

Вісник
ФАРМАЦІЇ

№ 2(62) 2010



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

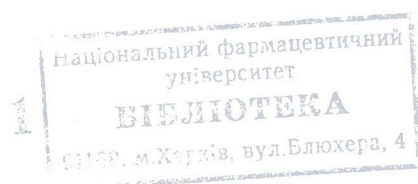
ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS OF PHARMACY

№2(62)2010

Харків
Видавництво НФаУ



Редакційна колегія:

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

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

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), О.М.Біловол (Київ), Ю.Л.Волянський (Харків),
G.M.Kitanov (Sofia), О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків),
О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів),
Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ),
І.А.Мазур (Запоріжжя), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів),
P.Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя), S.D.Nikolov (Sofia),
М.М.Тимченко (Харків), Z.Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу надані оригінальні роботи з технології лікарських препаратів, у тому числі гомеопатичних та ветеринарних засобів, представлені роботи з синтезу та аналізу біологічно активних речовин і лікарської рослинної сировини, контролю якості лікарських форм, розглянуті окремі напрямки досліджень в області організації та економіки фармації, висвітлені деякі аспекти експериментальної фармакології. Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №9 від 26.04.2010 р.)

Журнал "Вісник фармації" включений до переліку фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних наук (постанова Президії ВАК України від 16 грудня 2009 р. №1-05/6) та медичних наук (постанова Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. №1-05/7).

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

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.453:619:541.12.03

ТЕРМОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕТЕРИНАРНИХ ПАЛИЧОК “АНТИСЕПТ-АПІ”

О.О.Ковальова, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Термогравіметричним методом вивчені фізичні перетворення лікарських речовин у складі ветеринарних паличок “Антисепт-Апі”. За результатами досліджень встановлено відсутність взаємодії діючих речовин та обґрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві паличок.

Актуальним питанням при розробці технології твердих лікарських форм є вибір температурного режиму сушки, яка повною мірою впливає на фармацевтичну взаємодію компонентів суміші [6, 9, 10].

Термічний аналіз, зокрема дериватографія є одним з найпоширеніших методів фізико-хімічних досліджень, що дозволяє досліджувати поведінку індивідуальних речовин та композицій в умовах програмованого нагрівання. На практиці класифікація та кількісна оцінка різних процесів, що відбуваються при нагріванні зразків, здійснюється за кривими тепловиділення або зміни маси при обробці термограм. Особливу зацікавленість викликає визначення кінетичних параметрів цих процесів, а також оцінка механізмів їх перебігу [3].

Зміна хімічної структури вихідної лікарської або допоміжної речовини з помітною швидкістю починається, як правило, після його нагрівання до певної температури (вузького температурного інтервалу). Перетворення, що відбуваються до цієї температури, носять фізичний характер: розчинення в кристалізаційній воді, поліморфні перетворення, видалення сорбційної та кристалізаційної води, сублімація, плавлення та кипіння [3].

Можливі найбільш вірогідні хімічні перетворення, яких зазнає лікарська речовина, коли досягає певної температури, можна поділити на три основні класи: термічна деструкція, окиснювальна деструкція та гідролітична деструкція. Характер перебігу кожного з указаних перетворень залежить від природи лікарської речовини та умов нагрівання [3].

Проведення даних досліджень дозволяє оцінити термостійкість лікарських речовин і таким чином обґрунтувати температурний режим технологічного процесу виробництва лікарського препарату. Крім того, термогравіметричний аналіз може бути параметром оцінки відсутності хімічної взаємодії між лікарськими та допоміжними речовинами у складі лікарської форми [3].

З огляду на вищевикладене сушка вологих гранул є важливим технологічним процесом, у ході якого можуть змінюватися фармакотехнологічні властивості грануляту і взаємодія між компонентами складу лікарського препарату з імовірною втратою біологічної активності діючих речовин, що може привести до зниження якості кінцевого продукту [1, 4, 5].

Тому метою наших досліджень було вивчення кінетики сушки діючих складових (настойки прополісу 20% та ципрофлоксацину гідрохлориду) та вологих гранул за допомогою методу деривативної термогравіметрії, у результаті якої реєструються зміни маси випробуваного зразка в залежності від температури відповідно до контрольованої програми [2, 6, 7, 8].

Матеріали та методи

Термогравіметричному аналізу піддавали зразки субстанції ципрофлоксацину гідрохлориду, настойки прополісу 20% та вологих гранул.

Дослідження зразків проводили на дериватографі Q-1500D з самописцем фірми “МОМ” (Угорщина). Для одержання дериватограм з потрібною роздільною здатністю були підібрані оптимальні умови їх проведення: наважка — 400 ± 30 мг, температурний інтервал — від 24 до 350°C , швидкість нагрівання — $5^\circ\text{C}/\text{хв}$. Записували криві T, TG, DTA, DTG. Крива T — зміна температури; TG — зміна маси; DTG — диференційована крива зміни маси; DTA — диференційована крива зміни теплових ефектів. Чутливість дериватографа для кривої TG — 50 мг, для DTG — 2,5 мВ, DTA — 100 мкВ, швидкість руху паперу — 5 мм/хв.

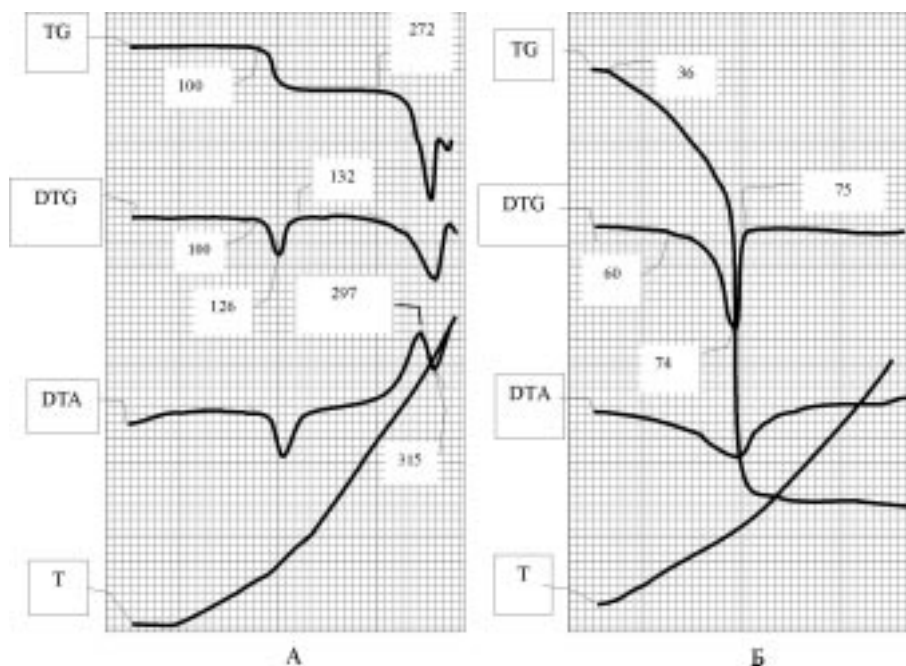


Рис. 1. Дериватограми: А — ципрофлоксацину гідрохлориду; Б — настойки прополісу 20%.

Результати та їх обговорення

За даними рис. 1 (А) встановлено, що термічний процес розкладання ципрофлоксацину гідрохлориду починається при температурі 100°C, про що свідчить крива зміни маси (TG), і проходить у декілька стадій.

Перша стадія спостерігається в інтервалі температур 100-132°C з втратою у масі 5% і з максимумом розкладання при 126°C. В інтервалі температур 272-315°C спостерігається друга стадія розкладання субстанції з втратою маси 22% та максимумом розкладання при 315°C.

Далі з підвищенням температури вище 315°C дериватограф фіксує багато піків, що вказує на

вирування субстанції, а подальший аналіз припиняється.

При аналізі дериватограми настойки прополісу 20% (рис. 1Б) встановлено наявність поодинокого процесу розкладання з втратою маси 80% в інтервалі температур 36-75°C з максимумом розкладання при 74°C. Вочевидь, при 36°C відбувається видалення спирту етилового. При температурі 75°C починається процес розкладання з утворенням нової речовини, яка має інші значення теплоємності та більш високу температуру розкладання, про що свідчить крива DTA.

Дані дериватографічного аналізу вологих гранул (рис. 2) вказують на наявність ендотермічних ефектів, які реєструються на диференційній кривій нагрівання DTA, в інтервалі температур 55-71°C, 71-213°C. При температурі від 36°C до 55°C починається видалення спирту етилового з гранул.

Цей факт підтверджували наступним чином: зразок вологих гранул висушували при температурі 55°C, після чого термічний ефект на дериватограмі висушених гранул в інтервалі температур 36-55°C був відсутнім, зміна інших ендотермічних ефектів не спостерігалась. При зволоженні зразка висушених гранул спиртом етиловим — відновлювався цей термічний ефект. Наступний ендотермічний ефект пов'язаний з термічним розкладанням суміші.

Отримані дериватографічні дані, вказують на те, що процес сушіння гранул проходить в інтервалі температур 36-55°C. За даними на реєстрованій кривій DTG (рис. 2) видно, що при температурі 55°C починається ендотермічний ефект, максимум якого припадає на температуру 60°C. Таким чином, за оптимальне значення температури сушки вологого грануляту було обрано 50±5°C.

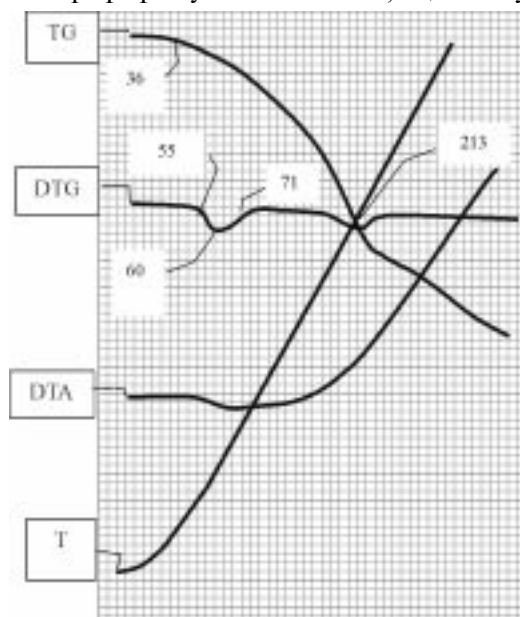


Рис. 2. Дериватограма вологих гранул з настойкою прополісу 20% та ципрофлоксацину гідрохлоридом.

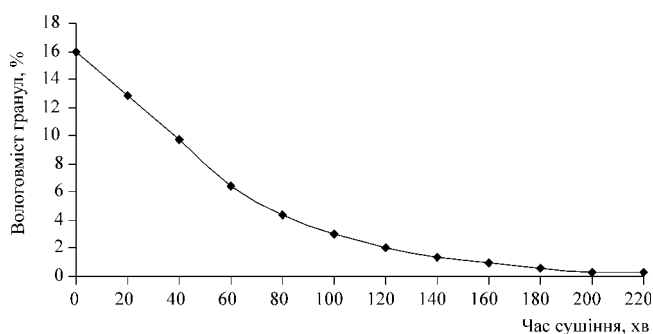


Рис. 3. Кінетика процесу сушіння вологих гранул у сушарці псевдозрідженого шару.

Термічні ефекти досліджуваних зразків (ципрофлосацину гідрохлориду, настойки прополісу 20%) носять подібний характер як в індивідуальних речовинах, так і в гранулах. Загальний вигляд реєстрованих кривих свідчить про відсутність ймовірної небажаної взаємодії між біологічно активними речовинами в процесі нагрівання.

На основі отриманих даних можна стверджувати, що гранулят для отримання ветеринарних паличок “Антисепт-Апі” після сушіння є механічною сумішшю вхідних діючих компонентів.

З метою визначення часу сушіння вологих гранул з настоєм прополісу 20% та ципрофлосацину гідрохлоридом до попередньо встановленої

залишкової вологи (0,45-0,6% — індивідуально підібране значення) були проведені дослідження кінетики процесу сушіння у сушарці псевдозрідженого шару.

Графічне зображення процесу сушіння представлено на рис. 3, де видно, що інтенсивна втрата вологи у гранулах спостерігається протягом перших 120 хв за прямолінійним законом, а потім цей процес уповільнюється. Через 200 хв від початку експерименту спостерігається повне припинення подальшої втрати вологи і вологість грануляту наближається до рівноважного значення 0,31-0,34%. Для отримання гранул із залишковою вологою 0,45-0,6% час сушіння складає 180 хв.

Таким чином, за оптимальні технологічні параметри процесу сушіння грануляту до залишкової вологи 0,45-0,6% в сушарці псевдозрідженого шару нами прийнято: температура сушіння — $50 \pm 5^\circ\text{C}$ і час сушіння — 180 хв.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено фізичні перетворення під впливом тепла діючих речовин, які входять до складу ветеринарних паличок “Антисепт-Апі”.

2. Встановлено відсутність взаємодії діючих речовин у паличках.

3. За результатами термографічного аналізу обґрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві ветеринарного препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В., Тиманюк В.О. // Мед. хімія. — 2003. — Т. 5, №1. — С. 86-88.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: PIPEГ, 2008. — 620 с.
3. Рубан О.А., Гладух Є.В. // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. — 2009. — Т. 4, №2. — С. 65-69.
4. Тиманюк В.А., Животова Е.Н. Биофизика: Учеб. для студ. вузов. — Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2003. — 704 с.
5. Cheng S.Z.D., Li C.Y., Calhoun B.H. et al. // Thermochim. Acta. — 2000. — №355. — P. 59-68.
6. European Pharmacopoeia. — 4-th ed., 2001. — 2416 p.
7. Giron D. // Encyclopedia of Pharm. Technol. — 2002. — Vol. 88. — P. 337-346.
8. Giron D. // Am. Pharm. Rev. — 2000. — Vol. 3, №3. — P. 43-45.
9. Pray W.S., Pray J.J. // US Pharmacist. — 2004. — Vol. 11. — P. 246-250.
10. Wang Z.H., Chen G. // Chem. Eng. Sci. — 1999. — №54. — P. 4233-4243.

УДК 615.453:619:541.12.03

ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЛОЧЕК “АНТИСЕПТ-АПИ”

О.А.Ковалева, А.И.Тихонов

Термогравиметрическим методом изучены физические превращения лекарственных веществ в составе ветеринарных палочек “Антисепт-Апи”. По результатам исследований установлено отсутствие взаимодействия действующих веществ и обосновано оптимальную температуру сушки влажных гранул при производстве палочек.

UDC 615.453:619:541.12.03

THERMOGRAPHIC ANALYSIS OF STICKS “ANTISEPT-API”

O.A.Kovalyova, A.I.Tikhonov

Physical transformations of medicinal substances in composition of veterinary sticks “Antisept-API” have been studied by thermogravimetric method. On the basis of the performed researches the absence of interaction of medicinal substances and the optimal temperature of moist granules in sticks manufacturing has been substantiated.

Рекомендована д.х.н., професором І.Ф.Макаревичем

УДК 615.277.3

ОТРИМАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ ЦИТОСТАТИКІВ ЗА ТЕХНОЛОГІЄЮ “ХІМІЧНОГО ГРАДІЄНТА”

А.В.Стадніченко, Ю.М.Краснопольський, Ю.І.Губін, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет

Були отримані рідкі ліпосомальні форми чотирьох антрациклінових антибіотиків: доксорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину, мітоксантрону. Отримання ліпосом проводилося за методом хімічного градієнта — градієнта концентрації сульфату амонію і градієнта рН. Заміряно показники інкапсуляції, при цьому показано, що метод з градієнтом рН має кращі показники ступеня включення в порівнянні з методом градієнта сульфату амонію.

Створення сучасних лікарських засобів для боротьби з онкологічними захворюваннями є актуальним завданням фармації. Ліпосомальні лікарські препарати з антрацикліновими антибіотиками (рис. 1) признані ефективними засобами при проведенні терапії [1, 5, 8]. Ліпосомальні препарати мають підвищену ефективність, що виявляється в зниженні токсичності та підвищенні терапевтичного ефекту за рахунок пролонгованої дії при введенні в організм [9].

Наш досвід показує, що створення ліпосомальних засобів з водорозчинною лікарською речовиною за класичною технологією (диспергування ліпідної плівки в буферному розчині з активною субстанцією) часто має недолік — складність відтворення від серії до серії. При виробництві ліпосомальних засобів за цією технологією для забезпечення якості готового продукту доводиться враховувати фізико-хімічні властивості сировини — фосфатидилхоліну, який отримують з курячих яєчних жовтків і який схильний до сезонних коливань жирнокислотного складу. Як наслідок цього, спостерігається певний розкид у температурі фазового переходу в ліпідному шарі, що є найважливішим показником при гомогенізації і включенні активної речовини. Це в значній мірі ускладнює процес стандартизації виготовлення ліпосомальних лікарських засобів.

Отримання ліпосом по технології “хімічного градієнта” є ефективним методом, що застосовується в сучасній фармацевтичній промисловості. Досягається можливість інкапсуляції лікарських засобів у ліпосоми до 100% [2, 4]. Метод також дозволяє розширювати діапазон прийнятності си-

ровини для отримання ліпідного шару без втрати якості готової лікарської форми і створювати рідкі лікарські препарати ліпосом із стандартизованим розміром часток. При цьому можна варіювати діаметрами ліпосом на стадії екструзії без побоювання, що на стадії ліофілізації — регідратації відбудеться укрупнення наночасток [3].

Мета роботи полягала у створенні ліпосомальних лікарських форм з антрацикліновими антибіотиками за допомогою двох варіантів методики “хімічного градієнта” — градієнта рН і градієнта концентрації сульфату амонію.

Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були вибрані ліпосомальні форми цитостатичних антибіотиків антрациклінового ряду: **1, 2, 3, 4** (рис. 1). Для отримання ліпосом використовували яєчний фосфатидилхолін. Ліпосоми отримували екструзійним методом.

Будова ліпідного шару дозволяє проникати крізь фосфоліпідну мембрану об'єктам тільки в молекулярній формі, не іонізованим, тим, що не мають поверхневого заряду. Об'єкти, що мають поверхневий заряд, можуть проникати лише в гідрофільну частину мембрани, створену залишками фосфорної кислоти, і не здатні проникати крізь здвоєний шар залишків жирних кислот [6, 7].

У разі створення ліпосом за технологією градієнта рН передбачається наступний механізм накопичення активної речовини усередині ліпосом. При попаданні антрациклінового антибіотика у формі солянокислої солі у фосфатний буфер з рН 6,5-7,5 встановлюється рівновага (рис. 2), в результаті якої частина антибіотика переходить у молекулярну форму. Незаряджена молекула антибіотика проходить крізь мембрану і потрапляє у внутрішню порожнину ліпосоми. В процесі встановлення рівноваги частина молекулярної форми проходить крізь мембрану і залишає зону реакції, при цьому зміщує рівновагу у бік утворення незарядженої форми антибіотика. Потрапляючи у внутрішній об'єм ліпосоми, заповнений цитратним буферним розчином з рН 3,0-4,0, незаряджена молекула антибіотика приєднує протон до первинної **1, 2, 3** або вторинної **4** аміногрупи і набуває таким чином позитивного заряду.

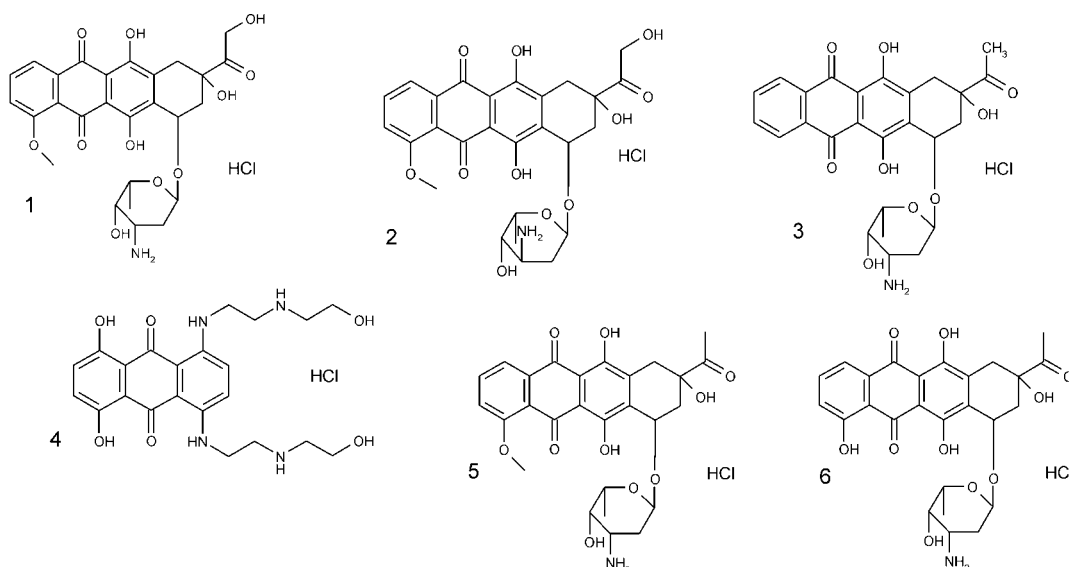


Рис. 1. Антибіотики антрациклінового ряду: 1 — доксорубіцину гідрохлорид; 2 — епірубіцину гідрохлорид; 3 — ідарубіцину гідрохлорид; 4 — мітоксантрон гідрохлорид; 5 — рубоміцину гідрохлорид; 6 — карміноміцину гідрохлорид.

Заряджена молекула втрачає можливість проникати крізь мембрану, накопичуючись таким чином усередині ліпосоми. При цьому кількість антибіотика, інкапсульована усередині ліпосоми, в значній мірі залежатиме від місткості буферного розчину усередині ліпосоми, а також від величини рН всередині і зовні ліпосоми [7, 10].

У разі створення ліпосом за технологією градієнта концентрації сульфату амонію фосfolіпідну плівку ресуспендують в середовищі концентрованого буферного розчину з сульфатом амонію з рН 5,0-5,6. зовнішній буфер замінюють на ізотонічний розчин хлориду натрію або фосфатний буфер з рН 6,5-7,5. При цьому механізм утворення молекулярної форми антибіотика зовні ліпосоми і її проникнення через фосfolіпідну мембрану був аналогічним вищевикладеному для методу отримання з градієнтом рН (рис. 2). Проте після попадання молекули антибіотика всередину ліпосоми механізм дії наступний: молекула антибіотика, що потрапила всередину ліпосоми, приєднує протон по аміногрупі і набуває позитивного заряду по реакції обміну з іоном амонію. Іон амонію втрачає протон і перетворюється на моле-

кулярний аміак, що проходить крізь мембрану в зовнішній буферний розчин. При цьому значення рН у зовнішньоліпосомальному просторі підвищується на 0,1-0,2 одиниці рН. Кількість антибіотика, здатна проникнути і зв'язатися в ліпосомі, в даному випадку залежатиме, як і в разі градієнта рН, від концентрації (місткості) буферного розчину у внутрішньоліпосомальній порожнині, а також від різниці концентрацій розчину (градієнта) сульфату амонію всередині та зовні ліпосоми [2, 10].

Відомо, що антибіотики антрациклінового ряду найбільш стійкі в розчині у діапазоні рН 2,5-3,5. Більшість рідких форм доксорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину і мітоксантрон мають рН в діапазоні 2,5-3,5. Так само було встановлено, що стабільність антрациклінових антибіотиків на прикладі доксорубіцину підвищується із зростанням їх концентрації в розчині.

При зберіганні у діапазоні температур 2-8°C розчин 1 має тенденцію до гелеутворення, тим сильніше, чим вище його концентрація.

При переході розчину препарату до умов кімнатної температури (18-25°C) гелеподібна струк-

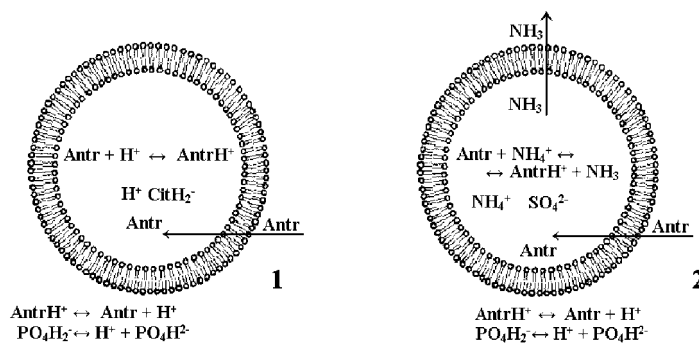


Рис. 2. Інкапсуляція антрациклінових антибіотиків за технологією градієнта рН (1) та градієнта концентрації сульфату амонію (2). Примітки: Antr — молекулярна форма антрациклінового антибіотика; AntrH⁺ — заряджена форма антрациклінового антибіотика (з приєднанням по аміногрупі протону); CitH₂ — лимонна кислота, дисоційована по першому ступеню; NH₃ — вільний аміак.

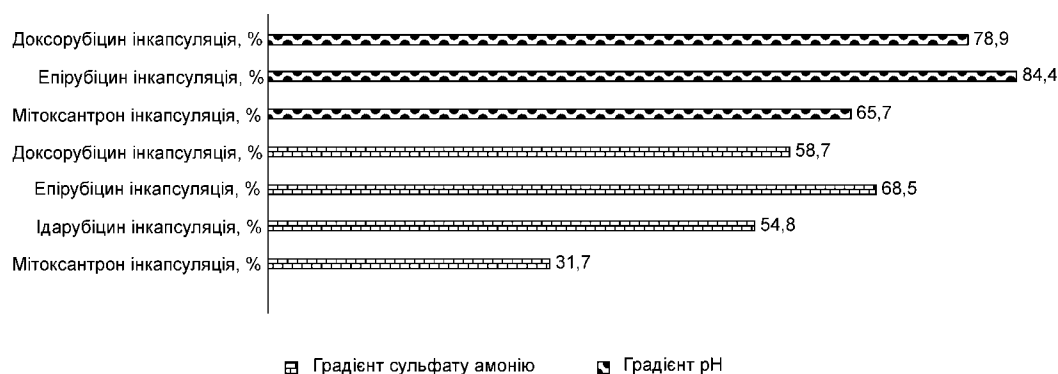


Рис. 3. Ступінь інкапсуляції активних речовин для ліпосомальних форм антрациклінових антибіотиків, отриманих за допомогою методів градієнта рН та градієнта концентрації сульфату амонію через 14 діб.

тура руйнується, і препарат переходить у рідку форму. Також було показано [6], що при додаванні до розчину 1 сульфат іонів 1 перетворюється на гель навіть при кімнатній температурі.

Визначення ступеня інкапсуляції антибіотиків у ліпосомі проводилося відповідно до раніше розробленої нами методики.

Результати та їх обговорення

Створення ліпосом за технологією градієнта рН

Ліпідну плівку отримували методом упарювання етанольного розчину лецитинового масла. У колбу на 250 мл вносили 100 мл 5% розчину лецитинового масла в абсолютному етанолі. Розчин упарювали на роторному випарнику при 25°C і залишковому тиску 20 мм рт. ст. Отриману плівку гідратували у 200 мл буфера на основі цитрату натрію з рН 3,5.

Отримали 200 мл 2,5% розчину мультіламельних ліпосом у водному буферному розчині. Далі розчин піддавали екструзії і отримували ліпосоми з розмірами 50-150 нм. Отримання ліпосом вели в декілька циклів, перед останнім циклом у розчин внесли стабілізатор. Далі 200 мл отриманого розчину ліпосом завантажували в установку для ультрафільтрації. Для отриманого розчину ліпосом проводили заміну цитратного буфера на буфер, що складається з водного розчину хлориду натрію і двозаміщеного фосфату натрію. Об'єм розчину при цьому склав 200 мл. Від розчину відібрали аліквоти. У відібрані розчини внесли наважки доксорубіцину, епірубіцину і мітоксантрону гідрохлоридів. Отримані зразки перемішали до повного розчинення препаратів. Розчини роз-

лили у флакони по 5 мл. Флакони помістили на зберігання при температурі 4-8°C.

Створення ліпосом за технологією градієнта сульфату амонію

Ліпідну плівку отримували методом упарювання етанольного розчину лецитинового масла. У колбу на 500 мл вносили 200 мл 5% розчину лецитинового масла в абсолютному етанолі. Розчин упарювали на роторному випарнику при 25°C і залишковому тиску 20 мм рт. ст. Отриману плівку гідратували за допомогою 400 мл буфера на основі сульфату амонію з рН 5,2. Отримали 400 мл 2,5% розчину мультіламельних ліпосом у водному буферному розчині. Далі розчин піддавали екструзії і отримували ліпосоми з розмірами 50-150 нм. Отримання ліпосом вели в декілька циклів, перед останнім циклом у розчин внесли стабілізатор.

Далі 400 мл отриманого розчину ліпосом завантажували в установку для ультрафільтрації. Для отриманого розчину ліпосом проводили заміну буфера на основі цитрату амонію на буфер з водного розчину хлориду натрію і двозаміщеного фосфату натрію. Об'єм розчину при цьому склав 200 мл. Від розчину відібрали аліквоти. До відібраних розчинів додали 1, 2, 3, 4. Отримані зразки перемішали до повного розчинення препаратів. Отримані розчини розлили у флакони по 5 мл. Флакони помістили на зберігання при температурі 4-8°C.

Було проведено вимірювання ступеня інкапсуляції на трьох етапах: безпосередньо після приготування ліпосом, через два дні після приготуван-

Таблиця 1

Ступінь інкапсуляції в ліпосомах, виготовлених за методом градієнта рН

Термін вимірів	Ступінь інкапсуляції		
	доксорубіцин	епірубіцин	мітоксантрон
Після виготовлення	65,0%	39,3%	43,7%
Через 2 доби	67,7%	46,9%	64,4%
Через 14 діб	78,9%	84,4%	65,7%

Таблиця 2
Ступінь інкапсуляції в ліпосомах, виготовлених за методом градієнта концентрації сульфату амонію

Термін вимірів	Ступінь інкапсуляції			
	доксорубіцин	епірубіцин	ідарубіцин	мітоксантрон
Після виготовлення	39,6%	45,4%	47,4%	25,7%
Через 2 доби	40,3%	55,2%	51,9%	28,2%
Через 14 діб	57,8%	68,5%	54,8%	31,7%

ня, через чотирнадцять днів після приготування. Зразки зберігалися при температурі 4–8°C і вилучалися з холодильника безпосередньо перед проведенням вимірювань. Були побудовані калібрувальні графіки по 1, 2, 3, 4. Для розрахунку бралися величини висот піків. Результати вимірювань наведені в табл. 1, 2.

З табл. 1 і 2 видно, що накопичення цитостатиків у ліпосомах зростає в процесі зберігання ліпосом при температурі 4–8°C. Це є сприятливим чинником, оскільки у разі видалення невиключеної речовини можна не побоюватися процесу “витоку речовини з ліпосом”. У цьому випадку, вивільнена речовина поглинатиметься іншими ліпосомами, підтримуючи таким чином високий ступінь включення. Основна маса активної речовини потрапляє в ліпосоми протягом двох перших діб.

Раніше нами було проведено експеримент по дослідженню стійкості антрациклінових антибіотиків упродовж часу (приклад 1) при різних значеннях рН та концентрації. Отримані дані показують, що антрациклінові антибіотики більш стабільні при рН 3,5 (внутрішнє середовище ліпосом за технологією градієнта рН), ніж при рН 5,2 (внутрішнє середовище ліпосом за технологією градієнта сульфату амонію).

З рис. 3 видно, що показник ступеня інкапсуляції для кожної з речовин вище для ліпосом, виготовлених за допомогою градієнта рН, у порівнянні з ліпосомами, виготовленими за допомогою сульфату амонію.

З табл. 1 і 2, а також з рис. 3 видно, що показники інкапсуляції 4 менші, ніж для інших до-

сліджуваних антрациклінів. Цей факт можна пояснити, виходячи з хімічної структури 4, що має чотири вторинні аміногрупи, які мають можливість брати участь у процесі протонізації молекули після її проникнення через бі-шар всередину ліпосоми. При цьому витрачання 4 ємкості буферного розчину усередині ліпосоми (що є одним з найважливіших чинників інкапсуляції) відбуватиметься швидше порівняно з іншими антрациклінами 1, 2, 3, що мають одну первинну аміногрупу.

У процесі зберігання ліпосом, виготовлених за технологією градієнта концентрації сульфату амонію, рН зовнішнього розчину підвищився з 6,0 до 6,2, що можливо у зв'язку з дифузією аміаку із середини ліпосом.

Показник рН розчину при застосуванні обох технологій знаходиться в інтервалі рН 6,5–7,5, що є оптимальним для ін'єкційних лікарських засобів.

ВИСНОВКИ

1. Отримані рідкі ліпосомальні форми з антибіотиками антрациклінового ряду: 1, 2, 3, 4 за технологією хімічного градієнта — градієнта рН і градієнта концентрації сульфату амонію.

2. Виміряно динаміку включення антибіотиків у процесі зберігання. Технологія отримання ліпосомальних лікарських засобів з градієнтом рН за ступенем інкапсуляції має вищі показники в порівнянні з використанням технології з градієнтом сульфату амонію.

3. Приготовані рідкі препарати були стабільними в період спостереження (14 діб) при температурі 4–8°C.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кулик Г.И., Пономарёва О.В., Король В.И., Чехун В.Ф. // *Онкология*. — 2004. — Т. 6, №3. — С. 207-210.
2. Стадніченко А.В., Краснопольський Ю.М. // *Фармаком*. — 2007. — №1. — С. 64-69.
3. Стадніченко А.В., Краснопольський Ю.М. // *Фармаком*. — 2007. — №3. — С. 72-77.
4. Стадніченко А.В., Краснопольський Ю.М., Коваленко С.М. // *Фарм. журн.* — 2008. — №5. — С. 98-103.
5. Dimopoulos M.A., Pouli A., Zervas K. et al. // *Ann. Oncol.* — 2003. — №14. — P. 1039-1044.
6. Haran G., Cohen R., Bar K.K., Berenholz Y. // *Biochem. et Biophys. Acta*. — 1993. — Vol. 1151. — P. 201-215.
7. Harrigan P.R., Wong K.F., Redelmeier T.E. et al. // *Biochem. et Biophys. Acta*. — 1993. — Vol. 1149. — P. 329-338.
8. Hussein M.A., Wood L., Hsi E. et al. // *Cancer*. — 2002. — №15. — P. 2160-2168.
9. Sadzuka Y., Kishi K., Hirota S., Sonobe T. // *J. of Liposome Res.* — 2003. — Vol. 13, №2. — P. 157-172.
10. Torchilin V.P., Weissing V. // *Oxford. University press* — 2003. — P. 396.

УДК 615.277.3

ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ЦИТОСТАТИКОВ ПО ТЕХНОЛОГИИ “ХИМИЧЕСКОГО ГРАДИЕНТА”
А.В.Стадніченко, Ю.М.Краснопольский, Ю.И.Губин, С.Н.Коваленко

Были получены жидкие липосомальные формы четырёх антрациклиновых антибиотиков: доксорубина, эпирубина, идарубина, митоксантрона. Получение липосом производилось по методу химического градиента: градиента концентрации сульфата аммония и градиента рН. Измерены показатели инкапсуляции, при этом показано, что метод с градиентом рН обладает лучшими показателями степени включения по сравнению с методом градиента сульфата аммония.

UDC 615.277.3

PREPARATION OF CYTOSTATICS IN LIPOSOMAL FORMS BY “CHEMICAL GRADIENT” TECHNOLOGY
A.V.Stadnichenko, Yu.M.Krasnopolskiy, Yu.I.Gubin, S.M.Kovalenko

Liquid liposomal forms of four anthracycline antibiotics: doxorubicin, epirubicin, idarubicin and mitoxantrone have been obtained. Preparation was carried out by the chemical gradient method (ammonium sulphate concentration gradient and pH gradient). Encapsulation has been measured. The “gradient pH” method has been shown to possess better encapsulation degree parameters comparing to the “ammonium sulphate gradient” method.

Автори висловлюють подяку Інституту тонкої хімічної технології ім. М.В.Ломоносова, м. Москва, за надання зразків та можливість проведення досліджень.

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

УДК 582.681.71:548

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕТОДУ ЗАМОРОЖУВАННЯ І ТЕХНІКИ СУБЛІМАЦІЇ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКІВ КАВУНА

Л.В.Соколова, С.О.Тихонова

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського
Національний фармацевтичний університет

Наведені результати впливу методу заморожування і техніки сублімації на деякі фармакотехнологічні характеристики порошків кавуна. Встановлено, що попереднє заморожування гомогенізату кавуна у флаконах методом пристінкового заморожування у ваннах, заповнених охолодженим до -45°C спиртом етиловим 95%, з подальшою їх сублімаційною сушкою саме у флаконах значно покращує фармакотехнологічні властивості сублімованого порошку кавуна.

Сублімаційне сушіння (ліофілізація) при виготовленні фармацевтичних препаратів успішно використовується протягом багатьох років. Однак, як і будь-яка інша технологія, ліофілізація продовжує розвиватися, чому присвячено багато сучасних наукових досліджень, і зокрема отриманню субліматів із рослинної сировини [1-9]. Процес ліофілізації (швидке зневоднення клітин при високому тиску) — практично єдиний спосіб для збереження всіх цінних поживних властивостей клітинного рослинного матеріалу.

Дослідження провідних науковців Франції, Німеччини, Перу, Болгарії, Америки доводять високу ефективність сублімаційних порошків рослин у медичній і фармацевтичній практиці, крім того, вивчаються різні технологічні і фізичні методи впливу на оптимізацію процесів ліофілізації [2, 3, 8, 9].

Так, дослідження Брайана Букура і Тімоті Сміта (США, BVL Laboratories Inc., 2008 р., Pharma Manufacturing.com) присвячені вимірюванню вологості і ступеню заморожування методами мікроскопії і диференціальної скануючої калориметрії, які надають інформацію про теплові події і умови, які будуть у кінцевому підсумку впливати на ліофілізацію рослинного матеріалу.

Аналіз сучасних тенденцій з питань ліофілізації підкреслює актуальність досліджень, які направлені на вивчення різних технологічних прийомів і методів отримання сублімованих порошків рослин.

Метою наших досліджень було вивчення впливу методу заморожування і техніки сублімації на

деякі фармакотехнологічні характеристики порошків кавуна.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були сублімовані порошки кавуна, отримані методом ліофілізації шляхом попереднього заморожування у лотках і у флаконах.

Визначення плинності порошків проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.16, с.163) на вібраційному пристрої моделі ВП-12 А Маріупольського заводу технологічного обладнання. Наважку порошків брали з точністю 0,5% поміщали до закритої знизу лійки і після ущільнення протягом 20 с відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Вологість визначали за методикою ДФ XI. Аналітичну пробу порошку подрібнювали до розміру частинок 1,0 мм, перемішували і брали три наважки масою 3,0 г (похибка $\pm 0,01$). Кожну наважку поміщали у попередньо висушений і зважений разом з кришкою бюкс і поміщали у нагріту до $100-105^{\circ}\text{C}$ сушильну шафу. Перше зважування проводили через 3 год. Висушування проводили до постійної маси. Постійна вага вважалася досягнутою, коли різниця між двома зважуваннями через 60 хв висушування і 60 хв охолодження в екскаторі не перевищувала 0,01 г.

Вологість (X) у відсотках вираховують за формулою:

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

де: m — маса порошку до висушування, г; m_1 — маса порошку після висушування, г.

Результати та їх обговорення

Для отримання порошків методом сублімаційної сушки для попереднього заморожування і наступної сушки можна використовувати флакони, чашки, лотки, ампули. Враховуючи фізико-хімічні властивості досліджуваної субстанції кавуна, ми використовували лотки та ін'єкційні флакони. До важливих факторів, які впливають на якість отриманого продукту, відносяться попереднє заморожування матеріалу для сублімації та

Таблиця

Фармакотехнологічні властивості сублімаційних порошків кавуна
в залежності від методу заморожки перед сушінням і техніки сушіння

Параметри	Сублімаційний порошок кавуна	
	заморожений і висушений у флаконах	заморожений і висушений в металевих лотках
Зовнішній вигляд	Порошок рожево-червоного кольору аморфний, однорідний, не грудкується, дуже солодкого смаку	Порошок рожево-червоного кольору місцями неоднорідний, гігроскопічний, сильно грудкується
Вихід, % від загрузки	10,26±0,54	11,52±0,32
Плинність, с	Не сипучий, налипає до лійки	Не сипучий, налипає до лійки
Вологість, %	4,22±0,09	5,54±0,11
Ситовий аналіз	100% дрібні фракції	100% дрібні фракції

можливе підвищення температури замороженого матеріалу при їх переміщенні з холодильних камер у сублімаційну сушарку.

Для визначення оптимальної техніки та методу заморожування соку кавуна перед проведенням сублімаційної сушки проводили наступне: свіжі ягоди кавуна звичайного промивають проточною водою, очищують від шкірки, минаючи м'якоть; перетирають у фарфорову ємність через пластмасове або лавсанове сито, щоб уникнути окиснення вітамінів, зокрема кислоти аскорбінової, а також для видалення насіння; до отриманого соку додають кріопротектор і структуроутворювач.

Одержану суміш ділили на дві частини, однією заповнювали ін'єкційні флакони на 1/2 від загального об'єму, які піддавали пристінковому заморожуванню на установці HZ 12/50 протягом 5 хв. Принцип дії установки для пристінкового заморожування полягає у постійному поступовому обертанні флаконів за допомогою обертового пристрою у ваннах, заповнених охолодженням до -45°C 95% спиртом етиловим з подаванням на них цього ж спирту. Обертальний пристрій морозильної ванни знімається і дозволяє контролювати кількість і місткість флаконів. При заморожуванні флакони можуть бути поміщені вертикально, горизонтально, із нахилом з таким розрахунком, щоб максимально заповнити поверхню флакону і збільшити тим самим поверхню випаровування. В нашому випадку флакони знаходилися горизонтально з нахилом. Після пристінкового заморожування флакони поміщали в морозильну камеру.

Другу частину соку кавуна поміщали в металеві лотки з товщиною шару 2-3 мм і піддавали заморожуванню в холодильній камері при -40°C. Флаконами і лотками заповнювали касети і поміщали в субліматор. Сублімаційну сушку соку кавуна здійснювали на установці LZ-30. В початковому періоді роботи по висушуванню знижували тиск в субліматорі від $1 \cdot 10^{-1}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ мм рт.ст. і температуру заморожених матеріалів від -35°C до -50°C. Через 2-2,5 год включали підігрів і через 12-16 год проводили постійне підвищення температури від

мінусової до плюсової. Температура продукту в кінцевому періоді висушування не перевищувала +40°C.

Для отриманих сублімаційних порошків кавуна, заморожування яких проводили як у флаконах, так і у лотках визначили їх основні фармакотехнологічні показники, наведені у таблиці.

