,6 мм А1, тубус діаметром 30 мм, потужність дози складала 1600-1900 р/хв., доза опромінювання — 5000 р одноразово.

На 21 добу після опромінювання у 100% тварин у межах опроміненої ділянки розвивався процес епіляції та вологий дерматит з наступним некрозом епідермісу і поступовим загосенням з утворенням струпу та епітелізацією. Як показники загосення використовували облік тривалості епіте-

Таблиця 1

Дослідження протипроменевої активності ФГПП

Найменування субстанції	Кількість щурів у групі	Строк закінчення епітелізації	Строк початку відростання шерсті	Строк закінчення відростання шерсті
ФГПП	20	14,3±2,0	17,0±2,7	37,0±3,0
Контроль	20	38,5±2,0	59,0±3,5	82,0±2,5
Достовірність відмінності від контролю		8,6<0,001	9,5<0,001	11,5<0,001

Таблиця 2

Дослідження залежності протипроменевої активності від концентрації ФГПП в аерозолі

Концентрація субстанції	Кількість щурів	Строк закінчення епітелізації	Строк початку відростання шерсті	Строк закінчення відростання шерсті
0,5%	20	23,0±3,0	30,0±2,5	37,0±2,0
1,0%	20	19,0±3,0	23,0±2,5	27,0±2,0
1,5%	20	18,0±2,0	24,5±2,0	30,5±2,0
Контроль	20	31,0±2,0	42,0±2,0	40,0±2,5
Олія обліпіхова	20	23,0±2,0	33,5±2,0	42,5±2,5

лізації, а також строки початку та завершення відростання волоссяного покриву тварини.

Лікування починали на 21 добу після опромінення. Препарат наносили один раз на добу на уражену поверхню.

Процес загоєння рани після опромінення оцінювали також за патогістологічними та гістохімічними показниками. Тварин декапітували на 20-ту, 30-ту, 40-ву, 50-ту та 60-ту добу після опромінення по 2-3 тварини на кожний строк. Після цього проводили описання ураженої ділянки шкіри після опромінення та лікування.

Для гістологічного дослідження робили зріз таким чином, щоб дослідити зміну на всю глибину і обов'язково з ділянками неопроміненої шкіри. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні. Після звичайної гістологічної проводки отримували парафінові зрізи товщиною 7-10 мкм з фарбуванням гематоксилін-еозином за Ван-Гізоном.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення протипроменевої активності ФГПП наведені в табл. 1.

З даних таблиці 1 видно, що ФГПП має виражену протипроменеву активність і може як діюча речовина входити до складу аерозолі для застосування в радіології.

З метою обґрунтування вибору концентрації у лікарській формі були проведені дослідження, результати яких наведені в табл. 2.

Аналізуючи результати табл. 2, можна зазначити, що зі збільшенням концентрації діючої речовини протипроменева активність зростає, але її приріст при збільшенні від 1% до 1,5% незначний. Тому для нашого препарату ми обрали 1% ФГПП.

Фармакологічне дослідження протипроменевої активності аерозолі з ФГПП проводили на описаній вище моделі променевого ушкодження. Як препарат порівняння використовували обліпіхову олію. Результати експерименту наведені в табл. 3.

За результатами табл. 3 можна зробити висновок, що аерозоль з ФГПП має достовірний протипроменевий ефект, який проявляється у прискоренні епітелізації уражень шкіри на 40-60% і прискоренні відростання волоссяного покриву у щурів. Плівка, одержана з аерозолі, відрізняється високою спорідненістю до поверхні рани, міцно фіксується на ній, що дозволяє рекомендувати аерозоль для лікування променевих ушкоджень слизових оболонок.

Слід зазначити, що обліпіхова олія прискорює завершення епітелізації значно слабкіше, ніж аеро-

Таблиця 3

Строки загоєння місцевих променевих ушкоджень шкіри щурів при лікуванні аерозольним препаратом

Найменування препарату	Кількість щурів	Строк закінчення епітелізації	Строк початку відростання шерсті	Строк закінчення відростання шерсті
Аерозоль з ФГПП	20	19,0±3,0	23,0±2,5	27,0±2,0
Олія обліпіхова	20	23,0±1,0	35,0±2,5	44,5±3,0
Контроль	20	31,0±2,0	42,0±2,0	49,5±2,5

Примітка: $p < 0,05$ у всіх випадках у порівнянні з контролем.

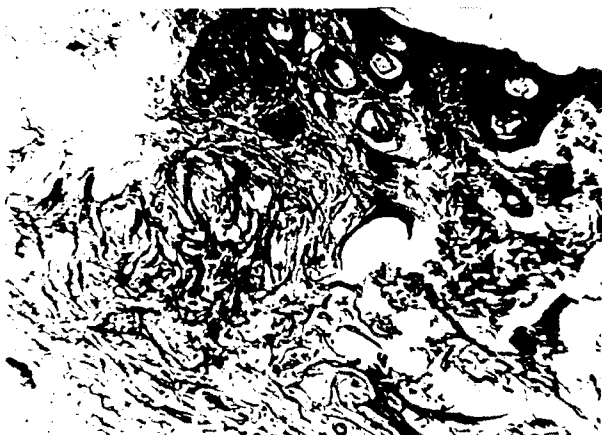
Рис. 1. Мікрофотографії ділянок шкіри щурів у різні строки після променевого впливу та лікування.



А



Б



В



Г



Д

золь з ФГПП, тобто її вплив на трофічну функцію шкіри виражений меншою мірою.

До проявів позитивної дії препарату слід віднести його здатність запобігати утворенню гнійних виразок, а в тих випадках, коли на 21-й день після опромінення (строк початку лікування) гній уже утворився, рани впродовж 3-5 діб очищалися від нього.

На рис. 1 представлені мікрофотографії ділянок шкіри щурів у різні строки після локального променевого впливу та застосування препарату.

На рис. 1а наведена мікрофотографія ділянки шкіри через 40 діб після променевого впливу. Епідерміс повністю у стані некрозу, простежується запальний лейкоцитарний вал у верхніх ділянках дерми; набряк; крововилив.

На рис. 1б показана ділянка шкіри на 5 добу лікування. Збережена загальна будова, спостерігаються атрофія шкіри та волосяних фолікулів, набряк.

На 15 добу після лікування (рис. 1в) в епідермісі спостерігаються невеликі рогові кисти, у дермі — кистовидні порожнини; фіброз сполучнотканинних структур.

На рис. 1г (25 доба після початку лікування) спостерігається епідерміс звичайної будови, однак волосяні фолікули трохи атрофічні.

Ділянка шкіри після лікування представлена на рис. 1д.

Співставлення цих даних додатково підтверджує, що місцеве застосування аерозолі з ФГПП сприяє збереженню структури шкіри у межах опроміненої ділянки, а також прискоренню епі-

телізації рани. Однак, деякі наслідки променевого впливу залишаються: фіброз, невелика атрофія епідермісу.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтований вибір діючої речовини — ФГПП.

2. Визначена оптимальна концентрація ФГПП у препараті — 1%.

3. Досліджена протипроменева активність аерозолі з ФГПП для лікування місцевих променевих ушкоджень шкіри та слизових оболонок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Шестакова О.М., Ятченко О.О. // Фармац. журн. — 1998. — №4. — С. 30-35.
2. Барабой В.А., Ятченко О.О. // УРЖ. — 1997. — №5. — С. 184-188.
3. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руков. для врачей. / Под ред. В.И.Чисова. — М.: Медицина, 1989. — 560 с.
4. Львова Л.В. // Провизор. — 2001. — №1. — С. 10-12.
5. Мороз В.А. // Променева діагностика, променева терапія. — 2000. — №1. — С. 60-62.
6. Павлов А.И., Стиол Л.Д. Злокачественные опухоли носоглотки и их лучевое лечение. — М.: Медицина, 1995. — 250 с.
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
8. Boss W. // Int. J. Radiat. Biol. — 1991. — Vol. 59, №2. — P. 586-587.
9. Morgan G.W., Breit S.N. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, №2. — P. 361-369.
10. Sifton E. // Oncol. Nurs. Forum. — 1992. — Vol. 19, №5. — P. 801-807.
11. Wallner K., Roy J., Harrison L. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 32, №2. — P. 465-471.

