

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS
OF PHARMACY

№1(49)2007

Харків
Видавництво НФаУ

Спонсори:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Редакційна колегія:

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

П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський, І.С.Гриценко,
Т.А.Грошовий, С.М.Дроговоз, Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*),
І.А.Зупанець, Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, О.М.Котенко
(*директор видавництва*), З.М.Мнушко, В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник,
І.М.Перцев, Б.А.Самура, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко,
О.В.Стефанов, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), Ю.Л.Волянський (Харків), Gerassim Milchev Kitanov (Sofia),
О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків), О.П.Гудзенко (Луганськ),
Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів), Ю.М.Краснопольський (Харків),
В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ), І.А.Мазур (Запоріжжя),
В.І.Мальцев (Київ), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів),
Piotr Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя), В.І.Прокопшин (Кишинів),
Stefan Dimitrov Nikolov (Sofia), Ю.П.Теміров (Харків), М.М.Тимченко (Харків),
Zoltan Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків), Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу надані оригінальні роботи з синтезу та аналізу біологічно активних речовин, розглянуті окремі напрямки досліджень організації та економіки фармації, представлені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання технології лікарських препаратів. Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №7 від 27.02.2007 р.)

Журнал "Вісник фармації" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

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

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.857.4:547.293

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 7- β -ГІДРОКСИ- γ - (3'-МЕТИЛФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

О.С.Шкода, М.І.Романенко, І.Б.Самура, Б.А.Самура, О.Ю.Сапронова

Запорізький державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Розроблені препаративні методики синтезу не описаних раніше 8-амінопохідних 7- β -гідрокси- γ -(3'-метилфеноксипропіл)-3-метилксантину. Для синтезованих сполук вивчено гостру токсичність, діуретичну, анагетичну та протизапальну активність.

Відомо [7-15], що похідні ксантину виявляють високу афінність та селективність до аденозинових рецепторів. У нирках активація A_1 -рецепторів викликає вазоконстрикцію аферентних артерій, внаслідок чого виникає зниження ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації. A_1 -Антагоністи в нирках діють як сильний калієзберігаючий діуретик і, таким чином, можуть бути призначені для ренопротекції, лікування гіпертензії, набряків, гострої та хронічної ниркової недостатності.

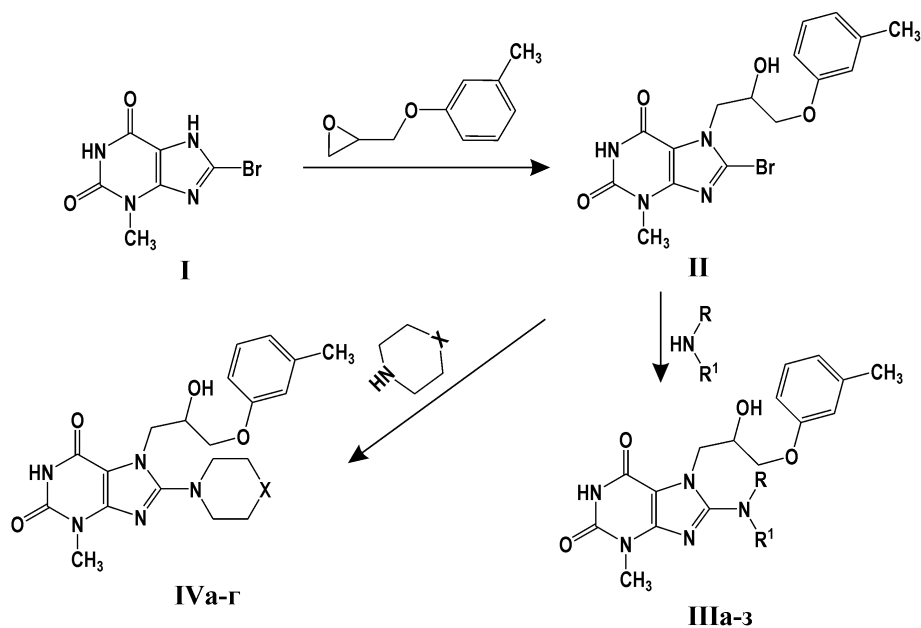
Продовжуючи синтетичні дослідження з пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину [4, 5, 6], ми розробили простий метод отримання не описаного раніше 7- β -гідрокси- γ -(3'-метилфеноксипропіл)-3-метилксантину (II) — поліфункціональної сполуки, яка дає можливість значної хімічної модифікації ксантинової молекули. Спирт II був одержаний з високим виходом при нетривалому кип'ятінні 8-бром-3-метилксантину (I) [1] з м-метилфеноксиметилоксираном у пропанолі-1 у присутності каталітичної кількості N,N-диметилбензиламіну (схема).

Враховуючи наявність досить рухливого атома бром у положенні 8 молекули ксантину II, ми вивчили реакції останнього з первинними та вторинними амінами аліфатичного та гетероциклічного рядів, оскільки залишки фармакофорних амінів суттєво впливають як на силу, так і на спектр біологічної активності ксантинів.

Встановлено, що реакції з метил-, диметил- та етиламіном перебігають у сталевому автоклаві в

середовищі етанолу при температурі 150-160°C. Взаємодія бромксантину II з іншими амінами — ізобутиламіном, ізоаміламіном, 2-аміноетанолом-1, 3-амінопропанолом-1, N-метилбензиламіном, амінопропілімідазолом, піролідіном, піперидином, гексаметиленіміном та морфоліном реалізується при двогодинному кип'ятінні вищеназваних синтонів у середовищі вода-діоксан у співвідношенні 1:2. Отримані сполуки являють собою білі кристалічні нерозчинні у воді, етері речовини, але розчинні в діоксані, ДМФА, ДМСО.

Будова синтезованих сполук однозначно підтверджується даними ПМР-спектроскопії. Так, у ПМР-спектрі спирту II фіксуються синглети відповідної інтенсивності при 11,19 м.ч. та 3,35 м.ч., обумовлені резонансним поглинанням протона амідної та N_3 -метильної груп урацилової частини молекули. Введення β -гідроксипропільного залишку в положення 7 ксантинової молекули підтверджується наявністю дублету сигналу протона гідроксильної групи при 5,32 м.ч. Протони м-толільного залишку утворюють дві групи сигналів: у сильному полі при 2,24 м.ч. фіксується інтенсивний синглет, обумовлений поглинанням протонів метильної групи, зв'язаної з ароматичним ядром, а у слабкому полі в інтервалі 7,15-6,55 м.ч. резонують ароматичні протони, причому протон у м-положенні утворює триплет при 7,0 м.ч., а три о- та п-протони — мультиплет при 6,88 м.ч. відповідної інтенсивності. У ПМР-спектрах 8-амінопохідних IIIа-з, IVа-г (табл. 1) реєструються сигнали протонів введених залишків амінів відповідної форми та інтенсивності. Слід лише відмітити незначне сильнопольне зміщення сигналів протонів урацилової частини молекули та протонів N_7 -пропільного залишку. Протони вторинної спиртової групи навпаки резонують у більш слабкому полі (5,81-5,39 м.ч.), що можна пояснити



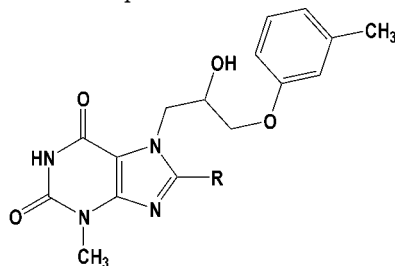
IVa X = (CH₂)₀; **IVб** X = CH₂;
IVв X = (CH₂)₂; **IVг** X = O

IIIa R = H; R¹ = CH₃; **IIIб** R = H, R¹ = C₂H₅; **IIIв** R = R¹ = CH₃; **IIIг** R = H; R¹ = C₄H₉-i;
IIIд R = H; R¹ = C₅H₁₁-i; **IIIе** R = H; R¹ = (CH₂)₃OH; **IIIє** R = H; R¹ = (CH₂)₂;
IIIж R = CH₃; R¹ = CH₂C₆H₅; **IIIз** R = H; R¹ = (H₂C)₃-N⁺(CH₃)₃

Схема

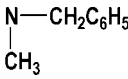
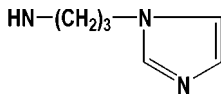

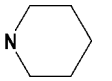

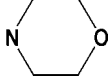
Таблиця 1

ПМР-спектри синтезованих сполук



Сполука	R	δ, м.ч.						
		NH (с., 1H)	OH (д., 1H)	CH _{аром.}	N ⁷ CH ₂ -CH- CH ₂ OAr	NCH ₃	C-CH ₃ (с., 3H)	Інші протони
1	2	3	4	5	6	7	8	9
II	Br	11,19	5,32	7,15-6,55 (м., 5H)	4,5-3,83 (м., 5H)	3,35 (с., 3H)	2,24	
IIIa	HN-CH ₃	10,59	5,45	7,17-6,63 (м., 5H) + NH	4,3-3,81 (м., 5H)	2,88 (д., 3H) 3,31 (с., 3H)	2,28	
IIIб	HN-C ₂ H ₅	10,52	5,46	7,18-6,62 (м., 5H) + NH	4,26-3,8 (м., 5H)	3,31 (м., 3H) + 2H NHCH ₂	2,27	1,15 (т., 3H)
IIIв	N(CH ₃) ₂	10,76	5,81	7,18-6,64 (м., 4H)	4,38-3,8 (м., 5H)	2,95 (с., 6H); 3,32 (с., 3H)	2,28	
IIIг	HN-C ₄ H ₉ -i	10,62	5,58	7,16-6,64 (м., 5H) + NH	4,24-3,69 (м., 5H)	3,28 (с., 3H)	2,24	3,11 (т., 2H); 1,87 (м., 1H); 0,87 (д., 6H)
IIIд	HN-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	10,63	5,53	7,17-6,64 (м., 5H) + NH	4,45-3,8 (м., 5H)	3,31 (м., 3H) + 2H NHCH ₂	2,25	1,61 (м., 1H); 1,4 (м., 2H); 0,89 (д., 6H)
IIIє	HN-CH ₂ CH ₂ OH	10,61	5,52; 4,72 (т., 1H)	7,18-6,65 (м., 5H) + NH	4,25-3,83 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,25	3,52 (кв., 2H); 3,38 (кв., 2H)

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IIIє	HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	10,63	5,5; 4,51 (т., 1H)	7,18-6,65 (м., 5H) + NH	4,24-3,85 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,25	3,47 (кв., 2H); 3,38 (кв., 2H); 1,69 (м., 2H)
IIIж		10,86	5,52	7,45-6,55 (м., 9H)	4,68-3,76 (м., 7H)	2,85 (с., 3H); 3,31 (с., 3H)	2,24	
IIIз		10,65	5,51	7,18-6,64 (м., 6H) + NH; 7,61 (с., 1H) — C ₂ H-імід.	4,26-3,85 (м., 7H) + N ₁ CH ₂	3,32 (с., 3H)	2,24	3,27 (м., 2H); 1,97 (м., 2H)
IVa		10,71	5,39	7,18-6,62 (м., 4H)	4,43-3,75 (м., 5H)	3,29 (с., 3H)	2,28	3,55 (м., 4H); 1,88 (м., 4H)
IVб		10,89	5,47	7,18-6,62 (м., 4H)	4,29-3,76 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,25	3,26 (м., 2H); 3,08 (м., 2H); 1,54 (м., 6H)
IVв		10,69	5,42	7,18-6,6 (м., 4H)	4,34-3,8 (м., 5H)	3,3 (с., 3H)	2,26	3,55 (м., 4H); 1,75 (м., 4H); 1,56 (м., 4H)
IVг		10,93	5,45	7,18-6,64 (м., 4H)	4,48-3,85 (м., 5H)	3,31 (с., 3H)	2,26	3,68 (м., 4H); 3,36 (м., 2H); 3,1 (м., 2H)

ти утворенням водневих зв'язків між спиртовою групою та неподіленою парою електронів атома азоту у положенні 8.

Експериментальна хімічна частина

ПМР-спектри записані на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

8-Бromo-7-β-гідрокси-γ-(3'-толілокси)пропіл-3-метилксантин (II) (табл. 2).

Суміш 49 г (0,2 Моль) 8-бromo-3-метилксантину (I) [1], 40 г (0,25 Моль) м-толілоксиметилоксирану, 2 мл N,N-диметилбензиламіну в 360 мл пропанолу-1 кип'яють при інтенсивному перемішуванні протягом 2 год, охолоджують до 10°C, осад відфільтровують, промивають ацетоном, водою, 1% розчином амоніаку та знову водою і перекристалізують із водного диметилформаміду.

8-Амінопохідні 7-β-гідрокси-γ-(3'-толілокси)пропіл-3-метилксантину (IIIа-в) (табл. 2).

Суміш 0,01 Моль 8-бromoпохідного II, 0,05 Моль відповідного аміну, 50 мл етанолу нагрівають у сталевому автоклаві протягом 5 год при 150-160°C, охолоджують, розводять водою до 150 мл, осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного діоксану.

8-Амінопохідні 7-β-гідрокси-γ-(3'-толілокси)пропіл-3-метилксантину (IIIг-ж, IVа-г) (табл. 2).

Суміш 4,1 г (0,01 Моль) 8-бромксантину (II), 0,03 Моль відповідного аміну, 20 мл води та 40 мл діоксану кип'яють протягом 2 год, охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного діоксану.

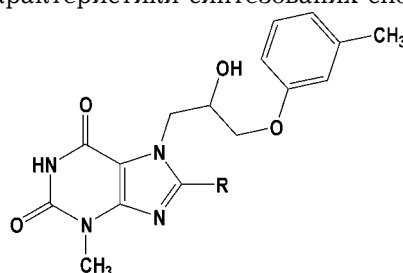
Експериментальна фармакологічна частина

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [2] у дослідах на білих мишах вагою 18-24 г. Як видно з наведених у табл. 3 даних, ЛД₅₀ одержаних речовин знаходиться в межах 185,0-856,4 мг/кг, тобто вони відносяться до помірно та малотоксичних. Потрібно зазначити, що при збільшенні довжини та об'єму алкільного радикалу пропорційно збільшується гостра токсичність. Так, N-метильне похідне (IIIа) відрізняється показником ЛД₅₀ 845,0 мг/кг, а N-ізобутильне (IIIг) вже показує ЛД₅₀ 470,4 мг/кг. Сполуки, що містять залишок гетероциклічного аміну, характеризуються більшою токсичністю, причому N-гексаметиленімінопохідне (IVв) є найбільш токсичною сполукою (185,0 мг/кг). Введення атома кисню приводить до зменшення ЛД₅₀, так 8-N-піперидиноксантин IVб має токсичність 465,0 мг/кг, а N-морфоліноксантин IVг — значно менший показник — 560,2 мг/кг. При введенні гідроксильної групи в аліфатичний залишок спостерігається падіння токсичних властивостей, а саме 8-N-(β-гідроксіетил)аміноксантин IIIе в 1,5 рази менш токсичний, ніж 8-N-етиламіноксантин IIIб (856,4 мг/кг та 590,0 мг/кг відповідно). Сполука IIIе також є найменш токсичною серед досліджуваних сполук.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили на білих щурах за методом Берхіна Є.Б. [1]. Синтезовані сполуки вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 3-5% тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 за 30 хв до водного навантаження. Як еталон порівняння використовували гідрохлортіазид у дозі 25 мг/кг. Як видно з

Таблиця 2

Характеристики синтезованих сполук



Сполука	R	T _{пл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
II	Br	206-8	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₄ O ₄	75,8
IIIa	HN-CH ₃	257-9	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄	69,6
IIIб	HN-C ₂ H ₅	238-9	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₄	53,6
IIIв	N(CH ₃) ₂	169-70	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₄	77,7
IIIг	HN-C ₄ H ₉ -i	212-4	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₄	82,2
IIIд	HN-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	236-7	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₄	81,8
IIIе	HN-CH ₂ CH ₂ OH	203-5	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₅	82,2
IIIє	HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	230-2	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₅	81,8
IIIж		175-6	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	71,2
IIIз		140-2	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₄	59,5
IVa		213-5	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₄	85,1
IVб		228-30	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄	82,2
IVв		189-90	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄	88,9
IVг		235-7	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₅	53,0

наведених у табл. 3 даних, більшість сполук підсилює діурез білих щурів. Три сполуки: 8-N-етиламіноксантин IIIб, 8-N-ізоаміламіноксантин IIIд та 8-N-ізобутиламіноксантин IIIг навпаки проявляють антидіуретичну активність. У порівнянні з еталонним препаратом гідрохлортіазидом (169,1%) три синтезовані речовини — IIIб, IIIж та IVб виявляють майже однакову активність (164,6%, 167,1% та 168,7%), а дві — більшу (сполуки IIIа — 174,8% та IVa — 188,8%). В цілому можна вважати, що найбільшу діуретичну активність проявляють сполуки, які містять короткий аліфатичний радикал або малий цикл.

Аналгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на білих щурах вагою 160-210 г з використанням моделі опікових корчів, які викликають внутрішньоочеревинним введенням 0,75% розчи-

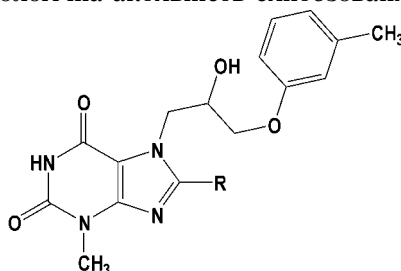
ну опікової кислоти. Протизапальна дія вивчена на білих щурах на моделі гострого асептичного набряку, викликаного субплантарним введенням у задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну [3].

Як видно з наведених даних (табл. 3), майже всі синтезовані сполуки проявляють аналгетичну (за винятком IIIб та IVб) та протизапальну (за винятком IIIд та IIIе) активність, але за цими показниками суттєво поступаються еталонам порівняння анальгін та диклофенак натрію.

Найбільшу аналгетичну активність показують і-бутиламінопохідне IIIг та N-морфоліноксантин (IVг) — 28,9% та 28,4% відповідно. Найбільша протизапальна дія виражена у сполуки IIIз (36,1%). Серед циклічних сполук спостерігається лінійна залежність між розміром циклу та протизапальною активністю. Так, зі зменшенням розміру цик-

Таблиця 3

Фармакологічна активність синтезованих сполук



Сполука	R	ЛД ₅₀ (M±m), мг/кг	Доза, мг/кг	Діурез за 4 год в % до контролю	Аналгетична дія в %	Протизапальна дія в %
IIIa	HN-CH ₃	845,0±27,2	42,3	174,8	15,9	18,8
IIIб	HN-C ₂ H ₅	590,0±18,6	29,5	164,6	—	28,3
IIIв	N(CH ₃) ₂	732,0±22,5	36,6	134,4	19,8	10,5
IIIг	HN-C ₄ H ₉ -i	470,4±21,6	23,5	79,6	28,9	17,2
IIIд	HN-C ₅ H ₁₁ -i	475,0±22,5	23,8	74,5	21,5	—
IIIе	HN-CH ₂ CH ₂ OH	856,4±36,7	42,8	70,1	25,9	—
IIIє	HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	810,9±30,5	40,5	149,7	24,7	27,5
IIIж		325,0±14,8	16,3	167,1	12,1	22,9
IIIз		642,1±27,4	32,1	148,0	20,4	36,1
IVa		284,9±13,4	14,2	188,8	17,4	29,8
IVб		465,0±14,6	23,3	168,7	—	26,3
IVв		185,0±9,8	9,3	118,2	25,7	16,0
IVг		560,2±18,5	28,0	133,6	28,4	35,9
Гіпотіазид			25	169,1	—	—
Диклофенак			8	—	46,4	42,9
Анальгін			25	—	43,3	39,7

лу збільшується вплив речовини на перебіг асептичного набряку, що підтверджується даними табл. 3 (гексаметиленімінопохідне IVв (16,0%), піперидинопохідне IVб (26,3) та піролідинопохідне IVа (29,8)). Наявність атома кисню в морфоліновому фрагменті (IVг, 35,9%) майже в 1,5 рази збільшила протизапальну активність по відношенню до піперидинопохідного IVб (26,3%).

Підбиваючи підсумок проведених досліджень, можна з упевненістю сказати, що пошук діуретиків, аналгетиків та протизапальних засобів серед

похідних ксантину є досить перспективним напрямком сучасної фармації.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені доступні лабораторні методики синтезу 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(3'-метилфеноксипропіл)ксантинів.

2. Вивчені біологічні властивості синтезованих сполук, у результаті чого встановлено, що отримані сполуки є помірно- чи малотоксичними та виявляють виражену діуретичну, аналгетичну та протизапальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 144 с.
3. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. рекоменд. / Ф.П.Тринус, В.М.Клебанов, Н.А.Мохарт. — К.: Здоров'я, 1974. — 27 с.
4. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Укр. хим. журн. — 1985. — Т. 51, №6. — С. 659-663.
5. Романенко М.И., Шкода О.С., Самура Б.Б. та ін. // Запорозький мед. журн. — 2005. — №3. — С. 172-175.
6. Романенко М.И., Шкода О.С., Самура Б.Б. та ін. // Запорозький мед. журн. — 2006. — №3. — С. 147-151.
7. Benowitz N. Clinical pharmacology of caffeine // Ann. Rev. Med. — 1990. — Vol. 41. — P. 277.
8. Luo Yan, Muller C.E. // J. Med. Chem. — 2004. — Vol. 47 (10). — P.1031-1043.
9. Nieri P., Martinoti E., Calderone V., Breshi M.K. // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 134. — P. 745-752.
10. Pat. 99/54331 WO, Int. Cl. C 07 D 473/06, A 61 K 31/52. Novel assymetrically substituted xanthine-derivatives, method for producing them and their use as medicaments with an adenosine-antagonistic effect / S.Blech, A.Carter, W.Gaida et al. — Заявл.: 16.04.1998. Опыбл.: 28.10.1999.
11. Pat. 6 608 069 B1 US Int. Cl.⁷ A 61 K 31/522, C 07 D 473/06, C 07 D 473/22, A 61 P 17/06, A 61 P 11/06. Phenyl xanthine Derivatives / S.M.Daluge, M.T.Martin, M.H.Osterhout. — Заявл.: 09.02.2001. Опыбл.: 19.08.2003.
12. Pat. 5 714 494 US Int. Cl.⁴ A 61 K 31/52, C 07 D 473/06. Xanthines in the 7th position with a benzyl acetic acid moiety / R.Connell, S.Goldmann, U.Muller et al. — Заявл.: 25.09.1995. Опыбл.: 03.02.1998.
13. Pat US. Appl. 2002/0103211 A1 Int. Cl.⁷ A 61 K 31/522, A 61 K 31/675. Tricyclic fused xantine compounds and their uses / B.Gong, P.Klein, M.Coon. — Заявл.: 29.11.2000. Опыбл.: 01.08.2002.
14. Pat. 6 214 992 (B1) US Int. Cl.⁷ C 07 D 473/04, A 61 K 31/52. Use of theophylline derivatives for the treatment and prophylaxis of state of shock, novel xanthine compounds and processes for their preparation / U.Gebert, E.Wolf, E.Defossa et al. — Заявл.: 04.06.1997. Опыбл.: 10.04.2001.
15. Sugino H., Shimada H.Tsuchimoto K. // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 87. — P. 134-142.

УДК 547.857.4:547.293

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-АМИНО-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(3'-МЕТИЛФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

А.С.Шкода, Н.И.Романенко, И.Б.Самура, Б.А.Самура, А.Ю.Сапронова

Разработаны препаративные методы синтеза не описанных ранее 8-аминозамещенных 7-β-гидрокси-γ-(3'-метилфенокси)пропил-3-метилксантина. Для синтезированных соединений изучена острая токсичность, диуретическая, анальгетическая и противовоспалительная активность.

UDC 547.857.4:547.293

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 8-AMINOSUBSTITUTED OF 7-β-HYDROXY-γ-(3'-METHYLPHENOXYPROPYL)-3-METHYLXANTHINE

A.S.Shkoda, N.I.Romanenko, I.B.Samura, B.A.Samura, A.Yu.Sapronova

The preparative methods of synthesis of 8-aminosubstituted of 7-β-hydroxy-γ-(3'-methylphenoxypropyl)-3-methylxanthine previously unknown have been developed. The acute toxicity, diuretic, analgesic and anti-inflammatory activity have been studied for the compounds synthesized.

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

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

ВИЯВЛЕННЯ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

Г.П.Петюнін, Ісам Насер

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вивчена порівняльна хроматографічна рухливість і встановлені її параметри у 15 хроматографічних системах розчинників для вальпроєвої кислоти і лікарських засобів, що призначаються сумісно з нею (ацетилсаліцилова, мефенамінова, бензойна кислоти, індометацин, диклофенак натрію, фенобарбітал, барбітал, парацетамол і клозепам). Встановлена найбільш селективна з них (толуол-етанол-гексан (6:1:3), у якій задовільно розділяються усі вищевказані медикаменти. Підібрані реактиви для візуалізації досліджуваних сполук. Встановлено, що амоніачний розчин міді сульфату та послідовна обробка хроматограм розчинами міді сульфату і о-толуїдиновим реактивом дають можливість надійно виявляти вальпроєву кислоту у присутності інших медикаментів. Розроблена методика виявлення вальпроєвої кислоти у біологічному матеріалі методом ТШХ-скринінгу у присутності медикаментів, що призначаються сумісно з нею, придатна для цілей судово-медичної токсикології.

Вальпроєва кислота (дипропілоцтова кислота) має антиепілептичну дію і широко застосовується у медичній практиці під назвою “Депакін” для контролю над судомними і безсудомними нападами в усіх вікових груп хворих [3, 4]. Незважаючи на широке застосування, вона не відноситься до нешкідливих лікарських засобів — активно втручається у метаболізм інших медикаментів, часто підвищуючи їх концентрації у крові, іноді до летальних [2]. Тому застосування вальпроєвої кислоти без терапевтичного моніторингу вважається недопустимим, і для визначення її концентрації у плазмі крові запропоновано декілька методів [2]. Однак, аналітичні аспекти її токсикології, особливо судово-медичної, вивчені слабо, тому вона становить значний інтерес як об’єкт хіміко-токсикологічного дослідження.

Як речовина кислого характеру вальпроєва кислота найбільш повно витягується з водних розчинів при рН 2-3. У цих же умовах добре витягуються і інші медикаменти кислого характеру, що

часто призначаються разом з нею: індометацин, парацетамол, мефенамова кислота, барбітурати та ін. Це створює труднощі у виявленні вальпроєвої кислоти при проведенні скринінгу методом тонкошарової хроматографії (ТШХ).

У запропонованій роботі описані результати вивчення хроматографічної поведінки вальпроєвої кислоти у суміші з медикаментами кислого характеру з метою її виявлення методом ТШХ-скринінгу у присутності вказаних медикаментів.

Експериментальна частина

До 10 г подрібненого біологічного матеріалу (тканина печінки трупa) додавали суміш, що містить по 0,01 г вальпроєвої, ацетилсаліцилової, мефенамінової, бензойної кислот, індометацину, диклофенаку натрію, фенобарбіталу, барбіталу, парацетамолу і клозепаму, ретельно перемішували і поміщали на добу до холодильника. Потім проводили ізолювання методом Васильєвої і “кислий” хлороформний екстракт піддавали хроматографуванню на пластинах Сорбфіл ПТСХ-А з наступним проведенням хромогенних реакцій для візуалізації речовин, що аналізувались.

Хроматографування проводили як у загальних системах ТШХ-скринінгу, які застосовуються в Україні [1], так і у ряді окремих систем, в тому числі тій, що запропонована нами (система №15). Всього було застосовано 15 систем: 1) хлороформ-ацетон (8:2); 2) етилацетат; 3) хлороформ-етанол (9:1); 4) етилацетат-етанол-25% амоніак (85:10:5); 5) етанол; 6) толуол-ацетон-етанол- 25% амоніак (45:45:7,5:2,5); 7) хлороформ-діоксан-ацетон-25% амоніак (47,5:45:5:2,5); 8) хлороформ-н-бутанол-25% амоніак (70:40:5); 9) ефір-ацетон-25% амоніак (40:20:1); 10) толуол-етанол-гексан (6:3:1); 11) етилацетат-ацетон-25% амоніак (50:45:4); 12) метанол-25% амоніак (100:1,5); 13) бензол-метанол-діетиламін (90:10:10); 14) бензол-ізопропанол-25% амоніак (85:15:1); 15) толуол-етанол-гексан (6:1:3).

Як проявники застосовувались реактиви, які звичайно використовуються у скринінгу для візуалізації речовин нейтрального і кислого характеру: пари йоду, 1% розчин калію перманганату у сірчаній кислоті, послідовне нанесення розчинів

Таблиця 1

Хроматографічна рухомість лікарських засобів, що вивчаються

Речовина	Величини R_f у системах														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Вальпроєва кислота	—	—	58	21	78	18	5	5	5	65	5	94	33	8	29
Ацетилсаліцилова к-та	16	18	20	33	78	23	00	8	9	47	18	85	31	4	18
Диклофенак натрію	6	18	17	34	78	20	87	9	5	35	5	94	68	68	8
Індометацин	—	—	0	0	0	0	0	62	62	0	0	0	13	25	0
Парацетамол	35	59	41	12	80	58	50	73	58	52	70	94	25	19	12
Бензойна к-та	43	53	59	21	73	8	0	0	5	58	0	92	38	0	35
Мефенамінова к-та	15	20	37	25	73	23	4	5	9	59	12	90	12	5	21
Фенобарбітал	61	94	73	47	88	52	70	73	47	67	65	94	27	29	37
Клоназепам	25	21	0	-	76	-	70	67	77	45	-	94	59	53	11
Барбітал	63	94	75	57	88	64	82	50	45	67	75	94	47	44	35

ртуті сульфату і дифенілкарбазону, розчини солей важких металів, а також запропоновані нами — суміш 10% водного розчину міді сульфату і 2% розчину амоніаку (у співвідношенні 5:1) та послідовна обробка пластинок 0,3 М розчином міді сульфату і 1% ацетоновим розчином о-толуїдину.

Результати та їх обговорення

Отримані значення R_f речовин, що досліджувались у застосованих системах, представлені у табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, найкращий поділ вальпроєвої кислоти і медикаментів, що вивчалися, був одержаний у системах №3, 4, 13 і особливо у 15, які і рекомендуються для застосування при необхідності виявлення вальпроєвої кислоти.

При проявленні хроматограм виявилось, що вальпроєва кислота розчином калію перманганату

і парами йоду не забарвлюється. Як і інші досліджувані кислоти, вона дає забарвлення з солями важких металів. Найбільш селективними з них виявились запропоновані нами реактиви на основі міді сульфату.

Дані про результати візуалізації речовин на хроматограмах подані у табл. 2.

Отримані дані свідчать про те, що застосування двох розчинів — амоніачного розчину міді сульфату та 0,3 М міді сульфату з наступною обробкою о-толуїдиновим реактивом в ацетоні у поєднанні з запропонованими хроматографічними системами дає можливість вже на стадії скринінгу надійно диференціювати вальпроєву кислоту від інших речовин кислої природи. Розроблена методика була використана при проведенні судово-токсикологічної експертизи з позитивним результатом.

Таблиця 2

Забарвлення, що виникає при проявленні

Речовина	Реактив. Забарвлення			
	Суміш 10% розчинів міді сульфату і 2% амоніаку (5:1)	1% Розчин о-толуїдину в ацетоні після 0,3 М розчину міді сульфату	Розчин дифенілкарбазону у хлороформі після розчину ртуті сульфату	Браттона-Маршала
Вальпроєва кислота	блакитне	коричнєве	—	—
Ацетилсаліцилова кислота	—	жовто-червоне	—	—
Диклофенак натрію	—	яскраво-зелене	—	—
Індометацин	—	—	фіолетове	—
Парацетамол	—	червоне	—	—
Бензойна кислота	—	жовте	—	—
Мефенамінова кислота	—	синьо-фіолетове	—	—
Фенобарбітал	—	—	фіолетове	—
Клоназепам	—	—	—	фіолетове
Барбітал	—	—	синьо-фіолетове	—

ВИСНОВКИ

Розроблена методика виявлення вальпроєвої кислоти у біологічному матеріалі методом ТШХ-

скринінгу у присутності медикаментів, що призначаються сумісно з нею, придатна для цілей судово-медичної токсикології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Петюнин Г.П., Чубенко А.В., Дмитриевская Ж.В. // Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф. 16-18 жов. 2004 р. — 2004. — С. 64-65.
2. Azaroual N., Imbenotte M., Cartigny B. et al. // *Magnetic Resonance Mater. in Biol. Phys. and Med.* — 2000. — Vol. 10, Iss. 3. — P. 177-1821.
3. Contin M., Albani F., Riva R. et al. // *Ther. Drug Monit.* — 2004. — Vol. 26. — P. 375-379.
4. Krogh M., Knut E. // *J. of Chromatogr.* — 2006. — Vol. 830, Iss. 2. — P. 238-244.
5. Lin W., Kelly A. // *Rapid commun. mass spectrum.* — 2005. — Vol. 19, Suppl. 14. — P. 1970-1978.
6. Ramakrishna N.V., Vishwottam K.N., Santosh M. et al. // *Analyt. Toxicol.* — 2005. — Vol. 24, №8. — P. 685-690.
7. Thormann W., Theurillat R., Wind M. et al. // *J. of Chromatogr.* — 2002. — Vol. 767, Iss. 2. — P. 191-233.
8. Uberall M.A., Trollmann R., Wunsiedler U., Wenzel D. // *Neurol.* — 2000. — №54, Suppl. 11. — P. 2188-2189.
9. Van Dyke DC., Ellingrod V.L., Berg M.J. et al. // *Pharmacother.* — 2000. — №34. — P. 639-45.
10. Werz M.A., Goyal M., Reed R.C. et al. // *Epilepsia.* — 2000. — №41. — Suppl. 7. — P. 214-215.

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

ОБНАРУЖЕНИЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ
ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

Г.П.Петюнин, Исам Насер

Изучена сравнительная хроматографическая подвижность в 15 хроматографических системах растворителей вальпроєвой кислоты и совместно назначаемых с ней лекарственных средств (ацетилсалициловая, мепенаминовая, бензойная кислоты, индометацин, диклофенак натрия, фенобарбитал, барбитал, парацетамол и клозепам). Установлена наиболее селективная из них (толуол-этанол-гексан (6:1:3)), в которой удовлетворительно разделяются все вышеуказанные медикаменты. Изучены реактивы для визуализации исследуемых веществ. Установлено, что аммиачный раствор меди сульфата и последовательная обработка хроматограмм растворами меди сульфата и о-толуидиновым реактивом позволяют надежно обнаруживать вальпроєвую кислоту в присутствии других медикаментов. Разработанная методика обнаружения вальпроєвой кислоты в биологическом материале методом ТСХ-скрининга в присутствии совместно назначаемых с ней медикаментов пригодна для целей судебно-медицинской токсикологии.

UDC 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

IDENTIFICATION OF THE VALPROIC ACID BY THE
THIN LAYER CHROMATOGRAPHY METHOD IN THE
BIOLOGICAL MATERIAL

G.P.Petyunin, Isam Naser

The comparative chromatographic mobility has been studied in 15 chromatographic systems of solvents of the valproic acid and other medicines (acetylsalicylic, mepameinic, benzoic acids, indometacin, sodium diclofenac, phenobarbital, barbital, paracetamol and clobazepam) prescribed together with it. The most selective of them is toluene-ethanol-hexane (6:1:3), where the drugs mentioned above are satisfactorily separated. The reagents for visualization of the substances examined have been studied. The ammonium solution of the copper sulfate and the continuous treatment of the chromatogram with the copper sulfate solution and the o-toluidine reagent allow revealing the valproic acid in the presence of other drugs. The method of the valproic acid determination in the biological material has been developed by the TLC-screening in the presence of the concomitantly taken drugs and it is available for the purposes of the forensic and medical toxicology.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.23:615.014.21

СКЛАД І ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ “ГАСТРОЛІК”

О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.В.Гриценко, О.В.Лукієнко, В.М.Чушенко

Національний фармацевтичний університет

Обґрунтовано склад лікарського збору для застосування в гастроентерології. Досліджено вплив ступеня подрібнення на вихід екстрактивних речовин з лікарської рослинної сировини (ЛРС). Встановлено, що ступінь подрібнення ЛРС до розмірів крупнозернистого порошку ($2,0 \pm 0,07$ мм) є оптимальним у технології збору. Обґрунтовано технологію лікарського збору “Гастролік” і розроблено блок-схему технологічного процесу. Досліджено залежність виходу екстрактивних речовин від виду упаковки і встановлено, що приготування водної витяжки із збору, закладеного у фільтр-пакет, шляхом заливання окропом з наступним настоюванням протягом 20 хв дозволяє приготувати настій з достатнім вмістом біологічно активних речовин.

Сучасні фітопрепарати, кількість яких в останні роки помітно зростає, мають ряд безсумнівних переваг. Вони широко використовуються при комплексному лікуванні різних захворювань, відрізняючись високою ефективністю, низькою токсичністю, легкою засвоюваністю, меншим звиканням організму та можливістю тривалого застосування без ризику виникнення побічних ефектів [2, 4].

У країнах Європи та Північної Америки виробництво лікарських засобів на основі рослин (дико зростаючих або культивованих) розвивається з випередженням у порівнянні з іншими препаратами. Фітохімічні препарати у США у теперішній час вже досягли 50% в загальній номенклатурі лікарських препаратів (звичайно вони складали біля 30%) [2, 9].

Ситуація, яка склалася сьогодні на фармацевтичному ринку України, характеризується зростанням потреби у фітопрепаратах на фоні зменшення природних запасів лікарської рослинної сировини (ЛРС), що зумовлене її нераціональним використанням. Підвищення ефективності використання ЛРС може бути досягнуте вдосконаленням технології виробництва препаратів, викори-

станням відходів, розширенням асортименту лікарських форм і збільшенням обсягу їх виробництва.

Аналіз номенклатури фітопрепаратів показав, що практично відсутні препарати для неврології, психіатрії, нефрології, урології, гастроентерології [4].

Таким чином, розробка препаратів на основі рослинної сировини, зокрема лікарських зборів (або чаїв), сьогодні є актуальним напрямком фармації.

Метою наших досліджень стало обґрунтування оптимального складу і технології екстемпорального лікарського збору для застосування в гастроентерології.

Об’єкти досліджень — збір на основі лікарської рослинної сировини для застосування в гастроентерології.

Матеріали та методи

До складу збору входить стандартизована лікарська рослинна сировина: плоди фенхелю *Foeniculum vulgare* fruct., листя м’яти *Mentha piperita* fol., квітки ромашки *Chamomilla recutita* flor., корінь та кореневища валеріани *Valeriana officinalis* rad. et radic. [1, 7, 8, 10-12].

Для одержання водної витяжки з лікарського збору використовували воду очищену.

Визначення вмісту екстрактивних речовин проводили згідно з ДФ XI, стор. 295 [1].

Результати та їх обговорення

При захворюваннях органів травлення фітотерапії належить суттєва роль. Це пов’язане з тим, що дані захворювання протікають в основному хронічно, що підтверджено практичним використанням фітопрепаратів, які найбільш ефективні саме при хронічних процесах. Для профілактики і лікування патологій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) застосовують велику кількість ЛРС, а також її комбінації.