Результати досліджень показують, що попереднє заморожування, а потім сушіння соку кавуна шляхом сублімації з використанням флаконів дозволяє отримати продукт із задовільними органолептичними характеристиками — у вигляді сухого розсипчастого однорідного субстрату, що не грудкується. Порошки кавуна, сушіння яких проводилося в лотках, містять на 1,32% більше вологи, що спричиняє неоднорідність і більшу гігроскопічність. Техніка і метод заморожування з наступною сублімаційною сушкою не впливають на плинність порошків кавуна: вони налипають до воронки, що пов'язано із високим кількісним вмістом відновлюючих цукрів. Підсумовуючи викладене, можна зробити висновок, що фітосубстанція кавуна не придатна для приготування твердих лікарських форм, враховуючи значення плинності, фракційного складу та можливої карамелізації. Оптимальною лікарською формою на основі сублімованого порошку кавуна, на наш погляд, є сухі мікстури.

ВИСНОВКИ

Отримані експериментальні дані свідчать, що сублімовані порошки кавуна, заморожування яких здійснювали у флаконах, мають кращі фармакотехнологічні показники, що пов'язано з більшою поверхнею випаровування та меншою товщиною шару гомогенізату. Слід зазначити, що використання флаконів зводить до мінімуму контакт отриманого порошку кавуна з навколишнім середовищем безпосередньо після отримання, так як немає потреби перенесення порошку в іншу тару, а є лише необхідність закупорки і закатки флакону. Новизна досліджень захищена патентом України №46453 на корисну модель "Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного" [1].

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 46453 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного / Л.В.Соколова, С.В.Горобець, О.О.Вовчук та ін. — №2009 06117. Заявл.: 15.06.09. Опубл.: 25.12.2009. — Бюл. №24. — 4 с.
2. Пат. 2251411 Россия, МПК7 А 61 К 9/08, А 61 К 9/19, А61К38/12, А 61 Р 31/10. Стабилизированная фармацевтическая композиция в лиофилизированной форме / Савай Сейджи, Касай Акихиро, Отомо Казуми. №2001108569/15. — Заявл.: 2000.06.29. Опубл.: 2005.05.10.
3. Пат. 2003115501 Россия, МПК7 А 61 К 9/08. Лиофилизированная композиция / Новартис АГ Хогевест Петер Ван. №2003115501/15. — Заявл.: 2003.05.23. Опубл.: 2004.11.20.
4. Соколова Л.В., Горобець С.В. // Фармац. часопис. — 2009. — №2. — С. 74-77.
5. Соколова Л.В. // Фармац. часопис. — 2009. — №3. — С. 53-55.
6. Соколова Л.В., Барна О.М. // Фармац. часопис. — 2009. — №4. — С. 44-46.
7. Соколова Л.В. // Фармац. часопис. — 2009. — №1. — С. 43-46.
8. Barresi A.A. "In-line Control of the Lyophilization Process: A Gentle PAT Approach to Using Software Sensors", *Internet. J. Refrigeration*, www.sciencedirect.com (2008).
9. Gamma-irradiation of lyophilised wound healing wafers / K.H.Matthews, H.N.E.Stevens, A.D.Auffret, M.J.Humphrey // *Intern. J. of Pharmac.* — 2006. — Vol. 313, Iss. 1-2, 26 Apr. — P. 78-86.

УДК 582.681.71:548

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТОДА ЗАМОРОЗКИ И ТЕХНИКИ СУБЛИМАЦИИ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКОВ АРБУЗА
Л.В.Соколова, С.А.Тихонова

Приведены результаты влияния метода заморозки и техники сублимации на некоторые фармакотехнологические характеристики порошков арбуза. Установлено, что предварительное замораживание гомогенизата арбуза во флаконах методом пристеночной заморозки в ваннах, заполненных охлажденным до -45°C спиртом этиловым 95%, значительно улучшает фармакотехнологические свойства сублимированного порошка арбуза.

UDC 582.681.71:548

THE INFLUENCE OF THE FREEZING METHOD AND SUBLIMATION ON THE PHARMACOTECHNOLOGICAL PROPERTIES OF POWDERS FROM WATERMELON
L.V.Sokolova, S.A.Tikhonova

The article presents the results of the influence of the freezing method and sublimation on the pharmacotechnological characteristics of sublimated powders from watermelon. It has been found that pre-freezing of watermelon homogenates in vials by the wall-surface freezening in the bath filled with cold (-45°C) 95% ethyl alcohol improves the pharmacotechnological properties of the sublimated powder from watermelon significantly.

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

УДК 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073

ФІЗИЧНІ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУБСТАНЦІЇ ОРНІДАЗОЛУ

Л.О.Бобрицька, Д.І.Дмитрієвський, М.І.Гончаров

Національний фармацевтичний університет

Представлені результати аналізу літературних джерел з проблем лікування протозойних захворювань препаратами, що відносяться до групи нітроїмідазолів. Показано, що сучасним і ефективним антипротозойним препаратом даної групи є орнідазол. На підставі аналізу кристалографічних, фізико-хімічних та технологічних властивостей субстанції орнідазолу обґрунтовано необхідність використання методу вологої грануляції при розробці складу та технології таблеток з даною субстанцією.

Фармакотерапія протозойних захворювань людини (амебіази, лямбліози, трихомоніази, токсоплазмози та ін.) відноситься до найбільш актуальних медико-соціальних проблем, які супроводжуються серйозними ускладненнями і в цілому негативно впливають на якість життя пацієнта [1, 2, 4].

У теперішній час існує великий арсенал антипротозойних засобів, серед яких важливе місце займають лікарські препарати похідні нітроїмідазолу. Першим з них і найчастіше вживаним є метронідазол [5, 6].

За майже п'ятидесятирічний період (з 1959 р.) активного застосування метронідазолу були виявлені його основні недоліки. Метронідазол викликає цілий ряд побічних ефектів: нудоту, неприємний металевий присмак у роті, діарею, ускладнення з боку центральної і периферичної нервової системи. В період лікування метронідазолом пацієнту категорично забороняється приймати алкоголь. Проте головним недоліком метронідазолу є виникнення до нього стійкості з боку трихомонад. Так, останніми роками описано більше 100 штамів *T. vaginalis*, стійких до дії метронідазолу як у США, так і в країнах Європи [7, 8].

Сучасним і ефективним антипротозойним препаратом з даної групи є орнідазол [7, 9, 11]. При цілеспрямованій розробці даного препарату були поліпшені його фармакокінетичні характеристики: швидке досягнення в крові (через 3 год) максимальної концентрації після прийому, значний період знаходження в крові терапевтичної концентрації, що пов'язано із збільшенням періоду

напіввиведення препарату (13-14 год), низький (менше 15%) зв'язок з білками плазми, а завдяки цьому висока біодоступність (біля 90%), а також, що дуже важливо, повільна поява резистентності з боку найбільш розповсюджених штамів до *T. vaginalis* [12, 13].

Таким чином, наведений аналіз літературних даних свідчить про високу клініко-бактеріологічну ефективність орнідазолу та доцільність створення вітчизняного лікарського препарату з даною субстанцією, який буде більш доступний за ціною для широких верств населення України. Крім цього, даний вибір також підтверджують результати фармакоекономічного аналізу [8, 16].

Метою даної роботи є дослідження фізичних і фармакотехнологічних властивостей субстанції орнідазолу, відібраної для подальшої розробки складу та технології вітчизняного протипротозойного, антибактеріального препарату.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень є лікарська субстанція орнідазолу (фірми "Aarti Drugs Limited", Індія).

Кристалографічні властивості порошку орнідазолу оцінювали за допомогою мікроскопу виробництва фірми "Krus MBL 2100" (Німеччина) з окуляр-мікрометром при збільшенні у 150 та 600 разів [3].

Фармакотехнологічні випробування лікарської речовини (орнідазолу) включали: визначення насипного об'єму, плинності, пресуємості та кута природного укусу [3].

Насипний об'єм визначали на приладі фірми "Pharma Test Apparatebau GmbH" (Німеччина); плинність досліджували на вібраційному приладі моделі ВП-12А. Оцінку пресуємості здійснювали на приладі для вимірювання лінійних розмірів та твердості фірми "Pharma Test PTB 311 E" (Німеччина). Вимірювання кута природного укусу проводили за методикою з використанням спеціальної лінійки і шкали [3].

На основі даних літератури [15] розрахували показники, а саме Hausner Index та Carra Index, використання яких дозволяє здійснити оцінку досліджених параметрів.

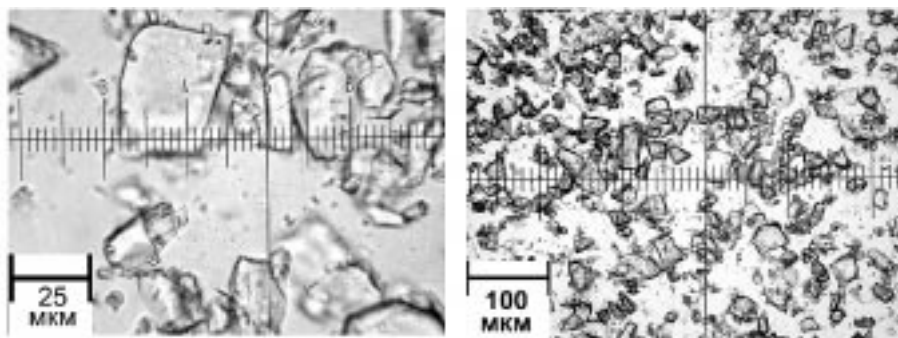


Рис. Мікрофотографії субстанції орнідазолу при збільшенні у 600 (зліва) та 150 (справа) разів.

Таблиця 1
Фізико-хімічні властивості орнідазолу*

Показники	Допустимі норми
Зовнішній вигляд	Кристалічний порошок
Розчинність	Розчинний в метанолі і метиленхлориді
Температура плавлення	Від 88°C до 90°C
Сторонні домішки	Не більше 1,0% суми домішок
Вода	Не більше 1,0%
Кількісне визначення вміст $C_7H_{10}ClN_3O_3$ (орнідазолу) в субстанції	Від 98,0% до 101,0%
Зберігання	У сухому захищеному від світла місці при температурі від 15°C до 25°C

* Примітка. Дані представлені з літературних джерел [10, 14].

Таблиця 2
Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції орнідазолу

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина	г/мл	0,56±0,01
Густина після усадки	г/мл	0,83±0,01
Плинність	с/100 г зразка	57,10±1,50
Кут природного укосу	град	62,0±1,0
Пресуємість	Н	60,0±1,0
Carr Index	%	32,50±0,01
Hausner Index	—	1,48±0,011

Примітка: n=5, P=95%.

Результати та їх обговорення

При розробці складу таблетованої форми мали на увазі, що терапевтична доза орнідазолу складає 0,5 г [8, 9], тобто діаметр майбутньої таблетки може бути у межах 11-13 мм. Ця обставина була врахована при оцінці пресуємість дослідних зразків.

Найбільш повно реальну структуру лікарського порошку можна передати мікроскопічним мето-

дом. Спостереження під мікроскопом (рис.) показали, що досліджувана субстанція орнідазолу являє собою дрібнодисперсний порошок з кристалами неправильної ізодіаметричної форми у вигляді сфер, призм і їх уламків. Основна фракція має розмір від 30 мкм до 70 мкм.

Виходячи з кристалографічних даних, можна припустити, що субстанція орнідазолу завдяки складній поверхні часток порошку має велике міжчасткове тертя і зчеплення, які впливатимуть на значення плинності, знижуючи його.

Результати досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанції орнідазолу наведені в табл. 1 і 2.

Дані табл. 2 свідчать про те, що субстанція орнідазолу є світлочутливою лікарською речовиною, і ця обставина повинна бути врахована при розробці складу оболонки лікарського препарату.

Аналіз технологічних властивостей досліджуваної субстанції (табл. 3) показав, що порошок субстанції орнідазолу має низьке значення плинності, яке підтверджується високим значенням кута природного укосу і відповідно, дрібнодисперсністю та неправильною формою часток порошку.

Показники Hausner Index та Carr Index також свідчать про незадовільне значення плинності. Пресуємість характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Субстанція орнідазолу має задовільне значення пресуємість. Це важливо, оскільки при виготовленні лікарського препарату в промислових умовах на таблетки-ядра впливають наступні чинники: сумарна маса таблеток, їх вільне падіння, кінетична енергія та розклинювальний ефект. Тому значення пресуємість звичайних таблеток з розміром діаметра 11-13 мм повинно складати 40-50 Н, а таблеток-ядер, які будуть покриватися оболонкою, повинно бути в межах 100-150 Н.

Проведені фізичні та фармакотехнологічні дослідження порошку субстанції орнідазолу свідчать про можливість її використання в технології таблеток, а також дозволяють прогнозувати необхідність застосування методу вологої грануляції та комплексу необхідних допоміжних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз фармакотерапії протозойних захворювань з використанням антипротозойних засобів з групи нітроїмідазолу показав, що сучасним і ефективним препаратом для лікування цих захворювань є орнідазол.

2. Представлені кристалографічні та фармако-технологічні властивості субстанції орнідазолу та обговорені можливі методичні підходи до створення на її основі лікарського препарату у формі таблеток з використанням методу вологої грануляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. // Вестн. последиплом. мед. образов. — 2001. — №2. — С. 18-21.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М. // Инфекции, передающиеся половым путем: обзор. информ. — 2003. — №2. — С. 10.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
4. Коган Б.Г., Барабанчик Т.В. // Ліки України. — 1999. — №10. — С. 30-33.
5. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и заболеваний кожи / Под ред. А.А.Кубановой. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 447 с.
6. Молочков В.А. // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2000. — №3. — С. 48-56.
7. Халдин А.А. Урогенитальный трихомониаз: вопросы антибактериальной терапии [Электронный ресурс] / А.А.Халдин, К.М.Ломоносов, И.М.Измюмова, А.А.Фадеев. — Режим доступа: <http://trichomoniasis.ru/8-urogenitalnyjj-tri khomoniaz-voprosy.html>.
8. Хрянин А.А. Клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин [Электронный ресурс] / А.А.Хрянин, О.В.Решетников. — Режим доступа: <http://trichomoniasis.ru/9-klinicheskaja-i-mikrobiologicheskaja.html>.
9. Энциклопедия лекарств. Реестр лекарственных средств России. — Вып. 12. — М., 2005. — 1440 с.
10. Drug master file (applicant part for ornidazole). Aarti drugs limited. — Mumbai, 2007. — P. 3.
11. Inceboz T., Inceboz U., Ozturk S. // J. Chemother. — 2004. — Vol. 16. — P. 459-462.
12. Lamp K.C., Freeman C.D., Klutman N.E., Lacy M.K. // J. Clin. Pharmacokinet. — 1999. — Vol. 36. — P. 353-373.
13. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. // J. Clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38. — P. 763-767.
14. Ornidazole: Quality control certificate of analysis / Suyash Laboratories. — Mumbai, 2008. — P. 1.
15. Ritschel W.A. Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung / W.A.Ritschel, A.Bauer-Brandl. — 2. Aufl. — Berlin, 2002. — P. 25.
16. Schmid G.P., Narcisi E.M., Mosure D. // J. Reprod. Med. — 2001. — Vol. 46. — P. 545-549.

УДК 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ОРНИДАЗОЛА

Л.А.Бобрицкая, Д.И.Дмитриевский, Н.И.Гончаров

Представлены результаты анализа литературных источников по проблеме лечения протозойных заболеваний препаратами, которые относятся к группе нитроимидазолов. Показано, что современным и эффективным антипротозойным препаратом из данной группы является орнидазол. На основании анализа кристаллографических, физико-химических и технологических свойств субстанции орнидазола обоснована необходимость применения метода влажной грануляции при разработке состава и технологии таблеток из данной субстанции.

UDC 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073

PHYSIKAL, PHARMACEUTIKAL AND TECHNOLOGICAL RESEARCHES OF SUBSTANCE ORNIDAZOLE

L.O.Bobritskaya, D.I.Dmitrievsky, M.I.Goncharov

The results of analysis of literary sources from the problems of treatment of protozoal diseases by drugs of nitroimidazol group are represented. It is shown that ornidazole is modern and effective antiprotozoal drug of this group. It was analysed crystallographical, physikal, chemical and technological properties of substance ornidazole. The necessity of using of moist granulation method in elaboration of composition and technology of pills from this substance was substantiated.

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

УДК 615.015.32:615.451.16:615.454.1:615.281:638.135

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КІЛЬКОСТІ МАТРИЧНОЇ НАСТОЙКИ ПРОПОЛІСУ У СКЛАДІ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАЗІ З МЕТОЮ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

О.І.Тихонов, Н.А.Чорна, Т.В.Жукова

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження з визначення антибактеріальних властивостей матричної настойки прополісу та матричної настойки отрути бджолоїної окремо, так і у їх сумісній композиції. Даними експериментальних досліджень виявлено потенційну бактерицидну дію композицій матричних настоек отрути бджолоїної з прополісом у комбінації по 3,0 г.

Завдяки широкому спектру біологічних і фармакологічних властивостей та відсутності токсичної дії на організм людини прополіс знаходить широке застосування в медицині. В світовій практиці використовують прополіс у різних лікарських формах, у тому числі у вигляді рідких лікарських засобів — настоек прополісу [1, 9].

Настойка прополісу — продукт бджільництва тваринного походження, який проявляє антимікробну та бактериостатичну дію і може з успіхом застосовуватися в різних сферах медицини, зокрема у дерматологічній практиці при лікуванні алергічних контактних дерматитів (АКД). Розглядаючи дерматологічні захворювання алергічного генезу як складне аутоімунне захворювання з імовірністю розвитку інфекційних ускладнень через патогенну мікрофлору, в якій домінуючими збудниками є *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, слід зазначити, що терапія даного захворювання передбачає використання як профілактичних заходів, так і безпосередньо лікарських препаратів, серед яких вагоме місце займають антибактеріальні засоби. Механізм цих препаратів базується на підвищенні проникності оболонки клітин мікроорганізмів, денатурації білків мікробної клітини, блокуванні ферментів мікроорганізмів або розчиненні їх ліпопротеїдної структури. Поряд з традиційними методами терапії існує і гомеопатичний метод лікування, який в теперішній час з успіхом застосовується у різних напрямках медицини, включаючи дерматологію, зокрема при лікуванні АКД [8-12]. Цей метод має цілу

низку переваг над алопатичним і передбачає тривале використання гомеопатичних лікарських засобів, а надто при хронічних формах захворювання [2-4, 6].

Матеріали та методи

З метою вивчення антибактеріальної дії компонентів (матричних настоек отрути бджолоїної та прополісу) розроблюваної мазі під умовною назвою “Апі-дерма” проводили дослідження з виявлення ступеня активності затримки росту тест-мікроорганізмів. Антибактеріальну активність вивчали методом двократних серійних розведень у рідкому поживному середовищі з наступним висівом в агарове середовище. Для проведення експерименту були використані референс-штами мікроорганізмів з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653, які належать до грампозитивних і грамнегативних бактерій [18].

Методика проведення досліджень заснована на внесенні у пробірки з двократними розведеннями препарату мікробної зависі, яку отримували шляхом змиву агарової добової культури мікроба 0,9% фізіологічним розчином з наступною стандартизацією за оптичним стандартом каламутності на 5 ОД. Мікробне навантаження складало 10^6 мікробних клітин на 1 мл середовища.

Пробірки інкубували при 37°C протягом 18 год, після чого робили висів на агарове середовище для визначення бактерицидної дії препарату. Максимальне розведення препарату з відсутністю росту культури мікроорганізму оцінювали як мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК).

Результати та їх обговорення

На кафедрі аптечної технології ліків НФаУ проводились дослідження з метою розробки складу та технології гомеопатичної мазі для лікування АКД. Однією з діючих речовин вказаної мазі на основі даних фармакологічних досліджень була обрана матрична настойка отрути бджолоїної (Θ Apis)

Таблиця

Антибактеріальна активність матричної настойки прополісу та її сумісної композиції з матричною настойкою отрути бджолиної, n=5

Зразок, №	Об'єкти дослідження	Культура мікроорганізмів МУК/МБК (млг/мл)				
		S.aureus ATCC 25923	E.coli ATCC 25922	P.aeruginosa ATCC 27853	B.subtilis ATCC 6633	C.albicans ATCC 885-653
1	Θ Propolis	20,50±0,02	>100	>1000	20,50±0,02	>100
2	Θ Apis	18,00±0,25	>100	>1000	9,00±0,25	90,00±0,21
3	Отрута бджолина + Θ Propolis	41,00±0,12	>100	>1000	41,00±0,18	>100
4	Θ Apis + Θ Propolis (2,0)	15,50±0,18	>100	>1000	16,50±0,22	>100
5	Θ Apis + Θ Propolis (3,0)	15,03±0,22	>100	>1000	15,00±0,32	60,00±0,23
6	Θ Apis + Θ Propolis (3,5)	15,00±0,28	>100	>1000	15,05±0,23	60,00±0,26

Примітки: Θ (фіта) — матрична настойка; МІК — мінімальна бактеріостатична (пригноблююча) концентрація; МБК — мінімальна бактерицидна концентрація.

у кількості 3,0 г на 100 г препарату. Вибір цієї речовини ґрунтувався на її високих протиалергічних властивостях відносно інших аналізованих субстанцій. Склад мажевої основи представлений вазеліном і ланоліном безводним (у співвідношенні 8 : 2, відповідно), що підтверджено одержаними даними реологічного аналізу на вискозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO (США) з циркуляційною банею.

Враховуючи необхідність забезпечення антибактеріальної дії розроблюваної дерматологічної мазі для лікування АКД, до її складу було введено матричну настойку прополісу (Θ Propolis). Кількість настойки прополісу підбирали на підставі даних експериментальних досліджень її антибактеріальної активності. Результати наведені в таблиці.

Для визначення антибактеріальної активності матричних настоек прополісу та отрути бджолиної були розроблені наступні зразки досліджуваних об'єктів: матрична настойка прополісу (зразок №1); матрична настойка отрути бджолиної (Θ Apis 3,0 г) (зразок №2); отрута бджолина (0,3 г) з матричною настойкою прополісу (Θ Propolis 3,0 г) (зразок №3); матрична настойка прополісу (Θ Propolis 2,0 г) з Θ Apis 3,0 г (зразок №4); матрична настойка прополісу (Θ Propolis 3,0 г) з Θ Apis 3,0 г (зразок №5); Θ Propolis 3,5 г з Θ Apis 3,0 г (зразок №6).

У результаті проведених експериментальних випробовувань спостерігалася слабка дія у досліджуваних зразках №1-6 по відношенню до E.coli та P.aeruginosa. Отримані дані цілком узгоджується з даними літератури [1-6].

Як видно з таблиці, у зразках №1, №3 виявлено слабку антибактеріальну дію стосовно патогенних

грибів роду Staphylococcus aureus, тоді як у зразках №4-6 ці показники були кращі. Дані зразків №4, №5, №6 свідчать про неочікуваний ефект потенціювання антибактеріальної дії, який визначає ці показники стосовно патогенних мікроорганізмів S.aureus та B.subtilis. Відмічалася чутливість зразків №5 та №6 стосовно Candida albicans, тоді як у зразках №1-4 це явище не спостерігалось.

При цьому, порівнюючи зразки №5 і №6 за показниками штамів мікроорганізмів, фіксували практично рівноцінну дію. Тому на підставі вищеведених даних було обрано матричну настойку прополісу (зразок №5) для введення до складу гомеопатичної мазі.

ВИСНОВКИ

1. За результатами експериментально отриманих даних з вивчення антибактеріальних властивостей матричної настойки прополісу можна стверджувати, що зразки даного базисного препарату в кількості 3,0 г і 3,5 г проявляють відносно схожу виражену антибактеріальну дію до референс-штамів мікроорганізмів: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Escherichia coli ATCC 25922, Bacillus subtilis ATCC 6633, Candida albicans ATCC 885-653. Враховуючи ці дані, було обрано кількість Θ Propolis, яка становить 3,0 г для введення у гомеопатичну мазь.

2. Проведені експериментальні дослідження з вивчення антибактеріальної активності показали, що при сумісній композиції матричних настоек отрути бджолиної та прополісу спостерігалось потенціювання антибактеріальної дії відносно тих штамів мікроорганізмів, які є збудниками досить широкого кола інфекційних уражень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асфандиярова Н.С., Вахонина Т.В., Вахонина Е.А. и др. Апитерапия сегодня. — Рыбное, 1993. — С. 32-36.
2. Калюжная Л.Д., Руденко А.В., Мурзина Э.А. // Укр. мед. часопис. — 1999. — №4 (10). — С. 13-19.

3. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Ляпунов Н.А. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2003. — №3 (10). — С. 15-17.
4. Прискарь В.И., Еремия Н.Г., Чайка Т.С., Плот Т.Г. // Сб. матер. научн.-практ. конф. "Апитерапия" — Рыбное, 1995. — С. 38-40.
5. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Под ред. Н.Г.Короткого. — Тверь: Губернская медицина, 2001. — 528 с.
6. Степаненко В.И., Ищейкин К.Є., Рижко П.П. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2005. — №1. — С. 19-22.
7. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса: моногр. / Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 383 с.
8. Тихонов О.И., Коменко О.М. // Фармац. журн. — 1993. — №1. — С. 38-42.
9. Allison D.D., Grande-Allen K.J. // Tissue Eng. — 2006. — Vol. 12, №8. — P. 2131-2140.
10. Annand R.R., Kontoyianni M., Penzotti J.E. et al. // Biochemistry. — 1996. — Vol. 35. — P. 4591-4601.
11. Dennis E.A. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, №18. — P. 13057-13060.
12. German Homeopathic Pharmacopoeia. — British Homeopathic Association, 1991. — Sup. 5401 p.
13. Gmachl M., Kreil G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 3569-3573.
14. Goldberg A., Livni E., Mekori Y.A. et al. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1991. — Vol. 95, №2-3. — P. 191-194.
15. Hider R.C. // Endeavour. — 1988. — Vol. 12, №2. — P. 60-65.
16. Nagaya H., Ymagata T., Ymagata S. et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1999. — Vol. 58, №3. — P. 186-188.
17. Nicolas J.P., Lin Y., Lambeau G., Ghomashchi F. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, №11. — P. 7173-7181.
18. Pat. 5626617. Methods for treating disorders by administering radio frequency signals corresponding to growth factors / Brewitt Barbara. — Заявл.: 20.12.95. №575840. Оpubл.: 06.05.97. — МКИ А 61 М 039/00, НКИ 607/2.
19. Taylor M.J., Clark C.L. et al. // Endocrinol. — 1989. — Vol. 125, №3. — P. 1389-1397.
20. Watanabe N., Zmijewski J.W., Takabe W. et al. // Am. J. Pathol. — 2006. — Vol. 168, №5. — P. 1737-1748.
21. Yuan Y., Jackson S.P., Newnham H.H. et al. // Blood. — 1995. — Vol. 86, №11. — P. 4166-4174.

УДК 615.015.32:615.451.16:615.454.1:615.281:638.135

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КОЛИЧЕСТВА МАТРИЧНОЙ НАСТОЙКИ ПРОПОЛИСА В СОСТАВЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАЗИ С ЦЕЛЬЮ ОБЕСПЕЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

А.И.Тихонов, Н.А.Черная, Т.В.Жукова

Проведены микробиологические исследования с целью изучения антибактериальных свойств матричной настойки прополиса в совместной ее композиции с матричной настойкой яда пчелиного в качестве действующих компонентов гомеопатической мази "Апи-дерма" для лечения аллергических контактных дерматитов. На основе экспериментально полученных данных обнаружено потенцирующее действие исследуемых образцов и обосновано количество матричной настойки прополиса в составе лекарственного препарата в форме мази.

UDC 615.015.32:615.451.16:615.454.1:615.281:638.135

THE SUBSTANTIATION OF THE CHOICE OF THE PROPOLIS MATRIX TINCTURE AMOUNT IN THE HOMOEOPATHIC OINTMENT COMPOSITION WITH THE PURPOSE OF PROVIDING THE DRUG ANTIBACTERIAL ACTION

O.I.Tikhonov, N.A.Chorna, T.V.Zhukova

The microbiological research has been conducted with the purpose of studying the antibacterial properties of the propolis matrix tincture in its combined composition with the bee poison matrix tincture as active components of the homoeopathic ointment "Api-derma" for treating allergic contact dermatitis. On the basis of the date obtained experimentally the potentiating action of the samples studied has been found and the amount of the propolis matrix tincture in the composition of a medicine in the form of ointment has been grounded.

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

УДК 615.322

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ПЛИННОСТІ ДЛЯ СУБСТАНЦІЙ НА ОСНОВІ ДЕЯКИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ КРУПНОЇ ДИСПЕРСНОСТІ

С.В.Спиридонов

Національний фармацевтичний університет

Проведені експериментальні дослідження по визначенню показника плинності для грубоподрібненої та крупнодисперсної лікарської рослинної сировини, що має крупні частки анізодіаметричної форми в широкому інтервалі співвідношення довжини і ширини, на приладах з нерухомою та віброуючою лійкою. Визначено порівняльне відтворення даних методів. Проведений аналіз показав доцільність і перевагу визначення показника плинності для даної сировини з використанням приладу з вібролійкою.

Розширення асортименту вітчизняних препаратів на основі рослинних субстанцій для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту різної етіології та розробка їх складу і технології є пріоритетним завданням [4, 6, 8, 9, 10].

Досліджуваний нами один зі складів, умовно названий ЖКТ-1, включає різні види лікарської рослинної сировини, такі як квітки (безсмертника), трава (хвоща, споришу), коріння (солодки), насіння (каштану) тощо.

У ході роботи для розробки оптимальної технології і вибору технологічного обладнання необхідно визначення основних технологічних параметрів подрібненої лікарської рослинної сировини, серед яких важливе значення має плинність. Показник плинності дозволяє спрогнозувати технологічність стадій виробничого процесу і знаходиться в тісному взаємозв'язку з методами та способами подрібнення, обладнанням, що використовується, такими технологічними властивостями як форма і розмір часток, фракційний склад, пористість, питома поверхня та ін. [2, 3, 5, 7].

На теперішній час існує два основних методи визначення плинності: з використанням нерухомої лійки і лійки з вібропристроєм [1, 5]. У зв'язку з цим метою даного дослідження було обгрунтування вибору методу визначення плинності для вказаних видів рослинної сировини.

Досліджувана сировина є грубоподрібненою та крупнодисперсною і має крупні частки анізо-

діаметричної форми в широкому інтервалі співвідношення довжини і ширини, що ускладнює проведення дослідження.

Перед початком досліджень представляла інтерес відтворюваність і співставимість результатів визначення плинності порошків з ізодіаметричними розмірами часток однорідної дисперсності, низькою залишковою вологістю і адгезійними властивостями на обох пристроях, тобто порошків з технологічними властивостями, які близькі до ідеальних [3, 5]. У якості такого порошку був обраний калію хлорид, який в даному експерименті слугуватиме еталоном відтворюваності.

Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були подрібнені квітки безсмертника, трава хвоща і споришу, коріння солодки, насіння каштану кінського, висівки пшеничні. Плинність та кут природного відкосу (КПВ) визначали за допомогою методів нерухомої і віброційної лійки [1, 5]. Результати заносили в таблицю.

Результати та їх обговорення

Як ми бачимо з таблиці, еталонний порошок калію хлориду, що володіє високими технологічними властивостями, показував приблизно однакові результати на обох пристроях, а значить, рівноцінну відтворюваність (99%). До визначення показника плинності в даному випадку ми дійшли з найбільшою точністю. Вже на даному етапі помітна невелика перевага показників плинності та кута природного відкосу на приладі з вібропристроєм.

Порошок насіння каштану кінського мав розмір часток не більше 2,0 мм. З нерухомої лійки він практично не висипався, а з лійки з вібропристроєм висипався досить повільно і переривчасто, що було відображено і на показнику кута природного відкосу.

Крупнодисперсний порошок коріння солодки має дещо більшу вологість і також тривалий час висипання з вібровлійки. Низьку плинність також підтверджує кут природного відкосу. З нерухомої лійки даний порошок не висипався.

Таблиця

Порівняльні показники визначення плинності на приладах з нерухомою лійкою і вібролійкою

№ п/п	Сировина	Вологість, %	Повний час експерименту t, с		Плинність, г/с		Кут природного відкосу, град	
			нерухома лійка	вібруюча лійка (ВП-12А)	нерухома лійка	вібруюча лійка (ВП-12А)	нерухома лійка	вібруюча лійка (ВП-12А)
1	Калію хлорид	3	35,0	34,5	6,7	6,8	29	28
2	Насіння гіркокаштану	12	—	104	—	0,8	—	58
3	Коріння солодки	14	—	141	—	0,7	—	75
4	Трава споришу	12	—	31	—	3,22	—	65
5	Трава хвоща польового	13	16	13	6,25	7,69	65	52
6	Кукурудзяні рильця	13	33	19	3,03	5,26	70	60
7	Квітки безсмертника	12	—	—	—	—	—	∞
8	Квітки календули	14	—	44	—	2,27	—	55
9	Висівки пшеничні	12	—	145	—	0,67	—	56

Порошок трави споришу після подрібнення був досить дрібнодисперсним (розмір часток — не більше 0,5 мм), однак висипався лише з вібролійки. Показник плинності і кут природного відкосу мали дещо кращі показники.

Схожими властивостями володів порошок трави хвоща польового. Внаслідок дрібної дисперсності він висипався з обох пристроїв, показуючи прийнятні показники наведених технологічних властивостей.

Подрібнені кукурудзяні приймочки мали полідисперсний склад часток, але не більше 0,5-1,0 мм. Порошок також висипався з обох лійок, однак швидкість плинності з вібролійки була значно вища, що підтверджує і менший кут природного відкосу.

Порошок квіток безсмертника складався, в основному, з крупних часток розміром 1,0-3,0 мм, що, ймовірно, пояснюється способом подрібнен-

ня. У даному випадку спостерігалася відсутність висипання у всіх пристроях.

Квітки календули в подрібненому вигляді були фракціями дисперсністю 0,5-2,0 мм. Висипання спостерігалася лише у пристрої з вібролійкою. Завдяки переважному вмісту дрібних фракцій плинність порошку була дещо вищою, ніж в інших дослідках.

Висівки пшеничні після подрібнення являли собою полідисперсний порошок з переважним вмістом крупних пластинчастих часток розміром 2,0-3,0 мм. Це позначилося і на плинності, час якої, як видно з табл., був достатньо великим. Слід зазначити, що проведення дослідів було можливе лише у пристрої з вібролійкою.

Як видно з наведених даних, у більшості випадків визначення плинності можливе лише на пристрої з віброприводом. Необхідно також відмітити, що витікання порошоків навіть з вібро-

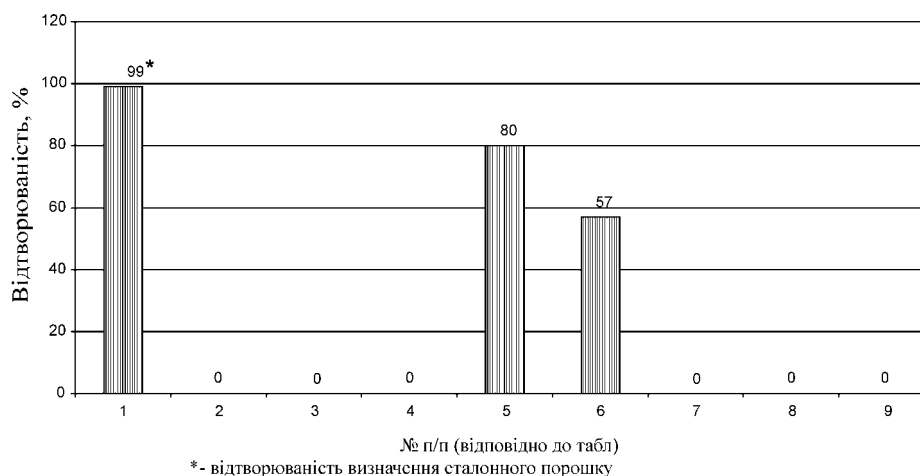


Рис. Відтворюваність визначення плинності на приладі з нерухомою лійкою відносно приладу з вібролійкою.

лійки було в різній мірі переривчастим на відміну від пристрою з нерухомою лійкою, де спостерігалися дуже тривалі перерви в плинності, а її визначення було можливе лише в двох випадках з восьми (трава хвоща і кукурудзяні приймочки) завдяки однорідності фракцій порошоків дрібної дисперсності. Наочні результати відтворюваності відображає рис.

У даному випадку наведена відтворюваність визначення плинності на приладі з нерухомою лійкою по відношенню до вібропристрою, який показує найкращі результати визначення. У тих випадках, коли витікання порошку спостерігалось з обох пристроїв, саме вібролійка показувала коротший час висипання і найбільш рівномірний характер плинності, чим забезпечувала найбільшу точність і відтворюваність результатів експерименту. Наявність крупних грубоподрібнених часток сировини, як у випадку порошку квіток безсмертника, не дає можливості визначення показника плинності навіть з використанням вібролійки.

Враховуючи те, що представлені для експерименту порошки були полідисперсними частками, анізодіаметричної форми з розгалуженою шорсткою поверхнею і досить високою вологістю (12-14%), що сприяє збільшенню адгезійної здатності порошоків і, отже, зниженню плинності, нами було запропоновано для даної категорії порошоків ви-

значення показника плинності на приладі, забезпеченого вібролійкою. Вібраційні коливання, які створює прилад, сприяють роз'єднанню часток, зменшенню зчеплення і сил тертя між ними, що призводить до збільшення плинності порошоків і забезпечує найбільш показовий, відтворений і достовірний результат з мінімальною погрешністю.

Визначення плинності за допомогою пристрою з нерухомою лійкою ми пропонуємо проводити для порошоків, які мають однорідний фракційний склад ізодіаметричних часток з низькою вологістю і адгезійними властивостями та нерозгалуженою поверхнею.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження з визначення плинності різних видів лікарської рослинної сировини досліджуваного складу лікарського препарату з використанням пристроїв з нерухомою і вібролійкою.

2. Проведена оцінка відтворюваності даних методів, зокрема, з використанням еталонного порошку з технологічними властивостями, близькими до ідеальних.

3. Для визначення плинності полідисперсних грубоподрібнених порошоків на основі лікарської рослинної сировини показана доцільність використання пристрою з вібролійкою, який показує найбільш точні і відтворні результати дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Котов Г.Н., Конев Ф.А., Ковалев И.П. *Технология и стандартизация лекарств*. — Т. 2. — Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — С. 249-260.
3. *Промышленная технология лекарств: в 2-х т. Т. 2* / В.И.Чуешов, М.Ю.Чернов, Л.М.Хохлова и др. Под ред. проф. В.И.Чуешова. — Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. — С. 300-379.
4. *Статистичний бюлетень за 2002 р.* — К.: Державний комітет статистики України, 2003. — 418 с.
5. Штейнгарт М.В., Казаринов Н.А. *Твердые лекарственные формы* *Технология и стандартизация лекарств*. — Х.: ООО "РИРЕГ". — 1996. — С. 539-602.
6. Calay R.K., Newborough M., Probert D. // *Int. J. Food Sci. Technol.* — 2006. — №29. — P. 699-713.
7. Pinavaia G.G., Pizzirani S., Papotto E.G. // *Ind. alim.* — 1999. — Vol. 34, №341. — P. 977-987.
8. Rickets C.D. // *Pap. 85-th AOCs Annu. Meet. And Expo, May 1994.* — Atlanta, 1994. — P. 12.
9. Sloan A.E. // *Food Technol.* — 2005. — Vol. 49, №12. — P. 24-26.
10. Stenvert N.L. *Functional foods from cereals and oilseeds. Cereals '96: Source and future* *Civ.: 10-th. Int. Cereal and Aread Congr: June 9-12 1996.* — Porto Carras (Chalkidiki), 1996. — P. 50.

УДК 615.322

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫПУЧЕСТИ ДЛЯ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ КРУПНОЙ ДИСПЕРСНОСТИ

С.В.Спиридонов

Проведены экспериментальные исследования по определению показателя сыпучести для грубоизмельченного и крупнодисперсного лекарственного растительного сырья с крупными частицами анизодіаметрической формы в широком интервале соотношения длины и ширины на приборах с неподвижной и вибрирующей воронкой. Определена сравнительная воспроизводимость данных методов. Проведенный анализ показал целесообразность и преимущество определения показателя сыпучести для данного сырья на приборе с виброворонкой.

UDC 615.322

SUBSTANTIATION CHOICE OF DETERMINATION METHOD OF FLUIDITY FOR THE SUBSTANCES ON THE BASIS OF SOME SPECIES OF THE MEDICINAL FLOWER MATERIAL WITH COARSE-GRAINED STRUCTURE

S.V.Spiridonov

The results of the experimental study of the index of the free-flowing bulk material with coarse-grained structure and anizodіametrical form in broad interval relationship of length and width on devices with stationary and vibrating tunnel have been presented. Comparative reproduction of these methods has been determined. Such analysis showed expedience and advantages determination of the index named for this fluid material with the help of device vibrating tunnel.

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

УДК 615.014.22:615.454

ОБГРУНТУВАННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ КАРБОМЕРА У СКЛАДІ ГЕЛЮ “АЛЬГОЗАН”

Д.С.Пуляєв, І.В.Ковалевська, В.І.Чуєшов

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження по встановленню реологічних показників гелю під умовною назвою “Альгозан”. Вивчені структурно-механічні властивості залежно від концентрації карбомера. На підставі одержаних даних обгрунтовано доцільність використання карбополу Ultrez 10 в концентрації 1,5%.

Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення чисельності хворих, які страждають на ревматичні захворювання, що супроводжуються венозними хворобами. За даними епідеміологічних досліджень, різні прояви цих патологій спостерігаються у 50–60% дорослого населення розвинутих країн [3, 5].

Складність етіології та патогенезу, велика варіабельність клінічної картини, важкі ускладнення, що досить часто призводять до інвалідності, а іноді навіть до летального кінця, дозволяють вважати цю проблему актуальною та недостатньо вивченою. Лікування даної групи захворювань переслідує дві основні задачі: пригнічення прояву ознак запального процесу та зменшення больового синдрому [1, 2].

Саме тому на кафедрі промислової фармації НФаУ спільно з ВАТ ХФЗ “Червона зірка” розробляється новий комплексний препарат для місцевого застосування на гелевій основі, що містить у своєму складі диклофенак діетиламін та засіб, який позитивно впливає на лізис тромба та на реологічні властивості крові — екстракт гіркокаштану.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були зразки гелю з різним вмістом карбополу Ultrez 10. Вивчення реологічних властивостей проводили методом ротаційної віскозиметрії, за допомогою ротаційного віскозиметра “Реотест-2” фірми “MLW Mechanik Prüfgerate Medingen” (Німеччина) з коаксіальними циліндрами. У ході експерименту записувалася реограма — крива текучості, що відображає залежність дотичної напруги зсуву (τ_r) від градієнта швидкості зсуву (D_r). Виходячи з виду кривої текучості, визначали тип течії системи, екстрапо-

льоване граничне напруження зсуву, наявність тиксотропних властивостей тощо. Вимірювання проводили при температурі $20 \pm 1^\circ\text{C}$.