УДК 615.26:615.451.35:638.135

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕГО АЭРОЗОЛЯ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФОБНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА

И.В.Андреева, А.И.Тихонов, В.А.Барабой

Приведены результаты фармакологических исследований пленкообразующего аэрозоля с фенольным гидрофобным препаратом прополиса (ФГПП). Использовалась экспериментальная модель локального лучевого повреждения. Экспериментально обоснован выбор действующего вещества — ФГПП. Установлена его оптимальная концентрация в препарате — 1%. Исследована специфическая противолучевая активность аэрозоля и доказано, что он имеет достоверный противолучевой эффект. Препарат предотвращает образование гнойных язв, что позволяет рекомендовать его для профилактики и лечения лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек.

UDC 615.26:615.451.35:638.135

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF THE PELLICLE-FORMING AEROSOL WITH PHENOL HYDROPHOBIC PREPARATION OF PROPOLIS

I.V.Andreyeva, O.I.Tikhonov, V.A. Baraboy

The article represents the results of pharmacological researches of the pellicle-forming aerosol with phenol hydrophobic preparation of propolis (PhHPP). An experimental model of a local radiation injury has been used. Selection of the PhHPP as an active substance has been experimentally grounded. Its optimum concentration in the preparation has been determined (1%). The specific anti-radiation activity of the aerosol has been researched, and it has been proved that this preparation produces in fact a strong anti-radiation effect. Preparation prevents formation of suppurative ulcers, which allows to recommend its application in the therapy of radiation injuries of a skin and mucous membranes.

Довідник "ВФ"

Вышло из печати учебное пособие

Болотов В.В., Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н.,

Сыч Ю.В., Жукова Т.В., Микитенко Е.Е.,

Дынник Е.В., Зареченский М.А., Колесник С.В.

Аналитическая химия

Х.: Изд-во НФАУ, 2001, 456 с.

Учебное пособие, подготовленное на кафедре аналитической химии НФАУ, отвечает современному уровню развития теории и практики анализа веществ, их смесей, в том числе на примерах лекарственных препаратов, и не имеет аналогов в Украине.

Пособие состоит из трех частей: качественный анализ, количественный анализ и инструментальные методы анализа. В каждой части по всем темам кратко изложены теоретические основы и широко представлены лабораторные работы, основные теоретические и контрольные вопросы к аудиторной и внеаудиторной работе студентов, ситуационные задачи, примеры решения типовых задач.

Издание переведено с украинского языка, переработано и дополнено.

Для студентов фармацевтических вузов и факультетов III-IV уровней аккредитации.

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

УДК 547.792:612.824.4.084

ВПЛИВ РУМОСОЛУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

В.А.Візір, М.А.Мохорт, І.Л.Кечин, О.О.Цуркан, О.І.Панасенко,
Є.Г.Книш, В.В.Дунаєв, В.П.Буряк, С.В.Коломоець

Запорізький державний медичний університет

Вивчений вплив румосола на стан міокарда в умовах гострої циркуляторної ішемії, а також на основні показники біоенергетики, центральної гемодинаміки та формування зони некрозу при експериментальному інфаркті міокарда. Доведено, що румосол є перспективним протиішемічним засобом метаболічної корекції.

За даними епідеміологічних досліджень в Україні за останні 10 років збільшилась смертність від захворювань системи кровообігу, в тому числі від усіх форм артеріальної гіпертензії, на 75,5%, від цереброваскулярної патології — на 46,1% [3]. У зв'язку з цим розробка нових підходів до лікування, первинної та вторинної профілактики ускладнень артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, що завершується впровадженням нових вітчизняних препаратів, є актуальною проблемою сьогодення.

Раніше було встановлено, що морфоліній 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (румосол) [6], синтезований у Запорізькому державному медичному університеті, має здатність обмежувати чутливість мітохондріального ізоферменту КФК міокарда шурів стосовно ушкоджуючої дії чинників стресу (зниження рН, підвищення концентрації іонів кальцію, окисного стресу), а також сприяти підвищенню його спорідненості з АДФ, що сприятливо впливає на енергетичне забезпечення міокарда [4]. Крім того, морфоліній 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат має виражену антиоксидантну дію, яка обмежує виразність стресорної стимуляції індукованого перекисного окислення ліпідів у печінці дорослих тварин [5]. В експериментах було доведено, що румосол має виражену кардіопротекторну активність при ізадрин-пітуїтриновому ушкодженні міокарда, яке проявляється достовірним зменшенням рівня гіперферментемії [1].

У зв'язку з вищенаведеним інтерес представляло вивчення дії румосола на стан міокарда в умовах гострої циркуляторної ішемії, тому мета роботи полягала у вивченні впливу румосола на основні показники біоенергетики, центральної

гемодинаміки та формування зони некрозу при експериментальному інфаркті міокарда.

Матеріали та методи

В експериментах використовували безпорідних собак обох статей масою 5-14 кг та білих нелінійних шурів-самців масою 200-230 г, наркотизованих інтраперитонеальним введенням етаміналу натрію у дозі 40 мг/кг. У дослідях на собаках перев'язували коронарну артерію і катетеризували дистальну ділянку регіонарної вени за методом В.В.Гацури [2].

У крові, що відтікає від ішемізованої зони, визначали кількість молочної кислоти та глюкози ферментативними методами, а також рН крові за допомогою голчастого датчика на приладі "Radiometr" (Данія). Середній артеріальний тиск вимірювали в стегновій артерії тензокатетерним датчиком на поліграфі "Салют" П6 4-01. Румосол вводили внутрішньовенно болусом у дозі 15 мг/кг; після 5 хвилин оклюзії в тій же дозі румосол вводили через 15, 30, 60 хв.; сумарна доза складала 60 мг/кг.

Собак виводили з експерименту через 4 год. після оклюзії коронарної артерії за допомогою в/в введення ардуану та визначали розміри зони некрозу диференціальним індикаторним методом В.В.Гацури [8]. Для порівняння використовували препарат "Неотон" фірми "ALFA WASSERMAN" виробництва Італії, який є екзогенним креатинфосфатом. Неотон застосовували тому, що його кардіопротекторна активність використовується в клініці для лікування хворих з гострим інфарктом міокарда, з аритміями та серцевою недостатністю [8, 9]. Неотон вводили в сумарній дозі 50 мг/кг так само як і румосол. Інфаркт міокарда у шурів відтворювали за допомогою перев'язки спадної гілки лівої коронарної артерії на рівні нижнього вухка передсердя, після чого рану зашивали. Тварини знаходилися на спонтанному диханні. Щурів виводили з експерименту за допомогою нембутану декапітацією через 4 години.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи отримані результати, ми встановили, що у контрольних собак після штучної оклюзії

Таблиця

Порівняльний вплив румосолу та неотону на зону некрозу, показники біоенергетики та сер. АТ при експериментальному інфаркті міокарда у собак (у % до похідного рівня)

Групи	Час після ОКА, хв.	ΔрН	Лактат	Споживання глюкози	сер. АТ	Розміри зони некрозу (6% до ішемії) через 4 год.
Контроль	15	-0,25±0,05	+180±23,4	+350±55	-22,8±5,0	68±8,4%
	30	-0,39±0,06	+227±25,5	+365±60	-24,1±4,3	
	60	-0,42±0,04	+241±31,4	+470±65	-32,7±3,9	
Румосол	15	-0,24±0,05	+98±10,1*	+70±7,5*	+2±1,5*	32±3,7%
	30	-0,27±0,03*	+139±23,8*	+160±15*	+10±2,3*	
	60	-0,23±0,05*	+142±22,4*	+180±25*	+11±4,3*	
Неотон	15	-0,18±0,06	+81±11,6*	+77±8,5*	-6±1,2*	36,4±3,9%
	30	-0,25±0,05*	+129±18,4*	+144±13,2*	+8±3,7*	
	60	-0,27±0,04*	+134±19,8*	+167±18,0*	+10±4,6*	

* $P < 0,05$ у порівнянні з контролем.