На підставі аналізу екстемпоральної рецептури зборів аптеки №63 м. Куп’янська був обраний лікарський збір, що часто повторюється, призначений для застосування в комплексній терапії, реабілітації або профілактиці при нервовій збудливості і спастичних болях у шлунку і кишечнику,

Таблиця 1

Рецептура зборів лікарських рослин для лікування захворювань органів травлення

№ з/п	Склад збору	№ з/п	Склад збору
1	Плоди фенхелю Кореневища лепехи по 15 част. Корінь валеріани Листя м'яти по 20 част. Квітки ромашки 30 част. Приймати по 100-150 мл в теплому вигляді 3 рази на день після їжі при метеоризмах і спазмах кишечника	2	Корінь валеріани Плоди фенхелю по 10 част. Листя м'яти 20 част. Квітки ромашки 60 част. Приймати по 100-150 мл настою 3 рази на день після їжі при спастичних станах кишечника і відчутті тяжкості в області шлунка
3	Плоди анісу Плоди фенхелю по 10 част. Листя м'яти 20 част. Квітки ромашки Кора жостеру по 30 част. Приймати по 100-150 мл 3 рази на день після їжі при кишкових коліках	4	Кореневище лепехи Корінь кульбаби Корінь валеріани по 10 част. Кора жостеру 30 част. Листя м'яти Листя кропиви по 20 част. Приймати по 100 мл настою 2 рази на день вранці і ввечері як засіб, що регулює діяльність кишечника
5	Кора жостеру Листя кропиви по 30 част. Листя м'яти 20 част. Кореневище лепехи Корінь валеріани по 10 част. Приймати по 100 мл 2 рази на день вранці і ввечері як засіб, що регулює діяльність кишечника	6	Плоди ялівця 10 част. Плоди фенхелю Плоди кмину по 20 част. Квітки ромашки Листя м'яти по 25 част. Приймати по 100-150 мл в теплому вигляді 2 рази на день після їжі вранці і ввечері при спастичних станах кишечника

а також для нормалізації функцій ШКТ наступного складу: квітки ромашки (40%), плоди кропу (20%), листя м'яти (20%), кореневища з коренями валеріани (20%).

Пояснити популярність вказаної комбінації лікарських рослин можна, проаналізувавши рецептуру зборів при застосуванні вищезазначених рослин для лікування захворювань органів травлення (табл. 1).

Усі наведені прописи ЛРС застосовують як лікувальні засоби при захворюваннях кишечника, що супроводжуються спазмами, кишковими коліками і т.п.

Таким чином, відібраний лікарський збір містить у своєму складі ЛРС, що чинить певні фармакологічні ефекти (протизапальний, дезінфікуючий, спазмолітичний, секретостимулюючий і подразнюючий) [10-12]. Співвідношення між ЛРС, що входить до складу досліджуваного збору, обрано на підставі аналізу екстемпоральної рецептури, де різниця між ЛРС спостерігається лише відносно квіток ромашки, які, по-перше, присутні у складі більшості зборів, призначених для лікування захворювань ШКТ, а по-друге, прописуються, як правило, в кількості в 1,5-3 рази більше, ніж інші складові.

Наступним етапом нашої роботи стала розробка технології зборів, яка включає декілька стадій, кожна з яких має ряд особливостей і потребує наукового обґрунтування.

Одним з важливих чинників, що впливають не тільки на технологію лікарських зборів, але і на

якість водних витяжок з них, є ступінь подрібнення, який залежить від структури і виду рослинної сировини, що визначає правила подрібнення різних частин рослин:

— листя, траву, кору, плоди і насіння роздавлюють або розтирають;

— корені і кореневища товчуть у ступках (механічних) або роздавлюють і розтирають за допомогою різних млинів;

— квіти і дрібні суцвіття доцільно використовувати не подрібнюючи, оскільки тонкостінна паренхіма, яка створює квіткову тканину, звичайно не перешкоджає вилученню діючих речовин.

При подрібненні рослинних матеріалів завжди утворюється певна кількість дуже дрібних частинок (так званий пил), наявність яких часто призводить до отримання недоброякісних зборів. Наприклад, чай, отриманий із збору, що містить пил, дуже важко очистити шляхом фільтрування від зважених частинок. Тому подрібнена лікарська рослинна сировина повинна бути очищена від пилу, що здійснюють просіюванням подрібнених частинок крізь сито.

У зв'язку з тим, що рівномірного змішування складових частин зборів досягти достатньо важко, оскільки подрібнені частини рослин мають різну форму, розмір, масу, питому щільність, нами досліджений оптимальний ступінь подрібнення для кожного виду лікарської рослинної сировини, що входить до складу прописів зборів.

Сировину подрібнювали до розміру часток, зазначеного у відповідній НТД, а потім поступово

Таблиця 2

Вплив ступеня подрібнення сировини на вихід екстрактивних речовин

Лікарська сировина	Вихід екстрактивних речовин (%) при подрібненні лікарської сировини		
	варіант 1	варіант 2	варіант 3
Листя м'яти	8,25±0,27	9,80±0,29	12,87±0,39
Квітки ромашки	12,15±0,38		16,75±0,44
Плоди кропу	6,70±0,19	7,95±0,25	10,15±0,32
Корені і кореневища валеріани	7,15±0,22	8,65±0,26	11,05±0,31

Примітка: n = 5.

розмір часток зменшували до розмірів крупного порошку:

— згідно з ДФ XI видання листя подрібнюють до частинок розміром 4-6 мм, корені і кореневища — до 3 мм, плоди — до 0,5 мм, квіти не подрібнюють (варіант 1);

— листя подрібнюють до частинок не більше 4 мм, корені і кореневища — до 2 мм, плоди — 0,3 мм, квіти не подрібнюють (варіант 2);

— усю сировину подрібнюють до розмірів крупного порошку 2,0±0,07 мм (варіант 3).

Сировину з різним ступенем подрібнення перемішували до однорідності і дозували. Вивчали вплив ступеня подрібнення на вихід екстрактивних речовин залежно від виду сировини. Результати експерименту представлені в табл. 2.

Як показують експериментальні дані, вихід екстрактивних речовин при ступені подрібнення по варіанту 3 майже на 27-35% більше, ніж при ступені подрібнення по варіанту 2 і в півтора рази, ніж при ступені подрібнення по варіанту 1.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок про те, що при ступені подрібнення рослинної сировини до розмірів крупного порошку 2,0±0,07 мм вихід екстрактивних речовин збільшується.

Лікарську сировину, подрібнену до різних розмірів, перемішували до однорідності і дозували; при цьому процеси перемішування і дозування сировини, подрібненої до однакового розміру (варіант 3), були менш трудомісткими, а суміш була більш однорідною. Таким чином, ступінь подрібнення ЛРС до розмірів великого порошку була обрана нами як оптимальна в технології досліджуваного збору.

Теоретичне обґрунтування технології збору проводили згідно з технологічною схемою, представленою в Методичних рекомендаціях “Вимоги до виробництва нестерильних лікарських засобів в умовах аптек” (додаток D) [4]. Вона включає ряд операцій, які значною мірою визначають активність діючих речовин, що входять в лікарські рослини збору. Основними технологічними стадіями є: санітарна підготовка виробництва, підготовка сировини (подрібнення і просіювання), приготування збору (перемішування сировини), фасування, пакування, оформлення до відпуску (блок-схема).

Як було відзначено вище, однією з перспективних і зручних форм використання ЛРС є лікарські рослинні чаї. Простота їх застосування в домашніх умовах полягає в тому, що необхідну дозу чаю заливають кип'ятком і настоюють певний час (від 10 хв до повного охолодження).

За визначенням лікарські рослинні чаї, як і збори, “складаються з одного або декількох видів ЛРС, призначених для приготування водних розчинів для орального застосування за допомогою заварювання, настоювання або мацерації” [5].

Зазвичай як упаковку для лікарських зборів використовують картонні коробки, що є первинною упаковкою безпосередньо для ЛРС. Проте на сьогоднішній день зручною і оптимальною упаковкою для дозованих зборів (лікарських чаїв) є фільтр-пакети, які успішно можна використовувати і як первинну упаковку для дозованих зборів.

Таким чином, наступним етапом нашої роботи стало дослідження впливу виду упаковки на вихід екстрактивних речовин з лікарської сировини.

Таблиця 3

Вплив виду упаковки на вихід екстрактивних речовин з лікарського збору “Гастролік”

Вид упаковки лікарського збору	Вихід екстрактивних речовин (%)	
	настоювання на водяній бані протягом 15 хв і охолодження — 45 хв (А)	заливка окропом і настоювання протягом 20 хв (Б)
Картонна коробка	21,20±0,57	23,15±0,61
Фільтр-пакет	23,15±0,62	25,15±0,71

Примітка: n = 5.



Рис. Блок-схема технологічного процесу приготування лікарського збору "Гастролік".

Збори з ЛРС поміщали в картонні коробки по 100 г та у фільтр-пакети по 1,5 г. При проведенні досліджень ми використовували наважки збору з картонних пакетів — по 1,5 г, а з другого виду упаковки — фільтр-пакет із закладеною сировиною. Результати представлені в табл. 3.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що фільтр-пакети не тільки не зменшують вихід екстрактивних речовин, але в деякій мірі підвищують його (на 9%). Крім того, спосіб екстракції, що передбачає заливку дози окропом з подальшим настоюванням, дозволяє скоротити час приготування, а також виключити такі трудомісткі процеси, як настоювання на водяній бані і проціджування. Таким чином, при приготуванні збору "Гастролік" ЛРС необхідно подрібнювати до розміру часток $2,0 \pm 0,07$ мм, перемішувати до однорідності і фасувати у фільтр-пакети по 1,5 г. Для одержання водної витяжки фільтр-пакет не-

обхідно залити 200 мл окропу і настоювати протягом 20 хв.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано склад і технологію лікарського збору для застосування при спастичних болях у шлунку і кишечнику, а також для нормалізації функцій ШКТ.

2. Встановлено вплив ступеня подрібнення на вихід екстрактивних речовин і досліджено залежність виходу екстрактивних речовин від виду упаковки. Встановлено, що приготування водної витяжки із збору, закладеного у фільтр-пакет, шляхом заливання окропом з наступним настоюванням протягом 20 хв дозволяє приготувати настій з достатнім вмістом біологічно активних речовин, необхідних при лікуванні захворювань ШКТ.

3. Застосування фільтр-пакету дозволяє не тільки розширити асортимент вітчизняних фітопрепаратів, а й більш раціонально використовувати ресурси в Україні ЛРС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 408 с.

2. Гризодуб О.І., Георгієвський Г.В., Тихоненко Т.М., Георгієвський В.П. // *Фармаком.* — 2004. — №4. — С. 3-17.
3. Дихтярев С.И., Литвиненко В.И. // *Фармаком.* — 2005. — №2/3. — С. 7-17.
4. Методичні рекомендації. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек / Під ред. проф. О.І.Тихонова і проф. Т.Г.Ярних. — К., МОЗ України, 2005. — 98 с.
5. Проекти фармакопейних статей “Лікарська рослинна сировина”, “Лікарські рослинні засоби”, “Збори”, “Брикети”, “Лікарські рослинні чаї” // *Фармаком.* — 2004. — №4. — С. 24-27.
6. *Antiviral activities of bioflavonoids* / Y.L.Lin, M.T.Flavin, R.Schure et al. // *Planta med.* — 1999. — Vol. 65. — P. 124-125.
7. *British Pharmacopoeia.* — Vol. 1. — London, HMSO, 2001. — 1389 p.
8. *European Pharmacopoeia.* 4th Ed., 4.7. — 2003. — CD-ROM version.
9. *Good Agriculture Practice (GAP) and Sustainable Resource Utilization of Chinese Materia Medica* / Wenyan Gao, Wei Jia, Hongquan Duan et al. // *Plant Biotechnol.* — 2002. — Vol. 4 (3). — P. 103-107.
10. Middleton E. // *Intern. J. Pharmacognosy.* — 1996. — Vol. 34, №5. — P. 344-348.
11. *WHO monographs on selected medicinal plants.* — Geneva: World Health Organization, 1999. — Vol. 1. — 299 p.
12. *WHO monographs on selected medicinal plants.* — Geneva: World Health Organization, 2002. — Vol. 2. — 357 p.

УДК 615.23:615.014.21

СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СБОРА
“ГАСТРОЛЕК”

А.И.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.В.Гриценко, О.В.Лукиенко,
В.Н.Чушенко

Обоснован состав лекарственного сбора для применения в гастроэнтерологии. Исследовано влияние степени измельчения на выход экстрактивных веществ из лекарственного растительного сырья. Установлено, что степень измельчения ЛРС до размеров крупного порошка ($2,0 \pm 0,07$ мм) является оптимальной в технологии сбора. Обоснована технология лекарственного сбора “Гастролек” и разработана блок-схема технологического процесса. Исследована зависимость выхода экстрактивных веществ от вида упаковки и установлено, что приготовление водного извлечения из сбора, заложенного в фильтр-пакет, путем заливания кипятком с последующим настаиванием 20 мин. позволяет приготовить настой с достаточным содержанием биологически активных веществ.

UDC 615.23:615.014.21

THE COMPOSITION AND FORMULATION OF THE “GASTROLEC” MEDICINAL SPECIES

A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, S.V.Gritsenko, O.V.Lukiyenko,
V.N.Chushenko

The composition of the medicinal species has been substantiated for using it in gastroenterology. The influence of fineness of powder on the yield of the extractive substances from medicinal plant raw material has been studied. The fineness of powder of the medicinal plant raw material to the sizes of a large powder (2.0 ± 0.07 mm) has been proven to be optimal in the formulation of the species. The formulation of the “Gastrolec” medicinal species has been substantiated and developed the scheme of the technological process has been developed. The dependence of the extractive substances yield on the type of packing has been studied. It has been found that the preparation of the water extraction from the species put in a filter-package by pouring boiling water with the subsequent infusing for 20 min. allows making an infusion with the sufficient content of the biologically active substances.

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

УДК 615.453.87:615.235:615.072

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ “БРОНХОФІТ” ТА ЙОГО СТАНДАРТИЗАЦІЯ

Ю.Г.Пісковацький, В.А.Георгіянц, Л.І.Вишневська

Національний фармацевтичний університет

Досліджено показники якості збору “Бронхофіт” для лікування захворювань бронхолегеневої системи. Доведено, що за кольором, запахом, смаком, вмістом екстрактивних речовин, вологістю, втратою в масі при висушуванні, загальною золою, золою, нерозчинною в 10% розчині хлористоводневої кислоти, органічними та мінеральними домішками, ступенем подрібнення, зовнішніми ознаками та якісними реакціями розроблений лікарський препарат відповідає вимогам нормативно-технічної документації.

Фітохімічні препарати та безпосередньо лікарські рослини широко застосовуються у медичній практиці та відіграють важливу роль у лікарській терапії. Вони входять більш ніж до 85 фармакотерапевтичних груп лікарських засобів і в більшості своїй не мають рівноцінних синтетичних замінників. Слід відмітити, що при лікуванні деяких захворювань використовують переважно препарати рослинного походження. В основному фітохімічними є протикашльові, відхаркувальні, послаблюючі, в'язучі та інші препарати. Цей факт певною мірою пояснюється тим, що багато природних сполук (алкалоїдів, флавоноїдних глікозидів, карденолідів, ацилкумаринів та ін.), незважаючи на високий рівень розвитку органічної хімії, синтезувати поки що або неможливо, або економічно невигідно. Особливо це стосується тих випадків, коли необхідно створити певні конформаційні форми оптично активних сполук, які певною мірою визначають силу та характер біологічної дії багатьох природних речовин [2, 5, 7, 8, 9, 10].

Комплекс біологічно активних речовин, підібраний у зборі, який нами розробляється та відсутність шкідливого впливу на організм надає можливість широкого використання при лікуванні захворювань бронхолегеневої системи цього лікарського засобу [2, 3, 11].

Метою нашої роботи стало визначення показників якості збору “Бронхофіт” для лікування захворювань бронхолегеневої системи та розробка аналітичної нормативної документації.

Експериментальна частина

Об'єктом нашого дослідження був збір, до складу якого входить 4,0 г коренів кропиви і по 2,0 г кореневищ айру, квіток ромашки, трави буркуну, чистотілу та кропиви собачої, бруньок берези, плодів софори, листя шавлії, достатніх для одержання 100 мл готового засобу.

Контроль якості лікарського збору “Бронхофіт” проводили за показниками, які регламентуються ДФ ХІ для зборів та настоїв і відварів: органолептичними (колір; запах; смак), числовими (вміст екстрактивних речовин; вологість; втрата в масі при висушуванні; вміст загальної золи; вміст золи, нерозчинної в 10% розчині хлористоводневої кислоти, вміст органічних та мінеральних домішок та ступінь подрібнення), зовнішніми ознаками та якісними реакціями.

При вивченні даних показників використовували як загальноприйняті методи органолептичних та фізико-хімічних досліджень, так і розроблені нами методики визначення, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість збору на основі отриманих результатів [1, 2, 3, 6].

Результати та їх обговорення

За зовнішнім виглядом збір є сумішшю шматочків різної форми сірувато-зеленого кольору з включеннями помаранчевого і жовтого кольорів різних відтінків із сильним ароматним запахом.

Втрата в масі при висушуванні складає від 8,72% до 10,66%.

Показники загальної золи та золи, нерозчинної у 10% розчині кислоти хлористоводневої, коливаються відповідно від 8,79% до 10,03% та від 1,38% до 2,88%.

Вміст часток, що не проходять крізь сито з отворами 10 мм, та вміст часток, що проходять крізь сито з отворами 0,16 мм, становить від 0,56-0,64% та 6,87-10,15% відповідно.

Масу вмісту пакування випробували на 10 упаковках. Маса вмісту пакування складає від 98,75 до 100,48 г.

Вміст екстрактивних речовин, що витягуються водою, визначали наступним чином. Аналітичну пробу препарату 100,0 г подрібнювали до розміру часток, що проходять крізь сито з отворами діаметром 1 мм.

Таблиця

Показники якості збору "Бронхофіт" у пачках картонних

Показники якості	Номер серії				
	050206	060206	070206	080306	090306
Зовнішній вигляд	Суміш шматочків різної форми сірувато-зеленого кольору з включеннями помаранчевого і жовтого кольорів різних відтінків за ТУ 3618-001-39436682-98. Запах ароматний				
Втрата у масі при висушуванні, %	10,66	10,62	10,67	8,96	8,72
Вміст часток, що не проходять крізь сито з отворами 10 мм	0,62	0,57	0,59	0,64	0,56
Вміст часток, що проходять крізь сито з отворами 0,16 мм	8,35	6,87	8,09	10,15	9,85
Загальна зола, %	10,03±0,03	8,79±0,03	9,52±0,02	9,81±0,03	9,95±0,02
Зола, нерозчинна у 10 % розчині кислоти хлористоводневої, %	2,04±0,03	1,38±0,04	2,83±0,03	2,85±0,04	1,88±0,02
Маса вмісту упаковки, г	100,38	99,61	98,91	100,48	98,75
Екстрактивні речовини, що витягуються водою, %	39,61±0,02	34,73±0,03	38,77±0,03	43,67±0,02	45,08±0,04
Кількісне визначення: — флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, %	0,71±0,03	0,40±0,04	0,48±0,04	0,45±0,03	0,52±0,03
— ефірної олії, %	0,40±0,03	0,37±0,03	0,51±0,04	0,41±0,04	0,41±0,03

Близько 1,0 г (точна наважка) подрібненого препарату поміщали до круглодонної колби місткістю 250 мл, додавали 50 мл води очищеної, колбу закривали пробкою, зважували (з похибкою ±0,01 г) і залишали на 1 год. З'єднували колбу з холодильником і нагрівали, підтримуючи слабке кипіння протягом 2 год.

Після охолодження зважували і втрату в масі доводили водою очищеною. Вміст колби ретельно збовтували і фільтрували до сухої колби місткістю 200 мл; 25 мл фільтрату переносили у попередньо висушену при температурі від 100°C до 105°C до постійної маси і точно зважену порцелянову чашку діаметром 7-9 см і випарювали на піщаній бані при температурі 105°C насуху.

Чашку із залишком висушували при температурі від 100°C до 105°C до постійної маси, охолоджували протягом 30 хв у ексікаторі з кальцію хлоридом безводним і негайно зважували.

Вміст екстрактивних речовин (X) у відсотках в перерахунку на абсолютно сухий препарат обчислювали за формулою:

$$X = \frac{m \cdot 200 \cdot 100}{m_1 \cdot (100 - W)},$$

де: m — маса сухого залишку, г;

m₁ — маса наважки препарату, г;

W — втрата у масі при висушуванні, %.

Вміст екстрактивних речовин, що витягуються водою очищеною, у перерахунку на абсолютно сухий препарат становить 34,73-45,08%.

Кількісне визначення діючих речовин. Враховуючи те, що основними діючими речовинами у зборі є флавоноїди та ефірна олія, нами були проведені наступні дослідження.

Флавоноїди. Близько 1,0 г (точна наважка) препарату, подрібненого до розміру часток, що проходять крізь сито з отворами діаметром 1 мм, поміщали до конічної колби місткістю 200 мл, додавали 1 мл розчину гексаметилентетраміну в концентрації 5 г/л, 20 мл ацетону та 7 мл хлористоводневої кислоти.

Приєднували зворотний холодильник та нагрівали на водяній бані при температурі (70±5)°C протягом 30 хв. Витяжки фільтрували до колби місткістю 100 мл. Екстрагували ще двічі порціями по 20 мл ацетону протягом 10 хв. Ацетонові витяжки об'єднували, охолоджували до кімнатної температури та фільтрували до мірної колби місткістю 100 мл крізь паперовий фільтр, змочений ацетоном. Фільтр промивали 10 мл ацетону та доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки.

Об'єм 20 мл одержаного розчину поміщали до ділильної лійки місткістю 100 мл, додавали 20 мл води очищеної та екстрагували 15 мл етилацетату протягом 2 хв. Екстрагування етилацетатом по-

вторювали ще тричі в тих самих умовах порціями по 10 мл. Об'єднані етилацетатні витяжки в іншій ділильній лійці промивали водою очищеною двічі порціями по 50 мл і фільтрували до мірної колби місткістю 50 мл крізь лійку зі складчастим паперовим фільтром з 10,0 г натрію сульфату безводного, попередньо змоченого етилацетатом. Об'єм розчину доводили етилацетатом до позначки.

Об'єм 10 мл одержаного розчину поміщали до ділильної колби місткістю 25 мл, додавали 1 мл алюмінію хлориду реактиву Р, доводили об'єм розчину 5% розчином (об/об) кислоти оцтової льодяної Р в метанолі Р до позначки і перемішували.

Через 30 хв вимірювали оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 425 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння розчин, приготований аналогічно випробуваному розчину, але без додавання алюмінію хлориду реактиву Р.

Вміст суми флавоноїдів (X_2) у препараті у відсотках у перерахунку на гіперозид обчислювали за формулою:

$$X_2 = \frac{A \cdot 100 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{500 \cdot m \cdot 20 \cdot 10 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot 62500}{500 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

де: А — оптична густина випробуваного розчину;

500 — питомий показник поглинання комплексу гіперозиду з алюмінію хлориду реактивом за довжини хвилі 425 нм;

m — маса наважки препарату, г;

W — втрата у масі при висушуванні, %.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на абсолютно сухий препарат повинен бути не меншим за 0,22%.

Ефірна олія. Для визначення брали наважку 30,0 г (з похибкою $\pm 0,01$ г), об'єм води очищеної Р — 300 мл, час перегонки — 2 години.

Визначення проводили за методикою, зазначеною в ДФУ, вид. 1, доп. 1, с. 59. Вміст ефірної олії у препараті становив 0,37-0,41%.

Основні фізико-хімічні показники якості збору “Бронхофіт” наведені в табл.

У даній роботі узагальнені результати дослідження фізико-хімічних властивостей запропонованого препарату, які були покладені в основу методик контролю його якості.

ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей лікарського збору “Бронхофіт”, що можуть свідчити про якість лікарського засобу.

2. Розроблено методики стандартизації збору “Бронхофіт”: органолептичні (колір; запах; смак), числові (вміст екстрактивних речовин; вологість; втрата в масі при висушуванні; вміст загальної золи; вміст золи, нерозчинної в 10% розчині хлористоводневої кислоти, вміст органічних та мінеральних домішок і ступінь подрібнення), зовнішні ознаки, якісні реакції та кількісне визначення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України/ Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
2. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Выпуск 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР — М.: Медицина, 1990. — 398 с.
3. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учеб. пособие / Под ред. Г.П.Яковлева и К.Ф.Блиновой. — С. Пб.: СпецЛит, 2004. — 465 с.
4. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т. 2. — Х.: РІПЕГ, 2000. — С. 265-278.
5. Технология и стандартизация лекарств. Т. II. — Х.: РІПЕГ, 2000. — С. 475-478.
6. Bonati A. // *Fitoterapia*. — 1987. — №4. — S. 211-220.
7. Craft C., Jeckson H. *Diseases of the lung*. — NY: Press, 1993. — 1147 p.
8. *European Pharmacopoea* 1998. 5-th Ed. — Strasbourg: Maisonneuve, 1998. — 520 p.
9. Kolhir V.K., Bykov V.A., Teselkin Yu.O. et al. // *Phytother. Res.* — 1998. — Vol. 12, №6. — P. 606-608.
10. Middleton E. // *Intern. J. Pharmacognosy*. — 1996. — Vol. 34, №5. — P. 344-348.
11. Teesdespittlep, Geles J., Craven M.R. et al. // *J. Pharm. and Pharmacol.* — 1994. — №2. 46 Suppl. — P. 1060-1072.

УДК 615.453.87:615.235:615.072

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СБОРА “БРОНХОФИТ” И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ
Ю.Г.Писковацкий, В.А.Георгиянц, Л.И.Вишневская
Исследованы показатели качества сбора “Бронхофит” для лечения заболеваний бронхолегочной системы. Доказано, что по цвету, запаху, вкусу, содержанию экстрактивных веществ, влажности, потере в массе при высушивании, общей золе, золе, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, органическим и минеральным примесям, степени измельчения, внешним признакам, а также качественным реакциям разработанный лекарственный препарат отвечает требованиям нормативно-технической документации.

UDC 615.453.87:615.235:615.072

THE QUALITY CONTROL OF “BRONCHOPHYTE” MEDICINAL SPECIES

Yu.G.Piskovatsky, V.A.Georgiyants, L.I.Vishnevskaya
The quality parameters of “Bronchophyte” species for the treatment of the respiratory diseases have been investigated. It has been proven that the drug keeps the requirements of the normative and technical documentation by such parameters as colour, odour, taste, the extractive substances content, humidity, the loss in drying, the total ash, the ash insoluble in the 10% hydrochloric acid solution, organic and mineral admixtures, the fineness of powder, its appearance, as well as the identification qualitative reactions.

Рекомендована д.ф.н., професором В.Г.Дем'яненком

УДК 616.13-004.6:638.16:638.138.1:547.461.4

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З ОБНІЖЖЯМ БДЖОЛИНИМ, МЕДОМ ЛЮФІЛІЗОВАНИМ ТА КИСЛОТОЮ БУРШТИНОВОЮ

О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко

Національний фармацевтичний університет

Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій. Розроблено склад та технологія таблеток. Вивчено вплив допоміжних речовин на показники якості таблеток. Експериментально обґрунтовано застосування методу вологої грануляції. Проведено дослідження процесу грануляції та впливу виду і концентрації зв'язувальної речовини на технологічні властивості грануляту та показники якості таблеток.

Атеросклероз є однією з найчастіших хвороб сучасності. Практично у кожній дорослої людини стінки кровоносних судин, а разом з ними і протоки залоз “забруднені” всілякими відкладеннями, тому виділення в кров гормонів і антитіл зменшується. На фоні цього виникає ендотеліальна дисфункція, судинне запалення, нагромаджується холестерин, кальцій і продукти розпаду клітинних елементів, внаслідок чого стінки артерій ущільнюються і втрачають еластичність, виникають атеросклеротичні бляшки, в результаті чого зменшується швидкість потоку крові і виникає нестача кисню, що надходить до тканин і органів.

Лікувальні заходи направлені на власне атеросклерозний процес з метою попередження його прогресування і відновлення кровопостачання тих областей, де є ішемія тканин. Призначається певний руховий режим і спеціальна дієта, направлена на корекцію ліпідного обміну. При високій гіперхолестеринемії призначаються лікарські засоби, які знижують синтез холестерину або прискорюють його метаболізм. Для відновлення кровопостачання в уражених судинах застосовуються судинорозширювальні препарати, антиоксиданти, антикоагулянти і дезагреганти, які поліпшують мікроциркуляцію [1, 5].

Значну роль у профілактиці і лікуванні атеросклерозу різної локалізації відіграють продукти бджільництва, які мають антисклеротичну дію і покращують гемодинаміку в уражених артеріальних басейнах. До того ж продукти бджільництва мають ряд переваг порівняно з синтетичними препаратами: різноманітність фармакодинамічних

ефектів, мінімальний негативний вплив на організм, незначна токсичність, відсутність звикання, тому обніжжя бджолине та мед найчастіше застосовують у лікуванні та профілактиці атеросклерозу.

Бджолине обніжжя відрізняється високою терапевтичною активністю. Значний вміст біологічно активних компонентів — практично всього комплексу незамінних амінокислот, вітамінів групи В, вітамінів А, Е, Д, каротиноїдів, рутину, ненасичених жирних кислот, мікроелементів — підтверджує вживання бджолиного обніжжя для профілактики та лікування хворих на атеросклероз [6, 14].

Іншим компонентом лікарської форми є мед — один з поширених дієтичних продуктів, який містить також комплекс високозасвоєваних поживних компонентів, має низку виняткових лікувальних властивостей. Вміст різних вітамінів (фолієвої кислоти, рибофлавіну, тіаміну та ін.), унікальний мікроелементний склад, низка ферментів, амінокислот підтверджують його терапевтичні, цілющі властивості [2, 7, 14]. У зв'язку з цим метою досліджень стала розробка оптимального складу і технології таблетованої лікарської форми на основі обніжжя бджолиного та меду люфілізованого.

Для підвищення енергоутворення у складі таблеток запропоновано використання кислоти бурштинової — органічної речовини, однієї з ключових складових циклу Кребса. Її перетворення в організмі пов'язано з продукцією енергії, необхідної для життєдіяльності. Потужність системи енергопродукції, яка використовує бурштинову кислоту, істотно перевершує всі інші системи енергоутворення організму [5]. Це вказує на високий рівень антигіпоксичної дії кислоти бурштинової, що є вкрай важливим для ішемізованих у результаті порушення кровотоку тканин.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження стали: мед люфілізований (проект АНД), обніжжя бджолине (ДСТУ 3127-95), кислота бурштинова (ДСТУ 6341-75). Були досліджені фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій та їх сумішей. Як допо-

Таблиця 1

Технологічні властивості субстанцій

Субстанція	Насипна густина, г/мл	Плинність, с/100 г	Вологовміст, %	Кут природного відкосу, град	Пресуємість за стійкістю до роздавлення, Н
Обніжжя бджолине	0,33±0,03	відсутня	5,26±0,08	53,4±0,6	16±4
Мед ліофілізований	0,38±0,03	27,2±0,9	3,01±0,01	36,3±0,5	82±6
Кислота бурштинова	0,65±0,02	19,3±0,5	1,63±0,05	42,6±0,3	58±4
Суміш обніжжя бджолиного, меду ліофілізованого, кислоти бурштинової (2:3:1)	0,47±0,05	23,3±0,6	3,73±0,02	47,3±0,2	43±3

міжні речовини застосовували крохмаль (ГОСТ 7699-78), целюлозу мікрокристалічну (ТФС 42-2185-93), магнію стеарат (ТФС 42У-212-10-53-99), натрію кроскармелозу (Європейська фармакопея, 1997, с. 1370), аеросил (ГОСТ 14922 — 77), тальк (ТФС 42-2550-95).

Для поліпшення технологічних властивостей порошки піддавали вологому гранулюванню. В ході експерименту були застосовані такі зволожувачі, як вода очищена, спирт етиловий 95%, 5% та 10% розчини крохмалю, 10% та 15% розчини полівінілпіролідону.

Змішування порошків здійснювали у такій послідовності: до просіяних крізь сито субстанцій додавали натрію кроскармелозу, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та 50% аеросилу розрахованого на таблеткову масу. Потім суміш зволожували, вологу масу гранулювали крізь сито. Сушіння гранул здійснювали у сушильній шафі поличного типу при $t\ 40^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Висушені гранули знову піддавали грануляції крізь те ж сито. Далі гранули опудрювали залишком аеросилу, тальком та магнію стеаратом і таблетували на настільній

таблетковій однопуансонній машині марки “Engler” с пуансонами діаметром 12 мм, що мають глибоку сферу, отримували таблетки середньою масою $0,55\pm 0,08$ г.

Одержані таблетки контролювали за зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлення, розпаданням та середньою масою [3].

Результати та їх обговорення

Незручність пресування таблеткованих мас, що містять легкоплавкі речовини (мед ліофілізований), полягає в їх фізико-хімічних і технологічних властивостях (табл. 1), таких як низький показник пресуємість, незначна стійкість до роздавлення, низька плинність та температура плавлення, що вказують на неможливість застосування методу прямого пресування для одержання таблеток [11]. Крім того, у процесі зберігання збільшується вологовміст субстанцій. Підвищення вологовмісту може призвести до зміни фізико-механічних властивостей таблеток як при їх одержанні, так і в процесі зберігання [4, 9].

Тому є очевидним неможливість одержання таблеток методом прямого пресування без дода-

Таблиця 2

Склад таблеткових мас, виготовлених на основі кислоти бурштинової, обніжжя бджолиного, меду ліофілізованого

Субстанція, г	№ складу											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Мед ліофілізований	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Обніжжя бджолине	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Кислота бурштинова	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Натрію кроскармелоза	—	—	—	0,026	0,026	0,026	0,026	0,055	0,055	0,055	0,077	0,066
Крохмаль	0,150	0,082	0,056	0,062	0,062	0,062	0,0816	0,070	0,0595	0,0545	0,071	0,076
Мікрокристалічна целюлоза	0,112	0,062	0,062	0,066	0,066	0,066	0,0716	0,0775	0,0660	0,056	0,045	0,066
Аеросил	0,012	0,006	0,006	0,066	0,006	0,006	0,0052	0,011	0,011	0,011	0,0055	0,011
Тальк	—	—	—	0,010	0,010	0,010	0,0104	0,011	0,011	0,011	0,011	0,0055
Магнію стеарат	0,006	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,0082	0,0055	0,0055	0,0055	0,0055	0,0055
Магнію карбонат	0,05	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	—	—	—	—	—	—
Kollidon CL	—	—	0,026	—	—	—	—	—	0,022	0,015	0,015	—

Таблиця 3

Технологічні характеристики таблеткових мас

Параметри	№ складу											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Плинність, с/100 г	19,19±0,02	17,76±0,04	20,37±0,05	21,19±0,01	19,57±0,08	18,45±0,03	23,04±0,04	15,15±0,6	18,46±0,02	16,03±0,04	16,31±0,01	14,88±0,05
Насипна густина, г/мл	0,42±0,04	0,41±0,07	0,48±0,05	0,50±0,04	0,41±0,06	0,59±0,01	0,53±0,01	0,34±0,04	0,43±0,08	0,46±0,03	0,59±0,02	0,62±0,05
Вологовміст, %	5,13±0,03	5,53±0,05	5,25±0,02	6,53±0,06	2,81±0,04	5,02±0,03	3,63±0,05	3,53±0,02	3,45±0,04	2,67±0,03	2,68±0,05	2,94±0,01
Стійкість таблеток до роздавлення, Н	15±2	20±3	25±2	42±4	49±1	30±2	50±8	53±5	56±2	85±3	72±3	90±4
Розпадання таблеток, с	540±9	660±11	540±10	—	600±11	360±15	900±12	840±6	540±13	1260±11	1680±10	960±9

вання допоміжних речовин. Це зумовило пошук допоміжних речовин, які збільшують міцність таблеток (зв'язувальних речовин), зменшують час розчинності таблеток (розпушуючих речовин) та покращують плинність таблеткової маси (ковзних речовин) [10, 12].

Далі нами було виготовлено суміші з різним співвідношенням допоміжних речовин (табл. 2). Аналіз даних стосовно розпадання отриманих таблеток показав, що для поліпшення цього показника необхідно використовувати розпушуючі речовини. Збільшення кількості крохмалю у складі №7 та №8 не забезпечувало оптимальний час розпадання таблеток, тому до них було введено допоміжну речовину, що має досить значну розпушуючу дію, а саме натрію кроскармелозу. В результаті було встановлено, що застосування цієї речовини у комбінації з крохмалем дозволяє одержати необхідний час розпадання таблеток.

Таблетки за складом №1, 2, 3 одержували методом прямого пресування. Технологічні показники таблеткових мас наведені у табл. 3.

Як свідчать дані, наведені в табл. 3, введення ковзних та змащувальних речовин (магнію стеарату, аеросилу, тальку) дещо підвищило плинність мас, але показник пресуємості є відносно низьким. Для поліпшення цього показника до складу таблеткової маси було введено мікрокристалічну целюлозу, що покращило пресуємість, але не суттєво.

Подальші дослідження були направлені на вибір оптимальної зв'язуючої речовини в методі вологого гранулювання.

Згідно з літературними даними як зв'язувальну речовину при вологому гранулюванні для гідрофобних, гігроскопічних і нестійких препаратів, а також таких, що містять природні субстанції, використовують спирт етиловий, крохмальний клейстер та інші зволожувачі [8, 15].

Поряд з іншими факторами зволожувач визначає технологічні характеристики матеріалу (його поведінку під час пресування) та чинить вплив на міцність, розпадання, зовнішній вигляд таблетки [4, 13].

Нами також було проведено порівняльні дослідження впливу ряду зв'язуючих речовин на

Таблиця 4

Показники якості грануляту, виготовленого із використанням різних зволожувачів

Показник	Зволожувач					
	5% крохмальний клейстер	10% крохмальний клейстер	10% полівініл-піролідон	15% полівініл-піролідон	Спирт 96°	Вода очищена
Плинність, с/100 г	14,84±0,04	16,84±0,05	31,06±0,06	15,55±0,02	13,48±0,05	39,68±0,03
Вологовміст, %	2,94±0,03	4,32±0,05	2,63±0,08	5,28±0,04	2,81±0,06	5,13±0,02
Насипна густина, г/мл	0,47±0,04	0,29±0,08	0,42±0,02	0,36±0,05	0,49±0,03	0,39±0,02

Таблиця 5

Показники якості таблеток, виготовлених із використанням різних зволожувачів

Показник	Зволожувач					
	5% крохмальний клейстер	10% крохмальний клейстер	10% полівініл-піролідон	15% полівініл-піролідон	Спирт 96°	Вода очищена
Стійкість до роздавлення, Н	90,5±0,5	102±4	76±5	85±8	55±3	52±3
Розпадання, с	570±10	1080±12	1020±18	1680±13	600±11	900±10

основні технологічні властивості грануляту та показники якості одержаних таблеток. Кількість зволожувача у кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється.

Результати досліджень (табл. 4) показали, що використання води очищеної виключає одержання якісного грануляту, спричиняє незадовільну плинність та залипання маси до прес-інструменту. При зволоженні 10% та 15% розчинами полівінілпіролідону властивості грануляту мають задовільні показники, але за рахунок значного ущільнення час розпадання таблетки суттєво зростає (табл. 5). Оптимальним зволожувачем слід вважати 5% крохмальний клейстер, тому що таблетки, одержані за допомогою цього зволожувача, мають достатню стійкість до роздавлювання, а час розпадання становить 10-15 хв. Таким чином встановлено, що якість таблеток за складом № 12, отриманих методом вологої грануляції із 5% крохмальним

клейстером в якості зволожувача, відповідає вимогам ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальний склад і технологію таблетованої лікарської форми на основі обніжжя бджолиного, меду ліофілізованого та кислоти бурштинової.

2. Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій, що дозволило провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблетованої форми препарату.

3. Експериментально обґрунтовано застосування методу вологої грануляції для одержання таблеток.