Результати та їх обговорення

При виробництві препаратів для місцевого застосування привертають увагу основи, до складу яких входять рідкозшиті полімери акрилової кислоти (РАП). Застосування ґрунтується на загусних властивостях, що дозволяє отримати якісні лікарські препарати. Вони істотно ефективніші, ніж природні та інші синтетичні загусники [8]. Головною відмінністю між полімерами різних марок є співвідношення сополімерів та поперечних зшивок. На цьому базується різниця їх властивостей: діапазон концентрацій, що використовуються; ступінь очищення, прозорості; область застосування; сталість гелів до впливу електролітів, температури, механічної дії; здатність до вивільнення діючих речовин [10].

Полімери акрилової кислоти відносяться до агентів, найбільш прийнятних для гелеутворювання при низьких значеннях в'язкості. Нами був проаналізований сучасний ринок карбомерів, які найчастіше використовуються при виробництві м'яких лікарських форм. За технологічними та фізико-хімічними показниками, складом лікарської форми, до якої входить розчинна сіль — диклофенаку діетиламін, для подальшої роботи нами був обраний Ultrez 10. У порівнянні з традиційними марками карбополів цей структуроутворювач має високу швидкість диспергування, дає низьку в'язкість до нейтралізації, що забезпечує належні технологічні параметри. Після нейтралізації карбопол Ultrez 10 є дуже ефективним загусником [4, 6].

Структурні характеристики гелів залежать від концентрації гелеутворювача. З метою встановлення необхідної концентрації РАП були взяті гелі, вміст карбополу в яких варіював від 0,5% до 2% (табл.). Отримані зразки мали вигляд забарвлених желеподібних мас різної консистенції. Дослідження зразка з вмістом 0,5% не було доцільним. Він мав рідку консистенцію з поганою фіксацією на поверхні шкіри. З підвищенням концентрації візуально в'язкість зростала, що покра-

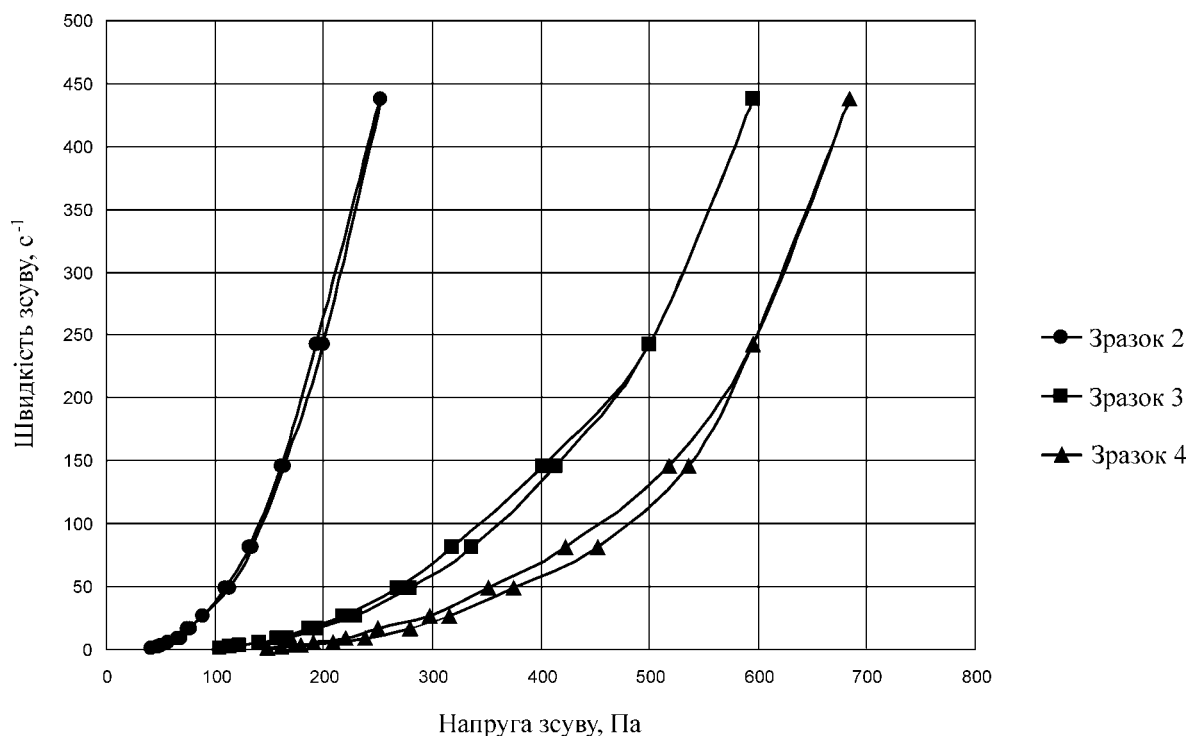


Рис. 1. Реограми зразків гелю залежно від концентрації карбомера.

щусь споживчі характеристики гелів. Для об'єктивної оцінки отриманих зразків були вивчені їх структурно-механічні властивості. Для обраних зразків були отримані повні реологічні криві та визначені структурно-реологічні параметри.

Як видно з рис. 1, всі зразки є тиксотропними системами. Межа плинності прямопропорційна підвищенню концентрації Ultrez 10 і становить 76 Па, 205 Па, 280 Па відповідно до концентрації 1,0%, 1,5%, 2,0%. Ефективна в'язкість зростає з 4,77 до 17,26 Па·с. Це можна пояснити утворенням міжмолекулярних зв'язків, внаслідок чого

Таблиця
Органолептична характеристика гідрогелів
у залежності від концентрації карбополу

Вміст Ultrez 10, %	Вміст триетаноламіну, %	Зовнішній вигляд
0,5	1,5	сильно текуча маса
1,0		нормальної консистенції, легко намазується, не текуча
1,5		
2,0		густа, щільна маса

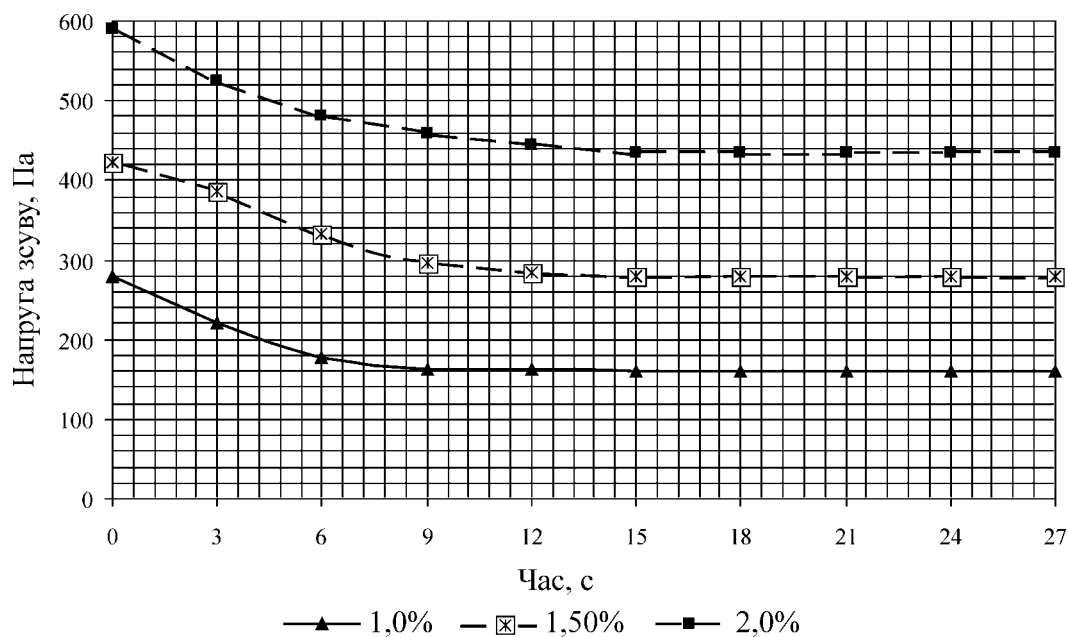


Рис. 2. Вивчення часу руйнування тиксотропної структури зразків гелю з різною концентрацією карбополу Ultrez 10.

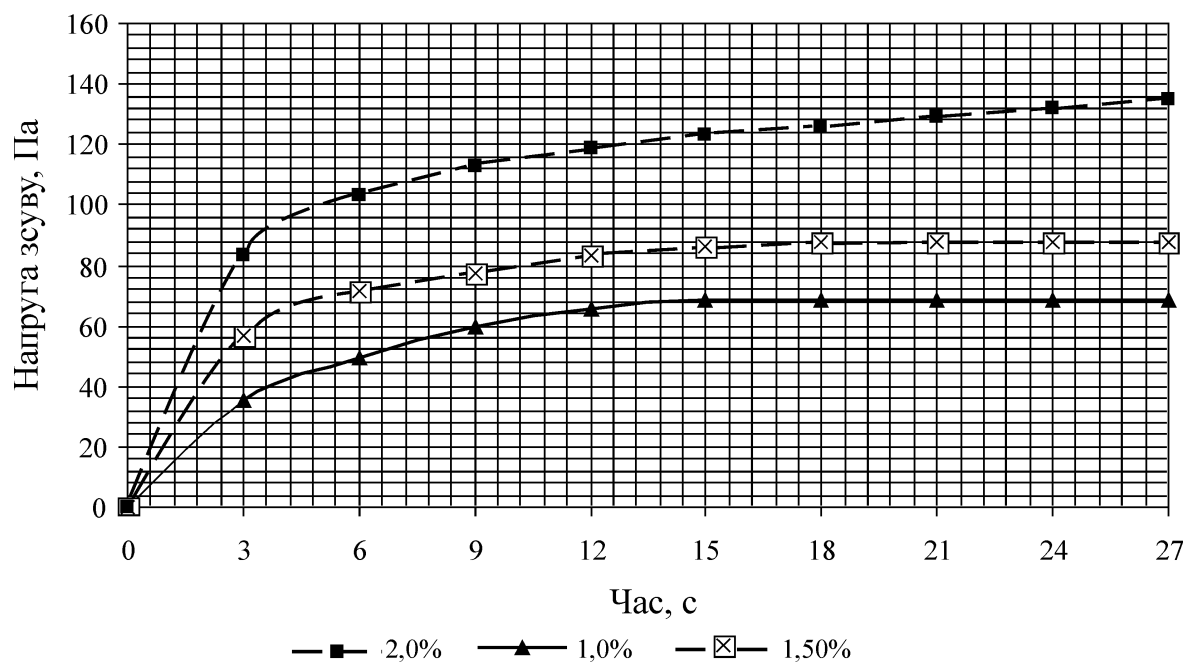


Рис. 3. Відновлення тиксотропної структури зразків гелю з різною концентрацією карбополу Ultrez 10.

формується тимчасова сітчаста структура, яка запобігає деструкції зразка. З підвищенням концентрації сила зчеплення між частинками зростає і потребує більшої граничної напруженості для руйнування зразка. Зразок з вмістом карбополу 1% має малу площу петлі гістерезису, що свідчить про більш рідку консистенцію гелю. При цій концентрації можливий нерівномірний розподіл діючих речовин. Механічна міцність зразка №4 більша за інші зразки. Це може чинити труднощі при веденні технологічного процесу виробництва (руху по трубопроводу) та негативний вплив на споживчі характеристики.

Явище тиксотропії пов'язано з розривом контактів, які утворюють гелеву структуру з наступним оборотним відновленням. Часові значення для реальних систем можуть складати як долі секунди, так і години. Тому важливим технологічним аспектом є початкова швидкість відновлення структури та межа плинності зразка [7, 9].

На рисунках показана залежність зростання напруження зсуву від часу при двох заданих постійних значеннях швидкості зсуву: в процесі руйнування (рис. 2) при високій швидкості зсуву $145,8 \text{ c}^{-1}$ та відновлення при швидкості зсуву $1,8 \text{ c}^{-1}$ (рис. 3), яка моделює стан, близький до нерухомості. Як бачимо, час, затрачений на руйнування структури від концентрації карбомера, становить для 1% — 8,5 с, для 1,5% — 10 с, для 2% — 15 с. Швидкість

відбудови структури становить 14 с, 15 с і понад 27 с відповідно. Це можна пояснити тим, що в структурі утворюються одиничні, порівняно слабкі зв'язки, які потребують набагато більше часу для злипання колоїдних частинок.

Зразок з 1,0% та 1,5% вмістом Ultrez 10 практично відразу поновлює свою структуру до первісних значень. Цей процес обумовлюється тим, що колоїдні частинки в гелі не склеюються, а тільки торкаються один одного, так і між ними залишається прошарування дисперсійного середовища. При цьому сили взаємодії достатньо великі для забезпечення механічної міцності, але в той же час достатньо малі для руйнування.

ВИСНОВКИ

За даними літератури обґрунтовано вибір структуроутворювача Ultrez 10. У результаті проведених реологічних досліджень виявлено, що всі досліджувані зразки мають тиксотропні властивості. Підвищення концентрації карбополу веде до збільшення значень структурної в'язкості (з 4,77 до 17,26 $\text{Па} \cdot \text{с}$). При визначених значеннях швидкості зсуву ($1,8 \text{ c}^{-1}$ та $145,8 \text{ c}^{-1}$) стабільна поведінка та швидке повне відновлення об'ємної коагуляційної структури спостерігаються в зразку з вмістом карбополу 1,5%. Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про доцільність використання Ultrez 10 в концентрації 1,5%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. // *Клин. фармакол. терапия.* — 2002. — №12 (1). — С. 64-69.
2. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей / Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.А.Насонова.* — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.

3. *American Coll. Rheumatol. Subcommittee on OA Guidelines. Recommendations for the medical management of the hip and knee // Arthritis Rheum.* — 2000. — №43. — P. 15-1905.
4. *Anlar S., Capan Y., Hincal A.A. // Pharmazie.* — 1993. — №48 (4). — P. 285-287.
5. *Kaplan-Machlis B., Klostermeyer B.S. // Ann. Pharmacotherapy.* — 1999. — №33. — P. 979-988.
6. *Kuo-Yann Lai. Liquid detergents.* — New York, 1997. — 160 p.
7. *Malkin A.Ya., Isayev A.I. Rheology: concepts, methods, applications.* — Toronto: ChemTec Publishing, 2006. — 474 p.
8. *Pereira A.Sa., Pinho F.T. // J. of non-Newtonian Fluid Mechanics.* — 1994. — №55. — P. 321-344.
9. *Schramm Gebhard. A practical approach to rheology and rheometry.* — Karlsruhe, 1994. — 311 p.
10. *United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 30/NF 25).* Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007. — 3500 p.

УДК 615.014.22:615.454

ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАРБОМЕРА В СОСТАВЕ ГЕЛЯ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ “АЛЬГОЗАН”

Д.С.Пуляев, И.В.Ковалевская, В.И.Чуешов

В статье приведены исследования по определению реологических показателей геля под условным названием “Альгозан”. Изучены структурно-механические свойства в зависимости от концентрации карбомера. На основании полученных данных обоснована целесообразность использования карбопола Ultrez 10 в концентрации 1,5%.

UDC 615.014.22:615.454

SUBSTANTIATION OF THE CARBOMER CONCENTRATION IN THE COMPOSITION OF GEL UNDER THE CONDITIONAL NAME “ALGOZAN”

D.S.Pulyaev, I.V.Kovalevskaya, V.I.Chueshov

The article presents the research results on rheological indexes determination of gel under the conditional name “Algozan”. The structural and mechanical properties depending on the carbomer concentration have been studied. On the basis of the data obtained the expediency of using carbopol Ultrez 10 in the amount of 1.5% has been substantiated.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.831.7

ПОШУК НЕЙРОТРОПНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У РЯДУ 2-(2,8-ДИМЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛОКСІ)АЦЕТАМІДІВ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, І.М.Подольський, Б.А.Самура, В.О.Ніколаєв

Національний фармацевтичний університет

З метою пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних хіноліну здійснено синтез амідів 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти. За результатами проведеного фармакологічного скринінгу встановлено, що більшість досліджених сполук проявляє нейротропну активність, що свідчить про перспективність пошуку БАР, які здатні впливати на функції ЦНС, у ряду амідів 2-(2-метилхінолін-4-ілокси)оцтових кислот.

У сучасній медичній практиці в якості ефективних лікарських засобів ноотропної дії використовуються препарати з групи так званих “рацетамів” (пірацетам, оксирацетам, прамірацетам та ін.), більшість яких за своєю хімічною будовою є похідними амідів гетерілоцтових кислот, а саме піролідинацетаміду [4, 6, 10]. Окрім того, з літературних джерел відомо, що для деяких похідних 4-гідроксихінолінів та хінолін-4-онів, які містять у своїй структурі залишки амідів карбонових кислот, притаманна виражена нейротропна дія [8, 9], що може використовуватись при лікуванні різноманітних захворювань центральної нервової системи. Враховуючи вищевказане, виявилось цікавим поєднати ацетамідну групу з фрагментом 4-гідрокси-2-метилхіноліну, а саме здійснити синтез 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів та провести скринінгове дослідження на виявлення у них нейротропних властивостей.

Як метод синтезу цільових сполук було запропоновано алкілування 2,8-диметилхінолін-4-ону відповідними амідами хлороцтової кислоти. Раніше нами було показано [2], що в результаті реакції 2-метилхінолін-4-онів з різноманітними хлорацетамідами в умовах основного каталізу відбувається утворення продуктів О-алкілування, а саме 2-(2-метилхінолін-4-ілокси)ацетамідів.

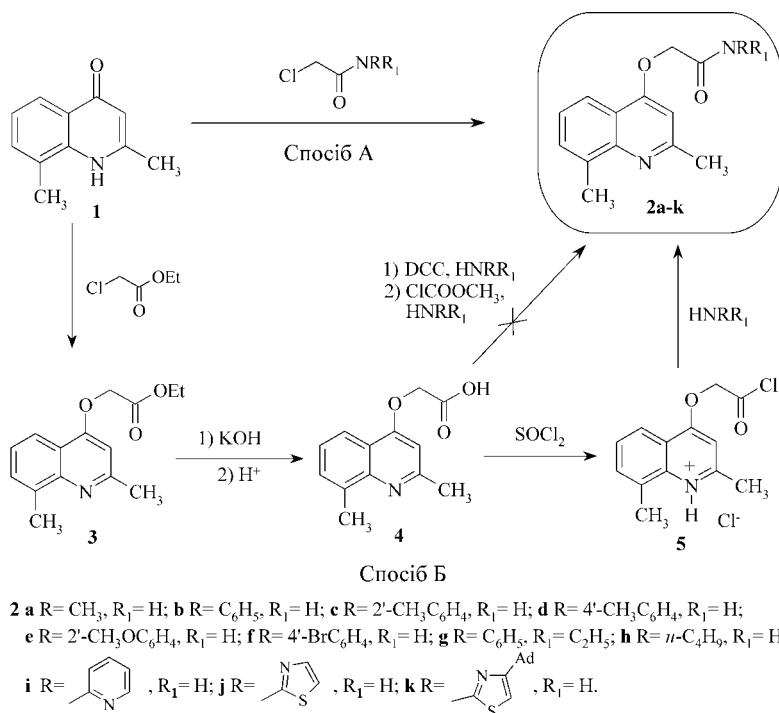
Використовуючи в якості вихідних сполук 2,8-диметилхінолін-4-он **1** та відповідні аміди хлороцтової кислоти за раніше запропонованою нами методикою [2], ми синтезували ряд заміщених 2-(2,8-ди-

метилхінолін-4-ілокси)ацетамідів **2a-f** (спосіб А, схема).

Зазначений спосіб одержання цільових сполук взагалі є зручним, але він має певні недоліки. По-перше, за даних умов синтезу неможливо використовувати в якості алкілюючих реагентів N-заміщені амідні хлороцтової кислоти, що містять у своїй структурі нуклеофільні центри, здатні конкурувати з 4-гідрокси-2,8-диметилхіноліном у реакціях алкілування. По-друге, одержання систематичних рядів 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів зазначеним методом потребує участі в реакції безпосередньо самих амідів хлороцтової кислоти. Це набуває особливого значення, якщо амідні галогеноцтових кислот є дорогими або комерційно недоступними. Отже, враховуючи вищевказане, доцільно було запропонувати інший метод синтезу цільових 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів, виходячи з відповідної кислоти або її реакційноздатних похідних.

Спроба використання для синтезу цільових сполук етилового естеру 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти безпосередньо в реакції амінолізу з алкіл-, арил- та гетериламінами в різних умовах результатів не принесла. Тому нашу увагу привернула власне 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтова кислота, оскільки наявність вільної карбоксильної групи дає широкі можливості для її активації в реакціях з амінами за допомогою різноманітних реагентів [5, 7, 11]. Цікавим є той факт, що амідування кислоти **4** при використанні таких загальновизнаних та ефективних активуючих агентів як N,N'-дициклогексилкарбодіїмід та метилхлорформіат, на жаль, виявилось безрезультатним.

Синтезувати цільові сполуки **2g-k** вдалось через стадію одержання з 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **4** відповідного хлорангідриду **5**, який без додаткового виділення використовували в реакції з амінами (спосіб Б, схема). Цілком закономірно, що виходи кінцевих сполук за запропонованим нами способом Б в перерахунку



Схема

на вихідний 2,8-диметилхінолін-4-он нижчі, ніж при безпосередньому алкілюванні амідами хлороцтової кислоти (табл. 1). Але цей метод дозволяє компенсувати вищезазначені недоліки способу А, що дає певну свободу у виборі синтетичних підходів до одержання похідних зазначеного класу сполук.

Синтезовані 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетаміди **2a-k** являють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках і практично нерозчинні у воді. Будову одержаних сполук підтверджено за допомогою ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Для скринінгового дослідження нейротропних властивостей одержаних 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів був обраний тест взаємодії з тіопентал-натрієм [3]. Вивчення активності проводилось на 70 білих щурах обох статей лінії Вістар масою 180-220 г. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково в еквімолярних дозах по відношенню до препарату порівняння аміназину у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Отримані результати порівнювали з потенціюючою дією аміназину або зі збуджуючою дією кофеїну. Всі експериментальні дані були оброблені мето-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-k

Сполука	R	R'	Брутто-формула	Т.пл., °C	Спосіб	Вихід, %
2a	CH ₃	H	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	176-178	A	56
2b	C ₆ H ₅	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	228-230	A (Б)	59 (43)
2c	2'-CH ₃ C ₆ H ₄	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	190-192	A (Б)	52 (45)
2d	4'-CH ₃ C ₆ H ₄	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	214-216	A	61
2e	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	200-202	A	55
2f	4'-BrC ₆ H ₄	H	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	218-220	A	63
2g	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ *HCl	190-192	Б	36
2h	n-C ₄ H ₉	H	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	152-154	Б	41
2i		H	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	196-198	Б	48
2j		H	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	224-226	Б	46
2k		H	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	234-236	Б	55

Таблиця 2

Спектри ПМР 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-k

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.			
	NH аміду (1H, c)	Наром	CH ₂ (2H, c)	інші протони
2a	8,00 (уш.)	8,15 (1H, д); 7,54 (1H, д); 7,36 (1H, т); 6,85 (1H, c)	4,71	2,71 (3H, д); 2,65 (3H, c); 2,60 (3H, c)
2b	10,23	8,06 (1H, д); 7,64...7,53 (3H, м); 7,41...7,28 (3H, м); 7,07 (1H, т); 6,88 (1H, c)	4,97	2,65 (3H, c); 2,59 (3H, c)
2c	9,62	8,13 (1H, д); 7,55 (1H, д); 7,43...7,33 (2H, м); 7,25...7,07 (3H, м); 6,92 (1H, c)	4,99	2,65 (3H, c); 2,61 (3H, c); 2,20 (3H, c)
2d	9,97	8,07 (1H, д); 7,56...7,47 (3H, м); 7,36 (1H, т); 7,12 (2H, д); 6,88 (1H, c)	4,94	2,66 (3H, c); 2,60 (3H, c); 2,26 (3H, c)
2e	9,39	8,08 (2H, т); 7,58 (1H, д); 7,45 (1H, т); 7,16...7,06 (2H, м); 7,00...6,89 (2H, м)	4,99	3,87 (3H, c); 2,66 (3H, c); 2,60 (3H, c)
2f	10,37	8,06 (1H, д); 7,64...7,47 (5H, м); 7,37 (1H, т); 6,88 (1H, c)	4,98	2,65 (3H, c); 2,59 (3H, c)
2g	—	8,08 (1H, д); 7,89 (1H, д); 7,68 (1H, т); 7,53...7,42 (5H, м); 7,30 (1H, c)	4,98	3,69 (3H, кв); 2,92 (3H, c); 2,77 (3H, c); 1,03 (2H, т)
2h	8,21...8,07 (2H, м); 7,54 (1H, д); 7,36 (1H, т); 6,82 (1H, c)		4,71	3,15 (2H, кв); 2,64 (3H, c); 2,58 (3H, c); 1,50...1,17 (4H, м); 0,86 (3H, т)
2i	10,71	8,34 (1H, д); 8,03 (2H, т); 7,79 (1H, т); 7,55 (1H, д); 7,37 (1H, т); 7,12 (1H, т); 6,85 (1H, c)	5,08	2,65 (3H, c); 2,58 (3H, c)
2j	11,60 (уш.)	8,03 (1H, д); 7,57...7,49 (2H, м); 7,37 (1H, т); 7,25 (1H, д); 6,86 (1H, c)	5,13	2,64 (3H, c); 2,58 (3H, c)
2k	12,50	8,01 (1H, д); 7,55 (1H, д); 7,37 (1H, т); 6,84 (1H, c); 6,71 (1H, c)	5,09	2,64 (3H, c); 2,58 (3H, c); 2,05...1,95 (3H, м); 1,90...1,82 (6H, м); 1,74...1,61 (6H, м)

дом варіаційної статистики з урахуванням t-критерію Стюдента [1].

Аналіз отриманих результатів свідчить, що більшість досліджених 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів **2a-g** посилює снодійний ефект тіопентал-натрію (табл. 3).

Особливу увагу привертає *n*-броманілід 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)оцтової кислоти **2f**, який збільшував тривалість тіопенталового наркозу на 78,0% відносно групи контролю ($p < 0,001$) та за своєю активністю перевершував препарат порів-

няння аміназин на 16,6%. Також виражену нейротропну дію проявили аніліди **2c** і **2e** відповідно з метильним та метоксильним замісниками в *орто*-положенні фенольного радикалу. Цікаво відмітити, що в даному випадку на прояв фармакологічної дії впливає не тільки характер замісника в зазначеному фрагменті, а і його положення. Так, *орто*-метиланілід **2c** проявив активність на рівні препарату порівняння аміназину (69,2%), при тому що *пара*-заміщений ізомер **2d** взагалі не виявив впливу на тривалість наркозу. Загалом отримані результати свідчать про перспективність подальшого пошуку БАР нейротропної дії в ряду заміщених амідів 2-(2-метилхінолін-4-ілоксі)оцтових кислот.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО- D_6 на приладі Varian VXR-300, робоча частота — 300 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика одержання 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-f (спосіб А). До суспензії 1,73 г (0,01 Моль) 2,8-диметилхінолін-4-ону **1** і 1,52 г (0,011 Моль) безводного карбонату калію в 10 мл диметилсульфоксиду додають 0,011 Моль відповідного аміду хлороцтової кислоти. Суміш при перемішуванні нагрівають протягом 5-6 год при температурі 70-80°C, охолоджують і виливають у 150-200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з підходящого розчинника.

Етиловий естер 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)оцтової кислоти 3. До суспензії 17,3 г (0,1 Моль) 2,8-диметилхінолін-4-ону **1** і 15,2 г (0,11 Моль)

Таблиця 3

Нейротропна активність

2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-g за тестом взаємодії з тіопентал-натрієм ($n=7$)

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хв	Активність, %
2a	4,1	68,71 \pm 4,83	94,9
2b	5,1	87,14 \pm 4,90*	120,3
2c	5,4	122,57 \pm 10,82**	169,2
2d	5,4	71,14 \pm 4,62	98,2
2e	5,6	101,86 \pm 6,82**	140,6
2f	6,5	128,93 \pm 7,31***	178,0
2g	6,2	90,53 \pm 2,89	125,0
Аміназин	5,0	116,90 \pm 6,21***	161,4
Кофеїн	10,0	37,86 \pm 1,47***	52,3
Контроль	—	72,43 \pm 3,37	100,0

Примітка. Достовірні відмінності по відношенню до групи контролю: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ за t-критерієм Стюдента.

безводного карбонату калію в 80-100 мл диметилсульфоксиду додають 11,8 мл (0,11 Моль) етилового естеру хлороцтової кислоти. Суміш при перемішуванні нагрівають протягом 5-6 год при температурі 70-80°C, охолоджують і виливають у 450-500 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з етанолу. Одержують 18,8 г етилового естеру 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **3** у вигляді білого аморфного порошку. Вихід — 77%. Т.пл. — 94-95°C.

2-(2,8-Диметилхінолін-4-ілокси)оцтова кислота 4. До розчину 12,25 г (0,05 Моль) етилового естеру 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **3** в 80 мл етанолу додають 3,35 г (0,06 Моль) КОН і кип'ятять протягом 3-4 год. Після охолодження реакційну суміш підкислюють до pH=5-6 льодяною оцтовою кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з етанолу. Одержують 9,5 г 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **4** у вигляді білих кристалів. Вихід — 82%. Т.пл. — 194-196°C.

Загальна методика одержання 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів 2g-k (спосіб Б). До суспензії 2,31 г (0,01 Моль) 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **4** в 20 мл хлороформу при охолодженні до 0°C додають 0,87 мл (0,012 Моль)

тіонілхлориду. Суміш витримують при перемішуванні протягом 2 год при кімнатній температурі. До одержаного хлорангідриду **5** додають 0,012 Моль відповідного аміну і реакційну суміш перемішують протягом 2 год, хлороформ упарюють під вакуумом, до залишку додають 50 мл води і підлюжують суміш розчином натрію гідроксиду до pH=8-9. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з підходящого розчинника.

ВИСНОВКИ

1. З метою пошуку БАР серед похідних 4-гідрокси-2-метилхіноліну одержано ряд нових 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів. Синтез цільових сполук здійснено двома способами: алкілуванням 2,8-диметилхінолін-4-ону амідами хлороцтової кислоти та амідуванням 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти. Наведено переваги та недоліки кожного із зазначених методів.

2. Для синтезованих сполук було проведено скринінгове дослідження нейротропної активності за тестом взаємодії з тіопентал-натрієм. Серед досліджених хінолінів знайдені речовини з вираженою нейротропною дією, що дає підстави розглядати аміди 2-(2-метилхінолін-4-ілокси)оцтових кислот як перспективні агенти, здатні впливати на функції ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1963. — 148 с.
2. Зубков В.А., Гриценко И.С., Подольский И.Н. и др. // *ЖОФХ*. — 2008. — Т. 6, №3 (23). — С. 48-52.
3. Сернов Л.Н., Гацур В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии*. — М.: Медицина, 2000. — 320 с.
4. Титова Н.В. // *Русс. мед. журн.* — 2007. — Т. 15, №24. — С. 1846-1850.
5. Han S.Y., Kim Y.A. // *Tetrahedron*. — 2004. — Vol. 60, №11. — P. 2447-2467.
6. Jones R.W., Morris K., Nutt D. *Cognition Enhancers: Drugs and the Future — Brain Science, Addiction and Society* / Eds D.Nutt, R.W.Robbins, G.V.Stimson et al. — Academic Press, 2007. — P. 241-283.
7. Montalbetti C.A., Falque V. // *Tetrahedron*. — 2005. — Vol. 61, №46. — P. 10827-10852.
8. Patent 4728647 USA, A 61 K 31/47, C 07 D 215/22 / J.Benavides, M.C.Dubroeucq, G.Le Fur et al. — Appl. №867474. — Date of Pat. 01.03.1988.
9. Patent EP 1886996, C 07 D 215/06, A 61 K 31/47 / J.Falco, A.Palomer, A.Gugletta. — Appl. №06118720.9. — Date of Pat. 13.02.2008.
10. Shorvon S. // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358, №9296. — P. 1885-1892.
11. Valeur E., Bradley M. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63, №36. — P. 8855-8871.

УДК 547.831.7

ПОИСК НЕЙРОТРОПНО АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ 2-(2,8-ДИМЕТИЛХИНОЛИН-4-ИЛОКСИ)АЦЕТАМИДОВ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, И.Н.Подольский, Б.А.Самура, В.А.Николаев

С целью поиска новых биологически активных веществ среди производных хинолина осуществлен синтез амидов 2-(2,8-диметилхинолин-4-илокси)уксусной кислоты. По результатам проведенного фармакологического скрининга установлено, что большинство исследованных соединений проявляет нейротропную активность, что свидетельствует о перспективности поиска БАВ, способных влиять на функции ЦНС, в ряду амидов 2-(2-метилхинолин-4-илокси)уксусных кислот.

UDC 547.831.7

SEARCH FOR NEUROTROPICALLY ACTIVE COMPOUNDS AMONG 2-(2,8-DIMETHYLQUINOLIN-4-YLOXY) ACETAMIDES

V.O.Zubkov, I.S.Gritsenko, I.M.Podolsky, B.A.Samura, V.O.Nikolayev

The synthesis of 2-(2,8-dimethylquinolin-4-yloxy)acetic acid amides has been done with the purpose of searching new biologically active substances among quinoline derivatives. It has been determined that the majority of the compounds examined have shown a marked neurotropic activity according to the pharmacological screening results. This fact confirms the perspectiveness of searching neurotropically active substances, which can have the effect on the CNS, among amides of 2-(2-methylquinolin-4-yloxy)acetic acids.

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

УДК 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

КІНЕТИЧНЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФАЛЕКСИНУ ЗА ПРОДУКТОМ РЕАКЦІЙ ПЕРОКСОКИСЛОТНОГО ОКИСНЕННЯ ТА ПЕРГІДРОЛІЗУ

М.Є.Блажеєвський, Ю.Ю.Лабузова

Національний фармацевтичний університет

Розроблені методики кінетичного спектрофотометричного визначення цефалексину, які засновані на двох спряжених реакціях — S-окиснення та пергідролізу калію пероксомоносульфатом у лужному середовищі. Швидкість реакції реєстрували за зміною світлопоглинання утвореного продукту при 305 нм. Для побудови калібрувального графіка під час визначення цефалексину використаний метод тангенсів. Графік зберігає лінійний характер у межах концентрацій 1-16 мкг/мл ($r = 0,999$). Для визначення цефалексину у лікарському препараті “Цефалексин” 250 мг/5 мл використаний метод стандарту. У межах розмаху варіювання $R = 100,00-104,48\%$ цефалексину у субстанції $RSD = 2,00\%$; в лікарському препараті для інтервалу $R = 98,49-103,77\%$ $RSD = 2,17\%$.

Цефалексин (Cefalexin) моногідрат-7-(D- α -аміно- α -фенілацетиламіно)-3-метил-3-цефем-4-карбонової кислоти є похідним 7-амінодезацетоксицефалоспорової кислоти (7-АДЦК) і належить до напівсинтетичних цефалоспоринових β -лактамних антибіотиків I покоління та широко використовується у медичній практиці. Його випускають у желатинових капсулах по 0,25 та 0,5 г, а також у вигляді суспензії [5]. Порівняльні дослідження відомих аналітичних методів визначення цефалексину в лікарських препаратах показали, що найкращі результати одержуються під час застосування методу прямої УФ-спектрофотометрії та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Ненадійним та довготривалим визнаний класичний метод йодометричного титрування [8]. Для кількісного визначення цефалексину ДФУ та ЄФ рекомендують використовувати метод ВЕРХ [3, 7]. Крім того, в науковій літературі описані методики кількісного визначення цефалексину методами колориметрії [14] і атомно-абсорбційної спектроскопії [17], спектрофотометрії [4, 13, 15, 16], спектрофлуориметрії [9], потенціометричного титрування [1, 2], а також кінетичним методом [1, 6, 10, 11, 12, 18, 19].

Наша робота присвячена розробці нової кінетичної спектрофотометричної методики кількіс-

ного визначення цефалексину за продуктом двох спряжених реакцій пероксикислотного окиснення та пергідролізу в лужному середовищі. Хімізм перетворень наведений на рис. 1.

Експериментальна частина

Для дослідження використовували субстанцію цефалексину — Пурилекс ((6R, 7R)-7-[(R)-2-аміно-2-фенілацетамідо]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота моногідрат), яка відповідала вимогам АНД (виробництва фірми “DMS Anti-infectives Chemferm S.A.”, Іспанія: сер. B425055; вміст основної речовини 100,9%; $w_{H_2O} = 6,2\%$) та гранули для приготування суспензії для внутрішнього застосування “Цефалексин” 250 мг/5 мл виробництва “Хемофарм” АД (Сербія), серія 3130408, складу: 5 мл суспензії містять цефалексину 250 мг (у формі моногідрату) та допоміжні речовини. Як реагент використовували “Оксон” — потрійну калієву сіль кислоти Каро ($2KHSO_5KHSO_4K_2SO_4$) виробництва фірми “DuPont”. Активною діючою речовиною її є калію гідрогенкарбат ($KHSO_5$). Електронні спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M-40”, UV Vis (“Цейс”, Йена, Німеччина). Кінетику реакцій вивчали спектрофотометрично на СФ-26 (ЛОМО, СССР), використовували кварцову кювету ($l=1$ см); розчини перед зливанням термостатували в термостаті UTU-2 (Zeamit, Horizont Krakow-Poland).

Виготовлення розчину калію гідрогенкарбату, $2 \cdot 10^2$ моль/л. Сіль $2KHSO_5KHSO_4K_2SO_4$ (0,614 г) розчиняли у двічі дистильованій воді в мірній колбі місткістю 100 мл. Кінетику реакції гідрогенкарбату з цефалексином вивчали методом йодометричного титрування.

Результати та їх обговорення

За даними кінетики встановлено, що в кислому середовищі на 1 Моль цефалексину витрачається 1 Моль $KHSO_5$ за час, який не перевищує 1 хв. Продуктом реакції є відповідний S-оксид (рис. 1, перша стадія). У лужному середовищі цефалексину S-оксид піддається гідролітичному розщепленню. На рис. 2 наведені електронні спектри цефалексину та продукту реакцій S-окиснення і пергід-

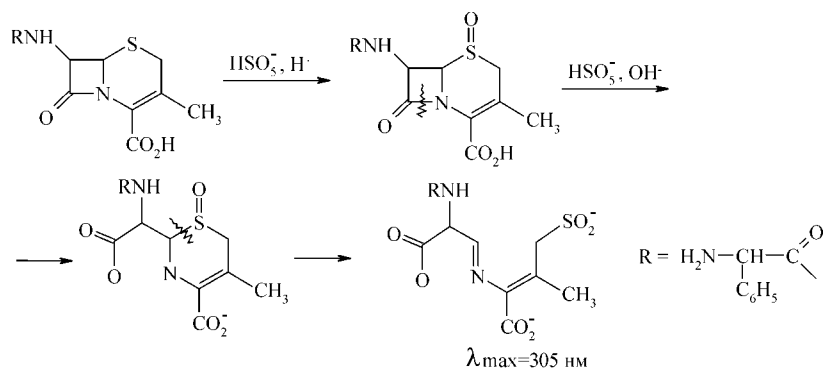


Рис. 1. Схема хімічних перетворень цефалексину під дією калію гідрогенкарбонату та лугу.

ролізу з максимумом світлопоглинання при $\lambda_{\max} = 305 \text{ nm}$. На рис. 3. наведені кінетичні криві залежності світлопоглинання при 305 nm лужних розчинів цефалексину S-оксиду від часу. Як видно, вони зберігали лінійний характер упродовж перших 10-15 хв. Найвища швидкість нагромадження продукту спостерігалася лише після попереднього змішування досліджуваного цефалоспоринолу з калію гідрогенкарбонатом, а відтак — з розчином лугу за концентраційних умов: калію гідрогенкарбонату — $8 \cdot 10^{-4} \text{ Моль/л}$, лугу — $2,1 \cdot 10^{-2} \text{ Моль/л}$ при 298-299 K. Швидкість утворення продукту оцінювали за тангенсом кута нахилу ($\text{tg}\alpha$, хв^{-1}) лінійної ділянки кінетичної кривої залежності світлопоглинання, А від часу, t (хв). Лінійна концентраційна залежність $\text{tg}\alpha$ спостерігалася у межах 1-50 мкг/мл цефалексину у розчині. Рівняння градуального графіка мало вигляд: $\text{tg}\alpha = 0,3621 \cdot C - 0,02$, $r = 0,999$.

На підставі одержаних результатів опрацьовані методики кількісного визначення цефалексину в субстанції та його лікарській формі спектрофотометричним кінетичним методом тангенсів. Результати кількісного визначення цефалексину у субстанції методом градуального графіка та у гранулах для приготування суспензії методом стандарту наведені в табл. 1 та 2 відповідно.

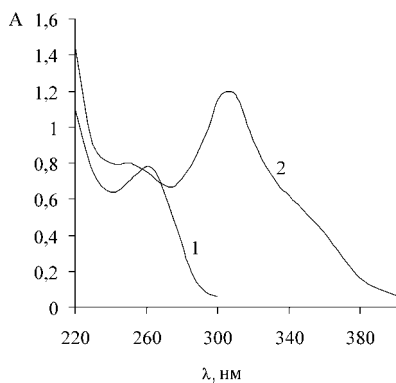
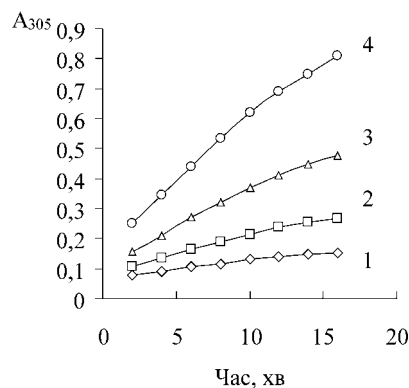
Методика кількісного визначення цефалексину у субстанції. Близько 0,35 г (точна наважка) препарату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл,

розчиняють у 50 мл двічі дистильованої води, доводять об'єм розчину до позначки та перемішують; 10,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл і додавають двічі дистильованою водою до позначки при 20°C і ретельно перемішують. У мірну колбу на 100 мл за допомогою піпетки поміщають 2,00 мл одержаного розчину, додають 4,00 мл 0,02 М калію гідрогенкарбонату, 3,4 мл 0,61 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм до позначки двічі дистильованою водою і перемішують. Після приливання розчину лугу вмикають секундомір. Одержаний розчин фотометрують у кварцовій кюветі з товщиною 1 см при 305 nm впродовж 15 хв через кожні 2 хв, використовуючи як компенсаційний розчин воду. Будують кінетичну криву залежності світлопоглинання розчину А від часу, хв. Обробку результатів здійснюють методом тангенсів (диференціальний варіант): визначають тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої.