коронарної артерії реєструвалося прогресуюче зниження рН крові при перфузії її зоною ішемії, що супроводжується вираженим підвищенням рівня лактату, сполученим зі зниженням концентрації глюкози (див. табл.). Введення румосолу припиняло розвиток регіонального ішемічного ацидозу, а зміни рН венозної крові, що відтікає з ушкодженої зони, не перевищували 0,22±0,03 од. Цей ефект препарату поєднувався зі значним зниженням рівня лактату, корисуючи зі зменшенням всмоктування глюкози ішемізованою тканиною міокарда у перші 15 хв. від початку введення препарату. До 30 хв. після початку введення румосол майже цілком блокував негативний вплив оклюзії коронарної артерії на середній артеріальний тиск і скоротливість міокарда, тоді як у контролі відзначалося зниження сер. АТ на 22,8% ($P < 0,05$); зниження здатності міокарда до скорочення було визначене за ретроградним тиском та розміром колатерального кровообігу в дистальній ділянці коронарної артерії [2].

Дослідження зони некрозу та ішемії довели, що румосол у сумарній дозі 60 мг/кг за 240 хв. зменшував розміри зони некрозу на 32±3,7%, тоді як у контролі зона некрозу склала 64,3±4,7% від зони ішемії. Неотон у дозі 50 мг/кг також проявляв виражену кардіопротективну дію, викликаючи зменшення розмірів зони некрозу до 36,4±3,9%, що можна порівняти з ефектом румосолу.

Фосфокреатин — це головна високоенергетична фосфатна сполука в енергетиці м'язової клітини [10]. Незважаючи на те, що клітинна мембрана майже непереборна для молекул фосфокреатину, при введенні екзогенного фосфокреатину була встановлена його здатність захищати міоцити від гострих ішемічних та гіпоксичних ушкоджень. Молекулярні та клітинні механізми захисних антиішемічних ефектів фосфокреатину у переважній

більшості випадків позаклітинні і включаються як основний компонент ефективної стабілізації мембрани, зумовлений прямою взаємодією молекул фосфокреатину з полярними голівками молекул фосфоліпідів [11]. У проведених нами раніше дослідженнях з вивчення кардіопротективної дії румосолу був також встановлений його мембраностабілізуючий ефект при експериментальному інфаркті міокарда та стресі разом з вираженою антиоксидантною дією. У зв'язку з цим саме в цій постановці експерименту неотон був взятий як препарат порівняння.

Проведені дослідження дають підставу вважати, що румосол за кардіопротекторною дією близький до широко використовуваного у клініці препарату "Неотон", і зважаючи на те, що їх ізоєфективні дози в молярному вираженні співвідносяться як еквімолярні, можна зазначити, що румосол більш ефективний у цій постановці експерименту. Крім того, неотон випускається італійською фірмою "ALFA WASSERMAN", і його вартість перевищує вартість румосолу більш ніж у 100 разів у перерахунку на ефективні дози.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень було встановлено, що румосол має позитивний вплив на перебіг гострого експериментального інфаркту міокарда у собак та білих шурів, що проявляється у зниженні тканинного метаболічного ацидозу, поліпшенні біоенергетики та кровопостачання ішемізованої зони, стабілізації кардіогемодинаміки і зменшенні зони некрозу міокарда. Висока кардіопротекторна активність румосолу може бути порівняна з креатинфосфатом (неотон фірми "ALFA WASSERMAN"), що дозволяє вважати румосол ефективним потенційним протиішемічним засобом метаболічної корекції за умов розробки його лікарської форми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визир В.А., Кечин И.Л., Дроговоз С.М. и др. Изучение защитного действия румосола на экспериментальной модели отека легких и питуитринизадринном поражении миокарда // *Актуальні пит. фармац. та мед. науки і практики.* — Запоріжжя, 1999. — Вип. 4. — С. 79-83.
2. Гацура В.В., Сурменков А.А., Пичурин В.Ф. // *Кардиология.* — 1974. — №4. — С. 721-724.
3. Дорогой А.П. // *Укр. кардіол. журн.* — 1996. — №3. — С. 245-247.
4. Панасенко А.И., Кечин И.Л., Давыдов В.В. и др. Влияние морфолина 3-(4-пиридил)-1,2,4-триазол-5-тиоацетата (румосола) на изменение свойств митохондриальной креатинфосфакиназы миокарда крыс при стрессе. // *Актуальні пит. фармац. та мед. науки і практики.* — Запоріжжя, 1998. — Вип. 2. — Т. 1. — С. 89-91.
5. Панасенко А.И., Кечин И.Л., Давыдов В.В. и др. Изучение антиоксидантных свойств морфолина 3-(4-пиридил)-1,2,4-триазол-5-тиоацетата (румосола) в эксперименте на крысах, подвергшихся иммобилизационному стрессу // *Актуальні пит. фармац. та мед. науки і практики.* — Запоріжжя, 1998. — Вип. 2. — Т. 1. — С. 91-93.
6. Патент України 203 88 А С 07 Д 249/12 А 61 ДО 31/41 №97052457 від 28.05.97. Морфоліній 3-(4-піридил-1,2,4-триазол-5-тіоацетат, що виявляє антигіпоксичну, церебропротективну і кардіопротекторну активність.
7. Перепеч Н.Б., Сакс В.А., Недошивин А.О. и др. // *Кардиология.* — 1990. — №10. — С. 52-54.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* — 1989. — №5. — С. 534-535.
9. Tronconi L., Saks V.A. // *Pavia, Uniter di Pavia.* — 1989. — 84 p.
10. Walliman T., Wyss M., Bzdiczka D. et al. // *Biochem. J.* — 1992. — Vol. 281, №5. — P. 21-40.
11. Zucchi R., Poddingher R., Limbruno U. et al. // *Mol. Cell. Cardiol.* — 1989. — Vol. 21, №4. — P. 67-73.

УДК 547.792:612.824.4.084

ВЛИЯНИЕ РУМОСОЛА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

В.А.Визир, Н.А.Мохорт, И.Л.Кечин, А.А.Цуркан, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, В.В.Дунаев, В.П.Буряк, С.В.Коломоец
Изучено влияние румосола на состояние миокарда в условиях острой циркуляторной ишемии, а также на основные показатели биоэнергетики, центральной гемодинамики и формирования зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда. Определено, что румосол является перспективным противоишемическим средством метаболической коррекции.

UDC 547.792:612.824.4.084

INFLUENCE OF RUMOSOL ON THE SHARP EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

V.A.Visir, N.A.Mokhort, I.L.Kechyn, A.A.Tsurkan, A.I.Panasenko, Ye.G.Knysh, V.V.Dunayev, V.P.Buryak, S.V.Kolomoyets
We studied rumosol's influence on the myocardium in sharp circulatory ischemia conditions and on the basic indexes of bioenergetics, central hemodynamics and of necrosis zone forming by experimental myocardial infarction. It has been proved, that rumosol is the perspective antiischemic preparation for metabolic correction.

Довідник "ВФ"

Вийшов з друку навчальний посібник

Солодовніченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М.

Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати

Х.: Вид-во НФАУ, 2001, 408 с.

Наведені відомості про лікарські рослини, фітосировину та фітопрепарати, дані з морфології та анатомічної будови тканин і органів рослин. Висвітлені методи фармакогностичного аналізу різних морфологічних груп. Коротко охарактеризовані основні родини рослин. Узагальнено і систематизовано матеріал стосовно різних груп біологічно активних сполук рослинного походження за продуктами метаболізму, викладені методи аналізу видів сировини та фітопрепаратів із вмістом цих сполук. Включено матеріал про культури клітин і тканин лікарських рослин.

Для студентів факультетів промислової фармації та біотехнології фармацевтичних вищих навчальних закладів.