4. Проведено дослідження процесу грануляції та впливу виду і концентрації зв'язувальної речовини на технологічні властивості грануляту та показники якості таблеток. Для одержання якісних таблеток рекомендовано застосовувати 5% крохмальний клейстер.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бауэр В. // Словакофарма ревью. — 1997. — Т. VII, №2. — С. 38-44.
2. Галиновский С.П. // Апитерапия сегодня: Сб. 7. — Рыбное, 2000. — С. 79-82.
3. Державна фармакопея України // Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
4. Казаринов Н.А., Штейнгард М.В., Скакун Н.Н. // Фармаком. — 1999. — №3/4. — С. 47-52.
5. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Константинова О.Д. и др. // Терапевтический архив. — 1997. — №1. — С. 12-14.
6. Тихонов А.И., Создавичный К., Тихонова С.А. и др. // Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине. — Х.: Изд-во НФаУ, Оригинал, 2006. — 308 с.
10. Lewis A. and Martine De Luis // AAPSPHarmSci. — 2001. — Vol. 3, №3. — P. 8-11.
7. Bakier S. // Mat. XXXIX Naukowej Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy. — 2002. — S. 95-97.
9. Kornchankul W., Paric N., Sacr A. // Drugs made Germ. — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 78-87.
15. Watano S., Takashima H., Miyanami K. // Chem. Pharm. Bull. — 1997. — Vol. 45, №7. — P. 1193-1197.
13. Silva G.D., Publio M.C., Olivera W.P. // Drug Dev. And Ind. Pharm. — 2001. — Vol. 27, №3. — P. 213-219.
12. Siva Vaithiyalingam // Pharm. Technol. — 2000. — Vol. 42, №6. — P. 420-421.
11. T. Sam // Drag Information J. — 2000. — №34. — P. 875-894.
8. Buhler V., Kollidon // BASF. — 1999. — P. 251.
14. Waring C. Jamp D.R. Rafter // Beekeeping in Cambodia with Apis dorsata, Bee world. — 2004. — Vol. 85, №1. — P. 14-18.

УДК 616.13-004.6:638.16:638.138.1:547.461.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ОБНОЖКОЙ ПЧЕЛИНОЙ, МЕДОМ ЛЮОФИЛИЗИРОВАННЫМ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

А.И.Тихонов, А.Ю.Тимченко

Изучены физико-химические и технологические свойства субстанций. Разработан состав и технология таблеток. Изучено влияние вспомогательных веществ на показатели качества таблеток. Экспериментально обосновано применение метода влажной грануляции. Проведены исследования процесса грануляции, влияния вида и концентрации связующего вещества на технологические свойства гранулята и показатели качества таблеток.

UDC 616.13-004.6:638.16:638.138.1:547.461.4

THE RESEARCH IN DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF TABLETS WITH BEE DUST, LYOFILIZED HONEY AND THE SUCCINIC ACID

A.I.Tikhonov, A.Yu.Timchenko

The physical and chemical and technological properties of substances have been studied. The composition and formulation of tablets has been developed. The influence of auxiliary substances on the tablet quality indexes has been studied. The application of the wet granulation method has been experimentally substantiated. The research of the granulation process, the influence of the type and the concentration of a binding substance on the technological properties of a granulate and the tablet quality indexes has been conducted.

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

УДК 615.454.12:615.273.53:57

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИБОРУ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ МАЗІ “ТРОФЕПАРИН”

В.І.Гриценко, В.О.Грудько, О.А.Рубан

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати біофармацевтичних досліджень вивільнення метилурацилу з різних мазевих основ методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Встановлено доцільність використання поліетиленоксидної основи, що складається зі сплаву ПЕО-400 і ПЕО-1500 у співвідношенні 8:2, в розробці складу мазі “Трофепарин” для лікування варикозної хвороби.

На сьогодні проблема лікування захворювань венозної системи залишається однією з актуальних задач сучасної медицини і фармації.

За результатами медичних статистичних досліджень венозна недостатність у різних її формах і проявах виявляється у 62% населення. Причиною є слабкість венозної стінки, що призводить до підвищення венозного тиску, сповільнення відтоку крові з кінцівок, розвитку варикозної недостатності вен. Порушення нормального кровопостачання тканин може стати причиною розвитку ускладнень у вигляді трофічних виразок [2, 6, 7, 12, 14].

Факторами ризику розвитку варикозної хвороби можуть бути спадкові особливості організму, малорухомий спосіб життя, важка фізична праця, надлишкова маса тіла, вагітність.

Особливого значення в лікуванні венозної патології надають використанню засобів зовнішнього застосування. Серед них вагоме місце займають м'які лікарські форми [9, 13, 15, 16].

Останнім часом венотонічні препарати для місцевого застосування на фармацевтичному ринку України представлені переважно закордонними виробниками, в той час як асортимент вітчизняних засобів залишається досить обмеженим та, як правило, має однонаправлену дію [8, 17, 18, 19].

Зважаючи на високу потребу у нових ефективних препаратах, які мають комплексний вплив на венозну патологію, нами розроблено склад і технологію нової комбінованої мазі “Трофепарин”, де шляхом використання в одній лікарській формі натрію гепарину та метилурацилу в поєднанні з поліетиленоксидною основою досягається ефект взаємного потенціювання дії компонентів та розширення спектра фармакологічної активності.

Гепарин натрію запобігає утворенню тромбів, усуває запалення і набряки, сприяє покращенню місцевого кровотоку.

Дані літератури свідчать, що розлади венозного кровообігу досить часто супроводжуються виникненням трофічних виразок. Тому в лікарський препарат комплексної дії необхідно вводити лікарську речовину, що регулює процеси репарації. Найбільш прийнятним для цього ми вважаємо метилурацил.

За хімічною будовою метилурацил належить до похідних піримідину. Він сприяє синтезу піримідинових основ у клітинах, що посилює їх ріст і розмноження, покращує репаративні процеси, прискорює загоєння ран, стимулює клітинні і гуморальні фактори імунного захисту.

Метилурацил вигідно відрізняється своєю стабільністю, стійкістю при зміні широкого діапазону температур і рН, стимулює утворення колагенових волокон, покращує процеси обміну і використовується у складі лікарських засобів для лікування другої фази ранового процесу.

Місцеве застосування метилурацилу прискорює відторгнення некротичних тканин, зменшує гнійно-запальні явища в ранах і виразках, сприяє утворенню грануляцій [8].

Вказаний спектр фармакологічної дії метилурацилу послужив обґрунтуванням для його використання у складі мазі “Трофепарин”.

Проведені за останні роки біофармацевтичні дослідження показали, що повнота вивільнення діючих речовин безпосередньо залежить від складу мазевої основи. Допоміжні речовини значною мірою впливають на процеси всмоктування лікарських субстанцій та їх терапевтичну ефективність [1, 10, 11, 20]. Тому проблема раціонального вибору мазевої основи при розробці складу мазі потребує експериментального обґрунтування.

Метою нашої роботи стало проведення біофармацевтичних досліджень вивільнення метилурацилу з різних мазевих основ.

Матеріали та методи

Як дослідні зразки були використані мазеві основи: емульсійна типу масло/вода, емульсійна типу вода/масло (Кутумової), гідрофільна (полі-

Таблиця
Досліджувані мазеві основи

№	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин в основі, г
1	Емульсійна основа типу масло/вода	Масло вазелінове Гліцерин Емульгатор №1 Вода очищена	20,0 10,0 9,0 61,0
2	Емульсійна основа типу вода/масло (Кутумової)	Вазелін Емульгатор Т-2 Вода очищена	60,0 10,0 30,0
3	Гідрофільна основа (поліетиленоксидна)	Поліетиленоксид 400 Поліетиленоксид 1500	80,0 20,0
4	Гідрофільна основа ХНІХФІ	Масло вазелінове Твін-80 Вищі жирні спирти Поліетиленоксид 400 Вода очищена	25,0 5,0 25,0 12,0 33,0
5	Гелева основа	Карбопол 934 Пропіленгліколь Гліцерин Ніпагін Ніпазол Гідроксид амонію Вода очищена	0,8 20,0 5,0 0,18 0,03 0,3 73,69
6	Основа з проксанолом	Проксанол 268 Поліетиленоксид 400 Поліетиленоксид 1500 Вода очищена	19,8 59,36 14,84 6,0

етиленоксидна), гідрофільна ХНІХФІ, гелева та основа з проксанолом. Склад основ наведений в табл. На цих мазевих основах були виготовлені зразки мазей з концентрацією метилурацилу 10%.

Вивчення кінетики вивільнення метилурацилу в буферний розчин з рН 7,8 проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану [5].

Діалізатор — це прилад, який складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана — целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, марка В — 8079).

Наважку мазі (10,0 г) наносили на поверхню мембрани площею 1808 мм². Після цього внутрішню посудину разом зі зразком ставили в діалізаційну камеру, в яку заздалегідь наливали розраховану кількість буферного розчину (50±0,5 мл).

Проби відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 год). Об'єм кожної проби складав 5 мл. Після відбору проби об'єм буферного розчину в діалізаційній камері доводили до початкового рівня. Відібрані проби вміщували в мірну колбу і проводили необхідні розведення; як розчинник використовували буферний розчин з рН 7,8 [3]. Кількість речовини, що перейшла у розчин, визначали спектрофотометрично (ДФУ 2.2.25) [4] на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 260 нм в кюветі з товщиною шару 1 см.

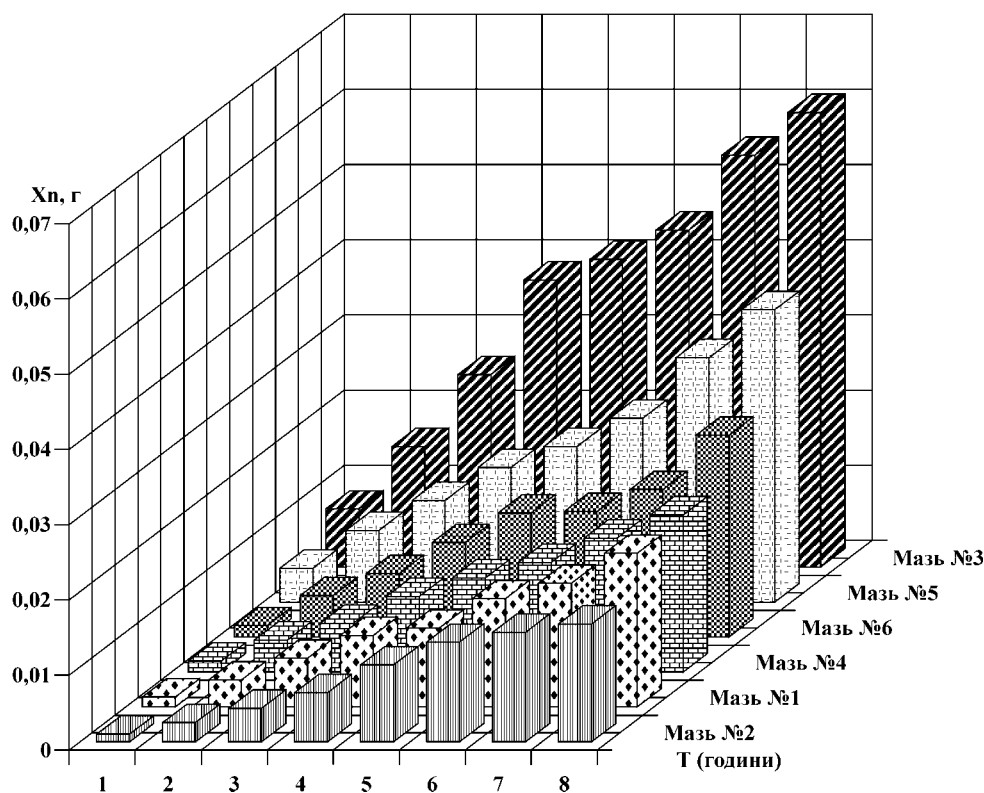


Рис. Вивільнення метилурацилу з мазевих основ: мазь №1 — на емульсійній основі типу масло/вода; мазь №2 — на емульсійній основі типу вода/масло (Кутумової); мазь №3 — на поліетиленоксидній основі; мазь №4 — на гідрофільній основі ХНІХФІ; мазь №5 — на основі гелю карбополу; мазь №6 — на основі проксанолу.

Концентрацію отриманих у результаті діалізу розчинів (г/мл) визначали за формулою:

$$C = \frac{A \cdot C_{\text{ст}} \cdot b}{A_{\text{ст}}},$$

де: A — оптична густина досліджуваного розчину;
 $A_{\text{ст}}$ — оптична густина стандартного розчину;
 $C_{\text{ст}}$ — концентрація стандартного розчину;
 b — розведення.

З отриманих даних розраховували загальну кількість метилурацилу, який перейшов у розчин, з урахуванням його кількості у відібраних раніше пробах.

$$X_n = C_n \cdot V_p + \frac{X_{n-1}}{V_p} \cdot V_a,$$

де: X_n — загальна кількість метилурацилу, що перейшов у розчин за n годин досліджу;

C_n — концентрація метилурацилу в діалізаті (г/мл) через n годин досліджу;

V_p — загальний об'єм розчину в діалізаційній камері (50 мл);

X_{n-1} — загальна кількість метилурацилу, що перейшов у розчин за $n-1$ годин досліджу;

V_a — об'єм аліквоти, відібраний для аналізу (5 мл).

Результати та їх обговорення

Виходячи з вищенаведених досліджень, будували графік залежності кількості метилурацилу, що перейшов у розчин, від часу проведення експерименту. Результати представлені на рис.

Як видно з рисунка, найбільш повне вивільнення метилурацилу проходить з мазі, виготовленої на поліетиленоксидній основі (зразок №3). Найбільш динамічне вивільнення метилурацилу спостерігається в перші 4 години експерименту, після чого відбувається уповільнення вивільнення впродовж четвертої-шостої годин; на сьомій-восьмій годині знову спостерігається збільшення вивільнення діючої речовини. В мазах, виготовлених на гелевій (зразок №5) та проксанольній (зразок №6) основах, спостерігається аналогічна динаміка вивільнення метилурацилу, але загальна кількість речовини, що перейшла у діалізат, значно менша. Зразки № 1, 2, 4 показали дещо іншу динаміку: певне зростання кількості метилурацилу у розчині відбувається до шостої години досліджу, після чого діаліз уповільнюється. Загальна кількість метилурацилу в розчині є незначною.

Проведений аналіз підтверджує доцільність обрання поліетиленоксидної основи для розробленого складу мазі.

ВИСНОВКИ

1. Проведені біофармацевтичні дослідження вивільнення метилурацилу з різних мазевих основ методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

2. Встановлено, що найбільш повне вивільнення діючих речовин проходить з мазі, яка виготовлена на поліетиленоксидній основі і складається зі сплаву ПЕО-400 і ПЕО-1500 у співвідношенні 8:2.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А. // *Фармаком.* — 1999. — №1. — С. 96-98.
2. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
3. Горюновский И.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. *Краткий справочник по химии* / Под ред. акад. А.Г.Пилипенко. — К.: Наукова думка, 1987. — С. 372.
4. Державна фармакопея України/ Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: Дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01. — Х., 1985. — 400 с.
6. Кириенко А.И., Золотухин И.А. // *Рус. мед. журн.* — 1999. — Т. 7, №13. — С. 600-604.
7. Кириенко А.И., Кошкин В.М., Богачев В.Ю. // *Мед.-фармац. вестник.* — 1996. — №3. — С. 17-21.
8. Компендиум 2000/2001 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2000. — 1456 с.
9. Мазі. IV. Вивільнення та всмоктування лікарських речовин з мазевих основ та фактори, що впливають на терапевтичну ефективність мазей / І.М.Перцев, Г.С.Башура, Д.П.Сало, І.О.Муравйов, О.А.Піменов // *Фармац. журн.* — 1972. — №6. — С. 15-21.
10. Муравьев И.А., Маринина Т.Ф., Савченко Л.Н. Влияние полиэтиленоксидных основ на высвобождение противовоспалительных, химиотерапевтических и гормональных препаратов из мягких лекарственных форм // *Синтет. и биол. полимеры в фармац.: Научн. тр.* — М., 1990. — Т. 28. — С. 80-83.
11. Чайка Л.А. // *Фармаком.* — 1994. — №10/11. — С. 2-7.
12. Abenhaim L., Kurr X. // *Angiology.* — 1997. — Vol. 48, № 1. — P. 59-66.
13. Agnelli G., Lorio A., Range C. et al. // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92, №10. — P. 2919-2924.
14. Belcaro G., Nicolaidis A., Stansby G. *The venous clinic.* — ICP, 1998. — 192 p.
15. Bergan J. // *Angiol. and Vascular Surg.* — 1995. — №3. — P. 59-80.
16. Coleridge S.P. *Microcirculation in venous disease.* 2nd Ed. — Landes Bioscience. — 1998. — 234 p.
17. Guillaume M., Padioleau N. // *Arzneim. Forsch.* — 1994. — №44. — P. 25-35.

18. Hirsh J., Goldhaber S.Z. Ch. 1. Medical risk factors. Prevention of venous thromboembolism. — New-York: M.Dekker, 1993. — P. 27-39.
19. Nordman S., Dumont J., Bulati O. // Swiss Med. — 1984. — Vol. 6, №40. — P. 63-66.
20. Provost Ch., Herbots H., Kinget R. // Pharm. Industr. — 1998. — Vol. 50, №10. — P. 1190-1195.

УДК 615.454.12:615.273.53:57

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫБОРА МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ МАЗИ “ТРОФЕПАРИН”

В.И.Гриценко, В.А.Грудько, Е.А.Рубан

Изложены результаты биофармацевтических исследований высвобождения метилурацила из разных мазевых основ методом диализа через полупроницаемую мембрану. Установлена целесообразность использования полиэтиленоксидной основы, которая состоит из сплава ПЭО-400 и ПЭО-1500 в соотношении 8:2 в разработке состава мази “Трофепарин” для лечения варикозной болезни.

UDC 615.454.12:615.273.53:57

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF OINTMENT “TROPHEPARIN” BASE CHOISE

V.I.Gritsenko, V.A.Grud'ko, Ye.A.Ruban

The results of biopharmaceutical researches of methyluracil liberations from different ointment bases by the dialysis method through the semi-permeable membrane have been given. The expediency of polyethyleneoxide base usage, which consists of polyethyleneoxide-400 and polyethyleneoxide-1500 alloy in ratio 8:2 in the base composition of “Tropheparin” ointment for varicose treatment has been established.

Рекомендована д.ф.н., професором О.Г.Башурою

УДК 615.322

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ ГРАНУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

С.В.Спиридонов, Д.І.Дмитрієвський

Національний фармацевтичний університет

Запропонований та обґрунтований склад і технологія отримання лікарського препарату у вигляді гранул на основі рослинних субстанцій для лікування та профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. За результатами проведених фізичних і технологічних досліджень доведено, що гранули володіють кращими технологічними властивостями в порівнянні з порошками, з яких вони отримані. Запропонований вид сушки-деконтамінації, який полягає у витримці вологих гранул у сушильній шафі при 37°C і подальшому підвищенні температури до 100°C. Експериментально підтверджена висока гігроскопічність препарату. Запропонований і обґрунтований вид упаковки гранул з ламінованого паперу.

Хвороби органів травлення посідають одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності і госпіталізації населення [1, 9, 26, 27, 39]. Часто вони набувають хронічного характеру, знижуючи працездатність та примушуючи людину дотримуватись обтяжливих дієт, що погіршує якість життя [6, 14, 26, 40, 41, 42]. На теперішній час прогнозується подальше зростання числа гастроентерологічних захворювань [11, 12, 16, 37, 34, 38].

Таким чином, метою нашої роботи було створення лікувально-профілактичного препарату на основі лікарської рослинної сировини для лікування і профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). На підставі вивчених літературних даних до складу препарату нами були включені порошки наступних рослин:

- квіток календули лікарської 24, 0
- листя м'яти перцевої 24,0
- висівки пшеничні 50,0
- цукор 2,0.

Фармакологічна активність календули лікарської обумовлена вмістом у суцвіттях рослини таких біологічно активних сполук, як каротиноїди, флавоноїди і сапоніни. Вона проявляє протизапальну і спазмолітичну дію, прискорює процеси регене-

рації слизових оболонок шлунка та кишечника, сприяє загоєнню виразок та ерозій, а також прискорює епітелізацію тканин. Препарати календули на 40-70% попереджають появу деструктивних змін у слизовій оболонці шлунка та володіють антимікробною активністю [7, 12, 24, 36, 37].

Фармакологічна активність м'яти перцевої обумовлена наявністю ефірної олії, основними компонентами якої є ментон, ментол, ментофуран, а також каротин, гесперидин, бетаїн, які містяться у листі. М'ята перцева проявляє спазмолітичну, антисептичну, протизапальну дію, покращує травлення, гальмує процеси гниття і бродіння у шлунку та кишечнику, підсилює моторику кишечника, попереджає розвиток виразки шлунка та дванадцятипалої кишки [2, 6, 8, 12, 32, 43].

Висівки пшеничні сприяють наповненню об'єму кишечника, забезпечуючи тим самим відчуття ситості, скорочують час кишкового пасажу, чим знижують період контакту токсичних та інших речовин із слизовою ШКТ, виконують роль адсорбентів — зв'язують кишкові жовчні кислоти, знижуючи рівень холестерину. Також висівки пшеничні здатні зв'язувати іони важких металів і багато токсинів, знижувати кислотність шлункового соку; нормалізувати тиск усередині товстої кишки, запобігати багатьом кишковим захворюванням, сприяти зміні якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори [19, 20, 21, 22, 23, 25, 28, 29, 30, 31, 35].

Експериментальна частина

Для найбільш якісного виконання технологічного процесу нам необхідно було вивчити основні технологічні властивості вхідних інгредієнтів, які входять до складу лікарської форми, а саме: порошок висівок пшеничних, квіток календули і листя м'яти.

Серед технологічних властивостей порошоків особливу увагу ми приділили таким технологічним показникам, як фракційний склад, сипкість, кут природного відкосу, насипна щільність, вологість [4, 10, 13, 18].

Таблиця 1

Сипкість, кут природного відкосу та вологість порошків рослинної сировини, що досліджується, в залежності від розміру часток фракцій

Розмір часток фракцій, мм	Календула лікарська			М'ята перцева			Висівки пшеничні		
	сипкість, г/с	КПВ, град.	вологість, %	сипкість, г/с	КПВ, град.	вологість, %	сипкість, г/с	КПВ, град.	вологість, %
0,25	0,62	48	12,5	0,64	50	11,6	2,50	52	13,8
0,5	1,02	47		1,92	48		2,94	47	
1,0	2,08	49		2,94	48		3,34	46	
2,0	1,85	52		2,63	47		1,78	48	

Для визначення фракційного складу використовували вібросито з розмірами отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 мм.

Визначення насипної щільності проводили на приладі 545 Р АК-3.

У мірну місткість приладу завантажували 5,0 г досліджуваного складу, вмикали його і стежили за зменшенням рівня порошку в мірній ємкості. Показники знімали після того, як рівень порошку вже залишався постійним.

Для визначення сипкості ми брали 50 г досліджуваних порошків. Дослідження проводили на приладі ВП-12 А. Отримані середні дані (5 вимірювань кожного досліді) представлені в табл. 1.

Результати та їх обговорення

З табл.1 видно, що тільки фракції з розміром часток 0,5 і 1,0 мм хоча і володіли найбільш високими показниками сипкості та кута природного відкосу, але були неприйнятними для технологічного процесу. У всіх випадках витікання порошку з лійки приладу відбувалося нерівномірно і переривчасто, що також пояснюється високою вологістю досліджуваних рослинних порошків.

Для подальшого технологічного процесу ми брали порошки з розміром частинок 0,5 мм, оскільки при подрібненні саме ця фракція мала найбільший вихід.

Отримання гранул проводили методом вологої грануляції.

Подрібнення інгредієнтів

Подрібнення порошків квітів календули, листя м'яти перцевої та висівок пшеничних проводили на млині молоткового типу та просіювали через сито з розміром отворів 0,5 мм. Відсів відправляли на повторне подрібнення. Цукор подрібнювали за таким же принципом.

Змішування та зволоження компонентів, отримання грануляційної маси

Подрібнені порошки поміщали у вертикальний змішувач лопатевого типу і ретельно перемішували до отримання однорідної маси. Далі зволожували необхідною кількістю води дистильованої до отримання грануляційної маси потрібної консистенції.

Волога грануляція

Отриману грануляційну масу продавлювали через гранулятор з діаметром отворів 2,0 мм, вна-

слідок чого отримували вологі гранули і піддавали їх висушуванню.

Сушка-стерилізація вологого грануляту

До цієї стадії ми підійшли з особливою увагою, оскільки визнали за необхідне сумістити її зі стадією мікробної деконтамінації гранул. Від якості останньої залежить якість кінцевого продукту та термін його придатності, зокрема, відносно мікробної забрудненості [5, 13, 15].

Класичним способом сушки гранул на багатьох виробництвах є висушування вологого грануляту у сушильних шафах при температурі 100°C протягом певного, експериментально підбраного періоду часу.

Для забезпечення якісної сушки-деконтамінації нами був запропонований спосіб, при якому отриманий вологий гранулят витримувався у сушильній шафі при температурі 37°C на протязі 15-20 хв для проростання спорів форм мікроорганізмів (рис.). Після цього температуру піднімали до 100°C, що забезпечувало загибель усіх форм мікроорганізмів.

Проведеними дослідженнями було підтверджено, що за мікробною чистотою отримані гранули відповідали вимогами ДФ XI [15].

Суше гранулювання

Після сушки висушені гранули повторно протирали через гранулятор з розміром отворів 2,0 мм.

Упаковка отриманих гранул проводилася в одноступові пакети на фасувальному автоматі.

Після отримання гранул ми досліджували їх технологічні властивості, а саме сипкість, кут природного укосу, насипну щільність. Також представляло інтерес з'ясування залишкової вологості гранул та їх гігроскопічності.

Гігроскопічність гранул досліджували таким чином: наважку гранул (10,0 г) поміщали в три ексікатори, в яких створювалася вологість 45%, 75% і 100% за допомогою розчинів калію карбонату, натрію хлориду і води дистильованої відповідно [13, 18]. Відбір проб здійснювали через кожну годину впродовж 10 годин. Вологість гранул вивчали на експрес-вологомірі ВТ-500 як втрату в масі при висушуванні.

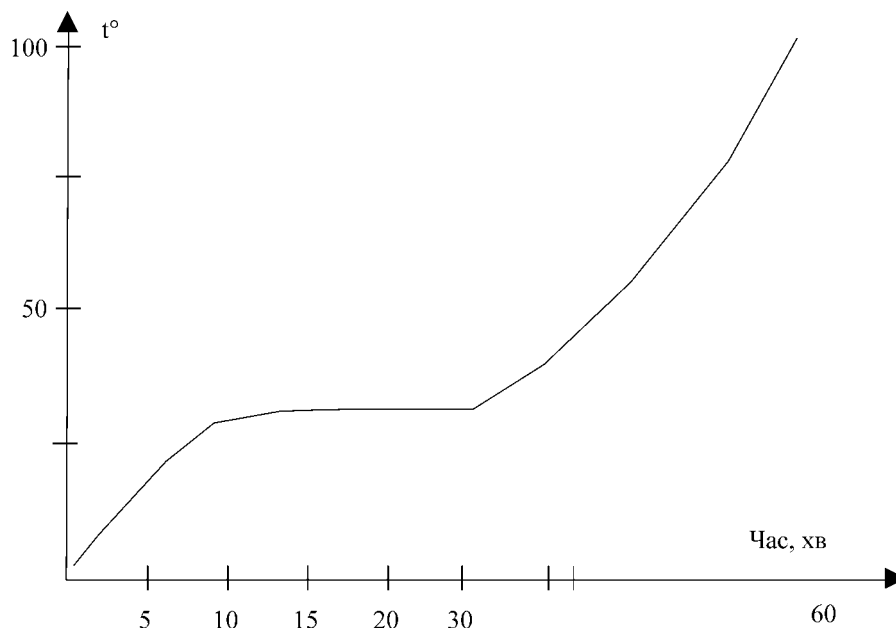


Рис. Графік зміни температури у процесі висушування вологих гранул.

Таблиця 2
Технологічні показники гранул

Технологічні показники	Суміш порошків	Гранули
Сипкість, г/с	2,3	6,8
КПВ, град.	48	32
Вологість, %	13,8	3,2
Насипна щільність, г/см ³	0,5	0,44

Отримані гранули є гігроскопічними. Їх залишкова вологість складала до 20% при відносній вологості зовнішнього середовища 100%. Це підтверджує необхідність упаковки гранул у герметичні пакети. Упаковані в пакети з ламінованого паперу гранули ми також поміщали в ексікатор з вологістю 100% і таким же чином відбирали проби. Залишкова вологість гранул, які знаходяться в герметичній ламінатній упаковці, залишалася незмінною і складала 3,2%.

Далі ми провели порівняння технологічних параметрів суміші рослинних порошоків і отриманих з них гранул. Технологічні властивості вивчали за наведеними вище методиками. Отримані дані наведені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, технологічні показники гранул істотно вищі в порівнянні з порошками, з яких вони були отримані. Істотно зріс показник сипкості, знизилися показники кута природного відкосу, насипної щільності, залишкової вологості. Проведені дослідження підтверджують доцільність вибору виду лікарської форми і технології її отримання.

ВИСНОВКИ

1. Розроблений склад і технологія отримання лікувально-профілактичного препарату, який застосовується при запальних захворюваннях ШКТ.

2. Вибраний та обґрунтований вид лікарської форми — гранули.

3. Показано, що технологічні властивості гранул істотно перевершують технологічні властивості порошоків, які входять до складу гранул.

4. Для даної лікарської форми запропонований метод висушування гранул, який суміщає в собі також процес мікробної деонтамінації, полягає у витримці вологого грануляту в сушильній шафі на протязі 20 хв при температурі 37°C з подальшим підвищенням температури до 100°C.

5. Запропонований вид упаковки гранул, який забезпечує збереження і стабільність препарату при зберіганні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артемов А.А., Ванханен В.В., Коваленко А.А. // *Вопр. питания.* — 1984. — №3. — С. 35-37.
2. Биологически активные вещества пищевых продуктов: Справ. / В.В.Петрушевский, А.Л.Казаков, В.А.Бандюкова и др. — К.: Техніка, 1985. — 127 с.
3. Брехман И.И., Нестеренко И.Ф. Природные комплексы биологически активных веществ: Сахар и здоровье человека. — Л.: Наука, 1988. — С. 3-86.
4. Ветров П.П., Гарна С.В., Прокопенко С.О., Кучер О.В. // *Фармац. журн.* — 1987. — №3. — С. 52-56.
5. Влияние вспомогательных веществ на биологическую доступность лекарственных препаратов / А.И.Тенцова, Г.С.Киселева, А.П.Гарбузова и др. // *Тез. докл. Всесоюз. науч. конф.* — X., 1982. — С. 31-33.

6. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний. — С.-Пб., 1993. — 288 с.
7. Зузук А.М., Куцик Р.В., Калугина С.М. и др. // Провизор. — 2001. — №4. — С. 28-32.
8. Зузук Б.М., Куцик Р.В. // Провизор. — 2001. — №1. — С. 26-30.
9. Костюшин С.І. // Фармац. журн. — 1997. — №5. — С. 90-102.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1971. — С. 195-205, 584-616.
11. Охорона здоров'я в Україні. — К.: Державний комітет статистики України, 2001. — 228 с.
12. Пелешук П.А., Ногаллер А.М., Ревенок Е.М. Функциональные заболевания органов пищеварения. — К.: Пляда, 2000. — 422 с.
13. Промышленная технология лекарств. В 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова и др.; Под ред. В.И. Чуешова. — Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. — С. 300-379.
14. Ривкин В.Л. Общие сведения о пищевой клетчатке. Роль пищевых волокон в функционировании кишечника. Итоги науки и техники. — М.: ВИНТИ, 1986. — Т. 32. — 142 с.
15. Скубко Т.П. Микробная контаминация лекарственных средств // Технол. и стандартизация лекарств. — Х.: ООО "Рирег", 1996. — С. 520-536.
16. Статистичний щорічник України 2001. — К.: Техніка, 2002. — 644 с.
17. Статистичний бюлетень за 2002 р. — К.: Державний комітет статистики України, 2003. — 152 с.
18. Технология лекарственных форм: Учеб. В 2-х т. Т. 2 / Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. — М.: Медицина, 1991. — С. 123-219.
19. Тикке С.А. Применение пищевых отрубей для обогащения продуктов питания: Тр. Таллин. политех. ин-та. — 1982. — №507. — С. 97-105.
20. Чуешов В.И., Спиридонов С.В. // Провизор. — 1999. — №7. — С. 36-37.
21. Чуешов В.И., Спиридонов С.В. // Провизор. — 1999. — №5. — С. 41.
22. Albrink M.J. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 31. — P. 277-279.
23. Anderson J.W. // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — Vol. 40. — P. 1146-1155.
24. Burgo S.A., Leon M.C., Hernandez-Velazquez A., Hardisson A. // Alimentaria. — 1996. — Vol. 34, №278. — P. 29-39.
25. Blaylock J., Smallwood D., Variyam J.N. // Food Rev. — 1996. — Vol. 19, №1. — P. 24-30.
26. Bock K.W., Clausbruch U.C. V., Kaufmann R. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1980. — Vol. 29. — P. 495-500.
27. Burchell B., Weatherill P. // Methods Enzymol. — 2001. — Vol. 77. — P. 169-176.
28. Burkitt D.P., Trowell H.C. Appendicitis in refined carbohydrate food and other diseases. — London: Academic Press, 2003. — P. 87-96.
29. Fedail S.S., Harvey R.F., Burns-Cox C.J. // Brit. Med. J. — 1979. — Vol. 1, №2. — P. 94-97.
30. Ferguson L.R., Harris P.J. // Eur. J. Cancer Prev. — 1999. — Vol. 8. — P. 17-25.
31. Gallaher D.D., Schneeman B.O. Present Knowledge in Nutrition. — Washington: ILSI Press, 1996. — P. 87-97.
32. Galvano F., Piva A., Ritieni A., Galvano G. // Food Prot. — 2001. — Vol. 64. — P. 120-131.
33. Habig W.H., Pabst M.J., Jacoby W.B. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 294. — P. 7130-7139.
34. Harris P.J., Sasidharan V.K., Robertson A.M. et al. // Mutat. Res. — 1998. — Vol. 412. — P. 323-331.
35. Kay R.M. // J. Lipid Res. — 1982. — Vol. 23, №2. — P. 225-242.
36. Kestell P., Zhao L., Zhu S. Al. // Carcinogenesis. — 1999. — Vol. 20. — P. 2253-2260.
37. Lake B.G. Biochemical Toxicology: A Practical Approach. — Oxford, 1987. — P. 183-202.
38. Lind L., Pollars T., Berne C., Lithell H. // Amer. Heart. J. — 2004. — Vol. 128, №6. — P. 1177-1183.
39. Mendoza C.E., Shields J.B., Phillips W.E. // Comp. Biochem. Physiol. — 1971. — Vol. 40(B). — P. 841-854.
40. Nelsby N.A., Zhu S., Pearson A.E. et al. // Mutat. Res. — 2000. — Vol. 454. — P. 77-88.
41. Reddy B.S. // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 16S-19S.
42. Torlone E., Britta M., Rambotti A. M. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, №10. — P. 1347-1355.
43. Wasvary H.J., Hain J., Mosed — Vogel M. Dis Colon Rectum. — 2001 Aug. — Vol 44(8). — P. 1069-1073.

УДК 615.322

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В ВИДЕ ГРАНУЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

С.В.Спиридонов, Д.И.Дмитриевский

Предложен и обоснован состав и технология получения лекарственного препарата в виде гранул на основе растительных субстанций для лечения и профилактики воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. По результатам проведенных физических и технологических исследований доказано, что гранулы обладают лучшими технологическими свойствами по сравнению с порошками, из которых они получены. Предложен вид сушки-деконтаминации, заключающийся в выдерживании влажных гранул в сушильном шкафу при 37°C и последующем повышении температуры до 100°C. Экспериментально подтверждена высокая гигроскопичность препарата. Предложен и обоснован вид упаковки гранул из ламинированной бумаги.

UDC 615.322

THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF THE GRANULATED MEDICATION FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF GASTRIC AND INTESTINE DISEASES

S.V.Spiridonov, D.I.Dmitrievsky

The composition and formulation for obtaining the granulated medication on the basis of the plant substances for prophylaxis and treatment of inflammatory gastric and intestinal diseases has been suggested and substantiated. The physical and technological research has proven that the granules possess the better technological properties as compared to the powders, which they are obtained from. The type of drying-decontamination method has been suggested, it is in keeping the wet granules in a drying cabinet at 37°C followed by the temperature increase up to 100°C. The high hygroscopicity of the drug has been experimentally confirmed. The type of the granules packing from the laminated paper has been suggested and substantiated.

Рекомендована д.ф.н., професором В.Г.Дем'яненком

УДК 541.183.12

ВИВЧЕННЯ ВІДПОВІДНОСТІ ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО ВИМОГАМ ДО СОРБЕНТІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Д.В.Рибачук

Національний фармацевтичний університет

Вивчені основні властивості цеоліту природного, які дозволяють зробити висновок про його відповідність сорбентам медичного призначення. Встановлені константи та час осідання часток порошку в залежності від їх вихідного розміру. Визначено седиментаційний склад цеоліту природного в порівнянні з синтетичними цеолітами та встановлено, що превалює фракція із розміром часток понад 40 мкм, масова доля якої становить біля 68%.

Сучасний стан здоров'я населення потребує пошуку та впровадження нових технологій оздоровлення. Для вирішення цієї проблеми використовують різні засоби "фонові терапії", в тому числі і літотерапію [4] (термін "літотерапія" внесено до реєстру Міжнародної асоціації натуротерапії), в якій велика роль відводиться сорбційним методам корекції гомеостазу людського організму. Проблема порушення гомеостазу на сьогодні виходить на перший план при пошуку нових методів лікування і профілактики різних захворювань, у тому числі і захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1-4, 8, 9, 11, 15].

У медичній практиці адсорбційні методи використовуються для очищення біологічних рідин організму (гемосорбції) [1, 9]; адсорбенти також призначаються в якості терапевтичних засобів при диспепсії, метеоризмі, шлункових інтоксикаціях, отруєннях алкалоїдами, солями важких металів, барбітуратами, токсинами та іншими речовинами [7, 10, 12-14]. Тому проблема пошуку та розширення асортименту препаратів, що володіють ентеросорбтивними властивостями та знижують токсичне навантаження на організм шляхом корегування його внутрішнього балансу, потребує швидкого вирішення і визначається як одне з головних завдань медицини та фармації.

Пошук нових ефективних засобів спонукає вчених звертатися не тільки до рослинного світу, а останнім часом і до світу природних мінералів, завдячуючи їх унікальним, а часом і надзвичайним властивостям [2, 3]. До цієї групи відносяться і цеоліти природні, інтерес до яких пов'язаний з їх каталітичними, іонообмінними, сорбційними властивостями та відсутністю токсичності. Важливе

значення має і економічний бік питання. Україна має значні родовища дешевих цеолітових порід, які за оцінками геологів становлять приблизно 1 млрд 250 млн тонн. Виходячи з цього можна стверджувати, що використання цеолітів у практичній медицині розкриває перспективи створення лікарських препаратів на їх основі.

Матеріали та методи

У першу чергу для визначення можливості використання цеоліту природного як ентеросорбенту нами були проведені дослідження порошку цеоліту природного у відповідності з комплексом методик, необхідних при розробці та доклінічній оцінці сорбентів медичного призначення [6]. Для порівняння були використані зразки синтетичних цеолітів NaA, NaX, NaY як об'єкти, близькі до цеоліту природного.

Попередньо усі зразки цеоліту природного, що використовували для досліджень, підлягали очищенню [5], необхідному для вискодисперсних мінералів.

Визначення седиментаційного складу цеолітів здійснювалось з використанням піпеткового приладу ЛІОТ типу ПП-1.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень відповідності цеоліту сорбентам медичного призначення наведені в табл. 1 і свідчать, що цеоліт природний за всіма показниками відповідає вимогам, що висуваються до препаратів цієї групи.

Досить важливим фактором для оцінки речовини як сорбенту медичного призначення є седиментаційний аналіз, який дозволяє визначати не тільки розміри часток, а й масову частку кожної фракції, що суттєво впливає на адсорбційну силу речовини.

До початку експерименту проводилось калібрування піпетки Андреасена піпеткового приладу ЛІОТ типу ПП-1 та встановлювалось середнє положення висоти дзеркала суспензії при відборі проб піпеткою.