Вміст $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ розраховують за формулою:

$$w, \% = \frac{(\text{tg}\alpha - a) \cdot 100 \cdot 10^{-6} \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{b \cdot V_a m_n (100 - w_{\text{H}_2\text{O}})},$$

де: $\text{tg}\alpha$ — тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої у досліді з розчином досліджуваної субстанції цефалексину, хв^{-1} ; m_n — маса наважки досліджуваного порошку цефалексину, г; V_a — об'єм досліджуваного розчину, взятий для


 Рис. 2. Електронні спектри світлопоглинання цефалексину (1) та продукту спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу з калію гідрогенкарбонатом (2). $c(\text{ЦФ}) = 1 \cdot 10^{-4} \text{ Моль/л}$; $c(\text{KHSO}_5) = 2 \cdot 10^{-4} \text{ Моль/л}$; $c(\text{NaOH}) = 0,01 \text{ Моль/л}$.

 Рис. 3. Кінетичні криві утворення продукту пергідролізу цефалексину S-оксиду. $c(\text{ЦФ})$: 1 — $0,5 \cdot 10^{-5} \text{ Моль/л}$; 2 — $2,0 \cdot 10^{-5} \text{ Моль/л}$; 3 — $4,0 \cdot 10^{-5} \text{ Моль/л}$; 4 — $7,0 \cdot 10^{-5} \text{ Моль/л}$; $c(\text{KHSO}_5) = 8 \cdot 10^{-4} \text{ Моль/л}$; $c(\text{NaOH}) = 2,1 \cdot 10^{-2} \text{ Моль/л}$.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення цефалексину у субстанції за реакціями пероксикислотного окиснення та пергідролізу ($P=0,95$; $n=5$)

Взято цефалексину (пурилексу), г	Знайдено цефалексину, г	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	
		г	%
(100,9 ^{+2,0} _{-3,0} %) [*]	0,3461	100,76	$\bar{X} = 0,3505 (100,2\%)*$ $S = \pm 7,01 \cdot 10^{-3}$ $S_x = \pm 3,14 \cdot 10^{-3}$ $\Delta X = \pm 8,72 \cdot 10^{-3}$ $RSD = 2,00\%$ $\epsilon = \pm 2,48\%$ $\delta = -0,4\%$
	0,3435	100,00	
	0,3469	100,99	
	0,3572	103,99	
	0,3589	104,48	

аналізу, мл; a і b — сталі величини: вільний член та кутовий коефіцієнт рівняння градувальної залежності (лінії регресії) $\lg \alpha = a + b \cdot C$ відповідно (де C — концентрація цефалексину, мкг/мл; w_{H_2O} — вміст води, %).

Виготовлення розчину робочого стандартного зразка препарату (РСЗ). Наважку 48,53 мг цефалексину моногідрату (пурилексу) розчиняли в двічі дистильованій воді в мірній колбі місткістю 100 мл при +20°C.

Побудова градувального графіка. У мірні колби на 100 мл за допомогою мікробюретки послідовно відміряють 0,25; 0,50; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00 мл розчину РСЗ цефалексину моногідрату додають у кожну при перемішуванні по 4,00 мл 0,02 М калію гідрогенкарбонату, 3,4 мл 0,61 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм до позначки. Далі діють, як під час аналізу субстанції.

Методика кількісного визначення цефалексину в гранулах. Близько 0,5 г (точна наважка) препарату переносили в хімічний стакан на 100 мл, розчиняли в 50 мл дистильованої води, фільтрували у мірну колбу місткістю 100 мл, об'єм розчину доводили до позначки та ретельно перемішували. У мірну колбу на 100 мл за допомогою піпетки поміщали 2,00 мл одержаного розчину і далі виконували аналіз та обробку результатів як вказано вище. Аналогічного ходу аналізу дотримувалися із розчином РСЗ.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення цефалексину в гранулах кінетичним методом з пероксомоносульфатною кислотою ($P=0,95$; $n=5$)

Лікарська форма	Знайдено		Метрологічні характеристики
	мг/5 мл	%	
Гранули цефалексину 250 ⁺⁵⁰ ₋₂₅ мг/5 мл (239 мг/5 мл) [*]	235,4	98,49	$\bar{X} = 241,2 (100,92\%)*$ $S = \pm 5,2$ $S_x = \pm 2,3$ $\Delta X = \pm 6,5$ $RSD = 2,17\%$ $\epsilon = \pm 2,69\%$ $\delta = -0,92\%$
	248,0	103,77	
	238,4	99,75	
	239,0	100,00	
	245,3	102,64	

Примітка: * — Вміст цефалексину в гранулах у перерахунку на цефалексину моногідрат зазначений у сертифікаті.

Виготовлення розчину робочого стандартного зразка препарату (РСЗ). Наважку 63,70 мг цефалексину моногідрату розчиняли в двічі дистильованій воді в мірній колбі місткістю 100 мл при +20°C. Вміст цефалексину знаходили методом стандарту [3].

Вміст цефалексину у перерахунку на цефалексину моногідрат C₁₆H₁₉N₃O₅S у гранулах X , мг на 5 мл, розраховували за формулою: $X = C \cdot 20$, де: C — вміст цефалексину, знайдений за методом стандарту

$$C = \frac{C_{cm}}{tga_{cm}} \cdot tga_{лф}, \text{ мкг/мл};$$

20 — коефіцієнт перерахунку у мг на 5 мл розчину готової до вживання лікарської форми.

Нижня межа визначуваних концентрацій цефалексину згідно з розрахунками — 1,0 мкг/мл.

ВИСНОВКИ

Розроблені методики кількісного визначення цефалексину у субстанції та гранулах для приготування суспензії для внутрішнього застосування спектрофотометрично-кінетичним методом тангенсів. Градувальний графік зберігав лінійний характер у межах концентрацій 1-16 мкг/мл. Нижня межа визначуваних концентрацій (C_n) — 1 мкг/мл. Під час визначення цефалексину у субстанції за градувальним графіком $RSD = 2,00\%$ (правильність, $\delta = -0,4\%$), у гранулах за методом стандарту — 2,17% ($\delta = -0,92\%$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г., Федорова-Левковская И.А. // Вестник ТвГУ. — 2006. — Вып. 3. Сер. хим., №8. — С. 108-111.
2. Демская Е.В., Алексеев В.Г. // Вестник ТвГУ. — 2005. — Вып. 2. Сер. хим., №8. — С. 177-179.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — С. 477.
4. Зайцева К.В., Алексеев В.Г. // Вестник ТвГУ. — 2006. — Вып. 3. Сер. хим., № 8. — С. 112-115.
5. Компендиум 2008 — лекарственные препараты. — В 2-х т. — Т. 2 / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Вікторов. — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
6. Al-Motani I.F. // Anal. Lett. — 2004. — Vol. 37, №10. — P. 2099-2110.
7. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2003. — Suppl. 3. — P. 2975-2977.

8. Gallo M.L., Campins F.P., Sevillano C.A. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 29, №3. — С. 405-423.
9. Hefnawy M., El-Shabrawy Y., Belal F. // *J. Pharm. Biomed. Analysis.* — 1999. — Vol. 21, №4. — P. 703-707.
10. Li Y., Lu J. // *Luminescence.* — 2006. — Vol. 21, №4. — P. 251-255.
11. Ni Y.N., Xiao W.Q. // *Chinese Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 19, №8. — P. 981-984.
12. Omara M.A., Abdelmageeda O.H., Attiaa T.Z. // *Talanta.* — 2009. — Vol. 77, №4. — P. 1394-1404.
13. Patel S.A., Patel N.M., Patel M.M. // *Ind. J. Pharm. Sci.* — 2006. — Vol. 68, №2. — P. 278-280.
14. Priyanka P., Suresh P. // *Asian J. Pharm.* — 2008. — Vol. 2, №2. — P. 120-122.
15. Saleh G.A., Askal H.F., Darwish I.A., El-Shorbagi A.-N. // *Anal. Sci.* — 2003. — Vol. 19, №2. — P. 281-287.
16. Saleh G.A., Askal H.F., Radwan M.F., Omar M.A. // *Talanta.* — 2001. — Vol. 54, №6. — P. 1205-1215.
17. Salem Hesham, Askal Hassan // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 29, №1-2. — P. 347-354.
18. Sun Y.Y., Tang Y.H., Yao H., Zheng X.H. // *Talanta.* — 2004. — Vol. 64, №1. — P. 156-159.
19. Thongpoon C., Liawruangrath B., Liawruangrath S. et al. // *Anal. Chim. Acta.* — 2005. — Vol. 553, №1-2. — P. 123-133.

УДК 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

КИНЕТИЧЕСКОЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕФАЛЕКСИНА ПО ПРОДУКТУ РЕАКЦИЙ ПЕРОКСОКИСЛОТНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ПЕРГИДРОЛИЗА

Н.Е.Блажеевский, Ю.Ю.Лабузова

Разработаны методики кинетического спектрофотометрического определения цефалексина, основанные на двух сопряженных реакциях — S-окисления калий пероксомоносульфатом и щелочного гидролиза. Скорость реакции измеряли по изменению светопоглощения образующегося продукта при 305 нм. Для построения калибровочного графика при определении цефалексина в субстанции использован метод тангенсов. График сохранял линейный характер в пределах концентраций 1-16 мкг/мл. Для определения цефалексина в лекарственном препарате "Цефалексин" 250 мг/5 мл использован метод стандарта. В интервале 100,00-104,48% цефалексина в субстанции RSD = 2,00%; в лекарственном препарате для интервала от 98,49 до 103,77% RSD = 2,17%.

UDC 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

KINETIC SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CEFALEXIN BY THE PRODUCT OF PEROXOACID OXIDATION AND PERHYDROLYSIS REACTIONS

N.Ye.Blazheevskiy, Yu.Yu.Labuzova

The kinetic spectrophotometric methods based on two conjugated reactions of S-oxidation with potassium peroxomonosulphate and alkali hydrolysis have been developed for determination of cefalexin monohydrate. The reaction rate was measured by the change of the product light absorbance at 305 nm. The tangent method is applied to construct the calibration curve when determining the concentration of cefalexin in the substance. The graph has been found to be linear over the concentration range of 1-16 µg/ml. The standard method has been used for the determining cefalexin concentration in "Cefalexin" 250 medicine, mg/5 ml. When the range of cefalexin in the substance is 100.00-104.48%, RSD = 2.00%, and the pharmaceutical preparation the range of 98.49-103.77% has RSD = 2.17%.

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

УДК 615.07:543.24:54.062:547.475.2

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ПОРОШКІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ, ЯКІ МІСТЯТЬ КИСЛОТУ АСКОРБІНОВУ

О.А.Євтіфєєва, О.А.Здорик, В.А.Георгіянц, К.Л.Косяченко

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати тестування існуючих методик контролю якості простих порошків аптечного виготовлення, що містять кислоту аскорбінову. Проведена валідація аналітичних методик відповідно до вимог ДФУ.

Незважаючи на скорочення обсягів виробництва екстемпоральних лікарських засобів, значним попитом користуються прості порошки з кислотою аскорбіною такого складу: Rp.: Acidi ascorbinici 0.1; 0.2; 0.5; 1.0.

Для перевірки якості екстемпоральних ліків в аптечних закладах здійснюють внутрішньоаптечний контроль, який складається з декількох видів контролю, одним з яких є хімічний контроль [5, 8]. Хімічний контроль порошків екстемпорального виготовлення полягає в ідентифікації та кількісному визначенні інгредієнтів. Тому метою даної роботи є підбір найбільш коректних методик якісного та кількісного визначення кислоти аскорбінової в простих порошках аптечного виготовлення.

За результатами аналізу літературних джерел для валідації реакцій ідентифікації кислоти аскорбінової були обрані реакції з срібла нітратом та йодом [6, 7]. Для кількісного визначення аскорбінової кислоти в екстемпоральних лікарських засобах звичайно застосовують титриметричні методи. Найбільш поширеними методами кількісного визначення кислоти аскорбінової є: йодометричний, алкаліметричний, йодохлориметричний та йодатометричний [6, 7]. Перед проведенням валідації всі методики були адаптовані відповідно до особливостей проведення аналізу в аптечних умовах та узгоджені з вимогами ДФУ [3].

Експериментальна частина

Ідентифікація

А. Відважують 0,01 г порошку кислоти аскорбінової, додають 3-5 крапель *води Р* і 2-3 краплі розчину *срібла нітрату Р*. Утворюється осад сірого кольору.

В. Відважують 0,01 г порошку кислоти аскорбінової, додають 3-5 крапель *води Р* і 1 краплю 0,05 М розчину йоду. Спостерігається знебарвлення розчину йоду.

Валідацію методик якісного визначення проводили в умовах лабораторії шляхом відтворення досліду за наведеними вище методиками для серії зразків субстанції в концентраційному діапазоні 80% — 120% відносно маси порошку для аналізу [3, 11]. Результати дослідів порівнювали з результатами, які давали контрольний (плацебо) та стандартний зразки. Особливу увагу приділяли таким валідаційним параметрам як чутливість та достовірність результату у ході досліджень встановлювали межу визначення реакцій (відкриваємий мінімум γ).

Кількісне визначення

1. Метод йодометричного визначення кислоти аскорбінової. У колбу для титрування відважують частину порошку масою 0,05 г (т.н.), розчиняють у 10-15 мл *води Р*, додають 1 мл розчину крохмалю *Р* і титрують 0,05 М розчином йоду до синього забарвлення; 1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової.

2. Метод алкаліметричного визначення кислоти аскорбінової. У колбу для титрування відважують 0,1 г порошку кислоти аскорбінової, розчиняють у 10-15 мл *води Р*, додають 1-2 краплі розчину фенолфталеїну *Р* і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення; 1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,01761 г кислоти аскорбінової.

3. Метод йодохлориметричного визначення кислоти аскорбінової. Розчиняють 0,05 г порошку кислоти аскорбінової у 10-15 мл *води Р*, додають 1 мл розчину крохмалю *Р* і титрують 0,05 М розчином йодомонохлориду до синього забарвлення. 1 мл 0,05 М розчину йодомонохлориду відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової.

4. Метод йодатометричного визначення кислоти аскорбінової. Розчиняють 0,05 г порошку кислоти аскорбінової у 10-15 мл *води Р*, додають 1 мл 2% розчину кислоти хлористоводневої, 0,5 мл 1% розчину калію йодиду, 1 мл розчину крохмалю та повільно титрують 0,0167 М розчином калію йодату до стійкого світло-синього забарвлення; 1 мл 0,0167 М розчину калію йодату відповідає 0,008824 г кислоти аскорбінової.

Таблиця 1

Критерії прийнятності валідаційних характеристик для методик кількісного визначення

Критерії прийнятності	Прописана маса простого порошку, г			
	0,1	0,2	0,5	1,0
Допуски вмісту за АНД, %	±10	±10	±5	±3
max Δ_{As} , %	3,2	3,2	1,6	0,96
max $\delta_{RL}(80, 120)$, %	2,14	2,14	1,07	0,64
max S_o , %	1,0433	1,0433	0,5216	0,3130
min r	0,9988	0,9988	0,9993	0,9997
RSD range	21,9577	21,9577	14,6385	14,6385
max a	5,12	5,12	2,56	1,536

Вміст кислоти аскорбінової (X_i) у процентах (%) розраховували за загальновідомою формулою [6, 7].

Перед титруванням наважок вітаміну С визначали точну концентрацію титрованих розчинів. Розраховували номінальний об'єм титрування та експериментально визначали кількість титранту, яка витрачається на титрування без додавання кислоти аскорбінової (об'єм контрольного дослідження) [4, 2].

Взяття наважок для титрування та діапазон визначення методик. У кожній лабораторії брали по 15 точних наважок субстанції кислоти аскорбінової у концентраційному діапазоні 80-120% у залежності від маси, яку беруть для аналізу за методикою, а саме по три наважки для концентрацій 80%, 90%, 100%, 110% та 120%.

Для виконання дослідів використовували субстанцію кислоти аскорбінової виробництва Китаю, поставник "Northeast Gen.", ООО "Исток-плюс" ЛТД, (номер серії 200512039), яка відповідає вимогам ДФУ. У роботі використовували мірний посуд класу А, аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO, реактиви та титровані розчини, що відповідають вимогам ДФУ.

Результати та їх обговорення

Кожне випробування на ідентифікацію відтворювали по 10 разів для кожного зразка для концентрацій 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, порівнюючи з результатами контрольного та стандартного зразків. За результатами експериментального вивчення методик зі срібла нітратом та йодом встановлено, що дані методики в умовах двох лабораторій дозволяють отримати достовірний результат ідентифікації кислоти аскорбінової в концент-

раційному діапазоні, що беруть для аналізу. Результати контрольних дослідів зі зразками плацебо та стандарту підтвердили можливість використання наведених методик для ідентифікації кислоти аскорбінової у порошках. Відкриваємий мінімум γ для реакцій а і б склав 0,0008 г та 0,00005 г відповідно.

Для вивчення методик кількісного визначення спочатку були розраховані критерії прийнятності валідаційних характеристик у залежності від норм відхилень, які наведені в АНД [8]. При розрахунку критеріїв прийнятності до уваги брали вимоги ДФУ, а також рекомендації Європейської фармакопії щодо валідації титриметричних аналітичних методик (табл. 1) [2, 3, 8-11].

Прогноз невизначеності дослідів. При розрахунку невизначеності пробопідготовки обраних титриметричних методів враховували невизначеність встановлення молярності титранту для п'яти повторюваних процедур $n=5$ $\Delta_{C_{Mnp}}$; невизначеність пробопідготовки самої методики, яка складається з невизначеності зважування Δ_m та невизначеності встановлення об'єму титранту Δ_{V_T} (табл. 2) [3, 4, 8-14]. Загальний прогноз невизначеності розраховували за формулою:

$$\Delta_X = \sqrt{\Delta_{C_{Mnp}}^2 + \Delta_m^2 + \Delta_{V_T}^2}.$$

Попередня оцінка невизначеності методик показала, що алкаліметричний метод характеризується найменшою прогнозованою невизначеністю аналізу. Всі методи відповідають вимогам до критичних значень невизначеності аналізу для порошків з прописаною масою кислоти аскорбінової 0.1, 0.2, та 0.5. Що стосується критеріїв невизначеності аналізу для порошку з масою 1.0, то прогнозовані значення невизначеності йодометричного, йодохлориметричного та йодатометричного методів незначно перевищують допустимий критерій ($\max \Delta_{As} = 0,96\%$). Встановлення значень поправкових коефіцієнтів для титрованих розчинів проводили у кожній лабораторії окремо, користуючись методиками, наведеними в ДФУ та ДФ XI (розчин йодомонхлориду); результати наведені в табл. 3 [1, 3, 4].

Валідацію аналітичних методик проводили за стандартною процедурою [2, 3, 4]. Одержані результати валідаційних характеристик для титриметричних методів кількісного визначення кислоти аскорбінової наведені у табл. 4.

Як видно з табл. 4, вимоги одночасної статистичної незначущості величин $/a/$ та $/b-1/$ не викону-

Таблиця 2

Невизначеність пробопідготовки методик

Метод титрування	Прогноз невизначеності встановлення титру ($n=5$), %	Прогноз невизначеності пробопідготовки методики, %	Загальний прогноз невизначеності аналізу, %
Йодометричний	0.18	0.95	0.97
Алкаліметричний	0.10	0.90	0.91
Йодохлориметричний	0.23	0.94	0.97
Йодатометричний	0.21	0.94	0.97

Таблиця 3

Визначення поправкового коефіцієнту до молярності стандартних розчинів

Параметри встановлення поправкового коефіцієнту	0,05 М розчин йоду		0,1 М розчин натрію гідроксиду		0,05 М розчин йоду монохлориду		0,0167 М розчин калію йодату	
	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2
Середнє значення, K	1.0040	1.0103	1.0031	0.9967	1.0044	0.9967	1.0152	1.0052
Відносний довірчий інтервал середнього значення, Δst (%)	0.15	0.16	0.18	0.14	0.23	0.22	0.2	0.17
Відповідність вимогам ДФУ: $\Delta st \leq 0.2$								

ються майже для всіх методів, окрім йодометричного (у лаб. 1) та йодатометричного (у лаб. 2). У той же час отримані результати задовольняють вимогам практичної прийнятності лінійної залежності для порошків масою 0,1 г та 0,2 г з допуском вмісту $\pm 10\%$, а також задовольняють вимогам до параметрів статистичної незначущості при визначенні прецизійності і правильності методів. Отже, всі відвалідовані методи можуть використовуватися при хімічному аналізі простих порошків з кис-

лотою аскорбіновою масою 0,1, 0,2 г. Що стосується можливості використання даних методів для кількісного визначення кислоти аскорбінової у порошках масою 0,5 г (допуск вмісту $\pm 5\%$), то в даному випадку згідно з визначеними валідаційними характеристиками для аналізу допустимо використовувати алкаліметричний, йодометричний та йодатометричний методи. Для аналізу порошків з масою 1,0 г не можна використовувати жоден з досліджуваних методів, оскільки отримані

Таблиця 4

Вивчення валідаційних характеристик титриметричних методів визначення аскорбінової кислоти

Валідаційні параметри	Йодометричний метод		Алкаліметричний метод		Йодохлориметричний метод		Йодатометричний метод	
	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 1	лаб. 2
Вивчення точності та правильності								
Z , %	100.23	100.45	100.37	99.83	101.39	101.66	99.62	99.77
S_z , %	0.6766	0.2637	0.4922	0.6083	0.5242	0.4247	0.8499	0.5827
Δ_z , %	1.1917	0.4645	0.8669	1.0714	0.9233	0.7480	1.4969	1.0263
δ , %	0.23	0.45	0.37	0.17	1.39	1.66	0.38	0.23
Вивчення лінійності								
b	0.9870	0.9994	1.0269	1.0267	1.0401	1.0203	1.0204	1.00896
S_b	0.0131	0.0048	0.0058	0.0083	0.0083	0.0080	0.0136	0.0111
$(b-1)$	-0,0130	-0,0006	0,0269	0,0267	0,0401	0,0203	0,0204	0,0089
Критерій статистичної невизначеності b ($ b-1 \leq 1,02 \times S_b$)								
	$\leq 0,0133$	$\leq 0,0049$	$\leq 0,0059$	$\leq 0,0085$	$\leq 0,0085$	$\leq 0,0081$	$\leq 0,0139$	$\leq 0,0113$
	викон.	викон.	не викон.	не викон.	не викон.	не викон.	не викон.	викон.
a	1.0298	0.5086	2.2815	2.7907	2.5693	0.3585	2.3830	1.1014
S_a	1.3277	0.4886	0.5827	0.8434	0.8395	0.8064	1.3899	1.1238
Критерій статистичної невизначеності a ($ a \leq 1,02 \times S_a$)								
	$\leq 1,3543$	$\leq 0,4984$	$\leq 0,59$	$\leq 0,86$	$\leq 0,86$	$\leq 0,82$	$\leq 1,42$	$\leq 1,15$
	викон.	не викон.	не викон.	не викон.	не викон.	викон.	не викон.	викон.
S_o	0.7184	0.2657	0.3135	0.4538	0.4563	0.4355	0.7675	0.6149
r	0.9989	0.9998	0.9998	0.9996	0.9996	0.9996	0.9988	0.9992
Критерій значення величин $\delta_{RL 80}$ та $\delta_{RL 120}$ для допусків вмісту $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 3\%$. $\delta_{RL 80, 120}(\pm 10)=2,14\%$; $\delta_{RL 80, 120}(\pm 5)=1,07\%$; $\delta_{RL 80, 120}(\pm 3)=0,64\%$								
$\delta_{RL 80}$, %	-0,01	-0,69	0,16	0,82	0,79	1,58	0,94	0,48
$\delta_{RL 120}$, %	-0,44	-0,48	0,79	0,35	1,87	1,73	0,05	0,02
Вивчення відтворюваності								
Z_{intra} , %	100.34		100.10		101.53		99.70	
SD_z , %	0.5253		0.6191		0.4895		0.7356	
Δ_{intra} , %	0.3263		0.3846		0.3041		0.4569	

результати одночасно не відповідають розрахованим валідаційним критеріям (табл. 1 і 4): $\delta_{RL} 80, 120 \leq 0.64\%$; $S_0 \leq 0.3130\%$; $r \leq 0.9997$; $\Delta_{As} \leq 0.96$, розрахунок яких залежить від значення допуску вмісту $\pm 3\%$.

Отримані експериментальні дані свідчать про дуже жорсткі вимоги до допусків вмісту діючих речовин у порошках аптечного виготовлення, а не про неспроможність за допомогою досліджених методик контролювати якість препаратів. За загальною статтею ДФУ "Приготування порошків "ex tempore"" відхилення вмісту діючих речовин мають становити не більше $\pm 10\%$ від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті [3]. Таке відхилення дозволяє зважити невизначеність приготування лікарського засобу з урахуванням технологічних аспектів виготовлення простих дозованих порошків в умовах аптеки [5]. Отже, за наказом МОЗ України №626 норми відхилень вмісту інгредієнтів в ліках аптечного виготовлення мають більш жорсткі вимоги, ніж норми відхилень для ГЛЗ, що

вказані в ДФУ. Тому, на нашу думку, доцільно внести корективи до цього наказу з метою узгодження допусків вмісту інгредієнтів у порошках аптечного виготовлення з вимогами ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Розраховані критерії прийнятності для методик кількісного визначення вітаміну С в простих порошках для допусків вмісту: $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 3\%$.

2. Обрано та відвалідовано методики якісного визначення кислоти аскорбінової в простих порошках аптечного виготовлення.

3. Вивчені валідаційні характеристики для методик кількісного визначення кислоти аскорбінової в умовах двох лабораторій.

4. Експериментальним шляхом обґрунтовано вибір методів кількісного визначення вітаміну С у простих порошках аптечного виготовлення.

5. Встановлено, що доцільно внести корективи до наказу МОЗ України від 15.12.2004 р. №626 з метою узгодження допусків вмісту інгредієнтів у порошках аптечного виготовлення з вимогами ДФУ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Чикалова С.О. и др. // Фармаком. — 2009. — №2. — С. 5-29.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEF, 2001. — 556 с. — Доп. 1. — Х.: PIPEF, 2004. — 520 с. — Доп. 2. — Х.: PIPEF, 2008. — 608 с.
4. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. // Фармаком. — 2008. — №2. — С. 65-77.
5. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А., Савченко Л.П. // Фармаком. — 2009. — №2. — С. 64-78.
6. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. — М.: Медицина, 1989. — 228 с.
7. Методы анализа лекарств / Н.П.Максютина, Ф.Е.Каган, Л.А.Кириченко, Ф.А.Митченко. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
8. Наказ МОЗ України №626 від 15.12.2004 р. "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки" (зі змінами та доповненнями) // Еженедельник "Аптека". — 2005. — №3. — С. 74-76.
9. EURACHEM/CITAC Guide Quantifical Uncertainty in Analytical Measurement. 2-nd ed. / S.L.R.Ellison, M.Rosslein, A.Williams. — Portugal, Lisabon: EURACHEM, 2000. — 120 p.
10. European Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Electronic version. — 2779 p.
11. European Pharmacopoeia. — 6-th ed. — Strasbourg: European Directorate for the quality of medicines, 2007. — 3308 p.
12. ICH-Q2B Validation on Analytical Procedures: Methodology. — Geneva, 1995.
13. Method Validation in Pharmaceutical Analysis. A Guide to Best Practice / Joachim Ermer, John H. McB. Miller(Eds.). — Copyright 2005 WILEY-VCH. — Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN:3-527-31255-2.
14. Validation and Peer Review of U.S. Environmental Protection Agency Chemical Methods of Analysis / FEM document Number 2005-01-October 14, 2005. — 18 p.

УДК 615.07:543.24:54.062:547.475.2

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ КИСЛОТУ АСКОРБИНОВУЮ

О.А.Евтифеева, А.А.Здорик, В.А.Георгиянц, К.Л.Косыченко
Приведены результаты тестирования существующих методик контроля качества простых порошков аптечного приготовления, которые содержат кислоту аскорбиновую. Проведена валидация аналитических методик в соответствии с требованиями ГФУ.

UDC 615.07:543.24:54.062:547.475.2

THE QUALITY CONTROL OF POWDERS OF CHEMIST'S PREPARATION CONTAINING ASCORBIC ACID

О.А.Evtifeyeva, О.А.Zdoryk, V.A.Georgiyants, K.L.Kosyachenko
The data of testing the quality control methods for simple powders of chemist's preparation containing ascorbic acid are presented. The validation of the analytical methods has been carried out in accordance with the requirements of SPU.

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

УДК 615.281:543.241:547.831.062

РОЗРОБКА МЕТОДУ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ 2-ДІЕТИЛАМІНОЕТИЛАМІДУ 2-ГІДРОКСИ-9-МЕТИЛ- 4-ОКСО-4*H*-ПІРИДО[1,2-*a*]ПІРИМІДИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Н.Л.Березнякова, Л.О.Петрушова, І.В.Українець,
Г.П.Петюнін, Т.В.Алексеева

Національний фармацевтичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведено порівняльний аналіз декількох методів визначення кількісного вмісту основної речовини в субстанції 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонкової кислоти. Показано, що при підготовці аналітичної нормативної документації на зазначений протигерпесний засіб найбільш раціональним є ацидиметричне титрування у водному середовищі.

Розробка методики кількісного визначення є одним з важливих етапів створення аналітичної нормативної документації на субстанцію нової лікарської речовини. Проведене нами раніше вивчення фармакологічних властивостей великої серії амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонкових кислот [9, 10] дало змогу не тільки виявити певні закономірності взаємозв'язку між їх структурою та біологічною дією, а й знайти практично нетоксичні сполуки з високою протигерпесною дією, здатні проявляти виражені лікувальні властивості як у дослідях *in vitro*, так і *in vivo* [1]. В результаті одну з таких речовин, а саме 2-діетиламіноетиламід 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонкової кислоти (**1**) рекомендовано як потенційний протигерпесний засіб нового хімічного класу [4].

Аналіз хімічної будови даної сполуки показує, що для її кількісного визначення, принаймні теоретично, можна застосувати декілька методів (схема 1). Так, зокрема, наявність в її структурі енольного гідроксилу, який проявляє властивості слабкої кислоти, дає змогу кількісний вміст амідру **1** визначати методом алкаліметричного титрування у неводному середовищі, який уже неодноразово був з успіхом використаний при вирішенні аналогічних задач для близьких за структурою N-R-амідів 1-R-4-гідрокси- 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-

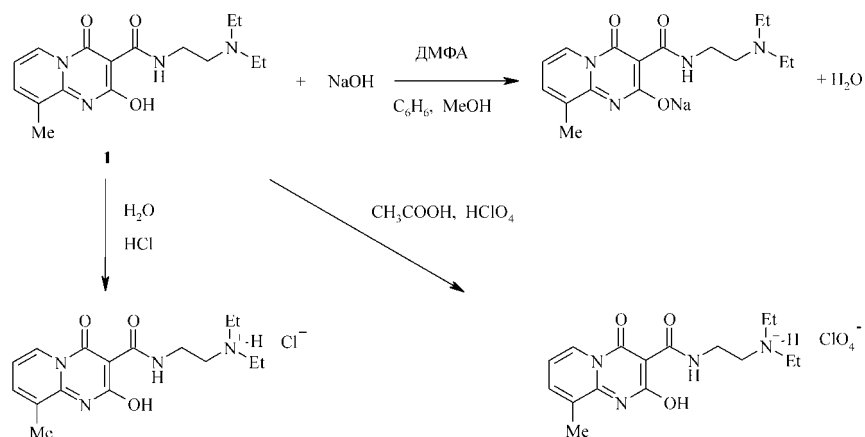
3-карбонкової кислоти [5-8]. Як розчинник у даному випадку використано диметилформамід, в якому 2-діетиламіноетиламід 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонкової кислоти (**1**) добре розчиняється, титрантом служив розчин натрію гідроксиду в суміші метанолу з бензолом, індикатором — тимоловий синій (титрують від жовтого забарвлення до синього).

З іншого боку, присутня в структурі 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонкової кислоти (**1**) третинна аміногрупа дозволяє кількісний вміст визначати також і методом ацидиметричного титрування, причому її виражені основні властивості дають змогу проводити експеримент як у водному, так і в неводному середовищі (льодяна оцтова кислота). У тих випадках, коли титранти були використані в водний розчин кислоти хлористоводневої або розчин кислоти хлорної в льодяній оцтовій кислоті відповідно, кінцеву точку титрування визначали потенціометрично за допомогою стаціонарного рН-метра SevenEasy S-20-K Mettler Toledo з використанням комбінованого електроду InLab 413.

Порівняння метрологічних характеристик, розрахованих та статистично оброблених за загальноприйнятими методиками [3], показало, що в принципі всі три випробувані нами методи можуть бути використані для визначення кількісного вмісту 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонкової кислоти (**1**) (табл. 1). Разом з тим, перевагу, очевидно, слід надати ацидиметричному титруванню у водному середовищі. На користь саме цього методу свідчать не тільки зручність його практичного здійснення, а й відсутність токсичних розчинників та просте виготовлення титранту.

Експериментальна частина

Методика кількісного визначення 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонкової кислоти (**1**) методом



Схеми 1

алкаліметричного титрування у неводному середовищі. Близько 0,1 г (точна наважка) аміду **1** розчиняють у 20 мл диметилформаміду, попередньо нейтралізованого за тимоловим синім, і титрують з тим же індикатором 0,1 М розчином NaOH у суміші метилового спирту та бензолу до синього забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід; 1 мл 0,1 М розчину NaOH відповідає 0,03183 г 2-діетиламіноетиламіду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо[1,2-а]-піримідин-3-карбонової кислоти (**1**), якого в субстанції повинно бути не менше 99,0% і не більше 101,0%. Розрахунок кількісного вмісту у відсотках проводять за формулою:

$$x_{\%} = \frac{(V_{o.d.} \cdot V_{k.d.}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n}, \quad T = \frac{C_{MNaOH} \cdot s \cdot M_m}{1000},$$

де: $V_{o.d.}$ і $V_{k.d.}$ — об'єми 0,1 М розчину NaOH, витрачені на титрування аміду **1** в основному та контрольному досліді відповідно, мл; K — коефіцієнт поправки до концентрації 0,1 М розчину NaOH; T — титр 0,1 М розчину NaOH за амідом **1**, г/мл; m — маса наважки аміду **1**, г; C_m — молярна концентрація розчину NaOH, моль/л; S — стехіометричне відношення коефіцієнтів ($s = 1$); M_m — молекулярна маса аміду **1**, г/моль.

Методика кількісного визначення аміду **1** методом ацидиметричного титрування у водному середовищі. Близько 0,1 г (точну наважку) аміду **1** змочують невеликою кількістю етанолу, потім розчиняють у 30 мл води і титрують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої потенціометрично [2], причому 1 мл цього розчину кислоти хлористоводневої відповідає 0,03183 г 2-діетиламіноетиламіду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо[1,2-а]-піримідин-3-карбонової кислоти (**1**). Об'єм 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої в точці еквівалентності визначають розрахунковим шляхом [2] за максимальним значенням $\Delta E/\Delta V$ і відповідно за $\Delta(\Delta E/\Delta V)$, як зазначено у табл. 2.

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

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

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

Таблиця 1

Метрологічні характеристики різних методів кількісного визначення 2-діетиламіноетиламіду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо-[1,2-а]піримідин-3-карбонової кислоти (**1**)

Алкаліметричне титрування в середовищі неводного розчинника			Ацидиметричне титрування у водному середовищі			Ацидиметричне титрування в середовищі неводного розчинника		
наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики
0,0989	100,45	$\bar{x} = 99,73$ $S = 0,8000$ $S_x = 0,327$ $\Delta x = 0,34$ $\varepsilon = 0,34\%$	0,1005	100,08	$\bar{x} = 100,16$ $S = 0,4663$ $S_x = 0,1903$ $\Delta x = 0,20$ $\varepsilon = 0,20\%$	0,1233	99,13	$\bar{x} = 100,1$ $S = 0,6310$ $S_x = 0,256$ $\Delta x = 0,66$ $\varepsilon = 0,66\%$
0,0997	99,32		0,1004	100,20		0,1218	100,35	
0,1002	99,78		0,1012	99,40		0,1214	100,68	
0,1009	99,09		0,1001	100,48		0,1213	100,76	
0,1015	100,38		0,1006	99,98		0,1226	99,70	
0,1018	99,46		0,0998	100,80		0,1223	99,96	

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

Таблиця 2

Результати потенціометричного титрування 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо-[1,2-a]піримідин-3-карбонової кислоти (1) методом ацидиметрії у водному та неводному середовищі

Ацидиметричне титрування у водному середовищі						Ацидиметричне титрування в середовищі неводного розчинника					
V, мл	ΔV	E, Mb	ΔE	ΔE/ΔV	$A_v = \Delta(\Delta E/\Delta V)$	V, мл	ΔV	E, Mb	ΔE	ΔE/ΔV	$A_v = \Delta(\Delta E/\Delta V)$
2.7		30				3.4		462			
	0.1		7	70			0.1		11	110	
2.8		37			+20	3.5		473			+30
	0.1		9	90			0.1		14	140	
2.9		46			+40	3.6		487			+40
	0.1		12	120			0.1		18	180	
3.0		58			+140	3.7		505			+50
	0.1		26	260			0.1		23	230	
3.1		84			+370	3.8		528			+70
	0.1		63	630			0.1		30	300	
3.2		147			-270	3.9		558			-100
	0.1		36	360			0.1		20	200	
3.3		183			-230	4.0		578			-80
	0.1		13	130			0.1		12	120	
3.4		196			-50	4.1		590			-70
	0.1		8	80			0.1		5	50	
3.5		204				4.2		595			-40
$V_{\text{екв.}} = 3.10 + (3.20 - 3.10) \frac{+370}{+370 - (-270)} = 3.16_{\text{мл}}$							0.1		1	10	
						4.3		596			
						$V_{\text{екв.}} = 3.80 + (3.90 - 3.80) \frac{+70}{+70 - (-100)} = 3.84_{\text{мл}}$					

Розрахунок кількісного вмісту 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо-[1,2-a]піримідин-3-карбонової кислоти (1) у відсотках проводять за формулою:

$$x_{\%} = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n}, \quad T = \frac{C_{\text{M}_{\text{HCl}}} \cdot s \cdot M_{\text{M}}}{1000},$$

де: V — об'єм 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, витрачений на титрування наважки аміду 1, мл; K — коефіцієнт поправки до концентрації 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої; T — титр 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої за амідом 1, г/мл; m — маса наважки аміду 1, г; C_{M} — молярна концентрація розчину кислоти хлористоводневої, моль/л; s — стехіометричне відношення коефіцієнтів ($s=1$); M_{M} — молекулярна маса аміду 1, г/моль.

Методика кількісного визначення аміду 1 методом ацидиметричного титрування у неводному середовищі. Близько 0,12 г (точна наважка) аміду 1 розчиняють у 20 мл льодяної оцтової кислоти і титрують потенціометрично 0,1 М розчином кисло-

ти хлорної [2], 1 мл розчину якої відповідає 0,03183 г 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо-[1,2-a]піримідин-3-карбонової кислоти (1). Об'єм 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої в точці еквівалентності визначають розрахунковим шляхом [2] за максимальним значенням $\Delta E/\Delta V$ і відповідно за $\Delta(\Delta E/\Delta V)$, як зазначено у табл. 2.

Еквівалентний об'єм титранту ($V_{\text{екв.}}$) обчислюють за формулою (1).

Розрахунок кількісного вмісту 2-діетиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо-[1,2-a]піримідин-3-карбонової кислоти (1) у відсотках проводять за формулою:

$$x_{\%} = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n}, \quad T = \frac{C_{\text{M}_{\text{HClO}_4}} \cdot s \cdot M_{\text{M}}}{1000},$$

де: V — об'єм 0,1 М розчину кислоти хлорної, витрачений на титрування наважки аміду 1, мл; K — коефіцієнт поправки до концентрації 0,1 М розчину кислоти хлорної; T — титр 0,1 М розчину

кислоти хлорної за амідом **1**, г/мл; m — маса наважки аміду **1**, г; C_m — молярна концентрація розчину кислоти хлорної, моль/л; S — стехіометричне відношення коефіцієнтів ($s = 1$); M_m — молекулярна маса аміду **1**, г/моль.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально підтверджено, що кількісний вміст основної речовини в субстанції 2-ді-

етиламіноетиламиду 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо[1,2-a]піримідин-3-карбонової кислоти можна визначати різними методами: алкаліметрично у неводному середовищі або ацидиметрично у водному чи неводному середовищі.

2. Порівняльний аналіз показав, що найбільш доцільним з усіх розглянутих методів є ацидиметричне титрування у водному середовищі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березнякова Н.Л., Українець І.В., Тугайбей І.А., Горохова О.В. // *Медицина хімія*. — 2009. — Т. 11, №2. — С. 57-60.
2. *Державна фармакопея України. 1-е вид.* / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — Х.: РИРЕГ, 2001. — С. 30-32.
3. *Державна фармакопея України. 1-е вид. Доп. 1* / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — Х.: РИРЕГ, 2001. — С. 187-192.
4. Пат. 86481 Україна, МПК С 07 D 471/04, А 61 К 31/505. Діетиламіноетиламід 2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4H-піридо[1,2-a]піримідин-3-карбонової кислоти, який виявляє активність відносно вірусу простого герпесу / І.В.Українець, Н.Л.Березнякова, І.А.Тугайбей. — №а200707153. — Заявл.: 25.09.2007. Опубл.: 27.04.2009. — Бюл. №8.
5. Abdel Naser Dakkah. *Synthesis, structure and antituberculosis activity of fluorosubstituted amides of 1-R-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids: Dissertations of Candidate's Degree in Pharmacy*. — Kharkov, 2002. — 129 p.
6. Golovchenko O.S. *Synthesis and antimycobacterial properties of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids benzylidenehydrazides: Dissertations of Candidate's Degree in Pharmacy*. — Kharkiv, 2008. — 134 p.
7. Kolisnyk O.V. *Synthesis, physical, chemical and biological properties of 4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acids amidation derivatives: Dissertations of Candidate's Degree in Pharmacy*. — Kharkiv, 2009. — 155 p.
8. Petrushova L.A. *Synthesis, chemical and biological properties of 1-R-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids thiazol-2-yl amides: Dissertations of Candidate's Degree in Pharmacy*. — Kharkiv, 2006. — 121 p.
9. Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Tugaibei I.A. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2008. — Vol. 44, №1. — P. 50-63.
10. Ukrainets I.V., Tugaibei I.A., Bereznyakova N.L. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2008. — Vol. 44, №5. — P. 565-575.

УДК 615.281:543.241:547.831.062

РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ 2-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛАМИДА 2-ГИДРОКСИ-9-МЕТИЛ-4-ОКСО-4H-ПИРИДО[1,2-a]ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Н.Л.Березнякова, Л.А.Петрушова, И.В.Украинец, Г.П.Петюнин, Т.В.Алексеева

Проведен сравнительный анализ нескольких методов определения количественного содержания основного вещества в субстанции 2-диэтиламиноэтиламида 2-гидрокси-9-метил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Показано, что при подготовке аналитической нормативной документации на указанное противогерпесное средство наиболее рациональным является ацидиметрическое титрование в водной среде.