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

УДК 615.256.4:638.138.1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ОБНІЖЖЯ БДЖОЛИНОГО НА СТАТЕВУ ПОВЕДІНКУ САМЦІВ ЩУРІВ

Л.І.Щебликіна, А.І.Гладкова, О.І.Тихонов

Національна фармацевтична академія України
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського

Проведені дослідження з вивчення впливу ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ) на статеву поведінку самців щурів. Встановлено, що ЛЕОБ стимулює статеву активність самців щурів та ефект більш виразний у тварин із зниженим рівнем статевої поведінки та затримкою еякуляції.

Регуляція статевої поведінки досить складна, а тому її коригування у разі необхідності є важкою задачею. Крім відповідних нейромедіаторів для повноцінного статевого акту перш за все необхідні андрогени [13], а саме: тестостерон [8, 12], який впливає на статевий потяг, і дигідротестостерон (ДГТ) [7], який переважно підсилює еякуляції, зокрема скорочує їх латентний період. Потрібна також наявність окситоцину, тиреоїдних гормонів, інсуліну. І навпаки, високий рівень пролактину, кортикостероїдів пригнічує статеву поведінку у чоловіків.

Крім названих вище гормонів статеву поведінку регулюється на центральному рівні нейротрансмітерами, до яких належать серотонін, дофамін, норадреналін, ацетилхолін, β -ендорфіни з різноспрямованою дією на окремі елементи статевої поведінки [11].

В якості лікувальних заходів при первинному гіпогонадізмі використовують препарати тестостерону, в тому числі пероральні (андріол), а іноді ДГТ (провірон). При вторинному гіпогонадізмі застосовують гонадотропіни. Якщо причиною статевих розладів є гіперпролактинемія [2, 9, 10], добрі результати дає агоніст дофаміну бромкриптин (парлодел). Втручання у нейротрансмітерну ланку обмежене через відсутність надійних засобів відповідної діагностики.

Аліпродукти у теперішній час знайшли широке застосування завдяки позитивному впливу на імунні процеси, кровопостачання, ферментативну активність [4, 6].

У деяких клінічних спостереженнях повідомляється про позитивні наслідки лікування статевих розладів у чоловіків після призначення апітерапії

[3, 6]. Також у клінічній літературі іноді з'являються відомості про використання продуктів бджільництва в сексологічній практиці, ефективність апітерапії при імпотенції, простатиті, але вони носять емпіричний характер без наведення даних про результати експериментального чи клінічного вивчення.

Експериментальна частина

У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (ЛЕОБ) сприяє збільшенню маси передміхурової залози у кастрованих щурів, тобто має дію, подібну до андрогенів і зокрема ДГТ [5, 14]. На цій підставі ми вважали доцільним перевірити вплив ЛЕОБ на статеву поведінку.

Метою виконаного дослідження було вивчення в експерименті ефективності ЛЕОБ на тваринах з різним рівнем сексуальної активності і встановлення на цій підставі можливих показань для застосування субстанції у медичній практиці [1].

Статеву поведінку самців щурів вивчали шляхом візуального спостереження у парному тесті з оваріектомованими самицями, у яких стимулювали рецептивність послідовним введенням естрадіолу і прогестерону. У самиць стан рецептивності викликався послідовним введенням олійних розчинів естрадіолдипропіонату (10 мкг/щура) за 48 годин до початку тесту та прогестерону (500 мкг/щура) за 4-5 годин до тесту. Тестування відбувалося у присмерковий час з врахуванням циркадного ритму статевої активності щурів. Тварини тестувалися по двоє протягом 15 хвилин. Самець підсаджувався до самиці після адаптаційного періоду, який становив дві хвилини.

З метою набуття щурами стереотипних статевих реакцій та сексуального досвіду були проведені неодноразові поведінкові тести з рецептивними самками з інтервалом 5-7 днів.

Як нами було встановлено раніше, інтенсивність статевої поведінки підвищується з набуванням статевого досвіду, стабільність вивчених показників фіксується після трьох тестувань. Через це для оцінки статевої активності тварин аналізували результати, отримані після 4-го поведінкового тесту.

Таблиця 1

Статева поведінка самців щурів групи 1

№ п\п	Умови експерименту	Статистичні показники	Кількість наближень	Садки		Інтромісії		Садки/Інтромісії	Еякуляції		ПЕІ, с	Кількість інтромісій перед 1 еякуляцією
				кількість за тест	латентний період, с	кількість за тест	латентний період, с		кількість за тест	латентний період, с		
1	Вихідні показники	n	8	8	6	8	7	8	8	8	7	8
		\bar{x}	16,00	7,50	10,17	12,78	8,43	0,69	1,38	236,88	502,57	10,13
		Sx	3,19	1,32	3,19	2,39	1,46	0,16	0,13	28,46	45,99	1,86
2	Через тиждень після введення ЛЕОБ	n	5	5	5	6	5	6	5	5	5	5
		\bar{x}	42,80	5,20	51,80	9,30	55,60	0,74	1,80	195,80	379,4	5,80
		Sx	6,89	1,72	22,96	1,06	28,54	0,33	0,21	47,64	67,38	1,29
		P1-2	<0,02									
3	Через 2 тижні після введення ЛЕОБ	n	5	5	4	6	6	6	6	6	6	6
		\bar{x}	26,80	2,80	20,25	12,33	29,83	0,60	1,83	205,60	337,80	8,33
		Sx	6,87	0,64	6,74	2,30	12,41	0,09	0,18	49,14	69,96	1,24
		P1-3		<0,01					<0,1		<0,01	

Реєструвалися показники "залицяльної" поведінки, які полягали у наближенні щурів протилежної статі одне до одного, обнюхуванні тіла та ано-генітальної зони; крім того, реєструвалися показники власне спарювальної поведінки: кількість садок, інтромісій та еякуляцій, а також їх латентний період.

За рівнем сексуальної активності всі тварини були розподілені на дві групи. За даними рецептивної поведінки, а також кількості садок та інтромісій групи не відрізняються, однак латентні періоди цих показників та еякуляцій були значно довшими, а кількість еякуляцій менше у тварин другої дослідної групи. Тому тварини цієї групи становили природну модель зниженої сексуальної

активності із затримкою еякуляції. Також слід підкреслити, що у тварин другої експериментальної групи (на відміну від першої) за весь час тестування спостерігався лише один еякуляторний тур.

Тваринам обох груп вводився ЛЕОБ у вигляді 1% олійного розчину (робоча концентрація, яку обрали після дослідів з вивчення андрогенної активності) по 0,5 мл per os щодня.

Таким чином, дія ЛЕОБ вивчалась на двох моделях — тваринах з нормальним та з низьким рівнями статевої активності.

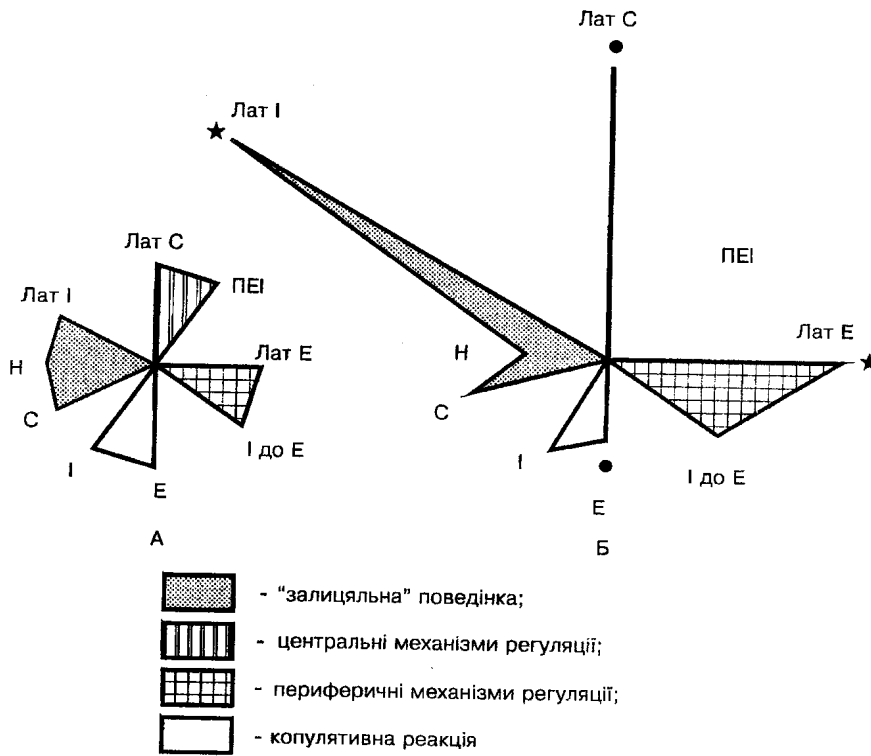
Результати та їх обговорення

Для виявлення змін показників статевої поведінки самців щурів були простежені обидві гру-