Оскільки при відборі проб суспензії цеоліту час осідання часток буде залежати від седиментаційних діаметрів (d), то діаметри часток цеоліту були прийняті відповідно до діапазонів 40-20,

Таблиця 1

Дані досліджень цеоліту природного
у відповідності до вимог щодо сорбентів
медичного призначення

Показники відповідності	Встановлено
Розчинність	Нерозчинні у воді, кислотах, лугах, органічних розчинниках
Речовини	розчинні у воді
Лужність	Відповідає
Хлориди	— “ —
Сульфід	— “ —
Сульфати	— “ —
Важкі метали	— “ —
Залізо	— “ —
Солі барію розчинні	Відсутні
Речовини, які розчиняються у розбавленій кислоті хлороводневій	2,7%
Необвуглювані речовини	Відповідає
Ціаніди	— “ —
Арсен	— “ —
Залишкова вологість	4%

20-10, 10-5, 5-3 та <3 мкм. Час осідання (τ) розраховувався за формулою:

$$\tau = RH \left| \frac{2}{d} \right|^2,$$

де: Н — висота стовпчика суспензії при даному відборі, мкм;
d — діаметр часток, мкм;
R — константа, визначена за формулою:

$$R = \frac{g\eta}{2g(d_T - d_{ж})},$$

де: g — 9,81 м/с²;

η — в'язкість дисперсійного середовища (H₂O), 10⁻³ кг с/м²;

d_T, d_ж — відповідно щільність цеоліту та води, кг/м³.

Значення константи R та розрахованого часу осідання часток (τ) у залежності від їх розміру і температури наведені в табл. 2.

У ході експерименту 20 г цеоліту висушували до постійної маси при 60±2°C. Потім наважку порошку вагою 2,5 г з точністю до четвертого знаку диспергували з 25 мл 0,1 Н розчину натрію пірофосфорнокислого та після додавання 50 мл води очищеної кип'ятили протягом 2 хв при постійному перемішуванні. Отриману суспензію охолоджували до кімнатної температури, переносили в циліндр приладу, доводячи її об'єм до необхідного рівня водою очищеною. Після вирівнювання температури суспензії вміст циліндра перемішували на протязі двох хвилин, потім циліндр швидко встановлювали у зафіксоване положення і включали секундомір, після чого за 15 с до вказаного в табл. 2 часу піпеткою відбирали проби. Для кожного розміру часток цеоліту відбирали одну пробу.

Кожну пробу суспензії промивали водою очищеною і висушували при температурі 60°C до постійної маси при зважуванні з точністю ±0,0005 г.

Таблиця 2

Константи R та часу (τ) осідання часток цеоліту природного заданого діаметра

T°C	R	Седиментаційні діаметри часток (мкм) та час осідання (с)				
		40-20	20-10	10-5	5-3	<3
18	4,8551 · 10 ⁻⁷	127	461	1743	6602	17242
19	4,7035 · 10 ⁻⁷	117	446	1693	6396	16723
20	4,6009 · 10 ⁻⁷	115	437	1667	6257	16358
21	4,5002 · 10 ⁻⁷	112	427	1620	6136	16000
22	4,3940 · 10 ⁻⁷	109	417	1581	5975	15622
23	4,2925 · 10 ⁻⁷	107	408	1545	5838	15286
24	4,1905 · 10 ⁻⁷	104	397	1508	5692	14900
25	4,0887 · 10 ⁻⁷	102	388	1472	5560	14547
26	3,9952 · 10 ⁻⁷	99	379	1438	5433	14205
27	3,9083 · 10 ⁻⁷	97	370	1407	5315	13896
28	3,8207 · 10 ⁻⁷	95	363	1375	5196	13584
29	3,7327 · 10 ⁻⁷	93	354	1343	5076	13331
30	3,6631 · 10 ⁻⁷	91	348	1318	5038	13024

Примітка: n=5

Таблиця 3

Седиментаційний склад цеолітів

Цеоліт, тип	Седиментаційні діаметри часток (мкм), масова частка фракцій (%)					
	>40	40-20	20-10	10-5	5-3	<3
Цеоліт природний	68,4	11,4	9,0	4,2	2,3	4,7
Цеоліт NaA (синтетич.)	4,9	2,0	2,1	11,7	70,3	9,0
Цеоліт NaX (синтетич.)	13,0	1,7	2,2	11,0	33,2	38,9
Цеоліт NaY (синтетич.)	4,3	2,1	3,2	10,5	13,9	66,0

Вміст часток у % (X_i) визначали за формулою:

$$X_i = \frac{(m_1 - m_2) \cdot v \cdot 100}{m \cdot v_1},$$

де: m — маса наважки, г;

m_1 — маса сухої проби, г;

m_2 — маса диспергатора в об'ємі 10 мл складає $0,33 \cdot 10^{-5}$, г;

v — об'єм циліндра, см^3 ;

v_1 — об'єм піпетки, см^3 .

Вагомий вміст часток для вибраних фракцій визначається з відношень:

- $>40\text{мкм} = 100 - X_1$
- $40-20\text{мкм} = X_1 - X_2$
- $20-10\text{мкм} = X_2 - X_3$
- $10-5\text{мкм} = X_3 - X_4$
- $5-3\text{мкм} = X_4 - X_5$
- $<3\text{ мкм} = X_5$,

де: X_1 — вміст часток розміром 40-20 мкм (1-й відбір),
 X_2 — вміст часток розміром 20-10 мкм (2-й відбір),
 X_3 — вміст часток розміром 10-5 мкм (3-й відбір),
 X_4 — вміст часток розміром 5-3 мкм (4-й відбір),
 X_5 — вміст часток розміром $<3\text{мкм}$ (5-й відбір).

За результат приймали середнє арифметичне значення двох паралельних вимірювань. Відносне відхилення в умовах збігу, розраховане для кожної фракції, не перевищує 5%.

Результати, наведені в табл. 3, свідчать, що в седиментаційному складі синтетичних цеолітів пе-

реважають фракції з розміром часток не більше 5 мкм. Наприклад, масова частка фракції з розміром часток 5-3 мкм для цеоліту NaA складає 70,3%, цеоліту NaX — 33,2%, цеоліту NaY — 13,9%. У цеоліті NaY масова частка фракції з розміром часток менш ніж 3 мкм складає 66%. Значний вміст у складі даних фракцій малих часток приводить до того, що при взаємодії з водою утворюється каламуть (суспензійний розчин), визначення сорбційних властивостей якої дуже ускладнене.

Для цеоліту природного переважною є фракція з розміром часток більше 40 мкм — 68,4%. Так як природний цеоліт не розчиняється у воді, після сорбції токсичних агентів цеоліт, не всмоктується у кишечнику, буде виводитись із організму.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено відповідність цеоліту природного вимогам до сорбентів медичного призначення.

2. Вивчено константи та час осідання часток цеоліту природного в залежності від вихідного розміру часток.

3. Визначено седиментаційний склад цеоліту природного та встановлено, що превалює фракція із розміром часток понад 40 мкм, яка становить біля 68%.

4. Доведена можливість використання цеоліту природного в якості сорбенту медичного призначення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчик М.А., Погорина М.А. Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия // Тез. докл. IV респ. конф. — Донецк, 1988. — С. 45.
2. Бгатов В.И., Бгатов А.В., Ван А.В., Паничев А.М. Природные сорбенты и животный мир // Матер. междунар. симп. — Новосибирск, 1995. — С. 25-28.
3. Бгатова Н.П. Природные минералы на службе человека: Сб. тез. междунар. научно-практ. конф. — Новосибирск, 1997. — С. 46-47.
4. Блажитко Е.М., Новоселов Я.Б. // Матер. III нац. конгр. по курортному делу и натуральной терапии. — С.Пб., 1998. — С. 53-55.
5. Сало Д.П., Овчаренко Ф.Д., Круглицкий Н.Н. Высокодисперсные минералы в фармации и медицине. — К.: Наукова думка, 1969. — 225 с.
6. Тараховский М.Л., Бурушкин Т.Н., Греция Е.В. Разработка и доклиническая оценка сорбентов медицинского назначения: Метод. рекоменд. — К., 1992. — 21 с.
7. Attaquile G., Caruso A., Savoca P. // Pharmacol. Res. — 1995. — №1. — P. 29-32.
8. Beck W., Schenciden M., Dietzel K. // Arch. Toxicol. — 1990. — Vol. 64, №3. — P. 210-217.
9. Breck D. Properties and Application of Zeolites. Whistable liths. — New York, 1980. — P. 391-422.
10. Choyke P.L., Gkun G.M., Walther M.M. // Radiology. — 1995. — №19. — P. 629.

11. Cormack K., Brune K. // *Arch. Toxicol.* — 1990. — Vol. 64, №1. — P. 1-6.
12. O'Gata D.A., Sonas M.M., Perez-Atayde A.R. // *Dis. Colon. Rect.* — 1994. — №14. — P. 586.
13. Porro G., Parente F. // *Drugs.* — 1991. — Vol. 41, №1. — P. 38-51.
14. Rubih R.A., Levine M.S. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, №16. — P. 1029.
15. Schachter G., Howard A., Kirsner C., Soseph B. *Chronic disease of the gastro-intestinal tract.* — New York: Wiley and sons, 1980. — XIII. — P.182.1

УДК 541.183.12

ИЗУЧЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ ЦЕОЛИТА ПРИРОДНОГО ТРЕБОВАНИЯМ К СОРБЕНТАМ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Д.В.Рыбачук

Изучены основные свойства цеолита природного, которые позволяют сделать вывод о его соответствии сорбентам медицинского назначения. Определены константы и время осаждения частиц порошка в зависимости от исходного размера частиц. Определен седиментационный состав цеолита природного в сравнении с синтетическими цеолитами и установлено, что в составе преобладает фракция с размером частиц более 40 мкм, массовая доля которой составила около 68%.

UDC 541.183.12

STUDYING OF CONFORMITY OF ZEOLITE NATURAL TO REQUIREMENTS TO SORBENTS OF MEDICAL PURPOSE

D.V.Rybachuk

The basic properties of zeolite natural which allow to draw a conclusion on its conformity to sorbents of medical purpose are investigated. Constants and time of sedimentation of particles of a powder are determined depending on the initial size of particles. It is determined sedimentational structure of zeolite natural in comparison with synthetic zeolites and it is established, that the fraction with the size of particles more than 40 microns which mass fraction has made about 68% prevails in structure.

Рекомендована д.ф.н., професором І.М.Перцевим

УДК 615.322:582.632.1.451.16

ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ РІДКИХ ЕКСТРАКТІВ БРУНЬОК ТА ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ

О.В.Рехлецька, Т.Г.Калинюк, К.Ф.Ващенко, Л.В.Бензель, Н.І.Гудзь

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

З бруньок та листя берези бородавчастої методами перколяції і прискореної дробної мацерації одержано рідкі екстракти; як екстрагент використано спирт етиловий 60%, 65%, 70%. З метою вибору оптимального екстрагенту та раціонального методу екстрагування проведено стандартизацію одержаних екстрактів за вмістом флавоноїдів як активно діючих речовин. Встановлено, що оптимальним за повнотою вилучення флавоноїдів методом одержання рідких екстрактів є метод прискореної дробної мацерації. Оптимальним екстрагентом для бруньок берези є спирт етиловий 70%, для листя берези — спирт етиловий 60%. Наведено спектри поглинання досліджуваних рідких екстрактів, метрологічні характеристики спектрофотометричного визначення.

Метою роботи є створення фітопрепарату для місцевої терапії дерматологічних захворювань у вигляді екстракту, який би виявляв протизапальну, ранозагоюючу, десенсибілізуючу дію, мав високу активність до патогенних мікроорганізмів, не викликав звикання при тривалому застосуванні та виявляв мінімум побічних ефектів. З метою вибору лікарської рослинної сировини для розробки фітопрепарату було вивчено близько 200 рослин, широко розповсюджених в Україні. Сировиною було обрано бруньки та листя берези бородавчастої, які завдяки вмісту ефірної олії, флавонових і флавонолових глікозидів виявляють високу фунгіцидну, бактерицидну (активні у відношенні 144 штамів патогенних стафілококів), віруліцидну активність (витяжки є біологічно активними навіть у відношенні вірусів грипу типів А і В), проявляють ранозагоюючу, протиопікову, антиоксидантну дію [1, 3, 4, 5, 7, 9, 10].

Оптимальною сировиною для виготовлення рідкого екстракту, яка б відповідала зазначеним вимогам, можуть бути бруньки та листя берези бородавчастої. Рідкий екстракт є відносно зручним при дозуванні та введенні в інші лікарські форми.

Матеріали та методи

Для одержання рідких екстрактів необхідно було обрати оптимальний екстрагент та найбільш

раціональний метод екстрагування лікарської рослинної сировини.

При виборі оптимального екстрагенту вивчалися наступні чинники: здатність екстрагенту максимально вилучати весь комплекс біологічно активних речовин; відсутність токсичних властивостей; відсутність подразнюючої дії на шкіру. Як екстрагент був обраний спирт етиловий у концентраціях 60%, 65%, 70%. Спиртові розчини такої концентрації максимально екстрагують основні діючі речовини — флавоноїди (як у формі агліконів, так і у формі глікозидів) та ефірну олію [1, 8, 12]. Зниження концентрації спирту призводить до недостатнього вилучення флавоноїдів у формі агліконів і до забруднення витяжки баластними водорозчинними високомолекулярними білково-полісахаридними комплексами. Концентрація спирту вище 70% не дозволяє вилучити флавоноїди у формі глікозидів; крім того, спирти високої концентрації пересушують і дублять шкіру; зростання концентрації спирту підвищує вартість лікарського засобу. Перевагою використання спирту етилового як екстрагенту є і те, що він у концентраціях 60-70% виявляє підсушуючу та антисептичну дію на шкіру; таким чином, немає необхідності видаляти екстрагент після одержання лікарської форми.

Рідкі екстракти одержували двома методами, які найбільш широко застосовуються у промисловому виробництві: перколяції та прискореної дробної мацерації.

З метою вибору оптимальної концентрації спирту етилового та раціонального методу екстрагування необхідно було встановити вміст діючих речовин в одержаних екстрактах. ДФ XI видання у статті “Почки березовые” для кількісного визначення діючих речовин пропонує встановлення вмісту ефірної олії методом перегонки рослинної сировини з водяною парою [2]. Проте застосовувати цей метод для стандартизації рідкого екстракту незручно, оскільки для одержання ефірної олії необхідно використати значну кількість екстракту, а аналіз є тривалим (перегонка триває 2 години). Тому одержані рідкі екстракти стандар-

Таблиця 1

Характеристика об'єктів дослідження за кількісним вмістом флавоноїдів

Об'єкт дослідження	Сировина	Метод одержання	Екстрагент	Вміст суми флавоноїдів, %
Зразок 1	Бруньки берези	Прискорена дробна мацерація	Спирт етиловий 60%	1,20±0,19
Зразок 2	Бруньки берези	Прискорена дробна мацерація	Спирт етиловий 65%	1,32±0,20
Зразок 3	Бруньки берези	Прискорена дробна мацерація	Спирт етиловий 70%	1,94±0,13
Зразок 4	Бруньки берези	Перколяція	Спирт етиловий 60%	1,11±0,13
Зразок 5	Бруньки берези	Перколяція	Спирт етиловий 65%	1,21±0,11
Зразок 6	Бруньки берези	Перколяція	Спирт етиловий 70%	1,45±0,13
Зразок 7	Листя берези	Прискорена дробна мацерація	Спирт етиловий 60%	3,28±0,18
Зразок 8	Листя берези	Прискорена дробна мацерація	Спирт етиловий 65%	2,11±0,46
Зразок 9	Листя берези	Прискорена дробна мацерація	Спирт етиловий 70%	1,31±0,12
Зразок 10	Листя берези	Перколяція	Спирт етиловий 60%	2,08±0,19
Зразок 11	Листя берези	Перколяція	Спирт етиловий 65%	1,82±0,22
Зразок 12	Листя берези	Перколяція	Спирт етиловий 70%	1,34±0,15

тизували за вмістом флавоноїдів як активно діючих речовин спектрофотометричним методом [6].

Для кількісного визначення флавоноїдів з рідких екстрактів бруньок та листя берези бородавчастої готували розчини у співвідношенні 1:1000 та 1:2500, як розчинник використовували спирт етиловий відповідної концентрації. Оптичну густину приготованих розчинів вимірювали на спек-

трофотометрі марки "Cary-50" виробництва фірми "Varian" (США) в інтервалі довжин хвиль від 200 до 450 нм з кроком 2 нм (як компенсаційний розчин використовували спирт етиловий відповідної концентрації). Паралельно вимірювали оптичну густину розчину стандартного зразка гіперозиду (0,001%). Для розрахунку кількісного вмісту флавоноїдів оптичну густину розчину дослі-

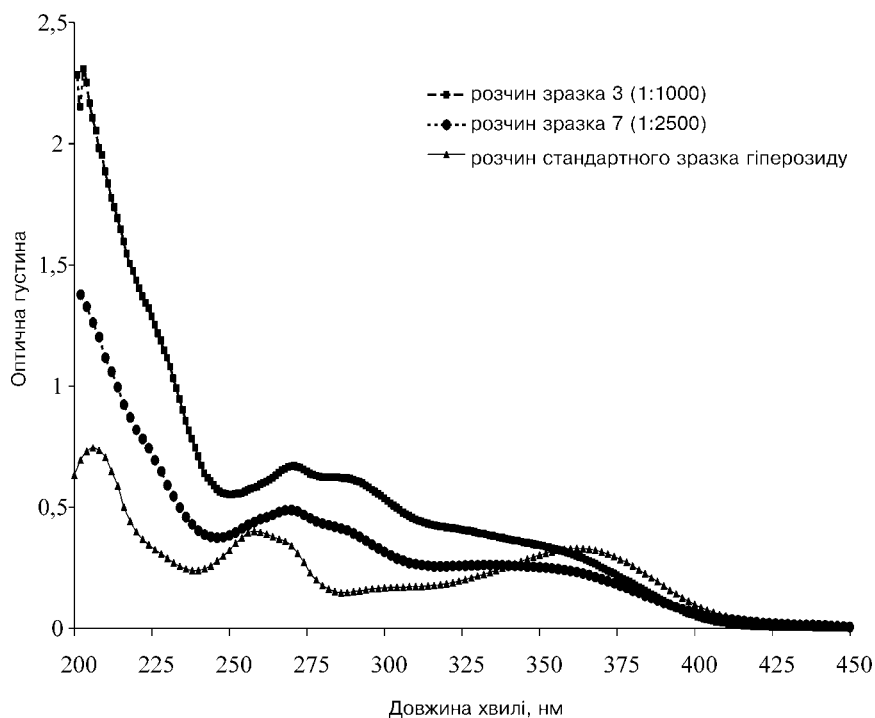


Рис. Спектри поглинання рідких екстрактів бруньок і листя берези бородавчастої та стандартного зразка гіперозиду.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики
спектрофотометричного визначення суми
флавоноїдів у рідких екстрактах
(n = 5, P₂ = 95%)

Об'єкт дослідження	Серії визначень	X, %	Метрологічні характеристики
Зразок 3	1	1,82	$\bar{X} = 1,94$ $S^2 = 0,0091$ $S = 0,0951$ $S_x = 0,0475$ $\Delta_x = 0,26$ $\Delta_x = 0,13$ $\varepsilon = 13,40\%$ $\varepsilon = 6,70\%$
	2	2,02	
	3	1,97	
	4	1,86	
	5	2,03	
Зразок 7	1	3,09	$\bar{X} = 3,28$ $S^2 = 0,0159$ $S = 0,1259$ $S_x = 0,0630$ $\Delta_x = 0,35$ $\Delta_x = 0,18$ $\varepsilon = 10,67\%$ $\varepsilon = 5,49\%$
	2	3,44	
	3	3,31	
	4	3,30	
	5	3,26	

джуваного рідкого екстракту та розчину гіперозиду вимірювали при максимумі світлопоглинання $\lambda=270$ нм.

Кількісний вміст суми флавоноїдів у досліджуваному рідкому екстракті обраховували за формулою:

$$X = \frac{A_x \times C_c}{A_c} \times W,$$

де: X — кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, %;

A_x — оптична густина розчину досліджуваного рідкого екстракту;

C_c — концентрація розчину стандартного зразка гіперозиду, %;

A_c — оптична густина розчину стандартного зразка гіперозиду;

W — розведення досліджуваного рідкого екстракту.

Результати та їх обговорення

Кількісний вміст флавоноїдів визначався у 12 зразках рідких екстрактів, представлених у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, кількісний вміст флавоноїдів у рідких екстрактах залежить від методу екстрагування та виду екстрагенту. Встановлено, що оптимальним за повнотою вилучення флавоноїдів методом одержання рідких екстрактів як бруньок, так і листя берези є метод прискореної дробної мацерації. Оптимальним екстрагентом для бруньок берези є спирт етиловий 70%, для листя берези — спирт етиловий 60%, що, очевидно, пов'язано з різним співвідношенням глікозидів та агліконів флавоноїдів у цих видах сировини [11]. Найвищим вміст флавоноїдів є у зразках 3 та 7.

Спектри поглинання досліджуваних зразків 3 і 7 та стандартного зразка гіперозиду представлені на рис.

Метрологічні характеристики спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів у рідких екстрактах представлені в табл. 2.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведених досліджень вибрано оптимальний екстрагент та раціональний метод одержання рідких екстрактів бруньок і листя берези бородавчастої. Запропоновано швидкий, простий у виконанні, легко відтворюваний метод спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів у рідких екстрактах. Проведено стандартизацію одержаних рідких екстрактів за кількісним вмістом діючих речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галашкина Н.Г., Ведерников Д.Н., Роцин В.И. // *Растит. ресурсы*. — 2004. — Т. 40, №1. — С. 62.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
3. Куцук Р.В. // *Фармац. журн.* — 2006. — №2. — С. 74-82.
4. Куцук Р.В., Зузук Б.М. // *Провизор*. — 2001. — №11. — С. 23-27.
5. Лушина В.И. // *Фітотерапія в Україні*. — 2001. — №1-2. — С. 48-52.
6. Carnat A., Lacouture I., Fraisse D., Lamaison J.L. // *Ann. Pharm. Fr.* — 1996. — Vol. 54, №5. — P. 231-235.
7. Demirci B., Paper D.H., Demirci F. et al. // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* — 2004. — Vol. 1, №3. — P. 301-303.
8. Huang P.L., Huang Ph. L., Huang P. et al. // *Chem. in Ind.* — 1992. — №8. — P. 290-293.
9. Jussi-Pekka Rauha. *The search for biological activity in Finnish plant extracts containing phenolic compounds: Acad. diss.* — Helsinki, 2001. — 72 p.
10. Klinger W., Hirschelmann R., Siss I. // *Pharmazie*. — 1989. — Vol. 44, № 8. — P. 558-560.
11. Laitinen M.L., Julkunen-Tiitto R., Rousi M. // *Physiol. Plant.* — 2002. — Vol. 114, №3. — P. 450-460.
12. Rauter A., Branco I., Tonstao L. // *Phytochemistry*. — 1989. — Vol. 28, №8. — P. 2173-2175.

УДК 615.322:582.632.1.451.16

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКИХ
ЭКСТРАКТОВ ПОЧЕК И ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВ-
ЧАТОЙ

Е.В.Рехлецкая, Т.Г.Калинюк, Е.Ф.Вашченко, Л.В.Бензель,
Н.И.Гудзь

Из почек и листьев березы бородавчатой методами перколяции и ускоренной дробной мацерации получены жидкие экстракты, как экстрагент использован спирт этиловый 60%, 65%, 70%. С целью выбора оптимального экстрагента и рационального метода экстрагирования проведена стандартизация полученных экстрактов по содержанию флавоноидов как активно действующих веществ. Установлено, что оптимальным по полноте извлечения флавоноидов методом получения жидких экстрактов является метод ускоренной дробной мацерации. Оптимальным экстрагентом для почек березы является спирт этиловый 70%, для листьев березы — спирт этиловый 60%. Приведены спектры оптического поглощения исследуемых жидких экстрактов, метрологические характеристики спектрофотометрического определения.

UDC 615.322:582.632.1.451.16

THE ELABORATION OF COMPOSITION AND TECH-
NOLOGY OF LIQUID EXTRACTS FROM THE BUDS AND
LEAVES OF BIRCH

Ye.V.Rekhletskaia, T.G.Kalynyuk, Ye.F.Vashchenko, L.V.Ben-
zel, N.I.Gudz

There were obtained liquid extracts from the buds and leaves of birch by methods of percolation and express fractional maceration. As extraction solvent Ethanol (60%, 65%, 70%) has been used. It has been passed the standardization of obtained extracts by the sum of flavonoids as the active substances to choose the optimal extraction solvent and the rational method of extraction. It has been found that the optimal method to extract maximum of flavonoids is the express fractional maceration. The optimal extraction solvent for the buds of birch is Ethanol 70% and for the leaves of birch is Ethanol 60%. The article consists of spectrums on optic absorption of the above-mentioned liquid extracts and the metrological characteristics of spectrophotometric determination.

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

УДК 66.047.3.086.2

СУШІННЯ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ У МІКРОХВИЛЬОВОМУ ПОЛІ

В.І.Чуєшов, Н.О.Пінчукова, Т.Ю.Вінниченко, О.Ю.Волошко, В.Б.Моїсеєв,
В.Л.Самойлов, Д.С.Софронов, І.Б.Стельмах, О.В.Шишкін

Національний фармацевтичний університет
ДП “Завод хімічних реактивів”
ДНУ НТК “Інститут монокристалів” НАНУ
ВАТ СП “Інтерхім”

Наведені дані по проведенню сушіння амінокапронової кислоти, кокарбоксилази гідрохлориду, аміксіну та гідазепаму у мікрохвильовому полі. Показано, що тривалість процесу сушіння може бути зменшена в 3-10 разів у порівнянні з термічним сушінням, що дозволить значно знизити енергоспоживання.

Сушіння лікарських субстанцій — одна з важливих задач, що стоїть у виробництві лікарських препаратів [5, 7]. Технології, що використовуються на теперішній час, є досить енергоємні. Крім того, при реалізації сушіння потрібно не тільки видалити вологу з сировини, але і зберегти її якісні показники.

Одним зі шляхів вирішення задачі, пов'язаної зі зменшенням енергоємності процесу сушіння та його інтенсифікації, є розробка нових технологій на базі мікрохвильової енергії (НВЧ). До переваг НВЧ-технологій варто віднести [7, 9-13]:

- ефект об'ємного поглинання НВЧ-енергії;
- можливість створення рівномірного температурного поля по всьому об'єму висушуваного матеріалу, що виключить утворення ділянок локального перегріву;
- можливість точного регулювання температури матеріалу, що висушується, варіюванням НВЧ-енергії та автоматизацією всього технологічного процесу (що дуже важливо для термолабільних субстанцій).

Рішення поставленої задачі реалізовано в установці вакуумної НВЧ-сушки “ФАРМА-МІКРО”, розробленої та виготовленої в ЗАТ “Технологічний парк “Інститут монокристалів”. Установка поєднує у собі переваги використання мікрохвильової енергії та проведення процесу видалення вологи в умовах низьких тисків і призначена для сушіння органічних та неорганічних сполук, лікарських синтетичних і фітофармацевтичних субстанцій.

Раніше при проведенні лабораторних дослідів по мікрохвильовому сушінню фармацевтичних суб-

станцій було показано [6, 8], що ефективність використання мікрохвильової енергії ($W_{\text{сировини}}/W_{\text{НВЧ}}$) у значній мірі залежить від коефіцієнта заповнення резонатора (тобто відношення об'єму завантаженої сировини до об'єму резонатора). Оптимальне значення відношення $V_{\text{сировини}}/V_{\text{резонатора}} \approx 0,7$, при цьому $W_{\text{сировини}}/W_{\text{НВЧ}} \approx 0,7$.

У роботі наводяться дані по проведенню сушіння різних лікарських субстанцій у мікрохвильовому полі, а саме: амінокапронової кислоти, кокарбоксилази гідрохлориду (ДП “Завод хімічних реактивів”, м. Харків), аміксіну і гідазепаму (ВАТ СП “Інтерхім”, м. Одеса). Дві з перерахованих вище субстанцій — кокарбоксилаза та аміксин — гігроскопічні, тому проведення їхнього сушіння в мікрохвильовому полі під вакуумом особливо актуальне.

Методика сушіння

Для проведення сушіння промисловий зразок продукту розміщується в сушильній камері. Передача енергії від джерела НВЧ-випромінювання до вологого матеріалу, розміщеного в сушильній камері, здійснюється за допомогою узгодженого хвилеводного тракту. Стикування та розстикування хвилеводу і сушильної камери здійснюється за рахунок рухливої каретки. Вакуум у системі забезпечується роботою водокільцевого насоса. Контроль тиску і температури в системі здійснюється за допомогою відповідних датчиків. Величина НВЧ-енергії, що вводиться, може складати 250-1000 Вт.

Тривалість процесу сушіння та температурний режим обиралися, виходячи з фізико-хімічних властивостей матеріалу, що висушується, і вимог технологічної нормативної документації.

Результати та їх обговорення

Сушіння ϵ -амінокапронової кислоти

ϵ -Амінокапронову кислоту одержують шляхом кристалізації з водних розчинів з наступним промиванням етиловим спиртом.

Таблиця 1

Параметри промислової операції сушіння ϵ -амінокапронової кислоти в мікрохвильовому полі

Проба	Час сушіння, хв	T, °C	Залишковий розчинник (спирт етиловий), %	ВПВ, %
До сушіння			0,9	2,89 1
2	18	29	—	0,39
3	34	35	—	0,19
4	45	40	0,06	0,13

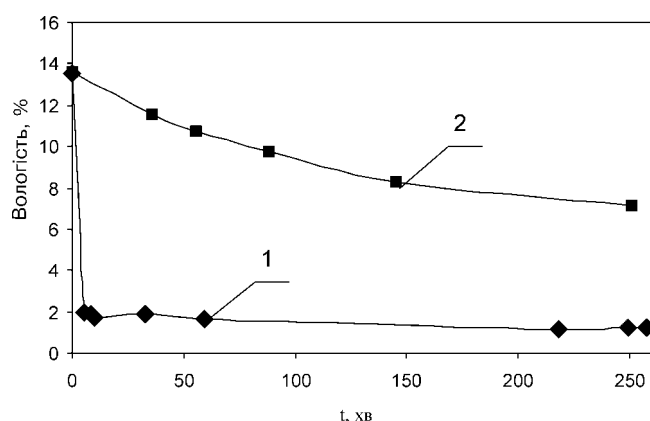


Рис. Зміна вологості кокарбоксілази гідрохлориду в процесі мікрохвильового (1) та термічного (2) сушіння.

Вакуумне НВЧ-висушування здійснювали при потужності НВЧ-генератора 500 Вт і залишковому тиску в сушильній камері 50 мм рт. ст. У табл. 1 представлені результати аналізу проб, відібраних у процесі сушіння. З даних табл. 1 виходить, що у пробах, відібраних із сушильної камери, уже через 18 хв втрати в масі при висушуванні (ВПВ) складають 0,39% при нормі не більше ніж 0,5%. Загальна тривалість процесу сушіння 11 кг кислоти складає 45 хв при максимальній температурі 40°C, у той час як висушування такої ж кількості продукту в електросушильних шафах потужністю

5 кВт при температурі 60÷65°C займає 2,5÷3 год. Готовий продукт, отриманий за мікрохвильовою технологією, за всіма показниками відповідав вимогам нормативної документації (табл. 2).

Сушіння кокарбоксілази гідрохлориду

За існуючою на теперішній час технологією кокарбоксілази гідрохлорид (надалі — кокарбоксілаза) одержують виділенням з водно-спиртових розчинів з наступним промиванням етиловим спиртом. Зневоднювання кокарбоксілази проводиться у вакуум-сушильних електричних шафах потужністю 5 кВт при температурі не вище 55°C (тиск у системі підтримується на рівні 20-50 мм рт.ст.). Однак кокарбоксілаза — сполука, що легко піддається гідролізу, особливо у вологому стані. Тому на початку процесу її зневоднювання проводиться при температурах не вище 35°C з наступним поступовим підвищенням температури до 55°C, доки вологість продукту не досягне значення не вище 0,6% (вимоги технологічної нормативної документації).

Як вихідні для НВЧ-висушування використовували промислові зразки кокарбоксілази, отримані після віджиму на центрифугі. Вихідна вологість складала 6-20 мас. %. Маса зразків складає 2,5÷3 кг. Тиск у камері — 20÷30 мм рт.ст. Температура сушіння варіювалася від 20°C (при високій вологості сировини) до 55°C (при вологості менше 1 мас. %). Потужність НВЧ-генератора — 0,35 кВт.

Таблиця 2

Аналіз висушеної ϵ -амінокапронової кислоти на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [1]	Результати аналізів
Вміст основної речовини, % (у перерахунку на суху речовину)	99,0÷101,0	99,3
Температура плавлення (с розкладанням), °C	Від 200 до 204	204
Прозорість розчину	Має бути прозорим чи витримувати порівняння з еталонним розчином І	< еталону І
Кольоровість розчину	Має бути безбарвним чи витримувати порівняння, з еталоном Y ₇	< Y ₇
ϵ -капролактам, %	Не більше 0,1	0,1
Втрата в масі при висушуванні, %	Не більше 0,5	0,13
Залишковий розчинник (спирт етиловий), %	Не більше 0,1	0,06
Мікробіологічна чистота в 1 г препарату бактерій і грибів сумарно	Не більше 100	< 10

Таблиця 3

Параметри промислової операції сушіння кокарбоксилази в мікрохвильовому полі

Проба	Час сушіння, хв	Температура субстанції, °C	Час роботи СВЧ-генератора, хв	Втрати в масі при висушуванні (ВПВ), %
До сушіння				20
	30	16→30	25	
	15	30→35	7	
	9	35→40	9	
1	22	40-42	—	1,4
	3	45-46	—	
	2	46→48	2	
	5	48-49	—	
	3	49→50	3	
2	6	50→53	6	1,1
3	300	52-53	60	0,45
РАЗОМ	404		121	

Параметри проведення НВЧ-висушування як промислової операції представлені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, при загальній тривалості сушіння протягом 404 хв (близько 6,5 год) час роботи НВЧ-генератора складає всього 121 хв (близько 2 год). Для порівняння: термічне сушіння в електросушильних шафах займає 72 год, тобто витрати часу при проведенні НВЧ-сушіння скорочуються не менше, ніж у 10 разів, а енерговитрати за попередніми розрахунками — не менше, ніж у 20 разів.

Як видно з отриманих експериментальних даних, перший етап — зневоднювання до 1,3-

1,5 мас. % характеризується високою швидкістю перебігу процесу зневоднювання (див. рис.). На цьому етапі сушіння кокарбоксилаза досить добре поглинає НВЧ-енергію, що приводить до її інтенсивного розігріву.

Другий етап — зневоднювання, починаючи від 1,3 мас. % і закінчуючи менш ніж 0,5 мас. %, характеризується великою тривалістю процесу зневоднювання. Ця стадія є лімітуючою для всього процесу зневоднювання.

Отриманий після зневоднювання цільовий продукт аналізувався за всіма показниками на від-

Таблиця 4

Аналіз висушеної кокарбоксилази на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [2]	Результати аналізів
Описання	Білий чи майже білий кристалічний чи дрібнокристалічний порошок зі слабким специфічним запахом	Майже білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом
Прозорість розчину	Розчин 0,25 г препарату в 10 мл води Р має бути прозорим	Прозорий
Кольоровість розчину	Розчин 0,25 г препарату в 10 мл води Р має бути не інтенсивнішим за еталон Y ₇	< Y ₇
Температура плавлення з розкладанням, °C	Від 230 до 240	230
Фосфотіамін, %	Не більше 3,0	< 3,0
Залишкові кількості органічних розчинників: етанол, % етилацетат, % кислота оцтова, %	Не більше 1,0 Не більше 0,1 Не більше 0,1	0,4 0,04 0,1
Втрата в масі при висушуванні, %	Не більше 0,8	0,45
Кількісне визначення, вміст C ₁₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₇ P ₂ S, %	Від 98,5 до 101,0 у перерахунку на суху речовину	99,8
Фосфат-іон	У перерахунку на суху речовину — не більше 0,6 %	0,33

Таблиця 5

Параметри промислової операції сушіння аміксіну в мікрохвильовому полі

Час, хв	Температура, °C	Втрата в масі при висушуванні, %	Вміст основної речовини, %	Робота генератора вкл/відкл (+/-)
0	22,3	2,11		—
10	22,3			—
29	7,1	0,92		—
30	7,1			+
45	21			+
70	50,4	0,7		+
85	60	0,55		+
105	59,7			—
115	59,7			—
125	59,7	0,09	99,39	—

Таблиця 6

Аналіз висушеного аміксіну на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [3]	Результати аналізів
Вміст основної речовини у перерахунку на суху речовину, %	≥99	99,72
Втрата в масі при висушуванні, %	≤0,5	0,09
Залишкові розчинники, %	— толуолу ≤0,1 — ацетону ≤0,1 — 2-пропанолу ≤0,5	0,002 0,007 0,15
Прозорість	Розчин 0,5 г препарату у 5 мл води має бути прозорим	Прозорий
pH	4,1-5,6	5,05
Мікробіологічна чистота в 1 г препарату	— бактерій ≤1000 — грибів ≤100	— бактерій — 7 — грибів — 0

повідність вимогам нормативної документації. Усі зразки відповідали вимогам АНД (табл. 4).

Сушіння аміксіну

Відповідно до промислового регламенту на одержання аміксіну сушіння субстанції після очищення шляхом перекристалізації з ізопропілового спирту і промивання ацетоном проводять у випарних чашах при температурі 100°C протягом 10-14 год.

Висушений продукт повинен мати вологість (ВПВ) не більше, ніж 0,5%, а також відповідати усім вимогам нормативної документації.

Для проведення НВЧ-висушування використовували промислові операції вологого аміксіну в кількості близько 12 кг із вологістю 2-16%. Потужність НВЧ-генератора була 500 Вт. Тиск у камері — близько 70 мм рт. ст. Параметри прове-

Таблиця 7

Параметри промислової операції сушіння гідазепаму в мікрохвильовому полі

Час, хв	T, °C	Вакуум, кПа	Потужність, Вт	Вміст залишкових розчинників, %	Втрата в масі при висушуванні, %
10	25→40	-92,1	507		
30	40±0,5	-91,5	507	1,5	
37	40→60	-91,5	652		
67	60±1	-91,5	652	0,75	
70	60→70	-91,5	698		
100	70±1	-91,5	698	0,45	
160	70±1	-91,5	698	< 0,3	< 0,5

Таблиця 8

Аналіз висушеного гідазепаму на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [4]	Результати аналізів
Описання	Дрібнокристалічний порошок білого чи білого з дещо кремуватим відтінком кольору	Дрібнокристалічний порошок білого кольору
Температура плавлення	Від 213°C до 220°C (з розкладанням)	215°C
Прозорість розчину	Розчин S має бути прозорим	Прозорий
Кольоровість розчину	Розчин S має бути безбарвним	Безбарвний
Супутні домішки (ТШХ)	Крім основної плями, допускається наявність 4-х додаткових плям: не більше 0,1% кожної домішки	Відповідають
Гідразин	Не більше 0,1%	< 0,1%
Хлориди	Не більше 0,04%	< 0,04%
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,5%	0,25%
Сульфатна зола	Не більше 0,1%	< 0,1%
Важкі метали	Не більше 0,001%	< 0,001%
Залишкові кількості органічних розчинників (ГРХ)	Ацетону — не більше 0,1%; толуолу — не більше 0,1%; етанолу і 2-пропанолу (сумарно) — не більше 0,3%	— < 0,1% — < 0,1% — < 0,3%
Кількісне визначення	Не менше 99,0% і не більше 101,0% у перерахунку на суху речовину	99,3%

дення технологічного процесу сушіння на прикладі однієї із шістьох промислових операцій представлені в табл. 5.

Таким чином, процес НВЧ-висушування здійснюється приблизно в п'ять разів швидше при більш низьких температурах, ніж при термічному сушінні.

Як і у випадку з кокарбоксілазою, сушіння аміксіну можна також розділити умовно на два етапи — “швидкий” і “повільний”. Зневоднювання до вологості 1% та менше проходить приблизно за півгодини, а решта часу витрачається на видалення “залишкової” вологи. Висушений продукт відповідав усім вимогам АНД. Результати аналізів наведені в табл. 6.