UDC 615.281:543.241:547.831.062

DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF 2-HYDROXY-9-METHYL-4-OXO-4H-PYRIDO[1,2-a]PYRIMIDINE-3-CARBOXYLIC ACID 2-DIETHYLAMINOETHYLAMIDE

N.L.Bereznyakova, L.A.Petrushova, I.V.Ukrainets, G.P.Petyunin, T.V.Alexeeva

The comparative analysis of several methods of the assay for the main compound in the substance of 2-hydroxy-9-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylic acid 2-diethylaminoethylamide has been carried out. It has been shown that while preparing the analytical normative documentation for the anti-herpes substance acidimetric titration in the aqueous medium is the most rational one.

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

УДК 615.322:582.736:54.061/.062:547.466:577.118

АМІНОКИСЛОТНИЙ І МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ ТА ЛУШПИННЯ ПЛОДІВ ГЛЕДИЧІЇ ЗВИЧАЙНОЇ

М.А.Дученко, О.В.Демешко, С.В.Ковальов, В.М.Ковальов

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

Досліджено амінокислотний і мінеральний склад листя та лушпиння плодів гледичії звичайної. Встановлено наявність 16 амінокислот, у тому числі 7 незамінних. Домінуючими є аспарагінова і глутамінова кислоти, гліцин, аланін, лейцин, серин і триптофан. У результаті вивчення елементного складу відмічено високий вміст кальцію, калію, кремнію та магнію.

Гледичія звичайна (*Gleditsia triacanthos* L.) відноситься до родини бобових (*Fabaceae*). Походить з Північної Америки. В Україні широко культивують як декоративну рослину у парках, садах і лісо-смугах, найбільше у степовій і лісостеповій зонах [2, 5].

У медицині використовують лушпиння плодів і молоде листя, зібране у період розпускання. У молодому листі міститься алкалоїд триакантин, аскорбінова кислота, флавоноїди, у лушпинні плодів — антраглікозиди, дубильні речовини, вітамін К. Алкалоїд триакантин виявляє спазмолітичну дію, розширює кровоносні судини, знижує кров'яний тиск. Фармацевтичною промисловістю випускався препарат "Триакантин", який використовували при гіпертонічній хворобі, бронхіальній астмі, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, при спастичних колітах та хронічному холециститі; галенові препарати з лушпиння плодів виявляють послаблюючу дію [1, 4, 8, 12, 15].

Аналіз літературних даних свідчить, що наведені фармакологічні ефекти зумовлені вмістом речовин вторинного біосинтезу, але на фармакологічну дію впливають і речовини первинного біосинтезу — амінокислоти, білки, макро- та мікроелементи [3, 10, 11, 13].

Амінокислоти мають важливе функціональне значення та широкий спектр фармакологічної дії. Вони є джерелом синтезу специфічних тканинних білків, ферментів, пептидних гормонів тощо. Макро- та мікроелементи, що надходять до організму людини, поєднуючись з хімічними регуляторами обміну речовин, стають посередниками різних біохімічних процесів, коректорами обміну речовин у організмі людини [3, 14].

Біологічно активні речовини у рослинах знаходяться в легко засвоюваних людським організмом комплексах. Тому рослинна сировина та лікарські засоби на її основі, що містять комплекс амінокислот, пептидів і мінералів, широко застосовують у медичній практиці.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували листя і лушпиння плодів гледичії звичайної, зібрані у 2009 р. у Вінницькій і Харківській області. Листя збирали у серпні, лушпиння плодів — у вересні.

Визначення амінокислотного складу

Попереднє вивчення якісного складу амінокислот у листі і лушпинні плодів гледичії звичайної проводили методом висхідної хроматографії на папері "Filtrak FN-4" у системі н-бутанол — кислота оцтова — вода (БОВ) (4:1:2). Для виявлення амінокислот використовували їх здатність утворювати комплекс синьо-фіолетового кольору при взаємодії з нінгідрином [16].

Для порівняння використовували 0,1% спиртові розчини амінокислот зі стандартного набору амінокислот (ТУ 6-09-3147-83). Отриману хроматограму висушували на повітрі, обробляли 0,5% спиртовим розчином нінгідрину та витримували у сушильній шафі при температурі 105°C протягом 5-10 хв. Амінокислоти ідентифікували із достовірними зразками за забарвленням плям і значенням R_f при паралельному хроматографуванні. Одержані дані наведені в табл. 1.

Кількісний вміст амінокислот у досліджуваному зразку визначали за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот Т 339 ("Мікротехна", Прага, ЧРСП). Подрібнений зразок проби (300 мг), попередньо витриманий до постійної маси, поміщали у пробірку місткістю 50 мл, додавали 10 мл води дистильованої і 10 мл кислоти хлористоводневої, ретельно перемішували та витримували у термостаті при температурі 130°C протягом 20 год. Після закінчення гідролізу розчин фільтрували, упарювали та доводили рН до 2,2. Для визначення зв'язаних амінокислот аліквоту проби (50 мкл) поміщали в амінокислотний аналізатор.

Таблиця 1

Якісний склад та кількісний вміст амінокислот у листі
і лушпинні плодів гледичії звичайної

Амінокислота	Загальна формула	Молекулярна маса, г/моль	Rf БОВ (4:1:2)	Вміст вільних амінокислот (листя / лушпиння)		Вміст зв'язаних амінокислот (листя / лушпиння)	
				мкмоль/г	мг/г	мкмоль/г	мг/г
Аспарагінова кислота	C ₄ H ₇ O ₄ N	133	0.16	6,4 / -	0,85 / -	2,6 / 1,75	0,35 / 0,23
Треонін	C ₄ H ₉ O ₃ N	119	0.18	2,8 / -	0,33 / -	1,4 / 0,7	0,17 / 0,09
Серин	C ₃ H ₇ O ₃ N	105	0.15	3,6 / -	0,38 / -	1,65 / 0,98	0,17 / 0,1
Глутамінова кислота	C ₅ H ₈ O ₄ N	147	0.17	5,2 / -	0,76 / -	3,2 / 1,47	0,5 / 0,22
Пролін	C ₅ H ₉ O ₂ N	115	0.24	2,0 / 0,3	0,23 / 0,04	1,5 / 0,5	0,17 / 0,06
Гліцин	C ₂ H ₅ O ₂ N	75	0.21	4,0 / 1,0	0,3 / 0,08	3,8 / 1,6	0,3 / 0,12
Аланін	C ₃ H ₇ O ₂ N	89	0.20	3,7 / 2,0	0,33 / 0,18	2,3 / 1,65	0,2 / 0,15
Валін	C ₅ H ₁₁ O ₂ N	117	0.43	1,85 / 0,6	0,2 / 0,07	1,5 / 1,0	0,17 / 0,13
Метіонін	C ₅ H ₁₁ O ₂ NS	149	0.39	1,5 / 1,0	0,24 / 0,15	0,5 / 0,65	0,07 / 0,1
Ізолейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	131	0.72	1,75 / 0,75	0,23 / 0,1	0,85 / 0,65	0,11 / 0,09
Лейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	131	0.63	3,0 / 1,4	0,4 / 0,18	2,0 / 1,17	0,25 / 0,15
Тирозин	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	181	0.57	1,21 / 1,0	0,22 / 0,19	1,0 / 0,68	0,2 / 0,12
Фенілаланін	C ₉ H ₁₁ O ₂ N	165	0.32	1,0 / 1,0	0,17 / 0,17	1,4 / 0,7	0,3 / 0,12
Гістидин	C ₆ H ₉ O ₂ N	155	0.10	1,25 / 1,2	0,2 / 0,18	0,8 / 0,4	0,12 / 0,06
Лізин	C ₆ H ₁₄ O ₂ N	146	0.05	2,0 / 0,4	1,0 / 0,16	1,45 / 0,3	0,2 / 0,05
Аргінін	C ₆ H ₁₄ O ₂ N	174	0.04	1,2 / 1,0	0,22 / 0,18	0,65 / 0,32	0,12 / 0,06

Для визначення вільних амінокислот до наважки сировини гледичії (300 мг) двічі додавали по 10 мл спирту (80% об/об), нагрівали до температури 60°C, центрифугували протягом 10 хв при 1000 об/хв. Спиртовий шар видаляли, а осад переносили у реакційну ємність місткістю 50 мл і піддавали гідролізу та аналізу на аналізаторі (методику зазначено вище).

Кількісний аналіз проводили шляхом порівняння площ піків амінокислот проби зі стандартними зразками амінокислот.

Вміст амінокислоти (C) обчислювали за формулою:

$$C = \frac{S \times C_1}{S_1},$$

де: C — концентрація амінокислоти у зразку;

S — площа піку амінокислоти у зразку;

C₁ — концентрація стандартного зразка амінокислоти;

S₁ — площа піку стандартного зразка амінокислоти.

Визначення мінерального складу

Для вивчення елементного складу екстрактів було використано атомно-емісійний спектроскопічний метод із фотографічною реєстрацією [7].

Наважки екстрактів, попередньо оброблені кислотою сульфатною розведеною, обвуглювали при нагріванні у муфельній печі (температура не більше 500°C). Випарювання зразків проводили із кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму (джерело збудження спектрів типу

ИВС-28) при силі струму 16 А та експозиції 60 с. Для одержання спектрів та їхньої реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС-8 із дифракційними ґратами 600 штр/мм. Вимірювання інтенсивності емісійних ліній у спектрах аналізованих і градувальних зразків (ГЗ) проводили за допомогою мікрофотометра МФ-1.

Фотографування спектрів проводили в таких умовах: сила струму дуги змінного струму — 16 А, фаза підпалювання — 60°C, частота підпалювальних імпульсів — 100 розрядів за секунду; аналітичний проміжок — 2 мм; ширина щілини спектрографа — 0,015 мм; експозиція — 60 с. Спектри фотографували в області довжин хвиль 230–330 нм.

Фотопластинки проявляли, сушили, потім фотометрували емісійні лінії (нм) у спектрах випробуваних зразків і ГЗ, а також фон біля них:

Ag — 328,0 нм	Co — 345,3 нм
Cu — 324,7 нм	Ge — 303,9 нм
Mo — 317,0 нм	Pb — 283,3 нм
V — 318,3 нм	Sr — 346,4 нм
Cd — 326,1 нм	Cr — 302,1 нм
Ga — 294,3 нм	Mn — 280,1 нм
Ni — 305,0 нм	Ti — 307,8 нм
Sn — 303,4 нм	Zn — 328,2 нм.

Для кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння емісійної лінії та фону (S=S_{л+ф}-S_ф) для спектрів

Таблиця 2
Мінеральний склад листя та лушпиння плодів
гледичії звичайної

Елемент	Вміст елементу, мг/100 г золи	
	Листя	Лушпиння плодів
Fe	14,5	7,3
Si	755	39
P	175	167
Al	14,6	4,9
Mn	5,8	1,9
Mg	580	145
Pb	<0,03	<0,03
Ni	<0,03	0,15
Mo	<0,02	0,05
Ca	1940	395
Cu	0,34	0,73
Zn	4,8	0,49
Na	9,7	14,7
K	580	1470
Sr	9,7	0,9

Примітка: у зразках Co<0,03 мг/100 г; Cd<0,01 мг/100 г; As<0,01 мг/100 г; Hg<0,01 мг/100 г.

випробовуваних зразків (S_{in}) і ГЗ ($S_{ГЗ}$). Потім будували градувальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння емісійної лінії та фону ($S_{ГЗ}$) — логарифм вмісту елемента (C) в ГЗ ($Ig C$), де C виражено у відсотках.

За цим графіком знаходили вміст елементу в золі (a) у відсотках.

Вміст елементу у рослинному матеріалі у відсотках обчислювали за формулою:

$$x = \frac{a \cdot m}{M},$$

де: m — маса золи, г;

M — маса екстракту, взята для аналізу, г;

a — вміст елементу в золі, %.

При аналізі враховували нижні границі вмісту домішок, які складають: для Cu — $1 \cdot 10^{-4}\%$; Co, Cr, Mo, Mn, V — $2 \cdot 10^{-4}\%$; Ag, Ga, Ge, Ni, Pb, Sn, Ti — $5 \cdot 10^{-4}\%$; Sr, Zn — $1 \cdot 10^{-2}\%$.

Результати аналізу наведені в табл. 2.

Результати та їх обговорення

У досліджуваній сировині було виявлено 16 амінокислот, у тому числі 7 незамінних: валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, фенілаланін (табл. 1). У кількісному відношенні се-

ред незамінних амінокислот переважають лізин (1,2 мг/г), лейцин (0,65 мг/г), треонін (0,5 мг/г) і фенілаланін (0,47 мг/г). Серед замінних амінокислот домінують глутамінова (1,26 мг/г) та аспарагінова (1,2 мг/г) кислоти, гліцин (0,6 мг/г), серин (0,55 мг/г) та аланін (0,53 мг/г). Глутамінова та аспарагінова кислоти беруть участь у процесах переамінування амінокислот і знешкодження аміаку, входять до складу альбумінів і глобулінів крові, мають нейромедіаторні функції. Гліцин функціонує як гальмівний медіатор у спинному мозку, його призначають для лікування алкоголізму та депресій [3].

Слід відмітити, що лушпиння плодів гледичії звичайної містить значно меншу кількість амінокислот у порівнянні з листям (табл. 1).

У результаті вивчення мінерального складу листя та лушпиння плодів гледичії звичайної встановлено наявність 15 елементів, з яких 7 — макроелементи, 7 — мікроелементи і 1 — ультрамікроелемент (табл. 2).

Для вмісту знайдених елементів у досліджуваній сировині спостерігалася така закономірність: для листя — Ca>Si>K>Mg>P>Al>Fe>Na>Sr>Mn>Zn>Cu>Pb>Ni>Mo, для лушпиння плодів — K>Ca>P>Mg>Si>Na>Fe>Al>Mn>Sr>Cu>Zn>Ni>Mo>Pb. Можна відмітити у листі високий вміст кальцію (1940 мг/100 г), кремнію (755 мг/100 г), калію (580 мг/100 г), магнію (580 мг/100 г), фосфору (175 мг/100 г); у лушпинні плодів — калію (1470 мг/100 г), кальцію (395 мг/100 г), фосфору (167 мг/100 г); магнію (145 мг/100 г). Саме ці макроелементи відіграють важливу роль у регулюванні водно-електролітного обміну, беруть участь в окиснювально-відновних процесах, у процесах передачі нервово-м'язового збудження, позитивно впливають на імуногенез тощо. Деякі елементи, наприклад, мідь, залізо, магній, цинк, марганець здатні утворювати комплекси з речовинами органічної природи. Вони входять до складу або активують до 300 ферментів [6, 9].

ВИСНОВКИ

Вперше встановлено якісний склад і кількісний вміст вільних і зв'язаних амінокислот у листі та лушпинні плодів гледичії звичайної. У результаті проведених досліджень ідентифіковано 16 амінокислот, 7 із яких є незамінними. У кількісному відношенні переважають аспарагінова і глутамінова кислоти, гліцин, аланін, лейцин, серин і триптофан. Вперше дано порівняльну характеристику елементного складу листя та лушпиння плодів гледичії звичайної. Визначено вміст 15 макро- та мікроелементів, також виявлені специфічні особливості їх накопичення у досліджуваній сировині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вульф Е.В., Малеева О.Ф. Мировые ресурсы полезных растений: Справочник. — Л.: Наука, 1969. — 566 с.
2. Єлін Ю.Я., Оляницька Л.Г., Івченко С.І. Шкільний визначник рослин. — К.: Радянська школа, 1988. — 368 с.
3. Кошовий О.М., Комісаренко А.М. // Фармаком. — 2004. — №4. — С. 57-61.
4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УССР А.М.Гродзінського. — К.: Голов. ред. укр. рад. енциклопедії ім. М.П.Бажана, 1991. — 344 с.
5. Попова Н.В., Литвиненко В.И. Лекарственные растения мировой флоры. — Х., 2008. — 510 с.
6. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: Издательский дом "ОНИКС 21 век": Мир, 2004. — 272 с.
7. Тарасевич Н.И., Семененко К.А., Хлыстова А.Д. Методы спектрального и химико-спектрального анализа. — М.: МГУ, 1973. — 213 с.
8. Duke J.A., Ayensu E.S. Medicinal Plants of China. — Michigan: Algonac, 1985. — 705 p.
9. Faeltens S. Mineral for Health. — Emmaus: Rodalc press, 1981. — 534 p.
10. Felker P., Bandurski R.S. // J. Sci. Food Agric. — 1977. — Vol. 28. — P. 791-797.
11. Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen: eine Übersicht über die Verbreitung und die systematische Bedeutung der Pflanzenstoffe. — Basel, Boston, Berlin: Birkhauser, 1996. — 512 p.
12. Quevauviller A., Blanpin O. // Therapie. — 1961. — Sep.-Oct., №16. — P. 782-790.
13. Rakhmanberdyeva R.K., Talipova M., Gazizov F., Rakhimov D.A. // Chem. Nat. Compd. — 2002. — Vol. 38, №1. — P. 24-26.
14. Roman J. Handbook of vitamins, minerals and hormones. — N.Y.: Reinhold, 1981. — 492 p.
15. Thomas S.C.Li. Chinese and Related North American Herbs: Phytopharmacology and Therapeutic Values. — Boca Raton: CRC Press, 2002. — 589 p.
16. Wagner H., Bladt S. Plant drug analysis. — Berlin: Springer, 2001. — 384 p.

УДК 615.322:582.736:54.061/.062:547.466:577.118

АМИНОКИСЛОТНЫЙ И МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ И СТВОРОК ПЛОДОВ ГЛЕДИЦИИ ОБЫКНОВЕННОЙ

М.А.Дученко, О.В.Демешко, С.В.Ковалев, В.Н.Ковалев
Исследован аминокислотный и минеральный состав листьев и створок плодов *Gleditsia triacanthos*. Установлено наличие 16 аминокислот, в том числе 7 незаменимых. Доминирующими являются аспарагиновая и глутаминовая кислоты, глицин, аланин, лейцин, серин и триптофан. В результате изучения элементного состава отмечено высокое содержание кальция, калия, кремния и магния.

UDC 615.322:582.736:54.061/.062:547.466:577.118

THE AMINO ACID AND MINERAL COMPOSITION OF LEAVES AND LEAF FRUIT OF *GLEDITSIA*

M.A.Duchenko, O.V.Demeshko, S.V.Kovalyov, V.M.Kovalyov
The study of the amino acid and mineral composition of leaves and leaf fruit of *Gleditsia triacanthos* has been conducted. The presence of 16 amino acids, including seven essential ones, has been determined. Aspartic and glutamic acids, glycine, alanine, leucine, serine and tryptophan were dominating. As a result of the study of the element composition, the high content of calcium, potassium, silicon and magnesium has been found.

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

УДК 577.14:633.13

ВИВЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО СКЛАДУ AVENA SATIVA L.

О.В.Бурцева, І.І.Тернінко

Луганський державний медичний університет

З трави та зерна вівса посівного різних сортів були виділені полісахаридні комплекси. Методом тонкошарової хроматографії вивчено їх якісний склад. Досліджено фракційний склад полісахаридів. Були виділені спирторозчинні та водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлоза і встановлено їх кількісний вміст.

Полісахариди мають широкий спектр біологічної активності, тому і застосовуються як відхаркувальні, обволікаючі, пом'якшувальні, протизапальні і противиразкові засоби. Вони виводять із організму шкідливі метали, в тому числі й радіонукліди. У фармацевтичній практиці ефіри целюлози застосовуються в якості стабілізаторів, пролонгаторів, плівко- та основоутворювальних речовин [4, 7]. Тому вивчення полісахаридних комплексів рослин є одним з пріоритетних напрямків фармакогностичних досліджень.

Овес посівний (*Avena sativa* L.) — сільськогосподарська однорічна культура з родини м'ятликових (Poaceae). Він є цінним поживним харчовим продуктом і широко застосовується в народній медицині [5, 8, 10]. Ця рослина дуже поширена на території України і має достатню сировинну базу.

Метою нашої роботи було виділення полісахаридних комплексів з трави та зерна вівса посівного, а також вивчення їх мономерного складу.

Експериментальна частина

У якості об'єктів дослідження нами було обрано зерно та трава вівса посівного сорту "Донецький-14", заготовлені в Луганській області, та зерно і трава вівса посівного сорту "Скакун" з Полтавської області. Сировину було заготовлено в червні-липні 2009 року у фазі молочно-воскової стиглості.

Кількісне визначення загального вмісту полісахаридів проводили згідно з ДФ СРСР XI видання, стаття "Листя подорожника" [1].

Вивчення фракційного складу полісахаридів проводили за наступною методикою. Зі шроту, що залишився після отримання ліпофільної фракції, послідовно виділяли спирторозчинні (СРПС), водорозчинні (ВРПС) фракції полісахаридів, пектинові речовини (ПР) і геміцелюлозу (ГЦ).

Екстрагували 82% спиртом етиловим 100 г повітряно-сухого шроту (при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10) при нагріванні на водяному огрівнику протягом 2 год, періодично збовтуючи для змивання частинок сировини зі стінок колби. Екстракцію проводили двічі. Отримані витяжки відділяли від сировини, фільтрували, об'єднували, випарювали до мінімального об'єму, який висушували у сушильній шафі до постійної маси, та зважували. Отримували фракції СРПС.

Повітряно-сухий шрот сировини, що залишився після отримання СРПС, використовували для отримання ВРПС. Шрот екстрагували 2 л гарячої води при нагріванні до 95°C протягом 1 год при постійному перемішуванні. Повторне екстрагування проводили у співвідношенні сировина-екстрагент 1:10. Отримані витяжки об'єднували і упарювали до 1/5 початкового об'єму. Полісахариди висаджували трикратною кількістю 96% етанолу. Осад, що утворювався, відфільтровували, послідовно промивали 96% етанолом, ацетоном, ефіром, висушували до постійної маси і зважували. Отримували фракцію ВРПС.

Зі шроту, що залишився після отримання СРПС і ВРПС, виділяли ПР. Екстракцію сировини проводили двічі сумішшю 0,5% розчинів кислоти оксалатної та амонію оксалату (1:1) у співвідношенні сировина-екстрагент 1:20 при температурі 80-85°C протягом 2 год. Отримані витяжки об'єднували, концентрували і висаджували п'ятикратною кількістю 96% етанолу. Отримані осадки відфільтровували, промивали етанолом, висушували до постійної маси і зважували. Отримували фракції ПР.

Геміцелюлозу виділяли зі шроту, що залишився після послідовного отримання СРПС, ВРПС і ПР. Екстракцію проводили двічі 7% розчином натрію гідроксиду у співвідношенні сировина-екстрагент 1:5 при кімнатній температурі протягом 12 год. Лужні екстракти об'єднували, додавали двократну кількість 96% етанолу. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом, висушували до постійної маси і зважували. Отримували фракції ГЦ [4, 11].

Пектинові речовини також визначали карбазольним методом за відомою методикою [3]. Оптичну

Таблиця 1

Кількісний вміст полісахаридів та окремих фракцій полісахаридів у зерні та траві вівса посівного

Об'єкт дослідження	Загальний вміст полісахаридів, %	Кількісний вміст окремих фракцій, %				ПР*, %
		СРПС	ВРПС	ГЦ	ПР	
Зерно вівса посівного, сорт "Донецький-14"	35,17±0,32	3,61±0,06	17,95±0,31	10,73±0,06	5,00±0,11	5,82±0,03
Трава вівса посівного, сорт "Донецький-14"	2,15±0,03	8,17±0,16	1,90±0,02	18,54±0,17	1,81±0,04	2,22±0,01
Зерно вівса посівного, сорт "Скакун"	16,79±0,31	4,97±0,10	12,29±0,09	8,19±0,14	7,24±0,06	7,92±0,05
Трава вівса посівного, сорт "Скакун"	2,04±0,04	9,43±0,07	1,64±0,04	17,65±0,37	1,23±0,02	1,78±0,01

Примітка: * — за УФ-спектрофотометричним методом.

густину вимірювали на спектрофотометрі ЮНИКО UV/VIS 2800 при довжині хвилі 520 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину робочого стандартного зразка пектину.

Вивчення моносахаридного складу полісахаридних комплексів проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). Для цього по 0,1 г полісахаридів розчиняли у мінімальному об'ємі води (1,5–2 мл) і гідролізували таким же об'ємом 20% розчину кислоти сульфатної при нагріванні на водяному огрівнику, контролюючи хід гідролізу хроматографічно. Повний гідроліз проходив за 5 год. Гідролізат нейтралізували насиченим розчином барію гідроксиду до нейтральної реакції за універсальним індикатором. Розчини фільтрували, промивали фільтри і осаді водою. Фільтрати упарювали під вакуумом до сухого залишку, які розчиняли у 0,5 мл етанолу. Отримані розчини наносили на лінію старту пластинки "Alugram Sil G/UV-254", двократно хроматографували в системі розчинників ацетон-н-бутанол-вода (7:2:1) та н-бутанол-кислота оцтова льодяна-вода (4:1:2) у присутності вірогідних зразків моносахаридів. Хроматограми висушували на повітрі, обробляли анілінфталатним реактивом і нагрівали у сушильній шафі протягом 10 хв при 100°C. Цукри проявля-

лися у вигляді коричневих (гексози) і червоно-бурих (пентози) плям [4, 6, 9].

Статистичний аналіз результатів кількісних визначень проводили згідно з доповненням 1 до ДФУ І видання [2].

Результати та їх обговорення

Результати визначення кількісного вмісту полісахаридів та їх фракцій наведено у табл. 1. Дані таблиці свідчать, що загальний вміст полісахаридів у зерні вівса сорту "Донецький-14" (Луганська обл.) значно більший, ніж у сорті "Скакун" (Полтавська обл.) (35,17±0,32% проти 16,79±0,31% відповідно). Вміст полісахаридів у траві вівса обох сортів теж відрізняється і складає 2,15±0,03% проти 1,78±0,01% відповідно.

За вмістом ВРПС та ПР переважає зерно вівса. Але зерно сорту "Скакун" відрізняється більшим вмістом ПР на відміну від сорту "Донецький-14" (на 2,24%). Фракції СРПС та ГЦ переважають у траві вівса. Тобто кількісний склад фракцій та загальний вміст полісахаридів вівса посівного сорту "Донецький-14", заготовленого в Луганській області, сорту "Скакун", заготовленого в Полтавській області, відрізняється, що може бути зумовлено впливом еколого-фітоценотичних факторів на накопичення різних груп БАР та відмінностями в якісних характеристиках сортів.

Таблиця 2

Результати вивчення моносахаридного складу окремих фракцій полісахаридів

Об'єкт, що досліджувався	Гідролізат фракцій	Назва цукру								
		глюкоза	галактоза	арабіноза	рамноза	ксилоза	фруктоза	маноза	глюкуронова кислота	галактуронова кислота
Зерно вівса посівного	ВРПС	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	ПР	+	+	-	+	+	-	+	+	+
	ГЦ	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Трава вівса посівного	ВРПС	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	ПР	+	+	-	+	+	-	+	-	+
	ГЦ	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: "+" — цукор виявлено; "-" — цукор не виявлено.

Порівнюючи експериментальні дані щодо кількісного вмісту ПР (табл. 1), який вимірювали різними методами, відмінності у результатах можна пояснити; якісною реакцією на уронові кислоти є саме реакція з карбазолом, яка лежить в основі спектрофотометричного методу, тому більш високий вміст ПР, визначений за цим методом, ми пов'язуємо з наявністю вільних уронових кислот. До того ж, як відомо, спектрофотометричний метод більш точний, ніж гравіметричний та має меншу похибку.

Результати вивчення моносахаридного складу полісахаридних комплексів наведені в табл. 2. Склад моносахаридів зерна та трави вівса посівного різних сортів суттєво не відрізнявся. Як

видно з табл. 2, в результаті хроматографічного вивчення в гідролізаті водорозчинних полісахаридів визначено 6 цукрів; фракції ПР з усіх досліджуваних об'єктів містили також 6 цукрів, а з зерна ще й глюкуронову кислоту, а фракції ГЦ — глюкозу.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведеного дослідження було визначено загальний вміст полісахаридів в усіх об'єктах, що досліджувалися. Встановлено, що трава та зерно вівса посівного містять фракції спирторозчинних, водорозчинних полісахаридів, пектинових речовин і геміцелюлози. Вивчено моносахаридний склад окремих фракцій полісахаридів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. и перераб. — Вып. 2. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РИПЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
3. Починок Х.Н. Методы биохимического анализа растений. — К.: Наукова думка, 1976. — 326 с.
4. Пузак О.П., Унур Л.В., Кисличенко В.С. // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. — 2009. — Т. 4, №2. — С. 30-34.
5. Тернінко І.І., Бурцева О.В. // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. — 2008. — Т. 3, №3. — С. 18-24.
6. Drenick E.J., Bales G.S., Selltzer F. // JAMA. — 1980. — Vol. 243. — P. 443-445.
7. Kotodziejczyk A. *Naturane związki organiczne*. — Warszawa.: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2003. — 602 s.
8. O'Donnell C.D. // *Men's Health*. — 1997. — Т. 12, №3. — P. 166.
9. Petlevski R., Hadzija M., Slijpcevic M. et al. // *J. of Ethnopharmacol.* — 2001. — Vol. 75, №2-3. — P. 181-184.
10. Storsrud S. // *Dissertation Abstracts International*. — 2004. — Т. 65, №2. — P. 422.
11. Usov A.J., Bilan M.I., Klochkova N.G. // *Bot. marina*. — 1995. — Vol. 38. — P.43-51.

УДК 577.14:633.13

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО СОСТАВА *AVENA SATIVA* L.

Е.В.Бурцева, И.И.Тернинко

Из травы и зерна овса посевного разных сортов были выделены полисахаридные комплексы. Методом тонкослойной хроматографии изучен их качественный состав. Изучен фракционный состав полисахаридов. Были выделены спирторастворимые, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза и установлено их количественное содержание.

UDC 577.14:633.13

THE STUDY OF THE POLYSACCHARIDE COMPOSITION OF *AVENA SATIVA* L.

O.V.Burtseva, I.I.Terninko

Polysaccharides complexes have been extracted from the herb and grain of cultivated oats of different sorts. With the help of TLC their qualitative composition has been studied. The fraction composition has been studied. Alcohol soluble, water soluble polysaccharides, pectin substances, hemicellulose have been extracted and their quantitative composition has been identified.

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

УДК 615.07:57.086.2:582.272.462

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА СТАНДАРТИЗАЦІЯ СЛАНІ ЛАМІНАРІЇ

І.М.Владимирова, Л.М.Сіра

Національний фармацевтичний університет

Проведено морфолого-анатомічне дослідження різних серій сировини сланів ламінарії. Встановлено основні анатомічні ознаки та характерна будова пластинки слані. За результатами морфолого-анатомічного дослідження як одного з етапів підтвердження тотожності та доброякісності сировини встановлена відповідність слані ламінарії вимогам ДФ XI, що дає можливість розробляти вітчизняну нормативну документацію на цей вид сировини.

Використання морських водоростей у медицині для профілактики і лікування різноманітних захворювань має стародавню історію. В Індії, Китаї водорості використовували як ефективний засіб у боротьбі зі злоякісними пухлинами та деякими захворюваннями залоз внутрішньої секреції; в умовах Крайньої Півночі вони були єдиним джерелом вітамінів; висушеними водоростями часто годували худобу. У теперішній час морські водорості та продукти їх переробки з успіхом застосовуються у фармації, медицині, сільському господарстві, у харчовій і парфумерній промисловості. З величезної кількості видів водоростей значний практичний інтерес представляють бурі водорості — Rhaeophyta, найбільш поширеними з яких є види роду ламінарія — *Laminaria* [2, 4, 5].

Препарати з ламінарії цукрової (*Laminaria saccharina* (L.) Lamour) застосовували при захворюваннях кишечника стародавні лікарі Полінезії. Починаючи з ХХІ ст., мешканці прибережних областей Південної Америки, Франції, Ірландії, Норвегії та Шотландії готували настої та відвари з ламінарії пальчаторозсіченої *Laminaria digitata* (Hunds.) Lamour для лікування зобу [5, 10]. Проте діючі речовини ламінарії стали відомі лише на початку ХІХ ст., коли французький хімік Бернард Куртуа вперше виявив у морських водоростях йод і виділив його. Завдяки цьому відкриттю основним природним джерелом отримання йоду були морські водорості [4, 5, 7, 9].

У корейській медицині ламінарію використовують при гіпертензії, захворюваннях щитоподібної залози, а також як протидизентерійний і

сечогінний засіб при серцевих і ниркових набряках, обумовлених авітамінозом В₁ (бері-бері), та при циститах, пієлонефритах [5, 6, 9].

Більше 100 років тому в Німеччині, Японії, Швейцарії та інших країнах своєрідні бужі у вигляді паличок, виготовлених з черешкових частин сланів ламінарії пальчаторозсіченої, застосовували для поступового і безпечного розширення цервікального каналу. Перше повідомлення про ефективність цього методу з'явилося у 1862 р. Були створені спеціальні інструменти для введення бужів з ламінарії. Хоча ламінарія пальчаторозсічена зростає в холодних північних морях, а морські бактерії відносно непатогенні для людини, інфекційні ускладнення при її застосуванні зустрічалися нерідко [1, 5]. У 60-х роках бужі з ламінарії достатньо широко застосовували в експериментальній медицині для обтурації кровоносних судин при моделюванні інфаркту міокарда, глаукоми та інших циркуляторних порушень [1, 8, 10]. Завдяки сучасним методам стерилізації (γ-випромінювання), а також у зв'язку з відсутністю ефективних і безпечних способів розширення цервікального каналу з початку 70-х років в Японії, США, Великобританії, країнах Азії і Океанії знову повернулися до цього передчасно забутого методу [4, 11].

У народній медицині ламінарію застосовують при анемії, захворюваннях ШКТ, зобі. З порошку водорості готують масу для зігріваючих компресів. Рекомендують застосовувати для попередження та лікування атеросклерозу; при хронічних запорах як м'який послаблюючий та регулюючий діяльність органів травлення засіб [4, 5].

Слід наголосити на тому, що фітопрепарати, які застосовуються для профілактики та лікування різних захворювань, повинні бути безпечними, нешкідливими для здоров'я людини, мати якнайменше побічних ефектів при застосуванні, тобто повинні бути максимально якісними. У зв'язку з цим важливим є використання при їх виробництві стандартизованої та якісної лікарської рослинної сировини.

Якість даного виду сировини регламентує стаття ДФ XI "Thalli Laminariae" [3].

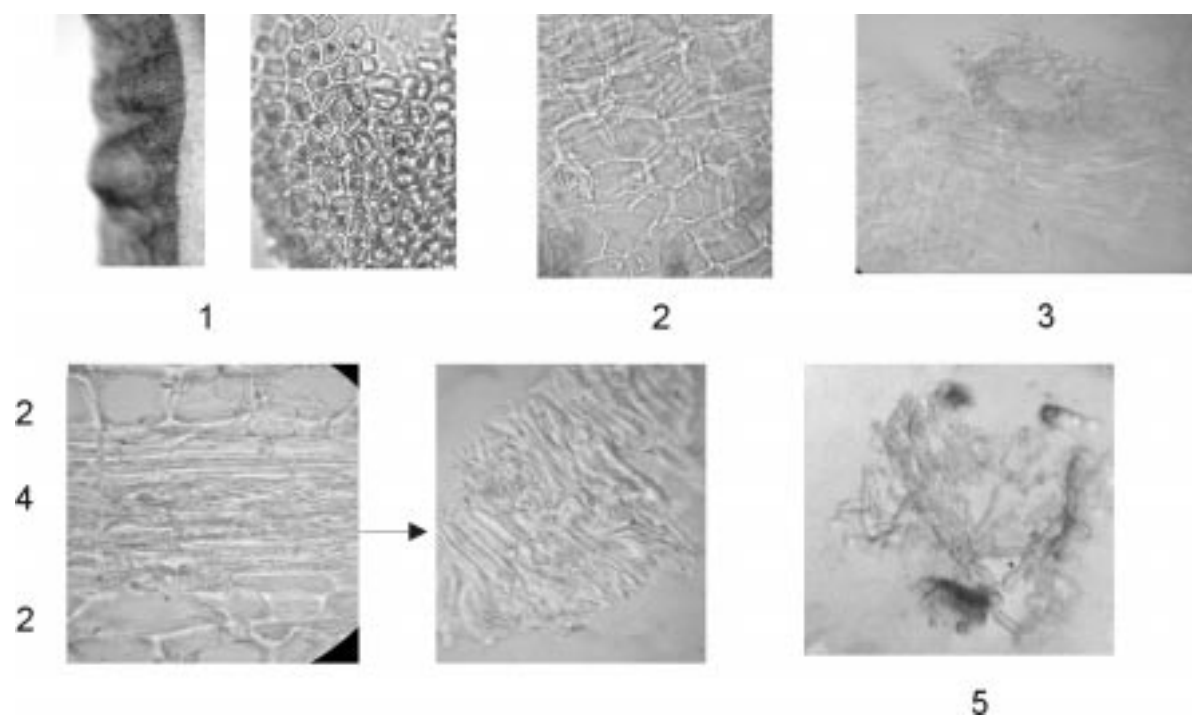


Рис. 1. Елементи порошку: 1 — меристодерма, 2 — паренхімні клітини; 3 — вмістища зі слизом у паренхімі, 4 — «ситоподібні» клітини, 5 — «гіфові» клітини.

Метою роботи було морфолого-анатомічне дослідження різних серій слані ламінарії для стандартизації та встановлення діагностичних морфологічних та мікроскопічних ознак даного виду лікарської рослинної сировини. Для вивчення використовували здрібнену на порошок сировину, поперечні зрізи слані та препарати з поверхні [3, 6].

Матеріали та методи

Мікропрепарати готували з висушеної сировини загальноприйнятими методами [3]. Вивчення проводили під мікроскопом МС 10 при збільшенні 10×10, 10×40. Діагностичні ознаки фотографували за допомогою фотокамери Olympus NO FE-140.

Результати та їх обговорення

Морфологічний опис сировини. Слані ламінарії — щільні, шкірясті, стрічкоподібні пластини з позовжнім центральним ребром (жилкою), з цільними хвилястими краями без стеблоподібних частин, вкриті білуватим шершавим нальотом солей.

Можливі розриви пластини по краях і у середині. Подекуди на обох поверхнях пластини помітні темні однакові в обрисі і співпадаючі за розташуванням зооспорангії — вмістища зооспор. Сировина складається з фрагментів сланів від світло-оливкового до темно-оливкового, зеленувато-бурого, червоно-бурого, іноді зеленувато-чорного кольору. Фрагменти сланей завдовжки близько 15 см, завширшки близько 7 см та завтовшки 0,03 см.

Мікроскопічний опис сировини. Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12) [8]. Він темно-оливкового, темно-сірого із зеленуватим відтінком, зеленувато-коричневого або червоно-коричневого кольору. Порошок переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату *R*.

У порошок (рис. 1) виявляються: фрагменти шаруватої щільної покривної тканини (меристодерми) з дрібними товстостінними клітинами бурого кольору; безбарвні тонкостінні різні за фор-

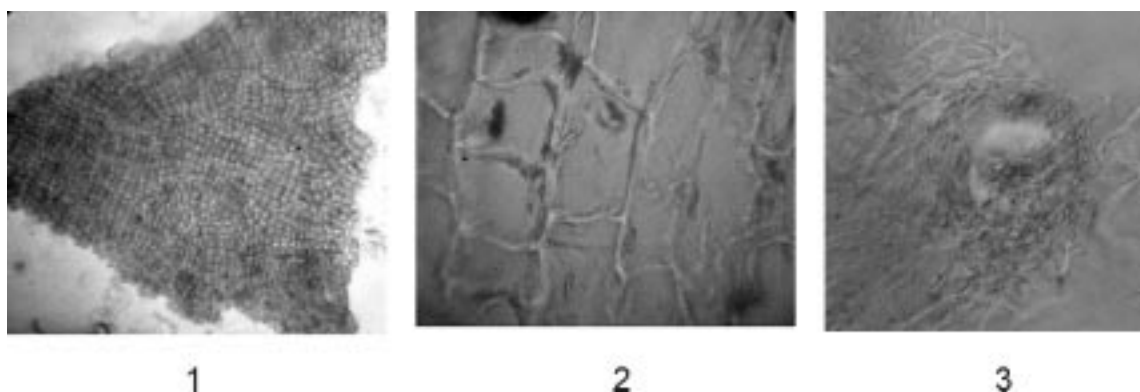


Рис. 2. Зрізи з поверхні слані: 1 — зовнішні шари меристодерми, 2 — паренхімні клітини; 3 — вмістища зі слизом у паренхімі.

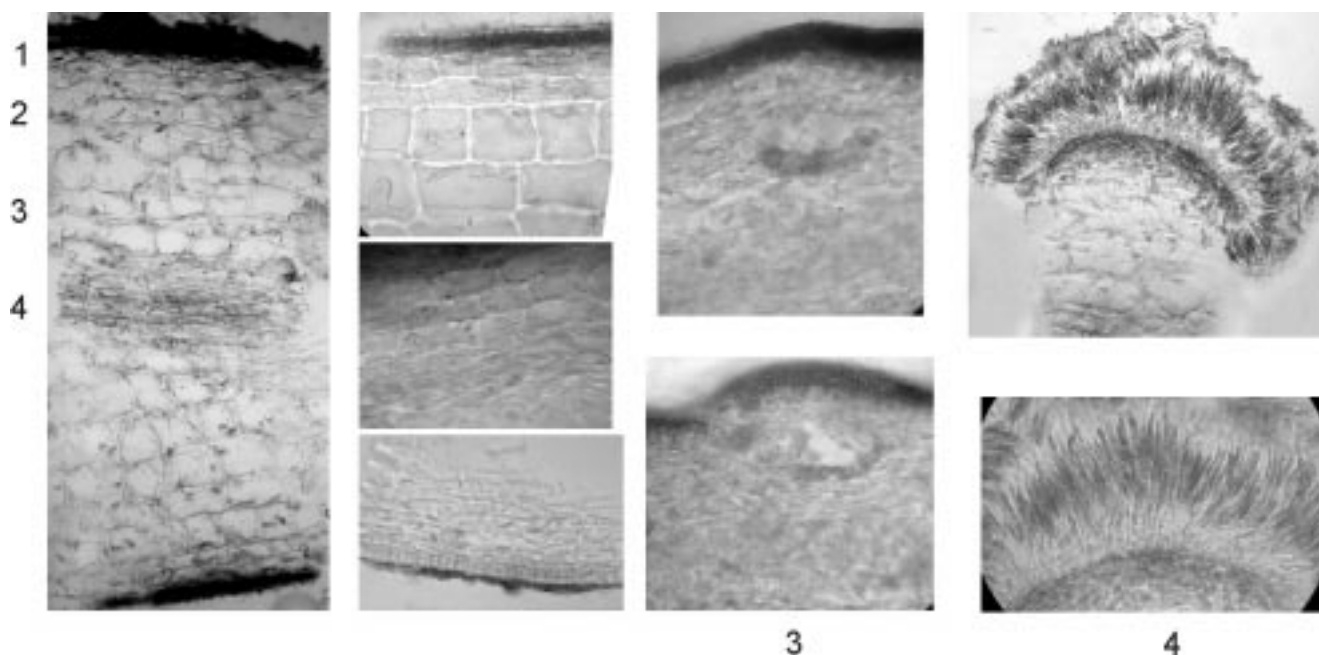


Рис. 3. Поперечні зрізи слані: 1 — меристодерма, 2 — коро́ва частина, 3 — проміжний шар з вмістищами слизу, центральна частина з провідними елементами, 4 — спороносна пляма.