Таблиця 2

Статева поведінка самців щурів групи 2

№ п\п	Умови експерименту	Статистичні показники	Кількість наближень	Садки		Інтромісії		Садки/Інтромісії	Еякуляції		ПЕІ, с	Кількість інтромісій перед 1 еякуляцією
				кількість за тест	латентний період, с	кількість за тест	латентний період, с		кількість за тест	латентний період, с		
1	Вихідні показники	n	8	8	7	8	7	8	8	8	>900	8
		\bar{x}	12,25	10,63	33,29	14,00	42,14	0,72	1,00	612,13		14,13
		Sx	2,53	2,66	7,87	1,99	7,72	0,14	0,00	30,59		1,99
2	Через тиждень після введення ЛЕОБ	n	7	7	7	6	6	7	4	4	>900	4
		\bar{x}	23,00	10,43	141,14	17,00	25,83	1,44	1,00	686,75		19,25
		Sx	6,35	3,18	68,08	5,67	9,75	0,71	0,00	128,93		8,99
		P1-2										
3	Через 2 тижні після введення ЛЕОБ	n	7	6	6	7	6	7	6	6	4	7
		\bar{x}	11,70	5,33	62,50	10,71	32,00	0,50	1,50	437,33		8,43
		Sx	3,32	1,42	37,23	1,06	13,12	0,22	0,17	92,20		1,21
		P1-3							<0,02	<0,1		



1. • - достовірність відхилення, $P < 0,02$;

2. ★ - достовірність відхилення, $P < 0,001$.

Рис.1. Діаграма початкової статеві активності щурів 2 групи відносно першої групи тварин, де: А — вихідні показники 1 групи тварин; Б — вихідні показники 2 групи тварин.

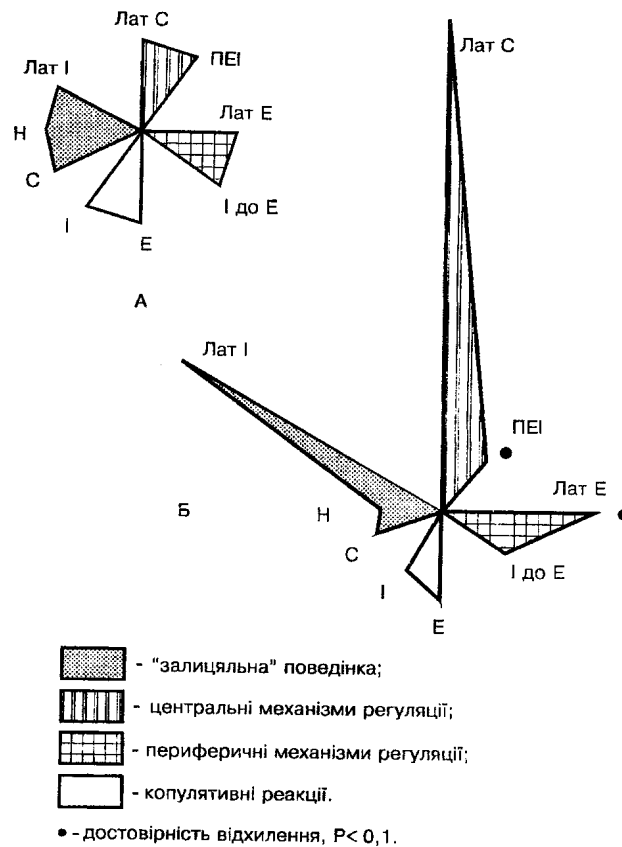


Рис.2. Діаграма змін статеві активності тварин 2 групи через два тижні прийому ЛЕОБ, де: А — вихідні показники 1 групи тварин; Б — показники 2 групи через 2 тижні прийому ЛЕОБ.

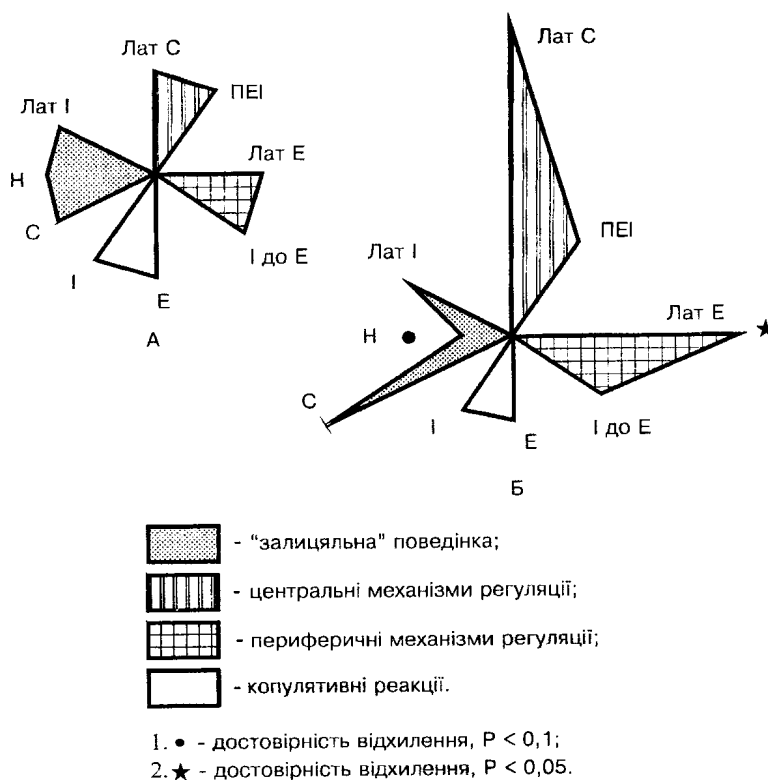


Рис.3. Діаграма змін статевої активності тварин 2 групи через два тижні прийому ЛЕОБ, де: А — показники 1 групи через 2 тижні прийому ЛЕОБ; Б — показники 2 групи через 2 тижні прийому ЛЕОБ.

пи тварин у динаміці. Показники статевої поведінки реєстрували через 1 тиждень та через 2 тижні після початку прийому ЛЕОБ тваринами 1 та 2 групи. Результати відображені у табл. 1 та 2.

Отримані дані свідчать про позитивну дію ЛЕОБ на статево активність самців щурів обох груп. Але прояви призначення ЛЕОБ різнилися в досліджуваних групах. Виразнішою була зміна показників статевої поведінки після двотижневого приймання ЛЕОБ, порівнюючи із результатами, отриманими після однотижневого прийому ЛЕОБ. Підтвердженням цього є результати, наведені в табл. 1 та 2.

Через два тижні відбувалися певні зміни показників статевої поведінки щурів. Результати тесту, проведеного на тваринах з низькою статевою активністю свідчать, що ефект від введення ЛЕОБ у них був більш значним, ніж у тварин першої групи. Так, відмічається певний ріст кількості еякуляцій (на 50%) у другій групі тварин. Скорочення латентного періоду у другій групі відбувалося на 29%, у той час як у першій він зменшився лише на 13%. Таким чином, у групі тварин з більш високою статевою активністю ЛЕОБ не викликав суттєвих змін; крім підвищення залицяльної поведінки ($P < 0,02$) та тенденції до активації еякуляцій, інші вірогідні зміни не реєструвалися. Тобто в умовах нормальної статевої поведінки негативних наслідків прийому ЛЕОБ не було, що свідчить про безпечність прийому останнього. Деяка активація статевої поведінки у щурів цієї групи супроводжувалася значними коливаннями

вивчених показників, які не виходили за межі таких, притаманних цьому виду тварин.