Сушіння гідазепаму

Очищення гідазепаму технічного проводять методом перекристалізації з використанням етилового та ізопропилового спиртів. Очищений гідазепам сушать у електросушильних шафах при температурі (100÷105)°C протягом 12-16 год.

Основним критичним показником якості продукту є вміст залишкових кількостей органічних розчинників — етилового та ізопропилового спиртів, вміст яких не має перевищувати 0,3% (сумар-

но). Параметри сушіння промислових зразків гідазепаму наводяться у табл. 7.

З результатів, наведених у таблиці, видно, що тривалість НВЧ-висушування приблизно в 3-4 рази менше в порівнянні з термічним сушінням. Температура, як і у випадку з аміксином, також набагато нижча. Висушений продукт відповідав усім вимогам нормативної документації (табл. 8).

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведених експериментів по вакуумному НВЧ-висушуванні різних лікарських субстанцій показано наступне.

1. Тривалість процесу сушіння може бути зменшена в 3-10 разів у порівнянні з термічним сушінням, що дозволить значно знизити енергоспоживання в кілька разів і зменшити зайнятість технологічного устаткування.

2. Проведення сушіння під вакуумом дозволяє значно знизити температуру технологічного процесу (на 30÷40°C), що особливо важливо для термолабільних субстанцій.

3. Вакуумні мікрохвильові технології можуть бути впроваджені у фармацевтичну промисловість.

ЛІТЕРАТУРА

1. АНД до р/н П.05.03 / 06685 на амінокапронову кислоту.
2. АНД до р/н № UA / 2087 / 01/01 на кокарбоксілази гідрохлорид.
3. АНД до р/н № UA / 1088 / 01/01 на аміксин.
4. АНД до р/н № П. 05.03/ 06769 на гідазепам.
5. Голубев Л.Г., Сажин Б.С., Валашек Е.Р. Сушка в химико-фармацевтической промышленности. — М.: Медицина, 1978. — 272 с.

6. Кисиль Е.М., Волошко А.Ю., Софронов Д.С. и др. Экспериментальные исследования возможности проведения вакуумной СВЧ-сушки ϵ -аминокапроновой кислоты // Сб. тез. 15-ой Междунар. Крымской конф. "СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии" — Севастополь, 2005 г. — С. 805.
7. Муштаев В.И., Ульянов В.М. Сушка дисперсных материалов. — М.: Химия, 1988. — 352 с.
8. Пинчукова Н.А., Винниченко Т.Ю., Гринашук А.И. и др. Обезвоживание кокарбоксилазы гидрохлорида в микроволновом поле // Сб. тез. 16-ой Междунар. Крымской конф. "СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии". — Севастополь, 2006. — С. 873.
9. Andre Loupy. *Microwaves in organic synthesis*. — Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, 2006. — Vol. 1. — 523 p.
10. Cava R.J. // *J. Mater. Chem.* — 2001. — Vol. 11. — P. 54-62.
11. Copson D.A. *Microwave heating*. 2-nd Ed. — Westport, Connecticut, AVI Publishing Co., USA, 1975. — 174 p.
12. Decareau R.V., Peterson R.A. *Microwave processing and engineering*, VCH Weinheim, 1986. — 200 p.
13. Kappe C.Oliver. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43. — P. 6250-6284.

УДК 66.047.3.086.2

СУШКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ В МИКРОВОЛНОВОМ ПОЛЕ

В.И.Чуешов, Н.А.Пинчукова, Т.Ю.Винниченко, А.Ю.Волошко, В.Б.Моисеев, В.Л.Самойлов, Д.С.Софронов, И.Б.Стельмах, О.В.Шишкин

Приведены данные по проведению сушки аминокaproновой кислоты, кокарбоксилазы гидрохлорида, амиксина и гидазепама в микроволновом поле. Показано, что продолжительность процесса сушки может быть уменьшена в 3- 10 раз по сравнению с термической сушкой, что позволит значительно уменьшить энергопотребление.

UDC 66.047.3.086.2

THE MICROWAVE DRYING OF MEDICINAL SUBSTANCES

V.I.Chuyeshov, N.A.Pinchukova, T.Yu.Vinnichenko, A.Yu.Voloshko, V.B.Moiseev, V.L.Samoylov, D.S.Sofronov, I.B.Stelmakh, O.V.Shishkin

The data obtained on the microwave drying of the aminocaproic acid, cocarboxylase hydrochloride, amixyne and hydazepam are given in this work. It has been shown that the duration of the microwave drying process can be reduced in 3-10 times comparing with the thermal drying. It allows decreasing considerably the power consumption.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 65:661.12

ФОРМУВАННЯ СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЛОГІСТИЧНИМИ ВИТРАТАМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

О.В.Посилкіна, Р.В.Сагайдак, О.О.Яремчук

Національний фармацевтичний університет

Розроблена класифікація логістичних витрат в умовах фармацевтичного виробництва. Запропонована нова концепція управління логістичними витратами на фармацевтичних підприємствах, спрямована на підвищення ефективності використання ресурсів і зниження собівартості лікарських засобів. Наведено алгоритм калькулювання логістичних витрат на підставі методу місій.

Актуальність формування на фармацевтичних підприємствах сучасної системи управління логістичними витратами обумовлена, у першу чергу, тим, що галузь виробляє продукцію високої соціальної значущості — лікарські засоби. Стратегічним напрямком розвитку фармацевтичної галузі України на сучасному етапі є виробництво якісних, безпечних і доступних за ціною лікарських засобів.

Досягнення цієї мети без впровадження на підприємствах фармацевтичної галузі логістичної системи управління неможливе. Саме логістика як сучасна організаційно-управлінська система спрямована на досягнення оптимального балансу між витратами (ресурсами) і рівнем якості обслуговування споживачів.

Однією з найважливіших підсистем у логістичній системі управління фармацевтичними підприємствами є підсистема управління логістичними витратами.

Логістичні витрати — це витрати, пов'язані з виконанням логістичних операцій (розміщенням замовлень на постачання субстанцій і матеріалів, їх закупівлею, транспортуванням, розвантаженням, складуванням, зберіганням, обліком, відпуском зі складів субстанцій, матеріалів і лікарських засобів; внутрішньовиробничим транспортуванням, а також витратами на оплату відповідного персоналу, утримання обладнання, приміщень, їх амортизацію, передачу даних про замовлення, запаси, постачання та ін).

Класифікацію логістичних витрат в умовах фармацевтичного виробництва наведено у табл. 1.

На підставі проведеного аналізу виявлено, що сьогодні у структурі логістичних витрат на фармацевтичних підприємствах України найбільшу питому вагу мають транспортно-складські витрати, а також витрати на формування та зберігання запасів. Їх частота в середньому складає 60% від загального обсягу логістичних витрат.

Як показали проведені дослідження, сьогодні на фармацевтичних підприємствах використовуються різні методи управління логістичними витратами:

- метод запланованих витрат;
- метод управління витратами на підставі життєвого циклу лікарських засобів;
- метод управління витратами за місцями їх виникнення та ін.

Розвиток логістики обумовлює і зміну концепції управління логістичними витратами. В умовах ринкового середовища актуальним стає впровадження стратегічного підходу до управління логістичними витратами. Оптимізація витрат у межах цього підходу досягається завдяки формуванню п'яти зон ефективної логістичної взаємодії фармацевтичних підприємств:

- встановленню стійких, довгострокових, взаємовигідних відносин з постачальниками;
- встановленню стійких, довгострокових, взаємовигідних відносин із споживачами;
- раціоналізації логістичних бізнес-процесів у середині підрозділів і підприємства в цілому;
- забезпеченню спряженості і збалансованості функціональних сфер фармацевтичних підприємств (маркетинг, виробництво, фінанси, збут);
- забезпечення зв'язку між фармацевтичними підприємствами (виробниками, гуртовими фірмами, аптеками) в логістичному ланцюзі.

Крім того, в сучасних умовах потребують удосконалення облік і планування логістичних витрат.

Таблиця 1

Класифікація логістичних витрат в умовах фармацевтичного виробництва

Ознака класифікації	Види логістичних витрат
За результативністю	Продуктивні витрати — витрати на діяльність, спрямовану на створення додаткових цінностей, які хоче мати споживач та за які він готовий платити.
	Збиткові витрати — витрати на діяльність, яка не в змозі забезпечити результати (витрати на “бездіяльність”, на простій обладнання). При цьому перевитрати ресурсів можна скоротити шляхом виключення довгих і складних шляхів у процесі виконання замовлень споживачів; витрати на транспортування, обслуговування, енергію, буферні запаси, “відстеження” запасів і планування можна мінімізувати шляхом реорганізації матеріальних потоків у ланцюзі постачань.
За логістичними операціями	Витрати на здійснення логістичних операцій — це витрати на транспортування, оформлення замовлень, перевірку роботи співробітників, ведення обліку продукції.
	Витрати на контроль — витрати на заходи, спрямовані на запобігання небажаних результатів обслуговування споживачів.
За формою віднесення	Прямі витрати — витрати, які можуть бути безпосередньо віднесені на певну партію лікарських засобів або певне замовлення.
	Непрямі витрати — витрати, які можуть бути віднесені на певну партію лікарських засобів або певне замовлення тільки за допомогою виконання допоміжних розрахунків.
За залежністю від обсягу виробництва	Змінні витрати — витрати, які залежать від обсягу виробництва (замовлень, що виконуються). Це витрати на складування запасів, їх облік, відпуск зі складу та ін.
	Постійні витрати — витрати, які не залежать від зміни обсягу замовлень внутрішніх і зовнішніх споживачів (на транспортування, розміщення замовлення та ін.).
За ступенем повноти	Повні витрати — віднесена на визначений об’єкт (партію лікарських засобів, замовлення), загальна сума витрат, які залежать або не залежать від обсягу замовлень, що виконуються.
	Часткові витрати — витрати, що відносяться на визначений об’єкт (партію лікарських засобів, замовлення) за певними ознаками та залежать від обсягу виконуваних замовлень.
За часом	Фактичні витрати — витрати, що дійсно припадають на певний об’єкт у розглянутому періоді при фактичному обсязі виконуваних замовлень споживачів.
	Планові витрати — витрати, розраховані для визначеного логістичного об’єкту та певного періоду при визначених даних (програма обслуговування, обсяг замовлень споживачів і технології).
За нормативною ознакою	Номінальні витрати — добуток фактичного об’єму спожитих ресурсів у процесі виробництва і реалізації лікарських засобів, і планових цін на них.
	Нормальні витрати — середні витрати, що припадають на визначений об’єкт у розглянутому періоді при фактичному обсязі обслуговування.

Їх необхідно здійснювати не за функціональними принципами, а з орієнтацією на кінцевий результат, коли спочатку визначають обсяг і характер роботи логістичної системи, а потім обґрунтовують витрати, пов’язані з її виконанням [2, 6, 7].

Традиційні методи обліку, спрямовані на визначення витрат за функціональними сферами по вертикалі, не дозволяють виділити витрати, які виникають у ході здійснення наскрізного процесу, формувати інформацію про найбільш значущі витрати, а також про характеристику взаємодії між ними [6, 7]. При цьому обчислюються тільки витрати, пов’язані з виконанням окремих логістичних функцій.

Сучасний логістичний менеджмент передбачає поопераційний облік витрат на всьому шляху руху матеріального потоку. Наявність такої системи обліку дозволяє використовувати показник зміни суми витрат як критерій ефективності прийнятих рішень у сфері управління потоками [2, 6, 7].

Для логістики характерним є визначення “місії”, яка являє собою сукупність послідовних дій для рішення певного підприємницького завдання (наприклад, своєчасне забезпечення виробництва якісними субстанціями та матеріалами з визначеним рівнем витрат виготовлення та доведення необхідного товару за оптимальною ці-

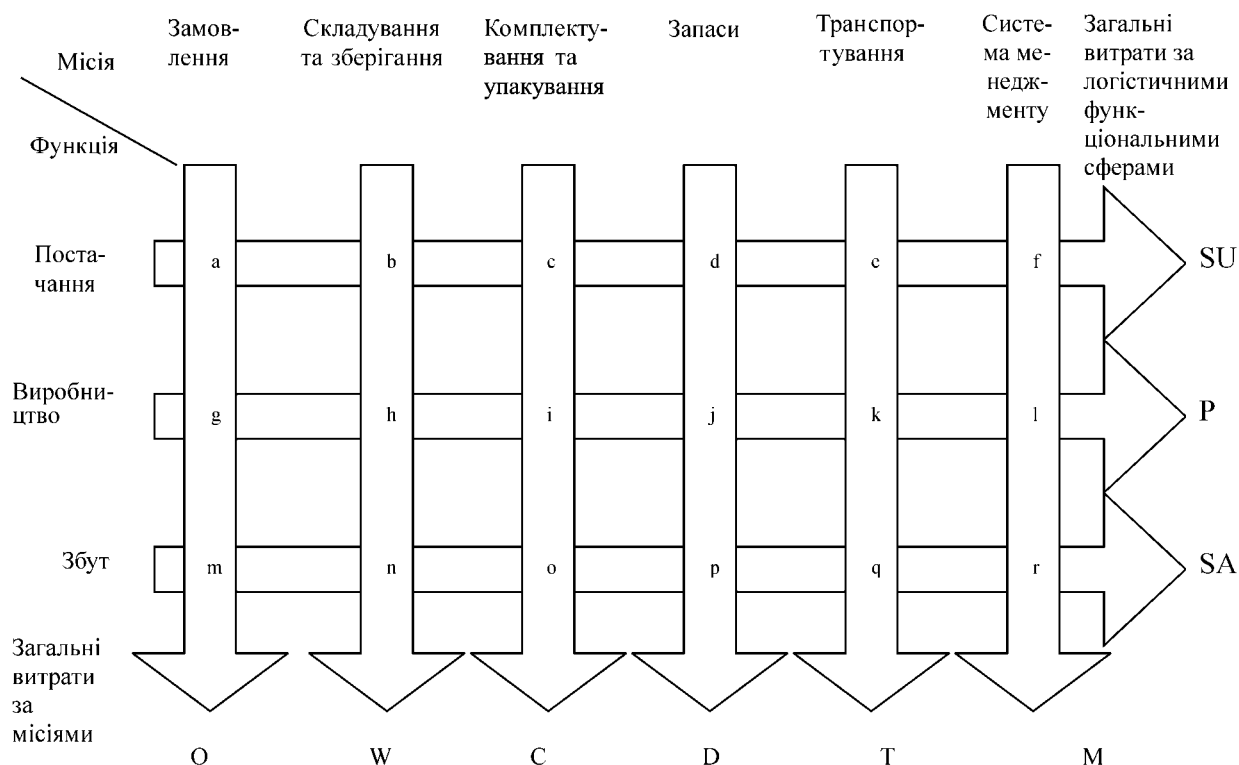


Рис. 1. Алгоритм калькулювання логістичних витрат на підставі методу місій.
Примітки: SU, P, SA — загальна сума витрат за кожної логістичною функцією;
a . . . r — сума витрат кожної місії за окремими логістичними функціями;
O . . . M — загальна сума витрат за кожної місією;
TLC — загальна сума логістичних витрат.

ною до певного клієнта у певній кількості і в необхідний час) [2, 3, 4, 6, 7].

Слід зазначити, що головною відзнакою визначення мети на підставі методу місій від традиційних методів планування є те, що місії “перетинають” основні логістичні функціональні сфери (логістичні функції) і визначають внесок, який кожна з підсистем вносить для досягнення загальної мети.

Запропонований авторами алгоритм калькулювання витрат на підставі методу місій в умовах фармацевтичного виробництва наведено на рис. 1.

Як видно з даних матриці, калькулювання витрат з використанням запропонованого підходу являє собою визначення, з одного боку, витрат на логістику відповідно до її цілей (“виходів”), а з іншого — витрат на виконання логістичних функцій (“входів”). При аналізі витрат за місіями враховуються не загальні витрати системи, а витрати, безпосередньо пов’язані з виконанням конкретної місії. При цьому важливу роль відіграє метод компромісів, сутність якого полягає в тому, що зміни витрат в кожній з логістичних підсистем порівнюють між собою та зі змінами загальних витрат. Це дає можливість досягати найбільш ефективного розподілу і використання ресурсів і витрат у логістичних системах фармацевтичного підприємства, що безпосередньо впливає на рівень собівартості лікарського засобу.

Послідовність формування логістичних витрат в умовах впровадження на фармацевтичних підприємствах методу місій наведено на рис. 2.

Проведені дослідження дозволили визначити головні напрямки зниження рівня логістичних витрат в умовах фармацевтичного виробництва (табл. 2):

- зниження витрат у процесі транспортування і складування субстанцій, матеріалів і готових лікарських засобів;
- зниження витрат у процесі закупівлі субстанцій і матеріалів;
- зниження витрат на обробку і оформлення замовлень;
- зниження витрат, пов’язаних з імібілізацією оборотних активів у запаси;
- стимулювання прискорення розрахунків з боку споживачів;
- підвищення обсягів продажу завдяки покращенню якості лікарських засобів, якості обслуговування і диференціації сервісного обслуговування споживачів.

Досягнення розглянутих завдань потребує реалізації таких заходів в умовах фармацевтичної галузі:

- впровадження сучасних підходів і інструментів у процесі проектування і розробки логістичних систем фармацевтичного підприємства;
- впровадження систем управління ланцюгами постачання для забезпечення координації, син-

Таблиця 2

Матриця складових економії витрат у логістичній системі

Види ресурсів	Етапи логістичної системи				
	логістика закупівлі	логістика виробництва	логістика складування	логістика збуту	транспортна логістика
1	2	3	4	5	6
Матеріальні	Економія за рахунок використання прогресивних норм матеріалів		Економія за рахунок оптимізації запасів субстанцій, матеріалів і лікарських засобів	Економія за рахунок зниження витрат на зберігання лікарських засобів	Використання сучасних технологій забезпечення процесів перевезення, які відповідають міжнародним стандартам якості
	Економія за рахунок вибору оптимальних постачальників субстанцій і матеріалів	Економія за рахунок раціонального руху матеріальних потоків	Економія за рахунок скорочення поточних витрат на утримання запасів	Економія за рахунок вибору пріоритетних ринків збуту	Підвищення якості планування перевезень в умовах невизначеності
		Зниження витрат на виробництво за рахунок скорочення простоїв через відсутність матеріалів	Економія за рахунок скорочення витрат через відсутність запасів		
		Зниження витрат на виробництво лікарських засобів за рахунок скорочення простоїв обладнання	Економія за рахунок раціонального руху матеріальних потоків		
Фінансові	Економія за рахунок зниження іммобілізації фінансових ресурсів у запаси				
	Скорочення обсягу оборотного капіталу за рахунок прискорення руху грошового потоку				
	Економія за рахунок зниження іммобілізації оборотних засобів у виробничі запаси	Економія за рахунок оптимізації виробничої програми	Скорочення витрат внаслідок оптимізації руху запасів на складах	Скорочення витрат, обумовлених порушеннями умов постачання	Зниження позавиробничих витрат у процесі транспортування та зростання ефективності транспортних операцій
				Скорочення розмірів запасів готових лікарських засобів за рахунок впровадження системи знижок	Скорочення витрат у процесі транспортування шляхом підвищення рівня правового регулювання транспортних умов у договорі куплі-продажу, а також шляхом страхування вантажів
				Економія за рахунок оптимізації розмірів дебіторської заборгованості	
Інформаційні	Скорочення часу на обробку замовлення				
	Скорочення часу за рахунок об'єднання структурних підрозділів в єдину інформаційну систему і підвищення узгодженості їх дій				
	Скорочення витрат за рахунок ритмічної організації постачань	Скорочення витрат за рахунок ритмічної організації виробництва	Скорочення витрат за рахунок ритмічної організації процесу складування	Скорочення витрат за рахунок ритмічної організації збуту	Скорочення витрат за рахунок ритмічної доставки та обробки документів

1	2	3	4	5	6
Трудові	Економія за рахунок скорочення часу на оформлення договорів на закупівлю		Скорочення витрат на переналаджування обладнання, організацію ритмічного руху матеріальних потоків, мінімізацію кількості допоміжного персоналу	Скорочення витрат за рахунок оптимізації вибору споживачів, скорочення часу на оформлення замовлень	Скорочення витрат за рахунок чіткої маршрутизації автомобільних перевезень

хронізації, гнучкості та оперативності управління потоками як на окремих фармацевтичних підприємствах, так і в межах фармацевтичної галузі, взаємовигідного функціонування ланок логістичного ланцюга і досягнення загальнопотокової ефективності;

- формування і підтримка фармвиробниками взаємовигідних стабільних довготривалих зв'язків з постачальниками і покупцями;
- введення у практику переговорів з постачальниками та покупцями щодо встановлення більш обґрунтованих відпускних і роздрібних цін та торговельних надбавок;
- розвиток горизонтальної інтеграції з постачальниками та споживачами для забезпечення контролю над загальними витратами;
- проведення програм розвитку бізнесу для клієнтів, семінарів для дилерів;
- пошук якісних, але більш дешевих замінників ресурсів;

- компенсація росту витрат в одній ланці логістичної системи за рахунок скорочення витрат в іншій;
- підвищення коефіцієнта завантаження транспорту;
- поширення обміну інформацією між фармацевтичними підприємствами, які знаходяться в ділових відносинах, з метою раціоналізації вантажних перевезень, зменшення коливань в обсягах вантажів і зменшення витрат фізичного розподілу за рахунок збільшення масштабів перевезень;
- удосконалення організації експедування та митного оформлення вантажів;
- поширення практики логістичного аутсорингу;
- розробка і впровадження методичних і нормативних матеріалів з логістики для певних підрозділів, служб фармацевтичних підприємств;
- удосконалення методів обліку логістичних витрат і форм звітності;

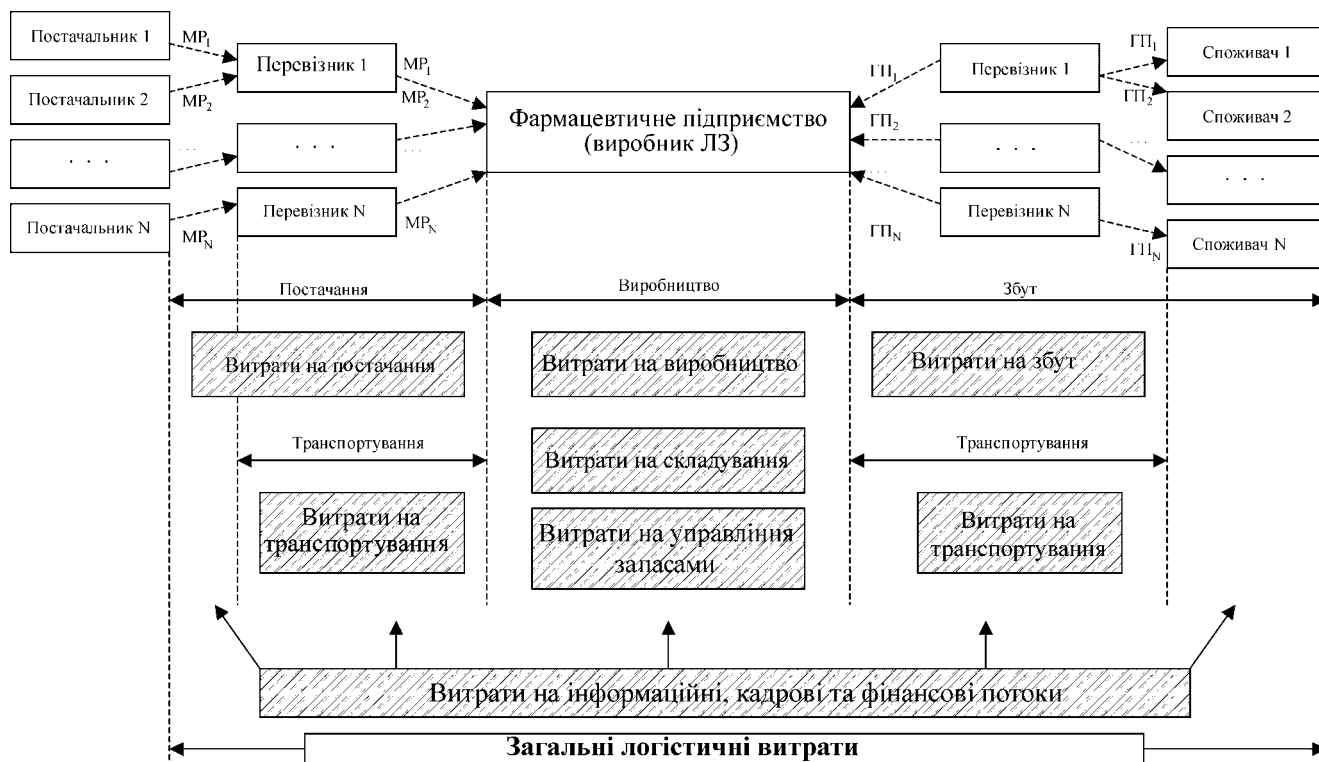


Рис. 2. Послідовність формування логістичних витрат в умовах впровадження методу місій
Примітки: ГП — готова продукція; МР — матеріальні ресурси.

- підвищення ефективності діяльності складів за рахунок удосконалення їх планування та обладнання складських приміщень з урахуванням вимог Належної виробничої практики GMP; оптимізації процесів вантажопереробки і автоматизації діяльності складів;
 - оптимізація середніх витрат на збереження запасів;
 - впровадження сучасних інформаційно-комунікаційних технологій обслуговування клієнтів тощо.
- ВИСНОВКИ**

1. Вивчення досвіду провідних західних і вітчизняних фармацевтичних компаній свідчить, що саме впровадження логістичних методів регулювання витрат забезпечує зміну структури і динаміки цих витрат у бік їх скорочення. Це є

важливим резервом зниження собівартості лікарських засобів у сучасних умовах господарювання.

2. Впровадження і розвиток логістичних систем управління на фармацевтичних підприємствах потребує орієнтації на нові концепції управління логістичними витратами. Проведені дослідження дозволили рекомендувати на сучасному етапі їх розвитку концепцію, що об'єднує стратегічний підхід до управління витратами і метод місій. Саме їх впровадження сприятиме найбільш ефективному розподілу і використанню ресурсів і витрат у логістичних системах фармацевтичного підприємства.

3. Запропонована система заходів, спрямованих на оптимізацію логістичних витрат на фармацевтичних підприємствах.

ЛІТЕРАТУРА

1. ГНД 01.001.98 GMP. Належна виробнича практика GMP. — К.: Держкоммедбіопром, 1998. — 126 с.
2. Захаров К.В., Бочарников В.П., Липовский В.В. и др. Логистика, эффективность и риски внешнеэкономических операций. — К.: Ольга, Ника-Центр, 2004. — 260 с.
3. Логистика: Учеб. / Под ред. Б.А.Аникина. — М.: ИНФРА-М, 2004. — 326 с.
4. Мартин Кристофер, Хелен, Пэк. Маркетинговая логистика. — М.: Изд. дом "Технология", 2005. — 200 с.
5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Н.А.Ляпунова, В.А.Загорий, В.П.Георгиевский, Е.П.Безуглая. — К.: МОРИОН, 1999. — 896 с.
6. Посылкина О.В., Сагайдак Р.В., Громовик Б.П. Фармацевтична логістика: Моногр. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 320 с.
7. Сергеев В.И. Логистика в бизнесе: Учебн. — М.: ИНФРА-М, 2001. — 608 с.
8. Adam E.E., Ebert J.R. Production and Operations Management: Concepts, Models and Behavior. 5th Ed. — New York: Prentice Hall Englewood Cliffs, 2000. — 148 p.
9. Ballow R.H. Basic Business Logistics. — L., 1997. — 438 p.
10. Bowersox D.J., Closs D.J. Logistical Management. — New York, 1999. — 730 p.
11. Fisher M.L. // Harvard Business Review. — 1997. — March-April. — P. 23-32.
12. Hammer M., Champy J. Re-engineering the Corporation: A Manifesto for Business Revolution. — London: NicholasBrefley Publishing, 1993. — 185 p.
13. Logistik — Controlling: Aufgaben und Instrumente. Wingefeld // Contr. Mag. — 1999. — №6. — P. 301-305.
14. Pfohl H. Ch. Logistiksysteme: betriebswirtschaftliche Grundlagen. — Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, Springer, 2000. — 324 p.

УДК 65:661.12

ФОРМИРОВАНИЕ СОВРЕМЕННОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ЛОГИСТИЧЕСКИМИ ЗАТРАТАМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

О.В.Посылкина, Р.В.Сагайдак, А.А.Яремчук

Разработана классификация логистических затрат в условиях фармацевтического производства. Предложена новая концепция управления логистическими затратами на фармацевтических предприятиях, направленная на повышение эффективности использования ресурсов и снижение себестоимости лекарственных средств. Приведен алгоритм калькулирования логистических затрат на основе метода миссий.

UDC 65:661.12

THE FORMATION OF A MODERN MANAGEMENT SYSTEM OF THE LOGISTICS EXPENSES IN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

O.V.Posylkina, R.V.Sagaydak, A.A.Yaremchuk

The classification of the logistics expenses in the conditions of the pharmaceutical enterprise has been developed. The new concept of the logistics expenses management at the pharmaceutical enterprises, which is directed to the increase of the efficiency of using the resources and the decrease of the drug cost, has been offered. The algorithm of calculation for the logistical expenses on the basis of the emission method has been given.

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

УДК 615.2:339.138

СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

З.М.Мнушко, І.В.Тіманюк

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження у напрямку визначення проблеми доступності лікарських засобів і знаходження факторів, що впливають на неї. Доступність лікарських засобів розглядається як система, що має внутрішню структуру, а також ієрархію окремих елементів. Обґрунтована необхідність розподілу системи забезпечення доступності ліків на три рівні: державний, рівень регіону і окремого підприємства. Трирівнева система забезпечення доступності лікарських засобів описана на прикладі протигрибкових препаратів.

Фармацевтичний ринок — багатогранне явище зі складною структурою, що підпорядковується закону попиту та пропозиції, але, незважаючи на те, що ринок лікарських засобів уже насичений, постійно обговорюються питання обмежених можливостей у лікуванні амбулаторних і стаціонарних хворих, пов'язаних з низьким рівнем доходів більшості населення і неадекватним бюджетним фінансуванням лікувальних закладів. Проблема ускладнюється ще й тим, що фармацевтичний сектор працює в ринкових умовах, а державна система охорони здоров'я функціонує як гарант “безоплатної” медичної допомоги. Ці фактори призвели до того, що лікарські засоби для більшості населення стали недоступними. Розвиток національної фармацевтичної індустрії потребує корегування відповідно до скорочення бюджетного фінансування, неефективного використання лікарських засобів, зростання кількості інфекційних захворювань і захворювань системи кровообігу, збільшення резистентності до антибіотиків внаслідок нерационального лікування, виникнення епідемій, “хвороб бідності” і т. ін. Низька платоспроможність більшості громадян призводить до того, що лікарські засоби, особливо ті, що дорого коштують, для них стають недоступними. Таким чином, у центрі уваги громадськості є гармонізація соціальних та економічних інтересів населення, суб'єктів фармації та охорони здоров'я в цілому.

Фармація і медицина — це ті сектори зчеплені соціальних відносин, за розвитком яких можна судити, наскільки здорове суспільство в цілому.

Ситуація в цих секторах на місцях відома і багато в чому безрадісна. Проблема доступності медичної допомоги, у тому числі і лікарських засобів (показник споживання яких в Україні — 22,6 долари на душу населення — один з найнижчих в Європі) для переважної більшості мешканців — справді найактуальніша.

Проблемою доступності лікарських засобів займається досить вузьке коло вчених, більшість з яких розробляє компенсаторні механізми відшкодування коштів, витрачених на лікування [5, 9, 11, 12, 15, 16].

Метою даної роботи стало визначення безпосередньо проблеми доступності лікарських засобів, знаходження факторів, що впливають на доступність, починаючи з державного рівня і закінчуючи рівнем аптеки і репрезентування доступності лікарських засобів як певної системи.

Доступність лікарських засобів можна розглядати як систему, що має внутрішню структуру, а також ієрархію окремих елементів. Виходячи з цього, в основу вивчення маркетингової доступності повинен бути покладений системний підхід.

Для дослідження використані різні джерела інформації: фінансова і статистична звітність фармацевтичних підприємств, дані про збут лікарських засобів (ЛЗ), дані попередніх досліджень, методи досліджень: опитування, спостереження, математичний, графічний, логічний аналіз. Обробка даних здійснювалася за допомогою прикладної програми Microsoft Excel.

Більшість населення, а також деякі фахівці під терміном “доступність” лікарських засобів розуміють лише можливість придбання лікарського засобу за низькою (або доступною) ціною [2, 3, 10, 13, 14], у той час як поняття доступності набагато ширше.

Згідно з трактуванням ВООЗ поняття “доступність лікарських засобів” розглядається у двох аспектах: фізична доступність (пропонування споживачам якісних, ефективних і безпечних лікарських засобів) — власне виробництво, імпорт і система реалізації, в першу чергу, через аптечну мережу; економічна доступність — з одного боку, містить систему державного фінансування за кош-

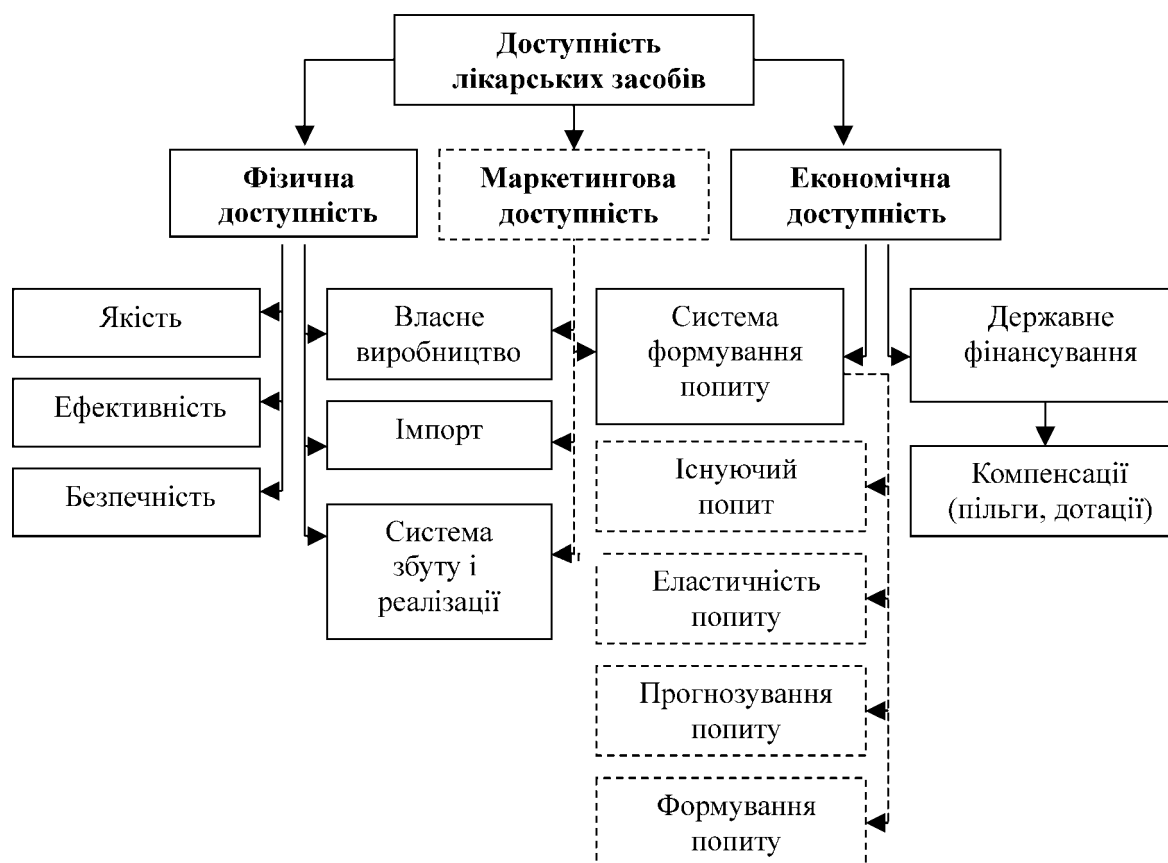


Рис. 1. Складові доступності лікарських засобів.

тами компенсації хворому, з іншого — систему формування попиту на лікарські засоби (рис. 1) [8]. Ця структура нами доповнена маркетинговою доступністю, яка об'єднує і досліджує системи збуту, реалізації, попиту, імпорту, а також власне виробництво. На підставі досліджень маркетингової доступності можна скласти прогноз зміни доступності лікарських засобів на найближчі роки.

За висновками ВООЗ, доступність медичних послуг визначається доступністю лікарських засобів. Вважається, що коли ліків немає, то система охорони здоров'я навряд чи може бути корисною. Доступність, у свою чергу, поділяється на дві частини: фізичну (це те, що пропонується споживачеві) та економічну (те, що він у змозі купити). Фізична доступність забезпечується досить широким вибором ліків: на сьогодні в Україні зареєстровано понад 14,5 тисяч найменувань лікарських засобів.

Проте відносно економічної доступності ситуація дуже й дуже не проста (державі оплачує лише 15% ліків, включаючи препарати для пільгового контингенту — хворих на діабет, туберкульоз, СНІД, онкозахворювання) [2]. Від вирішення цієї важкої проблеми буде залежати подальша робота системи забезпечення населення лікарськими засобами. Серед основних проблем доступності — безсистемність і фрагментарність спроб, що застосовуються для вирішення окремих питань забез-

печення населення лікарськими засобами. Спрямовання зусиль на одну складову при існуванні комплексу проблем не приводить до очікуваного результату. За цих умов необхідно визначити систему, що забезпечує доступність, і сконцентрувати обмежені фінансові та інші ресурси держави на пріоритетних напрямках.

Система забезпечення доступності лікарських засобів формується на трьох основних рівнях: державному, рівні регіону і окремого підприємства.

Вищий і головний рівень — державний, саме на цьому рівні починається “формування доступності”, тут регулюється і фізична і економічна доступність. Держава повинна гарантувати споживачеві якість, ефективність і безпечність лікарських засобів. Це можливо здійснити шляхом регулювання всієї фармацевтичної діяльності, реєстрації лікарських засобів, надання державних дотацій, підготовки і розподілу кваліфікованих кадрів.

Одна з основних умов забезпечення доступності лікарських засобів на державному рівні — регулювання реєстрації лікарських засобів. За умов, коли кількість важко виліковуваних нозологій стрімко зростає, а вітчизняний виробник не в змозі задовольнити потреби покупця, доцільним є введення на територію України імпорتنих лікарських засобів. З одного боку, реєстрація імпорتنих лікарських засобів може обмежувати вітчизняного

виробника, проте з другого боку — забезпечувати паралельний імпорту [2]. Паралельний імпорту може стати привабливою альтернативою у випадку, якщо один і той же продукт продається на різних ринках за різною ціною. Наприклад, результати аналізу цін, проведеного HAI (Health Action International — Міжнародною організацією активістів охорони здоров'я), свідчать про те, що ацикловір 800 мг компанії "GlaxoSmithKline" в Малайзії коштує 316 доларів США, в Індії — 89. Більш низька ціна препарату в Індії обумовлена тим, що в цій країні здійснюється маркетинг дженеричних версій ацикловіру. Ціни на амоксицилін компанії "GlaxoSmithKline" відрізняються залежно від країни, в якій здійснюється маркетинг препарату — 6 доларів США за упаковку в Пакистані, 13 — у Канаді, 8 — у Новій Зеландії, 25 — на Філіпінах, 22 — в Малайзії, 14 — в Індонезії. В паралельному імпорту лікарських засобів зацікавлені країни, які розвиваються, і держави з перехідною економікою. Крім того, багато країн Європи, здійснюючи стратегію зниження вартості лікарських засобів у країнах, що розвиваються, мають зиск із паралельної торгівлі [2]. Поява на фармацевтичному ринку України дженериків від різних світових виробників вплине на доступність лікарських засобів.