мою паренхімні клітини; вмістища зі слизом; безбарвні видовжені, вузькі, звивистостінні “ситоподібні” клітини; трубчасті “гіфові” клітини з потовщеними оболонками.

На зрізах з поверхні слані (рис. 2) виявляються 4-6-кутні дрібні клітини меристодерми із потовщеними прямими чи трохи хвилястими оболонками; клітини хлоренхіми, в яких розміщені вмістища зі слизом.

На поперечних зрізах (рис. 3) слань має ізотермальну будову. Розрізняються 4 неоднорідні частини: меристодерма із 3-4 шарів дрібних клітин без волосків і заглиблень — крипстостом; вузька периферійна коро́ва частина із забарвлених клітин різного розміру і форми; багат шаровий проміжний шар із великих безбарвних або жовтувато-коричневих паренхімних клітин і вмістищ зі слизом; центральна, “серцевинна” безбарвна частина, яка складається із “ситоподібних” клітин, слизових каналів та видовжених “гіфових” клітин з потовщеними альгулозними оболонками. На зрізах пластини через спороносну пляму виявляються напівсферичні утворення (рис. 3), що складаються із численних одноклітинних булавоподібних парафіз без спор та еліпсоподібних одногніздних зооспорангіїв зі зооспорами.

Отримані експериментальні дані морфолого-анатомічного вивчення слані ламінарії викорис-

тані при розробці національної монографії у ДФУ як один з показників підтвердження якості лікарської сировини.

ВИСНОВКИ

1. Проведено морфолого-анатомічне дослідження різних серій сировини сланів ламінарії та встановлені такі їх діагностичні ознаки:

- при дослідженні сланів з поверхні клітини меристодерми дрібні, практично квадратні з товстими стінками;
- під покривною тканиною місцями помітні багаточисельні округлі слизові вмістища;
- на поперечному зрізі пластин розрізняються 4 неоднорідні частини: меристодерма; коро́ва частина із забарвлених клітин різного розміру і форми; багат шаровий проміжний шар із великих безбарвних або жовтувато-коричневих паренхімних клітин і вмістищ зі слизом; центральна частина із “ситоподібних” клітин, слизових каналів та “гіфових” клітин з потовщеними оболонками;
- на зрізах слані через спороносну пляму виявляються напівсферичні скопища спорангіїв із парафізами та еліпсоподібними одногніздними зооспорангіїми.

2. Отримані результати будуть використані для розробки вітчизняної нормативної документації на сировину слань ламінарії — *Thalli Laminariae*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Горгіджян Р.С., Новиков Е.И. // *Акушерство и гинекол.* — 1989. — №10. — С. 12-14.
2. Вассер С.П. *Водоросли: Справочник.* — К.: Наукова думка, 1989. — 608 с.

3. Государственная фармакопея СССР. Вып 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
4. Зузук Б.М., Куцук Р.В. // Провизор. — 2004. — №8. — С. 26-30.
5. Корзун В., Парац А., Сагло В. // Ліки України. — 2002. — №5(58). — С. 43-45.
6. European Pharmacopeia. — 5-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2007. — 4369 p.
7. Lee A., Popov A.M., Sanina N.M. // Biochim. Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 12, №2. — P. 46-49.
8. Sanina N.M., Goncharova S.N., Kostetsky E.Y. Advanced Res. on Plant Lipids. — London, 2003. — P. 385-388.
9. Shiraishi K., Muramatsu J., Los I. et al. // J. of Radioanalytical and Nuclear Chem. — 1999. — Vol. 242, №1. — P. 199-202.
10. Usov A.I., Smirnova G.P., Bilan M.I., Shashkov L.S. // Bioorg. Khim. — 1998. — Vol. 24, №6. — P. 437-445.
11. Wiley J. Seaweed Resources in Europe: Uses and Potentials. Guiry & Blunden (eds.). — 1991. — P. 41.

УДК 615.07:57.086.2:582.272.462

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ
СЛОЕВИЩА ЛАМИНАРИИ

И.Н.Владимирова, Л.М.Серая

Проведено морфолого-анатомическое изучение разных серий сырья слоевищ ламинарии. Установлены основные анатомические признаки пластинки и характерное строение слоевища. По результатам морфолого-анатомического исследования как одного из этапов установления идентичности и доброкачественности сырья установлено соответствие слоевищ ламинарии требованиям ГФ XI, что дает возможность разрабатывать отечественную нормативную документацию на данный вид сырья.

UDC 615.07:57.086.2:582.272.462

THE MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STANDARDIZATION OF LAMINARIA THALLI

I.M.Vladimirova, L.M.Sira

The morphological and anatomical study of different series of Laminaria thalli raw material has been conducted. The basic anatomical characteristics and typical structure of thallus have been determined. According to the results of the morphological and anatomical study as one of the stages for determining identity and high quality of raw material, the conformity of Laminaria thalli to the requirements of the XI State Pharmacopoeia has been proven, and it enables to develop domestic normative documentation for the given type of raw material.

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

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

ІЗОЛЮВАННЯ ДЕЯКИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ ХЛОРОФОРМУ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Національний фармацевтичний університет

Встановлено ефективність відносно деяких антидепресантів методу ізолювання лікарських речовин їх елююванням хлороформом з біологічної тканини, гомогенізованої розтиранням з натрію сульфатом безводним, який дозволив виділити: амітриптиліну — $13,24 \pm 1,19\%$, флуоксетину — $10,54 \pm 1,42\%$, піразидолу — $8,5 \pm 1,05\%$. Показана можливість використання кольорових експрес-тестів, тонкошарової хроматографії, УФ-спектроскопії та екстракційної фотоколориметрії для виявлення та кількісного визначення досліджуваних антидепресантів, виділених з біологічного матеріалу зазначеним методом. Одержані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях амітриптиліном, флуоксетином та піразидолом.

Пробопідготовка, яка включає виділення токсичної речовини з об'єкту дослідження та очищення її від супутніх ендогенних домішок, значною мірою визначає достовірність результатів хіміко-токсикологічного дослідження, отриманих на наступних етапах ідентифікації та кількісного визначення токсиканта.

Застосування таких доступних та поширених у практиці хіміко-токсикологічного аналізу методів як кольорові експрес-тести, тонкошарова хроматографія (ТШХ), УФ-спектроскопія є доцільним у тому випадку, коли метод ізолювання забезпечує виділення достатньої кількості отруйної речовини з досліджуваного об'єкту [8, 16].

Класичні методи ізолювання лікарських речовин з біологічного матеріалу [8] передбачають використання підкисленої води (методи О.О.Васильєвої, В.П.Крамаренка) або підкисленого етанолу (метод Стаса-Отто). Ці методи є не завжди ефективними по відношенню до ряду ліпофільних речовин [11], наприклад, антидепресантів, які накопичуються у тканинах, легко проникаючи крізь клітинні мембрани.

У зв'язку з цим, великий інтерес представляє метод ізолювання лікарських речовин, заснова-

ний на елююванні токсиканту хлороформом з наважки біологічного об'єкту, гомогенізованого за допомогою його розтирання з натрію сульфатом безводним. Цей метод впроваджено в практику хіміко-токсикологічного аналізу лікарських речовин різних фармакологічних груп [3, 4].

Значний інтерес у хіміко-токсикологічному відношенні становлять антидепресанти, кількість отруєнь якими останнім часом різко збільшилась [12-15, 17].

Таким чином, мета нашої роботи полягала у встановленні ефективності методу ізолювання за допомогою хлороформу для таких широко застосовуваних у медичній практиці антидепресантів [10] як амітриптилін, флуоксетин та піразидол.

Згідно з літературними даними, ефективність ізолювання зазначених речовин з біологічного матеріалу за методами О.О.Васильєвої, В.П.Крамаренка та Стаса-Отто, відповідно, становила: для амітриптиліну [2] — 15%, 9%, 11%; для флуоксетину [1] — 9%, 17%, 18%; для піразидолу [7] — 6%, 8,5%, 11,5%.

Невисока ефективність цих методів, як вказувалось вище, може бути пов'язана з високою ліпофільністю антидепресантів, про що свідчать значні величини їх коефіцієнтів розподілу (V_d), наприклад, для амітриптиліну — 20 л/кг [8], для флуоксетину — 27 л/кг [16], а для групи антидепресантів в цілому — 5-10 л/кг [18].

Дані ізолювання амітриптиліну та піразидолу елююванням хлороформом з біологічної тканини, гомогенізованої за допомогою розтирання її з натрію сульфатом безводним, у літературі відсутні. Результати, отримані вказаним методом для флуоксетину [5], потребують деталізації та систематизації з урахуванням високої ліпофільності зазначеного антидепресанта.

Матеріали та методи

До проб печінки (5 г) людини, яка загинула від травми, окремо додавали водні розчини, що містили 100 мкг амітриптиліну та 2000 мкг флуоксетину або піразидолу. Об'єкти залишали на добу при кімнатній температурі, а потім виділяли препарати за наступною методикою.

Наважку печінки переносили в ступку, додавали потрібну кількість натрію сульфату безводного і розтирали до утворення однорідної сипкої маси. Отриманий об'єкт переносили до скляної колонки діаметром 20 мм, в нижню частину якої заздалегідь перед заповненням вміщували невеликий ватний тампон. Через відкритий кран колонку заповнювали хлороформом за допомогою гумової груші до утворення “дзеркала” над поверхнею об'єкта завтовшки до 2 см. Кран закривали і над колонкою встановлювали ділильну лійку з хлороформом (100 мл). Через колонку пропускали хлороформ зі швидкістю 60-80 крапель за хвилину. Елюати збирали у порцелянові чашки і випарювали на водяній бані при температурі не вище, ніж 40°C до видалення органічного розчинника. Супутні домішки, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню антидепресантів, проводили за допомогою методу екстракції, як описано в роботах [1, 2].

Таким чином, після очищення екстрактів за допомогою хлороформу кислі центрифугати підлужували натрію гідроксидом 20% розчином до відповідних значень рН, які наведені нижче та відповідають максимумам екстракції зазначених антидепресантів, і тричі екстрагували препарати хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні екстракти збирали в чашки, об'єднували і кількісно переносили у мірні колби об'ємом 50 мл та доводили до позначки хлороформом. Паралельно проводили “холості” досліди для отримання розчинів порівняння.

Результати та їх обговорення

За даними літератури, зазначені антидепресанти з кислих водних розчинів хлороформом практично не екстрагуються (ступінь однократної екстракції (R, %) препаратів не перевищує 1-2%). З підлужених водних розчинів максимальний ступінь екстракції хлороформом становить: для амітриптиліну — $R = 62-66$ (рН = 11-12) [9], для флуоксетину — $R = 99-98$ (рН = 8-9) [6], для піразидолу — $R = 31-37$ (рН = 8-11) [7].

Отримані хлороформні екстракти використовували для ідентифікації досліджуваних антидепресантів за допомогою кольорових експрес-тестів, ТШХ та УФ-спектроскопії. Кількісне визначення препаратів проводили екстракційно-фотоколориметричним методом за реакцією утворення іонних асоціатів з кислотним азобарвником — метиловим оранжевим.

Для кольорових експрес-тестів на досліджувані лікарські речовини використовували кислоту сульфатну концентровану (амітриптилін — оранжеве забарвлення, флуоксетин — коричневе забарвлення, піразидол — лимонно-жовте забарвлення), реактиви Маркі (амітриптилін — коричневе забарвлення, яке переходить у оранжеве, піразидол — жовте забарвлення), Фреде (амітриптилін — цег-

ляно-червоне забарвлення, яке переходить у зелене, флуоксетин та піразидол — синє забарвлення), Манделіна (амітриптилін — коричневе забарвлення, яке переходить у зелене, флуоксетин — синє забарвлення, піразидол — жовте забарвлення), Лібермана (флуоксетин та піразидол — коричневе забарвлення). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартними розчинами амітриптиліну, флуоксетину та піразидолу (20 мкг/мл) та витяжками з “холостих” дослідів.

Для хроматографічного виявлення досліджуваних антидепресантів використовували хроматографічні пластинки Merck (Silica gel 60 F254 розміром 10×20 см). Відбирали 10-20 мл хлороформної витяжки, органічний розчинник випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин “свідка” відповідного антидепресанта (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у “холостому” досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох рухомих фаз: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) (послідовно). Плями антидепресантів на хроматографічних пластинках детектували за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні; чутливість виявлення амітриптиліну складала 0,5 мкг, для флуоксетину — 0,25 мкг, для піразидолу — 8,0 мкг препаратів у пробі). Плями антидепресанта, виділеного з печінки, та антидепресанта-“свідка” співпадали за величинами R_f і становили для амітриптиліну $0,35 \pm 0,02$, для флуоксетину $0,25 \pm 0,02$, для піразидолу $0,55 \pm 0,02$. Витяжки, отримані з “холостих” дослідів, не давали плям зі вказаними значеннями R_f .

УФ-спектроскопічне дослідження антидепресантів, виділених з біологічного матеріалу, проводили після додаткового очищення екстрактів від супутніх домішок методом ТШХ. Для цього елюювали досліджувані речовини метанолом з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями “свідка” препарату. Елюат випаровували до видалення органічного розчинника, залишок розчиняли в кислоті хлоридній 0,1 М розчині. УФ-спектри одержаних розчинів були аналогічні спектрам розчинів стандартних препаратів у кислоті хлоридній 0,1 М розчині та мали смуги поглинання для амітриптиліну при 238 ± 2 нм, для флуоксетину — при 265 ± 2 нм та 276 ± 2 нм, для піразидолу — при 228 ± 2 нм та 276 ± 2 нм.

Кількісне визначення досліджуваних антидепресантів у витяжках проводили екстракційно-фотоколориметричним методом за реакцією утворення іонних асоціатів препаратів з метиловим оранжевим та розраховували вміст токсикантів в

Таблиця
Результати екстракційно-фотоколориметричного визначення деяких антидепресантів, виділених з печінки за допомогою хлороформу (середнє з п'яти визначень)

Речовина	Додано антидепресанта до 5 г печінки, мкг	Виділено антидепресанта		Метрологічні характеристики
		мкг	%, ^	
Амітриптилін	100	12,0	12,0	$\bar{X}=13,24$ $S=0,96$ $S_{\bar{X}}=0,43$ $\Delta X=1,19$ $\epsilon=9,01$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 13,24 \pm 1,19$
		13,1	13,1	
		14,4	14,4	
		14,0	14,0	
		12,7	12,7	
Флуоксетин	500	51,0	10,2	$\bar{X}=10,54$ $S=1,14$ $S_{\bar{X}}=0,51$ $\Delta X=1,42$ $\epsilon=13,47$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 10,54 \pm 1,42$
		47,5	9,5	
		49,0	9,8	
		62,0	12,4	
		54,0	10,8	
Піразидол	500	43,0	8,6	$\bar{X}=8,5$ $S=0,85$ $S_{\bar{X}}=0,38$ $\Delta X=1,05$ $\epsilon=12,35$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 8,5 \pm 1,05$
		47,5	9,5	
		45,5	9,1	
		37,0	7,4	
		39,5	7,9	

екстрактах за допомогою градуювального графіка як описано у роботах [1, 2].

Результати кількісного визначення досліджуваних антидепресантів, виділених елююванням хлороформом з біологічного об'єкту, гомогенізованого за допомогою розтирання його з натрію сульфатом безводним, наведені у таблиці.

Як видно, за допомогою зазначеної методики з печінки можна виділити: амітриптиліну — $13,24 \pm$

$\pm 1,19\%$, флуоксетину — $10,54 \pm 1,42\%$, піразидолу — $8,5 \pm 1,05\%$.

Таким чином, ефективність ізолювання зазначених антидепресантів за допомогою хлороформу співвідноситься з ефективністю їх ізолювання загальноприйнятими методами (підкисленням водою та етанолом). Хоча апробований метод має перевагу в тому, що дозволяє виділити ліпофільну токсичну речовину з вмісту клітин, але він має той же недолік, що і загальні методи: втрата досліджуваної речовини на етапі екстракції ендogenous домішок з кислого середовища за рахунок розчинності антидепресантів у жирах. Очевидно, на цьому етапі відбувається найбільша втрата виділеної ліпофільної токсичної речовини. Але незважаючи на це, кількість токсиканта, що була виділена з біологічного матеріалу з використанням апробованого методу, була достатньою для його виявлення та кількісного визначення за допомогою кольорових експрес-тестів, ТШХ, УФ-спектроскопії та екстракційної фотоколориметрії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено ефективність відносно деяких антидепресантів методу ізолювання лікарських речовин елююванням їх хлороформом з біологічної тканини, гомогенізованої за допомогою розтирання з натрію сульфатом безводним, який дозволив виділити: амітриптиліну — $13,24 \pm 1,19\%$, флуоксетину — $10,54 \pm 1,42\%$, піразидолу — $8,5 \pm 1,05\%$.

2. Показана можливість використання кольорових експрес-тестів, тонкошарової хроматографії, УФ-спектроскопії та екстракційної фотоколориметрії для виявлення та кількісного визначення досліджуваних антидепресантів, виділених з біологічного матеріалу зазначеним методом.

Одержані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях амітриптиліном, флуоксетином та піразидолом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баярка С.В., Карпушина С.А., Бондар В.С. // *Клінічна фармація*. — 2009. — Т. 13, №1. — С. 23-26.
2. Баярка С.В., Карпушина С.А., Бондар В.С. та ін. // *Клінічна фармація*. — 2009. — Т. 13, №2. — С. 30-33.
3. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // *Вісник фармації*. — 2006. — №3 (47). — С. 26-30.
4. Болотов В.В., Мороз В.П., Зареченський М.А. // *Вісник фармації*. — 1999. — №1 (19). — С. 45-48.
5. Бондар В.С., Бур'ян Г.О. // *Вісник фармації*. — 2002. — №4 (32). — С. 15-18.
6. Бондар В.С., Бур'ян Г.О. // *ФАР*. — 2001. — №2 (32). — С. 44-46.
7. Борисова І.В., Попова В.І. // *Фармац. журн.* — 1990. — №1. — С. 59-60.
8. Вергейчик Т.Х. *Токсикологическая химия*. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 400 с.
9. Горностаева Э.Ф. // *Фармация*. — 1975. — №2. — С. 79-80.
10. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: 15-е изд.* — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 90-109.
11. Удалов А.В. // *Лаб. журн.* — 2003. — №1 (3). — С. 54-58.
12. Эленхорн М.Дж. *Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека. В 2-х т. / Пер. с англ.* — М.: Медицина, 2003. — Т. 1. — 1048 с.; Т. 2. — 1044 с.

13. Bateman N.D. *Antidepressants: Poisonous substances*. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
14. Carson H.J. // *J. Leg. Med.* — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.
15. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. // *Brit. J. Psychiatry*. — 2004. — №184. — P. 41-47.
16. *Clarke's isolation and identification of Drugs*. — London: Pharmaceutical Press, 1986. — 1223 p.
17. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2004. — №42. — P. 277-285.
18. *Poisoning & Drug Overdose. 4-th ed.* / Ed. K.R.Olson. — Zange Medical Books, Mc Graw-Hill, 2004. — P. 88-93.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

ИЗОЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ
ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА С ПОМОЩЬЮ
ХЛОРОФОРМА

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Установлена эффективность относительно некоторых антидепрессантов метода изолирования лекарственных веществ элюированием их хлороформом из биологической ткани, гомогенизированной растиранием с натрия сульфатом безводным, который позволил выделить: амитриптилина — $13,24 \pm 1,19\%$, флуоксетина — $10,54 \pm 1,42\%$, пиразидола — $8,5 \pm 1,05\%$. Показана возможность использования цветных экспресс-тестов, тонкослойной хроматографии, УФ-спектроскопии и экстракционной фотокolorиметрии для обнаружения и количественного определения исследуемых антидепрессантов, выделенных из биологического материала указанным методом. Полученные результаты могут быть использованы для судебно-токсикологических исследований биологического материала при смертельных отравлениях амитриптилином, флуоксетином и пиразидолом.

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

ISOLATION OF SOME ANTIDEPRESSANTS FROM THE
BIOLOGICAL MATERIAL WITH CHLOROFORM

S.V.Bayurka, S.A.Karpushina

Efficiency of the isolation method of medicinal substances in relation to some antidepressants by their elution with chloroform from the biological tissue homogenized by trituration with anhydrous sodium sulphate has been determined. The method allowed to separate $13.24 \pm 1.19\%$ of amitriptyline, $10.54 \pm 1.42\%$ of fluoxetine, $8.5 \pm 1.05\%$ of pyrazidolum. The possibility of using colour express-tests, Thin Layer Chromatography, UV-spectroscopy, extraction-photocolorimetry for detection and quantitative determination of the antidepressants under research isolated from the biological material by the given method has been shown. The results obtained may be used for the forensic-toxicological research of the biological material in lethal poisonings with amitriptyline, fluoxetine, pyrazidol.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.12:303.43:658.818.3

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЗБАЛАНСОВАНОЇ СИСТЕМИ ПОКАЗНИКІВ НА БАЗІ АПТЕЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

О.В.Тутутченко, І.В.Пестун, Н.В.Сотнікова, З.М.Мнушко

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані напрями формування стратегічних цілей аптечного підприємства, проведено аналіз впровадження додаткових послуг у роботу аптеки №208 м. Донецька. Здійснений порівняльний аналіз результатів фінансово-господарської діяльності аптек Донецького аптечного холдингу за стратегічними кількісними показниками.

На сучасному етапі розвитку фармацевтичного ринку аптечні підприємства повинні використовувати методи управління, що сприяють підвищенню їх конкурентоспроможності, забезпеченню позитивного ставлення до них відвідувачів, зростанню фінансових показників. Це можливо при використанні збалансованої системи показників (ЗСП) як засобу ефективної реалізації стратегічних цілей. Окремим елементам використання ЗСП в діяльності фармацевтичних підприємств присвячені публікації вітчизняних та закордонних учених [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11], але стосовно аптек даний напрямок досліджень потребує подальших розробок.

Метою роботи стало визначення стратегічних цілей аптечного підприємства, проведення аналізу впливу впровадження додаткових послуг у роботу аптеки №208 м. Донецька та обґрунтування ефективності використання ЗСП на базі цієї аптеки у порівнянні з іншими аптеками Донецького аптечного холдингу. При проведенні досліджень використані результати анкетування керівників аптек м. Донецька, кореляційний метод аналізу та статистичні дані щодо стратегічних показників ефективності діяльності аптек холдингу.

Постановка цілей є відправною точкою стратегічного планування. Згідно з результатами проведеного анкетування керівники аптечних підприємств, як правило, формують цілі за рівнем попередніх досягнень (майже 60,0%), близько 38,0% респондентів відмітили, що ставлять перед собою

цілі, які набагато перевищують рівень минулих досягнень. Керівники аптек відзначили, що при розробці цілей віддають перевагу сферам діяльності, які пов'язані з формуванням асортиментної політики і наданням якісних послуг. Крім того, значну увагу при формуванні стратегічних цілей респонденти приділяють роботі з постачальниками і заходам щодо стимулювання збуту, що також пов'язано із забезпеченням відвідувачів аптек товарами широкого асортименту та високою якістю обслуговування (рис. 1).

Результати проведених досліджень свідчать, у першу чергу, про те, що діяльність аптек є клієнтоорієнтованою. Так, 32,0% керівництва аптек відзначили, що при формуванні цілей орієнтуються, в основному, на інтереси клієнтів. На інтереси співробітників, суспільства і власників орієнтуються 24,6%, 20,0% і 17,0% керівників аптечних підприємств відповідно.

У зв'язку з тим, що клієнтська складова є досить важливою для аптечних підприємств, проаналізували фактор, який сприяє збільшенню лояльності клієнтів до аптек, а саме, впровадження в роботу аптеки додаткових послуг. Додаткові послуги [3] як елемент організації внутрішніх функціональних процесів в аптеках вносять вагомий внесок у збільшення не тільки кількості відвідувачів аптеки, кола постійних клієнтів, а й певною мірою впливають на фінансові показники (товарообіг, кількість чеків та середня сума чека). Як наслідок впровадження додаткового сервісу, аптека №208 має певні фінансово-економічні показники, які наведені в табл. 1. Після нормування показників товарообігу, кількості чеків, середньої суми чека, кількості послуг для оцінки міри зв'язку між досліджуваними величинами був використаний коефіцієнт кореляції, який розраховувався за допомогою програми Excel, результати аналізу представлені в табл. 2.



Рис. 1. Розподіл напрямів діяльності, за якими визначаються цілі аптечних підприємств.

Таблиця 1

Зміни показників фінансово-господарської діяльності аптеки №208
з впровадженням додаткових послуг*

Рік	Товарообіг, грн	Кількість чеків	Середня сума чека, грн	Послуги
2001	1826095,73	130675	13,97	довідка; доставка
2002	3165005,7	140031	22,6	консультація
2003	6085128	217507	27,98	консультація
2004	9964207	283509	35,17	консультація
2005	17909496	368416	48,61	банкомат; зал для примірок
2006	26099293	429086	60,83	цілодобовий режим роботи у відкритому доступі
2007	343607710	4411122	77,9	цілодобовий режим роботи у відкритому доступі
2008	530294405	5377923	98,61	цілодобовий режим роботи у відкритому доступі

Примітка: * — дані проаналізовані з урахуванням індексу цін.

Так, згідно з результатами аналізу нематеріальні показники, пов'язані з наданням додаткових послуг, мають досить високий рівень кореляційного зв'язку з іншими показниками. Найбільший ступінь кореляційного зв'язку кількість послуг має з показниками товарообігу і середньою сумою чека, що свідчить, у першу чергу, про те, що надання додаткових послуг сприяє підвищенню задоволеності клієнтів і, як наслідок, формує їх лояльність до конкретного аптечного підприємства.

Наступним етапом нашого аналізу стало обґрунтування ефективності реалізації стратегічного плану аптеки №208. З цією метою за період з 2005 по 2008 рр. нами був проведений порівняльний аналіз результатів фінансово-господарської діяльності аптек Донецького аптечного холдингу за показниками ефективності складових ЗСП, зокрема аптеки №208, де був проведений соціально-економічний експеримент з впровадження ЗСП для ефективної реалізації стратегічних цілей. Слід відмітити, що всі аптеки знаходяться в густонаселених центральних і спальних районах Донецька, Горловки, Червоного Лиману (Донецька обл.), тобто в рівних умовах впливу факторів зовнішнього середовища на роботу аптек. На рис. 2 представ-

лені результати показників товарообігу аптек холдингу, згідно з якими частка аптеки №208 займає в загальному товарообігу холдингу за 2008 р. 65,4%.

Решта аптек за показниками товарообігу займає в середньому близько 4,0%. Крім того, темпи приросту обсягів продажу в досліджуваній аптеці за три роки склали 45,7%, 31,7% і 54,3% відповідно, що перевищує темпи приросту обсягів продажу товарів у решті аптек приблизно в два рази.

Далі був проведений порівняльний аналіз показника, що характеризує клієнтську складову —

Таблиця 2

Результати розрахунку коефіцієнтів кореляції між матеріальними показниками аптеки №208 та додатковими послугами

	Товарообіг	Кількість чеків	Середня сума чека	Кількість послуг
Товарообіг	1			
Кількість чеків	0,98	1		
Середня сума чека	0,988	0,983	1	
Кількість послуг	0,96	0,91	0,96	1

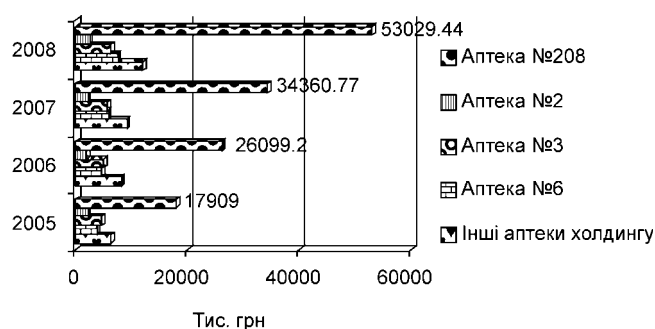


Рис. 2. Співвідношення обсягів продажу товарів аптечного асортименту аптеки №208 у порівнянні з іншими аптеками Донецького аптечного холдингу за 2005-2008 рр.

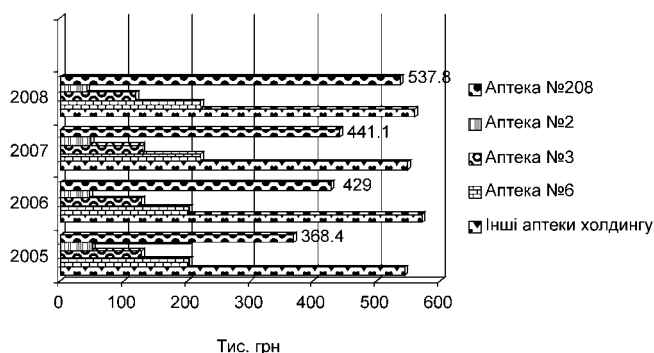


Рис. 3. Співвідношення кількості чеків аптеки №208 у порівнянні з іншими аптеками Донецького аптечного холдингу за 2005-2008 рр.

Таблиця 3
Показники середньої суми чека в аптеках за 2005-2008 рр.

Аптека	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.
	грн			
№208	48,61	60,83	77,9	98,61
№2	39,03	42,11	42,47	55,59
№3	36,72	38,98	43,22	52,93
№4	10,35	12,71	15,79	21,21
№5	14,16	18,49	21,13	14,67
№6	18,22	22,01	26,08	33,22
№7	13,12	14,07	13,55	17,99
№8	9,9	10,97	16,01	31,69
№9	10,92	12,8	15,41	18,04
№10	10,4	14,2	17,7	24,34
№11	14,45	16,65	18,48	22,56

кількість чеків в аптеках холдингу. Частка аптеки №208 у сумарному показнику кількості чеків мережі за 2008 р. склала до 36,2% (рис. 3). Темпи приросту кількості чеків складають 16,5%, 2,8% і 21,9% за 2005-2008 рр. відповідно.

За показниками середньої суми чека, що характеризує ефективність роботи провізорів і рівень дотримання ними стандартів обслуговування, по-

рівняно зі всіма аптеками холдингу аптека №208 також займає лідируюче положення (табл. 3).

Крім того, темпи приросту середньої суми чека в аптеці №208 за 2005-2008 рр. склали 23,13%, 28,06% і 31,06% відповідно. У решті аптек Донецького холдингу темпи приросту складають, в основному, до 10%.

Використання ЗСП у процесі реалізації стратегічного плану спрямоване, перш за все, на досягнення бажаних фінансових результатів, оскільки постійне вдосконалення нематеріальних складових (клієнти, бізнес-процеси, навчання і розвиток персоналу) дозволяє підвищити рівень рентабельності аптечного підприємства. Так, нами проаналізований рівень рентабельності аптеки №208 порівняно з рівнем рентабельності аптек холдингу, які мають найбільші показники товарообігу (аптеки №2, №3, №6) за три роки. Результати аналізу представлені в табл. 4.

Так, згідно з аналізом рівень рентабельності аптеки №208 (як за маржинальним, так і чистим прибутком) постійно збільшується, при цьому темпи приросту з 12,7% зросли до 38,5% у 2008 р. У той же час у решті аптек холдингу рівень рентабельності майже вдесятеро менше, ніж в аптеці №208, а показники темпів приросту мають навіть негативні значення.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовані напрями формування цілей керівниками аптечних підприємств. Проведений

Таблиця 4
Показники рівня рентабельності аптек за 2006-2008 рр.

Аптека	2006 р.		2007 р.		2008 р.	
	рівень рентабельності прибутку до товарообігу, %	рівень рентабельності чистого прибутку до товарообігу, %	рівень рентабельності прибутку до товарообігу, %	рівень рентабельності чистого прибутку до товарообігу, %	рівень рентабельності прибутку до товарообігу, %	рівень рентабельності чистого прибутку до товарообігу, %
№208	8,14	5,88	9,17	6,8	12,7	9,5
№2	0,61	0,01	0,82	0,21	0,64	0,08
№3	2,33	1,57	2,17	1,32	0,64	0,2
№6	0,93	0,31	0,74	0,11	0,24	0,04

аналіз впливу впровадження додаткових послуг в роботу аптеки №208 на її фінансово-економічні показники. Найбільший ступінь кореляційного зв'язку кількість послуг має з показниками товарообігу і середньою сумою чека.

2. Виявлено, що частка аптеки №208 м. Донецька, яка реалізує ЗСП, в загальному товарообігу холдингу займає до 60%, за сумарним показником

кількості чеків — до 30%. Показник середньої суми чека в даній аптеці перевищує середній показник решти аптек більше, ніж у два рази.

3. Проаналізований рівень рентабельності аптеки №208 порівняно з іншими аптеками Донецького холдингу, темпи його приросту з 12,7% у 2006 р. зросли до 38,5% у 2008р., у той же час у решті аптек даний показник майже вдесятеро менше.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венрицкий Р. // *Аптека*. — 2007. — №12. — С. 45-46.
2. Гуревич Д. // *Фармац. вестник*. — 2006. — №13. — С. 12-17.
3. Мнушко З.М., Абалова О.П., Пестун І.В. // *Вісник фармації*. — 2006. — №1 (45). — С. 41-47.
4. Посилкіна О.В., Мусієнко Н.М. // *Фармаком*. — №2. — 2008. — С. 25-31.
5. Хорват П. // *Пробл. теории и практики управления*. — 2000. — №4. — С. 108-113.
6. Henney J.E. // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283, №9. — P. 16-29.
7. Isert Y. // *Business community*. — 2005. — №11. — P. 24-32.
8. Naresh K. // *Prentice Hall*. — 1999. — Vol. 275, №3. — P. 97-101.
9. O'Hara T. // *Washington Post*. — 2005. — №11. — P. 301-308.
10. Perreault W.D., McCarthy E.J. *Basic marketing: A global managerial approach*. — 12-th ed. — Chicago, 2001. — 868 p.
11. Richardson B., Richardson R. *Business planning: an approach to strategic management*. — 2-nd ed. — London: Pitman Publishing, 1999. — 290 p.

УДК 615.12:303.43:658.818.3

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СБАЛАНСИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА БАЗЕ АПТЕЧНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Е.В.Тутутченко, И.В.Пестун, Н.В.Сотникова, З.М.Мнушко
Проанализированы направления формирования стратегических целей аптечного предприятия, проведен анализ внедрения дополнительных услуг в работу аптеки №208 г. Донецка. Осуществлен сравнительный анализ результатов финансово-хозяйственной деятельности аптек Донецкого аптечного холдинга по стратегическим количественным показателям.

UDC 615.12:303.43:658.818.3

ESTIMATION OF THE BALANCED SCORECARD SYSTEM EFFICIENCY IN PHARMACY

O.V.Tututchenko, I.V.Pestun, N.V.Sotnikova, Z.M.Mnushko
Directions of forming the strategic aims of pharmacy enterprises have been analysed. The analysis of additional services introduction in the work of a chemist's shop №208 located in Donetsk has been conducted. The comparative analysis of the financial and economical activity of chemist's shops in the Donetsk pharmacy holding by strategic financial indexes has been carried out.

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

УДК 615.1:339.13

ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТИ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ

К.С.Давыдова, И.Е.Шохин, Г.В.Раменская, В.Г.Кукес

Филиал “Клиническая фармакология” Научного центра биомедицинских проблем РАМН, г. Москва

В статье приведены основные методы оценки взаимозаменяемости генерических лекарственных средств при их государственной регистрации в российской и мировой фармацевтической практике. Приведены подходы к выбору препарата сравнения с учетом нормативной документации.

Одной из важных задач российского здравоохранения является обеспечение присутствия на фармацевтическом рынке лекарственных средств с высоким качеством, эффективностью и безопасностью. Поскольку доля воспроизведенных (генерических) лекарственных средств с 2006 г. по 2008 г. выросла, по некоторым данным, от 61% до 88%, необходим особо тщательный контроль документации, подаваемой в регуляторные органы при регистрации воспроизведенного лекарственного средства [5]. Документация должна подтверждать, что генерическое лекарственное средство [1]:

- соответствует стандартам GMP;
- соответствует требованиям спецификаций качества;
- соответствует по эффективности и безопасности инновационному (оригинальному) лекарственному средству.

Соответствие эффективности и безопасности, то есть терапевтического эффекта инновационного (или другого препарата сравнения) и генерического лекарственного средства обеспечивает их взаимозаменяемость в клинической практике, то есть терапевтическую эквивалентность. Подобная эквивалентность может быть документировано подтверждена [8]:

- при сравнительных клинических исследованиях *in vivo*;
- при сравнительных исследованиях биоэквивалентности (фармакокинетических исследованиях) *in vivo*;
- при сравнительных фармакодинамических исследованиях *in vivo*;
- при сравнительных исследованиях *in vitro* (кинетика растворения)*;

- в отдельных случаях оценка взаимозаменяемости не проводится.

Взаимозаменяемыми, то есть терапевтически эквивалентными без проведения каких-либо испытаний согласно документам ВОЗ и Российской нормативной документации считаются [3, 8]:

- растворы для парентерального применения, содержащие одинаковое действующее вещество в одинаковой молярной концентрации;
- растворы для питья (сиропы, эликсиры, настои и т.д.), содержащие одинаковое действующее вещество в одинаковой молярной концентрации (при этом в документации уточняется, что при этом у двух препаратов должен быть сходный состав вспомогательных веществ, не оказывающих влияния на абсорбцию или стабильность действующего вещества в желудочно-кишечном тракте);
- фармацевтически эквивалентные порошки для приготовления растворов, приведенных в вышеуказанных двух пунктах;
- фармацевтически эквивалентные газы;
- фармацевтически эквивалентные водные растворы препаратов для ушного или офтальмологического применения;
- фармацевтически эквивалентные водные растворы препаратов для местного применения несистемного действия;
- фармацевтически эквивалентные водные растворы препаратов в форме ингаляционных и назальных спреев.

Проведение исследований *in vivo*, отличающихся от исследований биоэквивалентности (т.е. клинических и фармакокинетических исследований), для доказательства взаимозаменяемости воспроизведенного и инновационного (или препарата сравнения) требуется в случаях изучения [3, 8, 6]:

А. Препаратов для внутреннего применения.

- если лекарственное средство имеет критические показания для медицинского применения;
- если лекарственное средство имеет узкий терапевтический индекс;

* — в Российской Федерации не применяются для данной цели.

- если для действующего вещества или его лекарственной формы имеются научно обоснованные документированные данные о различной биодоступности его препаратов;
- если имеются научно обоснованные документированные данные о различной биодоступности препаратов из-за вспомогательных веществ, технологического процесса производства или полиморфизма действующего вещества.

Б. Препаратов для местного применения системного действия (трансдермальные пластыри, суппозитории и т.д.).

В. Препаратов с модифицированным высвобождением системного действия.

Г. Комбинированных препаратов системного действия, если для одного из действующих веществ требуется проведение клинических исследований *in vivo* для установления взаимозаменяемости.

Д. Препаратов для местного применения не-системного действия, выпускаемых не в форме растворов.

При этом следует понимать различия между клиническими и фармакодинамическими исследованиями. Фармакодинамические исследования — это клинический контроль за каким-либо конкретным фармакодинамическим показателем (например, частотой сердечных сокращений, артериальным давлением и т.д.). Поскольку для оценки эффективности некоторых лекарственных средств установление какого-либо конкретного фармакодинамического параметра может быть затруднительным, проводятся клинические исследования, которые представляют собой полную клиническую оценку эффективности и безопасности лекарственного средства, проведенную в соответствии с протоколами GCP [8]. Клинические исследования являются наиболее информативным методом контроля взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств [8].

Сравнительные исследования *in vitro* проводят для некоторых лекарственных средств в твердых дозированных лекарственных формах немедленного высвобождения системного действия с учетом биофармацевтических свойств действующего вещества, вспомогательных веществ и лекарственной формы [4, 7, 9].

Во всех остальных случаях в качестве средства медико-биологического контроля воспроизведенных лекарственных средств проводят сравнительные фармакокинетические исследования — исследования биоэквивалентности [3].

При всех методах оценки взаимозаменяемости генериков важной задачей является выбор препарата сравнения (референтного препарата). Наилучшим вариантом в качестве референтного препарата является выбор оригинального (инновационного) препарата, однако это не всегда представляется возможным. В различных нормативных документах (ВОЗ, FDA, Методические указания МЗ РФ) приведены разные подходы к решению данной проблемы.

В Российской Федерации референтным препаратом является соответствующий оригинальный препарат, зарегистрированный в Российской Федерации, или аналог, получивший наиболее широкое медицинское применение в Российской Федерации. Содержание действующего вещества в исследуемом препарате и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5% [3].

FDA с данной целью подготовило обновляемый документ “Получившие разрешение на маркетинг ЛС с оценками терапевтической эквивалентности” (“Оранжевая книга”). В списке референтные препараты, с которыми заявители должны сравнивать свои продукты при помощи исследований биоэквивалентности, помечены словом “yes” в соответствующей колонке. Для препаратов в различных лекарственных формах предусмотрены разные препараты сравнения [2].

Выбор препарата сравнения согласно ВОЗ проводят следующим образом [8, 10]:

А. Наилучший вариант — зарегистрированный к медицинскому применению в данной стране инновационный препарат.

Б. Если такового нет, то выбирают препарат из Перечня препаратов сравнения ВОЗ, приобретенный в данной стране.

В. Если такового нет, то выбирают инновационный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению в стране с высоким уровнем контроля качества лекарственных средств, приобретенный на фармацевтическом рынке той же страны.

Г. Если такового нет, то выбирают широко распространенный, зарегистрированный к медицинскому применению в стране с высоким уровнем контроля качества лекарственных средств воспроизведенный препарат с достоверными данными об эффективности и безопасности.

Таким образом, при подготовке документации для государственной регистрации воспроизведенного лекарственного средства существуют различные способы оценки его взаимозаменяемости с препаратом сравнения, оптимальный выбор которого также является важной задачей контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты // *Ведомости НЦЭСМП*. — М., 2007. — №1. — С. 3-7.
2. Верткин А.Л., Талибов О.Б. // *Журн. “Неотложная терапия”*. — М., 2004. — №1-2. — С. 16-17.

3. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Метод. указания / Под ред. В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко. — М., 2008. — 120 с.
4. Приказ МЗ Украины №190 “Порядок проведения дополнительных испытаний лекарственных средств при осуществлении экспертизы регистрационных материалов”. — МЗ Украины, 2007.
5. Раменская Г.В., Шохин И.Е. // Химико-фармац. журн. — 2009. — Т. 43, №6. — С. 30-34.
6. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C. — 1998.
7. Guidance for Industry: Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System / Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — FDA, 2000.
8. WHO Technical Report Series 937, annex 7 “ Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability”. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. — WHO, 2006.
9. WHO Technical Report Series 937, annex 8 “Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms”. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. — WHO, 2006.
10. WHO Technical Report Series 902, annex 11 “ Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products”. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. — WHO, 2002.