Інші результати були отримані на тваринах другої групи (табл. 2), в якій у вихідному стані була подовженою латентність садок, інтромісій, еякуляцій та їх кількість. Встановлено, що другий тур еякуляції, який не спостерігався у самців другої групи, за даними четвертого поведінкового тесту з'являється у цій групі тварин. Його тривалість у тварин дослідних груп приблизно однакова ($376 \pm 37,64$, с — 2 група; $337 \pm 69,96$, с — 1 група), тобто відбувається нормалізація цього показника. Характерно, що позитивні наслідки у статевій поведінці тварин 2 групи виявилися лише після двотижневого призначення ЛЕОБ.

Вищенаведене свідчить на користь більш виразного ефекту ЛЕОБ на сексуальну активність тварин з її початковим зниженим рівнем. Тому якщо прийняти за одиницю рівень сексуальної поведінки тварин 1 групи після 4-го поведінкового тесту, то можна спостерігати за зміною у статевій поведінці самців щурів 2 групи до та після вживання ЛЕОБ.

Для поліпшення наочності отримані дані були скомпановані та відображені на рис. 1 та рис. 2 за такими показниками:

— "залицяльної поведінки" (латентний період інтромісій — Лат І, кількість наближень — Н та кількість садок — С);

— центральних механізмів регуляції статевої поведінки (латентний період садок — Лат С та післяеякуляторний інтервал — ПЕІ);

— периферійних механізмів регуляції (латентний період еякуляції — Лат Е та кількість інтромісій до еякуляції — І до Е);

— копулятивних реакцій (інтромісії — І та еякуляції Е).

З рис. 1 видно, як розрізняються показники початкового стану тварин групи 2 відносно тих же показників самців шурів групи 1 з вірогідністю $P < 0,02$. Меншою була кількість еякуляцій за тест у тварин 2 групи, латентний період садки у шурів групи 2 більше ніж у 3 рази перевищує цей показник 1 дослідної групи. Із більшою достовірністю ($P < 0,001$) відмінні латентний період інтромісій та латентний період еякуляцій.

На рис. 2 представлені дані, що відображають зміну статевої поведінки шурів із початковим низьким рівнем сексуальної активності після двотижневого прийому ЛЕОБ.

Спостерігаємо суттєву різницю: по-перше, на рис. 2 можна відмітити тенденцію ($P < 0,1$) до появи післяеякуляторного інтервалу. Тепер маємо сформований кут, що відображає периферійні механізми регуляції статевої поведінки. По-друге, за значеннями післяеякуляторний інтервал ($P < 0,1$) скорочується і це скорочення становить 25%.

Якщо порівняти зміни статевої активності тварин групи 2 через два тижні прийому ЛЕОБ від-

носно показників 1 групи (рис. 3), маємо відносне зменшення радіуса показників, що також вказує на більш виразні зміни статевої активності у шурів з початковим низьким її рівнем. Все вищевикладене підкреслює позитивний вплив ЛЕОБ на самців шурів групи 2 із низьким рівнем статевої поведінки.

На підставі отриманих даних можна припустити, що дія ЛЕОБ реалізується головним чином на периферійному рівні, оскільки найбільшою мірою стимулюються еякуляції. Ці результати узгоджуються з наслідками біологічного тестування, яке довело на прикладі передміхурової залози наявність андрогенного ефекту ЛЕОБ.

ВИСНОВКИ

1. Ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного стимулює статево активність шурів.

2. Ефект від застосування ЛЕОБ залежить від початкової активності. У тварин зі зниженим рівнем статевої поведінки та затримкою еякуляції він більш виразний, ніж у тварин з нормальним рівнем статевої активності, що дає підставу рекомендувати ЛЕОБ як біологічно активну речовину для лікування статевих уражень, пов'язаних з андрогенною недостатністю, а саме — з ускладненнями в еякуляціях як однією з головних складових копуляторного акту.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 1504663, G 09 B 23/28. Способ моделирования эякуляции у животных (А.И.Гладкова, Н.А.Карпенко, СССР). — №4258639/28-14. — Заявл.: 9.06.87. Опубл.: 30.08.89. — Бюл. №32.
2. Гладкова А.И. // Физиол. журн. — 1986. — 32, №3. — С. 309-314.
3. Гринчук В.А. // Актуальные вопросы сексопатологии: Тез. докл. I Всесоюз. конф. сексопатологии. — М., 1986. — С. 57-58.
4. Кайяс А. Пыльца (сбор — свойства — применение). — Бухарест: Анимондия, 1983. — 83 с.
5. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Щерблыкина Л.И. и др. // В междунар. сб.: Лекарства — человеку. — Том II. — Х., 1996. — С. 319-325.
6. Френкель М.М. Апитерапия сексуальных расстройств. — Апитерапия и пчеловодство. — Вильнюс, 1993. — С. 81-83.
7. Butera P., Czaja J.A. // Physiol. and Behav. — 1985. — Vol. 34, №2. — P. 319-321.
8. Cunningham G.R., Mizschowith M., Korenman S.G., Karacan Y. // J. clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 70, №3. — P. 792-797.
9. Darbra S., Sanz C., Garau A. et al. // Neuroendocrinol. — 1990. — Vol. 52, Suppl. №1. — P. 61.
10. Doherty P.C., Wu D.E., Matt K.S. // Life Sci. — 1990. — Vol. 47, №2. — P. 141-148.
11. Dorner G. // Exp. clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 94, №1/2. — P. 4-22.
12. Schiavi R.C., White D., Mandeli J., Levine A.C. // Arch. Sex. Behav. — 1997. — Jun., 26(3). — P. 231-241.
13. Shervin B. // Psychobiology. — 1988. — Vol. 16, №4. — P. 416-425.
14. Zolotukhina V., Tikhonov A., Shcheblykina L. // Abstr. of Second National Congress of Andrology with International Participation. — Sofia, Bulgaria, 1999. — P. 92-93.

УДК 615.256.4:638.138.1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ІЗУЧЕННЯ ВЛИЯНИЯ ЛИПОФИЛЬНОГО ЕКСТРАКТА ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ КРЫС

Л.И.Щерблыкина, А.И.Гладкова, А.И.Тихонов

Проведены исследования по изучению влияния липофильного экстракта обножки пчелиной (ЛЭОП) на половое поведение самцов крыс. Установлено, что ЛЭОП стимулирует половое поведение самцов крыс, а полученный эффект более выражен у животных с пониженным уровнем половой активности и задержкой эякуляции.

UDC 615.256.4:638.138.1

EXPERIMENTAL STUDY OF THE POLLEN LIPOPHILIC EXTRACT INFLUENCE ON MALE RATS SEXUAL BEHAVIOR

L.I.Shcheblykina, A.I.Gladkova, A.I.Tikhonov

Researches of the influence of the pollen lipophilic extract (PLE) on male rats sexual behavior were carried out. It has been established that the PLE stimulates male rats sexual behavior and the effect received is more expressive in the animals with decreased sexual activity and retarded ejaculation.