Оскільки понад 70% фармацевтичного ринку припадає на зарубіжні лікарські засоби, Уряд прийняв постанову [7], яка надає значні пільги при створенні спільних підприємств на території України. Передбачено, що інофірми постачають препарати у вигляді готових лікарських форм у масі (in bulk), а на наших заводах їх будуть фасувати і пакувати на рівні світових стандартів. Вважалося, що таким чином можна залучити до співробітництва іноземні фармацевтичні компанії з високою світовою репутацією. Це дозволило б суттєво здешевити імпортовану продукцію, створити додаткові робочі місця, поповнити бюджет податковим відрахуванням. Але витрати, пов'язані з потрібною процедурою реєстрації в Україні (спочатку готового препарату — на інофірму, потім у вигляді in bulk — на інофірму, а вже потім на фасування спільно виробленого препарату), себе не виправдовують [1, 2, 6].

За управлінськими структурами державного рівня повинна зберігатися відповідальність за контроль якості. У зв'язку з різким зростанням кількості фальсифікованих лікарських засобів потрібен жорсткий контроль лікарських препаратів з використанням сучасного обладнання і методик, що дасть можливість скоротити кількість фальсифікатів.

Державне фінансування сфери охорони здоров'я постійно змінюється, несучи за собою як позитивні, так і негативні переми. За умов ринкової системи забезпечення лікарськими препаратами

ми спостерігається постійне скорочення бюджетного фінансування системи охорони здоров'я, що не може не впливати на адекватність медикamentозного лікування. Проведені нами дослідження [4] свідчать про те, що ціна лікарського засобу залишається одним із найбільш вагомих критеріїв при виборі покупцем лікарського засобу. Ціна препарату в умовах ринкової економіки, з одного боку, повинна забезпечувати нормальні умови функціонування і розвитку фармацевтичної промисловості і товаропровідної мережі, з іншого — розмір ціни формує доступність ліків для населення. Слід зазначити, що в ціні лікарських засобів переплітаються і перетинаються економічні інтереси всіх суб'єктів фармацевтичного ринку (виробників, оптовиків, аптек і, звичайно ж, споживачів ліків), а також бюджетів усіх рівнів. У цьому зв'язку регулювання і контроль за цінами на лікарські засоби залишається найважливішим фактором забезпечення доступності з позиції державного рівня.

Регіональний рівень — другий у системі забезпечення доступності лікарських засобів. На рівні регіонів України повинен здійснюватися контроль якості лікарських засобів, розроблятися стандарти лікування та формуляри, здійснюватися контроль цін на основні лікарські засоби, регіональне забезпечення потреби в лікарських засобах, що сприятиме ефективній діяльності оптових фірм; необхідно здійснювати моніторинг призначень лікарських засобів і дистрибуцію.

Регіони України надто відрізняються один від одного, починаючи від територіального розташування і закінчуючи економічними можливостями. В одних регіонах преvalюють серцево-судинні захворювання, в інших — хронічні респіраторні захворювання, що пов'язано з екологічними, демографічними, економічними та іншими факторами. Тому для забезпечення доступності лікарських засобів до уваги слід брати саме регіональний рівень.

У проблемі доступності ліків є ще один аспект. Національний перелік основних лікарських засобів підлягає загальному обговоренню, а процедура його формування має бути прозорою. Цей перелік рекомендується використовувати при розробленні стандартів лікування, виходячи з принципів фармакоeкономіки: перевага надається лікам, що характеризуються найбільш високим співвідношенням "ефективність — вартість лікування". Розробка стандартів лікування повинна відбуватися на рівні регіонів з урахуванням їх особливостей і при постійному моніторингу призначень і рівня цін лікарських засобів. Систематичний моніторинг забезпечення населення України лікарськими засобами припускає оцінку доступності ліків у результаті порівняння показників потреби в них за основними нозологіями захворювань з фактичним споживанням. Здійснення

повсюдного обліку захворюваності, проведення опитувань споживачів і фахівців-експертів, аналіз тенденцій споживання дасть можливість віднайти лікарські засоби, на які є характерний високий попит, і скласти прогноз на майбутнє.

З урахуванням того, який значною мірою не-виправдано затратною є система збуту і реалізації лікарських засобів, на регіональному рівні потребує уваги раціональне розміщення аптек, скорочення ланцюга доставки лікарського засобу від виробника до кінцевого споживача; в окремих випадках у такому ланцюгу є наявними до п'яти оптових фірм, що значно підвищує кінцеву ціну товару.

Не менш важливий рівень, що забезпечує доступність лікарських засобів, — рівень підприємств. У свою чергу, цей рівень можна розділити на виробничий і аптечний. Для забезпечення доступності на рівні виробника необхідно здійснювати раціональне управління виробничою програмою, введення нових ефективних технологій, управління збутом, просуванням своєї продукції та формуванням цін.

На рівні аптек повинна здійснюватися грамотна цінова політика, визначатися потреба і попит на лікарські засоби, формування асортименту товару, здійснюватися використання мерчандайзингу, фармацевтичної оцінки і додаткових послуг аптеки. Доступність лікарських засобів на рівні аптечного підприємства обумовлена балансом попиту і пропозиції певних лікарських засобів. Вона може бути визначена як співвідношення кількості лікарських засобів, які покупець може придбати в аптечному закладі або які можна замовити в ньому, до всіх потрібних споживачеві лікарських засобів. Іншими словами, оцінку цього показника можна провести за визначенням стабільності асортименту, тобто постійної наявності відповідного товару в асортименті.

Коефіцієнт стабільності асортименту (K_c) за певний період часу розраховується за формулою:

$$K_c = 1 - \frac{O_1 + O_2 + \dots + O_n}{n \times a},$$

де: O_1 — кількість відсутніх препаратів на момент перевірки;

n — кількість перевірок;

a — асортиментний перелік (кількість) наявних (зареєстрованих) на ринку лікарських препаратів.

Власникам аптечних закладів також необхідно приділяти увагу мерчандайзингу: грамотна реклама в місцях продажу значно збільшує обсяг продаж, якщо власники переслідують не лише власний зиск, і сприяє доступності лікарських засобів.

Якщо підсумувати все вищеописане, то структура системи забезпечення населення України доступними лікарськими засобами буде мати вигляд, як це показано на рис. 2.

Існуючий рівень доступності лікарських засобів подаємо на прикладі протигрибкових препаратів. Вибір саме цієї групи пов'язаний з різким зростанням кількості захворювань і характером перебігу хвороб. Якщо простежити формування доступності на цю лікарську групу, то вона починається з державного рівня. Держава регулює реєстрацію протигрибкових засобів, однак в Україні зареєстровано 47 протигрибкових діючих речовин, хоча всього на світовому фармацевтичному ринку їх 86. Реєстрація нових діючих речовин дасть можливість вітчизняним виробникам випустити нові дженеричні препарати, що побічно підтримає вітчизняного виробника. Проте головною метою стане надання покупцеві більш широкого асортименту як імпортих, так і вітчизняних протигрибкових лікарських засобів, що збільшить їх доступність.

У випадку з протигрибковими лікарськими засобами споживач потрапляє у замкнуте коло: немає грошей, хворий тягне час з лікуванням до останнього моменту, купуючи при цьому дешеві малоефективні препарати. Внаслідок таких дій грибовий збудник виявляє резистентність до лікування, і хворий, як наслідок, у кращому разі поповнює ряди "хроніків", які потребують збільшення затрат на лікування. Проведені нами дослідження свідчать про високу ціну лікарських засобів даної фармакологічної групи — в середньому ціна протигрибкового лікарського засобу складає 33 грн. За умов низької платоспроможності населення України ця проблема повинна регулюватися на державному рівні, зокрема, шляхом уведення деяких протигрибкових лікарських засобів до переліку основних.

Подальше формування доступності протигрибкових лікарських засобів відбувається вже на регіональному рівні. Передовим напрямком на цьому рівні є розроблення стандартів лікування та формулярів. Формулярна система передбачає, що для лікування певного захворювання пропонується перелік лікарських засобів, сформований, виходячи з чотирьох критеріїв з урахуванням рекомендацій ВООЗ: ефективність, безпечність, перспективність і наявність в аптеці. Для цього необхідно проводити ретельний моніторинг захворюваності та лікарських призначень. Кожний регіон України має свою карту захворюваності. Зокрема, за рівнем захворювання на мікроспорію (грибкова інфекція) перше місце, за нашими дослідженнями, посідає Одеська область — 71,1 випадок на 100 осіб, останнє місце — Херсонська область — 9,6 на 100 осіб. Мікроспорія — це захворювання, на яке хворіють діти, у дорослих вона зустрічається дуже рідко, але Одеський регіон не виділяється великою кількістю населення і тенденцією до збільшення народжуваності. Тому зростання кількості випадків мікроспорії може

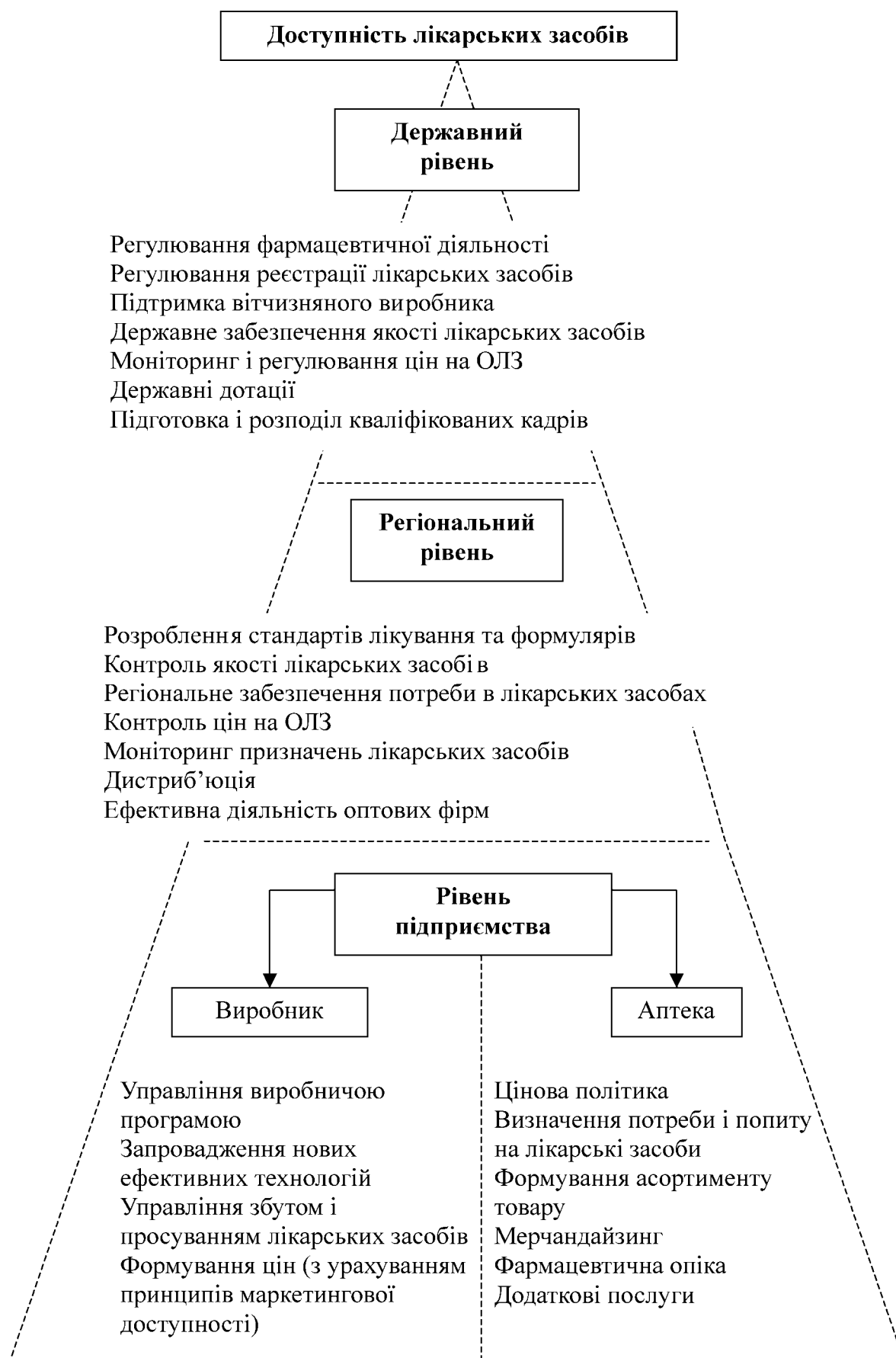


Рис. 2. Система забезпечення доступності лікарських засобів.

бути викликане значним погіршенням екології. У той же час моніторинг лікарських призначень свідчить, що більшість лікарів при діагнозі “мікро-спорія” призначає гризеофульвін (хоча це далеко не найефективніший протигрибковий препарат). Виходячи з цього, формуляр для лікування мікро-спорії має вмішувати гризеофульвін (або його аналоги) і супутні лікарські засоби, вітаміни тощо.

На рівні аптеки, крім наявності в аптечному закладі широкого асортименту протигрибкових лікарських засобів, слід враховувати й інші фактори. Головним вважається своєчасне отримання висококваліфікованої фармацевтичної допомоги, адекватної потреби. При дотриманні умови, що особливі витрати споживача на придбання лікарського засобу не повинні бути непосильним тягарем для сімейного чи особистого бюджету і тим більше бути причиною відмови від лікування. Необхідно також сконцентрувати увагу і на фармацевтичній оцінці: правильний підхід до покупця не тільки дасть можливість отримання прибутку, але й налаштує хворого на швидке і якісне лікування захворювання.

Ще одна умова забезпечення доступності протигрибкових лікарських засобів на рівні аптеки — надання послуг замовлення лікарського засобу. Як було зазначено вище, більшість протигрибкових лікарських засобів має високу ціну, але й за умови, коли споживач готовий заплатити високу суму за препарат, він не завжди може його знайти. Система замовлення ліквідує цю проблему, роблячи лікарський засіб доступним.

Доступність протигрибкових лікарських засобів забезпечується шляхом їх доцільного відбору, раціонального призначення та використання, а також шляхом закупівлі ліків за бюджетні кошти їх виробництва, фізичної доступності, економічних аспектів лікарського забезпечення та ціноутворення. Забезпечення якості лікарських препаратів повинно здійснюватися через законодав-

ство і регулювання реєстрації протигрибкових лікарських засобів, інспектування і контроль їх якості, ліцензування фармацевтичної діяльності, реклами і просування лікарських засобів. Раціональне використання лікарських препаратів повинно здійснюватися шляхом запровадження стандартів лікування найбільш поширених захворювань на підставі медичного доведення, проведення постійного моніторингу практики призначення протигрибкових лікарських засобів і створення формулярів.

ВИСНОВКИ

1. Установлені основні складові доступності лікарських засобів і виділені фактори, які її визначають.

2. Запропоновано розділення забезпечення доступності на три основні рівні: державний, рівень регіону і рівень фармацевтичної організації.

3. Показано, що на державному рівні при забезпеченні доступності доцільно приділяти увагу регулюванню фармацевтичної діяльності та реєстрації лікарських засобів, підтримці вітчизняного виробника, державному визначенню якості лікарських засобів, моніторингу і регулюванню цін на ОЛЗ і т. ін.

4. Показано, що регіональний рівень потребує посилення контролю якості лікарських засобів, введення стандартів лікування і формулярів, посилення контролю цін на лікарські засоби, проведення моніторингу лікарських призначень тощо.

5. Установлено, що на рівні аптек значну увагу необхідно приділяти формуванню асортименту лікарських засобів, ціновій політиці, мерчандайзингу, фармацевтичній опіці та додатковим послугам. На виробничому рівні — введенню нових технологій, управлінню збутом, просуванню своєї продукції та формуванню цін. У цілому вирішення проблеми забезпечення доступності лікарських засобів повинно здійснюватися на базі ефективно працюючих відповідних нормативних документів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галковская Т. // *Зеркало недели*. — 2002. — №15 (390). — С. 7-8.
2. *Еженедельник Аптека*. — 2006. — №3 (524). — С. 4-5.
3. Лин А., Саакян С., Терещенко А. // *Практика/Трибуна*. — 2004. — №19 (218). — С. 12-14.
4. Мнушко З.М., Тіманюк І. В. // *Вісник фармації*. — №1 (41). — 2005. — С. 57-60.
5. Подколзина М.В., Немченко А.С. // *Провизор*. — 2000. — №6. — С. 20-22.
6. Подолян Л. // *Зеркало недели*. — 1999. — №37 (258). — С. 8-9.
7. Приказ МЗ Украины №426 от 26.08.2005 г. “Об утверждении порядка проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы материалов на протяжении действия регистрационного свидетельства”.
8. Суржик Л. // *Зеркало недели*. — 2003. — №15 (440). — С. 4-5.
9. Cassady C., Starfield B., Hurtado M. et al. // *Pediatrics*. — 2000. — Vol. 105, №14. — P. 998.
10. *Chemical & Engineering News*. — June 2, 2003. — Vol. 81, №22, CENEAR 81 22. — P. 11.
11. General Account Office, “Prescription Drugs: Oxycontin Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem”. GAO-04-110 (Washington, DC: Government Printing Office, December 2003). — P. 32.
12. *Journal of Paine & Symptom Management*. — 2005. — Vol. 30, №4. — P. 299.

13. "Prescription Monitoring Programs: Current Practices and Consideration of Their Effectiveness", Abt Associates, Presented to the National Institute of Justice Annual Conference on Criminal Justice Research & Evaluation, Washington, DC, July 2005.
14. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services, Office of Applied Studies, 2005). — P. 1.
15. The New York Times. — Wednesday, September 27, 2006.
16. WHO Task Force on Health Economic, Drugs and Health Sector Reform. — Geneva, December, 1996.

УДК 615.2:339.138

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

З.Н.Мнушко, И.В.Тиманюк

Проведены исследования в направлении определения проблемы доступности лекарственных средств и нахождения факторов, которые влияют на доступность. Доступность лекарственных средств рассматривается как система, имеющая внутреннюю структуру, а также иерархию отдельных элементов. Обоснована необходимость деления системы обеспечения доступности лекарств на три уровня: государственный, уровень региона и отдельного предприятия. Трехуровневая система обеспечения доступности лекарственных средств представлена на примере противогрибковых препаратов.

UDC 615.2:339.138

DRUGS AVAILABILITY MAINTENANCE SYSTEM

Z.N.Mnushko, I.V.Timanyuk

The research in the field of determination of the problem of drugs availability and searching the factors influencing on the availability has been carried out. The drugs availability is considered as the system with the internal structure, as well as the hierarchy of the separate elements. The necessity of the division of the drugs availability system into three levels: state, regional and of the separate enterprise has been substantiated. The three-level system of the drugs availability is presented on the example of the antifungal drugs.

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

УДК 615.1: 331.103.3

ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ПОБУДОВИ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРАЦІ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

Л.В.Галій

Національний фармацевтичний університет

Окреслені теоретичні засади побудови системи організації праці спеціалістів фармації у сучасних умовах. Базуючись на системному підході, автор визначив, що складовими організації праці є організаційна, кадрова, мотиваційна та складова умови праці. Узагальнені принципи побудови системи організації праці: системності, ефективності, комплексності, конкретності, динамічності та задоволення працею. Запропоновано алгоритм проведення аналізу організації праці на підприємствах, заснований на обрахуванні системи аналітичних показників. Побудова системи організації праці на зазначених теоретичних положеннях сприятиме підвищенню ефективності використання кадрів та конкурентоспроможності фармацевтичних підприємств.

Ринкові умови, в яких працюють фармацевтичні підприємства, передбачають високі вимоги як до професійної діяльності і рівня підготовки фахівців, так і до загальної організації їх праці. З іншого боку, докорінні зміни у системі охорони здоров'я та лікарського забезпечення населення, що відбулися за останні десятиріччя, суттєво змінили характер і коло професійних обов'язків спеціалістів фармації, форми розподілу та кооперації їх праці, прийоми та методи роботи [3, 9]. Тому сьогодні особливо гостро постає питання підвищення ефективності використання фармацевтичних кадрів шляхом побудови науково обгрунтованої системи організації праці, що сприятиме підвищенню конкурентоспроможності підприємств.

Історично наукова організація праці як окремий напрямок теоретичних досліджень та практичних розробок була започаткована наприкінці XIX сторіччя. Були запроваджені загальні методи організації праці на науковій основі: раціоналізація трудових процесів, функціональне управління, ведення технологічної документації, організація відпочинку працівників, професійний відбір, диференційована система оплати праці. Окрім зазначеного були сформульовані завдання постійного дослідження елементів часу фахівців та встановлення для них норм і завдань (Ф.Тейлор) [4, 10].

Засновниками радянської науки організації праці та управління виробництвом за радянських часів були О.Гастев, П.Керженцев, М.Вітке, Ф.Дунаєвський, І.Бердянський та ін. Привертає увагу той факт, що найбільш високі темпи зростання промисловості в СРСР були досягнуті саме за часів запровадження та бурхливого розвитку досліджень з наукової організації праці (1922-1928 рр.) [10].

Розробкою наукових підходів до організації праці на фармацевтичних підприємствах займалися А.Тенцова, Р.Скулкова, К.Зверева, Л.Берг, Ю.Єфімченко та ін. Але більшість наукових рекомендацій з організації праці того часу була відхилена, бо саме за своєю суттю вони протистояли адміністративно-командним методам управління. За кордоном, навпаки, дослідження тривали упродовж всього сторіччя [11-15].

Останнім часом відроджується інтерес вітчизняних науковців та практиків до питань організації праці [2, 5, 6], разом з цим, останні публікації з вказаної тематики у фармації датуються вісімдесяти роками минулого сторіччя [1, 7, 8].

Метою нашої роботи стало обгрунтування теоретичних засад побудови сучасної системи організації праці спеціалістів фармації та створення алгоритму її аналізу.

Організацію праці на фармацевтичному підприємстві, на нашу думку, у сучасних умовах необхідно розглядати як сукупність складових: організаційної, кадрової, мотиваційної та складової умов праці (див. рис. 1).

Первинним елементом організаційної складової є види робіт. Це те підгрунття, яке визначає характер взаємодії між фахівцями та впливає на розташування і оснащення робочих місць. Побудова організаційної складової залежить від варіантів організаційних рішень.

Кадрова складова — невід'ємна частина організації праці, що визначає місто фахівця на підприємстві. В її рамках здійснюється відбір та підвищення кваліфікації кадрів, оптимальне використання їх за посадами.

Мотиваційна складова сприяє підвищенню ефективності праці, враховуючи потреби, інтереси фа-

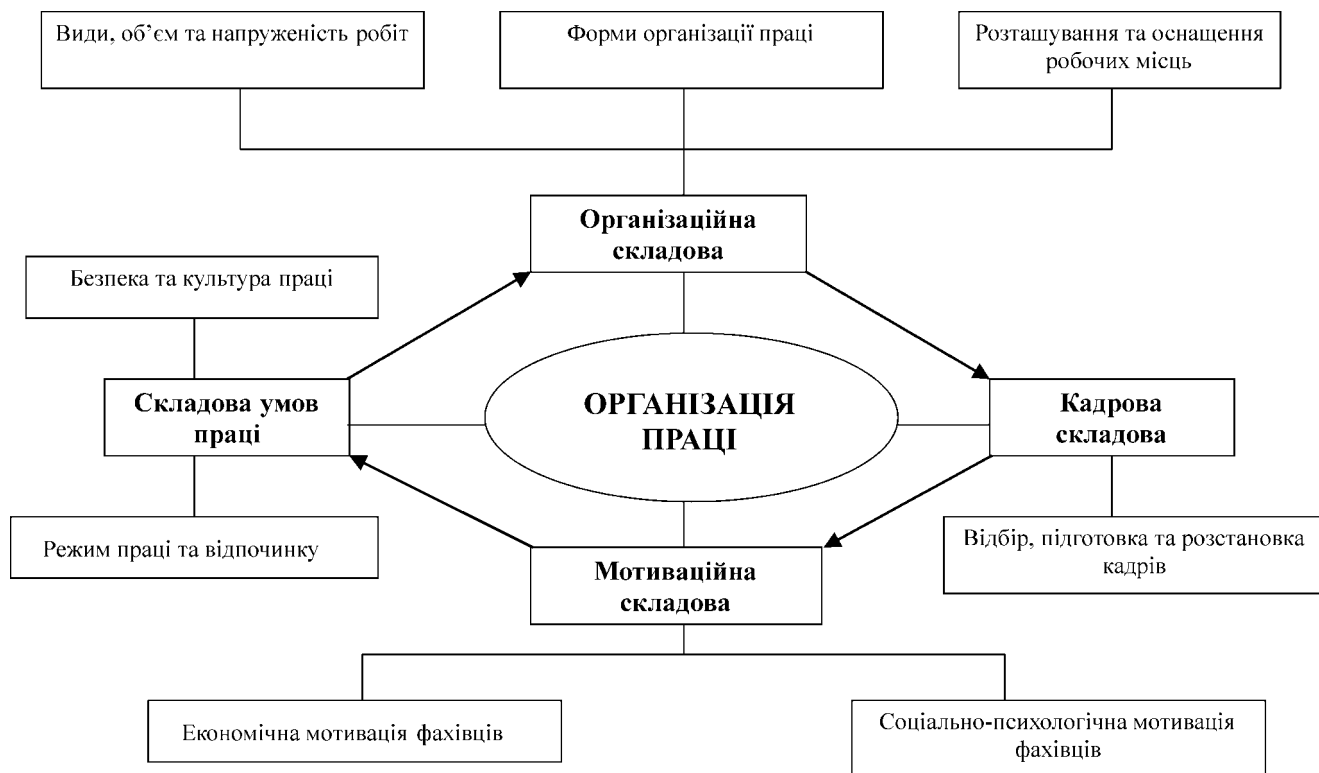


Рис. 1. Система організації праці на фармацевтичному підприємстві.

хівців та установи. Окремо доцільно виділити економічну та соціально-психологічну мотивацію.

Складова умов праці відповідає за забезпечення здоров'я та комфорту фахівців при здійсненні трудового процесу, її елементами є безпека та культура праці, режим праці і відпочинку.

Усі визначені складові взаємопов'язані та взаємозалежать одна від однієї. Вважаємо, що лише системний підхід до організації праці на підприємстві дозволить виявити значні резерви ефективного використання фармацевтичних кадрів на сучасному етапі розвитку галузі.

Таким чином, організацію праці необхідно розглядати як систему заходів, що забезпечує раціональне використання кадрового складу підприємства, відбір, підготовку та розстановку працівників, розділення, кооперацію, нормування та стимулювання праці, організацію та обслуговування робочих місць, створення сприятливих умов праці з метою досягнення найбільш корисного ефекту від трудової діяльності.

Принцип системності, зазначений нами вище, не єдиний принцип побудови сучасної організації праці на фармацевтичних підприємствах. Як вважають фахівці [5], її необхідно будувати на підставі принципів, які спираються на фундаментальні положення економічної теорії та соціології. Визначальними з них є ефективність, комплексність, конкретність, динамічність та задоволення працею.

Принцип ефективності зумовлює необхідність встановлення такої організації праці, коли бажані економічні результати досягаються за рахунок мінімізації трудових, матеріальних та інших видів витрат.

Принцип комплексності полягає у врахуванні усіх факторів, що впливають на організацію праці, тобто технічних, економічних, психологічних, соціальних, нормативно-правових тощо.

Принцип конкретності означає, що система організації праці повинна відповідати типу фармацевтичного закладу та обсягу його діяльності.

Принцип динамічності витікає з принципу конкретності і виражає необхідність зміни та удосконалення організації праці відповідно до змін тих факторів, що на неї впливають.

Принцип задоволення працею полягає у створенні системи організації праці, яка б забезпечувала позитивне відношення працівників до покладених на них функцій та підприємства в цілому.

Розглянуті принципи побудови системи організації праці у поєднанні відображені на рис. 2.

Побудова найбільш раціональної організації праці на підприємстві вимагає всебічного вивчення та аналізу існуючої системи. На нашу думку, цей аналіз доцільно проводити поетапно.

На першому — підготовчому етапі слід здійснювати збір даних щодо результатів роботи окремих спеціалістів.

Проведення аналітично-дослідницького етапу передбачає спостереження з метою визначення

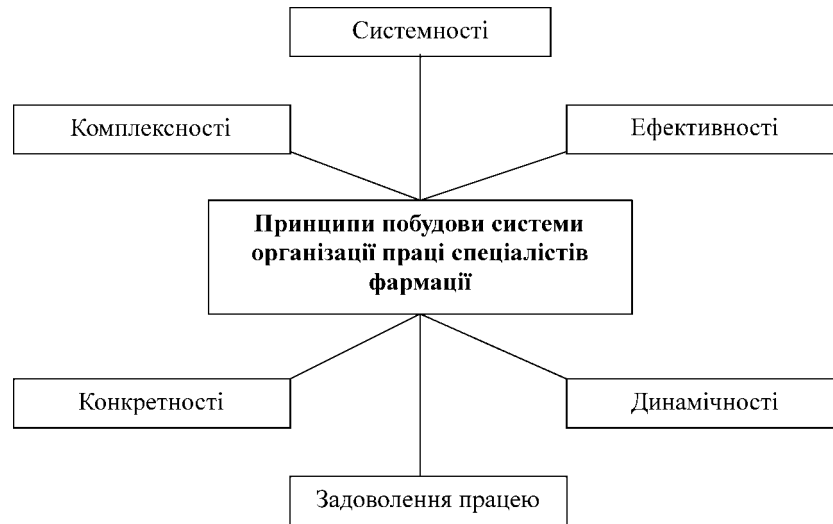


Рис. 2. Принципи побудови системи організації праці.

рівня та умов праці як окремих спеціалістів, так і усього персоналу у цілому. Вважаємо, що визначальними напрямками аналізу є:

- відповідність структури персоналу цілям підприємства;
- використання робочого часу персоналом;
- відповідність робочих місць та умов праці вимогам техніки безпеки, ергономіки, санітарно-гігієнічним нормам;
- характеристика системи обслуговування робочих місць;
- оцінка характеру взаємовідношень між співробітниками;

ЕТАПИ АНАЛІЗУ

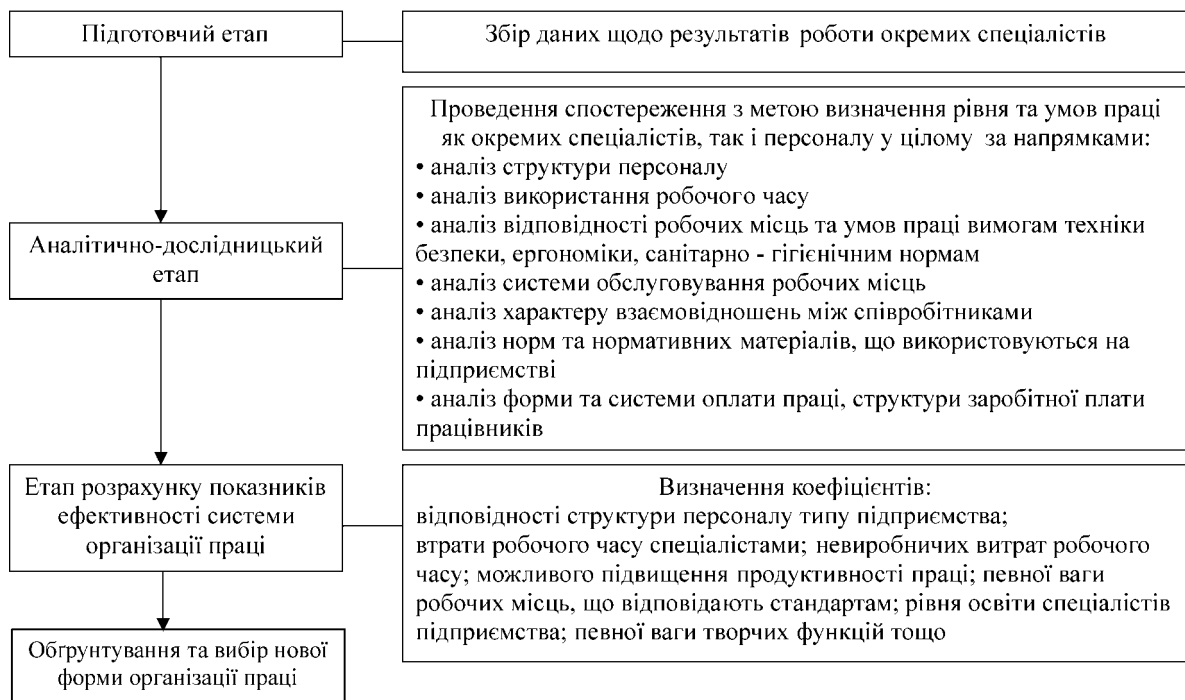


Рис. 3. Послідовність проведення аналізу системи організації праці спеціалістів фармації.

На нашу думку, доцільно розраховувати:

- 1) коефіцієнт відповідності структури персоналу типу фармацевтичного закладу;
- 2) коефіцієнт втрати робочого часу спеціалістами;
- 3) коефіцієнт невиробничих витрат робочого часу;
- 4) коефіцієнт можливого підвищення продуктивності праці;
- 5) певну вагу творчих функцій у діяльності фахівців фармації;
- 6) певну вагу робочих місць, що відповідає стандартам;
- 7) коефіцієнт рівня освіти спеціалістів підприємства;
- 8) структуру заробітної плати.

Якщо показники 2-4 та 6 добре відомі, то 1,5,7 та 8 ще потребують опрацювання, що й стане предметом наших подальших досліджень. Також необхідно зазначити, що вищенаведені показники характеризують різні боки організації праці, тому кожен з них має окреме самостійне значення, а тому недоцільно шукати єдиний інтегральний показник оцінки ефективності системи організації праці.

На заключному етапі здійснюють обґрунтування та вибір нової форми організації праці.

Встановлена послідовність проведення аналізу системи організації праці спеціалістів фармації наведена на рис. 3.

Таким чином, вибір найефективнішої форми організації праці на фармацевтичному підприємстві передбачає проведення комплексного аналізу діючої системи організації праці та визначення системи аналітичних показників.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що систему організації праці спеціалістів фармації сьогодні необхідно розглядати як сукупність організаційної, кадрової, мотиваційної складової з урахуванням умов праці.

2. Організація праці на фармацевтичних підприємствах повинна будуватись на принципах ефективності, системності, комплексності, конкретності, динамічності та задоволення працюю. Лише дотримання усіх наведених принципів дозволить виявити значні резерви ефективного використання кадрів на сучасному етапі розвитку галузі.

3. Наукове обґрунтування та вибір більш ефективної системи організації праці на підприємстві вимагають всебічного вивчення та аналізу всієї діючої системи. Запропонований алгоритм аналізу базується на визначенні системи аналітичних показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берг Л.В., Ефимченко Ю.В., Ефимченко М.Ю. *Научная организация труда в фармпроизводстве*. — М.: Медицина, 1981. — 224 с.
2. Білоконенко В.І. *Організація праці*. — Х. ХДЕУ, — 2004. — 134 с.
3. Галій Л.В., Артюх Т.О. *Організація праці спеціалістів аптек, що забезпечують контроль якості лікарських засобів* // Дні науки — 2006: Матер. II Міжнар. науково-практ. конф. — Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. — Т. 5. — С. 56-58.
4. Галій Л.В., Толочко В.М. // *Фармац. журн.* — 2006. — №4. — С. 10-16.
5. Генкин Б.М. *Организация, нормирование и оплата труда на промышленных предприятиях: Учеб.* — М.: Норма, 2004. — 432 с.
6. *Организация, нормирование и оплата труда: Учеб. пособие / Под общ. ред. А.С.Головачева*. — М.: Новое знание, 2004. — 496 с.
7. Скулкова Р.С., Зверева Е.С. // *Фармация*. — 1976. — №1. — С. 2-11.
8. Тенцова А.И., Скулкова Р.С. *Основы научной организации труда в аптеках*. — М.: Медицина, 1980. — 176 с.
9. Толочко В.М., Галій Л.В., Василян В.Ю. *Анализ рабочего времени провизора аптеки в современных условиях / Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи: Матер. науково-практ. конф.* — Х., 2005. — С. 158.
10. У истоков НОТ: забытые дискуссии и нереализованные идеи / Сост. Э.Б.Корицкий. — Л.: ЛГУ, 1990. — 336 с.
11. Kanawaty G. *Introduction to work study*. 4th Ed. International Labor Office. — Geneva, 1992. — 75 p.
12. Meyers Fred E. *Motion and study: For Lean Manufacturing*. — Hardcover, 1998. — 116 p.
13. Lang R. *Personalmanagement in Osteuropa* / D.Wagner, B.Kumar IV. *Handbuch des Internationalen Personalmanagements*. — Munchen: Verlag C.H. Beck, 1998. — P. 21-25.
14. Olfert K., Steinbuch P.A. *Personalwirtschaft*. — Kiel: Friedlrich Kiel Verlag GmbH, 1990. — 257 p.
15. Scholz C. *Personalmanagement*. — Muenchen: Verlag F. Vahlen, 1993. — 152 p.

УДК 615.1: 331.103.3

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОСТРОЕНИЯ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ТРУДА СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

Л.В.Галий

Обозначены теоретические основы построения системы организации труда специалистов фармации. Основываясь на системном подходе, автор определил, что организацию труда необходимо рассматривать как совокупность нескольких составляющих: организационной, кадровой, мотивационной с учетом условий труда. Обобщены принципы построения системы организации труда: системности, эффективности, комплексности, конкретности и удовлетворенности трудом. Предложен алгоритм проведения анализа организации труда на предприятиях, основанный на расчете ряда аналитических показателей. Построение системы организации труда с учетом этих теоретических положений будет способствовать повышению эффективности использования кадров и конкурентоспособности фармацевтических предприятий в современных условиях.

UDC 615.1: 331.103.3

THE THEORETICAL PRINCIPLES OF CONSTRUCTING THE LABOUR ORGANIZATION SYSTEM OF THE SPECIALISTS IN PHARMACY

L.V.Galiy

The author of the article underlines the theoretical principles of constructing the labour organization system of the specialists in pharmacy. Being based on the systemic approach it has been determined that the main constituents of the labour organization are organization, personnel, motivational and the labour conditions. The principles of constructing of the labour organization are generalized. They are the system, efficiency, complexity, specification, dynamic quality and satisfaction with work. The algorithm of conducting the labour organization analysis at the enterprises, which is based on the calculations of a number of the analytical indexes, has been offered. The construction of the labour organization system taking into account these theoretical statements will promote the increase of efficiency of the personnel application and the competitiveness of pharmaceutical enterprises in the modern conditions.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 57.083.3:615.454.2:615.32

ВИВЧЕННЯ ІМУНОТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЕВИЩ ТА КОРЕНІВ ПИРІЮ ПОВЗУЧОГО

С.М.Марчишин, Л.В.Яковлева, О.Ю.Кошова, О.Б.Леницька

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення імунотоксичної дії екстракту кореневищ та коренів пирію повзучого (ЕКПП). Імунотоксичні характеристики досліджуваного препарату ґрунтуються на його здатності впливати на діяльність головних ланок імунної системи: клітинну та гуморальну відповіді. Дію ЕКПП на клітинну ланку імунітету вивчали в тесті гіперчутливості повільного типу, а на гуморальну імунну відповідь оцінювали за кількістю антитілоутворюючих клітин селезінки і титром антитіл у сироватці крові. Проведені дослідження з оцінки імунотоксичних властивостей ЕКПП в умовно терапевтичній дозі 100 мг/кг та в дозі 1000 мг/кг (10 умовнотерапевтичних доз) показали, що при внутрішньощлунковому введенні дослідний препарат не впливає ні на клітинну, ні на гуморальну ланку імунітету.

Сучасні вимоги до пошуку та створення нових лікарських засобів передбачають обов'язкове вивчення їх імунотоксичності. З метою створення на основі біологічно активних речовин пирію повзучого нового лікарського засобу глибоко вивчена специфічна токсичність екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого (ЕКПП), який було розроблено на фармацевтичному факультеті Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського як новий препарат з анаболічною дією.

Імунобіологічні властивості нових лікарських засобів згідно з існуючими вимогами ВООЗ та МОЗ України визначаються комплексною оцінкою їх впливу на показники клітинного та гуморального імунітету.

Матеріали та методи

Дослідження імунотоксичних властивостей ЕКПП проводили згідно з вимогами ДФЦ МОЗ України [1]. Імунотоксичну дію препарату оцінювали за його здатністю впливати на клітинні системи, які забезпечують реалізацію імунних реакцій за Т- і В-типами.

Вивчення впливу екстракту пирію на клітинну ланку імунітету проведено в реакції гіперчутли-

вості повільного типу (ГПТ) за методом К.Р.Kitamura [5] (табл. 1).

Експеримент проводили на нелінійних мишах самця масою 18-20 г. Імунізацію тварин здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення суспензії еритроцитів барана 10^8 . Екстракт пирію вводили внутрішньощлунково протягом всього періоду імунізації в дозі 100 мг/кг. Для виявлення імунізації мишам на 5-у добу як розрізняльну дозу вводили суспензію еритроцитів барана 10^8 у 0,5 мл фізіологічного розчину під апоневротичну пластинку однієї з нижніх кінцівок. У контрлатеральну лапу вводили фізіологічний розчин у тому ж об'ємі і через 24 години оцінювали виразність місцевої реакції за співвідношенням величини набряку стоп дослідної і контрольної лап шляхом вимірювання маси стоп задніх кінцівок. Контрольними групами були імунізовані тварини, які не одержували препарат, та інтактні тварини. Індекс реакції розраховували за формулою [1, 2, 4]:

$$IP = \frac{M_{\text{д. лапи}} - M_{\text{к. лапи}}}{M_{\text{к. лапи}}} \cdot 100\%$$

де: IP — індекс реакції;

$M_{\text{д. лапи}}$ — середня маса лапи у дослідній групі;

$M_{\text{к. лапи}}$ — середня маса лапи у контрольній групі.

Вивчення впливу екстракту пирію на гуморальну імунну відповідь проводили на нелінійних мишах масою 18-20 г, які були імунізовані однократним внутрішньоочеревинним введенням 0,5 мл 1% суспензії свіжих відмитих еритроцитів барана (10^8). Екстракт пирію вводили в дозі 100 мг/кг з першого дня імунізації і далі до дня обліку результатів. За методичними рекомендаціями також вивчали імуноотропну дію препарату в дозі 1000 мг/кг (10 умовнотерапевтичних доз) [1, 4].

Визначення кількості антитілопродуктів селезінки проводили за допомогою методу локального гемолізу в гелі [4]. За числом макроскопічно видимих зон гемолізу навколо антитілоутворювальних клітин (АУК) підраховували кількість продуктів антитіл на лімфоїдний орган (табл. 2).

Таблиця 1

Вплив ЕКПП на перебіг реакції ГПТ

Групи тварин	Доза, мг/кг	Індекс реакції ГПТ
Імунізований контроль	—	9,12±1,29
Інтактний контроль	—	4,44±1,72
ЕКПП	100	7,37±0,51

Таблиця 2

Вплив ЕКПП на кількість антитілоутворювальних клітин селезінки мишей при первинній імунній відповіді

Групи тварин	Кількість тварин	Кількість АУК на селезінку
Імунізований контроль	10	6096,00±727,35
ЕКПП, 100 мг/кг	9	6177,78±665,70
ЕКПП, 1000 мг/кг	9	5688,89±1236,59

Титри гемаглютининів (ГА) у сироватці крові імунізованих тварин визначали на 5-у добу після імунізації методом серійних розведень у полістиролових планшетах [2]. Схема імунізації мишей і умови введення досліджуваного препарату аналогічні при визначенні числа АУК.

Результати та їх обговорення

Індекс реакції (ІР) ГПТ у групі тварин, яким вводили ЕКПП в умовнотерапевтичній дозі 100 мг/кг, вірогідно не відрізняється від показника в групах тварин імунізованого та інтактного контролів (табл. 1). Таким чином, проведене дослідження показало, що ЕКПП не чинить суттєвого впливу на клітинну ланку імунітету.

Таблиця 3

Рівень сироваткових гемаглютининів при первинній імунній відповіді у мишей, які отримували ЕКПП

Групи тварин	Доза, мг/кг	Кількість тварин	Титри ГА
Інтактний контроль	—	8	12,38±0,63
ЕКПП	100	8	11,38±0,26
	1000	8	12,63±0,38

Кількість АУК у селезінці мишей при внутрішньошлунковому введенні ЕКПП у дозах 100 та 1000 мг/кг залишається на рівні імунізованого контролю. А також ЕКПП у вивчених дозах не змінює рівень циркулюючих антитіл у сироватці крові експериментальних тварин вірогідно до інтактного контролю (табл. 3). Отримані дані свідчать про те, що досліджуваний препарат не чинить токсичної дії на гуморальну ланку імунітету.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження з оцінки імунотоксичних властивостей ЕКПП показали, що при внутрішньошлунковому введенні дослідний препарат не впливає ні на клітинну, ні на гуморальну ланки імунітету.

2. Одержані результати підтверджують нешкідливість нового лікарського засобу на основі біологічно активних речовин пірію повзучого з анаболічною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К., 2001. — 528 с.
2. Зигль Э. Реакция гемагглютинации. Иммунологические методы. — М.: Мир, 1987. — С. 348-353.
3. Сур С., Гриценко О. // Ліки України. — 2002. — №4. — С. 47-49.
4. Brubn J.G. // Acta Pharm. Nord. — 1989. — Vol. 1, №3. — P. 117-130.
5. Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R. // Ann. Int. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 1198-1208.
6. Ierne K.N., Nordin A.A. // Science. — 1963. — Vol. 140. — P. 405-406.
7. Kaith B. // Int. J. Pharmacognosy. — 1996. — Vol. 3, №1. — P. 73-75.
8. Kitamura K. A // J. Immunol. Methods. — 1980. — Vol. 39. — P. 277-283.
9. Visuri T., Lindholm H. // Med. Sci. Sports Exerc. — 1994. — №8. — P. 941-944.
10. Volodin V., Chadin I., Whiting P., Dinan L. // Biochem. Systematics and Ecology. — 2002. — Vol. 30, Iss. 6. — P. 525-578.

УДК 57.083.3:615.015:615.322

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО С.М.Марчишин, Л.В.Яковлева, Е.Ю.Кошечкина, Е.Б.Леницкая
Представлены результаты изучения иммунотоксического действия экстракта корневищ и корней пырея ползучего (ЭКПП). Иммунотоксические характеристики исследуемого препарата основаны на его способности влиять на деятельность основных звеньев иммунной системы: клеточный и гуморальный ответы. Действие ЭКПП на клеточное звено иммунитета изучали в тесте гиперчувствительности замедленного типа, а влияние на гуморальный иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток селезенки и титру антител в сыворотке крови. Проведенные исследования иммунотоксических свойств ЭКПП в условно терапевтической дозе 100 мг/кг и в дозе 1000 мг/кг (10 условно терапевтических доз) показали, что при внутрижелудочном введении исследуемый препарат не влияет как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета.

UDC 57.083.3:615.454.2:615.32

THE STUDY OF THE IMMUNOTOXIC ACTION OF THE AGROPYRUM RHIZOMES AND ROOTS EXTRACT

S.M. Marchishin, L.V. Yakovleva, Ye.Yu. Koshevaya, Ye.B. Lenitskaya
The article presents the research results of the immunotoxic action of the Agropyrum repens extract from rhizomes and roots. The immunotoxic characteristics of the drug examined are based on its ability to influence upon the activity of the main links of the immune system: the cellular and humoral responses. The action of the extract on the cellular link was studied in the delayed type hypersensitivity test and the action on the humoral immune response is estimated by the amount of the antibody-forming cells of the spleen and the antibody titer in the blood serum. The studies of the immunotoxic characteristic of the Agropyrum extract have shown that this drug doesn't affect on both the cellular and the humoral link of the immunity in the doses of 100 mg/kg and 1000 mg/kg.

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

УДК 615.254

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ МЕКСИДОЛУ ЗА УМОВ СПОНТАННОГО СЕЧОВИДІЛЕННЯ ТА ВОДНОГО ДІУРЕЗУ

Н.Г.Аракелян, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

У досліджах на щурах встановлено вплив однократного введення мексидолу (100 мг/кг) на показники видільної функції нирок. В умовах спонтанного сечовиділення препарат, що досліджується, зменшує діурез та екскрецію натрію і калію за рахунок каналцевого механізму (посилення реабсорбції), не впливаючи на споживання води. На відміну від цих результатів у тесті з водним навантаженням мексидол істотно не впливає на стан видільної функції нирок, проявляє тенденцію до діуретичної дії.

Мексидол (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат) — один із перспективних антиоксидантів та мембранопротекторів з багатогранним механізмом дії. Препарат є нетоксичним, добре переноситься, застосовується при ішемічному та геморагічному інсульті, дисциркуляторній енцефалопатії, когнітивних розладах, невротичних та неврозоподібних порушеннях, шоку різної етіології, отруєнні алкоголем і нейролептиками, гострому панкреатиті і перитоніті.

Пероксидне окиснення ліпідів і пов'язані з ним структурно-функціональні порушення клітинних мембран залучені у патогенез великої кількості захворювань, включаючи ниркову недостатність, при якій показані антиоксиданти [6-13]. У зв'язку з цим можлива сфера застосування мексидолу може бути більш широкою. Але при гострій нирковій недостатності (ГНН) він протипоказаний. Очевидно, це пояснюється ризиком кумуляції препарату, що перетворюється на кон'юговані метаболіти і виділяється із сечею як у вигляді глюкуронопохідних, так і у вільному вигляді [4, 5]. Водночас ренальні ефекти мексидолу недостатньо досліджені, а на моделі етиленгліколевої ГНН встановлені його захисні властивості, що проявляються в зниженні летальності тварин з 100% у контролі до 79% [1].

Мета нашого дослідження — з'ясувати вплив мексидолу на видільну функцію нирок в умовах спонтанного сечовиділення й у навантажувальному тесті, при яких режим функціонування нирок і стан регуляторних механізмів різняться.

Матеріали та методи

Досліди виконані на 14 безпородних щурах-самцях масою 200-250 г. Проведено 2 серії експериментів, перед початком яких тварин адаптували до знаходження в обмінних клітках. У першій серії ренальні ефекти мексидолу вивчали в умовах спонтанного сечовиділення на 8 тваринах. Щурів розташовували в обмінні клітки [2] на 24 години. Визначали діурез і споживання води в умовах вільного доступу — питну активність, розраховували ефективність ниркової екскреції випитої рідини як відношення діурезу до кількості випитої води — відносний діурез. У другій серії дослідів (навантажувальний тест) шістьом щурам вводили через зонд у шлунок водопровідну воду (3% від маси тіла), розташовували їх в обмінні клітки і збирали сечу протягом 2 годин. Попередні досліди показали, що тварини за цей час виводили не менше 50% водного навантаження. У пробах сечі вимірювали концентрацію креатиніну (реакція Яффе), натрію і калію (полум'яна фотометрія), розраховували їх екскрецію. За екскрецією креатиніну судили про швидкість клубочкової фільтрації, оскільки його рівень у крові в тих самих тварин залишався стабільним. У контрольних дослідках кожної серії визначали вихідний стан видільної функції нирок, вводючи тваринам внутрішньоочеревинно 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду перед розташуванням в обмінні клітки. Через день у ті ж часи аналізували ренальні ефекти мексидолу (100 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Статистичну значимість розходжень показників до та після введення мексидолу визначали за непараметричним парним критерієм Т Вілкоксона [3]. Для оцінки зв'язку окремих показників застосовували кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

В умовах спонтанного сечовиділення (табл. 1) мексидол не змінив рівень споживання води, однак вірогідно зменшив діурез і, відповідно, інтенсивність виведення випитої рідини через нирки. Значно знизилися натрій- і калійурез. Зменшення видільної функції нирок обумовлено тільки каналцевим механізмом, тобто посиленням реабсорбції, оскільки екскреція креатиніну — маркера

Таблиця 1

Вплив мексидолу (100 мг/кг) на споживання рідини і показники видільної функції нирок у щурів в умовах спонтанного сечовиділення за добу, $M \pm m$ ($n=8$)

Показники	Контроль	Мексидол	Зміни, %
Питна активність, мл/100 г	3,58±0,86	3,60±0,64	+0,5
Діурез, мл/100 г	2,06±0,42	1,72±0,37*	— 16,5
Відносний діурез, %	79,3±18,1	52,10±5,44**	— 27,2
Екскреція, мкмоль/100 г:			
— креатиніну	35,5±2,73	36,30±3,65	+2,2
— натрію	337±70,7	74,70±13,6*	— 77,8
— калію	512±71,8	211,0±14,2**	— 58,8
Натрій-калієвий коефіцієнт сечі	0,65±0,12	0,35±0,06*	— 46,2

Примітка. Статистично значимі розходження: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$.

клубочкової фільтрації залишалася незмінною. Враховуючи значне (майже дворазове) зменшення натрій-калієвого коефіцієнта сечі, слід зазначити, що під впливом мексидолу відбувалося посилення мінералокортикоїдного контролю каналцевої реабсорбції.

І в контролі, і на тлі мексидолу між діурезом і концентрацією креатиніну в сечі існував значний негативний зв'язок (коефіцієнт кореляції становив відповідно — 0,88 і — 0,79, $p < 0,05$), що характеризує нормальний стан концентраційної функції нирок. Крім того, мексидол збільшував силу негативного зв'язку між діурезом і концентрацією в сечі натрію, а особливо калію. Діурез як у контролі, так і в умовах дії препарату позитивно корелював з екскрецією креатиніну — маркером клубочкової фільтрації (коефіцієнти кореляції відповідно 0,81 і 0,87, $p < 0,05$). Під впливом мексидолу з'являвся сильний позитивний зв'язок між кількістю випитої води та діурезом ($r=0,93$, $p < 0,05$, тоді як у контролі зв'язок виражений більш слабо, $r=0,46$). Але негативний зв'язок між споживанням води та екскрецією натрію ($r=-0,79$, $p < 0,05$) досліджуваний препарат зменшував ($r=-0,50$).

У навантажувальному тесті (табл. 2) мексидол, на відміну від спонтанного сечовиділення, не вик-

ликав пригнічення видільної функції нирок. Більше того, проявлялася тенденція до збільшення діурезу, що не досягла статистично значимого рівня, та інтенсивності виведення водного навантаження та натрійурезу (але не калійурезу). Натрій-калієвий коефіцієнт сечі за цих умов не тільки не знижувався, але виявляв тенденцію до збільшення, тобто вплив альдостерону на нирки не посилювався.

Кореляційний аналіз показав, що мексидол в умовах водного діурезу сприяє посиленню негативного зв'язку між діурезом і концентрацією в сечі креатиніну, натрію і калію (у контролі коефіцієнти кореляції становили відповідно -0,65; -0,57 і -0,65, на тлі мексидолу -0,99; -0,60; -0,91). На відміну від спонтанного сечовиділення позитивний зв'язок між діурезом та екскрецією креатиніну в контролі був виражений значно слабше ($r=0,36$), а під впливом мексидолу він трансформувався в негативний ($r=-0,69$).

Отже, отримані результати свідчать, що при спонтанному сечовиділенні мексидол зменшує ниркову екскрецію води, натрію і калію внаслідок посилення каналцевої реабсорбції, не впливаючи при цьому на інтенсивність клубочкової фільтрації. Цей ефект може бути небажаним в умовах

Таблиця 2

Вплив мексидолу (100 мг/кг) на показники видільної функції нирок у щурів в умовах водного діурезу за 2 години, $M \pm m$ ($n=6$)

Показники	Контроль	Мексидол	Зміни, %
Діурез, мл/100 г	2,39±0,42	2,91±0,47	+21,8
Виведення навантаження, %	79,5±14,0	96,8±15,6	+17,3
Екскреція, мкмоль/100 г:			
— креатиніну	4,05±0,64	4,13±0,32	+2,0
— натрію	18,5±2,6	28,7±12,2	+55,0
— калію	89,1±17,0	92,4±9,0	+3,7
Натрій-калієвий коефіцієнт сечі	0,22±0,03	0,27±0,08	+22,7

пригнічення водо- та електролітовидільної функції нирок. Для корекції даної дії може знадобитися застосування сечогінних засобів. Однак в умовах водного навантаження внаслідок збільшення обсягу позаклітинної (насамперед внутрішньосудинної) рідини зменшується концентрація антидіуретичного гормону і збільшується рівень натрійуретичного гормону, а несприятливі ренальні ефекти мексидолу у вигляді гальмування екскреції води та електролітів відсутні.

У методичному відношенні результати свідчать про те, що для більш глибокої характеристики ренальних ефектів лікарських препаратів доцільно

проводити досліді і в умовах спонтанного сечовиділення, і в умовах водного діурезу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в умовах спонтанного діурезу в дослідях на щурах мексидол (100 мг/кг) зменшує ниркову екскрецію води, натрію і калію за рахунок посилення процесів канальцевої реабсорбції, не впливаючи на споживання питної води.

2. В умовах водного діурезу мексидол не проявляє статистично значимого впливу на видільну функцію нирок, виявляючи тенденцію до збільшення екскреції натрію та води.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аракелян Н.Г., Штрыголь С.Ю., Штрыголь В.С. // *Розвиток наукових досліджень 2005: Матер. міжнар. науково-практ. конф. 7-9 листопада 2005 р.* — Полтава: ІнтерГрафіка, 2005. — С. 9-10.
2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.* — Барнаул, 1972. — 199 с.
3. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. *Обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам.* — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
4. Сариев А.К., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г. и др. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2001. — №3. — С. 17-21.
5. Середенин С.Б., Кравцова О.Ю., Сариев А.К. и др. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2005. — №2. — С. 40-43.
6. Inal M., Altinisik M., Bilgin M.D. // *Cell. Biochem. Funct.* — 2002. — Vol. 20, №4. — P. 291-296.
7. Kaur H., Padi S.S., Chopra K. // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 25, №10. — P. 803-809.
8. Pietruck F., Kuhlmann M.K., Lange B. // *J. Lab. Clin. Med.* — 2003. — Vol. 142, №2. — P. 106-112.
9. Rodrigo R., Bosco C., Herrera P., Rivera G. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, №9. — P. 2237-2244.
10. Singh D., Chander V., Chopra K. // *Am. J. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23, №6. — P. 415-421.
11. Stefanovic V., Savic V., Vlahovic P. et al. // *Ren. Fail.* — 2000. — Vol. 22, №3. — P. 255-266.
12. Takaoka M., Ohkita M., Kobayashi Y. et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2002. — Vol. 29, №3. — P. 189-194.
13. Tylicki L., Rutkowski B., Horl W.H. // *Kidney Blood Press Res.* — 2003. — Vol. 26, №5-6. — P. 303-314.

УДК 615.254

РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕКСИДОЛА В УСЛОВИЯХ СПОНТАННОГО МОЧЕОТДЕЛЕНИЯ И ВОДНОГО ДИУРЕЗА

Н.Г.Аракелян, С.Ю.Штрыголь

В опытах на крысах установлено влияние однократного введения мексидола (100 мг/кг) на показатели выделительной функции почек. В условиях спонтанного мочеотделения исследуемый препарат уменьшает диурез и экскрецию натрия и калия за счет канальцевого механизма (усиление реабсорбции), не влияя на потребление воды. В отличие от этих результатов в тесте с водной нагрузкой мексидол не оказывает существенного влияния на состояние выделительной функции почек, проявляет тенденцию к диуретическому действию.

UDC 615.254

RENAL EFFECTS OF MEXIDOL IN THE CONTEXT OF SPONTANEOUS URINATION AND WATER DIURESIS

N.G.Arakelyan, S.Yu.Shtrygol

Experiments conducted on rats revealed the effect of one-time introduction of mexidol (100 mg/kg) on the excretory function of the kidneys. Thus, in case of spontaneous urination, the medication under investigation reduces diuresis and renal excretion of sodium and potassium due to renal tubular mechanism (increase of reabsorption) and does not influence water consumption. In contrast to these results, water test revealed that mexidol has no significant effect on the secretory function of the kidneys and demonstrates the tendency to diuretic action.

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

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33: 615.211

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З АМІКАЦИНОМ

С.М.Дроговоз, І.Л.Дикий, Я.О.Бутко, А.В.Горкавчук

Національний фармацевтичний університет

Досліджена антимікробна активність нової комбінованої мазі з амікацином в умовах *in vivo* та *in vitro*. В умовах *in vitro* встановлена антимікробна та протигрибкова дія мазі з амікацином по відношенню до стафілокока, синьогнійної, сінної, кишкової паличок та грибів роду *Candida*. В умовах *in vivo* встановлено, що антимікробна активність мазі з амікацином відносно стафілокової та синьогнійної інфекції не поступається референс-препарату. Проведеними дослідженнями підтверджено, що мазь з амікацином володіє антимікробною дією.

Незважаючи на постійне удосконалення методик оперативних втручань, частота інфекційних ускладнень у хірургії складає в середньому 3-15%, а за даними окремих авторів досягає 30%. Дуже часто інфекційні ускладнення спричиняють підвищення показника післяопераційної летальності [4]. Все це свідчить про значущість проблеми підвищення ефективності лікування інфекційних ускладнень [6, 9, 10]. Тому гнійнозапальні захворювання і післяопераційні гнійні ускладнення є актуальною проблемою сучасної клінічної хірургії.

Крім того, слабким місцем антибактеріальної терапії в клінічній практиці є стійкість більшості представників ранової мікрофлори до найбільш широко вживаних антибіотиків [9, 11-14]. Необхідно також відзначити, що антибіотики і хіміопрепарати відіграють велику роль при лікуванні ранових інфекцій, але водночас зумовлюють і ряд негативних явищ (можуть викликати токсичні та алергічні реакції, навіть анафілактичний шок) [1, 7, 8]. Тому актуальним напрямом в оптимізації антибактеріальної хіміотерапії ран є розробка та впровадження нових високоефективних і безпечних хіміотерапевтичних засобів з широким спектром дії.

До того ж відомо, що при інфекційних ускладненнях ранового процесу разом із хірургічною обробкою і системною терапією важлива роль відводиться місцевому лікарському лікуванню гнійних ран [4]. У порівнянні з іншими методами лікування даний спосіб має значні переваги завдя-

ки безпосередньому лікувальному впливу на осередок інфекції [3, 5].

Ефективність місцевого лікування гнійних ран можна значно підвищити шляхом використання науково обґрунтованих багатокомпонентних мазей, розроблених з урахуванням етіології, патогенезу і фаз перебігу ранового процесу.

У зв'язку з цим ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (Україна, м. Харків) спільно з НФаУ була розроблена нова комбінована мазь з амікацином, до складу якої увійшли антибіотик амікацин, нестероїдний протизапальний засіб німесулід, антисептик бензалконію хлорид, місцевий анестетик лідокаїн, а також фармоутворюючі речовини ПЕО-400, 1500. Склад мазі дозволяє прогнозувати доцільність її використання для лікування гнійнозапальної фази ранового процесу.

Метою наших досліджень є вивчення антимікробної дії нової комбінованої мазі з амікацином в умовах *in vivo* та *in vitro*. Як мікробіологічна модель використаний набір піогенних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, які найбільш часто зустрічаються у гнійному вмісті ран.

Матеріали та методи

Антимікробну дію мазі з амікацином *in vitro* вивчали методом дифузії в агар — методом "колондязів" згідно з методичними рекомендаціями на музейних штаммах мікроорганізмів [2]. Було використано 5 тест-штамів, одержаних з ДІСК ім. Л.А.Тарасевича: золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), палички: кишкова (*Escherichia coli* ATCC 8739), сінна (*Bacillus subtilis* ATCC 6633), синьо-зеленого гною (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) і гриби роду *Candida albicans* 184.

Ступінь активності препарату оцінювали за діаметром затримки зони росту мікроорганізмів, які утворюються в живильних середовищах у чашках Петрі.

Вивчення антимікробної дії мазі з амікацином в умовах *in vivo* вивчали на моделі локалізованої гнійно-некротичної інфекції стафілокової і синьогнійної етіології [5].

Як референс-препарат використовували мазь левосин виробництва ХФЗ "Червона зірка" (м. Хар-

Таблиця 1

Антимікробна активність досліджуваних мазей, вивчена методом “колодязів”

Тест-штами мікроорганізмів	Зона затримки росту під впливом мазі з амікацином, мм ²	Зона затримки росту під впливом мазі левосин, мм ²
<i>S. aureus</i>	39,2±1,8	38,6±3,8
<i>E. Coli</i>	44,7±2,6	44,3±5,7
<i>B. subtilis</i>	36,7±1,8	40,2±4,7
<i>P. aeruginosa</i>	40,2±2,8*	32,8±1,3
<i>Candida</i>	26,2±1,4	—

Примітка: * — достовірно по відношенню до референс-препарату ($p \leq 0,05$).

ків), до складу якої входить: хлорамфенікол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаїн, ПЕО-400, 1500. Вибір референс-препарату був обумовлений спільністю фармакологічних ефектів (антимікробний, протизапальний, анальгезуючий), показань до застосування (використання в клініці для місцевого лікування гнійнозапальних процесів шкіри) та спектра антимікробної дії (відносно стафілокока, синьогнійної, сінної, кишкової паличок та ін.).

У досліді використано 48 білих мишей масою 17-24 г. Тварини були розділені на 2 великі групи (по 24 в кожній). В першій групі тварин моделювання гнійної рани викликали золотистим стафілококом, у другій групі — синьогнійною паличкою. У свою чергу, в кожній групі тварин підрозділяли на 3 підгрупи (по 8 тварин у кожній): дві лікованих і одну контрольну. Всім тваринам на бічній поверхні спини вистригали ділянку розміром 2x2 см². Всередину ділянки підшкірно вводили 0,2 мл 10% розчину хлористого кальцію для розвитку некрозу шкіри. Через 3 доби до центру

зони некрозу вводили першій групі 0,2 мл мікробної суспензії, яка містить 1 млрд/мл мікробних тіл культури золотистого стафілокока, другій групі — 0,2 мл мікробної суспензії, яка містить 1 млрд/мл мікробних тіл культури синьогнійної палички [5].

Через 4 дні після зараження у всіх тварин утворилися рани з вираженими ділянками некрозу і значною кількістю гнійних виділень. Лікування мазями починали після розвитку гнійно-запальних осередків у тварин (4-та доба після зараження) протягом 12 днів. Для цього один раз на добу мишам першої дослідної групи наносили мазь з амікацином, а другої — мазь левосин, мишей контрольної групи не лікували.

Для оцінки хіміотерапевтичної активності мазей враховували ряд параметрів: виживання тварин, характер і ступінь реакції в зоні некрозу, площу некрозу, дані бактеріологічного дослідження мікрофлори рани (кількісну динаміку мікробних тіл в рані (КУО)). Вимірювання даних показників проводили на 1, 3, 5, 7, 10, 12 день з початку лікування.

Таблиця 2

Ефективність досліджуваних мазей на моделі гнійнонекротичного процесу стафілокової етіології у мишей (n=8)

Дні лікування	Контрольна патологія		Мазь з амікацином		Мазь левосин	
	S ран, мм ²	КУО	S ран, мм ²	КУО	S ран, мм ²	КУО
Вихідні дані	72,4±6,4	2x10 ⁵ -10 ⁷	76,3±5,3	2x10 ⁵ -10 ⁷	70,6±6,3	2x10 ⁴ -10 ⁷
1	74,6±4,8	10 ⁵ -10 ⁸	73,3±6,3	10 ⁴ -10 ⁷	67,4±5,3	10 ⁴ -10 ⁷
3	64,4±3,3	10 ⁴ -10 ⁷	41,4±4,8*/**	10 ³ -10 ⁶	46,2±3,3*/**	10 ³ -10 ⁶
5	58,2±2,9	10 ⁴ -10 ⁶	27,0±3,3*/**	10 ³ -10 ⁵	30,1±4,4*/**	10 ³ -10 ⁵
7	39,0±3,3*	10 ³ -10 ⁵	14,4±1,9*/**	10 ² -10 ⁴	19,4±2,1*/**	10 ² -10 ⁴
10	20,2±4,3*	10 ³ -10 ⁴	6,7±1,5*/**	10 ² -10 ³	8,8±1,9*/**	10 ² -10 ³
12	13,0±2,1*	10 ² -10 ³	—	Мікроорганізми не знайдені	—	Поодинокі колонії <i>S.aureus</i>

Примітки:

- * — достовірно по відношенню до вихідних даних ($p \leq 0,05$);
- ** — достовірно по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$);
- КУО — колонієутворюючі одиниці;
- S ран — площа некротизованої ділянки шкіри, мм²;
- n — кількість тварин в експериментальних групах.

Таблиця 3

Ефективність досліджуваних мазей на моделі гнійнонекротичного процесу синьогнійної етіології у мишей (n=8)

Дні лікування	Контрольна патологія		Мазь з амікацином		Мазь левосин	
	S ран, мм ²	КУО	S ран, мм ²	КУО	S ран, мм ²	КУО
Вихідні дані	82,2±5,4	2×10 ⁵ -10 ⁷	84,5±5,3	2×10 ⁵ -10 ⁷	76,8±7,5	2×10 ⁵ -10 ⁷
1	96,8±6,3	10 ⁵ -10 ⁷	90,1±7,3	10 ⁴ -10 ⁶	89,4±6,4	10 ⁵ -10 ⁷
3	90,4±4,6	10 ⁶ -10 ⁸	58,1±4,8 ^{*/**}	10 ⁴ -10 ⁵	68,2±5,3 ^{**}	10 ⁴ -10 ⁶
5	81,2±5,3	10 ⁵ -10 ⁷	31,3±4,3 ^{*/**}	10 ³ -10 ⁵	42,6±3,8 ^{*/**}	10 ³ -10 ⁵
7	70,4±3,8	10 ⁴ -10 ⁶	11,2±1,9 ^{*/**/**}	10 ² -10 ⁴	23,8±2,9 ^{*/**}	10 ³ -10 ⁴
10	46,2±5,6 [*]	10 ³ -10 ⁴	—	Поодинокі колонії <i>P.aeruginosa</i>	14,8±1,9 ^{*/**}	10 ² -10 ³
12	27,5±2,9	10 ² -10 ³	—	—	2,6±0,6 ^{*/**}	Поодинокі колонії <i>P.aeruginosa</i>

Примітки:

1. * — достовірно по відношенню до вихідних даних (p≤0,05);
2. ** — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0,05);
3. *** — достовірно по відношенню до референс-препарату (p≤0,05);
4. КУО — колонієутворюючі одиниці;
5. S ран — площа некротизованої ділянки шкіри, мм²;
6. n — кількість тварин в експериментальних групах.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стюдента з вірогідністю (p≤0,05) [2].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження антимікробної активності мазі з амікацином методом колодязів представлені в табл. 1. Дані проведених досліджень показали широкий спектр високовираженої мікробіцидної активності досліджуваного препарату.

На основі аналізу експериментальних даних, наведених у табл. 1, слід зазначити високу мікробіцидну активність мазі з амікацином по відношенню до синьогнійної інфекції *P. aeruginosa* зона затримки росту складає 40,2 мм², а до патогенних грибів *Candida* — 26,2 мм², які часто ускладнюють патогенез ранового інфекційного процесу, особливо в умовах терапії антибіотиками. Дані показники були достовірно вищі, ніж у референс-препарату. За антиешерихіозною (*E. coli*) і антистафілококовою (*S. aureus*) активністю мазь з амікацином не поступалася референс-препарату: у мазі з амікацином зона затримки росту склала 44,7 і 39,2 мм², тоді як у мазі левосин — 44,3 і 38,6 мм², відповідно.

Результати вивчення хіміотерапевтичної активності мазі з амікацином на моделі гнійнонекротичного процесу у мишей представлені у табл. 2 і 3.

Вивчення антимікробної дії мазі з амікацином на даній моделі показало, що на 1-у добу після інфікування вогнищ некрозу в лікованих і контрольних групах рівень мікробного обсіменіння знаходився в межах 10⁴-10⁸ КУО.

Результати бактеріологічних досліджень (табл. 2) свідчать про те, що кількість висіяних мікроор-

ганізмів у тварин в контрольній групі на 1-2 порядки була вищою (10⁵-10⁸ КУО), ніж у групах, лікованих маззю з амікацином і маззю левосин (10⁴-10⁷ КУО).

Аналізуючи одержані результати, слід зазначити, що за антистафілококовою активністю мазь з амікацином не поступалася референс-препарату: так на 5-у добу лікування рівень бактерійного обсіменіння був нижчий за критичний рівень (10⁵ КУО) і склав 10³-10⁵ КУО в групах, лікованих маззю з амікацином і маззю левосин, а площа некротичної ділянки шкіри зменшилася в 2,8 і 2,4 рази, відповідно, в порівнянні з початковими даними. На 12-у добу в групі тварин, лікованих маззю з амікацином, спостерігалася відсутність колоній мікроорганізмів і епітелізація ран (у 100% тварин в даній групі), у групі тварин, лікованих маззю левосин — поодинокі колонії *S.aureus* і епітелізація ран (у 87,5% тварин у даній групі).

Таким чином, мазь з амікацином на моделі гнійно-некротичного процесу стафілококової етіології проявила антимікробну активність на рівні референс-препарату.

Результати, наведені в табл. 3, свідчать про виражену антисиньогнійну активність мазі з амікацином в порівнянні з референс-препаратом. Так, у групі тварин, лікованих маззю з амікацином, рівень бактеріального обсіменіння в некротизованих ділянках був нижчий за критичний рівень (10⁵ КУО) вже на 3-ю добу лікування, а у групі тварин, лікованих референс-препаратом, тільки на 5-у добу. Грануляція та епітелізація, а також повне очищення від мікроорганізмів некротизованої ділянки шкіри у тварин, лікованих маззю з

амікацином, спостерігалось на 10-у добу лікування, а в групі тварин, лікованих референс-препаратом, такі зміни спостерігалися тільки у 25% тварин у групі на 12-ту добу лікування.

Таким чином, аналіз одержаних даних дозволяє зробити висновок про виражену антисиньогнійну та антистафілококову активність мазі з амікацином, що вивчається, в умовах *in vivo*. Крім того, загоєння ран, інфікованих синьогнійною паличкою, відбувалося швидше, ніж із стафілоковою мікрофлорою. Так, на 10-ту добу лікування ран маззю з амікацином спостерігалась відсутність бактерійного обсіменіння синьогнійною інфекцією і 100% епітелізація некротизованої ділянки шкіри, тоді як у ранах зі стафілоковою етіологією такі зміни спостерігалися лише на 12-ту добу.

ВИСНОВКИ

1. У ході проведення доклінічного дослідження встановлено спектр мікробіцидної активності мазі з амікацином. Показано, що як і субстанція розроблений лікарський препарат володіє широким спектром антибактеріальної активності, яка поєднується з фунгіцидною дією на гриби роду

Candida. У зв'язку з вибірковою антимікробною дією мазь з амікацином не володіє дизбіотичними властивостями, а поєднання антибактеріальної і антифунгальної активності дозволяє прогнозувати антимікстову активність препарату.

2. В умовах моделювання локалізованої гнійнонекротичної інфекції на білих мишах, відтвореної золотистим стафілакоком і синьогнійною паличкою, підтверджена висока хіміотерапевтична активність мазі з амікацином у плані санації вогнища некрозу і вираженої репарації відтвореного некрозу.

3. Мазь з амікацином за рівнем та спектром антимікробної активності в цілому наближена до референс-препарату, проте перевищує його за дією на синьогнійну паличку та наявністю супутньої протигрибкової активності.

4. У зв'язку з одержаними результатами слід вважати перспективними фармакологічні дослідження препарату, що розробляється.

5. Проведені дослідження доводять доцільність використання мазі з амікацином у гнійнозапальній фазі ранового процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Е.В., Стрілець О.П. // *Фармац. журн.* — 2002. — №4. — С. 90-93.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / Під ред. О.В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.
3. Ковальов В.М., Дикий І.Л., Чуєшов В.І. та ін. // *Вісник фармації.* — 2000. — №3 (23). — С. 29-32.
4. Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). — К., 2002. — 39 с.
5. Яковлева Л.В., Кальф-Каліф С.С., Ткачова О.В., Шевельова Н.Є. // *Фармакол. вісник.* — 1999. — №3. — С. 17-20.
6. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Фаді Алі Саллуб // *Клінічна фармація.* — 2005. — Т. 9, №2. — С. 57-61.
7. Challenges to epidemiology in changing Europe: The newsletter of the International Center for Studies and Research in Biomedicine // *Eur. Epimarker.* — 2001. — Vol. 3, №4. — P. 1-7.
8. Chandrasekar P.H. & Arnov P.M. // *Annals of Pharmacotherapy.* — 2000. — Vol. 34, №12. — P. 989-995.
9. Del Favero A., Menichetti F., Martino P. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, №11. — P. 1295-301.
10. Feld R., De Pauw B., Berman S., Keating A. & Ho W. // *J. of Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, №4 — P. 3690-3698.
11. Khan M.R., Kihara M., Omoloso A.D. // *Fitoterapia.* — 2000. — Vol. 71, №11. — P. 72-74.
12. Sung L., Dupuis L.L., Bliss B. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95, №24. — P. 1869-1877.
13. The United States Pharmacopeia. The National Formulary (Pharmaceutical Dosage Form). — USP — 23. — NF 18. — 1995. — P. 1949-1999.
14. Wang F.D., Liu C.Y., Hsu H.C. et al. // *Chemotherapy.* — 1999. — Vol. 45, №17. — P. 370-379.

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33:615.211

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С АМИКАЦИНОМ
С.М.Дроговоз, И.Л.Дикий, Я.А.Бутко, А.В.Горкавичук
Исследована антимикробная активность новой комбинированной мази с амикацином в условиях *in vivo* и *in vitro*. В условиях *in vitro* установлено противомикробное и противогрибковое действие мази с амикацином по отношению к стафилококку, синегнойной, сенной, кишечной палочкам и грибам рода *Candida*. В условиях *in vivo* установлено, что антимикробная активность мази с амикацином в отношении стафилококковой и синегнойной инфекции не уступает референс-препарату. В ходе проведенных исследований доказано, что мазь с амикацином обладает противомикробным действием.

UDC 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33:615.211

THE INVESTIGATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A NEW COMBINED OINTMENT WITH AMICACINE
S.M.Drogovoz, I.L.Dikiy, Ya.A.Butko, A.V.Gorkavchuk
The antimicrobial activity of a new combined ointment with Amicacine (in vitro and in vivo) has been investigated. It has been found that in vitro ointment with Amicacine has antimicrobial and antifungal effect to staphylococcus, blue pus bacillus, grass bacillus, colon bacillus and *Candida*. In vivo the antimicrobial activity of the ointment with Amicacine has been shown to be the same as a reference drug to staphylococcal and pseudomonal infections. It has been proven in the experiments that the ointment with Amicacine possesses the antimicrobial effect.

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

УДК 616.003.725:577.151.042-125.33

ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ОТРУЄННІ ТА ДІЇ ПРИРОДНИХ АНТИОКСИДАНТІВ

Л.М.Малоштан, Н.П.Субота, П.П.Пашинський, А.Г.Кононенко

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльне експериментальне дослідження дії *in vivo* антиоксидантних речовин рослинного походження препаратів “СВЕЛК” та “Силібор” на біохімічні показники крові щурів при отруєнні CCl_4 за даними активності процесів перекисного окиснення ліпідів. Показано, що препарат “СВЕЛК” володіє більш вираженою відновлювальною та регулюючою дією на печінку, ніж силібор, що дозволяє розглядати його як перспективний гепатопротектор.

Дослідження останніх років показали, що накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) може призвести до цілого ряду патологічних змін організму, до структурної перебудови мембран і зміни метаболічних процесів, які відіграють велику роль у патогенезі багатьох хвороб. Каскад біохімічних реакцій, які призводять до загибелі клітин, багато в чому носить подібний характер при ушкодженнях різної етіології [1-3].

Саме тому пошук ефективних антиоксидантів (АО), у першу чергу, природного походження, є актуальною проблемою сучасної фармакології.

Антиоксиданти широко застосовуються в гепатології, особливо при лікуванні захворювань, що супроводжуються гострою печінковою недостатністю, летальність якої, незважаючи на розвиток методів інтенсивної терапії, вкрай велика.

Метою нашої роботи було порівняльне дослідження антиоксидантної дії препаратів рослинного походження — відомого препарату “Силібор” та сумарного водного екстракту листа кукурудзи (СВЕЛК) на біохімічні показники крові щурів при отруєнні CCl_4 .

Матеріали та методи

Для виконання роботи були використані білі безпородні щури масою 150-200 г ($n=50$).

Тварин утримували в стандартних умовах віварію (температура повітря — 18-22°C, відносна вологість повітря — 55-60%) при відповідному освітленні та годуванні *ad libitum* (натуральні корми з урахуванням норм харчування лабораторних щурів).

Дослідження проводилися відповідно до національних “Загальних етичних принципів експе-

риментів на тваринах” (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985).

Усі стресові процедури виконували під легким ефірним наркозом. Тварин виводили з експерименту декапітацією.

Гострі токсичні ураження печінки викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням CCl_4 у дозі 0,3 мл/100 г маси тіла у вигляді олійного 50% розчину.

Контрольній групі тварин вводили аналогічний об'єм стерильної рослинної олії внутрішньоочеревинно.

Забій тварин здійснювали через 24, 48, 72 год після введення CCl_4 .

Препарати АО дії рослинного походження “Силібор” і “СВЕЛК” вводили перорально у вигляді суспензій один раз на добу перед ранковим годуванням тварин (силібор — 25 мг/кг, СВЕЛК — 40 мг/кг). Препарати починали вводити за 4 доби до моделювання експериментального отруєння.

Дози і шляхи введення були відпрацьовані згідно зі схемами, рекомендованими Фармкомітетом при вивченні гепатозахисних речовин.

Інтенсивність процесів ПОЛ контролювали за біохімічними параметрами у крові тварин (накопичення ТБК-продуктів за рівнем малонового діальдегіду (МДА) та первинних продуктів окиснення за рівнем дієнових кон'югатів (ДК)) [4]. Рівень відновного глутатіону (GSH) визначали за методом [4].

Результати та їх обговорення

CCl_4 відносять до числа гепатотропних агентів, які володіють прямою цитотоксичністю, тобто його метаболіти, з'єднуючись з “критичними молекулами” в клітинах печінки, можуть їх пошкоджувати [5]. Завдяки своїй ліпофільності CCl_4 легко проникає через плазматичну мембрану гепатоцитів. Утворення активних метаболітів CCl_4 починається вже на ранніх етапах, тому спостерігається швидкий розвиток пошкоджень [6].

Експериментальні дані, отримані при дослідженні плазми крові щурів, представлені у табл.

Таблиця

Вплив рослинних антиоксидантів силібору та СВЕЛК на детоксикаційні процеси у печінці щурів за біохімічними показниками крові при гострому гепатиті, n=12

Час, год	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	GSH, мг %
Інтактні тварини (контроль)			
0	0,54±0,036	0,54±0,01	13,68±1,33
Тварини з отруєнням CCl ₄			
24	20,06±0,51*	0,65±0,01*	91,46±3,35*
48	20,21±0,41*	0,65±0,01*	91,46±3,98*
72	20,02±0,45*	0,65±0,01*	88,39±4,40*
Силібор			
24	16,35±0,45*	0,54±0,04	62,14±3,98*
48	16,43±0,25*	0,59±0,036	66,08±4,19*
72	16,35±0,37*	0,56±0,03	65,86±4,19*
СВЕЛК			
24	15,90±0,31*	0,49±0,03	17,78±1,03*
48	15,92±0,25*	0,52±0,04	28,44±2,09*
72	30,68±0,31*	0,47±0,02	25,52±3,04*

Примітка: * — відхилення показника достовірне стосовно групи контролю (P<0,05).

Показано, що після розвитку гострого гепатиту (ГГ) спостерігається пригнічення антиоксидантної активності (за рівнем GSH), різке збільшення показників вмісту як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ.

Кількість продуктів первинного окиснення, дієнових кон'югатів, вже через 24 год, порівняно з контролем, збільшилася на 20,4% і утримувалася на такому рівні і через 48, і через 72 год.

Кількість продуктів МДА — кінцевого ланцюга процесів ПОЛ через 24 год після отруєння збільшилась на 28,5%. Максимальне підвищення спостерігалось через 48 год на 29,6%, практично не змінюючись через 72 год: підвищення на 28,3%.

Таким чином, отруєння експериментальних тварин CCl₄ викликає інтенсивні метаболічні розлади. При цьому порушення розвиваються послідовно, вони прогресують і підсумовуються.

Нами було показано, що активація ПОЛ проходить у перші години після отруєння. Спостерігається накопичення як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ, різке пригнічення вмісту глутатіону (табл.).

Регуляція процесів ПОЛ у нормі здійснюється багатокомпонентною антиоксидантною системою (АОС). Вона забезпечує зв'язування і модифікацію вільних радикалів, попередження утворення і руйнування перекисів. Знесилення і зрив різних ланок АОС багато в чому визначає характер і інтенсивність розвитку того чи іншого пато-

логічного процесу. Як швидко настане це знесилення залежить, з одного боку, від сили і тривалості дії пошкоджуючого фактора, а з іншого — від стану АОС, її резервів.

Застосування антиоксидантів дозволяє попередити дестабілізуючу дію CCl₄ на печінку, має пряме відношення до молекулярних механізмів неспецифічної резистентності організму до стресових випадків та патологічних станів організму.

З метою оцінки ефективності антиокисної дії нами проведено порівняльне дослідження впливу відомого у фармакології гепатопротекторного препарату "Силібор" та "СВЕЛК".

Введення шурам з ГГ силібору показало, що через 24 год порівняно з контролем не спостерігалось ніяких змін вмісту ДК. Максимальне збільшення цього показника у порівнянні з контролем було відмічено через 48 год і становило майже 10%, а через 72 год цей показник дещо зменшився.

Рівень МДА у сироватці крові щурів з ГГ, яким вводили силібор, мав іншу динаміку. Максимальне збільшення вимірюваного показника у порівнянні з контролем було відмічено через 24 год і трималося на цьому рівні до кінцевого терміну дослідження.

Отже, можна сказати, що застосування препарату антиоксидантної дії силібору при ГГ дозволяє значно зменшити інтенсивність процесів ПОЛ у печінці та підвищити захист органа в цілому.

Застосування СВЕЛК дозволяло стабілізувати рівень ДК та навіть зменшити інтенсивність процесів ПОЛ протягом усього терміну спостереження. При цьому максимальне зменшення вимірюваних показників спостерігалось через 72 год і становило 13%.

Введення СВЕЛК супроводжувалось також зменшенням рівня МДА у отруєних тварин.

Максимальне зменшення, порівнюючи з ГГ, було відмічено через 72 год — на 21,6%, а мінімальне через 24 год — на 20,7%, через 48 год зменшення становило 21,2%.

Слід визнати, що загальний механізм дії рослинних антиоксидантів був схожим і полягав у зменшенні вмісту ТБК-активних продуктів вже на першу добу після отруєння експериментальних тварин та залишався практично на тому ж рівні впродовж усього часу проведення експерименту (табл.).

Максимальне зменшення первинних продуктів окиснення (рівень ДК) спостерігалось через 72 год і становило 19,1%, а мінімальне зменшення через 24 год спостерігалось всього на 10,2% від показників, отриманих при використанні силібору. Вміст кінцевих ТБК-продуктів був найменший, порівнюючи з силібором, також через 72 год.

Нами також була досліджена робота ферментативної (глутатіон-залежної) АО системи, яка бере участь у нерадикальній деструкції перекисів ліпідів.

Основним компонентом цієї системи є відновлений глутатіон (GSH), який інгібує активні форми кисню, перешкоджає окиснювальній модифікації тіолових груп білків і бере участь у нейтралізації ксенобіотиків. Рівень відновленого глутатіону при дії різних стресових агентів, незалежно від їх природи, у більшості випадків знижується в перші години після дії [7], причому причиною цього може бути як безпосередня взаємодія глутатіону з вільними радикалами, так і його участь у реакціях, які каталізуються ферментами глутатіонового циклу. Зниження рівня GSH в цих органах призводить до розвитку внутрішньоклітинного оксидативного стресу і порушення енергетичного статусу клітини [1, 7].

Рівень GSH у плазмі крові при ГГ збільшувався вже через 24 год майже у сім разів порівняно з контролем. Застосування препаратів АО дії дозволяло значно зменшити цей показник (при використанні СВЕЛК у 5 разів, силібру — майже у 1,5 рази).

Порівняння ефективності АО дії препаратів свідчить, що СВЕЛК володіє більш вираженою відновлювальною та регулюючою дією на печінку,

ніж силібор, що дозволяє розглядати його як перспективний гепатопротекторний препарат.

Таким чином, отримані результати свідчать також про перспективність вивчення природних антиоксидантів як потенційних лікарських препаратів при різних патологічних станах організму людини.

ВИСНОВКИ

1. Введення АО препаратів тваринам з ГГ супроводжується гальмуванням перекисних процесів: зменшенням МДА-продукції та рівня ДК.

2. Гепатопротекторний ефект рослинних антиоксидантів спостерігався у першу добу після отруєння експериментальних тварин та залишався практично на тому ж рівні протягом усього часу проведення експерименту.

3. СВЕЛК володіє більш вираженою відновлювальною та регулюючою дією на печінку, ніж силібор, що дозволяє розглядати його як перспективний гепатопротектор. Експериментальні дані щодо біологічної дії СВЕЛК на антиоксидантну систему при отруєнні можуть бути взяті за основу для подальших розробок його експериментального і клінічного використання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. / Под общ. ред. Ю.А.Зозули *Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии* — К.: Наукова думка, 1997. — 420 с.
2. Бондаренко Л.Б., Бишовец Т.Ф., Сайфетдинова Г.А. // *Биополимеры и клетка*. — 1999. — Т. 15, №1. — С. 12-17.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
4. Гонский Я.И., Корда М.М., Клиш И.М. // *Патол. физиол. эксп. тер.* — 1996. — №2. — С. 43-45.
5. Камышиников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х т. Т. 2.* — Мн: Беларусь, 2000. — 463 с.
6. Клиш И.М. // *Укр. біохім. журн.* — 1998. — Т. 70, №6. — С. 23-30.
7. Скакун Н.П., Писько Г.Т., Мосейчук И.П. *Поражение печени четыреххлористым углеродом*. — М.: НИИТЭХИМ, 1989. — 107 с.
8. Чиркин А.А. // *Иммунол. инфектол. аллергол.* — 2000. — №1. — С. 5-12.
9. Arosio B., Santambrogio D., Gagliano N. et al. // *Pharmacol. Toxicol.* — 1997. — Vol. 81, №4. — P. 164-168.
10. Ali B.N., Basher A.K. // *Gen. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 27, №2. — P. 349-353.
11. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // *J. Laboratories Clin. Med.* — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.
12. Fantone J.C., Ward P.A. // *Amer. J. Pathol.* — 1992. — Vol. 107. — P. 397-418.
13. Ferguson L.R. // *Mutat. Res.* — 2001. — №475. — P. 89-111.
14. Fried R. // *Biochemie.* — 1975. — Vol. 57, №3. — P. 657-660.
15. Fridovich I. // *J. Biol. Chem.* — 1972. — Vol. 247, №10. — P. 3170- 3175.
16. Grandmaison J., Benhanson N., Furlan V., Visser S. // *Biol. Cell.* — 1988. — Vol. 63, №1. — P.89-100.
17. Nashikimi N., Appajik R., Jagi K. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* — 1972. — Vol. 46, №2. — P. 849-854.
18. Richard O.Recknagel, Eric A. Glende, Jr. James et al. // *Pharmacol. Ther.* — 1989. — Vol. 43. — P. 139-154.
19. Tomasi A., Albano E., Banni S. et al. // *Biochem. J.* — 1987. — Vol. 246. — P. 313-317.
20. Ungemach F.R. // *Chem. Phys. Lipids.* — 1987. — Vol. 45. — P. 171-205.

УДК 616.003.725:577.151.042-125.33

ПРОЦЕССИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ И ДЕЙСТВИИ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ
Л.Н.Малюштан, Н.П.Суббота, П.П.Пашинский, А.Г.Кононенко
Проведено сравнительное экспериментальное исследование воздействия in vivo антиоксидантов растительного происхождения препаратов "СВЕЛК" и "Силибор" на биохимические показатели крови крыс при отравлении CCl₄ по данным активности процессов ПОЛ. Показано, что препарат "СВЕЛК" обладает более выраженным восстанавливающим и регулирующим действием на печень, чем силибор, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного гепатопротектора.

UDC 616.003.725:577.151.042-125.33

THE LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN THE EXPERIMENTAL ANIMALS IN POISONING AND THE ACTION OF THE NATURAL ANTIOXIDANTS
L.N.Maloshtan, N.P.Subbota, P.P.Pashinsky, A.G.Kononenko
The comparative experimental research of the effect of antioxidants of plant origin such as TAECL and silibor in vivo on the biochemical parameters of the rat's blood in poisoning by CCl₄ have been carried out according to the data of the LPO processes activity. TAECL drug has been shown to possess more marked restoring and regulating action on liver than silibor and it allows considering this drug as a promising hepatoprotector.



*До 100-річчя з дня народження
полковника медичної служби
Чорнобрового Віталія Гавриловича*

12 листопада 2006 року виповнилося 100 років з дня народження полковника медичної служби Чорнобрового Віталія Гавриловича — засновника військово-фармацевтичного факультету Харківського фармацевтичного інституту (ХФІ), нині Національного фармацевтичного університету, першого начальника курсу.

Чорнобровий В.Г. народився в Україні в селищі Катеринівка Миколаївської області в сім'ї залізничника. Батько рано помер від тифу. Мати залишилася з чотирма синами. Віталій був старшим у сім'ї. Доводилося багато працювати, щоб допомагати матері виховувати молодших братів.

Після закінчення Харківського реального училища він служив в армії на Балтійському флоті. Як відмінник бойової та політичної підготовки був направлений на навчання до Ленінграда у Військово-медичну академію Червоної Армії ім. С.М.Кірова. У 1933 р. він її закінчує, захистивши дипломну роботу на "відмінно". В цьому ж році він одружується і з сім'єю починає колесити по дорогах СРСР. Служив у м. Ленінграді, Ярославлі, Рязані, Рибінську, Казані, Благовещенську, Сімферополі, Хабаровську.

Працюючи в госпіталях військовим хірургом, Віталій Гаврилович багато часу віддавав роботі, хворим. Після операції залишався біля ліжка хворого до тих пір, поки не минав критичний стан. Знаючи про це, вдома його в такі дні не чекали. Безвідмовно допомагав людям, які зверталися до нього за допомогою. Зі своїми друзями та їхніми сім'ями він підтримував теплі відносини до останніх днів життя, і вони відповідали йому тим же.

Віталій Гаврилович багато читав, хоча вільного часу практично не було. В будинку завжди було багато книг. І хоча життя військової людини було кочовим, сім'я завжди возила із собою ящики з книгами, дубовий письмовий стіл та розкладачку.

Він був дуже акуратною і пунктуальною людиною. Любив рибалку, був завзятим мисливцем.

Також захоплювався іноземними мовами. Знав польську, німецьку, англійську мови. Із задоволенням говорив українською, коли приїжджав у рідне село до матері. Дуже любив українські пісні. Їх співали всією сім'єю і починали з його улюбленої пісні "Ніч яка місячна". Самотужки навчився грати на гармонії та фортепіано.

У Віталія Гавриловича був дивовижно красивий почерк. Він чудово малював і дуже любив займатися малюванням з дочкою.

Особисті якості та висока теоретична підготовка дозволили йому виховувати висококваліфіковані кадри військових провізорів. Деякі з них і сьогодні займають високі посади у військовому відомстві, наукових та навчальних закладах.

У 1952 р. В.Г.Чорнобровому запропонували зайнятися організацією військово-фармацевтичного факультету в м. Харкові. Сім'я переїздить у це місто, де і починаються організаційні будні. Факультет функціонує на базі Харківського фармацевтичного інституту по вул. Мельникова, 12. Потім під факультет виділяють навчальний корпус на вул. Ш. Руставелі, 16.

Створення військово-фармацевтичного факультету мало велике значення для озброєних сил СРСР. Військових провізорів готували до того тільки у Франції і США.

Першим організатором військового факультету став полковник медичної служби Чорнобровий В.Г. Він був першим начальником навчальної частини та першим начальником курсу.

Військово-фармацевтичний факультет був створений у відповідності до Постанови Ради Міністрів СРСР у 1952 р. при ХФІ. У липні цього ж року були проведені вступні іспити. Наказом начальника Центрального військово-медичного управління МО СРСР на перший курс було зараховано 100 осіб. В основному це були випускники середніх шкіл та медичних училищ, учасники ВВВ та студенти ХФІ, сержанти, звільнені після військової служби в діючій армії.

У наступному 1953 році також було прийнято 100 осіб, з яких 75 були офіцерами медичної служби з середньою медичною освітою і 25 — випускниками середніх шкіл.

У вересні 1953 року слухачам першого набору 2 курсу було присвоєно перше офіцерське звання — молодший лейтенант медичної служби.

У 1954 і 1955 рр. також було прийнято по 100 осіб, значна частина яких була офіцерами медичної служби.

У 1956 р. військово-фармацевтичний факультет увійшов до складу військово-медичного факультету при Харківському медичному інституті як фармацевтичне відділення.

У 1957 р. вперше в історії СРСР 89 слухачів факультету одержали звання військових провізорів. Це був курс, який випустив В.Г.Чорнобровий. Багато випускників посіли відповідальні посади в армії та цивільних установах. Серед них: Чирков О.І. — генерал-майор; Воронцов О.В. полковник м/с, професор; Вакушин Б.І. — канд. фарм. наук, зав. лабораторії ампульних лікарських форм ДНЦЛЗ; Мартиросян Ф.С. — підполковник м/с, ст. викладач кафедри “Медичних катастроф” НФаУ та інші.

Другий випуск був здійснений у 1958 р. Це був останній випуск. Випуску 1959 р. не судилося здійснитися, оскільки в 1957 р. військово-медичний факультет був розформований. Слухачам після 3-го курсу довелося завершувати освіту заочно на цивільних факультетах ХФІ та І-го МОЛМІ. Багато хто з них пішов працювати у Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут (ХНДХФІ), яким керувала проф. М.А.Ангарська. Більшість з них стала відомими вченими, які зробили вагомий внесок у фармацевтичну науку.

Серед них: Георгієвський В.П. — чл.-кор. НАН України, професор, директор ДНЦЛЗ; Батюк В.С. — доктор фарм. наук, професор; Башура Г.С. — доктор фарм. наук, професор; Беліков В.В. — доктор фарм. наук; Борзунов Є.Є. — доктор фарм. наук, професор; Іванюк Є.Г. — доктор фарм. наук, професор; Литвиненко В.І. — доктор хім. наук, професор; Ковальов І.П. — доктор хім. наук, професор; Комісаренко М.Ф. — доктор фарм. наук, професор; Макаревич І.Ф. — доктор хім. наук, професор; Тимофєєв В.В. — доктор фарм. наук; Цуркан О.О. — доктор фарм. наук, професор; Белецький Ю.М. — канд. фарм. наук; Бірюк В.О. — канд. фарм. наук; Борисов М.І. — канд. фарм. наук; Горін А.Г. — канд. хім. наук; Драник Л.І. — канд. фарм. наук; Резниченко А.А. — канд. фарм. наук; Сафіулін Р.М. — канд. фарм. наук; Сенников Г.А. — доктор фарм. наук, професор; Спиридонов В.М. — доктор фарм. наук, професор; Царенко М.Я. — канд. фарм. наук.

Ними були створені і створюються сьогодні лікарські препарати та цілі напрямки в області вивчення природних і синтетичних речовин, а також навіть наукові школи в області фармацевтичної науки. Написано ряд монографій та сотні наукових статей. Вони беруть участь у вітчизняних та міжнародних наукових конференціях і симпозіумах у Болгарії, Індії, Німеччині та інших країнах. Військові провізори — випускники Харківського військово-фармацевтичного факультету зробили значний внесок у фармацевтичну науку та у забезпечення збройних сил військово-медичними кадрами.

Багато сил та енергії В.Г.Чорнобровий віддав створенню військово-фармацевтичного факультету, розуміючи, що життя вимагає внесення серйозних коректив в організаційні принципи медичного постачання збройних сил країни.

В.Г.Чорнобровий був нагороджений орденами Леніна, Червоної зірки, Червоного прапора, медаллю “За перемогу над Німеччиною” та багатьма ювілейними медалями.

Проходять дні, місяці, роки, перегортаються сторінки життя людей і стають віхами історії, сторінками історії університету.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2006 РІК

Абалова О.П. —	№1. —	с. 41-47.	Ковальова А.М. —	№1. —	с. 17-21;	Сидоренко О.В. —	№2. —	с. 31-34.
Бабічева Г.С. —	№2. —	с. 41-45.		№2. —	с. 14-17;	Січкара А.А. —	№3. —	с. 15-17;
Березнякова А.І. —	№3. —	с. 76-77.		№4. —	с. 8-12.			с. 76-77;
Березнякова Н.Л. —	№1. —	с. 26-28.	Козирева О.В. —	№3. —	с. 41-45.		№4. —	с. 57-61.
Берестова С.І. —	№1. —	с. 22-25.	Комар В.С. —	№4. —	с. 72-75.	Скакун Н.М. —	№3. —	с. 10-14.
Богуцька О.Є. —	№4. —	с. 53-56.	Комісаренко А.М. —	№1. —	с. 17-21,	Сорокіна І.О. —	№2. —	с. 3-7.
Болотов В.В. —	№1. —	с. 13-16;			с. 22-25.	Сотнікова Н.В. —	№3. —	с. 57-62.
	№2. —	с. 8-11;	Котвіцька А.А. —	№1. —	с. 48-54;	Спиридонов С.В. —	№1. —	с. 33-36.
	№3. —	с. 26-30,		№3. —	с. 50-56.	Стецишин Р.В. —	№2. —	с. 71-73.
		с. 31-34.	Криськів О.С. —	№2. —	с. 64-67.	Стремоухов О.О. —	№1. —	с. 33-36.
Бур'ян Г.О. —	№2. —	с. 8-11.	Кричківська А.М. —	№4. —	с. 72-75.	Тихонов О.І. —	№1. —	с. 29-32,
Георгіянець В.А. —	№4. —	с. 3-7.	Крутьких Т.В. —	№4. —	с. 62-65.			с. 73-76;
Герасимова О.О. —	№1. —	с. 61-65.	Крючкова Т.М. —	№2. —	с. 15-18;		№2. —	с. 19-23,
Гладух Є.В. —	№3. —	с. 7-9;		№4. —	с. 23-26.			с. 31-34;
	№4. —	с. 50-52.	Левашова І.Г. —	№2. —	с. 68-70.		№3. —	с. 3-6,
Гладченко О.М. —	№1. —	с. 66-69.	Малощан Л.М. —	№2. —	с. 68-70.			с. 10-14;
Головкін В.В. —	№4. —	с. 36-39.	Марчишин С.М. —	№2. —	с. 74-77;		№4. —	с. 32-35,
Гордієнко А.Д. —	№4. —	с. 69-71.		№3. —	с. 66-71.			с. 40-44,
Горохова О.В. —	№1. —	с. 3-7.	Маслій Ю.С. —	№4. —	с. 27-31.			с. 53-56.
Гризодуб В.І. —	№4. —	с. 27-31.	Мерзлікін С.І. —	№3. —	с. 31-34.	Тільченко Д.А. —	№2. —	с. 52-54.
Грищенко М.О. —	№3. —	с. 76-77.	Мітіна Н.Є. —	№4. —	с. 72-75.	Тіманюк В.О. —	№4. —	с. 62-65.
Грубник І.М. —	№3. —	с. 22-25.	Міщенко О.Я. —	№2. —	с. 60-63.	Толочко В.М. —	№3. —	с. 46-49,
Гудзенко О.П. —	№2. —	с. 41-45,	Мнушко З.М. —	№1. —	с. 41-47;			с. 63-65.
		с. 52-53.		№2. —	с. 46-51;	Трутаєв І.В. —	№2. —	с. 24-27.
				№3. —	с. 35-40,	Туляков В.О. —	№3. —	с. 72-75.
Дегальцев Д.В. —	№2. —	с. 55-59.			с. 57-62.	Українець І.В. —	№1. —	с. 3-7.
Дем'яненко В.Г. —	№3. —	с. 18-21.	Немченко А.С. —	№1. —	с. 48-54;	Філімонова Н.І. —	№4. —	с. 23-26,
Дем'яненко Д.В. —	№3. —	с. 18-21.		№2. —	с. 35-40,			с. 66-68.
Дикий І.Л. —	№1. —	с. 70-72,			с. 52-53;	Ханжин В.В. —	№1. —	с. 66-69.
		с. 73-76;			с. 13-18.	Хасан Хіджазі —	№2. —	с. 68-70.
	№2. —	с. 64-67;	Немятих О.Д. —	№4. —	с. 41-45.	Хмельницька О.А. —	№3. —	с. 63-65.
	№4. —	с. 23-26,	Новіков В.П. —	№4. —	с. 72-75.	Хоменко В.М. —	№2. —	с. 35-40;
		с. 27-31.	Олійник С.В. —	№4. —	с. 40-44.		№3. —	с. 63-65;
Дмитрієвський Д.І. —	№1. —	с. 33-36.	Павлій О.І. —	№2. —	с. 3-7.		№4. —	с. 13-18.
Домар Н.А. —	№3. —	с. 15-17.	Павлій О.О. —	№1. —	с. 8-12,	Хом'як С.В. —	№4. —	с. 72-76.
Доровський В.О. —	№1. —	с. 29-32.			с. 26-28.	Хохленкова Н.В. —	№2. —	с. 19-23.
Дубініна Н.В. —	№2. —	с. 64-67.	Пасічник М.Ф. —	№3. —	с. 3-6.	Цубанова Н.А. —	№3. —	с. 66-71.
Євтушенко О.М. —	№2. —	с. 46-51.	Пашнєв П.Д. —	№3. —	с. 22-25,	Черних В.П. —	№2. —	с. 64-67.
Єгоров І.А. —	№2. —	с. 24-27,			с. 76-77.	Чорна Н.А. —	№4. —	с. 32-35.
		с. 71-73;	Пашнєв П.П. —	№3. —	с. 22-25,	Чуєшов В.І. —	№4. —	с. 66-68.
	№4. —	с. 27-31.			с. 76-77.	Шакун О.А. —	№1. —	с. 70-72.
Єрьоменко Р.Ф. —	№2. —	с. 68-70.	Перехода Л.О. —	№4. —	с. 3-7.	Шаламай А.С. —	№4. —	с. 62-65.
Жехжах Самер —	№3. —	с. 18-21.	Пестун І.В. —	№1. —	с. 41-47.	Шаповал О.М. —	№1. —	с. 61-65.
Жукова Т.В. —	№4. —	с. 32-35.	Петріна Р.О. —	№4. —	с. 72-75.	Шебеко С.К. —	№4. —	с. 19-22.
Журавльов М.С. —	№2. —	с. 15-18;	Петрушова Л.О. —	№1. —	с. 3-7.	Шевченко В.О. —	№1. —	с. 37-40.
	№4. —	с. 23-26.	Пімінов О.Ф. —	№1. —	с. 70-72.	Шевченко І.В. —	№1. —	с. 37-40.
Зайченко Г.В. —	№3. —	с. 3-6.	Полуян С.М. —	№2. —	с. 8-11.	Шевчук Л.А. —	№2. —	с. 64-67.
Зайченко О.С. —	№4. —	с. 72-75.	Попова Ю.В. —	№3. —	с. 35-40.	Шиньова Н.В. —	№4. —	с. 3-7.
Зареченський М.А. —	№1. —	с. 13-16.	Посилкіна О.В. —	№2. —	с. 55-59;	Шовкова З.В. —	№3. —	с. 31-34.
Зарічкова М.В. —	№3. —	с. 46-49.		№3. —	с. 41-45.	Шпичак О.С. —	№1. —	с. 73-76.
Заярнюк Н.Л. —	№4. —	с. 72-75.	Ратушний С.В. —	№2. —	с. 71-73.	Штейнгарт М.В. —	№4. —	с. 45-49.
Зубченко Т.М. —	№3. —	с. 10-14;	Рибачук В.Д. —	№2. —	с. 22-24.	Яковлева Л.В. —	№1. —	с. 55-60,
	№4. —	с. 45-49.	Рибачук Д.В. —	№1. —	с. 37-40.			с. 61-65;
Зупанець І.А. —	№4. —	с. 19-22.	Ролік С.М. —	№1. —	с. 70-72.		№2. —	с. 60-63,
Ісаєв С.Г. —	№1. —	с. 8-12,	Россіхін В.В. —	№2. —	с. 71-73.			с. 74-77;
		с. 26-28;	Рубан О.А. —	№2. —	с. 28-30;		№3. —	с. 66-71.
	№2. —	с. 3-7.		№3. —	с. 7-9;	Яремчук О.А. —	№2. —	с. 55-59;
Карбушева І.В. —	№1. —	с. 55-60.		№4. —	с. 50-52.		№3. —	с. 41-45.
Клименко Л.Ю. —	№3. —	с. 26-30.	Свечнікова О.М. —	№1. —	с. 8-12;	Ярмола І.К. —	№2. —	с. 35-40;
Кобець М.М. —	№4. —	с. 69-71.		№2. —	с. 3-7.		№4. —	с. 13-18.
Кобець Ю.М. —	№4. —	с. 66-68.	Сергієнко О.М. —	№1. —	с. 8-12;	Ярних Т.Г. —	№1. —	с. 73-76;
Кобзар Г.Л. —	№1. —	с. 13-16.		№2. —	с. 3-7.		№2. —	с. 19-23,
Коваленко С.М. —	№4. —	с. 3-7.	Сидора Н.В. —	№1. —	с. 17-21;			с. 31-34;
Ковальов В.М. —	№1. —	с. 22-25.		№2. —	с. 12-14;		№4. —	с. 45-49;
Ковальов С.В. —	№1. —	с. 17-21,		№4. —	с. 8-12.		№4. —	с. 45-49.
		с. 22-25;	Сидоренко Л.В. —	№1. —	с. 3-7.			
	№2. —	с. 12-14.						

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 7- β -ГІДРОКСИ- γ -(3'-МЕТИЛФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ О.С.Шкода, М.І.Романенко, І.Б.Самура, Б.А.Самура, О.Ю.Сапронова	3
ВИЯВЛЕННЯ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ Г.П.Петюнін, Ісам Насер	9
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	12
СКЛАД І ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ "ГАСТРОЛІК" О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.В.Грищенко, О.В.Лукієнко, В.М.Чушенко	12
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ "БРОНХОФІТ" ТА ЙОГО СТАНДАРТИЗАЦІЯ Ю.Г.Пісковацький, В.А.Георгіянц, Л.І.Вишневецька	17
ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З ОБНІЖЖАМ БДЖОЛИНИМ, МЕДОМ ЛЮФІЛІЗОВАНИМ ТА КИСЛОТОЮ БУРШТИНОВОЮ О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко	20
БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИБОРУ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ МАЗІ "ТРОФЕПАРІН" В.І.Грищенко, В.О.Грудько, О.А.Рубан	24
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ ГРАНУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ С.В.Спиридонов, Д.І.Дмитрієвський	28
ВИВЧЕННЯ ВІДПОВІДНОСТІ ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО ВИМОГАМ ДО СОРБЕНТІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ Д.В.Рибачук	32
ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ РІДКИХ ЕКСТРАКТІВ БРУНЬОК ТА ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ О.В.Рехлецька, Т.Г.Калинюк, К.Ф.Вашенко, Л.В.Бензель, Н.І.Гудзь	36
СУШІННЯ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ У МІКРОХВИЛЬОВОМУ ПОЛІ В.І.Чуєшов, Н.О.Пінчукова, Т.Ю.Вінниченко, О.Ю.Волошко, В.Б.Моїсєєв, В.Л.Самойлов, Д.С.Софронов, І.Б.Стельмах, О.В.Шишкін	40
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	46
ФОРМУВАННЯ СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЛОГІСТИЧНИМИ ВИТРАТАМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ О.В.Посилкіна, Р.В.Сагайдак, О.О.Яремчук	46
СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З.М.Мнушко, І.В.Тіманюк	52
ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ПОБУДОВИ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРАЦІ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ Л.В.Галій	59
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	64
ВИВЧЕННЯ ІМУНОТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЕВИЩ ТА КОРЕНІВ ПІРІЮ ПОВЗУЧОГО С.М.Марчишин, Л.В.Яковлева, О.Ю.Кошова, О.Б.Леницька	64
РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ МЕКСИДОЛУ ЗА УМОВ СПОНТАННОГО СЕЧОВИДІЛЕННЯ ТА ВОДНОГО ДІУРЕЗУ Н.Г.Аракелян, С.Ю.Штриголь	66
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З АМІКАЦИНОМ С.М.Дроговоз, І.Л.Дикий, Я.О.Бутко, А.В.Горкавчук	69
ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ОТРУЄННІ ТА ДІЇ ПРИРОДНИХ АНТИОКСИДАНТІВ Л.М.Малоштан, Н.П.Субота, П.П.Пашинський, А.Г.Кононенко	73
До 100-річчя з дня народження Чорнобрового В.Г.	76
АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" ЗА 2006 РІК	77

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,
редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (057) 706-30-63; E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія КВ від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 16.03.2007 р. Формат 60x84 1/8 Папір офсетний. Друк ризо графія.
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид.арк. 11,30. Тираж 200 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська;
комп'ютерний набір та ілюстративний матеріал Т.В.Браницька.

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець

СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(3'-МЕТИЛФЕНОКСИ) ПРОПИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНА А.С.Шкода, Н.И.Романенко, И.Б.Самура, Б.А.Самура, А.Ю.Сапронова	3
ОБНАРУЖЕНИЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ Г.П.Петюнин, Исам Насер.	9
СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СБОРА "ГАСТРОЛЕК" А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, С.В.Гриценко, О.В.Лукиенко, В.Н.Чушенко	12
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СБОРА "БРОНХОФИТ" И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ Ю.Г.Писковацкий, В.А.Георгиевский, Л.И.Вишневская.	17
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ОБНОЖКОЙ ПЧЕЛИНОЙ, МЕДОМ ЛЮФИЛИЗИРОВАННЫМ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ А.И.Тихонов, А.Ю.Тимченко	20
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫБОРА МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ МАЗИ "ТРОФЕПАРИН" В.И.Гриценко, В.А.Грудько, Е.А.Рубан	24
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В ВИДЕ ГРАНУЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С.В.Спиридонов, Д.И.Дмитриевский	28
ИЗУЧЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ ЦЕОЛИТА ПРИРОДНОГО ТРЕБОВАНИЯМ К СОРБЕНТАМ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ Д.В.Рыбачук	32
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКИХ ЭКСТРАКТОВ ПОЧЕК И ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ Е.В.Рехлецкая, Т.Г.Калинюк, Е.Ф.Вашенко, Л.В.Бензель, Н.И.Гудзь	36
СУШКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ В МИКРОВОЛНОВОМ ПОЛЕ В.И.Чуешов, Н.А.Пинчукова, Т.Ю.Винниченко, А.Ю.Волошко, В.Б.Моисеев, В.Л.Самойлов, Д.С.Софронов, И.Б.Степашин, О.В.Шихин	40
ФОРМИРОВАНИЕ СОВРЕМЕННОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ЛОГИСТИЧЕСКИМИ ЗАТРАТАМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ О.В.Посылкина, Р.В.Сагайдак, А.А.Яремчук	46
СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ З.Н.Мнушко, И.В.Тиманюк	52
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОСТРОЕНИЯ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ТРУДА СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ Л.В.Галий	59
ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО С.М.Марчишин, Л.В.Яковлева, Е.Ю.Кошечкина, Е.Б.Ленинская	64
РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕКСИДОЛА В УСЛОВИЯХ СПОНТАННОГО МОЧЕОТДЕЛЕНИЯ И ВОДНОГО ДИУРЕЗА Н.Г.Аракелян, С.Ю.Штрыголь	66
ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С АМИКАЦИНОМ С.М.Дрогвоз, И.Л.Дикий, Я.А.Бутко, А.В.Горкавичук	69
ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ И ДЕЙСТВИИ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ Л.Н.Малоштан, Н.П.Суббота, П.П.Пашинский, А.Г.Кононенко.	73

CONTENTS

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 8-AMINOSUBSTITUTED OF 7-β-HYDROXY-γ-(3'-METHYLPHENOXY)PROPYL- 3-METHYLXANTHINE A.S.Shkoda, N.I.Romanenko, I.B.Samura, B.A.Samura, A.Yu.Sapronova	3
IDENTIFICATION OF THE VALPROIC ACID BY THE THIN LAYER CHROMATOGRAPHY METHOD IN THE BIOLOGICAL MATERIAL G.P.Petyunin, Isam Naser	9
THE COMPOSITION AND FORMULATION OF THE "GASTROLEC" MEDICINAL SPECIES A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, S.V.Gritsenko, O.V.Lukiyenko, V.N.Chushenko	12
THE QUALITY CONTROL OF "BRONCHOPHYTE" MEDICINAL SPECIES Yu.G.Piskovatsky, V.A.Georgiyants, L.I.Vishnevskaya	17
THE RESEARCH IN DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF TABLETS WITH BEE DUST, LYOFILIZED HONEY AND THE SUCCINIC ACID A.I.Tikhonov, A.Yu.Timchenko	20
BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF OINTMENT "TROPHEPARIN" BASE CHOICE V.I.Gritsenko, V.A.Grud'ko, Ye.A.Ruban	24
THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF THE GRANULATED MEDICATION FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF GASTRIC AND INTESTINE DISEASES S.V.Spiridonov, D.I.Dmitrievsky	28
STUDYING OF CONFORMITY OF ZEOLITE NATURAL TO REQUIREMENTS TO SORBENTS OF MEDICAL PURPOSE D.V.Rybachuk	32
THE ELABORATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF LIQUID EXTRACTS FROM THE BUDS AND LEAVES OF BIRCH Ye.V.Rekhletskaia, T.G.Kalynyuk, Ye.F.Vashchenko, L.V.Benzel, N.I.Gudz	36
THE MICROWAVE DRYING OF MEDICINAL SUBSTANCES V.I.Chuyeshov, N.A.Pinchukova, T.Yu.Vinnichenko, A.Yu.Voloshko, V.B.Moiseev, V.L.Samoylov, D.S.Sofronov, I.B.Stelmakh, O.V.Shishkin	40
THE FORMATION OF A MODERN MANAGEMENT SYSTEM OF THE LOGISTICS EXPENSES IN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES O.V.Posylkina, R.V.Sagaydak, A.A.Yaremchuk	46
DRUGS AVAILABILITY MAINTENANCE SYSTEM Z.N.Mnushko, I.V.Timanyuk	52
THE THEORETICAL PRINCIPLES OF CONSTRUCTING THE LABOUR ORGANIZATION SYSTEM OF THE SPECIALISTS IN PHARMACY L.V.Galiy	59
THE STUDY OF THE IMMUNOTOXIC ACTION OF THE AGROPYRUS RHIZOMES AND ROOTS EXTRACT S.M.Marchishin, L.V.Yakovleva, Ye.Yu.Koshevaya, Ye.B.Lenitskaya	64
RENAL EFFECTS OF MEXIDOL IN THE CONTEXT OF SPONTANEOUS URINATION AND WATER DIURESIS N.G.Arakelyan, S.Yu.Shtrygol	66
THE INVESTIGATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A NEW COMBINED OINTMENT WITH AMICACINE S.M.Drogovoz, I.L.Dikiy, Ya.A.Butko, A.V.Gorkavchuk	69
THE LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN THE EXPERIMENTAL ANIMALS IN POISONING AND THE ACTION OF THE NATURAL ANTIOXIDANTS L.N.Maloshtan, N.P.Subbota, P.P.Pashinsky, A.G.Kononenko	73