УДК 615.1:339.13

ОЦІНКИ ВЗАЄМОЗАМІННОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЇХ ДЕРЖАВНІЙ РЕЄСТРАЦІЇ

К.С.Давидова, І.Є.Шохін, Г.В.Раменська, В.Г.Кукес

Наведені основні методи оцінки взаємозамінності генеричних лікарських засобів при державній реєстрації в російській та світовій фармацевтичній практиці, а також підходи до вибору препарату порівняння з урахуванням нормативної документації.

UDC 615.1:339.13

EVALUATION OF MULTISOURCE DRUGS INTERCHANGEABILITY FOR THEIR STATE REGISTRATION

K.S.Davydova, I.Ye.Shokhin, G.V.Ramenskaya, V.G.Kukes

The article is devoted to evaluation of multisource drugs interchangeability for their registration in Russian and international pharmaceutical practice. It also reviews the ways to choose a reference drug taking into account the normative documentation.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 547.233:616-005.4

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

І.А.Зупанець, О.Є.Грінцова

Національний фармацевтичний університет

Пошук та розробка нових лікарських засобів, що мають церебропротекторну дію, є актуальним завданням сучасної фармакології. Це зумовлено широким розповсюдженням ішемічних ушкоджень головного мозку, з одного боку, та недостатньою ефективністю препаратів, що застосовуються, з іншого боку. Наведені у статті результати дослідження дозволяють зробити висновок, що глюкозаміну гідрохлорид в умовах гострого порушення мозкового кровообігу гальмує розвиток перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Це виявляється зниженням концентрації початкових та кінцевих продуктів ПОЛ (реактанти з тіобарбітуровою кислотою, дієнові кон'югати, трієнкетони) на 4 добу експерименту та їх нормалізацією на 18-ту добу спостереження. Встановлені властивості забезпечують церебропротекторний ефект глюкозаміну гідрохлориду.

Судинні захворювання головного мозку є однією з найважливіших медико-соціальних проблем, посідаючи третє місце серед безпосередніх причин смерті. На частку ішемічних церебральних розладів припадає близько 75% всіх цереброваскулярних захворювань. В Україні щорічно реєструється понад 200 тисяч інсультів, летальність через які досягає 40%, а серед тих, хто вижив, значну частину складають недієздатні інваліди [1, 3].

Ішемія, що розвивається внаслідок ураження церебральних артерій, супроводжується зниженням мозкового кровопостачання та, як наслідок, зменшенням доставки кисню у клітини мозку і є головним механізмом, що розпочинає каскад патологічних біохімічних процесів у клітинах головного мозку [11]. За умов ішемії головного мозку відбувається активізація процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [13].

Найбільш інтенсивно підпадають під процеси ВРО, а саме — процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) ліпідні шари мембран клітин мозку [2, 4].

Накопичення внаслідок активації ПОЛ токсичних ліпідних пероксидів, які інактивують ферменти та активно руйнують мітохондріальні та клітинні мембрани, є головною причиною загибелі нейрональних клітин згідно з існуючими підходами [12].

Беручи до уваги важливість пошкоджуючої дії процесів ПОЛ, пошук ефективних та безпечних засобів захисту клітин головного мозку від оксидантного ураження є пріоритетним напрямком сучасної нейрофармакології [9].

Нашу увагу привернув природний аміноцукор глюкозаміну гідрохлорид (2-дезоксид-2-аміно-D(+)-глюкози гідрохлорид), який є природною сполукою, практично безпечною для організму, яка добре засвоюється, не викликає суттєвих побічних ефектів [14]. Він застосовується у медицині в якості хондропротектора [10] та володіє іншими видами фармакологічної активності [8].

Виходячи з хімічної структури молекули глюкозаміну гідрохлориду, можна стверджувати, що його відновні властивості превалюють над окисними [8]. Внаслідок цього глюкозаміну гідрохлорид може нейтралізувати вільні радикали та окиснювальні агенти, гальмуючи реакції ПОЛ та зумовлюючи протективну дію на тканини.

Метою даного дослідження було вивчення впливу глюкозаміну гідрохлориду на процеси ПОЛ в умовах гострого порушення мозкового кровообігу для встановлення можливого церебропротекторного ефекту.

Матеріали та методи

Дослідження було проведене на 70 білих щурах лінії Вістар обох статей масою 150-200 г. Усі тварини утримувались на стандартному раціоні хар-

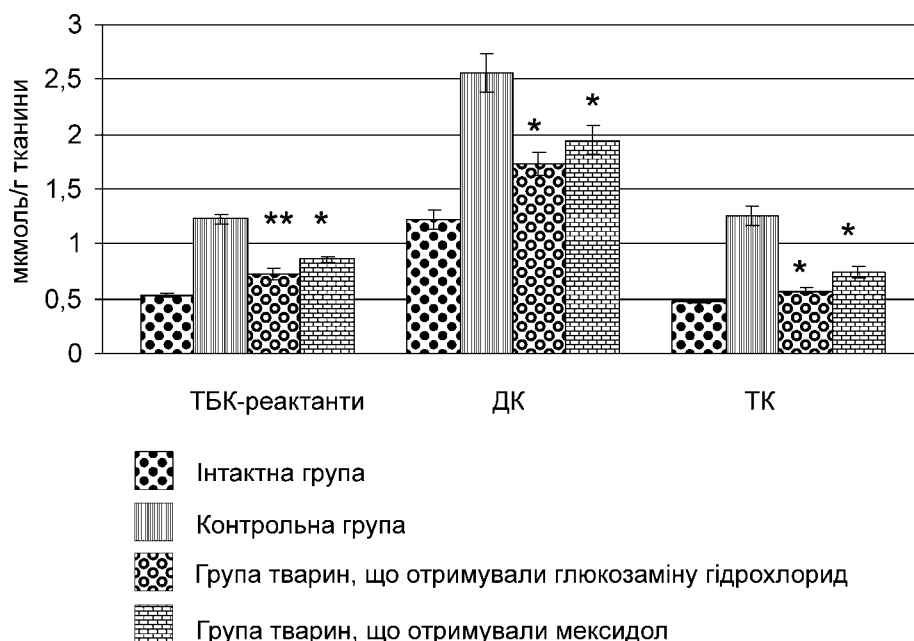


Рис. 1. Вміст маркерів ПОЛ у тканинах мозку дослідних тварин на 4 добу спостереження. Примітка: ДК — дієнові кон'югати; ТК — трієнкетони; * — відхилення показника достовірні стосовно контрольної групи; ** — відхилення показника достовірні стосовно групи тварин, що отримували мексидол.

чування за умов природної зміни дня та ночі. Шури були отримані з розплідника ІФТ АМН України. Усі експериментальні процедури та оперативні втручання проводились у відповідності до “Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях”.

ГПМК моделювали двобічною перев'язкою загальних сонних артерій під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) з використанням хірургічного доступу шляхом видалення сонних артерій та одномоментного накладання на них шовкової лігатури [7].

Глюкозаміну гідрохлорид вводили внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг одразу після двобічної перев'язки загальних сонних артерій, а потім у різних групах — на протязі ще двох днів та на протязі ще сімнадцяти днів.

Референтний препарат мексидол [6] вводили внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг за такою ж схемою.

Для оцінки інтенсивності ПОЛ у тканинах головного мозку на 4 та 18 добу визначали початкові та кінцеві продукти цього процесу — дієнові кон'югати (ДК), трієнкетони (ТК) та ТБК-реактанти.

Вміст ТБК-реактивів визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 532 нм за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Вміст ДК вищих жирних кислот визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 232 нм. Вміст ТК визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 272 нм [5]. Вміст ТБК-реактивів, ДК та ТК виражали у мкмоль/г тканини.

Результати та їх обговорення

За даними літератури, в умовах ГПМК внаслідок активації процесів ВРО відбувається підвищення маркерів ПОЛ — ТБК-реактивів, ДК та

ТК [2, 4], що підтвердилось результатами й власних досліджень (рис. 1-2).

У контрольній групі на 4 добу після перев'язки сонних артерій концентрація ТБК-реактивів підвищилась майже у 2,5 рази — до $1,23 \pm 0,04$ мкмоль/г тканини (при $0,53 \pm 0,02$ мкмоль/г тканини в інтактних тварин), ДК — у 2 рази ($2,56 \pm 0,18$ мкмоль/г тканини при $1,22 \pm 0,09$ мкмоль/г тканини в інтакту), ТК — у 2,5 рази ($1,26 \pm 0,09$ мкмоль/г тканини при $0,47 \pm 0,01$ мкмоль/г тканини в інтакту). Усі зсуви показників достовірні ($p \leq 0,05$). На 18 добу внаслідок активації власної антиоксидантної системи рівень маркерів ПОЛ дещо знижується: ТБК-реактанти — $1,15 \pm 0,02$ мкмоль/г тканини, ДК — $2,36 \pm 0,27$ мкмоль/г тканини, ТК — $1,26 \pm 0,09$ мкмоль/г тканини, однак залишається достовірно ($p \leq 0,05$) високим у порівнянні з інтактною групою.

Підвищення концентрації продуктів ПОЛ відмічалось і у групі тварин, що отримували референтний препарат мексидол.

На четверту добу рівень ТБК-реактивів склав $0,86 \pm 0,03$ мкмоль/г тканини, ДК — $1,95 \pm 0,13$ мкмоль/г тканини та ТК — $0,74 \pm 0,06$ мкмоль/г тканини, що було достовірно вище ($p \leq 0,05$), ніж у групі інтактних тварин, однак виразність зсувів була достовірно ($p \leq 0,05$) менше, аніж у контролі. У кінці спостереження (на 18 добу) концентрація ТБК-реактивів склала $0,75 \pm 0,06$ мкмоль/г тканини, ДК — $1,7 \pm 0,15$ мкмоль/г тканини, ТК — $0,74 \pm 0,06$ мкмоль/г тканини. Зберігались минулі співвідношення — відхилення показників були достовірно ($p \leq 0,05$) нижче, ніж у контролі та статистично значно відрізнялись від інтакту ($p \leq 0,05$).

Введення глюкозаміну гідрохлориду гальмувало розвиток реакцій ПОЛ.

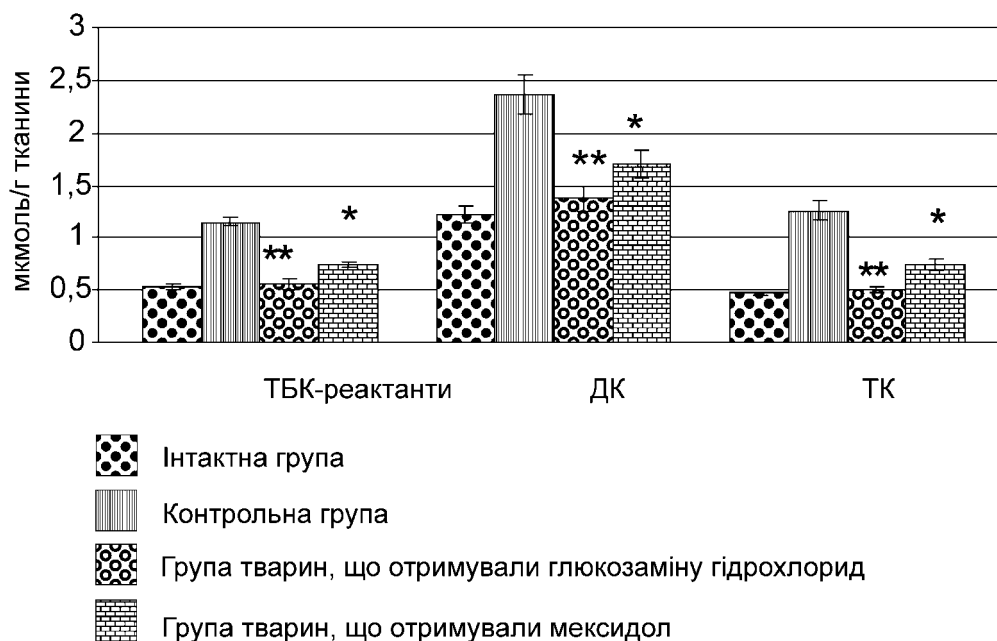


Рис. 2. Вміст маркерів ПОЛ у тканинах мозку дослідних тварин на 18 добу спостереження. Примітка: ДК — дієнові кон'югати, ТК — трієнкетони; * — відхилення показника достовірні стосовно контрольної групи; ** — відхилення показника достовірні стосовно групи тварин, що отримували мексидол.

У групі тварин, що отримували глюкозаміну гідрохлорид на 4-ту добу після ГПМК, концентрація ТБК-реактантів склала $0,72 \pm 0,05$ мкмоль/г тканини, ТК — $0,57 \pm 0,03$ мкмоль/г тканини, що було достовірно нижче ($p \leq 0,05$) у порівнянні як з контрольною групою, так і з групою тварин, що отримували мексидол. Рівень ДК склав $1,73 \pm 0,11$ мкмоль/г тканини, що було достовірно ($p \leq 0,05$) нижче у порівнянні з групою контрольної патології. На 18-ту добу рівні показників ПОЛ значно зменшились (ТБК-реактанти — до $0,56 \pm 0,03$ мкмоль/г тканини; ДК — $1,37 \pm 0,11$ мкмоль/г тканини; ТК — до $0,5 \pm 0,03$ мкмоль/г тканини) та статистично значно не відрізнялись ($p > 0,05$) від таких у інтактної групи.

Таким чином, встановлена наявність у глюкозаміну гідрохлориду властивості в умовах ГПМК

гальмувати розвиток ПОЛ, що виражається у зниженні концентрації маркерів ПОЛ на 4 добу та їх нормалізації на 18-ту добу спостереження.

Здатність глюкозаміну гідрохлориду знижувати активність процесів ПОЛ може знаходитися в основі його церебропротекторного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Глюкозаміну гідрохлорид в умовах гострого порушення мозкового кровообігу гальмує розвиток ПОЛ, що виявляється зниженням концентрації його початкових та кінцевих продуктів (ТБК-реактантів, дієнових кон'югатів, трієнкетонів) на 4 добу експерименту та їх нормалізацією на 18-ту добу спостереження.

2. Здатність глюкозаміну гідрохлориду знижувати активність процесів ПОЛ може знаходитися в основі його церебропротекторного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — С. 26-29.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Зозуля І.С., Боброва В.І. // Укр. неврол. журн. — 2006. — №1. — С. 5-8.
4. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутовой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Наука, 2000. — С. 31-37.
5. Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. — М.: Медицина, 1988. — 287 с.
6. Мексидол в клинике и эксперименте. Приложение 1 к журналу "Бюлл. экспериментальной биологии и медицины". — М.: Изд-во РАМН, 2006. — С. 117-124.
7. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К.: Авіценна, 2002. — 527 с.
8. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №2. — С. 3-6.

9. Amantea D., Marrone M.C., Nistico R. et al. // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2009. — №85. — P. 363-374.
10. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 795-808.
11. Kreglstein J., Oberpichler-Scchwenk H. *Pharmacology of cerebral ischaemia.* — Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlags Gesellschaft, 2002. — 585 p.
12. Lutskiy M.A., Esaulenko I.E., Tonkikh R.V. et al. // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S.Korsakova.* — 2007. — Suppl. 21. — P. 37-42.
13. Sims N.R., Muyderman H. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — S. 12. — P. 14-19.
14. Vangsness C.T.Jr., Spiker W., Erickson J. // *Arthroscopy.* — 2009. — №25(1). — P. 86-94.

УДК 547.233:616-005.4

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
ИШЕМИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА
ГИДРОХЛОРИДА

И.А.Зупанец, О.Е.Гринцова

Поиск и разработка новых лекарственных средств, оказывающих церебропротекторное действие — актуальная задача современной фармакологии. Это обусловлено широким распространением ишемических повреждений головного мозга, с одной стороны, и недостаточной эффективностью применяемых препаратов, с другой. Представленные в настоящей статье результаты исследования позволяют заключить, что глюкозамина гидрохлорид в условиях острого нарушения мозгового кровообращения тормозит развитие перекисного окисления липидов. Это проявляется снижением концентрации его начальных и конечных продуктов (реактанты с тиобарбитуровой кислотой, диеновые конъюгаты, триенкетоны) на 4 сутки эксперимента и их нормализацией на 18-е сутки наблюдения. Установленные свойства обеспечивают церебропротекторный эффект глюкозамина гидрохлорида.

UDC 547.233:616-005.4

THE INFLUENCE OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON THE LIPID PEROXIDATION IN THE TERMS OF EXPERIMENTAL ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

I.A.Zupanets, O.E.Grintsova

Research and development of the new medical substances that have cerebro protective activity is one of the topical problems of the modern pharmacology. The wide prevalence of cerebral ischemic damages is setting conditions for it from one side. From other side the drugs that are used nowadays are not enough effective. The given in this article investigation results enable to make a conclusion that the glucosamine hydrochloride inhibits the development of lipid peroxidation in the terms of acute damage of cerebral blood circulation. This is remarkable in the reduction of its initial and end-products concentration (thiobarbituric acid-reactants, diene conjugates, trienoic cetones) on the 4-th day of the experiment and in its normalization on the 18-th day. The established properties prove the cerebroprotective effect of glucosamine hydrochloride.

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлевою

УДК 612-083/612.017-612.014.16

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ ЛЕВАМІЗОЛУ

В.В.Козар, Ф.Г.Яременко

Державна установа “Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України”

Наведені результати дослідження імуномодулюючих властивостей сполук синтетичного походження похідних левамізолу ПЛ- 109, ПЛ-209, ПЛ-308, ПЛ-309, ПЛ-409 на Т- і В-лімфоцити, фагоцитарну і метаболічну активність нейтрофілів, міграційну здатність лейкоцитів. Встановлено, що найбільш перспективними з них є ПЛ-308 та ПЛ-409, що свідчить про доцільність їх подальшого дослідження.

На сьогодні сучасними дослідженнями в області фундаментальної імунології підтверджена участь імунної системи у розвитку та прогресуванні ряду хвороб людини. За даними статистики в Україні спостерігається підвищення кількості захворювань інфекційної (туберкульоз, кір тощо) та неінфекційної (хвороби органів кровообігу, новоутворення тощо) етіології, в тому числі зростання хвороб ендокринної системи (цукровий діабет, тиреоїдопатії, ожиріння) [3], в патогенезі яких важливу роль відіграє імунна система [10, 13]. Відзначається і тенденція до хронізації ряду захворювань, в основі яких лежить хронічний запальний процес, що, у свою чергу, призводить до зниження захисних функцій організму і розвитку вторинної імунної недостатності [7, 9]. Отже, патологічні стани, які супроводжуються зміною імунологічної реактивності, потребують корекції імунної системи з метою зменшення ризику хронізації патологічного процесу, досягнення стану стійкої ремісії чи одужання [5, 6].

Тому актуальним завданням медицини залишається подальший пошук ефективних та безпечних лікарських засобів (ЛЗ), які б чинили селективний вплив на стан імунної системи, зокрема за умов лікування ендокринних захворювань. На сьогодні відомо понад 200 імуномодулюючих ЛЗ біологічного та синтетичного походження. До останніх належить левамізол (Л) [11]. Проте наявність побічних ефектів у разі тривалого застосування левамізолу обмежує використання цього імуномодулятора в лікарській практиці [8].

У лабораторії синтезу гормоноподібних сполук ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Да-

нилевського АМН України”, м. Харків, синтезовано п'ять сполук — похідних левамізолу (ПЛ): ПЛ-109, ПЛ-209, ПЛ-308, ПЛ-309, ПЛ-409.

Мета роботи полягала у порівнянні дії левамізолу та його похідних на деякі імунологічні показники в умовах *in vitro*.

Матеріали та методи

Синтез досліджуваних хімічних сполук ПЛ, очищення розчинників здійснювали із застосуванням традиційних методів органічної хімії. Індивідуальність сполук контролювали методом ТПХ (тонкошарової хроматографії) на пластинках “Silufol” (Чехія). Температуру плавлення (Т.п.) визначали на мікронагрівальному приладі Voetius (Німеччина) та приладі ПТП (СРСР). ІЧ-спектри у всіх випадках реєстрували на спектрометрі Specord M-82 (Німеччина) в таблетках з KBr. Калібрування спектрометра в області 600–3400 см⁻¹ здійснювали за спектром плівки полістиролу; похибка визначення хвильового числа становила ± 5 см⁻¹ в інтервалі 2000–3600 см⁻¹ та ± 3 см⁻¹ нижче 2000 см⁻¹. Спектри протонного магнітного резонансу (ПМР) вимірювали для 10% розчинів сполук у диметилсульфоксиді дейтерованому (DMSO-d₆) на приладах Varian Mercury, VX-200 (США) з частотою 199,97 МГц в Інституті монокристалів НАНУ (Харків) та Bruker AM-300 (Німеччина) з частотою 299,945 МГц в Інституті органічної хімії НАНУ (Київ). Хімічні зсуви (ХЗ) в м.ч. (мільйонних частках) наведено відносно тетраметилсилану. Калібрування здійснювалось за сигналом залишкового недейтерованого DMSO з ХЗ (2,50 \pm 0,02) м.ч. [1]. Мас-спектри електронного удару фіксувались на приладах MS-30 фірми “Kratos” (Англія) в Інституті органічної хімії РАН (Москва) та Varian 1200L (США) в Інституті монокристалів НАНУ (Харків). Іонізаційна напруга становила 70 eV, температура іонізаційної камери — 200°C. Використовувалась система прямого введення зразка [2].

Необхідну для біологічних досліджень відому сполуку левамізол одержували методами, описаними в літературі. Левамізол — 1-2,3,5,6-тетрагідро-6-фенілімідазо[2,1-b]тіазолу гідрохлорид виділявся із лікарської форми таблеток “Декаріс” (Угорщина) і додатково кристалізувався із спирту,

Таблиця 1

Показники кількості Т-РУК, В-РУК та міграційної здатності лейкоцитів під впливом левамізолу та його похідних, $n=5$, ($\chi \pm S_{\chi}$)

Проба	В-РУК, %	Т-РУК, %	Площа міграції, у.о.
Контроль	17,0 \pm 0,6	47,0 \pm 0,8	8,0 \pm 0,0
Левамізол	10,9 \pm 0,6*	58,3 \pm 0,7*	27,3 \pm 0,7*
ПЛ-109	28,0 \pm 0,8**/**	60,3 \pm 0,7*	18,0 \pm 0,6**/**
ПЛ-209	32,8 \pm 0,6**/**	61,0 \pm 1,0*	18 \pm 0,8**/**
ПЛ-308	6,1 \pm 0,3**/**	55,3 \pm 0,7*	10,8 \pm 0,4**/**
ПЛ-309	26,7 \pm 1,1**/**	0,0	8,0 \pm 0,8**
ПЛ-409	7,7 \pm 0,6**/**	35,7 \pm 0,7**/**	33,7 \pm 1,3**/**

Примітки: * — значуще по відношенню до контролю ($p<0,05$); ** — значуще по відношенню до Л ($p<0,05$).

температура плавлення (226–228°C) відповідала літературним даним [12]. Ідентифікацію та індивідуальність сполуки здійснювали за допомогою ПМР-спектрів, у ДМСО- d_6 : 12,0 с. 1H (HCl); 7,39–7,46 м. 5H (Ph); 5,78 дд. /8,5 10,4/ (6CH); 4,25 т 1H /10,2/ і 3,64 дд. 1H /8,4 10,0/ (5-CH₂); 3,76 м. 2H (2-CH₂); 3,94 т. 2H /7,4/ (3-CH₂).

Матеріалом для дослідження дії левамізолу та його похідних *in vitro* були лімфоцити інтактних статевозрілих шурів-самиць ($n=5$).

Досліджували вплив сполук на фагоцитарну активність нейтрофілів (ФІ — фагоцитарний індекс) та їх поглинаючу здатність (ФЧ — фагоцитарне число) по відношенню до тест-культури (дріжджі); на метаболічну активність нейтрофілів у НСТ-тесті; загальну кількість Т-лімфоцитів у тесті розеткоутворення з еритроцитами барана (Т-РУК) та В-лімфоцитів у тесті розеткоутворення із зимозаном (В-РУК); на міграційну здатність

Таблиця 2

Показники фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів під впливом левамізолу та його похідних, $n=5$, ($\chi \pm S_{\chi}$)

Проба	ФІ, %	ФЧ, од.	НСТ, %
Контроль	46,3 \pm 0,7	1,5 \pm 0,1	8,3 \pm 0,7
Левамізол	68,3 \pm 1,2*	1,5 \pm 0,1	32,0 \pm 1,0*
ПЛ-109	33,0 \pm 0,8**/**	1,1 \pm 0,1***/**	41,0 \pm 0,9**/**
ПЛ-209	35,3 \pm 0,8**/**	1,4 \pm 0,1	52,7 \pm 0,9**/**
ПЛ-308	61,3 \pm 1,2**/**	2,2 \pm 0,1**/**	20,0 \pm 0,6**/**
ПЛ-309	23,0 \pm 0,9**/**	1,2 \pm 0,1	42,7 \pm 0,7**/**
ПЛ-409	63,7 \pm 1,3**/**	1,8 \pm 0,1***/**	48,3 \pm 0,8**/**

Примітки: * — значуще по відношенню до контролю ($p<0,05$); ** — значуще по відношенню до Л ($p<0,05$); *** — зміни у вигляді тенденції по відношенню до контролю ($0,05<p<0,1$); **** — зміни у вигляді тенденції по відношенню до Л ($0,05<p<0,1$).

лейкоцитів у тесті реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) [4].

Сполуки досліджували у концентраціях: Л — 0,150 мг/мл, ПЛ-109 — 0,042 мг/мл, ПЛ-209 — 0,050 мг/мл, ПЛ-308 — 0,0244 мг/мл, ПЛ-309 — 0,117 мг/мл, ПЛ-409 — 0,137 мг/мл.

Аналіз фактичних даних проведено з використанням параметричних методів статистики. Результати представлені у вигляді середньої арифметичної та її статистичної похибки ($\chi \pm S_{\chi}$), для аналізу відмінностей застосовували метод Ньюмена-Кейлса. Статистично значимі вважали дані з рівнем вірогідності не менше 95% ($p<0,05$).

Результати та їх обговорення

При дослідженні впливу сполук левамізолу та його похідних на показники розеткоутворення лімфоцитів в умовах *in vitro* встановлено (табл. 1), що відносно контрольної проби сполуки по їх здатності знижувати кількість В-РУК розташовуються у такому порядку: найбільше зниження спостерігали при інкубації лімфоцитів з ПЛ-308, потім — ПЛ-409, далі — Л ($p<0,05$). Сполуки ПЛ-109, ПЛ-209, ПЛ-309, навпроти, чинили стимулюючий вплив на кількість В-РУК ($p<0,05$). Отже, лише дві із сполук були схожі за дією з левамізолом — ПЛ-308 та ПЛ-409, інші чинили протилежний вплив.

Кількість Т-РУК (табл. 1) збільшувалася по відношенню до контролю при інкубації з такими сполуками: ПЛ-109, ПЛ-209, ПЛ-308, Л ($p<0,05$). Під впливом ПЛ-409 кількість Т-РУК знижувалася ($p<0,05$). Таким чином, лише похідне левамізолу ПЛ-409 відрізнялося від дії сполуки порівняння левамізолу відносно Т-РУК. Інкубація з ПЛ-309 спричинила лізис еритроцитів барана, що свідчить про її токсичність.

Міграційну активність лейкоцитів підвищували майже всі сполуки (табл. 1), окрім ПЛ-309, яке не чинило статистично вірогідного впливу на даний показник у порівнянні з контролем. За впливом на міграційну здатність лейкоцитів сполуки можна розташувати в такому порядку (від більш вираженої стимуляції до помірної): ПЛ-409 — у 4,2 рази, Л — у 3,4 рази, ПЛ-109 та ПЛ-209 — у 2,25 рази, ПЛ-308 — у 1,35 рази.

Метаболічну активність нейтрофілів стимулювали усі сполуки ($p<0,05$), проте ПЛ-308 підвищував цю здатність гранулоцитів лише у 2,5 рази, тоді як інші — майже в 4–6 разів у порівнянні з контролем (табл. 2). Кількість фагоцитуючих нейтрофілів збільшували ПЛ-308, ПЛ-409, Л ($p<0,05$). Сполуки ПЛ-109, ПЛ-209 та ПЛ-309 знижували фагоцитарну активність майже у 1,5–2 рази відносно контролю ($p<0,05$). Поглинаючу здатність гранулоцитів відносно контрольної проби стимулювали ПЛ-308 та ПЛ-409 ($p<0,05$); знижували — ПЛ-109, ПЛ-309; не впливали на даний показник — ПЛ-209 та Л.

Отже, похідні левамизолу за впливом на досліджені імунологічні показники мали як властиві, так і відмінні від сполуки порівняння левамизолу ефекти. Так, за впливом на імунологічні показники найближчою до левамизолу, як сполуки порівняння, є сполука ПЛ-308. Проте на відміну від левамизолу ПЛ-308 значно ефективніше стимулювало поглинаючу активність нейтрофілів, вірогідно зменшувало кількість В-РУК та помірно стимулювало міграційну здатність лейкоцитів. ПЛ-109 та ПЛ-209, які мали схожі між собою властивості, на відміну від левамизолу стимулювали В-розеткоутворення, знижували фагоцитарну активність гранулоцитів, помірно стимулювали міграційну здатність лейкоцитів та істотно підвищували метаболічну активність нейтрофілів. ПЛ-409, як і сполука ПЛ-308, чинило на ряд досліджених показників схожий із левамизолом вплив: знижувало кількість В-РУК, стимулювало фагоцитарну і метаболічну активність нейтрофілів та міг-

рацію лейкоцитів. Проте, ця сполука значно переважала вплив левамизолу на метаболічну активність гранулоцитів (в 1,5 рази, $p < 0,05$) і суттєво знижувала кількість Т-РУК (в 1,6 рази, $p < 0,05$). ПЛ-309 за дією подібне до сполук ПЛ-109 та ПЛ-209, проте проявляло токсичність по відношенню до ксеногенних еритроцитів.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про перспективність подальшого вивчення дії похідних левамизолу, у тому числі на моделях імунодефіцитних станів в умовах *in vivo*.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведеного аналізу встановлено, що найбільш близькими до дії сполуки порівняння левамизолу є ПЛ-308 та ПЛ-408.

2. Похідні левамизолу ПЛ-308 та ПЛ-408 є перспективними сполуками для подальшого фармакологічного дослідження з метою створення на їх основі більш ефективних імуотропних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воловенко Ю.М., Туров О.В. Ядерний магнітний резонанс. — К.: Ірпінськ: Перун, 2007. — 480 с.
2. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. Основы масс-спектрометрии органических соединений. — М.: МАИК "Наука / Интерпериодика", 2001. — 286 с.
3. Основні показники діяльності ендокринологічної служби в Україні за 2007 рік / АМН України, МОЗ України, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. — К., 2007. — 33 с.
4. Фримель Г. Иммунологические методы / Пер. с нем. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Аллергия, астма и клин. иммунол. — 2000. — №1. — С. 9-16.
6. Hadden J.W. // Immunol. Today. — 1993. — Vol. 14, №2. — P. 275-280.
7. Munk P.S., Larsen A.I. // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2009. — Vol. 129, №12. — P. 1221-1224.
8. Nancy Y., Zhu N.Y., Donald F. et al. // Ann. Intern. Med. — 2009. — Vol. 150, №4. — P. 287-289.
9. Proud D., Chow C.W. // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2006. — Vol. 35, №5. — P. 513-518.
10. Ryden A., Stechova K., Durilova M., Faresjo M. // Diabetes. Metab. Res. Rev. — 2009. — Vol. 25, №4. — P. 335-343.
11. Szeto C.C., Gillespie K.M., Mathieson P.W. // Immunol. — 2000. — Vol. 100, №2. — P. 217-224.
12. The Merck Index. — 13-th ed. — NY: Merck & Co., Inc., 2001. — 1818 p.
13. Waldner H. // Autoimmun. Rev. — 2009. — Vol. 8, №5. — P. 400-404.

УДК 612-083/612.017-612.014.16

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕВАМИЗОЛА

В.В.Козарь, Ф.Г.Яременко

Наведены результаты исследования производных левамизола ПЛ-109, ПЛ-209, ПЛ-308, ПЛ-309, ПЛ-409 на Т- и В-лимфоциты, фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов, миграционную способность лейкоцитов. Установлено, что наиболее перспективными из них являются ПЛ-308 и ПЛ-409, что свидетельствует о целесообразности их дальнейшего изучения.

UDC 612-083/612.017-612.014.16

THE STUDY OF IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF LEVAMISOL DERIVATIVES

V.V.Kozar, F.G.Yaremenko

The research results of the levamisol derivatives of PL-109, PL-209, PL-308, PL-309, PL-409 on T- and B-lymphocytes, the phagocytic and metabolic activity of neutrophils, the migration ability of leukocytes have been shown. It has been found that the most perspective of them are PL-308 and PL-409, it proves the expediency of their further study.

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

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ЕФЕКТ ДОПОВНЕННЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМІН ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ ДИСТРОФІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

В.О.Туляков

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

Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму глікозаміногліканів білих щурів із експериментальною кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, і тварин, які одержували в якості лікування аналогічні комбінації з додаванням 4 мг/кг диклофенаку натрію, показав, що доповнення лікувальних комбінацій диклофенаком натрію не здійснює негативного впливу на метаболізм глікозаміногліканів. Використання диклофенаку натрію сумісно із глюкозаміну гідрохлоридом та парацетамолом на моделі кортикостероїдної дистрофії сприяє пригніченню катаболічних процесів у обміні глікозаміногліканів та переважанню анаболічних. Найбільший ефект на обмін глікозаміногліканів від додавання диклофенаку натрію в дозі 4 мг/кг до комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у дозі 50 мг/кг спостерігався при співвідношенні компонентів 2:1 та 1:1.

Остеоартроз є розповсюдженим ортопедичним захворюванням. Він характеризується значним погіршенням якості життя хворих і високою інвалідизацією, виходячи на 4-е місце серед причин непрацездатності у жінок і 8-е — у чоловіків [11].

Важливим компонентом хрящової тканини, що забезпечує її механічні властивості, є глікозаміноглікани (ГАГ) [5]. Метаболізм ГАГ зазнає значних змін вже на ранніх стадіях остеоартрозу, і тому показники обміну ГАГ можуть служити чутливими маркерами розвитку остеоартрозу [1].

Патогенетичне лікування остеоартрозів базується на препаратах глюкозаміну. Глюкозамін інкорпорується хондроцитами в компоненти глікозаміногліканових ланцюгів у суглобовому хрящі, пригнічує активність лізосомальних ферментів, що руйнують зазначені макромолекули [10].

У той же час протизапальні властивості глюкозаміну не є достатніми для пригнічення запальних процесів і потребують паралельного використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Остеоартроз — одна з головних причин хронічного больового синдрому [8], тому протиартрозний препарат повинен чинити аналгетичну дію.

Рекомендованим препаратом при остеоартрозі є парацетамол [9].

Ефективність НПЗП при остеоартрозі неоднозначна, особливо при тривалому використанні, оскільки вони пригнічують метаболізм сполучної тканини [6].

Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 54 експериментальних білих щурів лінії Вістар 3-місячного віку самців масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb [7] з нашими модифікаціями, що полягали в зменшенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні тривалості введення до 14 діб. Тварини, випадковим чином розділені на 9 груп, після відтворення моделі кортикостероїдної дистрофії одержували відповідно наступне лікування: комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 1:1; 2:1; 4:1 та 8:1 в дозі 50 мг/кг, комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом при співвідношенні компонентів 25:25:4, 33:16:4, 40:10:4 та 53:6:4 в дозі 54 мг/кг. Контрольна група замість лікування одержувала 0,5 мл фізіологічного розчину. Комбінації вводили внутрішньошлунково один раз на добу у водному розчині або суспензії без стабілізатора протягом 21 доби. Паралельно в якості інтактного контролю досліджували групу з 6-ти тварин без моделювання кортикостероїдної дистрофії. Після закінчення експерименту всіх дослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої проводили забір крові і хрящового покриття кульшових, плечових і колінних суглобів.

Фракційний склад ГАГ у суглобовому хрящі досліджували за методом Л.І.Слущкого [4]. При цьому до складу І фракції входили, головним чином, гіалуронова кислота та гіалуронати, до II фракції — хондроїтин-6-сульфат та хондроїтин-4-сульфат, до третьої — кератансульфат, дерматансульфат, гепарансульфат та інші високосульфатовані ГАГ. У сироватці крові фракційний склад ГАГ

Таблиця

Різниця у % та її достовірність (P) вмісту фракцій і суми глікозаміногліканів у суглобовому хрящі експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини, пролікованих досліджуваними комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію, по відношенню до такого у тварин, які отримували в якості лікування комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співставних відношеннях та дозах

Умови дослідів 1, n=6	Умови дослідів 2, n=6	Вміст у суглобовому хрящі, г/100 г				Вміст у сироватці крові, г/л				Відношення вмісту хондроїтинсульфатів у суглобовому хрящі та в сироватці крові, л/100 г
		гіалуронати	хондроїтин-сульфати	високосульфатовані глікозаміноглікани	сума глікозаміногліканів	гіалуронати + хондроїтин-6-сульфати	хондроїтин-4-сульфати	високосульфатовані глікозаміно-глікансульфати	сума глікозаміноглікан-сульфатів	
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 1:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 25:25:4 (1:1)*, 54 мг/кг	+2,50% p>0,05	-8,00% p>0,05	+2,70% p>0,05	+5,30% p>0,05	+1,60% p>0,05	-8,30% p>0,05	-0,00% p>0,05	-3,90% p>0,05	+35,66% p<0,001
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 2:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 33:16:4 (2:1)*, 54 мг/кг	+4,10% p>0,05	+13,30% p>0,05	+2,50% p>0,05	+8,40% p>0,05	-1,00% p>0,05	-14,90% p>0,05	-8,70% p>0,05	-6,50% p>0,05	+41,56% p<0,001
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 4:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 40:10:4 (4:1)*, 54 мг/кг	+2,10% p>0,05	-1,90% p>0,05	-1,90% p>0,05	-0,80% p>0,05	+2,20% p>0,05	+17,60% p>0,05	+9,50% p>0,05	+17,90% p>0,05	+3,51% p>0,05
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 8:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 53:6:4 (8:1)*, 54 мг/кг	+0,00% p>0,05	+1,00% p>0,05	-0,90% p>0,05	-0,40% p>0,05	-0,90% p>0,05	-8,00% p>0,05	-8,00% p>0,05	-1,90% p>0,05	+6,59% p>0,05

* — співвідношення за масою в комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом.

визначали способом згідно з патентом України №29198. При цьому до I фракції відходили, головним чином, гіалуронати та хондроїтин-6-сульфат, до II — хондроїтин-4-сульфат, до III — кератан-сульфат, дерматансульфат та інші високосульфатовані ГАГ [3].

Додатково вираховували відношення вмісту хондроїтинсульфатів у суглобовому хрящі і в сироватці крові (у л/100 г), яке є чутливим показником, що відображає переважаючий напрямок метаболічних процесів у системі ГАГ — анаболічних чи катаболічних реакцій.

Результати біохімічних досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього результати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при $P<0,05$ і менше [2].

Результати та їх обговорення

Для оцінки внеску диклофенаку натрію до загального ефекту досліджуваних комбінацій ефект комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію в співвідношенні 25:25:4, в якій при дозі 54 мг/кг були присутні 25 мг глюкозаміну гідрохлориду, 25 мг/кг парацетамолу та 4 мг/кг диклофенаку натрію, порівнювали з ефектом комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 1:1 (25 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 25 мг/кг парацетамолу). Вплив 54 мг/кг потрійної комбінації у співвідношенні 33:16:4 (33 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду, 16 мг/кг парацетамолу та 4 мг/кг диклофенаку натрію) порівнювали із впливом подвійної комбінації із співвідношенням компонентів 2:1 (при дозі 50 мг/кг — 33 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 16 мг/кг парацетамолу).

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

При розгляді впливу на сполучну тканину додавання 4 мг/кг диклофенаку натрію до комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 1:1 в дозі 50 мг/кг відзначена відсутність відмінностей за вмістом ГАГ як у суглобовому хрящі, так і в сироватці крові. Разом з тим свідомством позитивного впливу диклофенаку натрію на відновлення нормального метаболізму елементів системи ГАГ при лікуванні експериментальних тварин у складі комбінації з глюкозаміну гідрохлоридом і парацетамолом у співвідношенні 1:1 було вище на 35,66% відношення вмісту хондроїтинсульфатів у суглобовому хрящі і у сироватці крові ($0,662\pm0,030$ л/100 г проти $0,488\pm0,019$ л/100 г) (таблиця).

Додавання до комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 2:1 диклофенаку натрію призводило до незначних змін процесів відновлення системи ГАГ у експериментальних тварин із дистрофією сполучної тканини, що виразилося у більшому на 41,56% відношенні вмісту хондроїтинсульфатів у суглобовому хрящі і

в сироватці крові в умовах застосування диклофенаку натрію в порівнянні з таким після лікування дослідних щурів подвійною комбінацією без даного препарату ($0,746 \pm 0,032$ л/100 г проти $0,527 \pm 0,016$ л/100 г) (таблиця).

При порівнянні дії комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію із співвідношенням компонентів 40:10:4 та 53:6:4 на результати біохімічного обстеження тварин з кортикостероїдною дистрофією по відношенню до ефекту комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 4:1 та 8:1 відповідно виявлено відсутність відмінностей фракційного складу і сумарного вмісту ГАГ як у суглобовому хрящі, так і в сироватці крові (таблиця).

ВИСНОВКИ

1. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму глікозаміногліканів білих щурів із експериментальною кортикостероїдною дистрофією

сполучної тканини, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, і тварин, які одержували в якості лікування аналогічні комбінації з додаванням 4 мг/кг диклофенаку натрію, показав, що доповнення лікувальних комбінацій диклофенаком натрію не чинить негативного впливу на метаболізм глікозаміногліканів.

2. Використання диклофенаку натрію сумісно із глюкозаміну гідрохлоридом та парацетамолом на моделі кортикостероїдної дистрофії сприяє пригніченню катаболічних процесів у обміні глікозаміногліканів та переважанню анаболічних процесів.