ЗМІСТ

КОНЦЕПТУАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕФОРМУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ В.П.Черних	3
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	9
СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ГІДРАЗИДУ ТА АЦИЛГІДРАЗИДІВ 4-СУЛЬФАМІЛБЕНЗИЛОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ І.П.Банний, В.П.Черних, Б.А.Самура, О.А.Євтіфеева, В.Б.Бондар, Г.О.Бойко	9
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ, АРЕНСУЛЬФАМІДІВ І АРЕНСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ 2- ТА 3-ОКСИОКСАНИЛОВОЇ КИСЛОТИ Х.Альрахаї, С.М.Дрогозов, Г.П.Петюнін	13
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4'-АЛКОКСІАНИЛІДІВ 1-Р-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ І.В.Українець, К.А.Таран, О.І.Набока, І.В.Сенюк	16
СИНТЕЗ ТА ЦУКРОЗНИЖУЮЧА АКТИВНІСТЬ ОПТИЧНИХ ІЗОМЕРІВ ДІАКАМФУ С.І.Мерзлікін, О.І.Гладких	20
ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРЕБЕНТУ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕПОНЕКСУ В.В.Болотов, І.І.Тернінко	23
ДИНАМІКА ВМІСТУ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ (Cd, Cu, Pb, Fe) У ПРЕПАРАТАХ НА ОСНОВІ КОРЕНЯ ВАЛЕРІАНИ Т.Я.Врублевська, Н.П.Тамчук, О.І.Соловей, М.П.Воляник	26
ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГАЛІДОРУ С.В.Баюрка, В.В.Болотов, С.А.Карпушина, В.С.Бондар, О.О.Маміна	30
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	33
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИСИПКИ З НАСТОЙКОЮ ПРОПОЛІСУ І СТРЕПТОЦИДОМ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ "ПРОПОЦИД" О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, Т.В.Жукова	33
ПІДВИЩЕННЯ НАДІЙНОСТІ ОБЛАДНАННЯ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ МЕТОДОМ ДИФУЗІЙНОГО ХРОМУВАННЯ О.І.Зайцев, В.І.Аверченко, С.В.Тимофеев	39
ВИЗНАЧЕННЯ НАПОРУ РОТОРНО-ПУЛЬСАЦІЙНОГО АПАРАТА О.А.Рубан, В.І.Чуєшов, В.І.Грищенко	43
ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ГЕЛЮ "ТРОКСЕРУТИН 2%" Г.М.Ткаченко, І.М.Перцев	46
ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ Д.І.Дмитрієвський, А.А.Котвіцька	49
ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ЛІПОФІЛЬНИХ РЕЧОВИН ТА КАРОТИНОЇДІВ В ОБНІЖЖІ БДЖОЛИНОМУ О.М.Котенко, К.В.Динник, Ю.В.Сич	52
УПРАВЛІННЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	55
ДОСЛІДЖЕННЯ ДЖЕРЕЛ ФІНАНСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ В УМОВАХ ЇХ РОЗВИТКУ О.В.Посилкіна	55
АНАЛІЗ РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ АДАПТОГЕНІВ Т.Г.Ярних, О.С.Данькевич, М.В.Лелека, Ю.М.Азаренко	60
ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ СОЦІАЛЬНО-ТРУДОВИХ ВІДНОСИН НА ЕТАПІ ПРОХОДЖЕННЯ ІНТЕРНАТУРИ ВИПУСКНИКАМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ОСВІТИ ІІІ-ІV РІВНІВ АКРЕДИТАЦІЇ В.М.Назаркіна, В.М.Толочко	65
ДОСЛІДЖЕННЯ АСПЕКТІВ КОЛЬОРОВОГО ОФОРМЛЕННЯ ТАРИ ТА УПАКОВКИ ДЛЯ ПРОДУКЦІЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ О.А.Друговіна, В.М.Толочко	69
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СУЧАСНИХ УМОВАХ С.І.Коваленко, І.А.Мазур, М.О.Авраменко, Л.І.Бородін	73
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	74
ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ, ЯКА МІСТИТЬ ФЕНАЗЕПАМ І.А.Кравченко, М.Я.Головенко, О.І.Александрова, Н.В.Овчаренко, В.Б.Ларіонов	74
ВПЛИВ СТЕРОЇДНИХ І НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СПЕКТР ЕЙКОЗАНОЇДІВ ТРАВМОВАНОГО ОКА ПРИ ПРОНИКНОМУ ПОРАНЕННІ РОГІВКИ, ОБ'ЯЖЕНОМУ ГІФЕМОЮ Я.І.Пенишкевич	77

РОЗДІЛЬНА І КОМБІНОВАНА ДІЯ ПРОСПІДИНУ ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ВАКЦИНИ НА РОЗЕТКОУТВОРЕННЯ В ТИМУСІ ЛІНІЙНИХ МИШЕЙ Н.В.Павленко	82
ВПЛИВ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗУ, НА ПОКАЗНИКИ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ВУЛЬВОВАГІНІТІ Р.А.Карташевська, С.М.Дроговоз, Л.В.Деримедвідь, Т.О.Куценко	85
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОГО АЕРОЗОЛЮ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ І.В.Андреева, О.І.Тихонов, В.А.Барабой	88
ВПЛИВ РУМОСОЛУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В.А.Візір, М.А.Мохоорт, І.Л.Кечин, О.О.Щуркан, О.І.Панасенко, Є.Г.Книш, В.В.Дунаев, В.П.Буряк, С.В.Коломоець	92
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ОБНІЖЖА БДЖОЛИНОГО НА СТАТЕВУ ПОВЕДІНКУ САМЦІВ ЩУРІВ Л.І.Щебликіна, А.І.Гладкова, О.І.Тихонов	95
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕТРАКОНУ НА ІМУННУ СИСТЕМУ ЗДОРОВИХ ТВАРИН В.М.Кравченко, Л.М.Вороніна, Г.Б.Кравченко	100

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗИДА И АЦИЛГИДРАЗИДОВ 4-СУЛЬФАМИЛ- БЕНЗИЛОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И.П.Банний, В.П.Черных, Б.А.Самура, О.А.Евтифеева, В.Б.Бондарь, А.А.Бойко	9	SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 4-SULFAMYL BENZYL OXAMINIC ACID' HYDRAZIDE AND ACYLHYDRAZIDES I.P.Banniy, V.P.Chernykh, B.A.Samura, O.A.Yevtifeyeva, V.B.Bondar, A.A.Boyko	9
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ, АРЕНСУЛЬФАМИДОВ И АРЕНСУЛЬФОГИДРАЗИДОВ 2- И 3-ОКСИОКСАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ Х.Альрахави, С.М.Дроговоз, Г.П.Петюнин	13	SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED AMIDES, ARENSULPHAMIDES AND ARENSULPHOHYDRAZIDES OF 2- AND 3-OXYOXANILIC ACID H.Alrachavi, S.M.Drogowoz, G.P.Petyunin	13
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 4'-АЛКОКСИАНИЛИДОВ 1-Р-4-ГИДРОКСИ-2- ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И.В.Украинец, Е.А.Таран, О.И.Набока, И.В.Сенюк	16	SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXOQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS' 4'-ALKOXYANILIDES I.V.Ukrainets, Ye.A.Taran, O.I.Naboka, I.V.Senyuk	16
СИНТЕЗ И САХАРОСНИЖАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ ДИАКАМФА С.И.Мерзликин, А.И.Гладких	20	SYNTHESIS AND SUGARREDUCTIVE ACTIVITY OF DIACAMPH'S OPTICAL ISOMERS S.I.Merzlikin, A.I.Gladkikh	20
ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕПОНЕКСА В.В.Болотов, И.И.Тернинко	23	APPLICATION OF THE CHROMATOGRAPHY IN THE THIN LAYER SORBENT FOR DETERMINATION OF LEPOX V.V.Bolotov, I.I.Terninko	23
ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ (Cd, Cu, Pb, Fe) В ПРЕПАРАТАХ НА ОСНОВЕ КОРНЕВИЩА ВАЛЕРИАНЫ Т.Я.Врублевская, Н.П.Тамчук, О.И.Соловей, М.П.Волыняк	26	THE DYNAMICS OF CONTENT OF HEAVY METALS (Cd, Cu, Pb, Fe) IN PREPARATIONS BASED IN VALERIANA OFFICINALES ROOTS T.Ya.Vrublevskaya, N.P.Tamchuk, O.I.Solovey, M.P.Volyanyk	26
ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЛИДОРА С.В.Баярка, В.В.Болотов, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь, Е.А.Мамина	30	EXTRACTION-PHOTOMETRIC DETERMINATION OF GALIDOR S.V.Bayurka, V.V.Bolotov, S.A.Karpushina, V.S.Bondar, Ye.A.Mamina	30
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИСЫПКИ С НАСТОЙКОЙ ПРОПОЛИСА И СТРЕПТОЦИДОМ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ "ПРОПОЦИД" О.Е.Макарова, С.А.Тихонова, Т.В.Жукова	33	PHYSICO-CHEMICAL RESEARCHES OF POWDER WITH TINCTURA OF PROPOLIS AND STREPTOCID UNDER THE CONVENTIONAL NAME "PROPOCID" O.Y.Makarova, S.A.Tikhonova, T.V.Zhukova	33
ПОВЫШЕНИЕ НАДЕЖНОСТИ ОБОРУДОВАНИЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ МЕТОДОМ ДИФФУЗИОННОГО ХРОМИРОВАНИЯ А.И.Зайцев, В.И.Аверченко, С.В.Тимофеев	39	RAISING THE RELIABILITY OF EQUIPMENT OF CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTION BY THE METHOD OF DIFFUSION CHROMIUM-PLATING A.I.Zaitsev, V.I.Averchenko, S.V.Timofeyev	39
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАПОРА РОТОРНО- ПУЛЬСАЦИОННОГО АППАРАТА Е.А.Рубан, В.И.Чуешов, В.И.Грищенко	43	DETERMINATION OF THE ROTOR-PULSATING APPARATUS' PRESSURE Ye.A.Ruban, V.I.Chuyeshov, V.I.Gritsenko	43
ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ГЕЛЯ "ТРОКСЕРУТИН 2%" Г.М.Ткаченко, И.М.Перцев	46	SUBSTANTIATION OF COMPOSITION AND METHODS OF THE QUALITY CONTROL OF THE OINTMENT "TROXERUTINE 2%" G.M.Tkachenko, I.M.Pertsev	46
ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ЭМУЛЬСИИ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ Д.И.Дмитриевский, А.А.Котвицкая	49	THE SUBSTANTIATION OF EMULSION COMPOSITION BY PHYSICO-CHEMICAL AND STRUCTURAL MECHANIC RESEARCHES D.I.Dmitriyevsky, A.A.Kotvitskaya	49
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И КАРОТИНОИДОВ В ЦВЕТОЧНОЙ ПЫЛЬЦЕ А.М.Котенко, К.В.Дынник, Ю.В.Сыч	52	DETERMINING OF LYPOPHILIC SUBSTANCES SUM AND CAROTINOIDS IN BEE POLLEN A.M.Kotenko, K.V.Dynnik, Yu.V.Sych	52