3. Найбільший ефект на обмін глікозаміногліканів від додавання диклофенаку натрію в дозі 4 мг/кг до комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в дозі 50 мг/кг спостерігався при співвідношенні компонентів 2:1 та 1:1.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корж Н.А., Хвисяк А.Н., Дедух Н.В. и др. Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
2. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
3. Патент України на корисну модель №29198 МПК (2006) G 01 N 33/48. Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів / Ф.С.Леонтьєва, В.А.Філіпенко, О.П.Тимошенко та ін.; Державна установа Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМНУ; Харківська державна зооветеринарна академія; №и200708505. — Заявл.: 24.07.2007. Опубл.: 10.01.2008. — Бюл. №1.
4. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
5. Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. // Adv. Pharmacol. — 2006. — Vol. 53. — P. 507-522.
6. Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slinrdal L. // Br. Med. J. — 2004. — Vol. 329. — P. 1317-1322.
7. Gray R.G., Gottlieb N.L. // Clin. Orthop. Rel. Res. — 1983. — №177. — P. 235-263.
8. Michel B.A., Stucki G., Frey D. // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 779-786.
9. Palmer T., Toombs J.D. // J. Am. Board Fam. Pract. — 2004. — Vol. 17. — P. 832-842.
10. Tiraloche G., Girard C., Chouinard L. et al. // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 1118-1128.
11. Zhang W. // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ЭФФЕКТ ДОПОЛНЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМЕН ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ДИСТРОФИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В.А.Туляков

Сравнительный анализ биохимических показателей метаболизма гликозаминогликанов белых крыс с экспериментальной кортикостероидной дистрофией соединительной ткани, пролеченных комбинациями глюкозамин гидрохлорида с парацетамолом в интервале соотношений 8:1-1:1 в дозе 50 мг/кг, и животных, которые получали в качестве лечения аналогичные комбинации с добавлением 4 мг/кг диклофенака натрия, показал, что дополнение лечебных комбинаций диклофенаком натрия не оказывает негативного влияния на метаболизм гликозаминогликанов. Применение диклофенака натрия совместно с глюкозамин гидрохлоридом и парацетамолом способствует подавлению катаболических процессов в обмене гликозаминогликанов и преобладанию анаболических процессов. Наибольший эффект на обмен гликозаминогликанов от добавления диклофенака натрия в дозе 4 мг/кг к комбинациям глюкозамин гидрохлорида с парацетамолом в дозе 50 мг/кг наблюдался при соотношении компонентов 2:1 и 1:1.

UDC 616.72:612.398.145.3:611.08

THE EFFECT OF ADDITION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL BY SODIUM DICLOFENAC ON THE GLYCOSAMINOGLYCANS METABOLISM WHILE CORRECTING THE CONNECTIVE TISSUE DYSTROPHY

V.O.Tulyakov

The comparative analysis of biochemical indexes of metabolism of glycosaminoglycans in white rats with the experimental corticosteroidal dystrophy of the connective tissue treated by combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the range of the ratios of 8:1-1:1 in the dose of 50 mg/kg and the animals taken the similar combinations as a treatment with adding 4 mg/kg of sodium diclofenac has shown that addition of therapeutic combinations by sodium diclofenac does not have a negative effect on metabolism of glycosaminoglycans. Application of sodium diclofenac simultaneously with glucosamine hydrochloride and paracetamol does not promote the inhibition of catabolic processes in metabolism of glycosaminoglycans and the prevalence of anabolic processes. The ratios of 2:1 and 1:1 of the components have revealed the highest effect on metabolism of glycosaminoglycans when sodium diclofenac in the dose of 4 mg/kg is added to combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the dose of 50 mg/kg.

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

УДК 615.453:619:541.12.03

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ АЕРОЗОЛЮ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У МЕДИЧНІЙ РАДІОЛОГІЇ

І.В.Андрєєва, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження місцевоподразнюючої, алергізуючої дії та гострої і хронічної токсичності аерозолю з ФГПП. Експериментальною оцінкою біологічних властивостей аерозолю при дослідженні місцевоподразнюючої, алергізуючої дії та гострої і хронічної токсичності доведено, що препарат є нешкідливим та відносно безпечним.

За прогнозами ВООЗ захворюваність на онкологічні захворювання в усьому світі зростає в 2 рази за період з 1999 р. по 2020 р.: з 10 до 20 млн нових випадків [6-8].

В Україні кожного року діагностується більше 150 тисяч нових випадків злоякісних новоутворень [1-3]. У Європейському Союзі (ЄС) більше ніж 12 млн людей щорічно захворює на рак [2-4]. Після лікування живими в ЄС залишаються 10 млн. З них у 1-2 млн прогнозується рецидив хвороби і вони все ж помруть від раку, але решта може вважатися вилікованою. З числа цих вилікованих хворих більш ніж половина отримувала променеве лікування, і можна очікувати, що частина з них матиме побічні ефекти від нього, зокрема, променеві ураження шкіри [4, 5, 9, 10].

На кафедрі АТЛ під керівництвом д.ф.н., академіка УАН О.І.Тихонова розроблено плівкоутворюючий аерозольний препарат для профілактики та лікування променевих уражень шкіри, які можуть виникати при проведенні променевої терапії злоякісних пухлин.

Матеріали та методи

Вивчення біологічної нешкідливості аерозолю з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП) проводили на базі Українського НДІ онкології та радіології (м. Київ). Дослідження місцевоподразнюючої дії препарату проводили на трьох видах лабораторних тварин: щурах, морських свинках і кроликах. Використовувалися кролі породи Шиншилла з середньою вагою 2,5 кг, морські свинки з вагою тіла 400-450 г і щури з вагою тіла 180-250 г. Кожний вид тварин було поділено на дві групи — дослідну та контрольну (по 6 тварин у групі).

Вивчення місцевоподразнюючої дії аерозолю на ділянку шкіри тварин (5×5 см у кролів і 2,5×2,5 см

у морських свинок і щурів), звільнену від волоссяного покриву, проводили у щурів і кролів на протязі 30 днів, у морських свинок — 20 днів. Кожен день дослідній групі тварин на шкіру наносили аерозоль: щурам і кролям у дозі 1/5 від ЛД₅₀, морським свинкам — 1/10 від ЛД₅₀. Величину ЛД₅₀ визначали в експерименті на щурах.

У процесі досліді кожен день реєстрували стан шкірного покриву (наявність набрякості, гіперемії). Один раз на три дні вимірювали температуру у прямій кишці у дослідних і контрольних тварин. Для вимірювання температури був використаний електротермометр медичний ТПЕМ-1.

Виявлення можливої алергізуючої дії проводили на морських свинках, які найбільш чутливі при встановленні наявності сенсibiliзуючих властивостей у лікарських препаратів.

У досліді використовувалися морські свинки обох статей з середньою вагою 250-300 г. Сенсibiliзація тварин проводилась за такою схемою: шестикратно з інтервалом у 48 год наносився на вистрижену ділянку шкіри аерозоль у дозі 1/6 від ЛД₅₀ у щурів. Експеримент проводили на 2-х групах тварин (по 6 морських свинок у групі). Тваринам першої групи наносився препарат, друга була контрольною.

У період виявлення алергізуючих властивостей у тварин першої та другої групи враховували наступні показники: загальний стан, зміна маси тіла, зміна ректальної температури, гематологічні показники (лейкоцитарна формула, кількість лейкоцитів), наявність місцевих змін на шкірі у межах ділянки, яка підлягала впливу, і за її межами.

Загальний стан тварин враховувався кожний день, ректальна температура вимірювалась 1 раз на три дні, гематологічні показники і маса тіла визначались до початку експерименту, перед введенням вирішувальної дози, а також після її введення. Місцеві зміни враховувалися кожен день. У результаті проведеного експерименту було доведено, що нанесення проявляючої дози аерозолю на інтактну шкіру не спричиняє будь-яких змін шкіри (гіперемії, інфільтрації). Таким чином, можна зробити висновок про відсутність алергізуючої дії препарату при місцевому застосуванні.

Таблиця 1

Динаміка температури (°C) в експериментальних тварин у період виявлення місцевоподразнюючої дії аерозолі з ФГПП

Тварини	Термін дослідження (днів), $M \pm m$			
	вихідні дані	10	20	30
Щури 1 група (дослідні)	38,72±0,03	36,45±0,07	38,40±0,03	38,60±0,02
Щури 2 група (контроль)	38,55±0,04	38,61±0,04	38,56±0,05	38,42±0,06
Кролики 1 група (дослідні)	38,21±0,12	38,31±0,07	38,20±0,09	38,23±0,01
Кролики 2 група (контроль)	38,20±0,11	38,00±0,11	38,10±1,08	38,00±0,11
Морські свинки 1 група (дослідні)	37,62±0,14	37,60±0,04	37,59±0,09	—
Морські свинки 2 група (контроль)	37,62±0,07	37,63±0,04	37,63±0,04	—

Сенсибілізацію тварин оцінювали в першу годину і через 24 год за інтенсивністю та частотою позитивної реакції шкіри і строками розвитку у порівнянні з контролем.

Дослідження гострої токсичності проводили на двох видах тварин: мишах-самцях і щурах-самцях вагою 20 ± 2 і 160 ± 10 г відповідно. Аерозольний препарат випускали з упаковки в ємність і через 10 хв вводили мишам внутрішньоочеревинно однократно в дозах 50, 100, 250 і 500 мг/кг маси (по 5 тварин у групі). Облік загибелі тварин проводили на протязі 7 діб після введення. Величину ЛД₅₀ розраховували за Беренсом. Орієнтовна величина ЛД₅₀ для мишей становить 425 мг/кг.

В експерименті на щурах-самцях препарат вводився одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 200 мг/кг. Протягом перших двох діб загинуло 3 щури з 30, тобто 10%. Решта тварин поводити себе цілком нормально. У подальші терміни загибелі тварин не спостерігали. Показники периферичної крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів у 1 мм^3 , лейкоцитарна формула) досліджувались на 5 і 7 добу після введення препарату.

Досліди по вивченню хронічної токсичності проводилися у групі з 30 щурів-самців з масою тіла 160 ± 10 г, у яких на спині вистригалася ділянка шкіри 3×3 см і на протязі 30 діб щоденно одноразово проводилася обробка ділянки шкіри аерозольним препаратом.

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що тривала дія аерозолі не чинить подраз-

нюючої дії на шкірні покриви щурів, кролів і морських свинок. Так на протязі усього експерименту помітних патологічних змін шкіри не відмічали, загальний стан тварин залишався добрим. Показники ректальної температури у всіх тварин дослідної групи були на протязі експерименту у межах фізіологічних коливань і не відрізнялись від значень контрольної групи. Дані наведені у табл. 1.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про відсутність місцевоподразнюючої дії як при одноразовому, так і при тривалому нанесенні аерозолі.

Впродовж експерименту з вивчення алергізуючих властивостей аерозолі загальний стан дослідних тварин був добрим і нічим не відрізнявся від тварин контрольної групи: у тварин спостерігався апетит, вони були активними, не втрачали ваги. Ректальна температура як у дослідній групі, так і в контрольній групі тварин залишалася на протязі усього експерименту у межах фізіологічних коливань.

Гематологічні показники у тварин першої та другої груп у всі терміни дослідження також залишались у межах фізіологічної норми. Загальна кількість лейкоцитів, а також кількість еозинофілів, базофілів та інших видів лейкоцитів залишалася без суттєвих змін у порівнянні з початковими даними. Реакція специфічної агломерації лейкоцитів була негативною у всіх дослідних тварин.

Отримані дані свідчать про те, що аерозоль з ФГПП не викликає сенсибілізації морських свинок, отже не володіє алергізуючою дією.

Таблиця 2

Показники периферичної крові щурів після введення препарату внутрішньоочеревинно у дозі 200 мг/кг

Групи тварин	Кількість щурів	Еритроцити $\times 10^3$	Лейкоцити	Лейкоцитарна формула				
				еозин.	пал.	сегм.	лімф.	м
Контроль, 5 доба	5	6778±37	17300±1430					
Контроль, 7 доба	5	6730±49	18220±1570	1	3	40	49	5
Дослід, 5 доба	5	6340±57	18400±1700					
Дослід, 7 доба	5	6180±34	17700±1610	2	1	40	46	6

При дослідженні гострої токсичності було встановлено, що зміни кількості еритроцитів і лейкоцитів у периферичній крові тварин після введення препарату, як і зміни у співвідношенні фракцій лейкоцитів, не виходять за межі індивідуальних коливань і не перебільшують величини середньої помилки. Дані наведені у табл. 2.

Протягом експерименту у тварин жодних відхилень у стані здоров'я не спостерігалось. З боку ділянки шкіри, на якій було нанесено препарат, не спостерігалось випадіння волоссяного покриву, явищ ороговіння, лущення поверхневих шарів епідермісу та змін трофіки.

Після завершення експерименту тварин було забито, а ділянку шкіри та внутрішні органи досліджували патоморфологічно та патогістологічно.

Встановлено, що тривале нашкірне застосування аерозолу не викликає будь-яких патологічних змін у печінці, нирках, міокарді, легенях, селезінці, підшлунковій залозі, наднирниках.

Таким чином, експериментальною оцінкою біологічних властивостей аерозолу при дослідженні гострої та хронічної токсичності доведено, що препарат є відносно безпечним.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені можливі алергізуюча та місцево-подразнююча дія аерозолу з ФГПП, а також його гостра та хронічна токсичність.

2. Встановлено відсутність алергізуючої, місцево-подразнюючої дії та гострої і хронічної токсичності.

3. Експериментальною оцінкою біологічних властивостей доведено, що препарат є відносно безпечним і біологічно нешкідливим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мороз В.А. // *Променева діагностика, променева терапія*. — 2000. — №1. — С. 60-62.
2. *Протоколи променевої терапії: Протираковий дослідницький Центр Британської Колумбії, Канада*. — Х., 2003. — 198 с.
3. Стариков И.С. // *Международ. мед. журн.* — 2005. — Т. 6, №1. — С. 76-79.
4. Biezenski J.J // *J. Lipid Res.* — 2005. — Vol. 8. — P. 409-410.
5. James I., Stark // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 4, №3. — P. 243-247.
6. Morgan G.W., Breit S.N. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31, №2. — P. 361-369.
7. Niewald M., Feldmann U., Feiden W. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 41, №3. — P. 681-688.
8. Ouriemeni E.M., Bouzon I., Vergnauol I.M. // *Int. J. Pharm.* — 1995. — №1. — P. 231-240.
9. Sitton E. // *Oncol. Nurs. Forum.* — 2003. — Vol. 19, №5. — P. 801-807.
10. Wallner K., Harrison L. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32, №2. — P. 465-471.

УДК 615.26:615.451.35:638.135

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗВРЕДНОСТИ АЭРОЗОЛЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ

И.В.Андреева, А.И.Тихонов

Проведены исследования местнораздражающего, аллергизирующего действия и острой, а также хронической токсичности аэрозоля с ФГПП. Экспериментальной оценкой биологических свойств аэрозоля при исследовании местнораздражающего, аллергизирующего действия и острой и хронической токсичности доказано, что препарат является безвредным и относительно безопасным.

UDC 615.26:615.451.35:638.135

STUDY OF BIOLOGICAL HARMLESSNESS OF AEROSOL USED IN MEDICINAL RADIOLOGY

I.V.Andreeva, A.I.Tikhonov

The research of the local irritating, allergic action, acute and chronic toxicity of the aerosol with FHPP have been conducted. The medicine has been proven to be harmless and relatively safe by the experimental estimation of biological properties of the aerosol when studying its locally irritating, allergic action, acute and chronic toxic toxicity.

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

УДК 547.831.9:577.15/.17

ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ ГІДРОХЛОРИДІВ N-R-АМІДІВ 1-АЛІЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.О.Давиденко

Інститут хімічних технологій східноукраїнського національного університету ім. Володимира Даля
Національний фармацевтичний університет
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Проведені фармакологічні випробовування серії гідрохлоридів N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти, які експериментально підтвердили дані попереднього математичного прогнозу щодо можливої наявності у таких сполук антигіпоксичних властивостей.

Попередній розрахунковий скринінг, проведений нами за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [6, 8] для N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти, показав можливість створення на їх основі антагоністів опіоїдних рецепторів. Щоправда, ймовірність появи даного виду активності (p_a) виявилася невисокою і в частках одиниці склала всього лише 0,433. Разом з тим, подальші фармакологічні дослідження не тільки підтвердили зроблений прогноз [4], а й дозволили виявити речовини, які за специфічною активністю навіть перевищували відомий лікарський препарат “Налоксон” [2]. Враховуючи цю обставину, є доцільною експериментальна перевірка також і антигіпоксичних властивостей означених вище сполук, оскільки згідно з прогнозом ймовірність появи саме цього виду біологічної дії для них дещо вища і складає вже 0,475.

Антигіпоксичну активність водорозчинних гідрохлоридів N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти загальної формули 1 вивчали на моделі гострої гемічної гіпоксії [3], викликаній метгемоглобін-утворювачами (див. експериментальну частину) (схема).

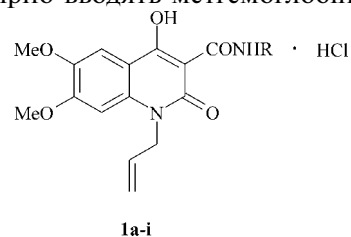
Аналіз наведених у таблиці експериментальних даних свідчить про те, що зроблений нами комп'ютерний прогноз цілком виправдався. Більшості досліджуваних речовин дійсно притаманна антигіпоксична дія, яка визначається в значній мірі будовою амідного залишку. І хоча сила біологічного ефекту виявилася невисокою — жодна зі сполук не перевищує за активністю препарат порівняння мексидол, який в аналогічних умовах вдвічі подовжує тривалість життя піддослідних

тварин порівняно з контрольною групою, є всі підстави стверджувати про доцільність віртуальних скринінгових досліджень. Таке тестування дає корисну попередню інформацію щодо можливих видів фармакологічної дії тієї чи іншої речовини, не займаючи при цьому багато часу і не потребуючи серйозних фінансових затрат (принаймні з використанням вільно доступної у мережі Інтернет програми PASS). Однак не слід забувати, що практична користь від розрахункового скринінгу у повній мірі може реалізуватися тільки після реальних біологічних випробовувань.

Експериментальна частина

Методики синтезу та спектральні характеристики гідрохлоридів N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти (1a-i) наведені у роботі [4].

Методика вивчення антигіпоксичної активності на моделі гострої гемічної гіпоксії, викликаній метгемоглобін-утворювачами. Для моделювання даного типу гіпоксії найбільш часто використовують нітрит натрію, який пригнічує тканинне дихання. Введення цієї речовини мишам в дозі 200-225 мг/кг викликає загибель усіх тварин через 25-30 хв. Випробовування кожної сполуки проведені на 6 білих нелінійних мишах вагою 20 г. Досліджувані речовини 1a-i та препарат порівняння — мексидол [1, 7, 9, 10] вводять мишам внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг (ефективна доза мексидолу) у вигляді стерильних водних розчинів. Контрольна група тварин одержувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Через 1 год всім піддослідним тваринам підшкірно вводять метгемоглобін-утворювач



Схема

Таблиця

Антигіпоксична активність N-R-амідів 1a-i та мексидолу на моделі гострої гемічної гіпоксії

Сполука	R	Антигіпоксична активність	
		тривалість життя піддослідних тварин, хв	%
1a	2-диметиламіноетил	47,3±0,71	158
1б	2-етиламіноетил	32,2±0,48	107
1в	2-(2-гідроксіетиламіно)-етил	31,2±0,93	104
1г	2-діетиламіноетил	30,2±0,84	100
1д	3-диметиламінопропіл	37,3±0,42	124
1е	3-діетиламінопропіл	50,8±0,60	169
1ж	1-етилпіролідін-2-ілметил	41,3±0,42	138
1з	2-морфолін-4-ілетил	37,7±0,66	126
1и	3-морфолін-4-ілпропіл	43,2±0,87	144
1і	3-піперидин-1-ілпропіл	48,5±0,43	162
Мексидол	—	60,8±3,16	203
Контроль	—	30,0±1,63	100

(натрію нітрит) у дозі 200 мг/кг, після чого ведуть спостереження за тривалістю їхнього життя порівняно з контролем та дією еталонного препарату.

ВИСНОВКИ

1. Проведено експериментальне вивчення антигіпоксичних властивостей гідрохлоридів N-R-

амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

2. Показано високий рівень відповідності результатів реальних фармакологічних випробовувань даним попередньо проведеного за програмою PASS віртуального скринінгу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2008. — С. 733.
2. Пат. 85989 Україна, МПК С 07 D 215/20, А 61Р 25/30. Гідрохлориди алкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідро-хінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють властивості антагоністів опіоїдних рецепторів / І.В.Українець, Л.В.Сидоренко, О.О.Давиденко та ін. — № а200808779. — Заявл.: 03.07.2008. Опубл.: 10.03.2009. — Бюл. №5. — 5 с.
3. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Наука, 2000. — С. 117-119.
4. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Давиденко А.А., Ярош А.К. // Хімія гетероцикл. соед. — 2010. — №4. — С. 560-568.
5. Artamoshina N.E., Belaya O.L., Radzevich A.E. et al. // Klin. Med. — 2009. — Vol. 87, №11. — P. 25-29.
6. Filimonov D.A., Poroikov V.V. PASS: Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Us. — Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1996. — P. 47-56.
7. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Tsybina T.A., Chernobaeva G.N. // Bull. Exp. Biol. Med. — 2009. — Vol. 148, №4. — P. 587-591.
8. Poroikov V., Filimonov D. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. Rational Approaches to Drug Design / Eds. H.-D.Holtje, W.Sippl. — Barcelona: Prous Science, 2001. — P. 403-407.
9. Svedentsov E.P., Stepanova E.S., Tumanova T.V. et al. // Bull. Exp. Biol. Med. — 2007. — Vol. 144, №4. — P. 563-565.
10. Volchegorsky I.A., Mester K.M. // Exp. Klin. Farmakol. — 2010. — Vol. 73, №1. — P. 33-39.

УДК 547.831.9:577.15/17

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ N-R-АМИДОВ 1-АЛЛИЛ-4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.В.Моспанова, И.В.Українець, А.А.Давиденко

Проведены фармакологические испытания серии гидрохлоридов N-R-амидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигидрохінолін-3-карбонової кислоти, которые экспериментально подтвердили данные предварительного математического прогноза о возможном наличии у таких соединений антигіпоксических свойств.

UDC 547.831.9:577.15/17

THE STUDY OF THE ANTIHYPoxic ACTION OF 1-ALLYL-4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES HYDROCHLORIDES

Ye.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, A.A.Davidenko

The pharmacological research of series of 1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid N-R-amides hydrochlorides has been carried out. It allows to confirm experimentally the data of the preliminary mathematical prognosis about the possible antihypoxic properties of these compounds.

VII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

15-17 вересня 2010 року

Організатори з'їзду:

- Міністерство охорони здоров'я України
- Міністерство освіти і науки України
- Національна академія наук України
- Академія медичних наук України
- Фармацевтична асоціація України
- Харківська обласна державна адміністрація
- Харківська обласна рада
- Харківська міська рада
- Національний фармацевтичний університет
- Громадська організація “Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників”

Шановні колеги!

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі **VII Національного з'їзду фармацевтів України**, який відбудеться **15-17 вересня 2010 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (реєстраційне посвідчення №339 від 30 червня 2009 р.).

У рамках з'їзду буде проведена **науково-практична конференція “Фармація України. Погляд у майбутнє”**.

Мета з'їзду: підведення підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр., прийняття Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

Робочі мови з'їзду: українська, російська, англійська.

Делегати з'їзду обираються на регіональних конференціях згідно з положенням і квотами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Фармацевтичною асоціацією України. Конференції щодо вибору делегатів проводяться до 19 квітня 2010 року регіональними інспекціями з контролю якості лікарських засобів та регіональними асоціаціями фармацевтичних працівників.

ОРІЄНТОВНА ПРОГРАМА З'ЇЗДУ:

15 вересня 2010 року — відкриття VII Національного з'їзду фармацевтів України та пленарне засідання з обговорення концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр. і Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

16 вересня 2010 року — пленарні засідання з'їзду.

17 вересня 2010 року — науково-практична конференція “Фармація України. Погляд у майбутнє”.

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ВНЕСОК ЗА УЧАСТЬ У VII НАЦІОНАЛЬНОМУ З'ЇЗДІ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

Організаційний внесок для одного делегата складає 1970 грн (у тому числі ПДВ 328 грн 33 коп.).

Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання.

Особи, які не є делегатами з'їзду, можуть взяти участь у його роботі (без права голосування) за умови сплати організаційного внеску у розмірі 1970 грн (у тому числі ПДВ 328 грн 33 коп.). Їм гарантується участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

Організаційний внесок гарантує:

- участь у пленарних засіданнях і науково-практичній конференції;
- одержання інформаційних і робочих матеріалів з'їзду;
- одержання делегатського кейса;
- одержання ексклюзивних видань, підготовлених до VII Національного з'їзду фармацевтів України;
- присутність на концертній програмі;
- участь у фуршетах під час роботи з'їзду;
- одержання сертифіката учасника з'їзду;
- участь в екскурсійній програмі;
- транспортні послуги.

Для участі тільки у науково-практичній конференції “Фармація України. Погляд у майбутнє” організаційний внесок для одного учасника складає 400 грн (у тому числі ПДВ 66 грн 67 коп.), який гарантує одержання інформаційних і робочих матеріалів VII Національного з’їзду фармацевтів України, участь у роботі секційних засідань, одержання сертифіката учасника науково-практичної конференції.

НАПРЯМКИ РОБОТИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Спрямований синтез біологічно активних речовин і створення на їх основі лікарських субстанцій.
- Фармацевтичний, фізичний та хіміко-токсикологічний аналіз.
- Нанотехнології у фармації.
- Сучасні методи дослідження рослинної лікарської сировини, проблеми створення та стандартизації фітопрепаратів.
- Актуальні проблеми сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури.
- Апітерапія.
- Створення гомеопатичних лікарських засобів.
- Розробка складу та технології ветеринарних засобів.
- Біофармація.
- Сьогодення та майбутнє фармацевтичної промисловості України. Сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів. Біотехнологія у фармації.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів.
- Клінічні випробування лікарських засобів в Україні.
- Фармацевтична опіка з позиції доказової медицини. Роль клінічного провізора у сучасних умовах фармацевтичного ринку.
- Виробник — дистриб’ютор — аптека: трансформація та нова економічна взаємодія.
- Маркетинг, менеджмент і фармакоекономіка на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів.
- Фармацевтичне право, судова фармація та доказова фармація в системі правовідносин.
- Управління якістю у галузі створення, виробництва та обігу лікарських засобів.
- Розвиток фармацевтичної освіти в Україні та упровадження положень Болонської декларації у навчальний процес.
- Інформаційні технології у фармації. Дослідження взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною.

ПУБЛІКАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ

Матеріали науково-практичної конференції будуть опубліковані у збірнику матеріалів VII Національного з’їзду фармацевтів України.

Текст повідомлення (одна повна або дві повні сторінки) друкується на аркуші формату А4 (ширина полів: ліве, праве, верхнє — по 2 см, нижнє — 3 см); шрифт Times New Roman, розмір — 12; інтервал — 1,1.

Прохання дотримуватися наведеної структури:

- зверху по центру без відступу першого рядка:
 - **НАЗВА ПОВІДОМЛЕННЯ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ** (жирним шрифтом);
- прізвище та ініціали авторів;
- назва організації/наукової установи;
- через рядок друкується основний текст повідомлення (відступ першого рядка 1,25 см; вирівнювання по ширині, автоматичне розставляння переносів).

Усі матеріали подаються у 2-х примірниках і супроводжуються направленням від організації, в якій виконано роботу, експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію, та копією квитанції про оплату публікації матеріалів (або участі у з’їзді чи конференції). Другий примірник підписується всіма авторами.

До друкованого варіанту матеріалів додається електронна копія — файл, виконаний у редакторі MS Word з розширенням RTF. Кожне повідомлення оформляється у вигляді окремого файлу, названого за прізвищем першого автора (якщо автор подає більше однієї роботи, до прізвища додається її порядковий номер). Файли слід надсилати разом з паперовим варіантом або електронною поштою доданим файлом, обов’язково вказуючи у темі повідомлення “Тези”.

Оплата за публікацію однієї сторінки матеріалів складає 48 грн (у тому числі ПДВ 8 грн).

Особи, які сплатили організаційний внесок за участь у з’їзді або науковій конференції, звільняються від оплати за публікацію матеріалів.

Матеріали надсилати не пізніше 31 травня 2010 р. за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, науковий відділ НФаУ, контактний телефон/факс: (057) 706-30-71, e-mail: nauka@ukrfa.kharkov.ua (обов'язково вказувати у темі повідомлення "Тези").

Матеріали, оформлені з порушенням вищезазначених вимог, розглядатися та публікуватися не будуть!!!

До уваги учасників!

Фінансові зобов'язання з організації та проведення VII Національного з'їзду фармацевтів України покладені на громадську організацію "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників".

Банківські реквізити для оплати:

- за участь у з'їзді;
- за участь у конференції;
- за публікацію матеріалів:
р/р 26001257500011 у АКБ "Базис"
МФО 351760, код 33481466

Одержувач:

Громадська організація "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників"

Призначення платежу:

- організаційний внесок на проведення з'їзду;
- організаційний внесок на проведення конференції;
- за публікацію матеріалів.

При сплаті обов'язково вказувати "у тому числі ПДВ"

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОНСОРІВ

З питань надання благодійної допомоги звертатися до відповідального секретаря VII Національного з'їзду фармацевтів України.

Гарантії спонсорам:

- можливість розповсюдження рекламної продукції фірми разом з інформаційними та робочими матеріалами з'їзду;
- розміщення логотипу спонсора на банерах та в усіх виданнях VII Національного з'їзду фармацевтів України;
- можливість організації науково-практичних семінарів та лекцій;
- участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

ОРГКОМІТЕТ VII НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, відповідальний секретар оргкомітету VII Національного з'їзду фармацевтів України Котвіцька Алла Анатоліївна.

тел.: +38 (057) 758-82-01

тел./факс: +38 (057) 758-82-02

E-mail з'їзду: pharmcongress@ukr.net

ЗМІСТ

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	3
ТЕРМОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕТЕРИНАРНИХ ПАЛИЧОК “АНТИСЕПТ-АПІ” О.О.Ковальова, О.І.Тихонов	3
ОТРИМАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ ЦИТОСТАТИКІВ ЗА ТЕХНОЛОГІЄЮ “ХІМІЧНОГО ГРАДІЄНТА” А.В.Стадніченко, Ю.М.Краснопольський, Ю.І.Губін, С.М.Коваленко	6
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕТОДУ ЗАМОРОЖУВАННЯ І ТЕХНІКИ СУБЛІМАЦІЇ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКІВ КАВУНА Л.В.Соколова, С.О.Тихонова	10
ФІЗИЧНІ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУБСТАНЦІЇ ОРНІДАЗОЛУ Л.О.Бобрицька, Д.І.Дмитрієвський, М.І.Гончаров	13
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КІЛЬКОСТІ МАТРИЧНОЇ НАСТОЙКИ ПРОПОЛІСУ У СКЛАДІ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАЗІ З МЕТОЮ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ О.І.Тихонов, Н.А.Чорна, Т.В.Жукова	16
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ПЛИННОСТІ ДЛЯ СУБСТАНЦІЙ НА ОСНОВІ ДЕЯКИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ КРУПНОЇ ДИСПЕРСНОСТІ С.В.Спиридонов	19
ОБГРУНТУВАННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ КАРБОМЕРА У СКЛАДІ ГЕЛЮ “АЛЬГОЗАН” Д.С.Пуляев, І.В.Ковалевська, В.І.Чуєшов	22
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	26
ПОШУК НЕЙРОТРОПНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У РЯДУ 2-(2,8-ДИМЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛОКСІ)АЦЕТАМІДІВ В.О.Зубков, І.С.Гриценко, І.М.Подольський, Б.А.Самура, В.О.Ніколаєв	26
КІНЕТИЧНЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФАЛЕКСИНУ ЗА ПРОДУКТОМ РЕАКЦІЙ ПЕРОКСОКИСЛОТНОГО ОКИСНЕННЯ ТА ПЕРГІДРОЛІЗУ М.Є.Блажеевський, Ю.Ю.Лабузова	30
КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ПОРОШКІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ, ЯКІ МІСТЯТЬ КИСЛОТУ АСКОРБІНОВУ О.А.Євтіфеева, О.А.Здорик, В.А.Георгіянц, К.Л.Косяченко	34
РОЗРОБКА МЕТОДУ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ 2-ДІЕТИЛАМІНОЕТИЛАМІДУ 2-ГІДРОКСИ-9-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ПІРИДО[1,2-а]ПІРИМІДИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ Н.Л.Березнякова, Л.О.Петрушова, І.В.Українець, Г.П.Петюнін, Т.В.Алексеева	38
АМІНОКИСЛОТНИЙ І МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ ТА ЛУШПИННЯ ПЛОДІВ ГЛЕДИЧІЇ ЗВИЧАЙНОЇ М.А.Дученко, О.В.Демешко, С.В.Ковальов, В.М.Ковальов	42
ВИВЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО СКЛАДУ <i>AVENA SATIVA L.</i> О.В.Бурцева, І.І.Тернінко	46
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА СТАНДАРТИЗАЦІЯ СЛАНІ ЛАМІНАРІЇ І.М.Владимирова, Л.М.Сіра	49
ІЗОЛЮВАННЯ ДЕЯКИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ ХЛОРОФОРМУ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина	53
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	57
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЗБАЛАНСОВАНОЇ СИСТЕМИ ПОКАЗНИКІВ НА БАЗІ АПТЕЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА О.В.Тутутченко, І.В.Пестун, Н.В.Сотнікова, З.М.Мнушко	57
ОЦІНКИ ВЗАЄМОЗАМІННОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЇХ ДЕРЖАВНІЙ РЕЄСТРАЦІЇ К.С.Давидова, І.Є.Шохін, Г.В.Раменська, В.Г.Кукес	61
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	64
ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ І.А.Зупанець, О.Є.Грінцова	64

РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ 2-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛАМИДА 2-ГИДРОКСИ-9-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-а] ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ Н.Л.Березнякова, Л.А.Петрушова, И.В.Украинец, Г.П.Петюнин, Т.В.Алексеева	38	DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF 2-HYDROXY-9-METHYL-4-OXO- 4H-PYRIDO[1,2-a]PYRIMIDINE-3-CARBOXYLIC ACID 2-DIETHYLAMINOETHYLAMIDE N.L.Bereznyakova, L.A.Petrushova, I.V.Ukrainets, G.P.Petyunin, T.V.Alexeeva	38
АМИНОКИСЛОТНЫЙ И МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ И СТВОРОК ПЛОДОВ ГЛЕДИЧИИ ОБЫКНОВЕННОЙ М.А.Дученко, О.В.Демешко, С.В.Ковалев, В.Н.Ковалев	42	THE AMINO ACID AND MINERAL COMPOSITION OF LEAVES AND LEAF FRUIT OF GLEDITSIA M.A.Duchenko, O.V.Demeshko, S.V.Kovalyov, V.M.Kovalyov	42
ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО СОСТАВА <i>AVENA SATIVA L.</i> Е.В.Бурцева, И.И.Тернинко	46	THE STUDY OF THE POLYSACCHARIDE COMPOSITION OF <i>AVENA SATIVA L.</i> O.V.Burtseva, I.I.Terninko	46
МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЛОЕВИЩА ЛАМИНАРИИ И.Н.Владимирова, Л.М.Серая	49	THE MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STANDARDIZATION OF LAMINARIA THALLI I.M.Vladimirova, L.M.Sira	49
ИЗОЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА С ПОМОЩЬЮ ХЛОРОФОРМА С.В.Баюрка, С.А.Карпушина	53	ISOLATION OF SOME ANTIDEPRESSANTS FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL WITH CHLOROFORM S.V.Bayurka, S.A.Karpushina	53
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СБАЛАНСИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА БАЗЕ АПТЕЧНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ Е.В.Тутутченко, И.В.Пестун, Н.В.Сотникова, З.Н.Мнушко	57	ESTIMATION OF THE BALANCED SCORECARD SYSTEM EFFICIENCY IN PHARMACY O.V.Tututchenko, I.V.Pestun, N.V.Sotnikova, Z.M.Mnushko	57
ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ К.С.Давыдова, И.Е.Шохин, Г.В.Раменская, В.Г.Кукес	61	EVALUATION OF MULTISOURCE DRUGS INTERCHANGEABILITY FOR THEIR STATE REGISTRATION K.S.Davydova, I.Ye.Shokhin, G.V.Ramenskaya, V.G.Kukes	61
ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА И.А.Зупанец, О.Е.Гринцова	64	THE INFLUENCE OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON THE LIPID PEROXIDATION IN THE TERMS OF EXPERIMENTAL ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA I.A.Zupanets, O.E.Grintsova	64
ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕВАМИЗОЛА В.В.Козарь, Ф.Г.Яременко	68	THE STUDY OF IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF LEVAMISOL DERIVATIVES V.V.Kozar, F.G.Yaremenko	68
ЭФФЕКТ ДОПОЛНЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМЕН ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ДИСТРОФИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В.А.Туляков	71	THE EFFECT OF ADDITION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL BY SODIUM DICLOFENAC ON THE GLYCOSAMINOGLYCANS METABOLISM WHILE CORRECTING THE CONNECTIVE TISSUE DYSTROPHY V.O.Tulyakov	71
ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗВРЕДНОСТИ АЭРОЗОЛЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ И.В.Андреева, А.И.Тихонов	74	STUDY OF BIOLOGICAL HARMLESSNESS OF AEROSOL USED IN MEDICINAL RADIOLOGY I.V.Andreeva, A.I.Tikhonov	74
ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ N-R-АМИДОВ 1-АЛЛИЛ- 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ Е.В.Моспанова, И.В.Украинец, А.А.Давиденко	77	THE STUDY OF THE ANTIHYPoxic ACTION OF 1-ALLYL-4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO- 1,2-DIHYD-ROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES HYDROCHLORIDES Ye.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, A.A.Davidenko	77

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

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

Підписано до друку 25.05.2010 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білінська.

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ ЛЕВАМІЗОЛУ В.В.Козар, Ф.Г.Яременко	68
ЕФЕКТ ДОПОВНЕННЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМІН ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ ДИСТРОФІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В.О.Туляков	71
ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ АЕРОЗОЛЮ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У МЕДИЧНІЙ РАДІОЛОГІЇ І.В.Андрєєва, О.І.Тихонов	74
ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ ГІДРОХЛОРИДІВ N-R-АМІДІВ 1-АЛІЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.О.Давиденко	77
VII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ. Інформаційне повідомлення.	79

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЛОЧЕК "АНТИСЕПТ-АПИ" О.А.Ковалева, А.И.Тихонов	3
ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ЦИТОСТАТИКОВ ПО ТЕХНОЛОГИИ "ХИМИЧЕСКОГО ГРАДИЕНТА" А.В.Стадниченко, Ю.М.Краснопольский, Ю.И.Губин, С.Н.Коваленко	6
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТОДА ЗАМОРОЗКИ И ТЕХНИКИ СУБЛИМАЦИИ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКОВ АРБУЗА Л.В.Соколова, С.А.Тихонова	10
ФИЗИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ОРНИДАЗОЛА Л.А.Бобрицкая, Д.И.Дмитриевский, Н.И.Гончаров	13
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КОЛИЧЕСТВА МАТРИЧНОЙ НАСТОЙКИ ПРОПОЛИСА В СОСТАВЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАЗИ С ЦЕЛЬЮ ОБЕСПЕЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА А.И.Тихонов, Н.А.Черная, Т.В.Жукова	16
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫПУЧЕСТИ ДЛЯ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ КРУПНОЙ ДИСПЕРСНОСТИ С.В.Спиридонов	19
ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАРБОМЕРА В СОСТАВЕ ГЕЛЯ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ "АЛЬГОЗАН" Д.С.Пуляев, И.В.Ковалевская, В.И.Чуешов	22
ПОИСК НЕЙРОТРОПНО АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ 2-(2,8-ДИМЕТИЛХИНОЛИН-4-ИЛОКСИ) АЦЕТАМИДОВ В.А.Зубков, И.С.Гриценко, И.Н.Подольский, Б.А.Самура, В.А.Николаев	26
КИНЕТИЧЕСКОЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕФАЛЕКСИНА ПО ПРОДУКТУ РЕАКЦИИ ПЕРОКСОКИСЛОТНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ПЕРГИДРОЛИЗА Н.Е.Блажеевский, Ю.Ю.Лабузова	30
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ КИСЛОТУ АСКОРБИНОВУЮ О.А.Евтифеева, А.А.Здорик, В.А.Георгиянц, К.Л.Косяченко	34

CONTENTS

THERMOGRAPHIC ANALYSIS OF STICKS "ANTISEPT-API" O.A.Kovalyova, A.I.Tikhonov	3
PREPARATION OF CYTOSTATICS IN LIPOSOMAL FORMS BY "CHEMICAL GRADIENT" TECHNOLOG YA.V.Stadnichenko, Yu.M.Krasnopol'skiy, Yu.I.Gubin, S.M.Kovalenko	6
THE INFLUENCE OF THE FREEZING METHOD AND SUBLIMATION ON THE PHARMACOTECHNOLOGICAL PROPERTIES OF POWDERS FROM WATERMELON L.V.Sokolova, S.A.Tikhonova	10
PHYSIKAL, PHARMACEUTIKAL AND TECHNOLOGICAL RESEARCHES OF SUBSTANCE ORNIDAZOLE L.O.Bobritskaya, D.I.Dmitrievsky, M.I.Goncharov	13
THE SUBSTANTIATION OF THE CHOICE OF THE PROPOLIS MATRIX TINCTURE AMOUNT IN THE HOMOEOPATHIC OINTMENT COMPOSITION WITH THE PURPOSE OF PROVIDING THE DRUG ANTIBACTERIAL ACTION O.I.Tikhonov, N.A.Chorna, T.V.Zhukova	16
SUBSTANTIATION CHOICE OF DETERMINATION METHOD OF FLUIDITY FOR THE SUBSTANCES ON THE BASIS OF SOME SPECIES OF THE MEDICINAL FLOWER MATERIAL WITH COARSE-GRAINED STRUCTURE S.V.Spiridonov	19
SUBSTANTIATION OF THE CARBOMER CONCENTRATION IN THE COMPOSITION OF GEL UNDER THE CONDITIONAL NAME "ALGOZAN" D.S.Pulyaev, I.V.Kovalevskaya, V.I.Chueshov	22
SEARCH FOR NEUROTROPICALLY ACTIVE COMPOUNDS AMONG 2-(2,8-DIMETHYLQUINOLIN-4-YLOXY)ACETAMIDES V.O.Zubkov, I.S.Gritsenko, I.M.Podolsky, B.A.Samura, V.O.Nikolayev	26
KINETIC SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CEFALOXIN BY THE PRODUCT OF PEROXOACID OXIDATION AND PERHYDROLYSIS REACTIONS N.Ye.Blazheevskiy, Yu.Yu.Labuzova	30
THE QUALITY CONTROL OF POWDERS OF CHEMIST'S PREPARATION CONTAINING ASCORBIC ACID O.A.Evtifeyeva, O.A.Zdoryk, V.A.Georgiyants, K.L.Kosyachenko	34