ИССЛЕДОВАНИЕ ИСТОЧНИКОВ ФИНАНСИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В УСЛОВИЯХ ИХ РАЗВИТИЯ Е.В.Посылкина	55	STUDY OF THE SOURCES OF FINANCING PHARMACEUTICAL ENTERPRISES UNDER CONDITIONS OF THEIR DEVELOPMENT E.V.Posylkina	55
АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АДАПТОГЕНОВ Т.Г.Ярных, О.С.Данькевич, М.В.Лелека, Ю.Н.Азаренко	60	THE ANALYSIS OF THE MARKET OF PREPARATIONS OF ACTOPROTECTORS' GROUP T.G.Yarnykh, O.S.Dankevych, M.V.Leleka, Yu.N.Azarenko	60
ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ СОЦИАЛЬНО- ТРУДОВЫХ ОТНОШЕНИЙ НА ЭТАПЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ИНТЕРНАТУРЫ ВЫПУСКНИКАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ОБРАЗОВАНИЯ III-IV УРОВНЕЙ АККРЕДИТАЦИИ В.Н.Назаркина, В.М.Толочко	65	STUDY OF THE PRESENT STATE OF THE SOCIAL AND LABOUR RELATIONS WHEN THE INTERNATURE OF GRADUATES FROM THE PHARMACEUTICAL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF THE III-IV LEVELS V.N.Nazarkina, V.M.Tolochko	65
ИССЛЕДОВАНИЕ АСПЕКТОВ ЦВЕТОВОГО ОФОРМЛЕНИЯ ТАРЫ И УПАКОВКИ ДЛЯ ПРОДУКЦИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ Е.А.Друговина, В.М.Толочко	69	RESEARCH OF THE ASPECTS OF COLOUR DESIGN OF TARE AND PACKAGING FOR COMMODITY OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL INDUSTRY E.A.Drugovina, V.M.Tolochko	69
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ФЕНАЗЕПАМ И.А.Кравченко, Н.Я.Головенко, А.И.Александрова, Н.В.Овчаренко, В.Б.Ларионов	74	STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE TRANSDERMAL THERAPEUTICAL SYSTEM, CONTAINING PHENAZEPAM I.A.Kravchenko, N.Ya.Golovenko, A.I.Alexandrova, N.V.Ovcharenko, V.D.Larionov	74
ВЛИЯНИЕ СТЕРОИДНЫХ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СПЕКТР ЭЙКОЗАНОИДОВ ТРАВМИРОВАННОГО ГЛАЗА ПРИ ПРОНИКАЮЩЕМ РАНЕНИИ РОГОВИЦЫ, ОСЛОЖНЕННОМ ГИФЕМОЙ Я.И.Пенишкевич	77	THE INFLUENCE OF STEROID AND NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS ON THE EICOSANOIDS' SPECTRUM OF EYE WITH PENETRATING INJURE OF CORNEA, COMPLICATED BY A HYPHEMA Ya.I.Penishkevich	77
РАЗДЕЛЬНОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОСПИДИНА И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ НА РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЕ В ТИМУСЕ ЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ Н.В.Павленко	82	SEPARATE AND COMBINED ACTION OF PROSPIDIN AND BACTERIAL VACCINE ON ROSULA FORMATION IN THE THYMUS OF LINEAR MICE N.V.Pavlenko	82
ВЛИЯНИЕ СОД-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ МОДЕЛЬНОМ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ Р.А.Карташевская, С.М.Дрогозов, Л.В.Деримедведь, Т.А.Куценко	85	INFLUENCE OF SOD-CONTAINING PREPARATIONS ON IMMUNITY INDEXES AT MODELLING VULVOVAGINITIS R.A.Kartashevskaya, S.M.Drogovoz, L.V.Derimedved, T.A.Kutsenko	85
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕГО АЭРОЗОЛЯ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФОБНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА И.В.Андреева, А.И.Тихонов, В.А.Барабой	88	PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF THE PELLICLE-FORMING AEROSOL WITH PHENOL HYDROPHOBIC PREPARATION OF PROPOLIS I.V.Andreyeva, O.I.Tikhonov, V.A. Baraboy	88
ВЛИЯНИЕ РУМОСОЛА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В.А.Визир, Н.А.Мохорт, И.Л.Кечин, А.А.Цуркан, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, В.В.Дунаев, В.П.Буряк, С.В.Коломоец	92	INFLUENCE OF RUMOSOL ON THE SHARP EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION V.A.Visir, N.A.Mokhort, I.L.Kechyn, A.A.Tsurkan, A.I.Panasenko, Ye.G.Knysh, V.V.Dunayev, V.P.Buryak, S.V.Kolomoyets	92
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИПОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ КРЫС Л.И.Щеблыккина, А.И.Гладкова, А.И.Тихонов	95	EXPERIMENTAL STUDY OF THE POLLEN LIPOPHILIC EXTRACT INFLUENCE ON MALE RATS SEXUAL BEHAVIOR L.I.Shcheblikina, A.I.Gladkova, A.I.Tikhonov	95
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕТРАКОНА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ЗДОРОВЫХ ЖИВОТНЫХ В.Н.Кравченко, Л.Н.Воронина, А.Б.Кравченко	100	STUDY OF THE INFLUENCE OF TETRACON ON IMMUNE SYSTEM OF HEALTHY ANIMALS V.N.Kravchenko, L.N.Voronina, A.B.Kravchenko	100

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національна фармацевтична академія України, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (0572) 45-00-86; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія KB від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 24.12.2001 Формат 60x84 1/8 Папір офсетний. Друк офсетний.
Друкарня ПП Є.В.Тітов, Харків, пр. Московський, 75, (0572) 45-42-45
Умовн. друк. арк. 12,09. Обліков.-вид.арк. 13,99. Тираж 1000 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерний набір та комп'ютерна верстка О.М.Білинська; ілюстративний матеріал Т.В.Браницька.

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець