

Вісник
ФАРМАЦІЇ

№ 3(67) 2011



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№3(67)2011

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

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

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

Редакційна рада:

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

У черговому випуску журналу представлені оригінальні роботи з технології лікарських препаратів, статті з синтезу та аналізу біологічно активних речовин, фітохімічні дослідження та результати хіміко-токсикологічного аналізу. Розглянута фармакологічна модель структури ціноутворення на лікарські засоби, проаналізовані проблеми валідаційних робіт на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Висвітлені деякі аспекти експериментальної фармакології.

Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №11 від 17.06.2011 р.)

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

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

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.262.1:615.454.124

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕМУЛЬГАТОРІВ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

І.О.Міщенко, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Для місцевої терапії запальних захворювань суглобів доцільна розробка комбінованої м'якої лікарської форми хондропротекторної дії на основі мазі-емульсії. Стабільність та реологічні властивості мазі-емульсії залежать від кількості та складу емульгаторів. Експериментально було визначено оптимальний склад допоміжних речовин та розраховано механічну стійкість мазі.

Остеоартроз (ОА) зустрічається у 10-12% населення Землі і відноситься до найпоширеніших захворювань. Кількість хворих на ОА зростає зі збільшенням віку: в 50 років кожен другий страждає на ОА, у віці 70 років і старше клінічні або рентгенологічні ознаки визначаються у 80-90% людей [1, 8]. Встановлено, що хворі з ОА в 4,5 рази частіше, ніж їх однолітки, що не страждають на це захворювання, висловлюють скарги на утруднення при виконанні своїх функціональних обов'язків, в 6 разів частіше зазнають труднощів при переміщенні вулицею. ОА не впливає на життєвий прогноз, проте патологія суглобів значно погіршує якість життя хворих і призводить до часткової або повної втрати працездатності.

На теперішній день ОА розглядається як гетерогенна група захворювань різної етіології, що мають однакові біологічні, морфологічні і клінічні результати, при яких до патологічного процесу залучається суглобовий хрящ, а також весь суглоб, включаючи субхондральну кістку, зв'язки, капсулу, синовіальну мембрану і періартикулярні м'язи [1, 10]. Розвиток при ОА системного прояву патологічного процесу із залученням усіх тканин суглоба — результат взаємодії механічних і біологічних чинників, що викликають порушення балансу між руйнуванням і синтезом матриксу суглобового хряща і субхондральної кістки [1, 7, 10, 13].

Функціональні властивості хряща мають здатність витримувати значний тиск і рівномірний

розподіл навантаження. Відновлення тканини після навантаження забезпечують глікозаміноглікани (ГАГ), що обмежують вміст води, а також протеоглікани і колаген II типу.

Для цілості хряща та збереження його функції необхідно, щоб відбувався постійний синтез ГАГ, протеогліканів і колагену в об'ємі, рівному кількості, що втрачається. Проте при ОА переважають катаболізм, руйнування компонентів матриксу, а синтетична активність виявляється недостатньою [2].

У теперішній час у фармакологічному лікуванні ОА виділяють два напрямки: швидке зменшення больового синдрому і запальних змін у суглобах; уповільнення руйнування компонентів хряща та прогресування хвороби [1, 3, 4].

Перший напрямок у лікуванні ОА здійснюється за допомогою симптоматичних засобів швидкої дії, що включають анагететики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), глюкокортикостероїди (ГКС) для внутрішньосуглобового введення при гонартрозі і явищах вторинного синовіту. Препаратами вибору для лікування ОА, як правило, є НПЗЗ. Результати багатьох досліджень по лікуванню ОА свідчать про доведений симптоматичний ефект НПЗЗ [1, 6].

Другим напрямком у лікуванні ОА є використання симптоматичних препаратів сповільненої дії, так званих хондропротекторів або структурномодифікуючих засобів. До цих препаратів відносяться глюкозамін, хондроїтин, діасереїн, сполуки авокадо та сої, що не омилуються, гіалуронова кислота.

Глюкозамін — природний метаболіт організму, який в певній концентрації повинен знаходитися в периферичній крові і в синовіальній рідині. Як наголошувалося вище, у осіб з обмінними захворюваннями суглобів порушується синтез глюкозаміну. Концентрація глюкозаміну в крові і в синовіальній рідині помітно знижується. У тепе-

рішній час існує тільки один спосіб поповнювати глюкозамін — одержувати його з лікарських препаратів.

Слід відмітити, що надмірне системне підвищення концентрації глюкозаміну небезпечно внаслідок того, що глюкозамін викликає значне збільшення руйнування інсулін-продукуючих клітин підшлункової залози, що сприяє розвитку цукрового діабету [12], а також впливає на коагуляцію крові.

Місцеве підвищення концентрації глюкозаміну більш безпечно і більш ефективно і може застосовуватися як комплексно разом з системним прийомом, так і індивідуально.

Те ж необхідно відзначити і для НПЗЗ. Як при тривалому, так і при короткочасному системному прийомі НПЗЗ можуть виявитися побічні ефекти. Побічні ефекти при пероральному прийомі НПЗЗ зустрічаються приблизно в 25% випадків. Особливо високий ризик побічних ефектів у осіб молодого віку, які складають більше 60% споживачів НПЗЗ. Необхідно також відзначити, що при багатьох захворюваннях, зокрема ОА, існує необхідність тривалого прийому препаратів. Тому останніми роками особлива увага надається проблемі безпечного вживання НПЗЗ.

Найважчі побічні дії при призначенні практично всіх НПЗЗ — порушення з боку шлунка, від легких диспептичних розладів до розвитку виразок і гастродуоденальних кровотеч.

При місцевому призначенні НПЗЗ створюються терапевтичні концентрації препарату в м'яких тканинах, безпосередньо під місцем нанесення, а в загальний кровотік поступають лише незначні його кількості, що дозволяє звести до мінімуму системні несприятливі ефекти. Місцева терапія відповідними лікарськими формами НПЗЗ (мазі, креми, гелі) є не тільки доповненням до препаратів, що системно призначаються, але і дозволяє зменшити їх кількість завдяки більшій біодоступності препарату у зоні запалення, а у ряді випадків взагалі обійтися без них. Місцеву терапію у ряді випадків можна розглядати як ефективну альтернативу особливо для пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень кістки [1, 7, 10-16].

Таким чином, розробка комбінованої лікарської форми на основі хондропротекторів та НПЗЗ для місцевої терапії є сучасною та актуальною.

Метою роботи було вивчення впливу природи і вмісту емульгаторів на реологічні властивості основи м'якої лікарської форми.

Матеріали та методи

Вивчення реологічних характеристик проводили на віскозиметрі Брукфільда DV-II+Pro (США) з використанням системи коаксіальних циліндрів.

Приготовлені зразки мазі вносили в спеціальну камеру об'ємом 8 мл, яка знаходиться в адаптері, підключеному до водяної циркуляційної бані віс-

козиметра Брукфільда DV-II-Pro. При вимірюванні показників використовувався шпindel SC4-21.

За допомогою приладу вимірюють наступні параметри: динамічну в'язкість η (мПа·с), напругу зсуву, швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або (с⁻¹).

Вимірювання проводили в широкому діапазоні температур, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2°C. Термостатування зразків здійснювалось за допомогою водяної циркуляційної бані віскозиметра. Дослідження проводили при різних температурах, що фіксуються датчиком, підключеним до камери зі зразком. Всі показники автоматично виводяться на дисплей прибору.

Ефективність методики швидкого визначення в'язкості полягала в наступному: наважку зразка (8,3 г) поміщали в камеру і занурювали шпindel SC4-21. Після цього змушували шпindel до обертання, починаючи з малих швидкостей деформації, фіксуючи показники віскозиметра. Далі будували реограми.

Результати та їх обговорення

При розробці складу лікарського препарату у вигляді м'якої лікарської форми з трансдермальним ефектом особливу увагу надавали вибору допоміжних речовин, які б дозволили одержати препарат, що має оптимальні технологічні властивості відповідно до вимог ДФУ [3-4]. Було вивчено ряд допоміжних речовин різної хімічної структури, що виконують певні функції та забезпечують його стабільність і споживчі якості. При цьому враховували фізико-хімічні і технологічні показники діючих речовин, їх стабільність у складі лікарського засобу, а також трансдермальну спрямованість дії препарату.

Всі допоміжні речовини, використані для розробки складу препарату під умовною назвою "Артифлекс Ультра", широко застосовуються у виробництві м'яких лікарських форм для зовнішнього використання, у тому числі водно-емульсійних мазей [3-4].

Мазі-емульсії типу О/В є типовими охолоджуючими мазями. Високий вміст водних розчинів діючих речовин надає цим мазям м'якість, еластичність, підтримує нормальний водний баланс шкіри. При нанесенні їх на поверхню шкіри вони діють заспокійливо, охолоджуюче, залежно від випаровування води. Охолоджуючі мазі показані при запальних процесах. Мазі емульсії типу О/В легко змиваються зі шкіри водою, не залишаючи на ній жирних плям, при нанесенні на шкіру вони утворюють щільний м'який шар, до якого не прилипає білизна і не забруднюється. Тримається на шкірі досить довго.

Емульсійні основи для мазей є концентрованими емульсіями як першого, так і другого роду, в яких вміст дисперсної фази інколи досягає 50-70% і більше. Через надлишок вільної поверхневої

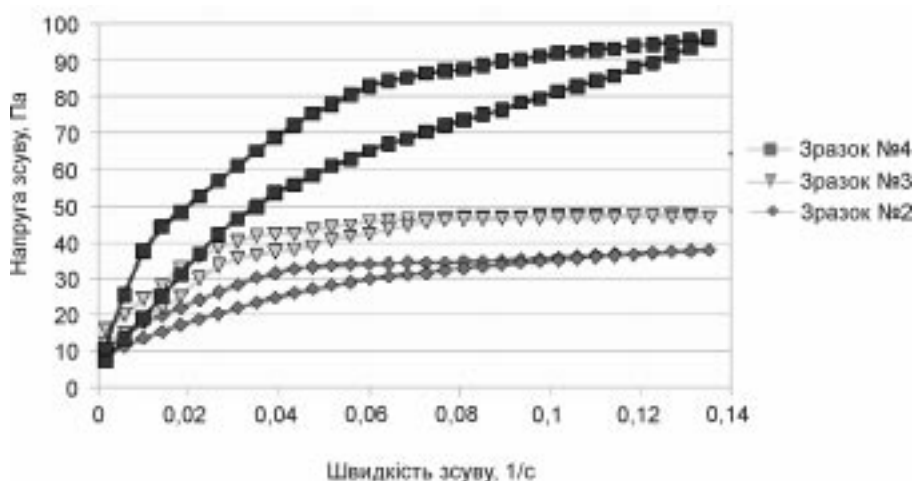


Рис. 1. Вплив емульгаторів на реологічні властивості мазі-емульсії.

енергії на міжфазній поверхні емульсійні основи нестійкі, тому для одержання стабільних композицій до їх складу вводять поверхнево-активні речовини, так звані емульгатори [3-4].

При виборі кількості емульгаторів у складі препарату, що розробляється, нашою метою було створення стабільної емульсійної системи і досягнення оптимальної структурної в'язкості і реологічних характеристик основи.

Для отримання емульсії як масляну фазу використовували ізопропілміристат і вазелінове масло. Обидва компоненти мають властивості, що сприяють покращенню якісних характеристик емульсії.

Вазелінове масло використовується як формуюча речовина, що сприяє пом'якшенню мазевої основи та надає захисну, пом'якшувальну дію, допомагає утримувати в шкірі вологу.

Ізопропілміристат відноситься до групи емоментів — речовин, які залишаються на поверхні шкіри, додають їй еластичності і м'якості, не залишають жирних плям.

В якості емульгаторів 1-го роду для створення мазі-емульсії використовували гліцеролу моностеарат і полісорбат 80.

Як емульгатори 2-го роду в препараті, що розробляється, був використаний спирт цетостеариловий і макрогону стеарат [6, 9, 12, 13].

Для отримання стабільних емульсійних систем з необхідними реопараметрами варіювали кількістю і співвідношенням емульгаторів (табл., рис. 1, 2).

Реологічні властивості м'якої лікарської форми досліджували на розроблених зразках мазі-емульсії з різним вмістом допоміжних речовин (табл.).

Система із вмістом спирту цетостеарилового — 4%, макрогону стеарату — 3% і гліцерину моностеарату — 2% була рідкою, а консистенція емульсії нестабільною, тому реологічні властивості зразка не досліджувалися.

З метою оцінки загущувальної спроможності досліджуваних полімерів проводили реологічні дослідження приготвлених зразків. Для об'єктивної оцінки отриманих емульсійних основ вивчали

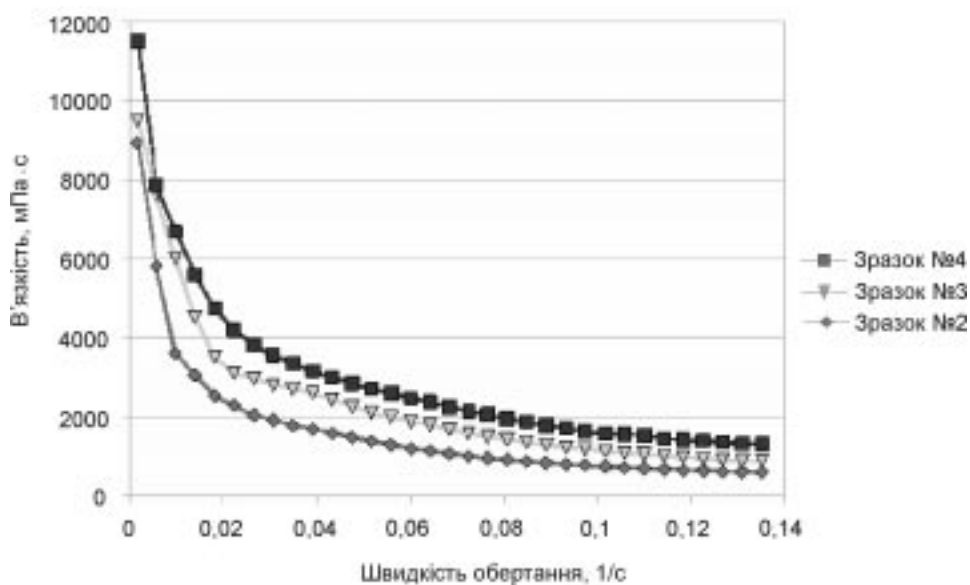


Рис. 2. Залежність в'язкості мазі-емульсії від швидкості обертання.

Таблиця
Залежність в'язкості мазі-емульсії
від кількості та складу емульгаторів

Зразок	Кількість емульгаторів	Значення в'язкості, мПа·с
1	спирт цетостеарилловий — 4% макроголу стеарат — 3% гліцерину моностеарат — 2%	Рідка, некремоподібна консистенція. В'язкість не досліджували
2	спирт цетостеарилловий — 5% макроголу стеарат — 4% гліцерину моностеарат — 3%	648
3	спирт цетостеарилловий — 6% макроголу стеарат — 5% гліцерину моностеарат — 4%	965
4	спирт цетостеарилловий — 6% макрогол стеарат — 5% гліцерину моностеарат — 4% полісорбат 80 — 1,5%	1400
5	спирт цетостеарилловий — 6,5% макрогол стеарат — 5,5% гліцерину моностеарат — 4,5% полісорбат 80 — 2,0%	1800

їх структурно-механічні властивості, що оцінювали рядом реологічних параметрів: граничною напругою зсуву (межі текучості), структурною в'язкістю, тиксотропністю. Встановлення даних реопараметрів емульсійних основ необхідне при виборі виробничого обладнання, використаного в технологічних процесах (диспергування, гомогенізації та ін.). Дослідження проводили відразу після приготування емульсійних основ [3, 4, 5].

Першим етапом було вивчення залежності структурної в'язкості мазевої основи обраних емульгаторів від їх концентрації (рис. 1).

Збільшення вмісту допоміжних речовин емульгаторів на 1-2% (табл., зразки №2, 3) сприяє підвищенню в'язкості основи мазі-емульсії, але недостатнє для отримання задовільних тиксотропних властивостей лікарської форми та її стабільності.

З практичної точки зору важливе значення має вивчення таких властивостей м'якої лікарської форми як намазуваність і екструзія з туб, що визначаються ступенем тиксотропності досліджуваних зразків.

Для підвищення в'язкості і створення стабільної консистенції мазі-емульсії до складу мазевої основи було введено полісорбат 80 в кількості 1,5% (табл., зразок №4). Зростання структурної в'язкості в даному складі дає задовільні результати (рис. 1, рис. 2).

Як видно з рис. 2, усі досліджувані емульсійні основи у досліджуваному діапазоні градієнтів швидкості мали псевдопластичний тип течії і характеризувалися наявністю нижньої границі текучості.

Необхідно відмітити, що усі зразки мали достатню тиксотропність, про що свідчать і значні площі петель гістерезису на реограмах, представлених на рис. 2.

Величина напруги зсуву досліджуваних зразків характеризує здатність мазі-емульсії чинити деякий опір при намазуванні, здатність видавлюватися з туб і дозаторів промислового устаткування.

Подальше зростання концентрації емульгаторів веде до зростання структурної в'язкості і може утруднювати фасування мазі в туби та екструзію з них, а також погіршує споживчі характеристики і викликає негативні відчуття при нанесенні на шкіру. Тому використання твіну-80 у концентрації понад 1,5% нераціональне.

Таким чином, на підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що досліджувані зразки мазі мають достатню тиксотропність, а це означає, що вони здатні розріджуватися при нанесенні на шкіру, добре намазуватися та придатні до екструзії з туб.

Із зразків №2, 3, 4, 5 оптимальну в'язкість і задовільні властивості реології має зразок №4, тому він і був обраний нами як остаточний склад допоміжних речовин емульгаторів основи препарату.

Для більш повного вивчення мазевих зразків нами був розрахований показник механічної стабільності (МС). Даний показник характеризує ступінь руйнування структури в процесі незворотної деформації. Відомо, що оптимальним значенням механічної стабільності є 1.

Значення механічної стабільності визначали як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2):

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2} = \frac{204}{206} = 0,99 \text{ (при } 20^\circ\text{C)}.$$

Як видно з отриманих даних, у розробленій мазі значення механічної стабільності було практично близьким до оптимального значення — 0,99, що дозволяє зробити висновок про незначну ступінь руйнування структурної сітки даної мазі-емульсії у процесі механічних дій та про наявність зворотних (тиксотропних) зв'язків. Ця здатність до відновлення структури має важливе значення у виробництві м'яких ліків, так як свідчить про можливість витримувати механічні впливи у процесі гомогенізації, а також дозволяє прогнозувати стабільність при тривалому зберіганні.

ВИСНОВКИ

1. Проведеними дослідженнями встановлено вплив кількості та співвідношення допоміжних речовин емульгаторів на стабільність основи мазі-емульсії.

2. На підставі реологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад та

кількість допоміжних речовин емульгаторів запропонованої мазі, що становить:

- спирт цетостеариловий — 6%;
- макрогол стеарат — 5%;
- гліцерину моностеарат — 4%;
- полісорбат 80 — 1,5%.

3. Досліджено структурно-механічні властивості розробленої мазі-емульсії; доведено, що вона

є структурованою дисперсною системою з певними тиксотропними властивостями.

4. Розраховано механічну стабільність мазі, яка близька до оптимального значення — 0,99, що дозволяє зробити висновок про незначний ступінь руйнування структурної сітки даної мазі-емульсії у процесі механічних дій та про наявність зворотних (тиксотропних) зв'язків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. // Фарматека. — 2003. — №5. — С. 20-24.
2. Голубев Р., Кріштейн О. // Междунар. журн. мед. практики. — 2005. — №2. — С. 30-38.
3. Державна фармакопея України / ДП “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид. Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
4. Державна фармакопея України / ДП “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2004. — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
5. Перцев И.М., Гриценко И.С., Чуешов В.И. // Вісник фармації. — 2002. — №2 (30). — С. 3-6.
6. Трисветова О.Л. // Медичні новини. — 2006. — №10. — С. 23-27.
7. Akhter S.A., Barry B.W. // J. Pharma. Pharmacol. — 1984. — Vol. 27. — P. 3-9.
8. Dodge G.R., Jimenez S.A. // Osteoarthr. Cartil. — 2003. — Vol. 11. — P. 424-432.
9. Lardo R., Alvares-Soria M.A., Diez-Ortego J. et al. // Osteoarthr. Cartil. — 2003. — Vol. 11. — P. 290-298.
10. Nasonov E.L. // Consilium medicum. — 2001. — Vol. 3, №9. — P. 408-415.
11. Natio S.I., Nakamori S., Aqataquchi M. et al. // Int. J. Pharmaceuticals. — 1985. — Vol. 24. — P. 127-130.
12. NgGovern J.G., Jones D.S., Gorman S.P. // J. Pharm. and Pharmacol. — 1998. — №6. — P. 140-146.
13. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. // Lancet. — 2001. — Vol. 35. — P. 251-256.
14. Satiskumar Ramachandran, Shirlynn Chen, Frank Etzler // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1999. — Vol. 25, №2. — P. 153-161.
15. Welin-Berger R., Neelissen J., Bergenstahl B. // Europ. J. of Pharm. Sci. — 2001. — Vol. 14, №3. — P. 229-236.
16. Zupanets I.A., Drogovoz S.M., Bezdetko N.V. et al. // Farmakol. Toksikol. (USSR). — 1991. — Vol. 3, №4. — P. 61-64.

УДК 615.262.1:615.454.124

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭМУЛЬГАТОРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

И.А.Мищенко, А.И.Тихонов

Для местной терапии воспалительных заболеваний суставов целесообразна разработка комбинированной мягкой лекарственной формы хондропротекторного действия на основе мази-емульсии. Стабильность и реологические свойства мази-емульсии зависят от количества и состава эмульгаторов. Экспериментально определен оптимальный состав вспомогательных веществ и рассчитана механическая стойкость мази.

UDC 615.262.1:615.454.124

THE STUDY OF THE EFFECT OF EMULSIFIERS ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE COMBINED SOFT MEDICINAL FORM OF THE CHONDROPROTECTIVE ACTION

I.O.Mishchenko, O.I.Tikhonov

The development of the combined soft medicinal form of the chondroprotective action on the basis of an ointment-emulsion for local therapy of inflammatory diseases of joints is expedient. The stability and rheological properties of the ointment-emulsion depend on the amount and composition of emulsifiers. The optimum composition of auxiliary substances has been determined experimentally and mechanical resistance of the ointment has been calculated.

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

УДК 615.454.1: 615.262

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ КОМПЛЕКСНОГО ГЕЛЮ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Л.І.Вишневська, Н.М.Косяченко, О.І.Набока

Національний фармацевтичний університет

У результаті проведених досліджень обрано дві оптимальні гелеві основи (з ксантаном та карбомером). Ці гелі були стабільними та мали задовільні структурно-механічні, фізико-хімічні і споживчі показники протягом 6 місяців спостереження. Отримані у результаті роботи дані доводять, що зразки гелів на основі ксантану та карбомеру є структурованими системами, мають задовільні консистентні властивості, їх криві плинності повністю входять у межі реологічного оптимуму.

М'які лікарські засоби є складними системами, що містять основу-носії та активні компоненти. Оптимальна консистенція основи забезпечує необхідну швидкість і повноту вивільнення лікарських субстанцій, надає необхідну форму, комфортність при застосуванні та стабільність при зберіганні препарату. Тому одним із найважливіших етапів при створенні м'яких лікарських засобів є розробка основи та вивчення впливу на структурно-механічні, фізико-хімічні і технологічні властивості активних речовин [1, 4].

Метою нашого дослідження була розробка складів гелів на основі різних гелеутворювачів та вивчення впливу на структурно-механічні, фізико-хімічні і технологічні властивості гелевих основ обраних активних речовин: отрути гюрзи, камфори, саліцилової кислоти та ялицевої олії.

Матеріали та методи

Як об'єкти дослідження нами були використані гідроколоїди ксантан, гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ), карбомер марки Ultrez 10 [2, 10, 3], зразки гелевих основ з вищенаведеними гелеутворювачами, допоміжні речовини твін-80, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, гліцерин та активні речовини отрута гюрзи, камфора, саліцилова кислота, ялицева олія. Дослідження проводили при кімнатній температурі.

Дослідження реопоказників проводили на віскозиметрі обертового типу BROOKFIELD DV-II + PRO, шпіндель SC4-21 (США) із системою коаксіальних циліндрів. Коаксіальну геометрію віскозиметра складають циліндричний шпіндель і циліндрична камера, які забезпечують точний конт-

роль вимірювання реологічних параметрів неньютонівських рідин. Вимірювали такі параметри: структурну в'язкість η (мПа·с), напругу зсуву (Па) (H/m^2), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (c^{-1}). Застосовували таку методику: приблизно 8,0-8,5 г гелю поміщали у камеру, занурювали шпіндель SC4-21, якому надавали обертового руху, починаючи з малих швидкостей деформації, далі фіксували показники віскозиметра [3, 7, 12].

Для дослідження екструзійних властивостей за даними показників реологічних досліджень розраховували коефіцієнти динамічного розрідження (K_d) для препарату протягом терміну зберігання за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100\%}{\eta_{18,6}},$$

де: $\eta_{18,6}$ — в'язкість гелю при швидкості зсуву $18,6 \text{ c}^{-1}$; $\eta_{93,0}$ — в'язкість гелю при швидкості зсуву $93,0 \text{ c}^{-1}$ [9].

Для повного вивчення гелевих зразків нами були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1 [7, 9]. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) за формулою:

$$\text{МС} = \frac{\tau_1}{\tau_2}.$$

Для візуального вивчення форми та розміру частинок дослідних зразків отрути використовували біоломінесцентний мікроскоп "Люам-Р1" при збільшенні у 400 разів. Декілька кристалів отрути суспендували обраним солюбілізатором та наносили на предметно скло, потім рідину видаляли. Фотографії отримували та обробляли за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498) [12].

Результати та їх обговорення

Гелі, призначені для місцевого лікування запальних процесів, повинні виявляти помірну осмотичну активність, яка має сприяти зволоженню і пом'якшенню шкіри, поступовому вивільненню

Таблиця 1
Склад гелевих композицій

Назва компонента	Концентрація компонентів		
	№1	№2	№3
Отрута гюрзи	0,00176	0,00176	0,00176
Камфора	3,0	3,0	3,0
Саліцилова кислота	1,0	1,0	1,0
Ялицева олія	3,0	3,0	3,0
Карбомер* Ultrez 10	—	—	1,0
Ксантан	1,0	—	—
ГЕЦ	—	2,0	1,0
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія	1,0	1,0	1,0
Гліцерин	10,0	10,0	10,0
Консервант	0,5		
Вода очищена	До 100,0		

Примітка. * — даний гелеутворювач нейтралізували 10% розчином натрію гідроксиду до рН 6,0-6,5.

діючої субстанції, не викликати місцевопоздражуючої і алергезувальної дії, бути технологічними та доступними за ціною. Як носії для гелю, що розробляється, нами вивчені основи, які описані у літературі та широко застосовуються у виробництві, не викликають алергічних реакцій та сенсibilізації після нанесення на шкіру. Фізико-хімічні властивості будь-якої активної речовини, її концентрація, умови введення здатні впливати на стабільність розробленої основи [1, 9, 11].

Враховуючи те, що однією з діючих субстанцій засобу, який розробляється, є речовина з кислим значенням рН (саліцилова кислота), та виходячи з доступних патентних джерел, ми обрали для роботи гелеутворювачі ксантан і ГЕЦ, які мають високі значення структурної в'язкості у широкому інтервалі значень рН, а також масово використовуються у розробці засобів при кислих значеннях рН (від 2,5 і вище) [2, 10, 12, 13].

Також як об'єкт дослідження нами був обраний сучасний гелеутворювач карбомер марки Ultrez 10.

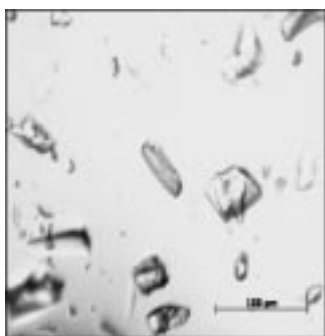


Рис. 1. Зовнішній вигляд отрути гюрзи у твіні-80 (через 30 хв).

Фірма-виробник “Lubrizon” (США) позиціонує цю марку карбомера як найменш токсичну. Перевагою даної марки є й те, що процес гелеутворення з карбомером Ultrez 10 відбувається протягом мінімального часу (5-10 хв) з утворенням стабільних гелевих основ [3].

Склад композицій наведено у табл. 1.

Концентрацію активних речовин було обрано за допомогою літературного пошуку та біологічних досліджень.

У результаті досліджених фізико-хімічних властивостей обраних субстанцій та допоміжних речовин активні речовини вводились у гелеві основи, як описано нижче.

Зразок №1 (основа з ксантаном). Ксантан є гелеутворювачем природного походження, процес його набухання у воді відбувається не менше 3 год. З метою скорочення часу на гелеутворення ксантан рекомендують гідратувати гідрофільним неводним розчинником, наприклад, гліцерином [10, 13]. Саліцилова кислота добре розчиняється в спирті, але так як до складу препарату ми ввели й отруту гюрзи, то з метою попередження можливої коагуляції білків вибрали гліцерин, у якому при 80°C добре розчиняється саліцилова кислота, а також при змішуванні ксантану з гліцерином та подальшим додаванням води відбувається утворення ксантанового гелю протягом 10-15 хв. Камфору розчиняли безпосередньо в ялицевій олії.

У гідрофільні гелі з метою розчинення гідрофобної речовини раціонально додавати солубілізатор у співвідношенні 1:1 [1, 9]. Нами були обрані два широко розповсюджених солубілізатори — твін-80 і ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія. Вони при перемішуванні з гідрофобними компонентами здатні утворювати прозорий слабков'язкий гомогенний комплекс.

Отруту гюрзи, враховуючи її гідрофобну природу, попередньо змішували із солубілізатором та додавали в розчин камфори з ялицевою олією.

Методом оптичної мікроскопії доведено, що отрута гюрзи краще розчинялася в ПЕГ-40 гідрогенізованій рициновій олії, ніж у твіні-80 (рис. 1, 2).

На підставі проведеного експерименту можна зробити висновок, що отруту гюрзи необхідно

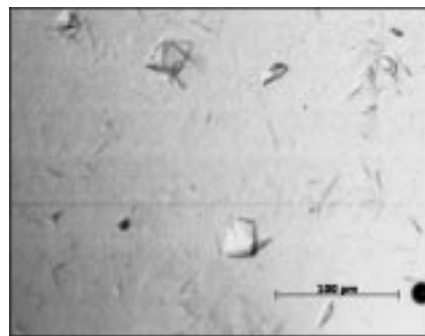


Рис. 2. Зовнішній вигляд отрути гюрзи у ПЕГ-40 гідрогенізованій рициновій олії (через 30 хв).

Таблиця 2

Вивчення стабільності зразків гідрогелів

Показник	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
Свіжоприготовані зразки			
Зовнішній вигляд	Непрозора однорідна гелеподібна маса світло-жовтого кольору	Непрозора однорідна гелеподібна маса	Непрозора однорідна гелеподібна маса
pH	3,09±0,01	4,25±0,04	4,12± 0,05
H*, мПа·с	2400	3200	4280
МС	1,19	1,85	1,01
K _d	73,6	65,4	69,5
Через 6 місяців			
Зовнішній вигляд	“-“	Синерезис	“-“
H*, мПа·с	2400	—	4280
МС	1,19	—	1,01
K _d	72,4	—	68,4

Примітка. * — дослідження проводили при 20 об/хв і 20°C.

змішати з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією та залишити у стані спокою протягом 30 хв до повної солюбілізації.

Отже, гель на ксантані готували таким чином: у половинній кількості гліцерину змочували ксантан та додавали всю кількість води очищеної. Потім при кімнатній температурі при повільних обертах (з метою запобігання утворення бульбашок повітря і руйнування гелевої структури) отримували водно-гліцериновий гель. При 80°C розчиняли в іншій частині гліцерину саліцилову кислоту. У ялицевій олії розчиняли камфору, паралельно в солюбілізаторі — отруту гюрзи, потім змішували обидва розчини. В гелеву основу при повільних обертах вводили розчини активних речовин. У результаті отримували непрозорий гель блідо-жовтого кольору.

Зразок №2 (основа з ГЕЦ): гелеву основу отримували так само, як у зразку №1. У результаті отримували білий непрозорий гель.

Зразок №3 (основа з карбомером). У воду очищену поміщали порошок карбополу на 10 хв, додавали нейтралізуючий агент натрію гідроксид 10% розчин, повільно перемішували до утворення прозорої гелевої маси. Потім вводили активні компоненти, які розчиняли так, як і в попередніх випадках.

У процесі роботи ми визначили оптимальну послідовність введення активних речовин. При введенні в основу спочатку гліцеринового розчину саліцилової кислоти вона руйнувалася, що пов'язано з акриловою природою обраного гелеутворювача (кислі значення pH розріджують такі гелі), тобто відбувається накопичення протионів, яке призводить до часткового розкручування спіралі акрилового полімера [4]. Однак при введенні в основу спочатку першого розчину (камфора, яли-

цева олія, твін-80, отрута гюрзи), а потім гліцеринового розчину саліцилової кислоти утворюється стабільний непрозорий гель білого кольору, тобто спочатку створюється міцний каркас полімера, в якому задіяний весь розчинник (вода), який додатково стабілізується солюбілізатором [4].

Для об'єктивної оцінки отриманих зразків гелів проводили вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних показників. Результати досліджень наведені у табл. 2.

Як видно з результатів, наведених у табл. 2, зразок гелю на основі ГЕЦ повністю розшарувався через 6 місяців, тому ми його виключили з подальших досліджень, а значення структурної в'язкості у зразку на основі карбополу було значно вище, ніж у гелю на основі ксантану.

Для повного вивчення отриманих гелевих зразків (№1 і №3) були розраховані показники механічної стабільності, які характеризують ступінь руйнування структури в процесі незворотної деформації (оптимальним значенням МС є одиниця) [9]. Значення МС (табл. 2) були близькими до оптимального в обох зразків та залишалися стабільними протягом 6 місяців, що свідчить про відсутність взаємодії між активними речовинами і основою. З метою вивчення екструзійних властивостей за показниками реологічних досліджень нами були розраховані коефіцієнту динамічного розрідження (K_d) гелів протягом терміну зберігання (табл. 2). В обох випадках під час зберігання значення коефіцієнта динамічного розрідження зменшувалися. Розраховані показники K_d для зразків №1 та №3 свідчать про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу, що є підтвердженням позитивних екструзійних і консистентних властивостей розроблених гелів.

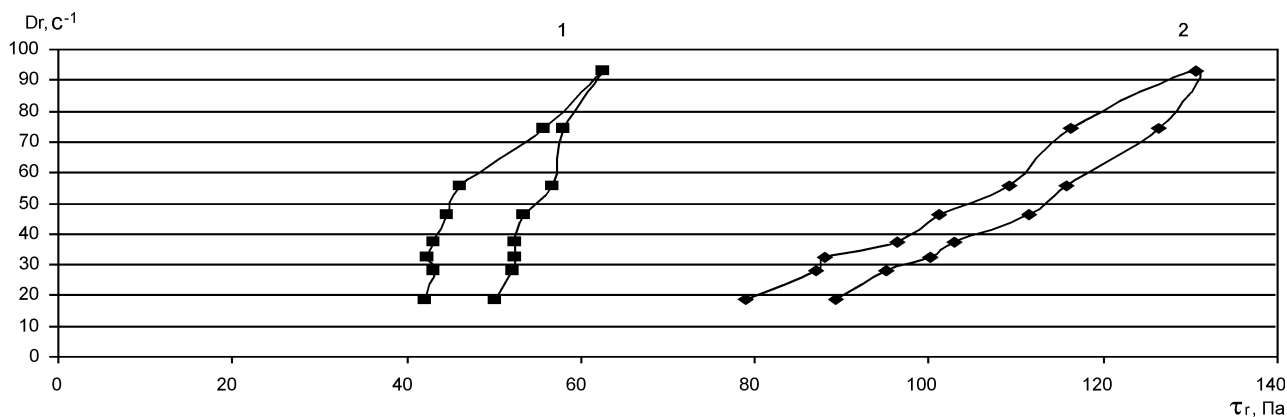


Рис. 3. Реограми плинності зразків гелів: 1 — зразок гелю №1; 2 — зразок гелю №3 (при 20 об/хв, t° = 20°C).

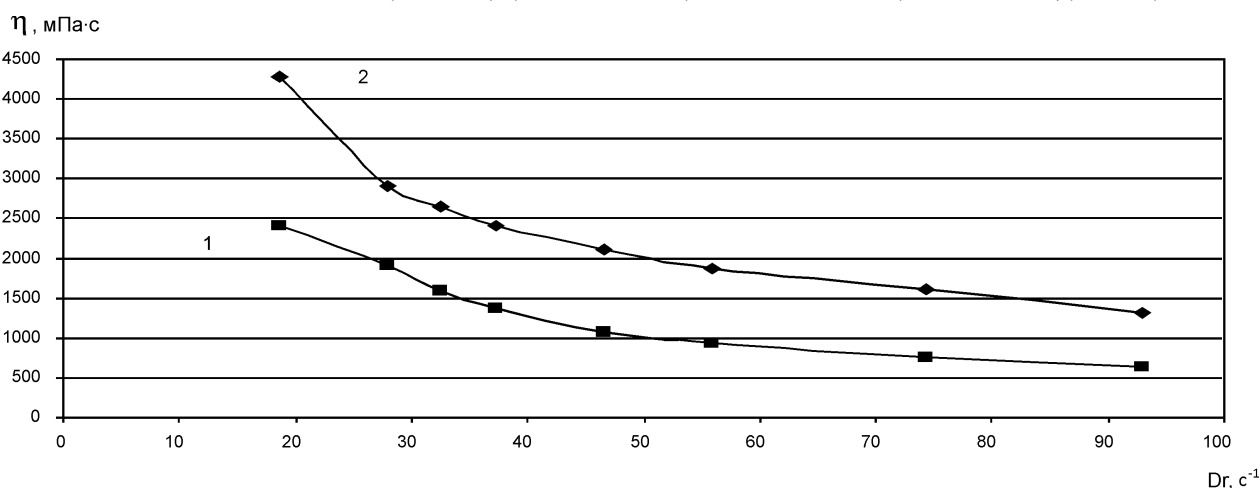


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву: 1 — зразок гелю №1; 2 — зразок гелю №3 (при 20 об/хв, t° = 20°C).

Таким чином, для подальших досліджень були обрані зразки гелів №1 і №3.

Реологічні властивості м'яких лікарських засобів залежать від таких фармацевтичних факторів як природа основи-носія, фізико-хімічні властивості активних компонентів, температурний режим та технологічні прийоми. Раціональний добір таких факторів для вибору оптимального складу гелю є необхідним [2, 5].

Ми вивчили структурно-механічні властивості отриманих експериментальних зразків, які оцінювали за такими реологічними параметрами: гранична напруга зсуву (межі плинності), структурна в'язкість, тиксотропність. За отриманими даними будували реограму плинності випробовуваних зразків у координатах швидкості зсуву — напруга зсуву ($D\gamma/\tau_r$).

Результати дослідження структурно-механічних властивостей зразків гелів на основі карбополу Ultrez 10 NF та ксантану наведені на рис. 3 і 4.

Як видно з рис. 3, гелі мали псевдопластичний тип плинності з нижньою межею. Модельні композиції можна віднести до структурованої системи, оскільки їх плинність починається після певного зусилля. При зменшенні напруги зсуву в'язкість і структура основи відновлюються, що свід-

чить про наявність тиксотропності аналізованих систем і підтверджується наявністю петель гістерезису [2, 5].

Далі нами були отримані показники структурної в'язкості, на основі яких проведено дослідження залежності її від градієнта швидкості зсуву (рис. 4).

Як видно з даних, наведених на рис. 4, структурна в'язкість зразків гелів №1 та №3 поступово зменшувалась зі збільшенням градієнта швидкості зсуву. Особливо інтенсивно структурна в'язкість зменшувалась у діапазоні збільшення деформації від 20 с^{-1} до 40 с^{-1} , далі вона змінювалась незначно і при швидкості деформації від 65 с^{-1} практично не змінювалась. Це пов'язано з тим, що при великих швидкостях деформації спостерігається руйнування структури. Ці зміни є закономірними для структурованих дисперсних систем на основі обраних гелеутворювачів.

Таким чином, отримані у результаті роботи дані доводять, що обидва зразки гелів мають задовільні консистентні властивості, їх криві плинності повністю входять у межі реологічного оптимуму. У досліджуваних зразків спостерігається кореляція консистентних властивостей між органічними та експериментально обґрунтованими якістьми.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень обрано дві оптимальні гелеві основи (з ксантаном та карбомером). Гелі були стабільними та мали задовільні структурно-механічні, фізико-хімічні і

споживчі показники протягом 6 місяців спостереження.

2. Установлено, що зразки гелів на основі ксантану та карбомера є структурованими системами з певними тиксотропними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.М.Перцев, Д.І.Дмитрієвський, В.Д.Рибачук та ін.; за ред. І.М.Перцева. — Х.: Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
2. Лебединец О.В., Баранова И.И., Грубник И.М. // Запорожский мед. журн. — 2008. — №4. — С. 81-84.
3. Пуляев Д.С., Ковалевська І.В., Чушинов В.І. // Фармац. часопис. — 2010. — №1. — С. 37-41.
4. Слепнев М.В. Технология экстемпоральных мазей с применением редкосшитых акриловых полимеров: дис. ... канд. фармац. наук. — С.Пб., 2004. — 198 с.
5. Хойерова Я., Стерн П. // SOFW (Russian version). — 2001. — №2. — С. 45-50.
6. Angelo Gaffo, Kenneth G. Saag, Jeffrey R. Curtis // Am. J. Health-Syst. Pharm. — 2006. — Vol. 63. — P. 2451-2463.
7. Braun D.D. Rheology Modifiers Handbook: Practical Use and Application / D.D.Braun, M.R.Rosen. — New York: William Andrew. — 1999. — 509 p.
8. Cassidi J.D., Cote P. // Spine. — 1988. — №23 (17). — P. 1860-1866.
9. Encyclopedia of pharmaceutical technology / Ed. by J.Swarbrick. — 3-rd ed. — NY: Informa Healthcare USA, Inc., 2007. — 4372 p.
10. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2002. — 3308 p.
11. Goodwin J.W. Rheology for Chemists: An Introduction / J.W.Goodwin, R.W.Hughes. — Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. — 290 p.
12. Jeshonneck M., Grohmann G., Hein G. et al. // Rheumatol. — 2000. — №39. — P. 917-921.
13. Xanthan Gum Book. — 8-th ed. — San Diego: CP Kelco, 2000. — 32 p.

УДК 615.454.1: 615.262

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА КОМПЛЕКСНОГО ГЕЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Л.И.Вишневецкая, Н.Н.Косяченко, О.И.Набока

В результате проведенных исследований выбраны две оптимальные гелевые основы (с ксантаном и карбомером). Разработанные гели были стабильными и имели удовлетворительные структурно-механические, физико-химические и потребительские показатели на протяжении 6 месяцев наблюдения. Полученные в результате работы данные доказывают, что образцы гелей на основе ксантана и карбомера являются структурированными системами, имеют удовлетворительные консистентные свойства, их кривые текучести полностью входят в границы реологического оптимума.

UDC 615.454.1: 615.262

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF THE COMPLEX ANTI-INFLAMMATORY GEL

L.I.Vishnevskaya, N.M.Kosyachenko, O.I.Naboka

As a result of the investigations conducted two optimal gel bases, which include xanthan and carbomer, have been chosen. During 6 months of observation the gels developed were stable and had satisfactory, structurally mechanical, physical, chemical and consumer characteristics. The data obtained prove that the samples of gels based on xanthan and carbomer are the structured systems, they have satisfactory consistence properties, their curves of fluidity go completely into the limits of the rheological optimum.

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

УДК 615.451. 16 : 638.1 : 577.118

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У НАСТОЙЦІ З ЛИЧИНОК ВОГНІВКИ БДЖОЛИНОЇ

О.І.Тихонов, О.Є.Богущька

Національний фармацевтичний університет

Методом атомно-адсорбційної спектроскопії визначено склад мікроелементів у настойці з личинок вогнівки бджолиної. В розробленому препараті виявлено 28 мікроелементів, які є життєво необхідними та беруть участь в обміні речовин в організмі людини. Отримані експериментальні дані можуть бути використані при розробці методів контролю якості настойки.

Вивчення ролі мікроелементів в організмі людини посідає особливе місце. Відома біологічна роль мікроелементів як чинників, що проявляють значний вплив на хід і спрямованість обмінних процесів. Мікроелементи володіють здатністю вступати у взаємодію з білками та утворювати з ними металоорганічні комплекси. У ряді випадків останні є настільки специфічними, що без мікроелементного компонента біологічні сполуки втрачають свою активність. Тому підтримка гомеостазу організму передбачає наявність у достатній кількості мінеральних речовин у тканинах органів на фізіологічному рівні. Хоча мікроелементи в організмі присутні у малих кількостях, але вони беруть участь в багатьох біохімічних процесах; існувати без них людина не може. Добова доза споживання мікроелементів для людини, що рекомендується, складає не менше 200 мг. Дефіцит макро- і мікроелементів приводить до розвитку різних патологій. Хвороби і симптоми, які обумовлені недостатньою кількістю, надлишком або дисбалансом мікроелементів, називають мікроелементозами [1, 2, 4].

Метою даної роботи є вивчення складу мікроелементів у настойці з личинок вогнівки бджолиної.

Експериментальна частина

Аналіз мікроелементів проводили методом атомно-адсорбційної спектроскопії, заснованому на випарюванні золи в дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного в спектр випромінювання та вимірюванні інтенсивності спектральних ліній окремих елементів [3, 4, 10].

Підготовка аналізуючої проби складалася в обвугленні матеріалу при нагріванні в муфельній печі з попередньою її обробкою розведеною кислотою сірчаною. Випарювання проб проводилося

з кратерів графічних електродів у розряді дуги перемінного струму з джерелом збудження спектрів типу ІВS-28 при силі струму 16 А та експозиції 60 с. Для одержання спектрів та їх реєстрації використовували спектрограф ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 штр/мм і тринізною системою освітлення щілини. Вимірювання інтенсивності ліній у спектрах аналізованих проб та градуйованих зразків проводився за допомогою мікрофотометра МФ-1.

У ході аналізу фотометрували наступні лінії в спектрах проб і градуйованого зразка (нм): Al — 308,2; Ag — 328,0; As — 286,0; V — 249,6; Bi — 306,7; Cd — 326,1; Z — 345,3; Cr — 302,1; Cu — 324,7; Hg — 253,6; Mn — 280,1; Mo — 317,0; Ni — 305,0; Pb — 283,3; Sb — 259,8; Sn — 303,4; Sr — 346,4; Ti — 307; Zn — 328,2.

Для кількісного аналізу використовували штучно приготовлені градуйовані (стандартні) зразки, специфічні для кожного виду речовин. Інтервал обумовлених змістів (мас. % до золи) складає: Mn — від $2 \cdot 10^{-4}$ до 1; Cu — від $1 \cdot 10^{-4}$ до $5 \cdot 10^{-2}$; Ni, Ge, Pb, Ga, Ag, Sn — від $5 \cdot 10^{-4}$ до $1 \cdot 10^{-2}$; Cd — від $5 \cdot 10^{-3}$ до $1 \cdot 10^{-2}$; V, Mo, Co, Cr — від $2 \cdot 10^{-4}$ до $1 \cdot 10^{-2}$; Ti — від $5 \cdot 10^{-4}$ до 1; Sr — від $1 \cdot 10^{-4}$ до 1; Zn — від $1 \cdot 10^{-2}$ до 2.

Для кількісного аналізу використовували приготовлені стандартні градуйовані зразки, специфічні для кожного виду речовин. За основу для приготування градуйованих зразків брали суміш оксидів і солей металів. Для приготування 200 г основи брали маси наважок наступних речовин (г): SiO₂ — 36; K₂SO₄ — 40; CaCO₃ — 40; KCl — 14; Mg — 10; Na₂SO₄ — 30; KН₂PO₄ — 30.

Взяті наважки та фторопластмасові кулі поміщали у фторопластову склянку з кришкою і проводили змішування компонентів основи на кульковому млині зі швидкістю обертання барабану 80 об/хв протягом 6 год. Отриману суміш прожарювали у кварцових тиглях у муфельній печі при t 500°C протягом 5 год.

Приготування градуйованих зразків. Градуйовані зразки готували послідовним розведенням основою вихідного градуйованого зразка №9, у яко-

Таблиця 1

Маси наважок оксидів металів, взяті для приготування 10,0 г градуйованого зразка №9

Основи для приготування градуйованого зразка — 7.6311			
NiO — 0.1688	ZnO — 0.2488	MoO ₃ — 0.1500	VnO ₂ — 0.1582
SnO ₂ — 0.1269	Co ₂ O ₃ — 0.1407	AgCl — 0.0664	PbO — 0.1077
GeO ₂ — 0.1441	Ga ₂ O ₃ — 0.1344	CuO — 0.0682	SrCO ₃ — 0.1685
V ₂ O ₅ — 0.1784	Ni ₂ O ₃ — 0.1409	Cr ₂ O ₃ — 0.1461	CdO — 0.2284

му масова частка Cu складає 0,5%; Mn, Ag, Ga, Ge, Ti, Ni, V, Mo, Co, Sn, Sr, Cr — 1,0%, Cd, Zn — 2% (у перерахунку на метал).

При приготуванні градуйованого зразка №9 у ступці з фторопласту ретельно перемішували основу з оксидами визначених металів протягом 4 год у присутності 50 мл етанолу та 2 год після його випарювання, при цьому оксиди металів попередньо доводили до постійної маси в сушильній шафі при t 120°C та в муфельній печі (для TiO₂, V₂O₅) при t 1000°C. В табл. 1 наведено маси наважок (у г), взяті для приготування 10,0 г градуйованого зразка №9 (погрішність зважування складає не більше 0,0002 г).

Комплект градуйованих зразків №№1-8 з добавками визначених елементів у діапазоні змістів $1 \cdot 10^{-1}$ — $2,5 \cdot 10^{-4}$ готували послідовним розведенням градуйованого зразка №9 основою відповідно до зазначених даних у табл. 2.

Кожен градуйований зразок розтирали з етанолом у кількості 50 мл протягом 2 год. Після висушування порошку усі зразки розтирали ще раз протягом 1 год. Потім зразки розтирали з вугільним порошком у співвідношенні 1:1 по масі також протягом 1 год. У кварцовий тигель вносили наважки сухої сировини в кількості не менше 3,0 г (погрішність зважування — 0,0002 г), змочували 10 мл 5% розчину кислоти сірчаної і висушували спочатку в сушильній шафі при t 100°C, а потім на електричній плитці до видалення парів сірчаної кислоти. Тигель

переносили в холодну муфельну піч. Температуру печі доводили до 500°C, прожарювали протягом 1 год, а потім охолоджували і зважували.

До отриманої золи додавали таку ж кількість (за масою) графітового порошку і ретельно перемішували в ступці з оргскла. Отриману пробу і робочі градуйовані зразки (№№1-9) набивали в кратери верхніх і нижніх електродів. Для кожної проби і градуйованого зразка готували не менше трьох електронних пар: Ga — 294,3; Ge — 303,9; Zn — 328,2.

Підготовку приладів до роботи здійснювали відповідно до інструкцій з їх експлуатації, дотримуючись при цьому наступних умов фотографування спектрів:

- сила струму дуги перемінного струму — 16 А;
- фаза підпалу — 600;
- частота підпалюючих імпульсів — 100 розрядів в секунду;
- аналітичний проміжок — 2 мм;
- ширина щілини спектрографа — 0,015 мм;
- експозиція — 60 с.

Спектри знімали в області 230-330 нм. У ході експерименту фотопластинки проявляли, сушили, а потім фотометрували лінії у спектрах проб і градуйованого зразка (в нм), а також у виникаючому біля них фоні. За результатами експерименту для кожного елемента розраховували різниці по-чорніння лінії і фону для спектрів проб і градуйованого зразка, після чого будували градуйований графік у координатах: середнє значення різниці

Таблиця 2

Приготування комплекту градуйованих зразків

Зразок, №	Cu	Введено в % до основи Mn, Ag, Ga, Ge, Cd, Ti, Pb, Ni, V, Mo, Co, Cr, Sr	Zn, Cd	№ зразка, що додають	Маса зразка, г	Маса основи, г
1	—	—	—	—	—	10
2	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	5	1	9
3	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	6	1	9
4	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	7	1	9
5	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-3}$	7	2,5	7,5
6	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-2}$	8	0,5	9,5
7	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{-2}$	8	1	9
8	$5,0 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-1}$	$2 \cdot 10^{-1}$	9	1	9

Таблиця 3

Результати дослідження мікроелементів настойки з личинок вогнівки бджолоїної методом атомно-адсорбційної спектроскопії

Елемент	Кількість, мг/%	Елемент	Кількість, мг/%	Елемент	Кількість, мг/%
Fe	580	Ni	0.05	Sr	0.2
Si	260	Bi	<0.05	P	20
B	<0.1	Mo	0.02	Ca	230
Mn	1.4	V	<0.02	Mg	560
Al	150	Cu	0.4	Ge	<0.01
Pb	0.02	Ti	—	Sb	<0.01
Cr	0.5	Ag	0.01	Cd	<0.01
Sn	<0.03	Zn	20	As	<0.01
Ga	0.05	K	1250	Hg	<0.01
Co	<0.05	Na	4320		

почорніння лінії і фону — логарифм вмісту елемента у градуйованому зразку. По цьому графіку визначали вміст елемента в золі (а), виражений у відсотках. Вміст елемента в матеріалі визначали за формулою:

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

де: m — маса золи, г; M — маса порошку матеріалу, взята для аналізу.

При аналізі також враховувались нижні межі вмісту домішок у зольному залишку матеріалу, що складає для Cu — $1 \cdot 10^{-4}$; Z, Cr, Mo, Mn, V — $2 \cdot 10^{-4}$; Ag, Ga, Ge, Ni, Pb, Sn, Ti — $5 \cdot 10^{-4}$; Sr, Zn — $1 \cdot 10^{-2}$. Відносні стандартні відхилення для різних елементів при вмісті в золі, що перевищують нижню границю в 5-10 разів, складають 0,12-0,20.

Результати та їх обговорення

Результати вмісту мікроелементів у настойці наведені в табл. 3.

Проведені дослідження свідчать, що в настойці з вогнівки бджолоїної методом атомно-адсорбційної спектроскопії виявлено 28 мікроелементів, з яких Na, K, Fe, Mg містяться в найбільшій кількості від 560 до 4320 мг/%; Si, Ca, Al, Zn, P — у діапазоні від 20 до 260 мг/%; інші мікроелементи — B, Mn, Pb, Cr, Sn, Ga, Co, Ni, Bi, Mo, V, Cu, Ag, Sr, Ge, Sb, Cd, As, Hg містяться в настойці в невеликих кількостях — від 0,01 до 1,4 мг/%. Ti у складі настойки відсутній.

Останніми роками в харчовому раціоні людини спостерігається зменшення частки ряду деяких незамінних компонентів їжі, що пов'язано також з її якістю. До їх числа відносяться і мікроелементи (залізо, мідь, цинк, кобальт, марганець, селен та ін.) [1, 2].

За сучасними даними більше 30 мікроелементів вважаються необхідними для життєдіяльності організму людини. Недостатнє надходження мікроелементів з їжею в організм людини спричиняє зміни

її фізіологічного стану або значні порушення метаболізму, а також виникнення патології в різних системах організму. Регуляторні процеси перестають забезпечувати рівновагу між внутрішнім середовищем та концентрацією речовин [1, 2, 4].

Схожість якісного мінерального складу крові та розробленого препарату, який швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, обумовлює можливість заміщення необхідних макро- та мікроелементів [4-9]. Наприклад, настойка з личинок вогнівки бджолоїної може бути джерелом заліза при його дефіциті в організмі людини, пов'язаному найчастіше з аліментарним порушенням, причиною яких є розвиток анемії. За даними ВООЗ 4/5 всіх аліментарних анемії складають залізодефіцитні. Дефіцит заліза дотепер залишається широко розповсюдженою патологією, на яку страждає кожен п'ятий житель нашої планети. Дефіцит заліза часто виникає у дітей і жінок дітородного віку, що споживають їжу з відносно низькою енергетичною цінністю.

У препараті досить багато калію (1250 мг/%), який має значення в утворенні буферних систем організму. Калій в деяких фізіологічних процесах виступає як антагоніст натрію. Сполуки калію позитивно впливають на колоїдний стан тканин, зменшуючи гідратацію тканинних білків, сприяючи виведенню рідини з організму. Тому препарати з високим вмістом калію служать ефективним засобом для підвищення діурезу і посилення виведення натрію, що і використовують при нирковій недостатності та серцевих хворобах.

У настойці досить багато кальцію та магнію (230 мг/% і 560 мг/% відповідно). Перший елемент формує кісткову тканину, другий, як відомо, бере участь у роботі нервової системи. Кальцій — необхідний елемент для підтримки нервово-м'язової збудливості, він бере участь у такому важливому процесі як зсідання крові, чинить вплив на проникність клітинних мембран та ін. [1, 2, 4].

У розробленому препараті міститься 20 мг/% таких важливих елементів для організму як фосфор і цинк. Фосфорні сполуки в організмі відіграють особливо важливу роль у діяльності головного мозку, скелетних і серцевих м'язів, а також потових залоз. Цинк підвищує стан імунної системи, бере участь у роботі підшлункової, передміхурової та щитоподібної залоз, підвищує еластичність судин; функціональний стан нервової системи, покращує серцеву діяльність.

Підвищує діяльність імунної системи та покращує психоемоційний стан також селен, присутній в препараті в кількості 260 мг/%; він проявляє протипухлинний захист клітин в організмі людини.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою методу атомно-адсорбційної спектроскопії проведено дослідження мікроелементів настойки з личинок вогнівки бджолої.

2. В розробленому препараті виявлено 28 макро- та мікроелементів.

3. В настойці у великих кількостях містяться такі мікроелементи як Na, K, Fe, а також у значній кількості Si, Mg, Ca, Al, Zn, P.

4. У препараті в невеликих кількостях присутні В, Mn, Pb, Cr, Sn, Ga, Co, Ni, Bi, Mo, V, Cu, Ag, Sr, Ge, Sb, Cd, As, Hg.

5. Розроблений препарат може бути джерелом макро- і мікроелементів для організму людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березин Т.Г., Коровин Б.Ф. *Биологическая химия* / Под ред. С.С.Дебова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 528 с.
2. *Витамины и минеральные вещества: Полная энциклопедия* / Сост. Т.П.Емельянова. — С.Пб.: ИД "Весь", 2001. — 368 с.
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
4. Шпичак О.С., Тихонов А.И., Богуцкая Е.Е. / *Зб. наук. статей "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики"*. — Вип. XII. — Т. III. — Запоріжжя, 2004. — С. 99-105.
5. Bogdan Kedzia, Elzbieta Holderna-Kedzia. *Lecznscze dzialanie msodu pzczelego w chorobach wewnetrznych*. — Copyright by MedPharm Polska, 2010. — 390 p.
6. Stryer L. *Biochemistry*. — W. H. Freeman and Compani. — New York, 1995. — 1064 p.
7. *Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych* / A.I.Tichonow, T.G.Jarnych, W.P.Czernych, I.A.Zupanic, S.A.Tichonowa; Pod red. akademika A.I.Tichonowa. — Polska, Krakow, drukarnia "Marka", 2006. — 274 p.
8. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Shpichak O.S., Bogutskaya E.E. // *XX Naukowy zjazd polskiego towarzystwa farmaceutycznego pod honorowym patronatem ministra zdrowia Streszczenia Tom I* — Katowice — Spodek. 25-28 wrzesnia, 2007. — P. 340.
9. Tikhonov A.I., Shpichak O.S., Bogutskaya E.E. / *International Scientific Conference "Pharmacy in contemporary society"*. — Kaunas. — lapkricio 21 d, 2003. — P. 89-92.
10. *USP Pharmacists Pharmacopoeia*. — II ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial, inc., 2008. — 1519 p.

УДК 615.451.16 : 638.1 : 577.118

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В НАСТОЙКЕ ИЗ ЛИЧИНОК ОГНЕВКИ ПЧЕЛИНОЙ

А.И.Тихонов, Е.Е.Богуцкая

Методом атомно-адсорбционной спектроскопии изучено состав микроэлементов в настойке из личинок огневки пчелиной. В разработанном препарате выявлено 28 микроэлементов, которые жизненно необходимы и принимают участие в обмене веществ в организме человека. Полученные экспериментальные данные могут быть использованы в разработке методов контроля качества настойки.

UDC 615.451.16 : 638.1 : 577.118

THE INVESTIGATION OF THE MICROELEMENTS COMPOSITION IN THE TINCTURE FROM BEE LARVA

O.I.Tikhonov, O.Ye.Bogutskaya

The composition of microelements in the tincture from bee larva has been determined by atomic adsorptive spectroscopy. There are 28 microelements in the medicine developed, they are vital and take part in the metabolism in the human organism. The experimental data obtained can be used for development of methods for the tincture quality control.

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

УДК 615.322:615.451.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПРИ СТВОРЕННІ СИРОПУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАСТУДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

А.С.Бондаренко, Є.В.Гладух, О.М.Котенко

Національний фармацевтичний університет

Проведено вивчення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, яку запропоновано в якості вихідних компонентів при отриманні сиропу для лікування застудних захворювань. Результати досліджень необхідні для оптимізації технологічного процесу виробництва сиропу.

Лікарські препарати рослинного походження складають значну частину сучасного арсеналу фармакотерапевтичних засобів, їх популярність невинно збільшується в усьому світі. Зростання виробництва і споживання рослинних лікарських засобів обумовлені їх високою ефективністю, практичною відсутністю побічних ефектів, більш м'якою терапевтичною дією та економічною доступністю для населення [5, 6, 9, 12, 14].

На фармацевтичних ринках розвинутих країн питома вага лікарських препаратів рослинного походження складає 50% у Німеччині і Франції, до 25% — у США [8, 9].

Широко використовуються рослинні препарати і в Україні, при цьому велику кількість фітозасобів імпортують з інших країн, а українська промисловість з їх виготовлення знаходиться на стадії розвитку [6]. Одним з перспективних напрямів використання фітопрепаратів є їх застосування для лікування застудних захворювань.

Тому розробка складу та технології вітчизняного фітозасобу у формі сиропу для лікування застудних захворювань є актуальною.

Отримання рідкого фітозасобу запропоновано на основі такої широко розповсюдженої вітчизняної лікарської рослинної сировини як трава шавлії лікарської, листя подорожника великого та листя плюща звичайного, оскільки біологічно активні речовини зазначеної сировини виявляють комплексну фармакологічну дію: відхаркувальну, секретолітичну, протизапальну, загальнозміцнювальну і тонізуючу.

Процес екстрагування біологічно активних сполук з природної сировини залежить від багатьох умов та факторів, тому експериментальні роботи по розробці фітопрепаратів доцільно починати з

вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей рослинної сировини. Наступним етапом необхідно провести дослідження з вибору екстрагенту, встановлення оптимального співвідношення сировини та екстрагенту та умов проведення екстрагування.

Для підвищення ефективності процесу екстрагування та визначення витратних норм сировини та екстрагенту необхідно знати технологічні властивості лікарської сировини, до яких відносяться: вміст у сировині вологи, а також діючих і екстрактивних речовин, питома, об'ємна та насипна маса, пористість, порізність та вільний об'єм шару сировини, ступінь подрібнення, питома поверхня часток, коефіцієнт поглинання сировиною екстрагенту, коефіцієнти внутрішнього і зовнішнього тертя, опір різанню сировини, коефіцієнт вимивання, коефіцієнт дифузії речовин у середині сировини та ін. [1, 7, 10, 11, 13, 15].

Метою нашої роботи є вивчення основних технологічних властивостей лікарської рослинної сировини, необхідних при розробці оптимальної технології сиропу для лікування застудних захворювань.

Матеріали та методи

Нами було проведено визначення основних технологічних параметрів трави шавлії лікарської, листя подорожника великого та листя плюща звичайного. Розмір часток сировини складав 1-3 мм, при визначенні технологічних властивостей користувалися загальноприйнятими методиками [1-4, 7].

Втрату в масі при висушуванні визначали за методикою ДФУ, 1-е вид., п. 2.2.32, С. 49-50 [2].

Питома масу визначали як відношення ваги абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної тканини. Об'ємну масу визначали як відношення ваги неподрібненої сировини при природній вологості до її повного об'єму, який включає пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям. Насипну масу визначали як відношення ваги подрібненої сировини при природній вологості до зайнятої сировиною повного об'єму, який включає пори частинок і порожнини між ними.

Таблиця
Результати визначення технологічних властивостей сировини

Параметри	Найменування сировини		
	трава шавлії лікарської	листя подорожника великого	листя плюща звичайного
Вміст вологи, %	9,18±0,02	6,30±0,06	6,83±0,05
Питома маса, г/см ³	1,1860	1,0291	1,2656
	1,1382	1,0896	1,2716
	1,1854	0,9502	1,2695
	1,2771	1,0497	1,3583
	1,2349	1,0450	1,3340
Результати статистичної обробки питомої маси	$\bar{x} = 1,2043$	$\bar{x} = 1,0327$	$\bar{x} = 1,2998$
	$S^2 = 0,0028$	$S^2 = 0,0026$	$S^2 = 0,0019$
	$Sx = 0,0238$	$Sx = 0,0229$	$Sx = 0,0193$
	$\Delta x = 0,0661$	$\Delta x = 0,0637$	$\Delta x = 0,0537$
	$\epsilon, \% = 5,49$	$\epsilon, \% = 6,17$	$\epsilon, \% = 4,13$
Об'ємна маса, г/см ³	0,3344	0,3337	0,5001
	0,3337	0,3347	0,4999
	0,3350	0,3340	0,5001
	0,3334	0,3335	0,5014
	0,3340	0,3343	0,4993
Результати статистичної обробки об'ємної маси	$\bar{x} = 0,3341$	$\bar{x} = 0,3340$	$\bar{x} = 0,5002$
	$S^2 = 3,9 \cdot 10^{-7}$	$S^2 = 2,3 \cdot 10^{-7}$	$S^2 = 5,9 \cdot 10^{-7}$
	$Sx = 2,8 \cdot 10^{-4}$	$Sx = 2,1 \cdot 10^{-4}$	$Sx = 3,4 \cdot 10^{-4}$
	$\Delta x = 7,8 \cdot 10^{-4}$	$\Delta x = 5,9 \cdot 10^{-4}$	$\Delta x = 9,5 \cdot 10^{-4}$
	$\epsilon, \% = 0,23$	$\epsilon, \% = 0,18$	$\epsilon, \% = 0,19$
Насипна маса, г/см ³	0,0977	0,0864	0,1564
	0,0937	0,0901	0,1568
	0,0924	0,0856	0,1548
	0,0953	0,0853	0,1540
	0,0968	0,0892	0,1557
Результати статистичної обробки насипної маси	$\bar{x} = 0,0952$	$\bar{x} = 0,0873$	$\bar{x} = 0,1555$
	$S^2 = 4,7 \cdot 10^{-6}$	$S^2 = 4,8 \cdot 10^{-6}$	$S^2 = 1,3 \cdot 10^{-6}$
	$Sx = 9,7 \cdot 10^{-4}$	$Sx = 9,8 \cdot 10^{-4}$	$Sx = 5,1 \cdot 10^{-4}$
	$\Delta x = 2,7 \cdot 10^{-3}$	$\Delta x = 2,7 \cdot 10^{-3}$	$\Delta x = 1,4 \cdot 10^{-3}$
	$\epsilon, \% = 2,84$	$\epsilon, \% = 3,12$	$\epsilon, \% = 0,92$
Пористість сировини	0,7221±0,0154	0,6759±0,0206	0,6149±0,0154
Порізність шару сировини	0,7151±0,0083	0,7386±0,0077	0,6890±0,0033
Вільний об'єм шару сировини	0,9209±0,0041	0,9153±0,0042	0,8832±0,0131

Примітки: \bar{x} — середнє значення вибірки; S^2 — дисперсія вибірки; Sx — стандартне відхилення середнього результату; Δx — напівширина довірчого інтервалу середнього результату; $\epsilon, \%$ — відносна невизначеність середнього результату.

Після визначення об'ємної, питомої і насипної маси розраховували пористість, порізність і вільний об'єм шару сировини. Пористість сировини характеризує величину порожнин всередині частинок сировини, її визначали як відношення різниці між питомою масою і об'ємною масою до питомої маси. Порізність шару характеризує величину порожнин між частинками рослинного матеріалу, визначали її як відношення різниці між об'ємною і насипною масами до об'ємної маси. Вільний об'єм шару характеризує відносний об'єм порожнин в одиниці шару сировини (порожнини всередині частинок і між ними), визначали його як відношення різниці між питомою і насипною масами до питомої маси.

Статистичний аналіз результатів проводили згідно з вимогами ДФУ, 1-е вид., доп. 1, п. 5.3^N, С. 187-214; довірна ймовірність у статистичному визначенні складає 95% [3].

Результати та їх обговорення

Результати визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини наведені в таблиці.

Втрата в масі при висушуванні усіх зразків відповідає існуючим вимогам до лікарської рослинної сировини і складає від 6,30 до 9,18%.

Як видно з наведених даних, питома маса складає $1,0327 \pm 0,0637$ г/см³ у листя подорожника великого, $1,2043 \pm 0,0661$ г/см³ у трави шавлії лікарської та $1,2998 \pm 0,0537$ г/см³ у листя плюща звичайного. Питома маса взятих видів сировини відрізняється ненабагато і це закономірно, оскільки дослідження проводили з однаковими частинами сировини: травою та листям. Отже, при отриманні суміші не повинно бути значного розшарування.

Об'ємна маса досліджених зразків невелика і практично однакова у трави шавлії лікарської та листя подорожника великого ($0,3341 \pm 0,0008$ г/см³ та $0,3340 \pm 0,0006$ г/см³ відповідно), ненабагато більша у листя плюща звичайного ($0,5002 \pm 0,0010$ г/см³).

Взята сировина має низьку насипну масу: найбільша вона у листя плюща звичайного ($0,1555 \pm 0,0014$ г/см³) і має близькі значення у трави шавлії лікарської та листя подорожника ($0,0952 \pm 0,0027$ г/см³ та $0,0873 \pm 0,0027$ г/см³ відповідно).

Досить високі значення мають такі показники як пористість ($0,6149-0,7221$), порізність ($0,6890-0,7386$), вільний об'єм шару сировини ($0,8832-0,9209$), що необхідно враховувати при екстрагуванні.

Знання технологічних властивостей сировини дало можливість проводити визначення оптимальних параметрів процесу екстрагування: вибрати обладнання для проведення процесів подрібнення та екстрагування; визначити об'єм, який займає суха і набухла сировина; розрахувати мінімальний об'єм екстрагенту, необхідний для повного по-

криття шару сировини, та інші технологічні параметри екстракції.

ВИСНОВКИ

1. Визначені основні технологічні показники трави шавлії лікарської, листя подорожника великого та листя плюща звичайного (питома, насип-

на та об'ємна маса, вологість, пористість, порізаність та вільний об'єм шару сировини).

2. Вивчення технологічних параметрів сировини дозволило проводити оптимізацію технологічного процесу виробництва сиропу для лікування застудних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вишневецька Л.І. // Вісник фармації. — 2008. — №4 (56). — С. 33-38.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
3. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2004. — 520 с.
4. Державна фармакопея України. Доп. 2 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2008. — 620 с.
5. Заліська О.М., Парновський Б.Л., Мудрак І.Г. // Фітотерапія. Часопис. — 2005. — №2. — С. 58-60.
6. Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Бурак М.В. // Фітотерапія. Часопис. — 2009. — №2. — С. 68-72.
7. Шпичак О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Гладух Є.В. // Вісник фармації. — 2005. — №2 (42). — С. 38-42.
8. Bouldin A.S., Smith M.C., Garner D.D. et al. // Social Sci. & Med. — 1999. — Vol. 49, Iss. 2. — P. 279-289.
9. Ervin R.B., Wright J.D., Kennedy-Stephenson J. // Vital and Health Statistics. — 1999. — №11. — P. 1-14.
10. Fikret Demir, Musa Ozcan // J. of Food Engineering. — 2001. — Vol. 47, Iss. 4. — P. 333-336.
11. Haydar Haciseferogullari, Musa Ozcan, Fikret Demir, Sedat Calisir // J. of Food Engineering. — 2005. — Vol. 68, Iss. 4. — P. 463-469.
12. Niharika Sahoo, Padmavati Manchikanti, Satyahari Dey // Fitoterapia. — 2010. — Vol. 81, Iss. 6. — P. 462-471.
13. Sedat Calisir, Haydar Haciseferogullari, Musa Ozcan, Derya Arslan // J. of Food Engineering. — 2005. — Vol. 66, Iss. 2. — P. 233-237.
14. Sona Franova, Gabriela Nosalova, Juraj Mokry // Advanced in Phytomedicine. — 2006. — Vol. 2. — P. 111-131.
15. Tamer Marakoglu, Derya Arslan, Musa Ozcan, Haydar Haciseferogullari // J. of Food Engineering. — 2005. — Vol. 68, Iss. 2. — P. 137-142.

УДК 615.322:615.451.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПРИ СОЗДАНИИ СИРОПА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.С.Бондаренко, Е.В.Гладух, А.М.Котенко

Проведено изучение технологических параметров лекарственного растительного сырья, которое предложено в качестве исходных компонентов сиропа для лечения простудных заболеваний. Результаты исследований необходимы для оптимизации технологического процесса производства сиропа.

UDC 615.322:615.451.2

INVESTIGATION OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS TO CREATE THE SYRUP FOR COLDS TREATMENT

A.S.Bondarenko, Ye.V.Gladukh, O.M.Kotenko

Technological parameters of medicinal plant raw materials which is suggested as original components of syrup for colds treatment have been studied. Results of studies are necessary to optimize the technological process of syrup production.

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

УДК 615.011:638.138.1

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОДНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ ПЕРГИ

В.Л.Бербек, О.І.Тихонов, О.М.Котенко, Т.В.Жукова

Національний фармацевтичний університет
Одеський державний університет

Вивчено фізико-хімічні властивості перги — природної лікарської сировини. Проведено кількісне визначення флавоноїдних сполук у дослідженій сировині та за допомогою кольорових і осадкових реакцій здійснено ідентифікацію основних біологічно активних сполук. За результатами досліджень розроблено проект технічних умов на природну сировину “Перга”.

Квітковий пилок (“обніжжя”) є унікальним природним продуктом, в якому сконцентровано величезну кількість біологічно активних речовин, що беруть участь у біохімічних процесах організму, у тому числі в обміні речовин. Пилок містить також безліч вітамінів (А, В₁, В₂, В₆, С, Е, К), білків, ніотинової, фолієвої кислоти, мінеральних речовин і мікроелементів (мідь, кобальт, залізо, марганець, фосфор, кремній, сірка, магній тощо) [7, 13].

Бджоли, збираючи квітковий пилок, переробляють його на продукт, який одержав назву “перга”, що є законсервованим медово-ферментним складом бджолиним обніжжям, складеним і утрабованим бджолами в стільники, яке пройшло молочно-кисле бродіння [1, 7, 13].

На відміну від пилку вона містить менше білків і жирів, але натомість більше вуглеводів і молочну кислоту. Оскільки остання має антибактеріальні властивості, перга є продуктом тривалого зберігання. Також перга містить різні гормони, у тому числі “речовину росту” — гетероауксин.

У народній медицині квітковий пилок і перга часто застосовуються при лікуванні жіночої і чоловічої безплідності, анемії, шлунково-кишкових розладів (гастриту, коліту, запору, хвороби виразки шлунка і дванадцятипалої кишки), при серцево-судинних (гіпотонії, міокардиту, ішемічної хвороби і пороку серця) захворюваннях, патологіях внутрішніх органів (наприклад, печінки), а також при порушенні діяльності нервової і ендокринної систем [3-5].

Вона дає успішні результати при лікуванні деяких видів алергій, простатиту і чоловічої імпотенції, нормалізує стан при клімаксі.

Перга незамінна як тонізуючий засіб, вона сприяє відновленню фізичної і розумової працездатності при перевтомі. В медицині її часто застосовують як антитоксин, особливо під час прийому синтетичних лікарських препаратів. Також вона підсилює дію багатьох медикаментів, що при одночасному прийомі перги і антибіотиків дозволяє зменшити їх дозу та як результат їх токсичну дію на організм [5, 10, 13].

Бактерицидні властивості перги по відношенню до найрізноманітнішої патогенної мікрофлори з успіхом використовуються для прискорення загоєння ран і зменшення запальних процесів. Клінічні дослідження довели ефективність перги при гепатитах, атеросклерозі, неврозах, депресивних станах, безсонні, подагрі, аденомі простати. Також було з’ясовано, що перга чинить антиоксидантну дію та застосовується як протипухлинний засіб.

На жаль, також відзначені випадки серйозних алергічних реакцій на пергу, переважно серед людей з відзначеною алергією на пилок.

Перга і бджолине обніжжя завдяки своїм цілющим властивостям є перспективними для подальших і більш глибоких досліджень [6, 12, 13-15].

Метою нашої роботи було дослідження фізико-хімічних показників природної сировини перги.

Об’єкти та методи дослідження

Об’єктом дослідження були серії природної сировини перги.

При проведенні комплексу науково-дослідних робіт використовувалися прилади: спектрофотометр СФ-46. Визначення кількісного вмісту флавоноїдних сполук у спиртових екстрактах проводили методом спектрофотометрії з подальшою комп’ютерною обробкою результатів дослідження за допомогою програмного забезпечення “Спектр” для “Windows” [2, 8, 9]. Вимірювали оптичну густину розчину досліджуваних зразків сировини на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі (405±2) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння екстракт без додавання хлористого алюмінію. УФ-спектри спиртового розчину в області від 390 до 420 нм мають максимум

поглинання при довжині хвилі (405 ± 2) нм і мінімум при довжині хвилі (390 ± 3) нм, що аналогічно УФ-спектру рутину стандарту.

Експериментальна частина та обговорення результатів

З метою контролю якості перги визначали органолептичні показники: колір, смак, запах та проводили перевірку на ушкодження восковою міллю (табл. 1) і визначали фізико-хімічні показники: рН, масову частку механічних домішок, вологовміст, окиснюваність, кількісний вміст флавоноїдних сполук, масову частку воску (табл. 2).

За органолептичними показниками перга — це м'які, злегка підсушені, рихлі грудочки від темно-жовтого до коричневого кольору кисло-солодкого з гіркотою смаку і характерним пилковим, медовим запахом (табл. 1).

Концентрацію водневих іонів (рН) 2% водного розчину перги (табл. 2) визначали потенціометричним методом відповідно до вимог ДФУ [2, 8, 9].

Визначення показника окиснюваність проводили за розробленою методикою відповідно до вимог ДФУ [2, 8, 9].

Наважку перги масою ($0,7000\pm 0,0001$) г поміщали в хімічний стаканчик місткістю 50 мл, наливали ($20,0\pm 0,01$) мл свіжопрокип'яченої і охолодженої води очищеної і перемішували впродовж 3-5 хв скляною паличкою; 2 мл розчину переносили в іншу хімічну склянку місткістю 50 мл і додавали ($1,00\pm 0,01$) мл розчину кислоти сірчаної 20%. Розчин перемішували плавними круговими рухами, додавали одну краплю ($0,035-0,045$ мл) розчину марганцевокислого калію 0,1 М і одночасно включали секундомір. При проведенні випробування контролюють температуру розчинів у межах $18^{\circ}\text{C}-22^{\circ}\text{C}$.

Час (секунди) зникнення рожевого забарвлення розчину, що підкислює, відповідає показнику окиснюваності (ПО). Результати дослідження наведені в табл. 2. Попередньо готували розчин марганцевокислого калію концентрації 0,1 моль/мл.

Таблиця 1

Органолептичні характеристики перги

Показники	Характеристики
Зовнішній вигляд	Грудочки різного розміру
Консистенція	М'які, злегка підсушені рихлі грудочки
Колір	Від темно-жовтого до коричневого
Смак	Кисло-солодкий з гіркотою
Запах	Характерний, пилковий, медовий
Ураженість восковою міллю	Не дозволено
Ураженість пліснявою	Не дозволено

У мірну колбу місткістю 1000 мл поміщають ($3,200\pm 0,001$) г марганцевокислого калію, розчиняють в 700-800 мл очищеної води, об'єм розчину доводять до мітки. Розчин переносять у темну склянку і витримують до 10-15 днів. Розчин придатний протягом 3 місяців.

Вміст суми флавоноїдних сполук (X) у досліджуваних зразках перги проводили за розробленою методикою відповідно до вимог ДФУ [2, 8, 9].

Метод заснований на визначенні спектрофотометрично оптичної щільності комплексів, що утворюються при взаємодії флавоноїдів, які входять до складу перги, з хлоридом алюмінію. В якості стандарту служить стандарт рутину.

Визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на рутин проводили в інтервалі довжини хвиль 390-420 нм.

Проведення досліджень починали з підготовки проби витяжки з перги 60% етанолом.

Спочатку ($3,000\pm 0,001$) г подрібненої перги зважують у конічну колбу місткістю 100 мл, додають ($30,0\pm 0,5$) мл 60% етанолу, колбу приєднують до зворотного холодильника і нагрівають на киплячій водяній бані впродовж 30 хв, періодично струшуючи для змиву часток перги зі стінок.

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики перги

Показники	Характеристики перги, серії				
	10611	20611	30611	40611	50611
Масова частка механічних домішок, % — не більше 0,1	відсутні	$0,07\pm 0,01$	$0,05\pm 0,01$	$0,05\pm 0,01$	$0,08\pm 0,01$
Масова частка води, % — 5,0-8,0	$4,94\pm 0,15$	$5,92\pm 0,26$	$5,70\pm 0,23$	$5,90\pm 0,11$	$5,35\pm 0,21$
Показник окиснюваності, с — не більше 23,0	$2,13\pm 0,20$	$2,80\pm 0,25$	$2,48\pm 0,26$	$3,60\pm 0,10$	$3,20\pm 0,20$
Концентрація водневих іонів (рН) — від 3,5 до 5,0	$4,2\pm 0,1$	$3,8\pm 0,2$	$4,1\pm 0,1$	$4,4\pm 0,1$	$4,0\pm 0,2$
Кількісний вміст флавоноїдних сполук (у перерахунку на рутин), % — не менше* 0,5	$0,65\pm 0,05$	$0,75\pm 0,08$	$0,68\pm 0,06$	$0,85\pm 0,05$	$0,75\pm 0,04$
Масова частка воску, % — не більше* 5,0	$1,53\pm 0,05$	$2,10\pm 0,15$	$2,48\pm 0,12$	$3,68\pm 0,10$	$3,20\pm 0,20$

* Примітка: n = 5

Отриману надосадову рідину фільтрують у мірну колбу місткістю 100 мл так, щоб частки перги не потрапили на фільтр.

Екстракцію флавоноїдів повторюють ще двічі в описаних вище умовах, додаючи до залишку по (30,0±0,1) мл 60% етанолу. Фільтрати об'єднують, охолоджують до (20±3)°С і доводять до об'єму (100±0,01) мл 60% етанолом.

У дві мірні колби місткістю 25 мл дозатором вносять по (10,0±0,01) мл екстракту. В одну колбу (аналізований розчин) додають (4,0±0,1) мл розчину хлористого алюмінію, обидві колби доводять до мітки 60% етанолом і ретельно перемішують. Через 30 хв вимірюють оптичну густину аналізованого розчину відносно розчину порівняння (екстракт без хлористого алюмінію) в інтервалі 390-420 нм на довжині хвилі максимуму поглинання в кюветах з товщиною шару 1 см.

За попередньо побудованим калібрувальним графіком, за оптичною густиною аналізованого розчину знаходять кількість рутину в міліграмах у 25 мл розчину. Кількісний вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин (X), %, розраховують за формулою:

$$X = \frac{C \times 100 \times 100}{m \times 5 \times 1000} \times \frac{100}{(100 - W)},$$

де: С — кількість рутину в 25 мл, знайдена за калібрувальним графіком, мг; 100 — об'єм екстракту, мл; 100 — перерахунок в %; m — маса перги, взятої для аналізу, г; 5 — об'єм екстракту, взятого для аналізу, мл; 1000 — перерахунок мг в г.

Вміст суми флавоноїдних сполук у перерахунку (на рутин стандарт) повинен бути не менше 0,50%.

Приготування 5% розчину хлористого алюмінію в 60% етанолі. У конічну колбу місткістю 250 мл поміщають наважку (5,000±0,001) г хлористого алюмінію, розчиняють в (50,0±0,5) мл 60% етанолу, об'єм розчину доводять до (100,00±0,01) мл 60% етанолом і ретельно перемішують. Термін зберігання розчину — не більше року.

Таблиця 3

Якісний аналіз визначення БАР у зразках перги

Реакції та реактиви	Результати спостережень
На фенольні сполуки	
Ціанідинаова проба	Світло-жовте забарвлення
Ціанідинаова проба по Бріанту	Блідо-жовте забарвлення октанольного шару
5% розчин заліза окисного хлориду	Темно-коричневе забарвлення
10% спиртовий розчин натрію гідроксиду	Жовто-оранжеве забарвлення
Свинцю (II) ацетату основного розчин	Світло-жовтий осад
3% спиртовий розчин алюмінію (III) хлориду	Жовте забарвлення
На редуруючі цукри	
Реактив Фелінга	Жовтий осад
Резорцин у кислоті сірчаній концентрованій (фруктоза, глюкоза)	Жовте забарвлення, рожево-бурий осад
5% спиртовий розчин тимолу (фруктоза, глюкоза)	Червоне забарвлення
Проба Моліша (α-нафтол з кислотою сірчаною конц.)	На межі шарів утворюється буре кільце

Приготування розчину ДСЗ рутину (0,050±0,001) г. ДСЗ рутину зважують, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 40 мл 60% етанолу, нагрівають до 50-60°С і витримують до повного розчинення рутину. Потім охолоджують до кімнатної температури і доводять до позначки 60% етанолом і ретельно перемішують.

Як видно з результатів, наведених у табл. 2, рН водних витяжок перги має кисле середовище (діапазон від 4,0 до 5,0) та мало відрізняється від рН шлункового соку, тобто при вживанні внутрішньо сировина у складі твердої лікарської форми не буде викликати подразнення шлунково-кишкового тракту.

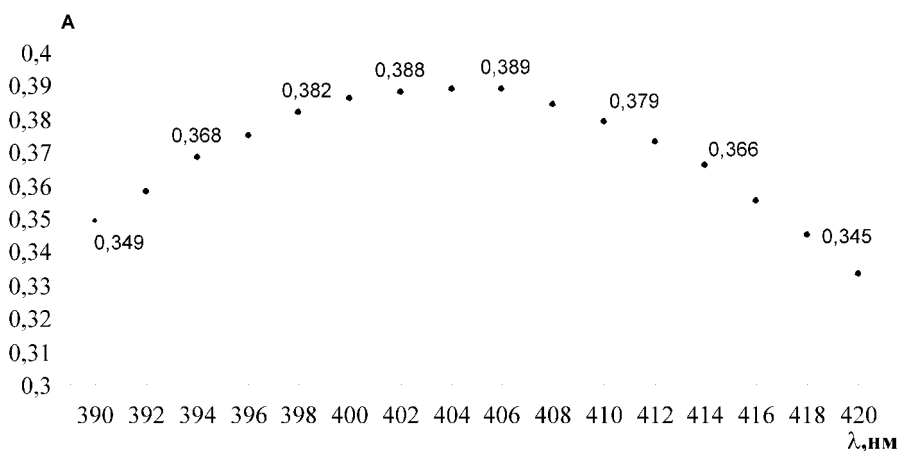


Рис. УФ-спектр поглинання спиртової витяжки перги.

Аналіз спектрів поглинання спиртового розчину перги (рис.) показує, що характер кривих ідентичний, максимум поглинання знаходиться при довжині хвилі 405 ± 2 нм. Кількісний вміст суми флавоноїдних сполук у спиртовій витяжці перги складає $0,64 \pm 0,05\%$.

Для визначення якісного складу біологічно активних сполук перги було проведено їх ідентифікацію (флавоноїдних сполук і редукуючих цукрів) за допомогою осадкових та кольорових якісних реакцій. Результати наведені в табл. 3.

Наявність флавоноїдних сполук підтверджували наступними реакціями: ціанідиною пробою по Бріанту, з 3% спиртовим розчином алюмінію (III) хлоридом, зі свинцю (II) ацетату основного розчином, з 10% спиртовим розчином натрію гідроксиду та 5% розчином заліза окисного хлориду. Результати якісних реакцій на фенольні сполуки наведені у табл. 3.

Проведені якісні реакції дали позитивні результати. Дані проведених досліджень дозволяють стверджувати, що природна сировина перга містить флавоноїдні сполуки, та підтверджують наявність редукуючих цукрів.

Отримані результати фізико-хімічних досліджень покладені в основу розробки проекту ТУ "ПЕРГА".

ВИСНОВКИ

1. Досліджені фізико-хімічні показники природної сировини "Перга".

2. Вивчено рН зразків перги різних серій.

3. Проведено за допомогою кольорових реакцій ідентифікацію основних біологічно активних речовин та кількісне визначення флавоноїдних сполук у дослідженій сировині.

4. За результатами досліджень розроблено проект технічних умов на природну сировину "Перга".

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахонина Т.В. *Вопросы технологии производства меда и воска: Сб. науч. тр. НИИ пчеловодства. — Рыбное, 1985. — С. 149-160.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с.*
3. Касьяненко В.И., Комиссаренко И.А., Дубцова Е.А. / *Матер. Междунар. конф. "Пчеловодство — XXI век. Пчеловодство, апитерапия и качество жизни". Международная промышленная академия, 17-20 мая 2010 г. — М.: Пищепромиздат, 2010. — С. 81-82.*
4. Лиферов Р.А., Фомина В.А., Шишкина Л.А. и др. / *Матер. Междунар. конф. "Пчеловодство — XXI век. Пчеловодство, апитерапия и качество жизни". Международная промышленная академия, 17-20 мая 2010 г. — М.: Пищепромиздат, 2010. — С. 132.*
5. Мещанинов И.В., Пастух Е.В., Шишова И.Е. и др. / *Матер. Междунар. конф. "Пчеловодство — XXI век. Пчеловодство, апитерапия и качество жизни". Международная промышленная академия, 17-20 мая 2010 г. — М.: Пищепромиздат. — 2010. — С. 157-158.*
6. *Применение продуктов пчеловодства в народном хозяйстве / А.И.Тихонов, Л.И.Заикина // Б.И. — 1990. — 44 с.*
7. *Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине / А.И.Тихонов, К.Содзавичный, С.А.Тихонова и др. — Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. — 308 с.*
8. *British Pharmacopoeia (2005). Addendum 2005, Art. Syrups — Electronic complete / Ed. CD, London, The stationary office copyright, 2005.*
9. *European Pharmacopoeia, 5-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 912 p.*
10. *Lecznicze dzialanie miodu pszczelego w chorobach wewnetrznych / Bogdan Kedzia, Elzbieta Hotderma-Kedzia. — MedPharm Polska, 2010. — 390 s.*
11. *Mrozowski T. // Zdorowa Medycyna. — 2003. — Vol. 7. — P. 24-25.*
12. *Mundo M.A., Padilla-Zakour O.I., Worobo R.W. // Int. J. Microbiol. — 2004. — Vol. 97. — P. 1-8.*
13. *Pylek kwiatowy obnoze pszczele w farmacji i medycynie. Teoria, technologia, zastosowanie lecznicze: monografia / A.I.Tichonow, K.Sodzawiczny, S.A.Tichonowa i wsp. Pod red. A.I.Tichonowa. — Krakow: Apipol-Pharma, 2008. — 274 s.*
14. *Sinjakov A.F. // Pczelowodstwo. — 2004. — Vol. 8. — P. 54-56.*
15. *Suamaru K., Ciu R., Li B. i wsp. // Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 30. — P. 103-106.*

УДК 615.011:638.138.1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИРОДНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ ПЕРГИ

В.Л.Бербек, А.И.Тихонов, А.М.Котенко, Т.В.Жукова

Изучены физико-химические свойства перги — природного лекарственного сырья. Проведено количественное определение флавоноидных соединений в исследуемом сырье и при помощи цветных и осадочных реакций осуществлено идентификацию основных биологически активных соединений. По результатам исследований разработано проект технических условий на природное сырье "Перга".

UDC 615.011:638.138.1

THE PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH OF THE NATURAL MEDICINAL RAW MATERIAL OF BEE-BREAD

V.L.Berbek, O.I.Tikhonov, O.M.Kotenko, T.V.Zhukova

The physical and chemical properties of bee-bread — the natural medicinal raw material have been studied. The quantitative determination of flavonoids in the raw material investigated has been conducted and with the help of coloured and sedimentation reactions the basic biologically active substances have been identified. According to the research results the project of technical requirements for the natural raw material "Bee-bread" has been worked out.

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

УДК 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІЕТИЛЕНОВИХ КОНТЕЙНЕРІВ У ВИРОБНИЦТВІ ЕМУЛЬСІЙ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

В.О.Шевченко

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження з вивчення стабільності емульсії на основі 2,6-дізопропілфенолу для парентерального застосування в контейнерах з поліетилену. Вивчена сорбція розчинника протягом спостережуваного строку зберігання в первинному та у вторинному пакуванні.

Лікарські засоби для парентерального застосування на теперішній час є одними з найрозповсюдженіших лікарських препаратів, які застосовуються у сучасній медицині. Випуск нових препаратів вітчизняними виробниками сприяє швидкому розвитку підприємств та галузі в цілому.

Лікарські засоби для парентерального застосування — це стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини чи тварини [7].

Серед усіх препаратів особливе значення надається ін'єкційним та інфузійним лікарським засобам, за допомогою яких можна швидко, ефективно та оперативно надати медичну допомогу ургентним хворим та пацієнтам, які потребують термінового ефекту від лікарського препарату, а також пацієнтам, яких оперують. Останнім часом для вступного наркозу і підтримки загальної анестезії, а також при короткочасних хірургічних і діагностичних втручаннях застосовують препарат "Пропофол" у вигляді 1% емульсії для парентерального застосування [3, 5].

На підприємстві ТОВ "Нікофарм", м. Макіївка освоєний випуск парентеральних препаратів в ампулах і флаконах із поліетилену на сучасному рівні відповідно до правил GMP. Технологічний процес здійснюється в автоматичному режимі та контролюється за допомогою новітніх приладів [4, 8].

Метою даної роботи є дослідження з використання поліетиленових ампул при виробництві емульсій для парентерального застосування на прикладі емульсії 2,6-дізопропілфенолу 1%.

Експериментальна частина

Об'єктом досліджень була емульсія 2,6-дізопропілфенолу 1% та ампули з поліетилену марки Purell

PE 3020D з відносною щільністю $0,926 \text{ г/см}^3$, дозволені МОЗ України до використання у фармацевтичній промисловості для виготовлення контейнерів для рідких лікарських засобів.

У ході досліджень проводився якісний і кількісний контроль зразків емульсії 2,6-дізопропілфенолу 1% у поліетиленових ампулах. Досліджувалися фармако-технологічні показники якості емульсії, такі як описання, розшарування, рН, втрата в масі контейнера при зберіганні.

Результати та їх обговорення

Емульсії для парентерального застосування є однорідною по зовнішньому вигляду лікарською формою, що складається із взаємно нерозчинних тонкодиспергованих рідин. Емульсії — кінетично нестійкі системи, тому внаслідок різної щільності дисперсійного середовища та дисперсної фази можливе їх розшарування [6].

Одержання емульсії 2,6-дізопропілфенолу здійснювали на диспергаторі типу ПТ-2. Субстанцію 2,6-дізопропілфенолу розчиняли в олеїновій кислоті та емульгували за допомогою яєчного та соєвого фосфатидів. Для створення оптимального рН емульсії, яке становить 6,5-8,5, використовували натрію гідроксид, у якості ізотонуючого реагенту використовували гліцерин [12, 14]. Отриману емульсію розливали в ампули з поліетилену по 10 мл і запаювали. Контрольні зразки емульсії поміщали в скляні ампули марки УСП-1. Зразки препарату в поліетиленових ампулах зберігали при кімнатній температурі в первинному та вторинному пакуванні.

Для підтвердження сумісності контейнера та його вмісту, а також відсутності змін, що чинять негативний вплив на якість препарату, були проведені наступні випробування в умовах передбачуваного використання:

- Перевірка незмінності фізичних характеристик.
- Оцінка втрат або приросту, пов'язаних із проникністю.
- Визначення змін рН.
- Вплив світла.
- Хімічні випробування.

Таблиця 1

Залежність показників якості емульсії 2, 6-діізопропілфенолу 1% при зберіганні в різних видах пакування (с. 80210)

Строк зберігання	Поліетиленові ампули в первинному пакуванні	Поліетиленові ампули у вторинному пакуванні	Скляні ампули марки УСП-1
Описання (біла гомогенна рідина):			
Вих. дані	відповідає	відповідає	відповідає
12 місяців	відповідає	відповідає	відповідає
рН емульсії (6,5-8,5)			
Вих. дані	7,85	7,85	7,85
12 місяців	7,80	7,82	7,86
Розшарування емульсії (відсутність)			
Вих. дані	відсутнє	відсутнє	відсутнє
12 місяців	відсутнє	відсутнє	відсутнє
Кількісний вміст 2,6-діізопропілфенолу (0,9-1,1%)			
Вих. дані	0,9800	0,9800	0,9800
12 місяців	0,9892	0,9859	0,9715

Результати досліджень фізико-хімічних параметрів емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% в ампулах у процесі зберігання проводили згідно з ДФУ та наведені в табл. 1 [2, 10, 11, 15].

Сорбція емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% була вивчена гравіметричним методом [1, 9, 13, 16] шляхом зберігання розчину в поліетиленових ампулах місткістю 10 мл у первинному та вторинному пакуванні при температурі 25°C протягом спостережуваного строку (12 міс.), результати представлені в табл. 2.

Таким чином, теоретично припустима концентрація емульсії 2,6-діізопропілфенолу в % через 12 міс. зберігання повинна становити:

$$C_2 = 10,5 \cdot 1,0 / (10,5 - 0,4773) = 1,0476\%$$

Концентрація емульсії 2,6-діізопропілфенолу при зберіганні в первинному пакуванні (12 міс.,

спостережуваний строк) у середньому фактично складала:

$$C_2 = 10,7561 \cdot 0,9892 / (10,7561 - 0,0998) = 0,9985\%$$

Концентрація емульсії 2,6-діізопропілфенолу при зберіганні у вторинному пакуванні (12 міс., спостережуваний строк) у середньому фактично складала:

$$C_2 = 10,5677 \cdot 0,9859 / (10,5677 - 0,0640) = 0,9919\%$$

Виходячи із наведених даних, можна побачити, що втрата в масі емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% в ампулах з поліетилену протягом 10 місяців зберігання при температурі 25°C становить 1,68% у первинному пакуванні та 1,08% у вторинному

Таблиця 2

Порівняльні результати прогнозу з фактичними даними зберігання емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% у поліетиленовому контейнері при температурі 25°C протягом 12 місяців зберігання (спостережуваний строк)

Номер зразка серії 80210	Початкова концентрація розчину, %	Температура зберігання, °C	Час зберігання, міс.	Початкова маса розчину, г	Втрата маси розчину, Δg, г		Кінцева концентрація розчину, %	
					теоретична	практична	теоретична	практична
У первинному пакуванні								
1	0,98	25	12	10,9580	0,4773	0,1058	1,0476	0,9896
2	0,98	25	12	10,7146	0,4773	0,1178	1,0476	0,9909
3	0,98	25	12	10,5957	0,4773	0,0757	1,0476	0,9871
	Σ0,98	Σ25	Σ12	Σ10,7561	Σ0,4773	Σ0,0998	Σ1,0476	Σ0,9892
У вторинному пакуванні								
4	0,98	25	12	10,3671	0,4773	0,0635	1,0476	0,9860
5	0,98	25	12	10,7683	0,4773	0,0645	1,0476	0,9859
	Σ0,98	Σ25	Δ12	Σ10,5677	Σ0,4773	Σ0,0640	Σ1,0476	Σ0,9859

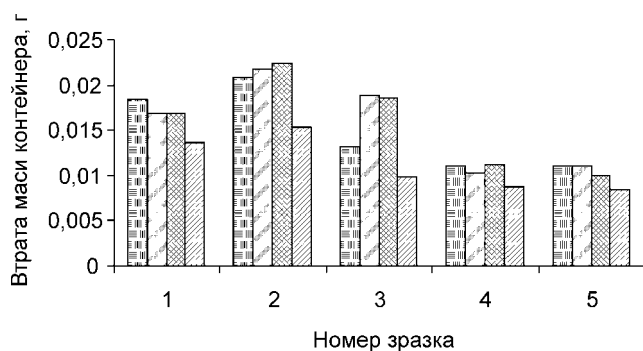


Рис. Втрата маси контейнера в процесі зберігання серії 80210 (зразки 1, 2, 3 — у первинному пакуванні, 4, 5 — у вторинному пакуванні).

пакуванні при регламентованих межах кількісного вмісту на кінцевому строці зберігання 10%, що дозволяє зробити висновок про прийнятність даного виду пакування для досліджуваного препарату.

Залежність вмісту 2,6-діізопропілфенолу у вигляді емульсії від умов зберігання (первинне пакування та вторинне пакування) представлена на рис.

З рис. видно, що втрата розчинника в контейнері протягом спостережуваного строку зберіган-

ня (12 міс.) вище для зразків емульсії, які зберігалися в первинному пакуванні, з чого можна зробити висновок про те, що доцільніше зберігання препарату у вторинному пакуванні.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження показали перспективність використання полімерного пакування у вигляді ампул з поліетилену марки Purrel PE 3020 D виробництва фірми "Basell Polyolefine GmbH", Німеччина при виробництві емульсій для парентерального застосування.

2. Доведено, що поліетилен не виявляє негативного впливу на якість досліджуваної емульсії протягом спостережуваного строку зберігання.

3. Сорбція розчинника з поліетиленових ампул при зберіганні при температурі 25°C становить не більше 2%, відповідно кількісний вміст діючої речовини в емульсії перебуває в регламентованих межах, що дозволить розширити асортименти лікарських засобів вітчизняного виробництва для вступного наркозу та підтримки загальної анестезії, а також при короткочасних хірургічних і діагностичних втручаннях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алмакаєв М.С., Шевченко І.В., Шевченко В.О., Бодренкова Н.О. // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. — 2009. — №1 (3). — С. 4-8.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2004. — Доп. 1. — 520 с.
3. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова*. — К.: Морион, 2006. — 2270 с.
4. *Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой*. — К.: МОРИОН, 2001. — 472 с.
5. Пат. 2147432 Россия, А 61 К 31/05; А 61 К 47/18; А 61 К 9/107. *Эмульсии типа масло/вода, содержащие пропофол и эдетат / Зенека Лимитед (GB); №97117100/14*. — Заявл.: 1995.03.17. Опубл.: 2000.04.20. — 6 с.
6. *Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева*. — Т. 2. — Х.: ИГ РИРЕГ, 2000. — 784 с.
7. Чуєшов В.І., Хохлова Л.М., Ляпунова О.О. та ін. *Технологія ліків промислового виробництва*. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 720 с.
8. Шевченко В.О. // *Укр. біофарм. журн.* — 2010. — №1 (6). — С. 10-13.
9. Baltes M., Plada A., Runyon R. // *Pharm. Ind.* — 2001. — Vol. 63, №8. — P. 894-898.
10. *British Pharmacopoeia*. — 2001. — Vol. 1,2. — 2639 p.
11. *European Pharmacopoeia*. — 6-th ed. — 2008. — Strasbourg: Council of Europe, 2008. — Vol. 1. — 1084 p.
12. Han J., Davis S.S., Washington C. // *J. of Pharm. Sci.* — 1999. — Vol. 88. — P. 454-458.
13. *Rote liste*. — Frankfurt/Main Verlag, 2007. — 559 p.
14. Smith I., White P.F., Nathanson M., Gouldson R. // *Ann. Pharmacother.* — 1994. — №31. — P. 1521-1523.
15. *The United States Pharmacopoeia XXIV ed.* — *The National Formulary*. — 2000. — 2569 p.
16. Vanhooydonsk J.P. // *STP pharma prat.* — 2000. — Vol. 10, №5. — P. 266-269.

УДК 615.014.83/84:615.211:615.456.1

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ КОНТЕЙНЕРОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЭМУЛЬСИЙ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
В.А.Шевченко

Проведены исследования по изучению стабильности эмульсии на основе 2,6-диизопропилфенола для парентерального применения в контейнерах из полиэтилена. Изучена сорбция растворителя в течение наблюдаемого срока хранения в первичной и во вторичной упаковке.

UDC 615.014.83/84:615.211:615.456.1

RESEARCH ON USING POLYETHYLENE CONTAINERS IN PRODUCTION OF EMULSIONS FOR PARENTERAL APPLICATION
V.O.Shevchenko

The research on the study of stability of the emulsion on the basis of 2,6-diisopropylphenol for parenteral application in polyethylene containers has been carried out. The persorption of the solvent during the shelf-life in primary and in the second packing has been studied.

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

УДК 577.112.386

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ “КРАТАЛ”

Ю.І.Губін, І.Ф.Макаревич

Національний фармацевтичний університет

На основі природної амінокислоти — таурину створено лікарський засіб “Кратал” для лікування серцево-судинних захворювань. Для вивчення фармакокінетичних властивостей таурину у складі лікарського засобу синтезовано таурин, мічений радіоактивною сіркою S^{35} .

Розробка та впровадження нових лікарських засобів для лікування патологічних станів потребують паралельно наявності ліків для корекції стану хворої людини, а також для профілактики розвитку небажаних патологій, пов'язаних з хворобами або віковими змінами. Розробка комплексних препаратів на основі природної сировини та аналогів ендогенних речовин, що виявляють синергізм, дозволяє отримувати ліки, які практично не мають побічних ефектів.

Для профілактики серцево-судинних захворювань нагальними є препарати кардіопротекторної дії. Механізм дії цих препаратів полягає у позитивному впливі на клітинний метаболізм та іонний гомеостаз, що сприяє запобіганню незворотних змін у структурі та функції мембран клітин серцево-судинної системи [8].

Розробка кардіопротектора прямої дії як комплексного препарату на основі природної сировини та аналогів ендогенних речовин, що виявляють синергізм, була виконана колективом авторів під загальним керівництвом проф. Макаревича І.Ф. Робота виконувалась в ДНЦЛЗ.

Матеріали та методи

Для вирішення цієї задачі було виготовлено декілька складів препарату і досліджені його фізико-хімічні і, перш за все, фармакологічні властивості. Основною діючою речовиною був вибраний таурин. Завдання полягало в розширенні спектра його дії і підвищенні ефективності. Тому були розроблені складі, які разом з таурином (2-аміноетан-сульфо кислота) містять суму біологічно активних речовин, що потенціюють дію таурину: екстракт трави кропиви собачої густий і екстракт плодів глоду густий [1].

Таурин — природна речовина, присутня майже у всіх біологічних системах з широким спектром

дії. Зокрема, він має здатність стабілізувати клітинні мембрани, підвищувати структурну стійкість клітин, стимулювати клітинне ділення та володіє протипроменевою дією [4, 3], а також знижує рівень цукру у крові [6, 9, 10].

Таурин — 2-аміноетансульфонова кислота, ендогенна речовина, присутня в тканинах та жовчі людини. Таурин відіграє роль нейромедіаторної амінокислоти, яка гальмує нейромедіаторну передачу сигналу та проявляє протисудомну активність, чинить кардіотонічну та виражену кардіотропну дію.

Таурин сприяє покращенню енергетичних процесів, нормалізації функції клітинних мембран та процесів метаболізму.

Достоїнство таурину як потенційного лікарського засобу — відсутність токсичності. Проте він має слабкий ефект проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, лише 1% препарату визначається в тканинах мозку [7].

Недивлячись на високу концентрацію в збудливих тканинах, схоже тільки незначна частина таурину є фізіологічно активною, і вочевидь просте підвищення його концентрації в плазмі може не давати відчутного ефекту.

З врахуванням впливу різних іонів і інших активних речовин на дію таурину представлялося доцільним створення лікарських засобів на основі таурину з включенням у лікарську форму компонентів, що підсилюють його властивості. Такими компонентами можуть бути різні біостимулятори природного походження.

Фармакокінетичні дослідження проводилися на здорових тримісячних щурах лінії Вістар.

Синтез міченого таурину проводився по методиці, розробленій нами.

Результати та їх обговорення

Для отримання лікарського засобу готували наступний склад: таурин, екстракт кропиви собачої густий, екстракт глоду густий, крохмаль картопляний, воду очищену. З метою отримання гранул препарату “Кратал” таурин у вигляді порошку змішували з певною кількістю густих екстрактів глоду і кропиви собачої. Суміш гранулю-

Кількісний вміст інгредієнтів приготованих складів

Компоненти	Склад				
	№1	№2	№3	№4	№5
	Компоненти, мас.%				
Таурин	84,0	85,0	86,7	86,8	86,9
Екстракт кропиви собачої густий	8,2	8,3	8,5	8,7	8,7
Екстракт глоду густий	4,1	4,2	4,3	4,4	4,3
Допоміжні речовини	Решта	Решта	Решта	Решта	Решта

вали з використанням гранулюючого агента крохмального клейстера (різних концентрацій). Гранули висушували при температурі (60+5)°C протягом 3-4 год; проводили сухе гранулювання з використанням сітки з розміром отворів 2,0 мм і класифікацію (калібрування) отриманих гранул.

Таким чином, було приготовано 5 складів, які відрізнялися один від одного кількісним вмістом інгредієнтів.

Для подальшого вивчення було вибрано склад 2.

Фармакокінетичні властивості краталу вивчалися в Харківському національному університеті ім. В.Н.Каразіна під керівництвом А.І.Божкова.

Механізму дії таурину і його розподілу в тканинах тварин присвячена достатньо велика кількість робіт. Проте лікарські речовини, що включають окрім таурину додаткові компоненти, можуть мати істотні відмінності у фармакокінетиці і біологічному ефекті препарату, що і визначило необхідність дослідження фармакокінетики краталу.

Необхідно відзначити, що джерелом таурину в тканинах ссавців є тваринні білки, що надходять з їжею, а також деякі сірковмісні амінокислоти. Попередниками таурину є метіонін, глутатіон, цистеїн, цистин, які ферментативно перетворюються на таурин, гілтаурин і продукти метаболізму.

Введення таурину сприяє підтримці його пулу на високому рівні в клітинах, нормалізуючи ряд важливих метаболічних процесів в організмі [5].

Ступінь вивченості вмісту таурину різний для різних органів [11]. Найповніше вивчено його вміст у серцевому м'язі і мозочку, значна кількість таурину виявлена в серцевому м'язі (більше 60% від загального вмісту амінокислот). Розподіл таурину по інших органах не досліджений. Невідомо, як розподіляється таурин, що вводиться в лікарській формі "Кратал".

Експериментальна частина

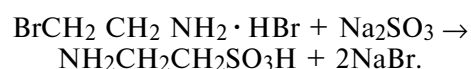
Рівень радіаційного випромінювання та забруднення контролювали за допомогою дозиметра — радіометра ДП-5 типу Б-8.

Синтез таурину, міченого S^{35}

В якості міченої сполуки використовували сірчистоокислий натрій з радіоактивним ізотопом сір-

ки 35 ТУ 501-02271-10-90 з питомою активністю 44 ГБк/г і молярною активністю 5 500 ГБк/моль.

Синтез проводили, виходячи з бромистоводневого брометиламіну за наступною схемою:



У круглодонній колбі на 100 мл 6,15 г бромистоводневого брометиламіну розчинили у 24 мл дистильованої води і в отриманому розчині обережно (небезпека утворення радіоактивного пилу) розчинили 4,16 г сірчистоокислого натрію з радіоактивним ізотопом сірки.

Колбу з розчином приєднали до нисхідного холодильника з приймальною колбою та алонжем з трубкою, з'єднаною з колбою, у яку поміщено 20 мл 10% розчину натрію гідроксиду (для поглинання радіоактивного діоксиду сірки на випадок його виділення).

Колбу з розчином підігрівали таким чином, щоб вода (23-24 мл) відігралась за 48 год.

Після відгонки води суміш охолоджували і поміщали у колбу магнітний стрижень. Не розбираючи приладу, приєднували ділильну лійку на колбу з реакційною сумішшю. У ділильну лійку поміщали 15 мл 35% соляної кислоти і додавали кислоту до твердої маси.

Суспензію фільтрували на скляному фільтрі під вакуумом. Осад 10 разів промивали 1,5 мл 35% соляної кислоти. Фільтрат поміщали у 100 мл круглодонну колбу і упарювали під вакуумом у тому ж самому приладі, де й проводили реакцію, до об'єму в 6 мл.

До гарячого залишку додавали 24 мл 96° етанолу. Через 1 год осад відфільтровували та промивали 96° етанолом. Неочищений таурин сушили на повітрі. Сирий продукт розчиняли у 10 мл гарячої води, додавали 0,3 г активованого вугілля, підігрівали до 90°C і фільтрували під вакуумом. До гарячого фільтрату додавали 55 мл 96° етанолу і залишали у холодильнику при 4°C на 12 год. Кристали таурину відфільтровували на лійці Бюхнера. Отримано 2,7 г таурину, міченого S^{35} .

Після отримання міченого таурину готували препарат "Кратал" відповідно до пропису.

Приготування препарату "Кратал"

Співвідношення інгредієнтів у лікарській формі: таурин — 1,00 г; густий екстракт плодів глоду — 0,06 г; густий екстракт трави кропиви собачої — 0,03 г. При розрахунку враховувалася кількість вологи в кожному з екстрактів:

1. Екстракт глоду серія 20491, волога в екстракті глоду — 20,12%;

2. Екстракт трави кропиви собачої серія 170591, волога в екстракті — 15,98%.

Експерименти проводилися відповідно до методичних вказівок щодо клінічного вивчення фармакокінетики лікарських засобів.

Було показано, що при внутрішньоочеревинному введенні таурину (200 мг/кг) за першу добу виводиться 25,2% від введеної кількості речовини.

Відомо, що таурин виводиться з організму з сечею в незмінному вигляді, що неодноразово було показано. Елімінація цієї амінокислоти з організму здійснюється і у вигляді неорганічного сульфату — продукту бактерійного руйнування таурину в кишечнику, що складає декілька відсотків.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що фармакокінетика краталу описується нелінійною фармакокінетичною моделлю, а вміст препарату в сироватці залежить від дози і шляху введення.

2. Доведено можливий вплив препарату на функціональну активність легень і селезінки. У серце проникає відносно невелика кількість препарату — 1,1 і 3,9 мкг/г при малій і великій дозі відповідно.

3. Важливою фармакокінетичною особливістю краталу є його повільне виведення з серця. Так, протягом 48 год його кількість залишається постійною у порівнянні з 4-ма годинами після введення, тобто в серці зберігається високий пул цього препарату.

4. Підкреслена доцільність включення краталу в схеми лікування пацієнтів з ІХС, що поєднується з м'якою артеріальною гіпертензією, у людей, які проживають на забруднених радіонуклідами в результаті аварії на Чорнобильській АЕС територіях [2].

ЛІТЕРАТУРА

1. Безкровная Л.А., Лаптева Т.А., Локшина Г.А., Баранова М.И. // *Радиобиол.* — 1976. — №16. — С. 683-686.
2. Бугаенко В.В., Ломаковский А.Н., Лутай М.И. и др. // *Журн. практ. лікаря.* — 1999. — №3. — С. 56-58.
3. Гуревич В.С. // *Физиол. журн. СССР.* — 1984. — Т. 70, №7. — С. 1046-1050.
4. Лаптева Т.А. // *Радиобиол.* — 1989. — Т. 29, №3. — С. 359-362.
5. *Механизмы регуляции функции организма при экстремальных воздействиях* / Л.А.Безкровная. — Томск, 1981. — С. 102-106.
6. Batista T.M., Ribeiro R.A., Amaral A.G. et al. // *J. Nutr. Biochem.* — 2011. — Vol. 3, №2. — P. 89-95.
7. Billiard J.M. // *Brain Res.* — 1980. — Vol. 514, №1. — P. 155-158.
8. Desforges B., Savarin P., Bounedjah O. et al. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2011. — [Epubaheadofprint].
9. Dela Puerta C., Arrieta F.J., Balsa J.A. et al. // *Nutr. Hosp.* — 2010. — Vol. 1. — P. 910-911.
10. NatsukoIkubo, Motoaki Saito, Panagiota Tsounapi et al. // *Biomed. Res.* — 2011. — Vol. 32, №3. — P. 187-193.
11. Santos P.S., Campelo L.M.L., Freitas R. et al. // *Arq. Neuro-Psiquiatr.* — 2011. — Vol. 69, №2b. — P. 350-352.

УДК 577.112.386

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА "КРАТАЛ"

Ю.И.Губин, [И.Ф.Макаревич]

На основе природной аминокислоты — таурина создано лекарственное средство "Кратал" для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Для изучения фармакокинетических свойств таурина в составе лекарственного средства синтезирован таурин, меченный радиоактивной серой S³⁵.

UDC 577.112.386

SUBSTITUTION OF THE COMPOSITION AND DEVELOPMENT OF "CRATAL" MEDICINE

Yu.I.Gubin, [I.F.Makarevich]

Based on the natural amino acid taurine, "CRATAL" medicine has been created for treatment of cardiovascular diseases. For study the pharmacokinetic properties of taurine in the drug composition taurine labeled by the radio-active sulphur S³⁵ has been synthesized.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

UDC 547.8561:547.583.5:542.957.2

SYNTHESIS OF A NEW QUINAZOLINONE DERIVATIVES BASED ON 2-(4-OXO-3,4-DIHYDRO-3-QUINAZOLINYL) ACETOHYDRAZIDE

L.A.Shemchuk, M.Al-Asri Jamil, D.V.Levashov, Y.O.Shenhof,
P.S.Arzumanov

National University of Pharmacy

By acetylation of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetohydrazide with anhydrides and chloroanhydrides of mono- and dicarboxylic acids the corresponding derivatives containing two active pharmacophores — the quinazolinone nucleus combined with the fragments of carboxylic acids derivatives — in the structure have been obtained.

One of the most frequently encountered heterocyclic compounds in medicinal chemistry is 4(3*H*)-quinazolinone with wide applications like calcium channel antagonist, anticonvulsant, antidiabetic, anti-tumor, antimicrobial, antihistaminic activities and so many other uses [3-10]. Special interest for purposeful synthesis of biologically active compounds represents obtaining of structures which would combine two pharmacophoric fragments with anticipated biological activity. One of perspective directions is the combination of quinazolinone heterocycle and derivatives of dicarboxylic acids, that positively affects on pharmacological effects [1, 2].

2-(4-Oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetohydrazide (1) was tried to be acylated by diethyl oxalate in ethanol but the desired product was not achieved. In contrast, it was acylated by using of diethyl oxalate in acetic acid under reflux for 1 hour but the unexpected bis-product namely N,N'-di[2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetyl] ethanediohydrazide (2) was obtained. So, we have used another reagent namely ethyl oxalyl chloride in acetic acid in the presence of triethyl amine to afford the required derivative i.e. N-ethyl oxalyl-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl)acetohydrazide (3). Furthermore, compound (3) was reacted with hydrazine hydrate in ethanol obtaining N-(dicarbonylhydrazido)-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl)acetohydrazide (4; scheme 1).

Compound (1) was subjected to acetylation by using acetyl (benzyl) chloride in acetic acid in the

presence of triethyl amine resulting in N-acetyl(benzoyl)-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetohydrazide (5). In addition to the previous acylations, compound (1) was taken place by using of succinic anhydride. Initially, reaction was carried out in acetic acid with heating and formation of a mixture of two products of N-succinimido-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetamide (6) and N-succinyl-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetamide (7). But, in case of mixing compound (11) with succinic anhydride in ethyl acetate, the affording product was only compound (7). What's more, compound (7) was subjected to cyclodehydration by using acetic anhydride and formation compound (6) in a good yield only.

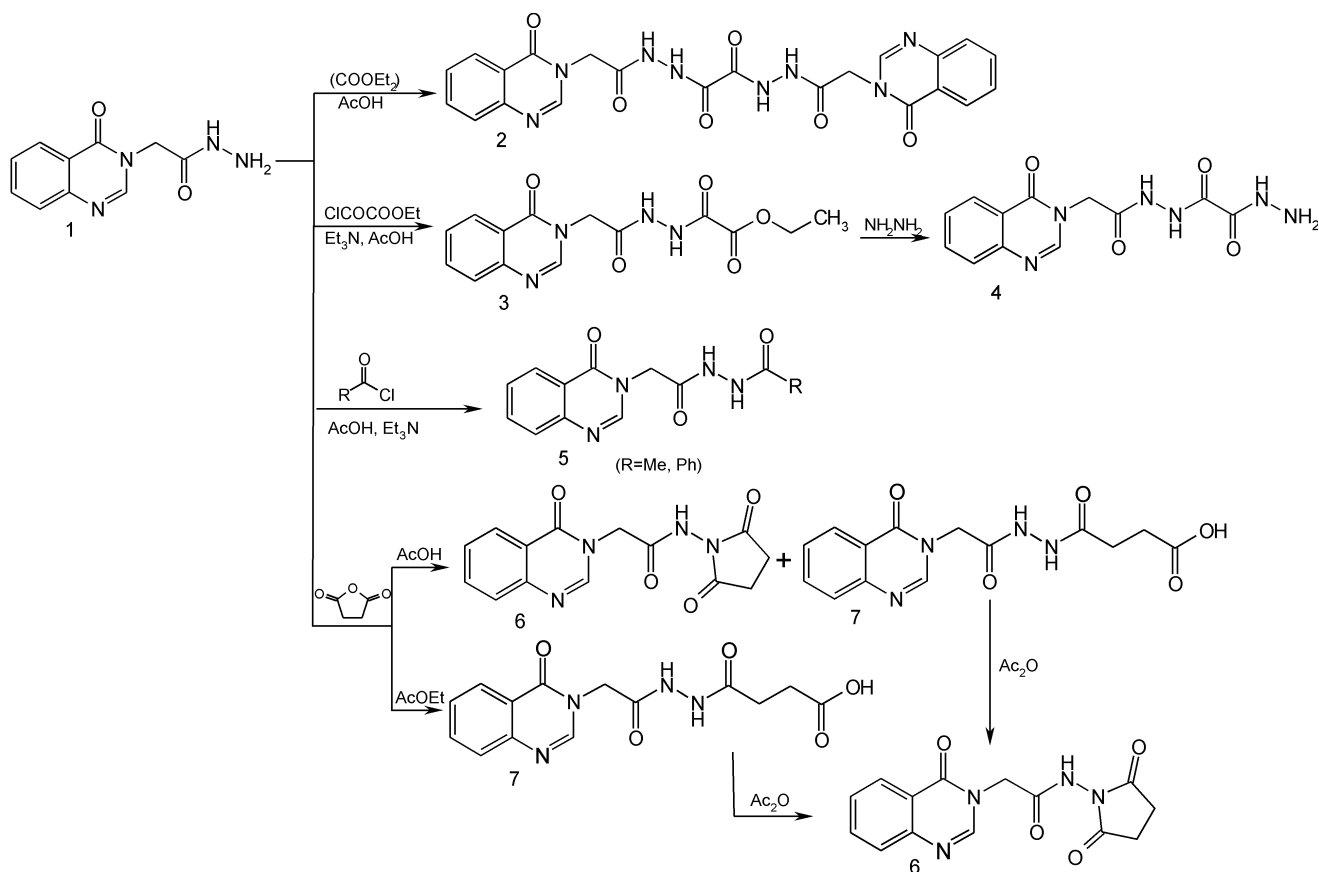
Also acyclic anthranilamide (8) was acylated by using succinic anhydride in acetic acid and obtaining N-(phenyl hydrazidoacetyl)-N'-succinamido anthranilamide (10; scheme 2).

In addition compound (9) was subjected to acylation by using succinic anhydride in ethyl acetate yielding N-(*o*-succinylaminobenzoyl) methyl glycinate (11).

Experimental Methods

¹H NMR spectra were registered on a spectrophotometer Varian M200, operating frequency 200 MHz, from solutions in DMSO-d₆ with TMS as internal reference.

N,N'-Di[2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetyl] ethanediohydrazide (2). To a mixture of 0.01 mole (2.18 g) of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetohydrazide (1) and 10 ml of acetic acid, 0.01 mole (1.68 ml) of diethyl oxalate was added, heated for 30 min and left to the next day. The formed product was filtered off, dried, recrystallized from acetic. Yield — 58%. M.p. — 260-262°C; ¹H NMR, δ, ppm: 4.70 s (4H, CH₂+CH₂), 7.5 t (2H, ArH), 7.65 d (2H, ArH), 7.85 t (2H, ArH), 8.10 d (2H, ArH), 8.25 s (2H, C-2 H quinazolinone), 9.65 d (2H, NH), 10.40 d (2H, NH).



Scheme 1

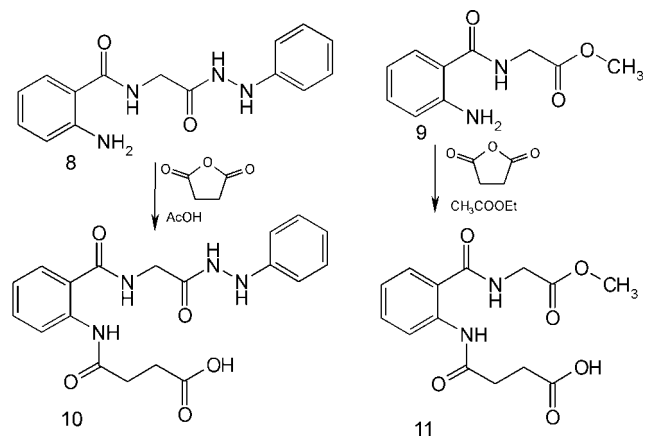
N-Ethyloxalyl-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny)l) acetohydrazide (3). To a mixture of 0.01 mole (2.18 g) of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny)l) acetohydrazide (**1**) and 10 ml of acetic acid 0.01 mole (1.44 ml) of triethylamine was added dropwise. To that mixture, 0.01 mole (1.2 ml) of ethyl oxalyl chloride was added gradually and the mixture was heated for 60 min. The mixture was cooled, diluted with water and the precipitate was filtered off, dried and recrystallized from acetic acid. Yield — 75%. M.p. — 279–280°C; ^1H NMR, δ , ppm: 1.20 t (3H, CH_3), 4.30 q (2H, CH_2CH_3), 4.7 s (2H, CH_2CO), 7.40 t (1H, ArH), 7.60 d (1H, ArH), 7.90 t (1H, ArH), 8.1 d (1H, ArH), 8.4 s (1H, C-2 H quinazolinone), 10.60 d (1H, CH_2CONH), 11.00 d (1H, NHNHCO).

N-(Dicarbonylhydrazido)-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny)l) aceto-hydrazide (4). A mixture of 0.01 mole (3.56 g) of *N*-ethyloxalyl-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny)l) acetohydrazide (**3**) and 0.01 mole (0.48 ml) of hydrazine hydrate was stirred in 15 ml ethanol for 6 hours. The precipitate was filtered off, dried and recrystallized from ethanol. Yield — 47–50%. M.p. — 297–299°C; ^1H NMR, δ , ppm: 4.30 d (2H, NH_2), 4.80 s (2H, CH_2), 7.40 t (1H, ArH), 7.70 d (1H, ArH), 7.90 t (1H, ArH), 8.10 d (1H, ArH), 8.40 s (1H, C-2 H quinazolinone), 9.5 m (3H, $\text{NHNH} + \text{NHNH}_2$).

N-Acetyl-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny)l) acetohydrazide (5a). 0.01 mole (2.18 g) of 2-(4-oxo-3,4-

dihydro-3-quinazoliny)l) acetohydrazide (**1**) was dissolved in 10 ml of acetic acid with little heating. Dropwise 0.01 mole (1.44 ml) of triethylamine was added. Then 0.01 mole (0.69 ml) of acetyl chloride was added to the mixture and stirred for 5 hours. The mixture was diluted with water, left for 24 hours and the precipitate was filtered off, dried, recrystallized from acetic acid. Yield — 45%. M.p. — 240–242°C; ^1H NMR, δ , ppm: 1.70 s (3H, CH_3), 4.70 s (2H, CH_2), 7.20 t (1H, ArH), 7.40 d (1H, ArH), 7.70 t (1H, ArH), 7.90 d (1H, ArH), 8.30 s (1H, C-2 H quinazolinone), 9.70 d (1H, NHNHCO), 10.10 d (1H, CONHNH).

Compound (**5b**) was obtained similarly.



Scheme 2

N-Benzoyl-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetohydrazide (5b). Yield — 95%. M.p. — 258-261°C; ¹H NMR, δ, ppm: 4.80 s (2H, CH₂), 7.10 m (4H, ArH), 7.30 d (1H, ArH), 7.50 m (3H, ArH), 7.90 d (1H, ArH), 8.60 s (1H, C-2 H quinazolinone), 10.5 d (2H, NHNH).

N-Succinyl-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetamide (7). To a mixture of 0.01 mole (2.18 g) of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetohydrazide (1) and 0.01 mole (1 g) of succinic anhydride 15 ml of AcOEt was added. The mixture was stirred for 5 hours then filtered off and the precipitate was recrystallized from acetic acid. Yield — 67%. M.p. — 220-222°C; ¹H NMR, δ, ppm: 2.75 m (4H, CH₂CH₂), 4.90 s (2H, CH₂CO), 7.35 t (1H, ArH), 7.60 d (1H, ArH), 7.85 t (1H, ArH), 8.10 d (1H, ArH), 8.3 s (1H, C-2 H quinazolinone), 9.7 d (1H, NHNHCO), 10.2 d (1H, CONHNH), 12.0 s (1H, COOH).

N-Succinimido-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetamide (6). A mixture of 0.01 mole (3.18 g) of N-succinyl-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl) acetamide (7) and 5 ml of acetic anhydride was heated under reflux for 60 min. The mixture was cooled, diluted with water and the precipitate was formed, filtered off and dried. The product was recrystallized and collected as pale brown crystals. Yield — 78%. M.p. — 311-314°C; ¹H NMR, δ, ppm: 1.90-2.35 m (4H, CH₂CH₂), 4.90 s (2H, CH₂CO), 7.35 t (1H, ArH), 7.60 d (1H,

ArH), 7.85 t (1H, ArH), 8.10 d (1H, ArH), 8.3 s (1H, C-2 H quinazolinone), 11.00 s (1H, NH).

N-(o-Succinylaminobenzoyl) methyl glycinate (10). A mixture of 0.01 mole (2.08 g) of N-(o-amino benzoyl) methyl glycinate (8) and 0.01 mole (1.00 g) of succinic anhydride was stirred in 10 ml of ethyl acetate for 4 hours. The mixture was diluted with water and the formed precipitate was filtered off and recrystallized from acetic acid. Yield — 56%. M.p. — 100-102°C; ¹H NMR, δ, ppm: 2.50 m (4H, CH₂CH₂), 3.60 s (3H, CH₃), 4.00 d (2H, NHCH₂), 7.10 t (1H, ArH), 7.45 t (1H, ArH), 7.80 d (1H, ArH), 8.40 d (1H, ArH), 9.15 t (1H, NHCH₂), 11.10 s (1H, NHCO), 12.15 s (1H, COOH).

N-(Phenylhydrazidoacetyl)-N'-succinamido anthranilamide (11). A mixture of 0.01 mole (2.84 g) of N-(phenyl hydrazidoacetyl) anthranilamide (9) and 0.01 mole (1 g) of succinic anhydride was heated for 60 min in 15 ml acetic acid. The mixture was cooled, diluted with water, scratched and left overnight. The formed precipitate was filtered off, recrystallized from acetic acid, dried and collected as yellowish white crystals. Yield — 54%. M.p. — 119-122°C; ¹H NMR, δ, ppm: 2.50-3.40 m (4H, CH₂CH₂), 3.60 d (2H, NHCH₂), 6.55-8.10 m (9H, ArH), 8.55 t (1H, NHCH₂), 9.00 (1H, NHPh), 10.10 d (1H, CONHNH), 10.30 s (1H, PhNHCO), 12.10 s (1H, COOH).

REFERENCES

1. Дикий І.Л., Криський О.С., Черних В.П. та ін. // Вісник фармації. — 2006. — №2 (46). — С. 64-67.
2. Дикий І.Л., Філімонова Н.І., Арзуманов П.С. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №2 (50). — С. 58-61.
3. Le Coeur C., Grelard A., Thiery V., Besson T. // *Tetrahedron*. — 2001. — P. 6671.
4. Manoj K., Srivastava S., Bharati M., Nizamuddin N. // *Ind. J. Chem.* — 2001. — Vol. 40. — P. 342-344.
5. Nanda A.K., Ganguli S., Chakraborty R. // *Molecules*. — 2007. — Vol. 12. — P. 2413-2426.
6. Perumal P., Bilal A.R., Dontireddy R.S.R., Natesh R.K. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44. — P. 2328-2333.
7. Sarvesh K.P., Abhishek S., Ashutosh S. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44. — P. 1188-1197.
8. Shisokoo J., Shirsath S., Rathod J.S., Yande O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, №3. — P. 351-358.
9. Spirkova K., Stankovsky S., Mrvova A., Cipak L. // *Chem. Pap.* — 1999. — Vol. 53. — P. 272-275.
10. Usifoh C.O., Scriba K.E. // *Med. Chem.* — 2000. — Vol. 333. — P. 261-266.

УДК 547.8561:547.583.5:542.957.2

СИНТЕЗ НОВИХ ПРОИЗВОДНИХ ХИНАЗОЛИНОНА НА ОСНОВЕ 2-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-3-ХИНАЗОЛИНИЛ)АЦЕТОГИДРАЗИДА

Л.А.Шемчук, М.Аль-Асри Джаміль, Д.В.Левашов, Ю.О.Шенгоф, П.С.Арзуманов

Ацилюванням 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідріазида ангідридами та хлорангідридами моно- та дикарбонових кислот отримано відповідні похідні, що містять у своїй структурі два активних фармакофори — хіназолінонове ядро, з'єднане з фрагментами производних карбонових кислот.

УДК 547.8561:547.583.5:542.957.2

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНОНУ НА ОСНОВІ 2-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-3-ХИНАЗОЛІНИЛ)АЦЕТОГИДРАЗИДУ

Л.А.Шемчук, М.Аль-Асри Джаміль, Д.В.Левашов, Ю.А.Шенгоф, П.С.Арзуманов

Ацилюванням 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідріазиду ангідридами та хлорангідридами моно- та дикарбонових кислот отримано відповідні похідні, що містять у своїй структурі два активних фармакофори — хіназолінонове ядро, поєднане з фрагментами похідних карбонових кислот.

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

УДК 547.857.4].057:615.011.4:615.015.4

СИНТЕЗ ТА ПМР-СПЕКТРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ ТЕОБРОМІН-8-ІЛ-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

М.І.Романенко, Д.Г.Іванченко, О.Б.Рябицький, О.О.Мартинюк

Запорізький державний медичний університет

Розроблено простий спосіб синтезу S-заміщених 1-*n*-метилбензил-8-тіотеобромінів — потенційних біоактивних сполук. Вивчені ПМР-спектроскопічні характеристики отриманих речовин і за допомогою експериментів COSY та NOESY доведено, що іліденгідрозиди теобромін-8-іл-тіоалканових кислот існують у вигляді E- та Z-ізомерів у співвідношенні 2:1.

Уже протягом більше 50 років увагу вчених привертає проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину, які виявляють різноманітну дію. Так, М.І.А.Вагет et al. [17] показали перспективність використання деяких 8-заміщених ксантину в якості імуносупресорів у трансплантології або при лікуванні аутоімунних захворювань. Три- та тетразаміщені ксантину виявляють гіполіпідемічну дію [12] і можуть бути використані для лікування діабету, артритів [8, 10, 11]. Особливу увагу привертають піперазинові похідні ксантину. Повідомляється, що наявність піперазинового залишку обумовлює антианафілактичні та протиастматичні властивості [2, 5]. Також піперазиноксантини виявляють протизапальну дію [9]. Деякі ксантинові похідні стимулюють A_{2A}-рецептори, викликаючи інгібування функціональної активності D₂-дофамінових рецепторів, що відіграє значну роль у розвитку неврологічних та психічних захворювань [6]. У роботі [18] пропонується використання деяких 1-, 3-, 7-, 8-заміщених ксантину антагоністів A_{2B}-рецепторів в якості протиастматичних та протидіабетичних препаратів. У ролі антагоністів A_{2B}-рецепторів можуть виступати також деякі 8-феніл(циклоалкіл)ксантини [14]. Антагоністи A₃-рецепторів ксантинового ряду (*m*-заміщені кислоти 8-фенілксантину) можуть бути використані в якості протизапальних та антиалергічних засобів [15]. Окрім впливу на аденозинові та пуринергічні рецептори деяким похідним ксантину притаманне конкурентне інгібування дипептидилпептидази IV [7, 16], що проявляється в гіпоглікемічній дії, або ксантиноксидази [13] — перспективні засоби для лікування гіперурикемії

та подагри. Також нами [1, 3, 4] була показана перспектива використання деяких ксантинових похідних в якості антиоксидантів.

Вказане вище доводить, що проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину є актуальною та перспективною.

Метою даної роботи є розробка методів отримання іліденгідрозидів теобромін-8-іл-тіоалканових кислот та їх ПМР-спектроскопічне дослідження.

Для досягнення поставленої мети реакцією 8-бромо-1-*n*-метилбензилтеоброміну (1) [4] з надлишком Na₂S₉H₂O в диметилформаміді (ДМФА) був синтезований 1-*n*-метилбензил-8-тіотеобромін (2) (схема 1), взаємодією якого з метиловими естерами хлорооцтової та α-хлоропропіонової кислот у водно-спиртовому розчині NaOH отримані метилові естери 1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл-тіоалканових кислот (3, 4).

Слід зазначити, що метиловий естер 4 виявився олієподібною речовиною і в подальшу реакцію гідразинолізу (схема 1) використовувався без попереднього виділення та ідентифікації в розрахунок на 100% вихід. Синтез гідрозидів теобромін-8-іл-тіоалканових кислот (5, 6) здійснено короткотривалим нагріванням відповідних естерів 3, 4 з надлишком гідразину гідрату в середовищі водного діоксану (5) або метанолу (6). Надалі реакцією гідрозидів теобромін-8-іл-тіоалканових кислот (5, 6) з ароматичними альдегідами в суміші вода-діоксан-оцтова кислота був синтезований ряд відповідних іліденгідрозидів теобромін-8-іл-тіоалканових кислот (7-20) — потенційних антиоксидантів та антигіпоксантів.

Будова синтезованих сполук однозначно доводиться даними ПМР-спектроскопії (табл. 1). У спектрі ПМР вихідного тіотеоброміну фіксуються сигнали протонів відповідної форми, інтенсивності та місцеположення. Введення естерового залишку по атому сульфуру веде до появи в спектрі естеру 3 двох інтенсивних синглетів при 3,77 м.ч. (3H) та 4,17 м.ч. (2H), які належать метильним та метиловим протонам метилацетатного угруповання. Спектри гідрозидів 5 та 6 характеризуються

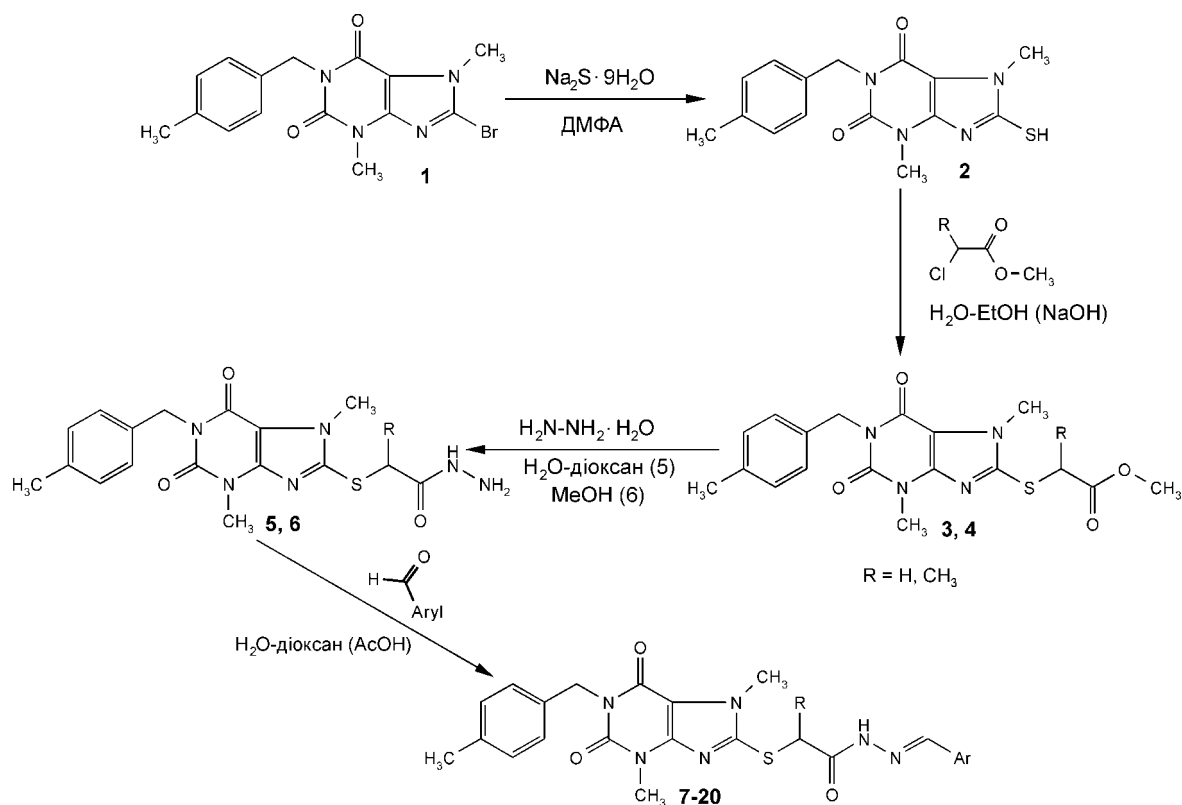
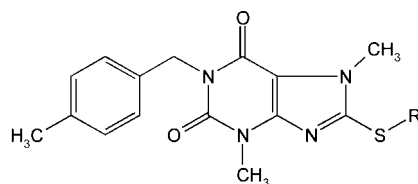


Схема 1

Таблиця 1

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 1-бензил-8-тіотеобромінів



Сполука	δ-шкала, м.ч.							
	NH (с, 1H)	CH=N (с, 1H)	CH _{аром}	N ¹ CH ₂ (с, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	SCH(CH ₂)	C-CH ₃	Інші сигнали
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	—	—	7,11 (кв, 4H)	4,94	3,65; 3,35	—	2,22 (с, 3H)	13,68 (пош. с, 1H)
3	—	—	7,19-7,02 (кв, 4H)	4,95	3,77; 3,34	4,17 (с, 2H)	2,22 (с, 3H)	3,65 (с, 3H)
6	9,40	—	7,19-7,08 (кв, 4H)	4,99	3,78; 3,42	4,29 (кв, 1H)	2,25 (с, 3H)	4,38 (пош. с, 2H); 1,50 (д, 3H)
7	11,77; 11,67	8,18; 7,98	7,7-7,07 (м, 9H)	4,98; 4,93	3,81; 3,34	4,46; 4,14 (с, 2H)	2,24 (с, 3H)	—
8	11,75; 11,60	8,15; 7,94	7,11-7,6 (м, 8H)	4,99; 4,93	3,81; 3,34	4,44; 4,14 (с, 2H)	2,33 (с, 3H); 2,24 (с, 3H)	—
9	11,64; 11,55	8,11; 7,91	7,64-6,93 (м, 8H)	4,98; 4,92	3,80; 3,34	4,42; 4,12 (с, 2H)	2,24 (с, 3H)	3,79 (с, 3H)
10	11,78; 11,69	8,15; 7,94	7,38-6,94 (м, 8H)	4,98; 4,93	3,81; 3,34	4,46; 4,13 (с, 2H)	2,24 (с, 3H)	3,78 (с, 3H)
11	11,95; 11,85	8,85; 8,78	8,25-7,05 (м, 8H)	4,98; 4,93	3,81; 3,34	4,48; 4,15 (с, 2H)	2,24 (с, 3H)	—
12	11,81; 11,61	8,18; 7,88	7,75-7,02 (м, 9H)	4,98; 4,85	3,80; 3,31	5,17; 4,45 (кв, 1H)	2,24 (с, 3H); 1,60; 1,55 (д, 3H)	—

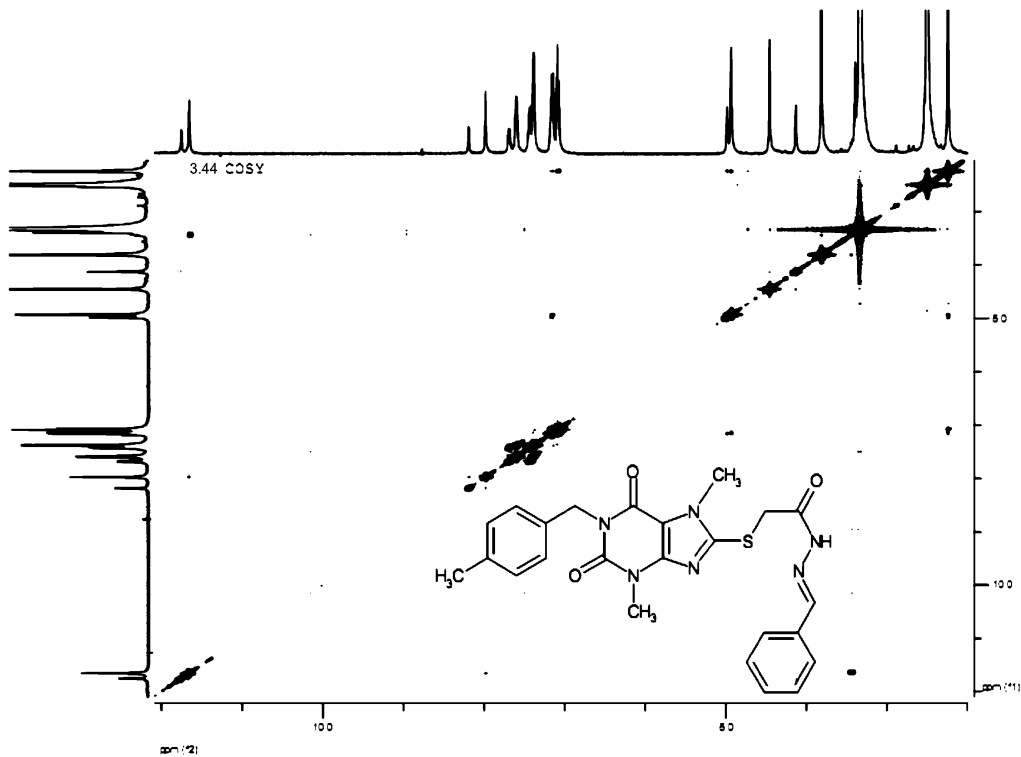


Рис. 2. COSY-спектр бензиліденгідрозиду (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіогітанової кислоти (7).

ти COSY та NOESY — методи сучасної кореляційної спектроскопії ЯМР, які дозволяють реструвати пряму взаємодію диполей між магнітними ядрами через простір. Ефективність цієї взаємодії визначається як відстанню між ядрами, так і ефективним часом кореляції, яка безпосередньо пов'язана з дифузійною рухливістю молекули

та з внутрішньомолекулярною рухливістю її окремих фрагментів. Як видно зі спектрів COSY (рис. 2) та NOESY (рис. 3) бензиліденгідрозиду (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіогітанової кислоти (7), наявність більш сильного ядерного ефекту Оверхаузера між протонами при 7,98 м.ч. (CH=N) та 11,66 м.ч. (NH) вказує на їх близькість у просторі,

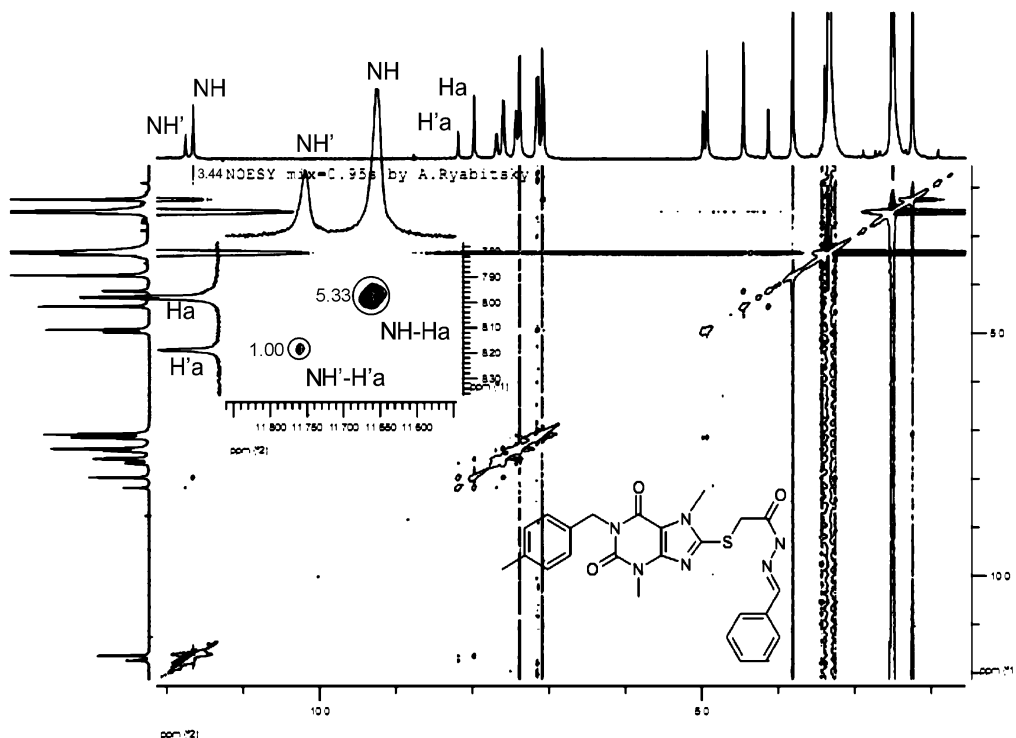
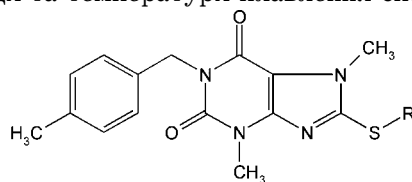


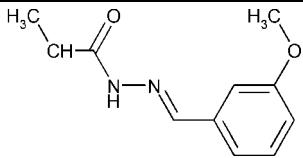
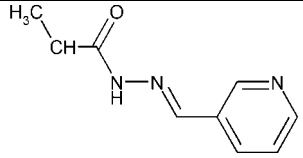
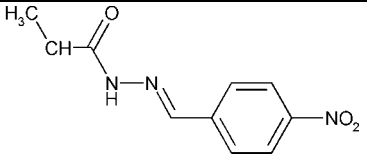
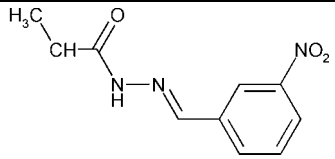
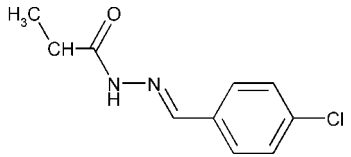
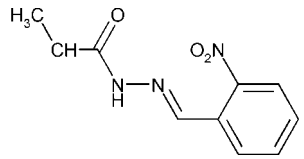
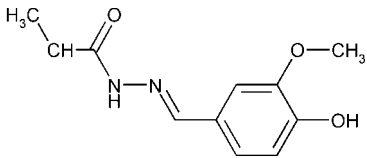
Рис. 3. NOESY-спектр бензиліденгідрозиду (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіогітанової кислоти (7).

Таблиця 2

Виходи та температури плавлення сполук 2-20



Сполука	R	Т.пл., °C	Вихід, %	Брутто-формула
1	2	3	4	5
2	H	316-318	98	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
4		154-156	85	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S
5		281-282	95	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₃ S
6		205-206	64	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₃ S
7		252-253	83	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₃ S
8		274-275	91	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₃ S
9		257-258	92	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₄ S
10		227-228	95	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₄ S
11		212-213	97	C ₂₃ H ₂₃ N ₇ O ₃ S
12		242-243	93	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₃ S
13		209-210	92	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₄ S

1	2	3	4	5
14		238-240	96	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₄ S
15		239-240	93	C ₂₄ H ₂₅ N ₇ O ₃ S
16		194-195	85	C ₂₅ H ₂₅ N ₇ O ₅ S
17		233-234	97	C ₂₅ H ₂₅ N ₇ O ₅ S
18		221-222	83	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₆ O ₃ S
19		215-216	93	C ₂₅ H ₂₅ N ₇ O ₅ S
20		219-220	89	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₅ S

а це відповідає будові E-ізомера, а отже останнього в суміші більше, ніж Z-ізомера (5,33:1,0 — інтегральна інтенсивність для E- та Z-ізомерів).

Експериментальна частина

ПМР-спектри записані на приладі "Bruker SF-400" (розчинник ДМСО-d₆ або ДМСО-d₆ + CDCl₄, внутрішній стандарт — ТМС). Мас-спектри записували на приладі "Varian 1200L", іонізація — електронний удар (70 eV) при прямому введенні зразка. Елементний аналіз виконано на приладі "Elementar Vario L cube". Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені у табл. 1, 2.

Синтез 1-*n*-метилбензил-8-тітеоброміну (2). Суміш 0,1 Моль вихідної сполуки 1, 0,2 Моль натрію сульфід, 200 мл диметилформаміду кип'яють протягом 3 год, охолоджують, розводять водою

до 1 л, фільтрують, до фільтрату додають HCl до рН = 2, осад, що утворився, відфільтровують, сушать.

Синтез метилового естеру (1-*n*-метилбензил-теобромін-8-іл)тіоецтової кислоти (3). Суміш 5 ммоль 1-*n*-метилбензил-8-тітеоброміну (2), 6 ммоль метилового естеру хлорооцтової кислоти, 20 мл води, 20 мл етанолу кип'яють протягом 5 хв, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою.

Синтез гідразиду (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіоетанової кислоти (5). До гарячої суміші 7,76 г (0,02 Моль) метилового естеру (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіоетанової кислоти, 20 мл води, 70 мл діоксану додають 5 мл (0,06 Моль) гідразину гідрату, кип'яють протягом 10 хв, охолоджують, додають 150 мл води та через 24 год осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, водним метанолом, ефіром.

Синтез гідразиду 2-(1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіопропанової кислоти (6). Суміш 1,58 г (5 ммоль) 1-*n*-метилбензил-8-тіотеоброміну (2), 0,24 г (6 ммоль) NaOH, 15 мл води, 45 мл етанолу, 1 мл метилового естеру 2-хлоропропанової кислоти кип'ячать на протязі 30 хв, охолоджують, розводять водою, а олієподібний осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, розчиняють у 20 мл метанолу, додають 3 мл гідразину гідрату та кип'ячать протягом 10 хв. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, водним ізопропіловим спиртом, ефіром.

Синтез іліденгідразидів (1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіоалканових кислот (7-20). Суміш 3 ммоль гідразиду 2-(1-*n*-метилбензилтеобромін-8-іл)тіопропанової кислоти або гідразиду 2-(1-*n*-метилбен-

зилтеобромін-8-іл)тіооцтової кислоти, 3 ммоль відповідного альдегіду, 10 мл води, 30 мл діоксану, 0,5 мл ацетатної кислоти кип'ячать протягом 20 хв, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, водним ізопропіловим спиртом, ефіром.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено простий спосіб синтезу S-заміщених 1-*n*-метилбензил-8-тіотеобромінів — потенційних біоактивних сполук.

2. Вивчені ПМР-спектроскопічні характеристики отриманих речовин, і за допомогою експериментів COSY та NOESY доведено, що іліденгідразиди теобромін-8-іл-тіоалканових кислот існують у вигляді E- та Z-ізомерів у співвідношенні 2:1.

ЛІТЕРАТУРА

1. Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Александрова К.В. та ін. // Вісник фармації. — 2009. — №1 (57). — С. 3-6.
2. Пат. 42554А Україна, МПК С 07 D 473/04, С 07 D 473/06, А 61 К 031/52 / І.В.Федулова, М.І.Романенко, Л.В.Гладкова. — №2001042196. — Заявл.: 03.04.01. Оубл.: 15.10.01.
3. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Євсєєва Л.В. та ін. // Запорозький мед. журн. — 2006. — №2. — С. 144-148.
4. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Жмурін Р.В. та ін. // Запорозький мед. журн. — 2005. — №6. — С. 144-147.
5. Czarnecki R., Librowski T., Pawlowski M. // Pol. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53. — P. 131-136.
6. Kozo Yasui, Atsushi Komiyama // Int. J. Hematol. — 2001. — №73. — P. 87-92.
7. Pat. 2004046148 A1 WO, Int. Cl⁷ C 07 D 473/04, A 61 K 31/522 / M.Eckhardt, F.Himmelsbach, E.Langkopf et al. — Appl. №WO2003EP12821 20031117. — Date of Patent: June 3, 2004.
8. Pat. 2005/0187227 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / F.Himmelsbach, E.Langkopf, M.Eckhardt et al. — Appl. №11/062518. — Date of Patent: Aug. 25, 2005.
9. Pat. 2008/0081816 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / Ing-Jun Chen, Bin-Nan Wu, Jwu-Lai Yeh. — Appl. №11/538236. — Date of Patent: Apr. 3, 2008.
10. Pat. 2009/0093457 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / F.Himmelsbach, E.Langkopf, M.Eckhardt et al. — Appl. №12/331720. — Date of Patent: Apr. 9, 2009.
11. Pat. 2009/0131432 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / F.Himmelsbach, E.Langkopf, M.Eckhardt et al. — Appl. №12/355011. — Date of Patent: May 21, 2009.
12. Pat. 2009/0209561 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / R.J.D.Hatley, I.L.Pinto. — Appl. №11/577763. — Date of Patent: Aug. 20, 2009.
13. Pat. 5990118 USA, Int Cl⁶ A 61 K 31/52, C 07 D 473/34 / Tomohisa Nagamatsu, Yoko Watanabe, Kazuki Endo, Masahiro Imaizumi. — Appl. №08/894,474. — Date of Patent: Novem. 23, 1999.
14. Pat. 6117878 USA, Int. Cl⁷ A 61 K 31/52 / J. M.Linden. — Appl. №09/027649. — Date of Patent: Sept. 12, 2000.
15. Pat. 6303619 B1 USA, Int. Cl⁷ A 61 K 31/52 / J.M.Linden. — Appl. №09/038,991. Date of Patent: Oct. 16, 2001.
16. Pat. 7074798 B2 USA, C 07 D 473/06, C 07 D 473/08 / S.Yoshikawa, E.Emori, F.Matsuura et al. — Appl. №10/374918. — Date of Patent: July 11, 2006.
17. Pat. 7253176 B1 USA, Int Cl. A 61 K 31/519 / M.J.A.Waer, P.A.M.M.Herdewijn, W.E.Pfleiderer. — Appl. №09/564200. — Date of Patent: Aug. 7, 2007.
18. Soon-Ai Kim, Marshall M.A., Melman N. et al. // J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 45, №11. — P. 2131-2138.

УДК 547.857.4].057:615.011.4:615.015.4

СИНТЕЗ И ПМР-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ ТЕОБРОМИН-8-ИЛ-ТИОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Н.И.Романенко, Д.Г.Иванченко, А.Б.Рябицкий, О.А.Мартынюк

Разработан простой способ синтеза S-замещенных 1-*n*-метилбензил-8-тиотеоброминов — потенциальных биологически активных соединений. Изучены ПМР-спектроскопические характеристики полученных веществ, и с помощью экспериментов COSY и NOESY доказано, что иліденгідразиды теобромин-8-ил-тіоалкановых кислот существуют в виде E- и Z-ізомеров в соотношении 2:1.

UDC 547.857.4].057:615.011.4:615.015.4

SYNTHESIS AND NMR-SPECTROSCOPIC RESEARCH OF THEOBROMINE-8-YL-THIOALKANIC ACIDS YLIDENHYDRAZIDES

M.I.Romanenko, D.G.Ivanchenko, O.B.Ryabitsky, O.O.Martynuk

A simple method of S-substituted 1-*p*-methylbenzyl-8-thiotheobromines synthesis has been developed. The theobromines proposed are potential biologically active substances. The NMR-spectroscopic characteristics of the substances obtained have been studied and with the help of COSY and NOESY experiments theobromine-8-yl-thioalkanic acids ylidenedhydrazides have been proven to exist in the form of E-and Z-isomers in the ratio of 2:1.

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

УДК 615.357:582.734.4:54.02

КОМПОНЕНТИ ЕФІРНИХ ОЛІЙ КВІТОК *POTENTILLA ALBA* L. ТА *POTENTILLA ANSERINA* L.

Е.Р.Абдулкафарова, А.М.Ковальова, Т.В.Ільїна, А.М.Комісаренко

Національний фармацевтичний університет

Методом хромато-мас-спектрометрії вперше було проведено ідентифікацію, встановлено кількісний вміст компонентів ефірних олій квіток перстачу білого та перстачу гусячого. В результаті виявлено 87 сполук, серед яких визначені вуглеводні, терпеноїди і ароматичні сполуки. Ідентифіковано 40 сполук, з них 15 є спільними для досліджуваних об'єктів. Встановлено залежність між компонентним складом ефірних олій та антибактеріальною активністю до грам-позитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Перстачі здавна використовуються в народній медицині. Як фармакотерапевтичні засоби привертають до себе увагу перстач гусячий *Potentilla anserina* L. та перстач білий *Potentilla alba* L. родини *Rosaceae*.

Перстач білий *Potentilla alba* L. — багаторічна трав'яниста рослина з товстим здерев'янілим кореневищем, квітконосні стебла тонкі, висхідні, з трійчастим листям, що виходять з пазух прикореневого листя; прикореневі листки — пальчато-роздільні з довгими черешками. Відомий позитивний вплив перстачу білого при тиреотоксикозі, простудних захворюваннях, при кашлі, бронхіальній астмі, гіпертонічній хворобі, стенокардії, миготливій аритмії, панкреатиті, жіночих захворюваннях [1, 2]. Кореневища з корінням містять вуглеводи, іридоїди, сапоніни, фенолкарбоніві кислоти, флавоноїди, дубильні речовини (галотанін) [4, 6, 7, 8, 9, 13]. Перстач гусячий *Potentilla anserina* L. — багаторічна трав'яниста рослина, основне стебло вкорочене з розеткою прикореневих листків, із пазух виходять довгі, повзучі пагони. Листки непарноперисті, овальні або видовжені. Перстач гусячий проявляє в'язучу, сечогінну, протисудомну, знеболюючу, кровоспинну, антисептичну, протизапальну дію. В рослині містяться флавоноїди, дубильні речовини, ефірна олія (0,28%), стероїди, тритерпеноїди, вищі аліфатичні вуглеводні і спирти, жирна олія (2%) [1, 3, 9, 11, 12].

Раніше методом хроматографії в даних об'єктах нами були виявлені різні групи фенольних сполук: фенолкарбоніві та гідроксикоричні кислоти, ку-

марини, флавоноїди та досліджені компоненти ефірних олій з листя та кореневищ перстачу білого та перстачу гусячого [2, 3, 4, 5, 10]. Хімічний склад квіток перстачу білого та перстачу гусячого фактично не вивчався.

Метою дослідження стало отримання ефірних олій та встановлення компонентного складу ефірних олій квіток перстачу білого та перстачу гусячого.

Об'єкти дослідження — квітки перстачу білого, зібрані у м. Харкові на фармакопейній ділянці Національного фармацевтичного університету (травень 2010 р.), та квітки перстачу гусячого, зібрані в Харківській області (червень 2010 р.).

Експериментальна частина

Використовували метод, придатний для дослідження сировини, що містить ефірну олію в міenorній кількості [3]. Для відгонки ефірної олії застосовували віали "Agilent" на 22 мл (партия №5183-4536) з відкритими кришками і силіконовим ущільнювачем, через який вставлено холодильник. Після відгонки холодильник промивали двічі 1-2 мл петролейного ефіру і збирали змив з мікрокількістю ефірної олії у віалу, додавали 10-15 мг натрію сульфату для висушування, упарювали чистим азотом до об'єму 50 мкл та хроматографували. Дослідження проводили на газовому хромато-мас-спектрографі фірми "Хьюлет-паккард" (НР), США, який складається з хроматографа марки Нр6890 GC і селективного мас-детектора 5973п.

Результати та їх обговорення

Одержані спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і шляхом порівняння отриманих результатів з показниками у мас-спектральній бібліотеці бази даних NIST02 (більше 174000 речовин). Перед проведенням пошуку для кожного хроматографічного піку розраховували усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону.

Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук, з найбільшою вірогідністю ідентифікованих про-

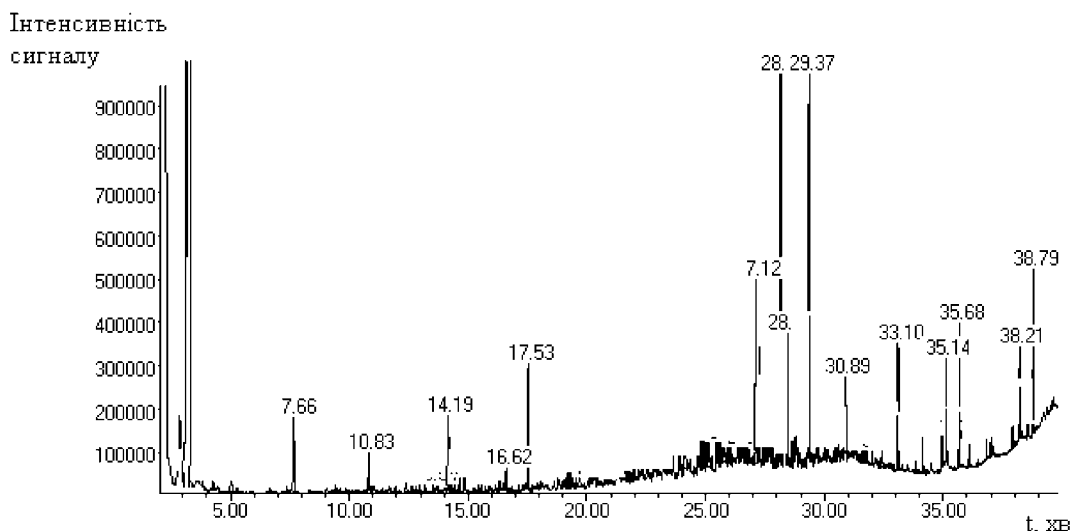


Рис. 1. Хроматограма ефірної олії квіток перстачу білого.

грамою розпізнавання на масиві спектрів бази даних (рис. 1-2).

В результаті було виявлено 87 сполук, з них ідентифіковано 40 (табл.).

Спільними сполуками для досліджуваних об'єктів є вуглеводні: декан, ундекан, кетоізофорон, додекан, 2,6,10-триметилдодекан, тетрадекан, пентадекан, гексадекан, гептадекан, 2,6,10,14-тетраметилпентадекан, октадекан, нонадекан, хенейкозан, нонакозан та тритерпен сквален.

Специфічними сполуками для квіток перстачу білого є альдегіди: транс-2-гептеналь, тетрадеканаль, деканаль; ароматичні сполуки: 1,7-диметилнафталін, 2,7-диметилнафталін, бензофенон; монотерпеновий спирт — терпінен-4-ол; кетони: мегастигматриєнон-4, мегастигматриєнон-2; вуглеводні: нонан, 2,6-диметилундекан, 2,6,10-триметилпентадекан, 2,6,10,14-тетраметилгексадекан (пристан), метилпальмітат, докозан, трикозан, тетра-

козан, пентакозан, гексакозан, гептакозан, октакозан.

Специфічними сполуками для квіток перстачу гусячого є кетони: α -ізофорон, гексагідрофарнезиллацетон; ациклічний монотерпеновий спирт — ліналоол та ациклічний дитерпеновий спирт — фітол. Слід відмітити, що в ефірній олії квіток перстачу гусячого кетоізофору і сквалену міститься в 4 рази більше, ніж у перстачу білого.

Отримані нами хлороформні екстракти з сумішей листя та квіток перстачу білого та перстачу гусячого проявляють виражену антимікробну дію [1]. Ліпофільні речовини екстракту перстачу білого активні по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus vulgaris*.

Наявність серед ліпофільних речовин перстачу гусячого α -ізофору, ліналоолу, гексагідрофарнезиллацетону, фітолу та підвищений вміст кето-

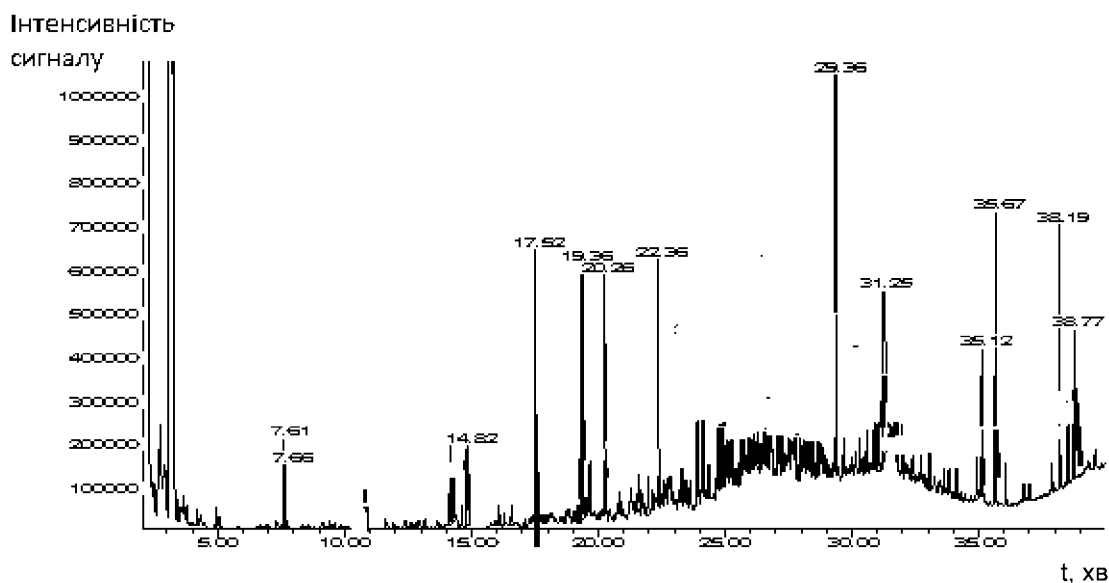


Рис. 2. Хроматограма ефірної олії квіток перстачу гусячого.

Компоненти ефірних олій квіток перстачу білого та перстачу гусячого

Сполука	Час утримування, хв	Вміст у квітках перстачу білого, мг/100 г	Вміст у квітках перстачу гусячого, мг/100 г
Транс-2-гептеналь	3,74	1,20	
Нонан	5,02	1,03	
Декан	7,66	4,01	4,01
Ундекан	10,82	1,45	3,09
Ліналоол	11,04		1,74
3,5,5-Триметилциклогекс-2-ен-1-он (α -ізофорон)	11,57		1,04
Кетоізофорон	12,39	0,54	1,95
Терпінен-4-ол	13,54	0,31	
Додекан	14,18	2,89	4,48
Деканаль	14,43	0,59	
2,6-Диметилундекан	14,64	0,72	
2,6,10-Триметилдодекан	19,68	1,65	2,63
Тетрадекан	20,27	6,76	10,46
1,7-Диметилнафталін	20,78	0,56	
2,7-Диметилнафталін	20,85	0,47	
Пентадекан	22,36	6,35	9,36
Мегастигматриєнон-4	23,91	1,66	
Гексадекан	24,13	7,74	13,11
Мегастигматриєнон-2	24,69	0,79	
Бензофенон	24,74	1,01	
2,6,10-Триметилпентадекан	24,91	2,39	
Гептадекан	25,69	5,31	8,16
2,6,10,14-Тетраметилпентадекан	25,77	4,87	8,88
Тетрадеканаль	25,95	3,01	
Октадекан	27,12	5,65	6,31
2,6,10,14-Тетраметилгексадекан (пристан)	27,24	4,19	
Гексагідрофарнезилацетон	27,75		6,77
Нонадекан	28,44	3,47	4,99
Метилпальмітат	28,8	1,74	
Хенейкозан	30,88	1,99	2,91
Фітол	31,24		29,16
Докозан	32,01	1,11	
Трикозан	33,09	3,51	
Тетракозан	34,13	1,17	
Пентакозан	35,13	2,68	
Гексакозан	36,09	0,80	
Гептакозан	37,02	1,92	
Сквален	38,2	2,67	10,86
Нонакозан	38,78	4,95	5,64

ізофору та сквалену зумовлюють активність його хлороформного екстракту як до грампозитивних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*), так і до грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*.

ВИСНОВКИ

Вперше були отримані ефірні олії квіток перстачу білого та перстачу гусячого, в яких виявлено 87 компонентів. Хромато-мас-спектрометричним методом ідентифіковано 40 сполук, з яких 15 сполук є спільними для досліджуваних об'єктів: декан, ундекан, кетоізофорон, додекан, 2,6,10-триметилдодекан, тетрадекан, пентадекан, гексадекан, гептадекан, 2,6,10,14-тетраметилпентадекан, октадекан, нонадекан, хенейкозан, сквален та нонакозан.

Специфічними сполуками для квіток перстачу білого є альдегіди: транс-2-гептеналь, тетрадека-

наль, деканаль; ароматичні сполуки: 1,7-диметилнафталін, 2,7-диметилнафталін, бензофенон; монотерпеновий спирт — терпінен-4-ол; кетони: мегастигматриєнон-4, мегастигматриєнон-2; вуглеводні: нонан, 2,6-диметилундекан, 2,6,10-триметилпентадекан, 2,6,10,14-тетраметилгексадекан (пристан), метилпальмітат, докозан, трикозан, тетракозан, пентакозан, гексакозан, гептакозан, октакозан.

Специфічними сполуками для квіток перстачу гусячого є кетони: α -ізофорон, гексагідрофарнезил-ацетон; ациклічний монотерпеновий спирт — ліналол та ациклічний дитерпеновий спирт — фітол.

Встановлено, що різний компонентний склад ефірних олій перстачів, який також входить до складу їх хлороформних екстрактів, зумовлює різну антибактеріальну активність по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдулкафарова Е.Р., Канюка Т.І., Ковальова А.М. Антибактеріальна активність перстачу білого / Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих учених, квітень 2010 р.: тези доп. — Х., 2010. — С. 30.
2. Ковальова А.М., Абдулкафарова Е.Р., Грицик А.Р. та ін. Хромато-мас-спектрометричне дослідження компонентів ефірної олії *Potentilla alba* L. / Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. — №2. — К., 2009. — С. 47-54.
3. Ковалёва А.М., Абдулкафарова Э.Р., Канюка Т.И., Комиссаренко А.Н. Определение хлорофиллов, флавоноидов и каротиноидов в настойках лапчатки белой и лапчатки гусиной / XVII Росс. нац. конгр.: "Человек и лекарство: сб. матер. конгр.", тез. докл. — М., 2010. — С. 47.
4. Мешков А.И., Сухомлинов Ю.А. Определение содержания фенольных соединений в траве *Potentilla alba* L. / Университетская наука: взгляд в будущее: Сб. трудов Юбилейной науч. конф. КГМУ и Сессии Центрально-Черноземного науч. центра РАМИ, посвященной 70-летию КГМУ, Курск, 2005. — Т. 2. — Курск. 2005. — С. 250-251.
5. Bicchi C., Brunelli C., Cordero C. et al. // *J. Chromatogr. A.* — 2004. — №1. — P. 195-207.
6. Guterman I., Shalit M., Menda N. et al. // *Plant. Cell.* — 2002. — №14. — P. 2325-2338.
7. Jang D.S., Kim J.M., Lee G.Y. et al. // *Agricultural Chem. and Biotechnol.* — 2006. — Vol. 49, №2. — P. 48-50.
8. Kovalenko P.G., Antonyuk V.P., Maliuta S.S. // *Ukr. Bioorg. Acta.* — 2002. — Vol. I, №1. — P. 21-32.
9. Liu P. // *China J. of Chinese Materia Medica.* — 2006. — Vol. 31, №22. — P. 1879-1880.
10. Li L., Zhang L., Gong H. // *Chinese Pharmac. J.* — 2008. — №18. — P. 78-81.
11. Miliuskas G., van Beek T.A., Venskutonis P.R. et al. // *J. Sci. Food Agric.* — 2004. — Vol. 84. — P. 1997-2009.
12. Tomczyk M., Bazylo A., Staszewska A. // *Phytochem. Anal.* — 2010. — №21. — P. 174-179.
13. Tomczyk M., Latte K.P. // *J. Ethnopharmacol.* — 2009. — №122. — P. 184-204.

УДК 615.357:582.734.4:54.02

КОМПОНЕНТЫ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ЦВЕТКОВ *POTENTILLA ALBA* L. И *POTENTILLA ANSERINA* L.

Э.Р.Абдулкафарова, А.М.Ковалёва, Т.В.Ильина, А.Н.Комиссаренко

Впервые проведено идентификацию, установлено количественное содержание компонентов в эфирных маслах цветков лапчатки белой и лапчатки гусиной методом хромато-масс-спектрометрии. В результате выявлено 87 соединений, среди которых определены углеводы, терпеноиды и ароматические вещества. Идентифицировано 40 веществ, среди них 15 являются общими для исследуемых объектов. Установлена зависимость компонентного состава эфирных масел с антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

UDC 615.357:582.734.4:54.02

COMPONENTS OF ESSENTIAL OILS IN FLOWERS OF *POTENTILLA ALBA* L. AND *POTENTILLA ANSERINA* L.

E.R.Abdulkafarova, A.M.Kovalyova, T.V.Iliyina, A.M.Komissarenko

For the first time it the identification has been carried out, the quantitative content of components of essential oils in flowers of *Potentilla alba* L. and *Potentilla anserina* L. has been determined by the chromat-mass spectrometric method. As a result, 87 compounds, among which carbohydrates, terpenoids and aromatic substances are determined, have been revealed. 40 substances have been identified, among them there are 15 substances that are common for the objects investigated. Dependence of the component composition of essential oils with the antibacterial activity in relation to gram-positive and gram-negative microorganisms has been determined.

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

УДК 543.8 : 543.544 : 582.783.2

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПОЛИФЛАВАНОВ В ПРЕПАРАТАХ СЕМЯН ВИНОГРАДА МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Б.А.Сагиндыкова, Р.М.Анарбаева

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия

В данной работе проведена оценка качества полифлаванов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в субстанциях и препаратах семян винограда. В результате исследования разработана методика определения полифлаванов в препаратах семян винограда методом ТСХ. Изучен ряд растворителей для хроматографирования и выбраны оптимальные системы растворителей, которые являются чувствительными для обнаружения полифлаванов в субстанциях и препаратах семян винограда.

Одним из наиболее богатых и перспективных источников флаваноидов является красный виноград, содержащий несколько классов наиболее биологически активных антиоксидантов-флаваноидов, таких как: фенолоксилоны, флаванолы, катехины (танины и проантоцианидины), лейкоантоцианидины, антоцианы, проантоцианы и антоцианидины, кверцетин и дигидрокверцетин, ресвератрол, самый мощный антиоксидант, известный современной науке. Флаваноиды в значительных количествах содержатся во всех составляющих виноградной лозы: ягоде (кожица, косточка, сок), а также в стебле и гребне [1, 2, 7, 8, 9].

На кафедре технологии лекарств Южно-Казахстанской фармацевтической академии проводятся исследования по комплексной переработке семян винограда сорта “Каберне”, произрастающего в Южно-Казахстанской области Республики Казахстан, выделению биологически активных веществ и разработке на их основе лекарственных препаратов. Нами из семян винограда получены: масло, экстракт сухой и из шрота активированный уголь. На основе выделенных биологически активных веществ разработаны лекарственные препараты: из масла — мазь, из экстракта сухого — таблетки, капсулы [3-5].

Изучены их показатели качества. Основным действующим веществом препаратов семян винограда являются полифлаваны, обладающие противовоспалительным, ранозаживляющим, противоязвенным, венотонизирующим действием.

Целью данного исследования явилась оценка качества полифлаванов методом ТСХ в субстанциях и препаратах семян винограда [6, 10].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили образцы масла, экстракт сухой, капсулы и таблетки с экстрактом сухим, полученные из семян винограда сорта “Каберне” местного происхождения. В качестве подвижных фаз были изучены спирт этиловый, кислота уксусная, метанол, бензол, раствор аммиака концентрированный, ацетон, этиловый эфир кислоты уксусной, кислота муравьиная, н-бутанол, вода очищенная. Исследования проводили на пластинках “Силуфол” размером 15×15 см. Нанесение проб осуществляли микрошприцом марки М-10. Хроматографирование проводили в предварительно насыщенной в течение 30 мин хроматографической камере до тех пор, пока фронт растворителя не пройдет 8-10 см от линии старта. Хроматограммы высушивали в сушильном шкафу при 100-105°C и проявляли УФ-светом при 254 нм. В результате выбраны системы растворителей для масла: н-бутанол-кислота уксусная-вода очищенная (80:2:18); для экстракта сухого, капсул и таблеток — этиловый эфир кислоты уксусной-кислота муравьиная-спирт этиловый (80:2:18).

Результаты и их обсуждение

Методика определения. 1,0 г масла помещали в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 10 мл 6% кислоты хлороводородной в спирте этиловом 96%, колбу присоединяли к обратному холодильнику, помещали в кипящую водяную баню и нагревали в течение 30 мин при тщательном перемешивании. Полученный раствор помещали в делительную воронку, отстаивали, отделяя спиртовый слой от масла.

Полученный спиртовый раствор (0,1 мл) доводили спиртом этиловым 96% до 10 мл (испытуемый раствор); 0,08 мл испытуемого раствора наносили микрошприцом на линию старта хроматографической пластинки “Силуфол” для хроматографирования. Пластинку с нанесенными пробами сушили на воздухе в течение 5 мин. Затем

помещали в предварительно насыщенную хроматографическую камеру со смесью растворителей: н-бутанол-кислота уксусная-вода очищенная (80:2:18) и хроматографировали восходящим методом. Пластинку вынимали из хроматографической камеры, сушили в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 10 мин и просматривали в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются полифлаванов в виде трех пятен с $R_f = 0,41$ (фиолетовый); $R_f = 0,52$ (фиолетовый); $R_f = 0,46$ (желтый), что соответствует НД.

Экстракт сухой (0,01 г) или 0,02 г растертых таблеток, или 0,1 г содержимого капсул помещали в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляя 6% раствора кислоты хлороводородной в спирте этиловом 96%, колбу присоединяли к обратному холодильнику, помещали в кипящую водяную баню и нагревали в течение 15 мин при тщательном перемешивании. Полученный раствор фильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора 6%

раствором кислоты хлороводородной в спирте этиловом 96% до метки и перемешивали (испытуемый раствор). Соответствующие количества испытуемых растворов наносили микрошприцом на линию старта пластинки "Силуфол". Далее поступали, как указано выше. В качестве растворителей использовали систему, состоящую из этилового эфира кислоты уксусной-кислоты муравьиной-спирта этилового 96% (80:2:18). На хроматограмме испытуемых растворов обнаруживаются пятна, соответствующие полифлаванам для экстракта сухого $R_f = 0,75$; для таблеток $R_f = 0,64$; для капсул $R_f = 0,56$.

ВЫВОДЫ

В результате исследования разработана методика определения полифлаванов в препаратах семян винограда методом тонкослойной хроматографии. Изучен ряд растворителей для хроматографирования и выбраны оптимальные системы растворителей, которые являются чувствительными для обнаружения полифлаванов в субстанциях и препаратах семян винограда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордейчук Н.Т., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф. / *Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения*, 4-6 июля, 2002: Матер. VI Междунар. съезда. — С.Пб., 2002. — С. 558-561.
2. Еремина А.В., Дегтярева Е.А., Решетняк В.Ю. // *Натуротерапия и гомеопатия*. — 2003. — №4 (4). — С. 27-30.
3. Сагиндыкова Б.А., Анарбаева Р.М., Алтынбеков Р.Ф. // *Farmatsevtika jurnali*. — Тошкент. — 2009. — №3. — С. 42-43.
4. Сагиндыкова Б.А., Анарбаева Р.М., Сагинбазарова А.Б. и др. *Исследование возможности разработки технологии новых лекарственных средств на основе косточек винограда / Матер. III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан (г. Астана, 18-19 октября 2007)*. — Т. II. — Астана, 2007. — С. 311-313.
5. Сагиндыкова Б.А., Анарбаева Р.М., Сагинбазарова А.Б., Омирбаева А.Е. *Разработка технологии комплексной переработки семян винограда / Матер. 14 Росс. конгр. "Человек и лекарство". Сбор. матер. конгр. (тезисы докл.)*, Москва, апрель 2007 г. — С. 872.
6. *Encyclopedia of Chromatography / Ed. by Jack Cazes*. — New York, 2001. — 927 p.
7. Joshi S.S., Kuszynski C.A., Bagchi D. // *Current Pharmac. Biotechnol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 187-200.
8. Pietta Piergiorgio, Simonetti Paolo, Mauri Pierluigi. // *J. Agr. and Food Chem.* — 1998. — Vol. 46, №11. — P. 4487-4490.
9. Saito Makoto, Hosoyama Hiroshi, Ariga Tochiaki et al. // *J. Agr. and Food Chem.* — 1998. — Vol. 46, №4. — С. 1460-1464.
10. Waksmundzka-Hajnos M., Sherma J., Kowalska T. *Thin Layer Chromatography in Phytochemistry*. — Boca Raton, London, New York: Taylor & Francis Group, 2008. — 888 p.

УДК 543.8 : 543.544 : 582.783.2

ХРОМАТОГРАФІЧНА ОЦІНКА ЯКОСТІ ПОЛІФЛАВАНІВ У ПРЕПАРАТАХ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Б.А.Сагіндикова, Р.М.Анарбаєва

Проведена оцінка якості поліфлаванів методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) у субстанціях і препаратах насіння винограда. У результаті дослідження розроблено принцип визначення поліфлаванів у препаратах насіння винограда методом ТШХ. Вивчена низка розчинників для хроматографування та обрані оптимальні системи розчинників, які є чутливими для визначення поліфлаванів у субстанціях і препаратах насіння винограда.

UDC 543.8 : 543.544 : 582.783.2

THE CHROMATOGRAPHICAL ESTIMATION OF POLYFLAVANES QUALITY IN MEDICINES FROM GRAPE SEEDS BY TLC

B.A.Sagindykova, R.M.Anarbaeva

The estimation of polyflavanes quality in the substances and in medicines from grape seeds has been conducted by TLC. As a result, the method of polyflavanes determination in medicines from grape seeds has been worked out by the thin-layer chromatography method. A number of solvents for chromatography has been studied and the optimal systems of solvents, which are sensitive for detecting polyflavanes in the substances and in medicines from grape seeds, have been selected.

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

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

ІЗОЛЮВАННЯ ЦИТАЛОПРАМУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ПІДКИСЛЕНОЮ ВОДОЮ ТА ПІДКИСЛЕНИМ ЕТАНОЛОМ

С.В.Баюрка

Національний фармацевтичний університет

Вивчено розрізняльну спроможність відносно циталопраму загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин за О.О.Васильєвою, Стасом-Отто, В.П.Крамаренком, які дозволили виділити, відповідно, $21,8 \pm 2,5\%$, $9,8 \pm 1,4\%$, $15,5 \pm 1,5\%$ циталопраму. Виявляли циталопрам у біологічних екстрактах за допомогою кольорових реакцій, тонкошарової хроматографії та УФ-спектроскопії. Кількісний вміст препарату встановлювали екстракційно-спектрофотометричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим.

Циталопрам — 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу гідробромід, сучасний антидепресант, який знайшов широке застосування в медичній практиці для лікування депресій різноманітної етіології [4, 5], а також для лікування хворих з алкогольною залежністю [1]. Серед селективних інгібіторів зворотнього захвату серотоніну циталопрам є найбільш токсичним при передозуванні [7] і неодноразово був причиною гострих та смертельних отруєнь [10, 12, 13, 14]. Таким чином, розробка методів хіміко-токсикологічного аналізу циталопраму в біологічних об'єктах є актуальною задачею.

В літературі містяться дані щодо аналізу циталопраму в біологічних рідинах (крові, сечі). Для ідентифікації зазначеного антидепресанта в отриманих екстрактах використовували методи газорідинної хроматографії [10], високоефективної рідинної хроматографії [6, 10, 11], сполучення рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією [9, 16], міцелярної електрокінетичної капілярної хроматографії [15]. Метод капілярного електрофорезу застосовано для кількісного аналізу циталопраму в грудному молоці [8]. Вищеперелічені методики характеризуються високою чутливістю та специфічністю, але потребують ретельної пробопідготовки (твердофазна екстракція [9, 11], рідиннофазна мікроекстракція [8]) та спеціального

коштовного обладнання, що робить їх малодоступними.

Запропоновано скринінгові системи для виявлення циталопраму за допомогою методу тонкошарової хроматографії [10] при хіміко-токсикологічних дослідженнях, вивчено світлопоглинання циталопраму в УФ-області спектра [10].

Дані по дослідженню біологічного матеріалу на вміст у ньому циталопраму в літературі відсутні.

Метою наших досліджень було встановлення розрізняльної спроможності відносно циталопраму загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських сполук з біологічного матеріалу [2, 3]: настоюванням з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод О.О.Васильєвої), настоюванням з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто), настоюванням азотовмісних органічних основ з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П.Крамаренка). Виявлення та кількісне визначення циталопраму в отриманих екстрактах з біологічного матеріалу проводили за допомогою простих, доступних та ефективних для судово-токсикологічного аналізу методів: тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, кольорових реакцій, екстракційної спектрофотометрії [2, 3, 10].

Матеріали та методи

Брали 20 г подрібненої печінки людини, яка загинула від травми, вміщували у стакан, додавали 2 мл водного розчину циталопраму, який містив 2000 мкг препарату. Суміш ретельно перемішували і залишали на 24 год. Паралельно ставили "холості" досліди з біологічним матеріалом. Ізолювання циталопраму проводили водою та етанолом, підкисленими кислотою оксалатною, а також водою, підкисленою кислотою сульфатною, згідно з загальноприйнятими методиками [2].

Отримані хлороформні витяжки переносили до мірної колби на 50 мл, доводячи об'єм розчину до позначки хлороформом.

Екстракти з біологічного матеріалу містили значну кількість супутніх домішок, які потім видаляли за допомогою додаткової екстракційної очистки.

За даними, отриманими при вивченні екстракції циталопраму з водних розчинів органічними розчинниками, було встановлено, що з кислого середовища (рН 1-2) вказана речовина у найменшій мірі екстрагується діетиловим етером (ступінь одноразової екстракції складає близько 11,4%). Циталопрам екстрагується хлороформом як з кислого, так і з лужного середовища. Ступінь екстракції складає, відповідно, 24,4 та 47,5% (рН 2 та 3 відповідно) та 96-100% (рН 9-11). Таким чином, для видалення співекстрактивних речовин з біологічного матеріалу при рН 1-2 найбільш придатним екстрагентом є діетиловий етер. При ізолюванні циталопраму з біологічного матеріалу його екстрагували хлороформом з водних (або водно-етанольних) витяжок з кислого та лужного середовища.

Для видалення домішок екстракційним методом хлороформні екстракти, отримані з кислого та лужного середовища, перенесли до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі не вище, ніж 40°C до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, перенесли до ділильної лійки і кислий розчин збовтували з 20 мл діетилового етеру, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлугували 20% розчином натрію гідроксиду до рН 9-11 і тричі екстрагували циталопрам хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

При проведенні кількісного визначення циталопраму в очищених таким чином "кислому" та "лужному" екстрактах екстракційно-спектрофотометричним методом з метиловим оранжевим оптична густина у розчинах, отриманих для "холостих" дослідів, знаходилась у межах 0,012-0,020 відповідно.

При виявленні циталопраму у витяжках за допомогою кольорових реакцій використовували кислоту сульфатну концентровану (жовте забарвлення), реактиви Маркі (жовтувато-зелене забарвлення, що переходило у коричневе), Манделіна (зелене забарвлення), Фреде (жовте забарвлення), Лібермана (лимонно-жовте забарвлення, що переходило у коричневе), Ердмана (світло-коричневе забарвлення); чутливість вказаних реакцій становила 3,0-6,0 мкг у пробі. Паралельно проводили контрольні досліді зі стандартним розчином циталопраму в хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліді.

Виявлення циталопраму в екстрактах за методом ТШХ проводили з використанням хроматографічних пластинок Сорбфіл (сілікагель ПТСХ-П-А, фракція 5-17 мкм, розмір 10×10 см) та Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10×20 см). Від 10 до 25 мл

хлороформної витяжки 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" циталопраму (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Спочатку хроматограми розвивали у рухомій фазі хлороформ для відокремлення домішок з біологічного матеріалу від препарату (домішки мігрували з фронтом розчинника до лінії фінішу, а циталопрам залишався на лінії старту). Після ТШХ-очистки екстракти досліджували у рухомих фазах: метанол-амонію гідроксиду 25% розчин (100:1,5) та толуен-ацетон-етанол-амонію гідроксиду 25% розчин (45:45:7,5:2,5). Потім пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (жовтогарячий колір плям циталопраму на жовтому фоні; чутливість виявлення циталопраму на вказаних пластинках складала 0,5-1,0 мкг препарату у пробі, відповідно). Плями циталопраму, виділеного з біологічного матеріалу, та циталопраму-стандарту за величинами R_f співпадали та складали у рухомих фазах: метанол-амонію гідроксиду 25% розчин (100:1,5) $0,50 \pm 0,02$ (для пластинок Сорбфіл) та $0,38 \pm 0,02$ (для пластинок Merck), толуен-ацетон-етанол-амонію гідроксиду 25% розчин (45:45:7,5:2,5) $0,70 \pm 0,02$ (для пластинок Сорбфіл) та $0,59 \pm 0,02$ (для пластинок Merck). Витяжки з "холостих" дослідів не давали плям з вказаними значеннями R_f .

Для виявлення циталопраму УФ-спектроскопічним методом використовували елюати з хроматограм. Для цього з не проявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" циталопраму, знімали шар сорбенту, який двічі збовтували з метанолом та фільтрували. Ступінь елюювання циталопраму при цьому становив $99,0 \pm 1,0\%$. Отриманий елюат випаровували, сухий залишок розчиняли в 4 мл кислоти хлоридної 0,1 М розчині. Як розчин порівняння використовували кислоту хлоридну 0,1 М розчин. УФ-спектр елюату був аналогічним спектру стандартного розчину циталопраму в кислоті хлоридній 0,1 М розчині та мав п'ять смуг поглинання при довжинах хвиль: 206 ± 2 , 239 ± 2 , 270 ± 2 , 276 ± 2 та 285 ± 2 нм.

Для кількісного визначення циталопраму в витяжках використовували екстракційну спектрофотометрію в видимій області з метиловим оранжевим. Вміст препарату в екстрактах розраховували за допомогою рівняння $A = 0,00554 \cdot C + 0,02$ ($r = 0,99945$; $S^2 = 1,5 \cdot 10^{-4}$).

Градувальну залежність встановлювали з використанням стандартного розчину циталопраму в хлороформі, що містив 200 мкг препарату в 1 мл. У ділильні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з рН 4,6, по 5 мл метилового

Таблиця

Результати екстракційно-спектрофотометричного визначення циталопраму, виділеного з печінки за методами О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка (середнє з п'яти визначень)

Метод ізолювання	Додано циталопраму до 20 г печінки, мкг	Виділено циталопраму		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод О.О.Васильєвої)	2000	430,0	21,5	$\bar{X} = 21,8$ $S = 2,0$ $S_{\bar{X}} = 0,9$ $\Delta X = 2,5$ $\varepsilon = 11,4$ $\bar{X} \pm \Delta X = 21,8 \pm 2,5$
		396,0	19,8	
		472,0	23,6	
		486,0	24,3	
		402,0	20,1	
Настоювання з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто)	2000	194,0	9,7	$\bar{X} = 9,8$ $S = 1,1$ $S_{\bar{X}} = 0,5$ $\Delta X = 1,4$ $\varepsilon = 14,4$ $\bar{X} \pm \Delta X = 9,8 \pm 1,4$
		164,0	8,2	
		226,0	11,3	
		188,0	9,4	
		208,0	10,4	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П.Крамаренка)	2000	312,0	15,6	$\bar{X} = 15,5$ $S = 1,3$ $S_{\bar{X}} = 0,6$ $\Delta X = 1,6$ $\varepsilon = 10,0$ $\bar{X} \pm \Delta X = 15,5 \pm 1,6$
		302,0	15,1	
		270,0	13,5	
		326,0	16,3	
		336,0	16,8	

оранжевого 0,05% розчину і додавали по 0,05; 0,1; 0,15; 0,25; 0,4; 0,5; 0,6; 0,75; 0,9 та 1,0 мл стандартного розчину циталопраму та додавали хлороформ до загального об'єму 15 мл. Суміш у ділільних лійках збовтували протягом 5 хв за допомогою апарату для струшування рідин і залишали на 10 хв для розділення фаз. Збирали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (близько 1 мл), до яких додавали по 2 мл кислоти сульфатної 1% розчину в абсолютному етанолі.

Оптичну густину отриманих розчинів, забарвлених у червоний колір, вимірювали за допомогою УФ-спектрофотометра СФ-46 (світлофільтр з $\lambda_{\max} = 540 \pm 2$ нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчини порівняння використовували "холості" досліді (метиловий оранжевий не екстрагується хлороформом в інтервалі рН від 3 до 7).

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 200 мкг циталопраму в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,4%.

Результати та їх обговорення

При виділенні циталопраму з біологічного матеріалу з використанням вищенаведених розчинників було встановлено, що отримані біологічні екстракти вміщували значну кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваного антидепресанта. Так, результати вимірювань показників оптичної густини отриманих розчинів екстракційно-спектрофотометричним методом з метиловим оран-

жевим для екстрактів з "холостих" дослідів становили 0,055-0,10 (за методом О.О.Васильєвої); 0,075-0,10 (за методом Стаса-Отто); 0,08-0,11 (за методом В.П.Крамаренка).

Для видалення супутніх домішок проводили додаткову екстракційну очистку витяжок за методикою, наведеною вище. Результати вимірювань показників оптичної густини екстракційно-спектрофотометричним методом у розчинах, отриманих для "холостих" дослідів після очистки, становили 0,015-0,032 (за методом О.О.Васильєвої), 0,024-0,045 (за методом Стаса-Отто), 0,030-0,045 (за методом В.П.Крамаренка) в області спектра, що відповідала максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів циталопраму з метиловим оранжевим.

Отримані таким чином очищені екстракти використовували для виявлення в них циталопраму за методами ТШХ та кольорових реакцій. Ідентифікацію препарату за УФ-спектрами проводили після додаткової очистки екстрактів методом ТШХ, досліджуючи елюати з хроматограм.

Результати екстракційно-спектрофотометричного визначення циталопраму, виділеного з печінки за вищеназваними методами (у сумі з "кислотою" та "лужною" витяжок), наведені в таблиці.

Як видно, за допомогою загальних методів ізолювання з печінки можна виділити, відповідно, 21,8 \pm 2,5%, 9,8 \pm 1,4%, 15,5 \pm 1,5% циталопраму.

ВИСНОВКИ

Вивчено розрізняльну спроможність відносно циталопраму загальноприйнятих у судово-токсич-

кологічному аналізі методів ізолювання за О.О.Васильєвою, Стасом-Отто, В.П.Крамаренком, які дозволили виділити, відповідно, $21,8 \pm 2,5\%$, $9,8 \pm 1,4\%$, $15,5 \pm 1,5\%$ циталопраму.

Одержані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях циталопрамом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агібалова Т.В., Захаров М.В., Лобачева А.С. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2004. — №4. — С. 156-158.
2. Вергейчик Т.Х. *Токсикологическая химия*. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 400 с.
3. Крамаренко В.П. *Токсикологічна хімія*. — К.: Вища шк., 1995. — 423 с.
4. Крылов В.И. // *ФАРМиндекс-Практик*. — 2003. — Вып. 5. — С. 22-32.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: 15-е изд.* — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 106.
6. Bartolincic A., Sporec A., Druskovic V. et al. / *Chem. Anal.* — 2006. — Vol. 51, №4. — P. 509-526.
7. Bateman N.D. *Antidepressants: Poisonous substances*. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
8. BJORHOVDE A., HALVORSEN G.T., RASMUSSEN K.E. et al. // *Anal. Chim. Acta.* — 2003. — Vol. 491, №2. — P. 155-161.
9. Castro A., Fernandez M.d.M.R., Laloup M. et al. // *J. Chromatogr. A.* — 2007. — Vol. 1160, №1. — P. 3-12.
10. Clark's analysis of Drugs and Poisons: Third edition [Электронный ресурс] / Laurent Y. Galichet. — 80 Min / 700 MB. — Pharmaceutical Press, 2005. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. — Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista.
11. Frahnet Ch., Luise R.M., Grasmader K. // *J. Chromatogr. B.* — 2003. — Vol. 794, №1. — P. 35-47.
12. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2004. — №42. — P. 277-285.
13. Kelly C.K., Dhaun N., Laing W.J. et al. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2004. — №42. — P. 67-71.
14. Kelly C.K., Upex A., Spencer E.P. et al. // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2003. — №22. — P. 103-105.
15. Labat L., Deveaux M., Dallet P. et al. // *J. Chromatogr. B.* — 2002. — Vol. 773, №1. — P. 17-23.
16. Thieme D., Sachs H. // *Anal. Chim. Acta.* — 2003. — Vol. 492. — P. 171-186.

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

ИЗОЛИРОВАНИЕ ЦИТАЛОПРАМА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ И ПОДКИСЛЕННЫМ ЭТАНОЛОМ

С.В.Баярка

Изучена разрешающая способность относительно циталопрама общепринятых в судебно-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ А.А.Васильевой, Стаса-Отто, В.Ф.Крамаренко, которые позволили выделить, соответственно, $21,8 \pm 2,5\%$, $9,8 \pm 1,4\%$, $15,5 \pm 1,5\%$ циталопрама. Обнаруживали циталопрам в биологических экстрактах с помощью цветных реакций, тонкослойной хроматографии и УФ-спектроскопии. Количественное содержание препарата устанавливали экстракционно-спектрофотометрическим методом по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым.

UDC 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

ISOLATION OF CITALOPRAM FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY ACIDIFIED WATER AND ACIDIFIED ETHANOL

S.V.Bayurka

Resolution of the generally accepted in forensic-toxicological analysis isolation methods of medicines has been studied regarding to citalopram by O.O.Vasilyeva, Stas-Otto, V.Ph.Kramarenko methods, which allowed to separate $21.8 \pm 2.5\%$, $9.8 \pm 1.4\%$, $15.5 \pm 1.5\%$ citalopram, respectively. Citalopram was detected in the biological extracts with the help of colour reactions, thin layer chromatography and UV-spectroscopy. The drug assay was performed by the extraction-spectrophotometry method by the reaction of formation of ionic associate with methyl orange, the acidic azodye.

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

УДК 615.218.2:547.821:543.544.42.062:535.24

ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОТИФЕНУ

В.В.Болотов, Ю.О.Мирошніченко, Е.Ю.Ахмедов, Л.Ю.Клименко

Національний фармацевтичний університет
Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Запропоновано методику УФ-спектрофотометричного визначення кетотифену fumarату, що дає можливість визначити кетотифену fumarат у межах концентрацій від 2 мкг до 32 мкг у 1 мл розчину. Розроблено методику екстракційно-фотометричного визначення кетотифену fumarату з використанням кислотно-основного індикатора метилового оранжевого. Методика дозволяє визначити препарат при його вмісті у пробі від 10 мкг до 100 мкг. Відносна невизначеність методик не перевищує $\pm 2\%$.

Кетотифен — 4,9-дигідро-4-(1-метил-4-піперидил-10Н)-бензо[4,5]-циклогепта[1,2-b]тіофен-10-ону гідрофумарат — препарат антигістамінної дії, що застосовується для лікування бронхіальної астми, алергійних бронхітів, сінної лихоманки, алергійних ринітів, алергійних шкірних реакцій. Проте потрібно зазначити, що препарат може чинити виражену седативну дію, посилювати дію снодійних та антипсихотичних препаратів, алкоголю [12-15]. Відомі випадки отруєнь цим препаратом, проте методи його хіміко-токсикологічного аналізу розроблені недостатньо [9, 11, 16].

Для кількісного визначення кетотифену в біологічних рідинах та витяжках з біологічного матеріалу здебільшого застосовуються методи газорідинної та високоефективної рідинної хроматографії [11, 16]. Проте в хіміко-токсикологічному аналізі дуже добре себе зарекомендували прості та експресні методи кількісного визначення з використанням оптичних методів аналізу, таких як спектрофотометрія та екстракційна фотометрія [1-3].

Для кількісного визначення кетотифену fumarату описані різноманітні спектрофотометричні та екстракційно-фотометричні методики (з використанням таких реагентів як амініон [6], 2-нітросо-нафтол-4-сульфонова кислота [19], родизонова кислота [19]), проте їх застосування обмежується лише аналізом лікарських форм [6, 8, 10, 17-22]. Мінімальна концентрація препарату, що може бути визначена за зазначеними методиками, не перевищує 20 мкг/мл [6, 10, 19].

У зв'язку з цим нами розроблено методики УФ-спектрофотометричного та екстракційно-фо-

тометричного визначення кетотифену fumarату (з використанням кислотно-основного індикатора метилового оранжевого), що можуть бути застосовані для цілей хіміко-токсикологічного аналізу.

Експериментальна частина

Для розробки методики спектрофотометричного визначення кетотифену fumarату нами були зняті УФ-спектри абсорбції кетотифену fumarату (I) та кетотифену (II) у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (рис.).

Паралельно було отримано УФ-спектр розчину fumarової кислоти (III) у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, молярна концентрація якого дорівнювала молярній концентрації досліджуваного розчину кетотифену fumarату. Визначення проводили на спектрофотометрі СФ-46 у діапазоні довжин хвиль 220-350 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм; як розчин порівняння використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Максимум абсорбції для кетотифену та кетотифену fumarату спостерігали за однакової довжини хвилі 301 нм; для розчину fumarової кислоти поглинання за цієї довжини хвилі практично відсутнє (не перевищує фонових показників), тому зазначену довжину хвилі використовували для спектрофотометричного визначення кетотифену.

Для побудови градуального графіка для УФ-спектрофотометричного визначення 50,0 мг кетотифену fumarату вносять у мірну колбу місткістю 250,0 мл, розчиняють у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину до позначки тим же розчинником (стандартний розчин кетотифену fumarату 1, концентрація — 200 мкг/мл). Шляхом розведення 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої готували розчини кетотифену fumarату 2, 3, 4, 5, 6, 7 та 8 з концентрацією 2, 4, 8, 12, 20, 28 та 32 мкг/мл відповідно. Після ретельного перемішування визначають оптичну густину розчинів кетотифену fumarату 2-8.

Для розробки методики екстракційно-фотометричного визначення кетотифену використовували водні розчини кетотифену fumarату. Визначення проводили на фотоелектроколориметрі КФК-2 (світлофільтр з $\lambda_{\text{еф}} = 540 \pm 10$ нм). Як розчин порівняння використовували хлороформ. На-

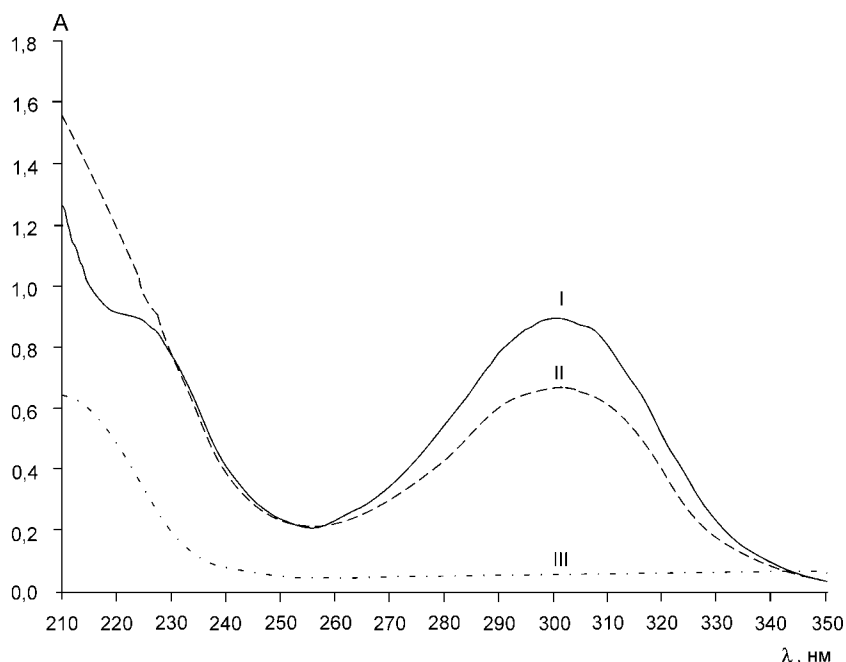


Рис. УФ-спектри кетотифену фумарату (I), кетотифену (II) та фумарової кислоти (III) в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (l = 10 мм).

ми встановлено, що 0,02% розчин метилового оранжевого утворює з кетотифеном у середовищі ацетатного буферного розчину з рН 4,6 іонні асоціати, що екстрагуються хлороформом. Забарвлення розчинів іонних асоціатів виявилось мало інтенсивним, тому для підсилення чутливості методу утворені іонні асоціати руйнували додаванням до їх хлороформних розчинів 1% розчину кислоти сірчаної в абсолютному етанолі. При цьому одержували розчини, що мали значно вищу оптичну густину.

У процесі розробки найефективніших умов визначення було підібрано оптимальні об'єми розчину метилового оранжевого та хлороформу. Встановлено, що оптимальне значення кількості 0,02% розчину метилового оранжевого становить 2 мл, а іонні асоціати практично повністю екстрагуються в процесі одноразової екстракції 15 мл хлороформу. Також було підібрано оптимальне значення рН буферного розчину та довжина кювети — 20 мм. Для підбору оптимального значення рН буферно-

го розчину нами було виготовлено ряд ацетатних буферних розчинів з рН від 3,0 до 6,0 [7]. Величини рН буферних розчинів контролювали потенціометрично. Найбільш придатне значення рН становить 4,6.

Для побудови градувального графіка для екстракційно-фотометричного визначення 50,0 мг кетотифену фумарату вносять у мірну колбу місткістю 250,0 мл, розчиняють у воді очищеній і доводять об'єм розчину до позначки водою очищеною (стандартний розчин кетотифену фумарату 1, концентрація — 200 мкг/мл). Шляхом розведення готували розчини кетотифену фумарату 2, 3, 4, 5, 6 та 7 з концентрацією — 2, 4, 8, 12, 16 та 20 мкг/мл відповідно.

У ділительні лійки вносять по 5,00 мл ацетатного буферного розчину (рН 4,6), по 2,00 мл 0,02% розчину метилового оранжевого та по 5,00 мл розчинів кетотифену 2-8 відповідно. До отриманих сумішей додають по 15,00 мл хлороформу. Суміші у ділительних лійках струшують протягом

Таблиця 1

Результати визначення питомого і молярного коефіцієнтів світлопоглинання кетотифену фумарату в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (λ = 301 нм; l = 10 мм)

Концентрація розчину кетотифену фумарату, мкг/мл	Оптична густина, A	$A^{1\%}_{1cm}$	Метрологічна характеристика для $A^{1\%}_{1cm}$ (n = 5; P = 0,95)	ϵ	Метрологічна характеристика для ϵ (n = 5; P = 0,95)
4,0	0,123	307,5	$\bar{X} = 316,8$ $S_x = 7,8$ $S_x = 3,5$ $\Delta X = 9,6$ $\epsilon = \pm 3,04\%$ $X \pm \Delta X = 316,8 \pm 9,6$	13084,1	$\bar{X} = 13478,6$ $S_x = 329,3$ $S_x = 147,3$ $\Delta X = 409,4$ $\epsilon = \pm 3,04\%$ $X \pm \Delta X = 13478,6 \pm 409,4$
8,0	0,248	310		13190,5	
12,0	0,390	325		13828,8	
20,0	0,637	318,5		13552,2	
28,0	0,904	322,9		13737,6	

Таблиця 2

Метрологічна характеристика градувальної залежності оптичної густини від вмісту кетотифену фумарату ($y = bx + a$), отриманої методом УФ-спектрофотометрії

r	b	a	S ²	Δb	Δa
0,99982	0,0328	-0,010	0,0000293	0,0003	0,005

Таблиця 3

Результати УФ-спектрофотометричного визначення кетотифену

Концентрація розчину кетотифену фумарату, мкг/мл	Оптична густина, A	Знайдено кетотифену фумарату		Метрологічна характеристика (n = 5; P = 0,95)
		мкг/мл	%	
4,0	0,123	4,05	101,25	$\bar{X} = 99,90$ $S = 1,50$ $S_{\bar{X}} = 0,67$ $\Delta X = 1,86$ $\epsilon = \pm 1,86\%$ $\bar{X} \pm \Delta X = 99,90 \pm 1,86$
8,0	0,248	7,87	98,38	
12,0	0,390	12,20	101,67	
20,0	0,637	19,73	98,65	
28,0	0,904	27,87	99,54	

5 хв за допомогою механічного струшувача і залишають на 10 хв для розділення шарів. Збирають по 10,00 мл хлороформного шару, відкидаючи його перші та останні порції (близько 1,00 мл), і додають до них по 1,00 мл 1% розчину кислоти сірчаної в абсолютному етанолі. Одержані суміші ретельно перемішують та визначають їх оптичну густина.

Результати та їх обговорення

З метою подальшого використання для ідентифікації кетотифену фумарату методом УФ-спектрофотометрії було розраховано питомий ($A^{1\%}_{1cm}$) та молярний (ϵ) коефіцієнти світлопоглинання в широкому діапазоні концентрацій.

Отримані дані наведені в табл. 1.

Значення $A^{1\%}_{1cm}$, отримане експериментально, знаходиться в межах наведених літературних джерел [9].

Для розрахунку вмісту кетотифену фумарату в розчинах УФ-спектрофотометричним методом ко-

ристувались градувальним графіком або рівнянням прямої (1) виду $y = bx + a$, що має вигляд [5]:

$$A = 0,0328 \cdot C - 0,010, \quad (1)$$

де: A — оптична густина розчину кетотифену фумарату; C — концентрація розчину кетотифену фумарату, мкг/мл.

Метрологічну характеристику отриманої градувальної залежності наведено в табл. 2.

Після перевірки значущості коефіцієнта a в рівнянні (1) [5] було зроблено висновок про неможливість переходу до рівняння виду $y = b \cdot x$.

Світлопоглинання розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 2 мкг до 32 мкг в 1 мл розчину.

Результати кількісного визначення кетотифену в розчинах за допомогою розробленої методики наведені в табл. 3.

Таблиця 4

Метрологічна характеристика градувальної залежності оптичної густини розчинів іонних асоціатів метилового оранжевого з кетотифеном від вмісту кетотифену фумарату ($y = bx + a$), отриманої методом екстракційної фотометрії

r	b	a	S ²	Δb	Δa
0,9998	0,01243	0,002	0,0000363	0,0000946	0,006

Таблиця 5

Результати екстракційно-фотометричного визначення кетотифену

Внесено кетотифену фумарату в пробу, мкг	Оптична густина	Знайдено кетотифену фумарату		Метрологічна характеристика (n = 6; P = 0,95)
		мкг	%	
10,00	0,13	10,30	103,00	$\bar{X} = 100,16$ $S = 1,61$ $S_{\bar{X}} = 0,67$ $\Delta X = 1,69$ $\epsilon = \pm 1,69\%$ $\bar{X} \pm \Delta X = 100,16 \pm 1,69$
20,00	0,25	19,95	99,75	
40,00	0,49	39,26	98,15	
60,00	0,75	60,18	100,30	
80,00	0,99	79,49	99,36	
100,00	1,25	100,40	100,40	

Відносна невизначеність середнього результату становить $\pm 1,71\%$.

Для розрахунку вмісту кетотифену фумарату в розчинах методом екстракційної фотометрії використовували градувальний графік або рівняння прямої (2) виду $y = bx + a$, що має вигляд [4]:

$$A = 0,01243 \cdot C + 0,002, \quad (2)$$

де: A — оптична густина розчину іонних асоціатів метилового оранжевого з кетотифеном; C — вміст кетотифену фумарату в пробі, мкг.

Метрологічну характеристику отриманої градувальної залежності наведено в табл. 4.

Після перевірки значущості коефіцієнта a в рівнянні (2) [5] було зроблено висновок про неможливість переходу до рівняння виду $y = b \cdot x$.

Світлопоглинання розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 мкг до 100 мкг кетотифену в пробі.

Результати кількісного визначення кетотифену в розчинах за допомогою розробленої методики наведено в табл. 5.

Відносна невизначеність середнього результату становить $\pm 1,69\%$.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику УФ-спектрофотометричного визначення кетотифену, що дає можливість визначити препарат у межах концентрацій від 2 мкг до 32 мкг в 1 мл розчину. Відносна невизначеність середнього результату становить $\pm 1,71\%$.

2. Розроблено методику екстракційно-фотометричного визначення кетотифену фумарату з використанням як реагента кислотного барвника метилового оранжевого, що утворює з кетотифеном іонні асоціати. Запропонований метод дає можливість визначити від 10 мкг до 100 мкг кетотифену фумарату у пробі. Відносна невизначеність середнього результату становить $\pm 1,69\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Ткаченко В.Г. // *Вісник фармації*. — 2002. — №4 (32). — С. 12-14.
2. Болотов В.В., Іванчук І.М. // *Вісник фармації*. — 2005. — №4 (44). — С. 16-19.
3. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // *Вісник фармації*. — 2004. — №4 (40). — С. 15-19.
4. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Доерфель К. *Статистика в аналитической химии / Пер. с нем.* — М.: Мир, 1969. — 223 с.
6. Костарева И.С., Власовских О.В. // *Вестн. Перм. гос. фармац. акад.* — 2006. — №1. — С. 65-66.
7. Лурье Ю.Ю. *Справочник по аналитической химии*. — М.: Химия, 1989. — 448 с.
8. Chilukuri S.P., Petla Y.N. // *Mikrochim. Acta.* — 1997. — Vol. 127. — P. 219-223.
9. *Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material.* — 2-nd ed. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1200 p.
10. El-Kousy N.M., Bebawy L.I. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 1999. — Vol. 20. — P. 671-679.
11. Gil-Agusti M., Monferrer-Pons L., Esteve-Romero J. // *J. AOAC Int.* — 2001, Nov.-Dec. — Vol. 84 (6). — P. 1687-1694.
12. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. // *Forensic Sci. Int.* — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.
13. Koski A., Ojanpera I., Vuori E. // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2003. — May. — Vol. 22 (5). — P. 281-288.
14. Lahti R.A., Vuori E. // *Forensic Sci. Int.* — 2002. — Vol. 126. — P. 203-209.
15. Lahti R.A., Vuori E. // *Forensic Sci. Int.* — 2003. — Vol. 136. — P. 35-46.
16. Martinez-Algaba C., Bermudez-Saldana J.M., Villanueva-Camanas R.M. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2006. — Feb. 13. — Vol. 40 (2). — P. 312-321.
17. Sane R.T., Chonkar N.L., Surve S.R. et al. // *Ind. Drugs.* — 1993. — Vol. 30. — P. 235-239.
18. Sastry C.S.P., Naidu P.Y., Murty S.S. // *Easter Pharmacist.* — 1997. — Vol. 40. — P. 133-135.
19. Sastry C.S.P., Naidu P.Y., Murty S.S. // *Ind. J. of Pharmac. Sci.* — 1997. — Vol. 59. — P. 93-95.
20. Singhvi I., Sachdeva D. // *Ind. J. of Pharmac. Sci.* — 2009. — Vol. 71. — P. 66-68.
21. Szczepaniak W., Cychowska T., Prządka T. // *Acta Polon. Pharm.* — 1992. — Vol. 49. — P. 3-5.
22. Vachek J. // *Cesk. Farm.* — 1987. — Vol. 36. — P. 168-169.

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТОТИФЕНА
В.В.Болотов, Ю.А.Мирошниченко, Э.Ю.Ахмедов, Л.Ю.Клименко

Предложена методика УФ-спектрофотометрического определения кетотифена фумарата, которая дает возможность определять кетотифена фумарат в пределах концентраций от 2 мкг до 32 мкг в 1 мл раствора. Разработана методика экстракционно-фотометрического определения кетотифена фумарата с использованием кислотно-основного индикатора метилового оранжевого. Методика позволяет определить препарат при его содержании в пробе от 10 мкг до 100 мкг. Относительная неопределенность методик не превышает $\pm 2\%$.

UDC 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

PHOTOMETRIC DETERMINATION OF KETOTIFEN
V.V.Bolotov, Yu.O.Miroshnichenko, E.Yu.Akhmedov, L.Yu.Klimenko

The method for ketotifen fumarate UV-spectrophotometric determination, which allows to determine ketotifen fumarate in the range of 2 μg to 32 μg in 1 ml of the solution has been suggested. The method of extraction-photometric determination of ketotifen fumarate using methyl orange acid basic indicator has been developed. The method allows to determine the drug in a sample with its content from 10 μg to 100 μg . The relative error of the methods does not exceed $\pm 2\%$.

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

УДК 615.322 : 615.451.16 : 54.061 : 543.544.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ЗРІДЖЕНОГАЗОВИХ ЕКСТРАКТАХ ІЗ СУЦВІТЬ ЛИПИ

Д.В.Дем'яненко

Національний фармацевтичний університет

Методом тонкошарової хроматографії досліджено якісний склад фенольних сполук, одержаних із суцвіть липи надкритичним CO₂ та зрідженими фреонами-22, 32, 410А і сумішшю останнього з аміаком. Показано, що фреони-32 та 410А виявляють селективність до середньополярних БАР суцвіть липи, зокрема деяких похідних флавоноїдів, кумаринів та оксикоричних кислот. Фреон-22 екстрагував із вихідної сировини лише незначну кількість глікозидів кумаринів. В аміачно-фреонових витяжках, одержаних зі шроту після попередньої екстракції фреоном-410А, були виявлені похідні кумаринів та оксикоричні кислоти, які відрізнялися від тих, що містилися у фреонових екстрактах. Встановлено також, що надкритичний CO₂ навіть при температурі 60°C та тиску 400 атм не виявив здатності екстрагувати фенольні сполуки із суцвіть липи.

Останнім часом в Україні спостерігаються досить негативні для фармацевтичної галузі тенденції: постійне домінування імпорتنих фітопрепаратів на ринку та майже повне знищення вітчизняного виробництва очищених екстрактів та субстанцій рослинного походження, технології яких були розроблені ще при Радянському Союзі. Натомість більшість із вищезазначених засобів (близько 80%) зараз закуповується в іноземних виробників, про що свідчать офіційні дані стосовно зареєстрованих на цей час фітохімічних лікарських засобів у вигляді вихідних субстанцій [1, 6].

З огляду на це, відновлення української фітохімії є вкрай важливим для розвитку фармацевтичного виробництва в цілому. Очевидно, що цей процес має здійснюватися за двох умов: впровадження у промислове виробництво максимально можливого асортименту лікарської рослинної сировини (ЛРС), принаймні фармакопейної, та застосування нових, удосконалених методів екстрагування ЛРС і очистки витяжок [3, 4].

Яскравим прикладом є перспективність розробки технологій виділення біологічно активних речовин (БАР) із суцвіть липи [1], які внесені до більшості фармакопей розвинених країн, зокрема

до ЕР та ДФУ [5, 11], але при цьому в усьому світі не виробляється жодного стандартизованого препарату з цієї ЛРС.

Згідно з даними [7] сировинна база вищевказаної сировини в Україні є величезною. Так, у 1960 р. було заготовлено близько 300 тонн цієї ЛРС; враховуючи те, що тривалість життя дерева липи становить декілька століть, ці дані можна з достатньою достовірністю екстраполювати й на теперішній час.

Як відомо, основними фармакологічно активними інгредієнтами в суцвіттях липи є ліпофільні сполуки, переважно компоненти ефірних олій та терпеноїди, а також фенольні речовини, які є більш полярними, — флавоноїди, оксикоричні кислоти та похідні кумаринів [9, 16]. Перша група БАР виявляє переважно антимікробний, спазмолітичний та фунгіцидний ефекти [12, 13], друга — седативний, гепатопротекторний та антиоксидантний [10, 14, 17, 18].

Раніше в результаті наших досліджень разом зі співавторами [8] була виявлена досить висока противиразкова дія фенольного комплексу, одержаного спирто-водною екстракцією зі шроту суцвіть липи після попередньої обробки зрідженим дифторхлорметаном (хладоном-22), причому активність зазначеної субстанції помітно перевищувала відповідні показники референс-препаратів альтану та олії обліпихи.

Проте недоліками традиційної спирто-водної екстракції є тривалість у часі, енергоємність, підвищені температури при випарюванні та значна ціна етилового спирту.

Фізико-хімічні властивості зріджених газів дозволяють вважати їх найбільш перспективними екстрагентами рослинних БАР, хоча до теперішнього часу для одержання ліпофільних сполук у промисловості використовувалися лише деякі з них: CO₂, фреони-12 та 22 [2]. Зараз світовою промисловістю виробляється величезний асортимент холодоагентів, зокрема фреонів, які значно відрізняються один від одного полярністю, розчинювальною здатністю та селективністю відносно певних груп БАР.

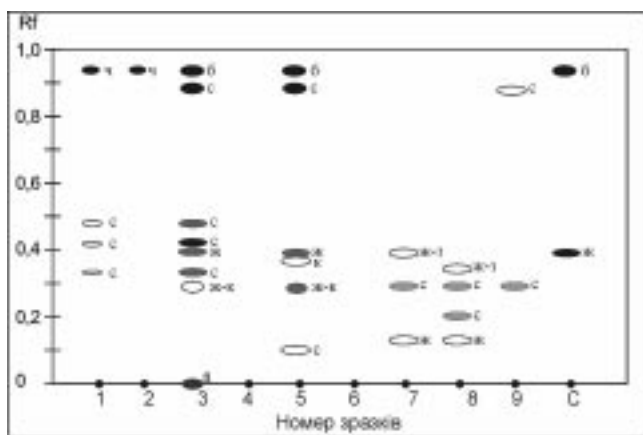


Рис. 1. Схема тонкошарової хроматограми БАР суцвіть липи, одержаних різними зрідженими газами (система А): ступінь заливки плям відповідає інтенсивності їх флуоресценції; кольори флуоресценції позначені таким чином: ч — червоний, с — синій, б — блакитний, ж — жовтий, с-з — синьо-зелений, ж-к — жовто-коричневий, ж-з — жовто-зелений, к — коричневий.

Враховуючи вищевикладене, в даній роботі було досліджено методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) якісний склад екстрактів, одержаних із суцвіть липи різними зрідженими газами і надкритичним CO_2 , з метою виявлення придатності останніх для екстрагування фенольних сполук.

Експериментальна частина

Вихідною сировиною були суцвіття липи серцелистої *Tilia cordata*, заготовлені в Рівненській області у 2008 р. Ступінь їх подрібнення складав 0,5-2,0 мм, вологість — 8,2-8,3%.

Екстрагування докритичними зрідженими газами та їх сумішами здійснювали в НФаУ на створеній нами дослідній установці.

Екстрагування надкритичним CO_2 (НК- CO_2) проводили на дослідно-промисловій установці УЕ-4-400, розробленій ТОВ “Техарм” (м. Львів).

Були одержані наступні зразки: №1 — ліпофільна витяжка із суцвіть липи, екстрагована дифторхлорметаном (фреоном-22); №2 — дифторхлорметанова витяжка зі шроту, одержаного після попередньої екстракції вихідної сировини тетрафторетаном (фреоном-134а); №3 — дифторметанова витяжка (фреоном-32) зі шроту суцвіть липи після одержання зразка №1; №4 — екстракт з вихідної сировини після її мацерації НК- CO_2 при температурі 60°C та тиску 400 атм протягом 120 хв; №5 — екстракт, виділений азеотропною сумішшю пентафторетану і дифторметану (фреоном-410А) зі шроту після одержання зразка №2.

Далі, здобувши зразок №5, шрот, що залишився, екстрагували сумішшю фреону — 410А та рідкого аміаку (1:1 мас.). Після випарювання розчинника кубовий залишок розчиняли у 70% етанолі. Спиртовий розчин переносили у ділительну лійку, розводили водою очищеною до концентрації спирту близько 50% та вичерпно екстрагували гексаном. Органічну фазу фільтрували та випа-

рювали насухо. Одержаний сухий залишок був зразком №7.

Аналогічно проводили послідовну рідинну екстракцію водно-спиртового шару хлороформом, а потім етилацетатом з наступним висушуванням органічних фаз та одержанням зразків №8 та №9 відповідно.

Водно-спиртовий маточник також випарювали та сушили до постійної ваги (зразок №6).

Наважки досліджуваних зразків масою по 50 мг розчиняли в 5,0 мл 70% етанолу, за виключенням екстрактів №1 та 2, для розчинення яких використовували суміш 96% спирту та ацетону (1:1).

Наважки стандартних зразків (С) рутину та кофейної кислоти по 10 мг розчиняли в 1,0 мл 96% етанолу.

По 5 мкл приготованих розчинів екстрактів та стандартних зразків наносили мікропіпеткою на лінію старту ТШХ — пластин “Silufol UV 254” та хроматографували на висоту 12 см у наступних системах розчинників:

- А — етилацетат — мурашина кислота — оцтова кислота — вода (100:11:11:26);
- В — толуол — діоксан — оцтова кислота (90:25:4);
- С — хлороформ — метанол — мурашина кислота (15:3:2).

Після проходження фронту мобільної фази на вищезазначену висоту пластини виймали з камер та сушили у струмі повітря, потім переглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 366 нм. Хроматограми також обробляли парами 25% аміаку.

Результати та їх обговорення

Схема тонкошарової хроматограми зразків №1-9 у системі А відображена на рис. 1.

Як видно з одержаних даних, флавоноїдні глікозиди, що виявляються при хроматографуванні в даній системі розчинників, присутні лише в зразках №3 та №5, причому один з них відповідає рутину ($R_f \sim 0,38-0,39$) [16]. Фреон-22 екстрагує із вихідної сировини лише незначну кількість глікозидів кумаринів, які мають R_f в діапазоні 0,2-0,45 [16] (зразок №1). Повна відсутність цих сполук в об'єкті №2 вказує на те, що фреон 134а вилучив деякі з них на попередньому етапі екстракції.

Найбільш селективними до фенольних сполук виявилися фреон 32 та його азеотропна суміш з пентафторетаном (зразки №3 та №5 відповідно). В зазначених екстрактах були знайдені кофейна кислота з $R_f \sim 0,92$, скополетин з $R_f \sim 0,88$, рутин та глікозиди кумаринів, плями яких розташовані в нижній частині хроматограми [16].

Як видно з рис. 1, надкритичний CO_2 навіть при температурі 60°C та тиску 400 атм взагалі не екстрагує фенольні сполуки (зразок №4), хоча за даних умов НК- CO_2 теоретично має набувати достатньої полярності.

В екстрактах, одержаних зі шроту фреоно-аміачною сумішшю, виявлялися похідні кумаринів,

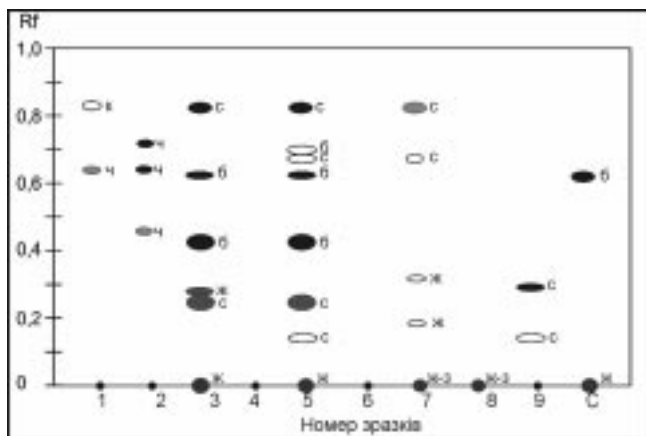


Рис. 2. Схема тонкошарової хроматограми БАР суцвіть липи, одержаних різними зрідженими газами (система В): ступінь заливки плям та кольори флуоресценції — аналогічно рис. 1.

зважаючи на їх розчинність у гексані, хлороформі та етилацетаті (зразки №7, 8, 9). Проте за значенням Rf та/або кольором флуоресценції вони відрізнялися від тих, що екстрагувалися фреонами. Цей факт свідчить про здатність фреоно-аміачних сумішей селективно витягувати сполуки, нерозчинні в інших зріджених газах.

Результати ТШХ-аналізу зразків №1-9 у системі В (рис. 2), яка використовується для розділення малополярних флавоноїдів, у тому числі агліконів [16], показали, що окремі сполуки вказаного класу екстрагувалися фреоном-32 і проявлялися у вигляді плями зі значенням Rf ~0,28 та яскравою жовтою флуоресценцією, яка посилювалася під дією парів аміаку. На лінії старту хроматограм зразків №3 та 5 спостерігалися дуже інтенсивні плями з жовтою флуоресценцією, а у зразків №7 та 8 — із жовто-зеленою. Крім того, на ТШХ екстрактів, одержаних фреонами-32 і 410А, виявлялися до 7 плям, що флуоресціювали відтінками від блакитного до синього та, ймовірно, відповідали оксикумаринам і фенольним кислотам.

Аміачно-фреонова суміш екстрагувала 2 похідних кумаринів, які переходили в гексанову фазу, та 2 фенолокислоти, що розчинялися в етилацетаті. У дифторхлорметанових витяжках (фреоном-22) виявлялася 1 сполука у вигляді плями зі слабкою коричневою флуоресценцією та Rf ~0,82, яка може відповідати флавоноїдному аглікону.

Експериментальні дані ТШХ-аналізу зразків №1-9 у системі С (рис. 3), яка є придатною для розділення фенольних кислот [15], свідчать про наявність вказаного класу БАР переважно у зразках №3 та 5, на хроматограмах яких виявлялося до 5 плям із синьою та блакитною флуоресценцією, що посилювалася під впливом парів аміаку.

Гексанові та хлороформні витяжки з аміачно-фреонових екстрактів давали та ТШХ-пластинах відповідно 4 і 6 плям із синьою та синьо-зеленою

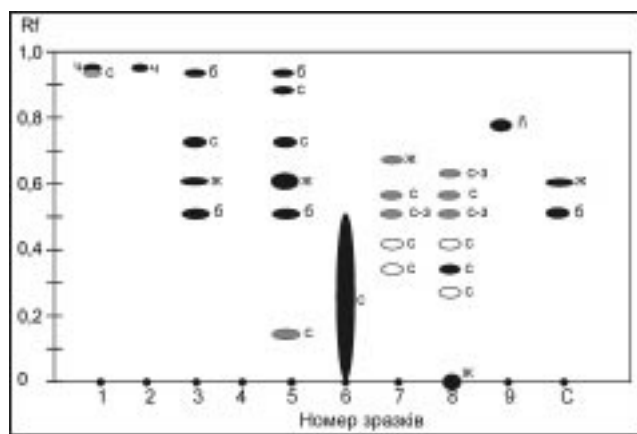


Рис. 3. Схема тонкошарової хроматограми БАР суцвіть липи, одержаних різними зрідженими газами (система С): ступінь заливки плям та кольори флуоресценції — аналогічно рис. 1.

флуоресценцією, проте за значенням Rf вони відрізнялися від тих, що проявлялися на хроматограмах зразків №3 та 5. Отже, зазначені БАР, ймовірно, відносяться до похідних кумаринів, зважаючи на їх розчинність у неполярних органічних розчинниках.

У результаті ТШХ-аналізу спирто-водної фази, одержаної після очистки аміачно-фреонових екстрактів органічними розчинниками (зразок №6), була виявлена безперервна пляма з дуже інтенсивною синьою флуоресценцією, яка тягнулася від лінії старту до половини довжини пробігу. Вказану хроматографічну поведінку даного зразка можна пояснити присутністю значної кількості фенольних кислот в іонізованій формі, тобто у вигляді амонійних солей, які внаслідок високої полярності мають низьку рухомість на ТШХ-пластинах.

Таким чином, на основі одержаних експериментальних даних можна зробити загальний висновок про перспективність використання фреонів-32, 410А та їх сумішей із аміаком для екстрагування полярних БАР, зокрема фенольних сполук із лікарської сировини.

Екстракти, одержані вищезазначеними розчинниками, підлягали далі більш детальному якісному та кількісному аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії з наступною хромато-мас-спектрометричною детекцією. Результати цих експериментів будуть відображені в наступних публікаціях.

ВИСНОВКИ

1. Методом тонкошарової хроматографії проведено дослідження якісного складу екстрактів, одержаних із суцвіть липи різними зрідженими газами, їх сумішами та надкритичним CO₂.

2. На основі експериментальних даних можна зробити висновок, що фреони-32 та 410А виявляють селективність до середньополярних БАР суцвіть липи, зокрема деяких похідних флавоноїдів, кумаринів та оксикоричних кислот. Фреон-22 экс-

трагував із вихідної сировини лише незначну кількість глікозидів кумаринів.

3. Встановлено, що надкритичний CO₂ навіть при температурі 60°C та тиску 400 атм взагалі не екстрагує фенольні сполуки із суцвіть липи.

4. В ам'ячно-фреонових витяжках, одержаних зі шроту після попередньої екстракції фреоном-410А, були виявлені похідні кумаринів та оксикоричні кислоти, які відрізнялися від тих, що містилися у фреонових екстрактах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бреусова С.В. Розробка складу та технології сиропу на основі фенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01. — Х., 2009. — 167 с.
2. Ветров П.П., Носовская Т.Д. // *Фармаком.* — 2001. — №2. — С. 1-2.
3. Гарник Т.П., Вихтинская И.Л., Исакова Т.И. // *Фітотерапія в Україні.* — 1998. — №1. — С. 10-15.
4. Георгиевский В.П., Дихтярев С.И., Губин Ю.И. и др. // *Фармаком.* — 1999. — №3/4. — С. 39-43.
5. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр".* — 1-е вид., доп.2. — Х.: Рірег, 2008. — 620 с.
6. *Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 01.02.2010 р. [Електронний ресурс].* — Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/site/file_uploads/ua/dovidnik/dfinfo0910.exe.
7. Ивашин Д.С., Катина З.Ф., Рыбачук И.З. и др. *Лекарственные растения Украины.* — К.: Урожай, 1971. — 352 с.
8. Позднякова А.Ю., Куценко Т.О., Дем'яненко Д.В. // *Фармакол. та лікарська токсикол.* — 2009. — Т. 13, №6. — С. 28-31.
9. Barreiro Arcos M.I., Cremaschi G., Werner S. et al. // *Phytother. Res.* — 2006. — Vol. 20. — P. 34-40.
10. Coleta M., Campos M.G., Coirin M.D., Proenca de Cunha A. // *Pharmaco-psychiatry.* — 2001. — Vol. 34, №1. — P. 20-21.
11. *European Pharmacopoeia.* — 5-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 1522 p.
12. Fitsiou I., Tzakou O., Hancianu M., Poiata A. // *J. Essential Oil Res.* — 2007. — Vol. 19. — P. 183-185.
13. Guerin J.C., Reveillere H.P. // *Ann. Pharm. Fr.* — 1984. — Vol. 8. — P. 553-559.
14. Matsuda H., Ninomiya K., Shimoda H., Yoshikawa M. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10, №1. — P. 707-712.
15. Rastija V., Mornar A., Jasprica J. et al. // *J. Planar Chromatogr.* — 2004. — Vol. 17. — P. 26-31.
16. Wagner H., Bladt S. *Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas.* — 2-nd ed. — Muenchen, 2001. — 384 p.
17. Wichtl M., Bisset N.G. *Herbal drug and phytopharmaceuticals.* — Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. — 572 p.
18. Yildirim A., Mavi A., Oktay M. // *J. Agric. Food Chem.* — 2000. — Vol. 48, №10. — P. 5030-5034.

УДК 615.322 : 615.451.16 : 54.061 : 543.544.2

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СЖИЖЕНОГАЗОВЫХ ЭКСТРАКТАХ ИЗ СОЦВЕТИЙ ЛИПЫ

Д.В.Демьяненко

Методом тонкослойной хроматографии исследован качественный состав фенольных соединений, полученных из соцветий липы сверхкритическим CO₂ и сжиженными фреонами-22, 32, 410А, а также смесью последнего с аммиаком. Было показано, что фреоны-32 и 410А проявляют селективность к среднеполярным БАВ соцветий липы, в частности, к некоторым производным флавоноидов, кумаринов и оксикоричным кислотам. Фреон-22 экстрагировал из исходного сырья лишь незначительное количество гликозидов кумаринов. В аммиачно-фреоновых извлечениях, полученных из шроты после предварительной экстракции фреоном-410А, были выявлены производные кумаринов и оксикоричные кислоты, которые отличались от тех, что присутствовали во фреоновых экстрактах. Установлено также, что сверхкритический CO₂ даже при температуре 60°C и давлении 400 атм не обладал способностью экстрагировать фенольные соединения из соцветий липы.

UDC 615.322 : 615.451.16 : 54.061 : 543.544.2

STUDY OF THE QUALITATIVE COMPOSITION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN CONDENSED GAS EXTRACTS FROM LINDEN INFLORESCENCES

D.V.Demyanenko

The qualitative composition of phenolic compounds extracted from linden inflorescences with supercritical CO₂, condensed freons — R22, R32, R410A, as well as with the mixture of the latter with ammonia has been studied using the method of thin-layer chromatography. It has been shown that freons R32 and R410A were rather selective to semi-polar biologically active substances of linden inflorescences, in particular, to some derivatives of flavonoids, coumarines and to phenolic acids. Freon R22 extracted only slight amounts of coumarine glycosides from the plant raw material. In freon-ammonia extracts obtained from extraction cake after preliminary extraction with freon R410A the derivatives of coumarines and hydroxycinnamic acids differed from those presented in freon extracts have been revealed. It has been also found that supercritical CO₂ even at 60°C and pressure of 400 bar had no ability to extract phenolic compounds from linden inflorescences.

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

УДК 615.212.073:535.379

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НІМЕСУЛІДУ ЗА ЕФЕКТОМ ІНГІБУВАННЯ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНОЇ РЕАКЦІЇ

І.О.Юрченко, М.Є.Блажеєвський, В.П.Буряк

Запорізький державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Німесулід (N-(4-нітро-2-феноксифеніл)метансульфонамід) — відносно новий препарат з групи нестероїдних протизапальних засобів, селективний інгібітор ферменту запалення циклооксигенази-2. Він широко застосовується для лікування артриту, бурситу, подагри, тендиніту, болювого синдрому різної етіології, гарячки при інфекційно-запальних процесах. Для визначення німесулідів широко використовують різноманітні інструментальні методи (спектрофотометрія УФ-та у видимій ділянці спектра, ГРХ та ВЕРХ тощо). Основний їх недолік — необхідність використання дорогого обладнання та реагентів. Хемілюмінесцентний метод аналізу знаходить широке використання для кількісного визначення різноманітних сполук, характеризується простотою у виконанні та широким інтервалом визначуваних концентрацій. Дані щодо визначення німесулідів методом хемілюмінесценції у науковій літературі відсутні. Нами розроблені методики кількісного визначення німесулідів у розчинах субстанції за ефектом інгібування хемілюмінесцентної реакції окиснення люмінолу гідрогену пероксидом у присутності геміну. Результати показали високу чутливість ($C_H = 1$ мкг/мл), $RSD \leq 4,1\%$, що свідчить про перспективність застосування даного методу аналізу у практиці контрольно-аналітичних та судово-токсикологічних лабораторій.

Німесулід (німесил, німулід, найз) — нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) із жарознижувальною, протизапальною та анагетичною дією був розроблений в Італії ще в 1985 р. Німесулід займає значну частку ринку НПЗЗ в тих країнах, де він дозволений до медичного застосування. За хімічною будовою згідно з номенклатурою IUPAC німесулід — це N-(4-нітро-2-феноксифеніл)метансульфонамід.

За майже сорокарічну історію препарату запропонована численна кількість методик кількісного визначення його як у субстанції, так і у різноманітних лікарських формах. Насамперед, це спектрофотометрія у видимій та ультрафіолетовій ділянці спектра. Так, наприклад, Mir Azam Khan та співавтори [9] розробили спектрофотометричну

методику кількісного визначення німесулідів в субстанції та різних лікарських формах на підставі взаємодії продукту кислотного гідролізу з фенолом у присутності натрію нітриту. Абсорбція аналізованих розчинів вимірювалась при 475 нм. Reddy M.Narayana та співавтори [10] рекомендують для визначення німесулідів спектрофотометричний метод аналізу за його реакцією з реактивом Фоліна-Чокалтеу. Абсорбцію забарвленого в блакитний колір розчину вимірюють при $\lambda = 600$ нм. За даними K.P.R.Chowdary та співавт. [7] німесулід можна кількісно визначити спектрофотометрично у видимій ділянці спектра двома варіантами. Перший варіант базується на вимірюванні світлопоглинання продукту реакції відновленої форми німесулідів з флороглюцином у присутності кислоти нітратної ($\lambda_{\max} 415$ нм), а другий — на реакції відновленої форми німесулідів з *n*-диметиламінобензальдегідом ($\lambda_{\max} 415$ нм). Також у науковій літературі зустрічаються методи ВЕРХ, ГРХ тощо [8].

Хемілюмінесцентний метод аналізу [3, 6] знаходить широке застосування для кількісного визначення різноманітних речовин [5, 11]. Однак дані щодо визначення німесулідів методом хемілюмінесценції в науковій літературі відсутні. Разом з тим нами було встановлено, що німесулід помітно гальмує хемілюмінесцентну реакцію каталітичного окиснення люмінолу гідрогену пероксидом у присутності геміну.

Метою даної роботи є дослідження ефекту інгібування німесулідом хемілюмінесцентної реакції окиснення люмінолу гідрогену пероксидом у присутності геміну та розробка методу кількісного визначення німесулідів у водних розчинах субстанції.

Об'єктом дослідження слугував фармакопейний стандартний зразок НПЗЗ німесулідів, наданий нам Державним підприємством "Науково-експертний фармакопейний центр України" (м. Харків). Реагенти та розчинники, що були нами використані при виготовленні розчинів, мали кваліфікацію хімічно чисті (х.ч.) [2, 8, 11].

Матеріали та методи

Для виконання експерименту виготовляли розчин натрію гідроксиду без карбонатів (за Гілленбрантом), 0,1720 моль/л, розчин люмінолу (H_2L),

Таблиця 1

Вплив концентрації німесуліді на хемілюмінесценцію в системі H₂L-H₂O₂-Нем

Концентрація німесуліді, мкг/мл	Максимальна інтенсивність хемілюмінесценції, I _{макс} , ум. од.	lg I _{макс} , ум. од.	Час за ΔI _{кл} = 74%, ум. од. (хв)	lg Δτ _{кл} , ум. од. (від хв)
0	84	1,92	34,5 (1,44)	1,54 (0,16)
4,0	83	1,915	28 (1,17)	1,45 (0,07)
8,0	82	1,91	21,5 (0,90)	1,33 (-0,05)
12,0	79	1,90	14,5 (0,60)	1,16 (-0,22)
16,0	76	1,89	11,6 (0,48)	1,06 (-0,32)
20,0	61	1,785	8,0 (0,33)	0,9 (-0,48)
24,0	53	1,72	6,5 (0,27)	0,81 (-0,57)
28,0	46	1,66	5,5 (0,23)	0,74 (-0,64)
32,0	33	1,52	3,5 (0,15)	0,54 (-0,82)
36,0	26	1,41	2,5 (0,10)	0,4 (-1,0)

10⁻³ моль/л, розчин геміну (Нем), 1,0 мкг/мл та розчин стандартного зразка німесуліді (РСЗ). Були використані наступні прилади: установка, зібрана на фотоелектронному помножувачі ФЕУ-84А з високвольтним стабілізатором ВС-22 (800 V) та вимірювачем малих струмів (ИМТ-05). Кінетичні криві ХЛ реєстрували на потенціометри-самописці Line Recorder TZ4620 (Чехія), U=1 V, 6 cm/min; k = 2 · 10⁻⁸ (ИМТ-05). Розчини змішували у кварцовій кюветі (робочий об'єм — 10 мл). Останній компонент додавали за допомогою піпеткового дозатора П1-0,5 (об'єм 0,50 мл).

Експериментальна частина

Методика кількісного визначення німесуліді методом ХЛ. У кварцову кювету послідовно вносили: 3,00 мл 0,1720 моль/л натрію гідроксиду, 1,00 мл 10⁻³ моль/л розчину люмінолу, (10-X) мл двічі дистильованої води (де X — сумарний об'єм усіх реактивів і проби, мл), 0 (контрольний дослід, одержували значення величини максимальної інтенсивності хемілюмінесценції, I₀) — 1,00 мл розчину 40 мг/100 мл німесуліді (робочий дослід, одержували значення величини максимальної інтенсивності хемілюмінесценції, I_{кл}), ретельно перемішували струшуванням, встановлювали кювету у світлопроникну камеру фотометра, відкривали шторку і вливали 0,50 мл 1,0 мкг/мл розчину геміну. Реєстрували кінетичну криву хемілюмінесцен-

ції. З діаграми вказаного потенціометра знаходили значення величини максимальної інтенсивності хемілюмінесценції, I_{макс}, а також час (Δτ), за який I_{кл} зменшиться на 74% від I₀ у контрольному досліді згасання хемілюмінесценції [1, 4].

Для розрахунку концентрації німесуліді в аналізованому розчині методом змінного часу із використанням стандарту застосовували формулу:

$$C_x = \frac{C_{cm}}{(2 - \lg \Delta\tau_{cm})} \times (2 - \lg \Delta\tau),$$

де: C_x — концентрація аналізованого розчину німесуліді, мкг/мл; C_{ст} — концентрація стандартного розчину німесуліді, мкг/мл; Δτ — час, за який відбувається затухання хемілюмінесцентної реакції, хв; Δτ_{ст} — час, за який відбувається затухання хемілюмінесцентної реакції стандартного розчину німесуліді з відомою концентрацією, хв.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення процесу інгібування хемілюмінесцентної реакції німесулідом наведені у табл. 1. Вони свідчать про зменшення інтенсивності хемілюмінесценції залежно від концентрації препарату.

Нами було запропоновано здійснювати кількісне визначення німесуліді двома способами, а саме кінетичним методом максимальної інтенсивності та змінного часу. Лінійна залежність на рисунку в

Таблиця 2

Результати кількісного визначення німесуліді за ефектом інгібування методом максимальної інтенсивності хемілюмінесценції

Взято німесуліді, мкг/мл	I _{макс} , ум. од.	Знайдено		Метрологічні характеристики (P = 0,95; n = 7)
		мкг/мл	%	
21,00	61	21,10	100,69	X̄ = 21,55 (102,62%) S _x = ±0,89 S _{x̄} = ±0,34 ΔX = ±0,82 RSD = 4,1% ε = ±3,8% δ = +2,6%
	60	21,55	102,64	
	59	22,00	104,60	
	62	20,80	98,73	
	58	22,40	106,55	
	63	20,30	96,77	
	57	22,80	108,51	

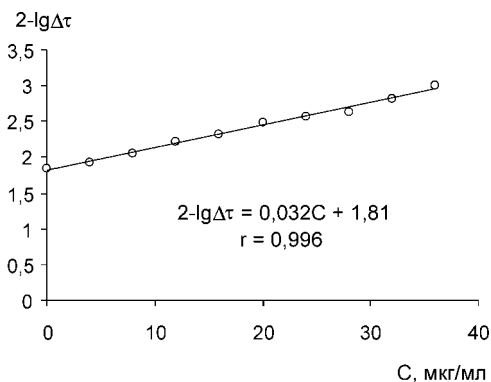


Рис. Градувальна залежність кількісного визначення німесуліді кінетичним методом змінного часу у модельних розчинах.

Таблиця 3

Результати кількісного визначення німесулід у модельних розчинах методом змінного часу ($P = 0,95$; $n = 7$)

Взято німесулід, мкг/мл	lg Δt ($\Delta k_{кл}=74$)	Знайдено		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
4,000	0,0540	3,938	98,45	$\bar{X} = 3,91$ (97,75%) $S_x = \pm 0,14$ $S_x = \pm 0,05$ $\Delta X = \pm 0,13$ $RSD = 3,60\%$ $\varepsilon = \pm 3,33\%$ $\delta = -2,25\%$
	0,0508	4,038	100,95	
	0,0475	4,139	103,48	
	0,0572	3,838	95,95	
	0,0588	3,788	94,70	
	0,0556	3,888	97,20	
	0,0604	3,739	93,48	

координатах ($2 - \lg \Delta t$) від C зберігалась у інтервалі концентрацій німесулід від 1 до 36 мкг/мл.

Результати кількісного визначення німесулід кінетичним методом максимальної інтенсивності хемілюмінесценції та методом змінного часу у модельних розчинах наведені в табл. 2 та 3.

Вони свідчать про можливість одержання достовірних результатів при виконанні аналізу опрацьованим методом хемілюмінесценції. В інтервалі визначуваних концентрацій від 1 до 35 мкг/мл RSD не перевищує 4,1%.

ВИСНОВКИ

Опрацьовані методики кількісного визначення німесулід методом хемілюмінесценції за ефектом інгібування індикаторної реакції каталітичного окиснення люмінолу гідрогену пероксидом у присутності геміну. В інтервалі визначуваних концентрацій від 1 до 35 мкг/мл RSD не перевищує 4,1%. Розроблені методики можуть бути використані у фармацевтичному та судово-токсикологічному аналізі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Будников Г.К., Зиятдинова Г.К. // Журн. аналит. химии. — 2005. — Т. 60, №7. — С. 678-691.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний центр”. — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
3. Зуй О.В., Гончарук В.В. // Укр. хим. журн. — 2005. — Т. 71, №1. — С. 61-67.
4. Юрченко І.О., Блажеєвський М.Є., Буряк В.П. Спосіб кількісного визначення німесулід / Деклараційний пат. на корисну модель №54870, МПК G 01 N 21/78. Промислова власність. — 2010. — №22.
5. Aly F.A., Alarfaffi N.A., Alwarthan A. // Talanta. — 1998. — Vol. 47. — P. 471-478.
6. Chemiluminescence in analytical chemistry / Ed. by A.M.Garcia-Campana, W.R.G.Baeyens. — New York: Marcel Dekker, 2001 — P. 621.
7. Chowdary K.P., Kumar K.G., Rao G.D. // IJPS. — 1999. — Vol. 61 (2). — P. 86-89.
8. European Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. — 2781 p.
9. Mir A.K., Mohhammad K., Saikh M.W. et al. // Applied Chemistry. — 2007. — Vol. 11, №2. — P. 453-456.
10. Narayana R.M., Sasira R.K., Gowri S.D. et al. // Ind. J. Pharm. Sci. — 1998. — Vol. 60. — P. 172-173.
11. Perju A.C., Mandrescu M., Spac A.F., Dorneanu V. // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 1999. — Vol. 111, №2. — P. 535-539.

УДК 615.212.073:535.379

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИМЕСУЛИДА ПО ЭФФЕКТУ ИНГИБИРОВАНИЯ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ РЕАКЦИИ

И.А.Юрченко, М.Е.Блажеевский, В.П.Буряк
 Нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид) — это относительно новый препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств, селективный ингибитор фермента воспаления циклооксигеназы-2. Он широко применяется для лечения артрита, бурсита, подагры, тендинита, болевого синдрома различной этиологии, лихорадки при инфекционно-воспалительных процессах. Для определения нимесулида широко применяются различные инструментальные методы (спектрофотометрия УФ- и видимой области спектра, ГЖХ, ВЭЖХ и др.). Основной их недостаток — необходимость применять высокоценное оборудование и реагенты. Хемилюминесцентный метод анализа широко применяется для количественного определения различных химических веществ и характеризуется простотой в исполнении и широким диапазоном исследуемых концентраций. Данные по определению нимесулида методом хемилюминесценции в научной литературе отсутствуют. Нами разработаны методики количественного определения нимесулида в субстанции по эффекту ингибирования хемилюминесцентной реакции окисления люминола в присутствии гемина. Результаты показали достаточно высокую чувствительность, $RSD \leq 4,1\%$, что позволяет говорить о перспективности применения данного метода анализа в практике контрольно-аналитических и судебно-токсикологических лабораторий.

UDC 615.212.073:535.379

QUANTITATIVE DETERMINATION OF NIMESULIDE BY THE INHIBITION EFFECT OF THE CHEMILUMINESCENCE REACTION

I.O.Yurchenko, M.Ye.Blazheyevsky, V.P.Buryak
 Nimesulide (N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide) is a relatively new medicine from nonsteroidal anti-inflammatory drugs group, a selective inhibitor of inflammatory enzyme cyclooxygenase-2. It is widely used for treatment of arthritis, bursitis, gout, tendonitis, pain syndrome of various etiology and fever during infectious and inflammatory processes. There are different instrumental methods for Nimesulide determination (UV- and visible spectrophotometry, GLC, HPLC, etc.). Their main drawback is the necessity to use very valuable equipment and reagents. The chemiluminescent assay is widely used for the quantitative determination of various chemicals and it is characterized by its simplicity and a wide range of the concentrations analyzed. The data on the Nimesulide determination by chemiluminescence is absent in scientific literature. We have developed the methods for quantitative determination of Nimesulide in the solution of the substance by the inhibition of the chemiluminescence oxidation reaction of luminol in the presence of hemin. The results have shown rather high sensitivity ($LOQ = 1 \text{ Xug/ml}$, $RSD \leq 4.1\%$, and it allows to speak about the possibility of using this method for analysis in practice of analytical and forensic toxicological laboratories.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.1:661.12:338.5:380/382

НООФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРИНЦИПИ СИСТЕМИ ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У ТЕОРІЇ, ПРАКТИЦІ ТА НАВЧАННІ. Повідомлення I

Г.В.Загорій

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
АТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”

Розроблена інноваційна фармаекономічна модель структури ціноутворення на лікарські засоби, що легко моделюються у форматі групи лікарських засобів, ціна яких регулюється державою, і таких, на які дозволяється вільне (не регульоване) ціноутворення. Доведена необхідність використання кваліфікаційних характеристик, типових посадових інструкцій на нововведені посади професій працівників фармацевтичної галузі.

З точки зору емерджентних властивостей окремо взятої структури в емпіричних дослідженнях системного (комплексного) аналізу соціально-економічних явищ, подій та встановлення їх закономірностей її компоненти, підсистеми, елементи, індивідууми мають як загальні принципи (властивості), так і притаманні властивості цих складових. Окрім зазначеного, останні можуть мати специфічні відмінності у властивостях, які не притаманні всій системі — фармації, зокрема і розглядатися як автономна система власне (структура) взагалі. До такої підсистеми (системи) в галузі охорони здоров'я відноситься й фармаекономіка, фармацевтична діагностика, фармпрофілактика [19-22].

У системі ціноутворення надзвичайно важливу роль відіграє людський фактор, як підсистема її елементи та індивідууми — персонал. Рівень компетентності персоналу визначається його кваліфікацією, знанням, вмінням, досвідом, професіоналізмом та етично-моральними якостями їх поведінки. Фармаекономіку якісного складання структури ціноутворення на лікарські засоби, аналіз, моніторинг та динаміку і рельєфність ціни формуються і проводяться обізнаним, відповідно підготовленим персоналом для виконання такої роботи. Саме робота пов'язана з кваліфікацією та рівнем компетентності при плануванні, виконанні

цієї роботи, в контексті — фармаекономіки та системи ціноутворення як базової складової, і чинить безпосередній вплив на вирішення однієї з найважливіших соціальних проблем забезпечення якісними, ефективними і доступними лікарськими засобами населення України [1, 2, 22-29].

Отже, наші дослідження передбачають аналіз таких проблем з емерджентних позицій, включаючи у будь-який процес компетентності, професійної підготовки і придатності персоналу у взаємозв'язку з виробничою діяльністю. Саме тому розробка кваліфікаційних характеристик, посадових інструкцій, перепідготовки та удосконалення персоналу напрацьовується нами протягом останніх років, які мають пряме відношення до вирішення зазначених завдань та мети у фрагменті даного дослідження.

Фармаекономічний аналіз є класичним прикладом комплексного дослідження ціноутворюючої складової. Однак системний аналіз потребує вивчення і врахування інших чинників, які активно впливають на кінцевий результат. Одним з таких чинників є свідомо схильність кадрів, їх знання, вміння, навички, розуміння і відповідальність у плануванні як у віртуальному, так і у практичному форматі вирішення проблеми за багатоваріантними версіями їх емпіричного моделювання.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Фармаекономіка почала розвиватися як окремий вектор фармацевтичної науки наприкінці ХХ-го та на початку ХХІ століття [2, 4, 7, 9, 10]. Однак нашими вченими лише у 2010 р. було визначено остаточне поняття терміну “Фармаекономіка”, яке зафіксоване у “Фармацевтичній енциклопедії” [9, 10]. Аналізом фармаекономічних досліджень за останні роки активно займаються відомі вчені Національного фармацевтичного університету [3, 8, 9, 10, 12-15], Львівського медичного університету

ім. Данила Галицького, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика [2, 4, 7], інші вчені різних галузей науки та професіонали практичної фармації [1, 2, 5, 6, 16, 17].

Такі дослідження стосуються як фармаекономіки, так і фармаепідеміології, вивчення товарних ніш за окремими класами захворювань, взаємостосунків між всіма учасниками фармацевтичного ринку України в триангулярній системі: виробник — реалізатор — пацієнт [1, 2, 12, 13, 18]. Окремо або у взаємозв'язку з рішенням проблем ціноутворення на лікарські засоби питання промоційної етики і деонтології, роль реклами ліків та парафармацевтичної продукції у засобах масової інформації та вплив цих чинників з позицій людського фактора — персоналу в реалізації вказаних проблем вивчені недостатньо [1, 2, 17].

Формулювання мети дослідження. Основним завданням фармаекономічного дослідження є розробка науково-методологічного інструментарію для використання на практиці та у навчанні персоналу при формуванні оптимальної структури оптових та роздрібних цін з метою реалізації лікарських засобів в Україні.

Загальна методологія проведення дослідження. Методологічна стратегія фармаекономічного дослідження базується на загальних законодавчих принципах державної політики, зокрема, ціноутворення на лікарські засоби, які вдосконалювалися впродовж останніх років і потребують удосконалення і дотепер. Причому методологічна алгоритм-схема, наведена у нашому дослідженні, рівнозначно розрахована як на професіоналів (кадрів, персоналу) практичної фармації, науковців, так і в системі до- та післядипломного навчання.

Зокрема, вченими НМАПО ім. П.Л.Шупика ще у 1995 р. була запропонована Кабінету Міністрів України методика формування структури ціни за граничними показниками оптово-відпускної та роздрібною ціною реалізації лікарських засобів в Україні (проф. М.С.Пономаренко, доц. А.А.Бабський), але тоді була прийнята методика, запропонована відомим вченим і спеціалістом у сфері ціноутворення Національного фармацевтичного університету проф. А.С.Немченко, з розподілом номенклатури ЛЗ за цінним поясом на 5 товарних груп з метою встановлення диференційованої націнки. Запропонована методика наших учених визнана як надзвичайно проста (тривіальна).

Однак згідно з цією методикою сутність моніторингу за цінами, незалежно від того, повністю чи частково фінансуються з держави чи інших джерел, що включаються в реімбурсаційні та актуарні процеси, полягає у тому, що за основу формують базову ціну береться встановлена державою оптово-відпускна ціна, детермінована середньозваженою собівартістю виробника продукту встановленою державою згідно з Пере-

ліком ЛЗ, затвердженого Кабміном України. Одночасно державою встановлюється гранична ціна роздрібною реалізації ліків на відповідний асортимент ЛЗ, перелік яких визначає також Кабінет Міністрів України (Кабмін України). Одночасно Кабмін України повинен визначати справедливий розподіл маржі (чистого прибутку) серед усіх учасників фармацевтичного ринку, фокусуючи увагу, по-перше: на споживацькій спроможності пацієнта, по-друге, на реальному факті неприхованого дефіциту (реального обмеження) бюджетних асигнувань на охорону здоров'я взагалі та на закупівлю лікарських засобів VEN-групи за державним замовленням, зокрема [V-vita (життя); Essentiale (необхідні ЛЗ; Nonessentiale (рекомендувати))].

Методики моніторингу і державного контролю за ціноутворенням на лікарські засоби докладно наведено у публікаціях учених НМАПО ім. П.Л.Шупика ("Фармацевтичний журнал" №4, 2009 р. та №5, 2009 р.), зокрема, "Неоекономічні відносини в умовах обмеженого державного фінансування системи охорони здоров'я та фармації в Україні з емерджентних та ноетичних позицій"[2].

Викладення основного матеріалу дослідження. Аналізуючи офіційно визнану в нашій державі політику ціноутворення на лікарські засоби, слід зазначити, що на теперішній час вона потребує докорінних змін. Зокрема, Міністерство економіки України в наказі "Про затвердження форми декларації про оптову ціну виробника (митну вартість) на лікарські засоби і вироби медичного призначення, щодо яких запроваджено державне регулювання", та Інструкції про заповнення і застосування декларації про оптову ціну виробника (митну вартість) на лікарські засоби і вироби медичного призначення, щодо яких запроваджено державне регулювання (на виконання п.5 Постанови Кабінету Міністрів України від 17.10.2008 р. №955 "Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення"), не дає чіткого обмеження щодо державного регулювання середньозваженої базової оптово-відпускної ціни виробника ЛЗ. Разом з тим декларується, що прийняття зазначеного наказу пов'язано з необхідністю стабілізації цінової ситуації на фармацевтичному ринку України, запобігання необгрунтованому зростанню оптово-відпускних цін, забезпечення прозорості при формуванні цін на ЛЗ і вироби медичного призначення. Запровадження зазначеного наказу дасть, як вважають автори цієї постанови, можливість органам державної влади ефективно реалізувати надані повноваження з регулювання цін. Станом на 1 листопада 2008 року на лікарські засоби і вироби медичного призначення, включені до Національного переліку основних лікарських засобів, були встановлені граничні постачальницько-збутові надбавки не вище, ніж 12% оптово-відпускної ціни

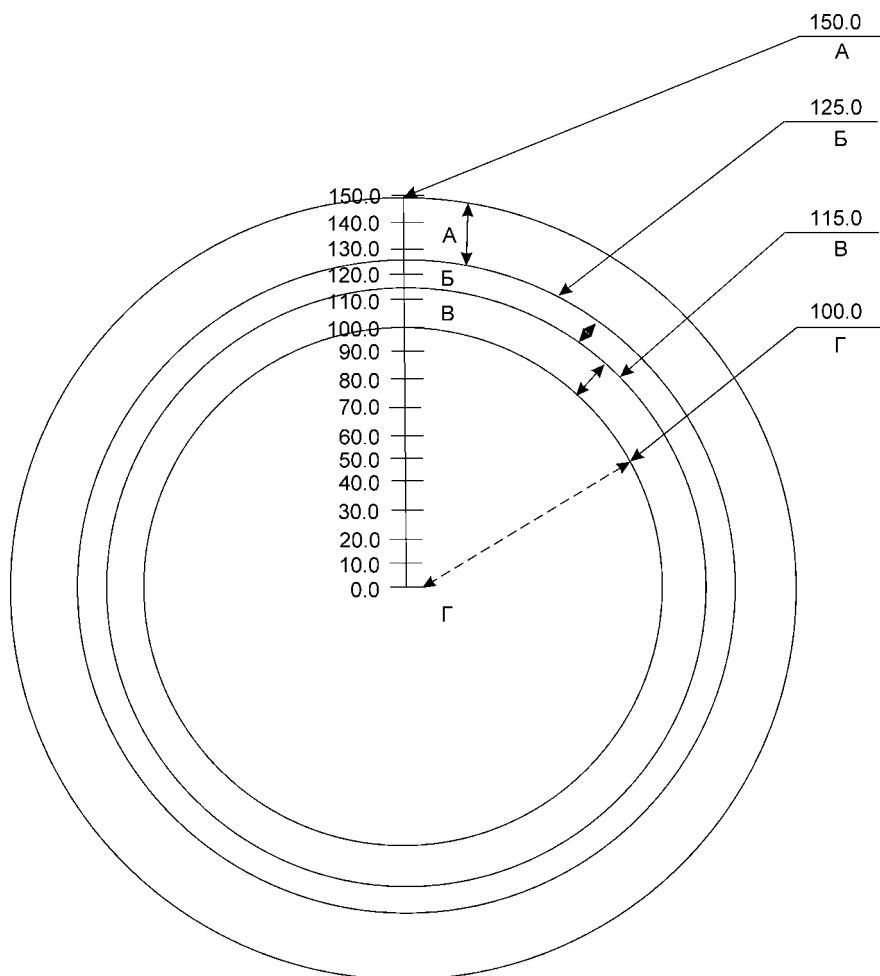


Рис. Структура ціни на лікарські засоби, гранична вартість яких контролюється державою.
Примітки: А — чистий прибуток, рентабельність аптеки (фірми, реалізатора); Б — обортові витрати аптеки (фірми, реалізатора); В — чистий прибуток, рентабельність виробника ліків; Г — витрати виробника ліків.

та граничні торговельні (роздрібні) надбавки не вище, ніж 25% закупівельної ціни. На лікарські засоби і вироби медичного призначення, що придбаються повністю або частково за бюджетні кошти, граничні постачальницько-збутові надбавки не вище, ніж 10% оптово-відпускної ціни та граничні торговельні (роздрібні) надбавки не вище, ніж 10% закупівельної ціни.

У декларації, рекомендованій Інструкцією, для заповнення виробником лікарських засобів зазначено, що оптова ціна виробника (митна вартість) з урахуванням знижок за споживчу (вторинну) упаковку без урахування ПДВ у гривнях та копійках має відповідати фактичній оптовій ціні виробника (митній вартості), за якою товар було реалізовано товаротримувачу (вантажоодержувачу). Отже, дана методика не передбачає контролю державою середньозваженого показника собівартості одиниці однойменної продукції. Залишаючись фактично вільною оптово-відпускною ціною (вартістю) виробника, вона не об'єктивно ставить підприємства з виробництва і реалізації ліків у невідгдане фінансово-економічне положення.

Методика моніторингу вартості ЛЗ та ціноутворюючих складових у структурі ціни, яка запропонована нами (НМАПО ім. П.Л.Шупика), як це видно з рисунка, передбачає цілком прозорий формат об'єктивного складу як середньозваженої оптово-відпускної ціни виробника, регульованої державою, так і вільної (ринкової не регульованої ціни) реалізатора.

Згідно з наведеною нами методикою, проілюстрованою на рис., видно, що за даною методологією легко відтворюються необмежена кількість віртуальних версій реального складання, формування, моніторингу і контролю за ціноутворенням на ліки, справедливого перерозподілу прибутку (маржі) серед усіх учасників фармацевтичного ринку України та об'єктивні джерела зниження ціни роздрібної реалізації лікарських засобів, що послаблює соціальну напругу населення України. Одночасно, для прикладу, наведені джерела реімбурсації.

На початку дослідження ціноутворення на будь-який продукт або послугу необхідно побудувати гіпотезу спрощеної конструкції складу, тобто структури вартості від початку процесу її форму-

вання до кінцевої ціни реалізації на ринку продукції і/або послуг. У структуру ціни входять: матеріальні витрати; обов'язкові (нормативні) відрахування, встановлені законом України при прийнятті щорічного Державного бюджету країни — це аксіоматичні відрахування: до Державного пенсійного фонду, податок на заробітну плату фізичної особи, податок на прибуток та ін.; фонд заробітної плати, розмір та сума якого складається за встановленими мінімально гарантованими посадовими окладами за Тарифною сіткою, або фонд оплати праці, до якого входять усі обов'язкові надбавки, передбачені Законами України (за шкідливі умови праці, кваліфікаційну категорію, вчений ступінь, звання, стаж роботи і т.п.), як гіпотетичні докази, що у сукупності визначають об'єктивно-обгрунтовані виробничі витрати або витрати виробника ліків (рис.).

Отже, на етапі ціноутворення “під айсбергом” знаходяться значні приховані на перший погляд витрати, пов'язані, перш за все, з вартістю матеріальних витрат (якісніша субстанція, кошторисна

початкова сходи́нка в структурі утворення собівартості продукції; послуг). Тому якість продукції (послуг) закладається на початку її виробництва. Разом з тим, одним з головних і не менш впливових чинників у будь-якому процесі є високий рівень кваліфікації персоналу, оплата якого вища від персоналу нижчого рівня кваліфікації. Вартість навчання у престижному вищому навчальному закладі (ВНЗ) значно вища, ніж в іншому, недостатньо оснащеному та з викладачами, посадові надбавки яких менші, ніж у професорського корпусу.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена інноваційна фармаекономічна модель структури ціноутворення на лікарські засоби, що легко моделюються у форматі групи лікарських засобів, ціна на які регулюється державою, і таких, на які дозволяється вільне (не регульоване) ціноутворення.

2. Доведена необхідність використання кваліфікаційних характеристик, типових посадових інструкцій на нововведені посади професій працівників фармацевтичної галузі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амстронг М. *Практика управління людськими ресурсами. 8-е изд. / Пер. с англ. под ред. С.К.Мордовина.* — С.Пб.: Питер, 2008. — 832 с.
2. Бабський А.А. // *Фарм. журн.* — 2009. — №4. — С. 3-9; №5. — С. 3-11.
3. Галій Л.В. // *Фарм. журн.* — 2009. — №2. — С. 40-45.
4. Громовик Б.П., Терещук С.І., Чухрай І.Л. *Організація та економіка фармації.* — Вінниця: НОВА КНИГА, 2009. — 813 с.
5. *Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників: вип. 78. Охорона здоров'я / Мін. охорони здоров'я України; Мін. праці та соціал. політики України.* — К., 2002. — 372 с.
6. *Класифікатор професій ДК 003:2010: Держ. установа наук.-досл. ін-т соціал.-труд. відносин мін. праці та соціал. політики України; Ін-т укр. мови НАН України; Держкомстат України.* — К.: Соцінформ, 2010. — 745 с.
7. Кузьмін О.Є., Громовик Б.П., Гасюк Г.Д. та ін. *Менеджмент у фармації.* — Вінниця: НОВА КНИГА, 2009. — 439 с.
8. Немченко А.С., Панфілова Г.Л. // *Фарм. журн.* — 2009. — №2. — С. 45-52.
9. *Основа економіки и система учета в фармации: Учеб. пособ. для студ. высш. учеб. заведений / Под ред. А.С.Немченко; пер. с укр. языка.* — Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. — 480 с.
10. Панфілова Г.Л., Немченко А.С., Немченко О.А. *Організація фармацевтичної допомоги населенню в умовах медичного страхування.* — Х., 2009. — 228 с.
11. Посилкіна О.В., Деренська Я.М., Костюк Г.В. *Управління проектами у фармацевтичному виробництві: Монографія.* — Х.: НФаУ, 2002. — 544 с.
12. Посилкіна О.В., Доровський О.В., Братішко Ю.С., Сидоренко М.І. *Управління трудовим потенціалом фармацевтичних підприємств в умовах менеджменту якості: Монографія / За ред. проф. О.В.Посилкіної.* — Х.: НФаУ, 2010. — 416 с.
13. Роман Поп OFMCar // *Укр. мед. часопис.* — 2008. — №9. — С. 1-6. Електронний ресурс: [www.utj.com.ua](http://utj.com.ua).
14. *Фармацевтична енциклопедія / Під ред. В.П.Черних, І.М.Перцева та ін.* — К.: МОРІОН, 2005. — 848 с.
15. *Фармацевтична енциклопедія / Під ред. В.П.Черних, І.М.Перцева та ін.* — К.: МОРІОН, 2010. — 1632 с.
16. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. VII.* — М.: Эхо, 2007. — 1008 с.
17. Шейл П. *Руководство по развитию персонала. 2-е изд. / Пер. с англ.* — С.Пб.: Питер, 2004. — 240 с.
18. *Як підготувати і захистити дисертацію на здобуття наукового ступеня: Метод. поради / Автор-упорядник Л.А.Пономаренко.* — Бюл. ВАК України. — К., 2005. — 80 с.

19. Яковлева Л.В. *Фармакоэкономика: Навч. посіб.* — Вінниця: Нова книга, 2009. — 208 с.
20. Яцкова Г.Ю., Парновський Б.Л. // *Фарм. журн.* — 1998. — №2. — С. 18-24.
21. Яцкова Г.Ю., Парновський Б.Л. // *Фарм. журн.* — 2006. — №1. — С. 3-8.
22. *Auditor's conclusion regarding the reliability of financial statements of Joint-Stock Inter Trans Poli Insurance Company for the 2006 year* // www.itp.org.ua.
23. *Business Information Network* // [http:// bin.com.ua](http://bin.com.ua).
24. Goh K.-L. *Management strategies for treatment failures / Helicobacter pylori resistance and management strategies.* — *World Congress of Gastroenterology.* — Montreal, 2005.
25. Jeremy G.C., Kingham, Nia E. Morgan // *Postgraduate Med. J.* — 2007. — Iss. 83. — P. 66-68.
26. *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality.* — *Open 11. University Press, 2004.* — 394 p.
27. *TACIS Enterprise Privatization and Restructuring Programme Assistance in Restructuring Pharmaceutical Industry. Country Profile of Poland. CII Group.* — Luxembourg: Office for Official Publication of EC, 1999. — 48 p.
28. Wagner E. // *British Med. J.* — 2000. — №320. — P. 569-572.
29. Williamson O.E. *The Institutions and Governance of Economic Development and Reform. In the Mechanisms of Governance.* — Oxford: Oxford University, 2000. — 121 p.

УДК 615.1:661.12:338.5:380/382

НООФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМЫ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ТЕОРИИ, ПРАКТИКЕ И ОБУЧЕНИИ. Сообщение I
Г.В.Загорий

Разработана инновационная фармаэкономическая модель структуры ценообразования на лекарственные средства, которые легко моделируются в формате группы лекарственных средств, цена которых регулируется государством, и таких, на которые разрешено свободное (нерегулированное) ценообразование. Доказана необходимость создания и использования квалификационных характеристик, типичных должностных инструкций на нововведенные должности профессорских работников фармацевтической отрасли.

UDC 615.1:661.12:338.5:380/382

NEOPHARMACEUTIC PRINCIPLES OF THE PRICING SYSTEM FOR MEDICINES IN THEORY, PRACTICE AND EDUCATION. Presentation I
G.V.Zagory

The innovative pharmoeconomical model of the pricing structure for medicines, which are easily modelled in the group of medicines with prices regulated by the government and medicines with unregulated (free) pricing, has been developed. Necessity of creation of using the qualification characteristics, typical job descriptions of new positions of pharmaceutical specialists has been proven.

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

УДК 615.12:615.014

ІЄРАРХІЧНА СТРУКТУРА РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ВАЛІДАЦІЙНИХ РОБІТ У МЕЖАХ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

Н.О.Тахтаулова, В.О.Лебединець

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані основні проблеми здійснення валідаційних робіт на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Показано, що на багатьох підприємствах валідація проводиться формально, нерезультативно або тільки частково, а відтак не дає повної гарантії якості створюваної продукції. Причини перелічених проблем і труднощів проаналізовані і систематизовані. Доведено, що питання підвищення результативності валідаційних робіт має вирішуватись системно з акцентом на ретельному їх плануванні і регламентації в межах системи управління якістю. Запропоновано підхід до нетипової структуризації валідаційної діяльності. Обґрунтовано раціональність застосування проектних і процесних інструментів управління програмами валідаційних досліджень. Складена ієрархічна структура регламентації валідаційних робіт та загальний алгоритм управління програмою їх виконання.

Валідаційна діяльність на виробничому фармацевтичному підприємстві (ФП) є обов'язковою складовою системи управління якістю (СУЯ) [6, 7]. У відповідності з вимогами Належної виробничої практики (GMP) валідація при виробництві лікарських засобів має проводитися з метою надання доказів того, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати [3, 4, 8].

Проведення валідації виробничих процесів є виключно складною справою для будь-якого вітчизняного ФП, навіть незважаючи на різний обсяг та складність валідаційних робіт, адже вони зазвичай мають здійснюватись в умовах обмеженості ресурсів (кадрових, матеріальних, фінансових) та у стислі строки (реалізацію валідаційних проектів часто проводять перед ліцензуванням, сертифікацією чи наглядовим інспектуванням) [1, 7, 11].

Валідація виробничих процесів пов'язана із низкою загальних проблем. Одна з ключових проблем викликана тим, що Настанова з GMP містить доволі загальні положення, які підприємст-

во може інтерпретувати по-своєму. Узагальнені формулювання залишають простір для невірної тлумачення цілей, визначення обсягів та застосування тих чи інших підходів до проведення валідаційних робіт. У свою чергу, це може призводити до перевитрати ресурсів або неповного виконання відповідних вимог.

Валідаційна діяльність займає багато часу та потребує значних коштів на більшості навіть провідних ФП, а останніми роками витрати на валідацію та підтримку виробничих дільниць у стані відповідності вимогам GMP тільки зростають. Це пояснюється підвищенням нормативних вимог та більш пильною увагою регуляторних органів до суб'єктів, що провадять діяльність з виробництва фармацевтичної продукції. Так, за даними Держлікінспекції МОЗ України у травні поточного року були призупинені ліцензії на виробництво у 26 фармацевтичних підприємств. Серед виявлених критичних невідповідностей — порушення, що стосуються проведення валідаційних робіт.

Особливо складним є становище невеликих фармацевтичних компаній з обмеженими ресурсами. Витрати на організацію і проведення валідаційних робіт на таких ФП є значними ще й тому, що багато з них використовують неефективні шаблонні підходи до валідації. Через брак коштів та досвіду на таких підприємствах найчастіше валідаційна діяльність не організована на належному рівні: не розроблені (або розроблені формально) процедури проведення валідації, не чітко визначені функції залучених до валідації фахівців, неефективно планується розподіл часу та необхідних ресурсів тощо. Недостатнє розуміння специфіки валідаційної діяльності з боку керівництва ФП також є причиною того, що валідаційна група часто не має достатніх ресурсів для досягнення цілей валідації [1, 7, 11].

Ще однією причиною складностей з валідацією є стрімкий технологічний розвиток фармацевтичної промисловості. Удосконалення технологій робить нові та переобладнані виробництва

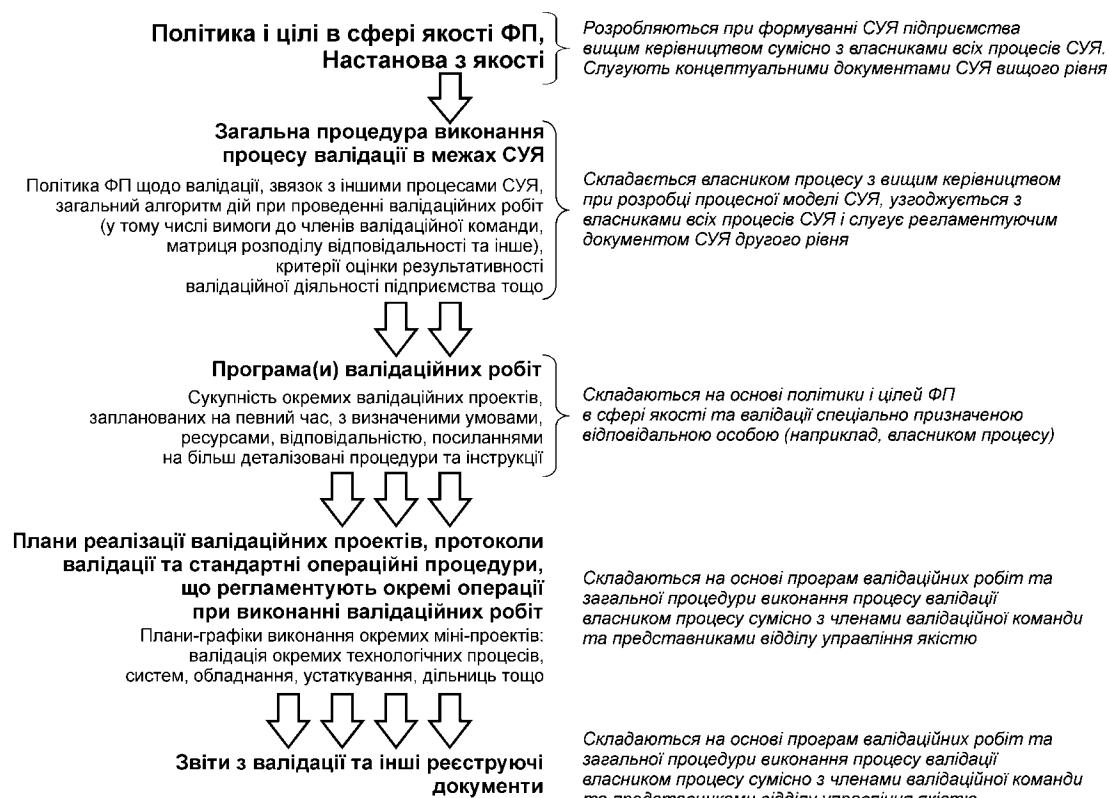


Рис. 1. Ієрархічна структура регламентації валідаційних робіт.

значно більш складними як з точки зору налагодження, обслуговування та експлуатації виробничих ліній, так і з позицій валідації технологічних процесів та кваліфікації обладнання [11].

Найчастіше проведення випробувань та тестів при валідації технологічних процесів передбачає певне порушення звичайного ритму виробництва: з'являється необхідність у присутності валідаторів у чистих зонах, розміщенні додаткових датчиків, приладів для реєстрації, у проведенні додаткових вимірювань. Паузи у виробництві та втручання у ритмічні процеси збільшують ризик фінансових втрат, що іноді змушує валідаційні групи у першу чергу проводити кваліфікацію та валідацію некритичних систем і систем непрямого впливу. Такими системами можуть бути системи подачі технічної пари, стисненого повітря чи газу, що не контактує із продуктом, системи електропостачання чи системи подачі охолоджуючої води. Такі ж операції як стерилізація, таблетування, мийка та наповнення ампул, гомогенізація сумішей тощо піддаються валідаційним випробуванням часто лише в разі критичної необхідності, особливо якщо мова йде про валідацію діючого виробництва. Хоча саме такі системи мають валідуватися перш за все.

Наведені вище та деякі інші факти виникають через недостатній досвід вітчизняних ФП щодо здійснення валідаційних робіт. На практиці це означає не завжди правильну розробку валідаційних планів, протоколів та іншої документації, а як наслідок — некоректне виконання валідаційних досліджень і одержання недостовірних результатів, що може мати критичні наслідки. У кращому випадку результати валідації випадково співпадуть з реальними характеристиками досліджуваних процесів або ж валідація розтягнеться на невизначений час і вимагатиме незапланованих ресурсів.

Таким чином, ми вважаємо, що саме від планування валідаційної діяльності в основному залежить правильність, точність, повнота та своєчасність її результатів. Отже, вирішення задач щодо визначення і регламентації валідаційної діяльності, її обсягу, структури документації, її деталізації тощо можна вважати актуальним і важливим напрямком досліджень.

У наших попередніх роботах ми визначили, що валідаційна діяльність у межах системи управління якістю ФП може бути представлена як один з процесів, необхідних для функціонування такої системи [7]. У загальному вигляді ми визначили входи і виходи такого процесу, зазначили управлінські дії та ресурси, а також запропонували показники для оцінювання його результативності. Такий підхід дає можливість розглядати дії з валідації як будь-який інший процес СУЯ та, відповідно, застосовувати до управління ним загальноприйняті в межах СУЯ засоби та інструменти — від аналізування ризиків до концепції PDCA [2, 6, 10]. Крім того, такий процес буде доцільно документувати стандартними документами: процедурами (методиками) виконання процесу, стандартами організації, настановами чи іншими, прийнятими на



Рис. 2. Загальний алгоритм управління програмою валідаційних робіт.

підприємстві документами для регламентації процесів СУЯ різних рівнів декомпозиції (рис. 1).

Ще однією нашою пропозицією є комбіноване застосування процесного і проектного підходу до управління валідаційними роботами. На нашу думку, за основу можна взяти положення стандарту ISO 19011:2002 щодо управління програмою внутрішніх аудитів СУЯ [5]. Так, визначаючи роботи з валідації як окремі процеси (вони періодично повторюються за схожим алгоритмом), планування їх сукупності на певний проміжок часу раціонально робити за допомогою “Програми валідаційних робіт”. Запропонована програма фактично збігається з поняттям Валідаційного майстер-плану (ВМП, validation master plan — VMP) або основного плану валідації [9]. Дійсно, Настанова з GMP [4] зазначає: “Усю діяльність щодо валідації слід планувати. Ключові елементи програми валідації слід чітко визначити та задокументувати в основному плані валідації *або відповідних документах*. Основний план валідації має бути узагальнюючим документом, лаконічним, точним і чітким.... У разі великих проектів може виникнути необхідність складання окремих основних планів валідації”.

Пропонована нами Програма валідаційних робіт (ПВР) може включати один чи декілька валідаційних проектів (що передбачають виконання стандартних процесів і операцій з валідації) залежно від обсягу, характеру та складності процесів чи систем, валідацію яких проводять. Ці проекти можуть мати різні цілі, а також можуть бути спільними чи скомбінованими.

ПВР повинна містити загальний опис усіх видів діяльності, необхідних для планування та організації валідації за видами і кількістю, а також забезпечення ресурсами для результативного та ефективного виконання валідаційних робіт у встановлені терміни.

Для належного управління ПВР вищому керівництву ФП необхідно призначити особу, відповідальну за ПВР (до речі, це може бути керівник (“власник”) процесу валідаційної діяльності), якій необхідно:

а) сформувавати, забезпечити виконання, відстежувати, аналізувати та поліпшувати програму валідаційних робіт;

б) визначати необхідні ресурси та забезпечувати їх наявність.

На рис. 2 нами проілюстровано послідовність виконання дій з управління програмою валідаційних робіт.

При складанні і реалізації ПВР доцільно користуватись інструментами проектного менеджменту. Наприклад, для наочного відображення процесу виконання запланованих валідаційних робіт можна застосовувати діаграму Ганта (Gantt chart) — простого та інформативного графічного інструмента, який зазвичай використовується для ілюстрації плану чи графіка робіт з будь-якого проекту. Інструмент є одним з методів планування проектів; може використовуватись у комп’ютерних програмах з управління проектами.

Для виконання валідаційних проектів, як і для будь-яких інших проектів, формується так звана “валідаційна команда” або група з валідації. Така команда може функціонувати не на постійній основі, а збиратись з числа робітників різних підрозділів для реалізації того чи іншого проекту. На теперішній час така схема на вітчизняних ФП не застосовується широко: більшість підприємств формує окремі підрозділи з валідації і кваліфікації, які власними силами виконують усі валідаційні роботи. Однак на закордонних виробництвах часто діють навпаки: валідаційну команду збирають для реалізації окремих проектів, і складається вона, як правило, з валідаторів, інженерів-

технологів, представників відділу екологічного управління та охорони праці, відділу забезпечення і контролю якості [11]. Валідаційна команда повинна зустрічатись на систематичних засіданнях для обговорення стану реалізації проекту і подальших дій. Ці засідання гарантують, що група постійно поінформована стосовно валідаційних робіт на всіх стадіях — від кваліфікації обладнання до валідації процесів, а зміни контролюються і відстежуються документально. Керування валідаційною командою, розподіл в її межах відповідальності та повноважень, а також документування всіх виконуваних процедур також доцільно здійснювати за допомогою інструментів проектного менеджменту: мережевого планування, структурування робіт за етапами тощо.

ВИСНОВКИ

1. На багатьох вітчизняних ФП валідаційна діяльність проводиться не результативно або тільки налагоджується. Проблема організації валідаційних робіт у межах СУЯ ФП має вирішуватись системно із застосуванням перелічених у статті та інших методів і підходів.

2. Плануванню валідаційних робіт слід приділяти більш пильну увагу, адже ретельно організований валідаційний процес не тільки виконуватиметься з меншою кількістю проблем і більш швидко, але й даватиме більш достовірні і надійні результати, що вкрай важливо для своєчасного вживання коригувальних і запобіжних дій та отримання необхідних гарантій належної якості виготовленої продукції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляев В.В. *Исследование и разработка унифицированных методов валидации в производстве и контроле качества лекарственных средств: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. — 2010. — 24 с.*
2. Лебединець В.О. *Системи управління якістю / Фармацевтична енциклопедія; Гол. ред. В.П.Черних. — 2-ге вид., доп. — К.: МОРІОН, 2010. — С. 1282-1284.*
3. *Настанова 42-3.5-2004. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Валідація процесів. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.*
4. *Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: МОЗ України, 2010. — 158 с.*
5. *Настанови щодо здійснення аудитів систем управління якістю і (або) екологічного управління: ДСТУ ISO 19011:2003 — [Чинний від 2003-11-28]. — К.: Держспоживстандарт України, 2004. — 24 с. — (Національний стандарт України).*
6. *Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2009 — [Чинний від 2009-09-01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2009. — 28 с. — (Національний стандарт України).*
7. Тахтаулова Н.О., Коваленко С.М., Лебединець В.О. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — №2 (4). — С. 10-15.*
8. *Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — 2008. — 20 p.*
9. *PIC/S Recommendations PI 006-3 "Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation". — 2007. — 26 p.*
10. *Schlickman J.J. ISO 9001:2000. Quality management system design. — Norwood: Artech House Inc, 2003. — 402 p. ISBN 1-58053-526-7.*
11. *Wrigley G. Facility validation: theory, practice and tools / Graham C. Wrigley. — Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. — 142 p. — ISBN 0-8493-2340-1.*

УДК 615.12:615.014

ИЕРАРХИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЕГЛАМЕНТАЦИИ ВАЛИДАЦИОННЫХ РАБОТ В РАМКАХ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Н.А.Тахтаулова, В.А.Лебединець

Проанализированы основные проблемы осуществления валидационных работ на отечественных фармацевтических предприятиях. Показано, что на многих предприятиях валидация проводится формально, нерезультативно или только частично, а потому не дает полной гарантии качества создаваемой продукции. Причины перечисленных проблем и трудностей проанализированы и систематизированы. Доказано, что вопрос повышения результативности валидационных работ должен решаться системно с акцентом на тщательном их планировании и регламентации в рамках системы управления качеством. Предложен подход к нетипичной структуризации валидационной деятельности. Обоснована рациональность применения проектных и процессных инструментов управления программами валидационных исследований. Составлена иерархическая структура регламентации валидационных работ и общий алгоритм управления программой их выполнения.

UDC 615.12:615.014

THE HIERARCHICAL STRUCTURE OF REGULATION OF VALIDATION WORKS IN THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

N.A.Takhtaulova, V.O.Lebedinets

The basic problems of realisation of validation works at the domestic pharmaceutical enterprises have been analysed in the article. It has been shown that at many enterprises validation is carried out formally, not productively or only partially, and, therefore, does not guarantee the complete quality of the products manufactured. The reasons of these problems and difficulties have been analysed and systematised. It has been proven that the problem of increasing the validation works productivity should be solved systematically, with the impact on their careful planning and a regulation within the quality management system. The approach to atypical validation activity structurization has been offered. Rationality of application of project and process tools of management by validation research programs has been grounded. The hierarchical structure of validation works regulation and the general algorithm of the program control have been made.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.244:615.322

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ НОВОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ “ШКТ-2”

Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, С.В.Спиридонов

Національний фармацевтичний університет

Наведені фармакологічні дослідження нового рослинного засобу “ШКТ-2”. Доведено, що його фармакологічна активність визначається складом, наявністю рослинного збору та висівок пшеничних в одній лікарській формі. Вплив гранул “ШКТ-2” на показники ПОЛ-АОС та обмін речовин відбувається за рахунок БАР рослинного збору, у той час як дія на жировий обмін, процеси жовчоутворення та жовчовиділення посилюється впливом висівок пшеничних, що й обумовлює переваги перед препаратом порівняння силібором.

Беручи до уваги багатовіковий досвід широкого застосування лікарських рослин при ураженнях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), доцільною є розробка нових комплексних фітозасобів для лікування ШКТ. З метою оптимізації лікування захворювань ШКТ вченими НФаУ розроблено комплексний рослинний збір у вигляді гранул під умовною назвою “ШКТ-2”. Оригінальність підходу до його створення полягає у використанні нативного порошку лікарських рослин замість екстрактів. Окрім нативного порошку лікарських рослин, до складу препарату введені висівки пшеничні, які містять рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В та мікроелементи [5]. Такий підхід обґрунтований важливим значенням, яке надається сьогодні рослинним волокнам у лікувально-профілактичній медицині. Ці речовини проявляють сорбційну дію, нормалізують обмін речовин, потенціюють активність лікарських рослин та підвищують неспецифічну резистентність організму [3, 9, 10].

Об'єктами дослідження послужили гранули “ШКТ-2”, рослинний збір (РЗ) та висівки пшеничні (ВП). Гранули “ШКТ-2” є комплексним препаратом, який вміщує нативний порошок компонентів РЗ та ВП. До складу РЗ входять квітки нагідок, корінь солодки голої, листя кропиви дводомної, кореневища з коренями валеріани лікарсь-

кої, плоди шипшини коричневої, квітки ромашки лікарської, порошок насіння каштану кінського.

Метою роботи було вивчення фармакологічної активності гранул “ШКТ-2” та окремо кожного з компонентів: РЗ та ВП на моделі гострого тетра-хлорметанового гепатиту.

Матеріали та методи

Дослідження виконано згідно з методичними рекомендаціями [2]. Препаратом порівняння служили таблетки “Силібор 35” (ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”). Тварини були розподілені на 6 груп по 8 особин у кожній: 1 — негативний контроль; 2 — позитивний контроль (контрольна патологія — нелікований гепатит). Тварини 3, 4 та 5 груп на тлі введення гепатотоксину внутрішньошлунково отримували ВП, РЗ та гранули “ШКТ-2” в дозах 800, 130 та 900 мг/кг маси тіла щурів відповідно. Тварини шостої групи отримували препарат порівняння в дозі 35 мг/кг (доза, перерахована за допомогою коефіцієнту видової стійкості Ю.Р.Риболовлева [9]). Досліджені препарати вводили в профілактично-лікувальному режимі в/шлунково 1 раз на добу протягом 30 днів. Через 24 год після останнього введення досліджених препаратів тварин наркотизували 1% розчином барбіталу, оперували і збирали жовч. Декапітацією щурів виводили з експерименту, збирали кров, робили резекцію печінки для визначення масового коефіцієнту печінки (МКП) і приготування гомогенату. Вплив засобу для лікування ШКТ на функціональний стан печінки при гострому ураженні оцінювали за біохімічними показниками, які досліджували у тканині печінки, жовчі та сироватки крові.

Критерієм інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стану антиоксидантної системи (АОС) служив рівень показників гомогенату печінки. В сироватці крові визначали активність маркерного ферменту цитолізу аланін-амінотрансферази (АлАТ), активність лужної фосфатази (ЛФ), а також рівень холестерину, загаль-

Таблиця

Вплив гранул "ШКТ-2" на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану

Умови досліджу	Негативний контроль	Контрольна патологія	ВП	РЗ	ШКТ-2	Силібор
n	8	8	8	8	8	8
МКП, %	3,35 (2,90÷4,15)	4,47* (4÷5,12)	4,09*/****/*****/ ***** (3,48÷4,75)	3,22**/** (3,43÷3,00)	3,11**/** (4÷2,56)	3,30**/** (2,62÷3,9)
Сироватка крові						
АлАТ, ммоль/ч.л.	0,56±0,03	1,27±0,07*	1,06±0,04**/**	0,69±0,04**/**/**	0,60±0,03**/**	0,56±0,03**/**
ЛФ, мк/мольсек.л	1,05±0,07	2,90±0,32*	1,89±0,24**/**	1,35±0,14**/**	1,20±0,14**/**	1,99±0,13**/**/ *****/*****
Загальні ліпіди, г/л	2,30±0,16	4,67±0,56*	3,11±0,28**/*****	3,05±0,10**/*****	2,30±0,14**/**/ ****	2,73±0,20**
Холестерин, ммоль/л	2,08±0,08	3,94±0,22*	3,16±0,12**	2,33±0,10**	1,98±0,08**	2,34±0,08**
Гомогенат печінки						
ДК, мкмоль/г	5,48±0,45	16,05±0,491*	10,71±0,70**/**	5,74±0,27**/**	5,54±0,37**/**/ ****	5,60±0,34**/**
ТБК- активні речовини, ммоль/г	56,25±1,87	78,85±4,5*	58,49±2,59**	33,17±2,30**/**/ ***	29,98±1,45	37,66±2,70
ВГ, умов.од.	19,24±0,74	11,80±2,24*	15,33±0,84*/****/ *****/*****	31,39±2,02**/**/ ***/*****	38,93±2,24**/**/ *****/*****	29,62±1,12**/**/ ***/*****/*****
Жовч						
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	6,07±0,27	2,91±0,27*	4,18±0,19**/**/ *****/*****	4,75±0,19**/**/ *****/*****	6,44±0,31**/**/ *****/*****	4,65±0,24**/**/ *****/*****
Жовчні кислоти, мг%	846,02±25,32	459,42±26,50*	616,74±23,7**/**/ *****/*****	757,53±5,86**/**/ *****/*****	867,83±30,21**/ *****/*****	665,05±42,15**/ *****/*****
Холестерин жовчі, г%	31,40±1,03	19,88±1,03*	26,99±0,67**/**	24,33±1,521**/**/ ****	32,03±0,96**/**/ *****/*****	24,39±1,95**/**

Примітки: * — вірогідність до показників тварин групи негативного контролю; ** — вірогідність до показників тварин групи позитивного контролю; *** — вірогідність до показників групи тварин, що отримували ВП; **** — вірогідність до показників групи тварин, що отримували РЗ; ***** — вірогідність до показників групи тварин, що отримували гранули "ШКТ-2"; **** — вірогідність до показників групи тварин, які отримували силібор.

них ліпідів. Зовнішньовидільну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення. В усіх годинних порціях жовчі визначали вміст холестерину і жовчних кислот [2].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричного методу з використанням коефіцієнту Стюдента (t) та кореляційного аналізу з використанням коефіцієнту кореляції (r) [8].

Результати та їх обговорення

Гостре отруєння тетрахлорметаном викликало у тварин позитивного контролю (нелікований гепатит) у порівнянні з негативним контролем значні зміни досліджуваних показників (табл.), характерні для даної патології [2, 6]. Відмічалось вірогідне підвищення показника МКП, що вказує на розвиток набряку органу. Токсична дія тетрахлорметану проявилась активацією процесів ПОЛ, а саме вірогідним накопиченням ТБК-реактантів та ДК у тканині печінки і супроводжувалась гіперліпід- та холестеринемією. Одночасно у сироватці крові відмічали вірогідне підвищення маркера цитолізу гепатоцитів ферменту АлАТ. При кореляційному аналізі була виявлена однабоправленість процесів накопичення продуктів ПОЛ з по-

рушеннями обміну речовин та гіперферментемією. Динаміка рівня ТБК-реактантів виразно пов'язана (позитивний зв'язок) з рівнем загальних ліпідів ($r=0,7$, $p<0,05$) та показником активності АлАТ ($r=0,7$, $p<0,05$). Виразність патологічного процесу в печінці підтвердилась і включенням захисних механізмів АОС: вірогідно знижувався рівень ВГ в гомогенаті печінки тварин, причому виявлена кореляційна залежність між зниженням рівня ВГ та збільшенням рівня загальних ліпідів ($r=-0,8$, $p<0,05$).

Дослідження з оцінки жовчоутворюючої та жовчовидільної функцій печінки свідчили про статистично значиме зменшення швидкості утворення жовчі, вмісту жовчних кислот та холестерину, вірогідно високу активність ЛФ. Це вказує на розвиток запалення та холестазу [6]. Кореляційний аналіз виявив, що зменшення швидкості утворення жовчі пов'язане зі збільшенням рівня загальних ліпідів ($r=-0,7$, $p<0,05$).

Таким чином, одержані результати дають змогу зробити висновок, що ураження печінки тетрахлорметаном у щурів у даному дослідженні характеризується різким прискоренням вільнорадикаль-

ного окиснення ліпідів. Активація цього процесу впливає на функціональні групи ферментних систем, виказуючи вплив на біологічні мембрани, та порушує метаболізм у тканині печінки, що супроводжується цитолізом та розвитком холестаза.

Введення тваринам на тлі патології ВП, РЗ, “ШКТ-2” та силібору сприяло відновленню досліджених функціонально-біохімічних показників стану печінки при порівнянні з показниками позитивного контролю (нелікований гепатит). Досліджені зразки та препарат порівняння “Силібор” знижували активність АлАТ у сироватці крові та МКП, що свідчить про зниження цитолітичної та запальної реакції, а також про поліпшення загальноотрофічних процесів у печінці. Поліпшились показники АОС, зокрема підвищився рівень ВГ. Всі досліджувані препарати значно знижували рівень продуктів ПОЛ: ДК та ТБК-активних речовин. Зі стабілізацією мембран гепатоцитів покращився й обмін речовин: зменшувався рівень загальних ліпідів та холестерину в групах тварин, що отримували окремо ВП, РЗ та “Силібор”; у тварин, що отримували гранули “ШКТ-2”, ці показники відновлювались до рівня негативного контролю.

Про підвищення функціональної активності печінки при фармакотерапії препаратами свідчили також результати характеристики швидкості секреції жовчі, вмісту жовчних кислот та холестерину в жовчі, активності ЛФ. Вплив був одностороннім, але різним за виразністю. Введення тваринам гранул “ШКТ-2” приводило до нормалізації секреції жовчі та рівня її компонентів. Показники активності ЛФ, швидкості секреції жовчі, вмісту жовчних кислот та холестерину в жовчі під дією ВП, РЗ та “Силібору” збільшувались, але вірогідно відрізнялись від показників групи тварин, що отримували гранули “ШКТ-2”. Таким чином, гранули “ШКТ-2”, що вміщують одночасно в своєму складі РЗ та ВП, чинять більш виражений фармакотерапевтичний вплив на відновлення в печінці синтетичних процесів.

При кореляційному аналізі виявлених змін у функціональних показниках при введенні ВП встановлено виражений зворотний зв'язок рівня ВГ зі швидкістю секреції жовчі ($r=-0,7$; $p<0,05$). Наявність цієї залежності підкреслює направленість фармакотерапевтичної дії ВП в умовах дослідженої патології. При холестазі виявляються детергентні властивості жовчних кислот, що викликають порушення цілісності гепатоцитів [6, 19]. Пшеничні висівки, підсилюючи швидкість секреції жовчі та виділення з жовчю жовчних кислот, можливо, сприяють захисту мембран гепатоцитів від їх ушкоджуючої дії і попереджають виникнення вторинних некрозів гепатоцитів. Активація захисних реакцій у печінкових клітинах під впливом ВГ дозволяє зрозуміти посилення їх детоксикую-

чої дії. Зворотний кореляційний зв'язок між вмістом загальних ліпідів та жовчних кислот ($r=-0,9$; $p<0,05$) свідчить про позитивний вплив ВП на обмін речовин у системі кишково-печінкової циркуляції [3, 4, 5].

Кореляційний аналіз отриманих даних фармакотерапевтичної дії РЗ на тлі гострого гепатиту показав виражену пряму залежність між рівнем ТБК-реактивності та активністю АлАТ ($r=0,9$; $p<0,05$). Така залежність свідчить, що відновлення проницкості, функціональної та структурної цілісності мембран гепатоцитів та пов'язані з ними розлади координаційної діяльності ферментних систем на пряму залежать від гальмування процесів ліпопероксидації.

Кореляційний аналіз досліджених показників під впливом гранул “ШКТ-2” свідчить про залежності, які підкреслюють сумарну дію РЗ та ВП у складі препарату. Встановлена характерна для РЗ виражена пряма залежність між рівнем ТБК-реактивності та активністю АлАТ ($r=0,8$, $p<0,05$); характерна для дії ВП зворотна залежність між рівнем загальних ліпідів та швидкістю секреції жовчі ($r=-0,8$; $p<0,05$). Створення прямої залежності між активністю АлАТ та показником МКП ($r=0,8$; $p<0,05$) виявляє важливу роль у фармакотерапевтичній дії РЗ та ВП в одній лікарській формі.

Кореляційний аналіз досліджених показників під впливом препарату “Силібор” показує залежність майже аналогічну, що створювалась під дією РЗ: одночасно зі зменшенням ДК зменшувався вміст загальних ліпідів ($r=0,7$; $p<0,05$); зменшення активності АлАТ супроводжувалось зменшенням показника МКП ($r=0,7$; $p<0,05$).

Представлені результати підтверджують характеристику фармакологічної дії ВП: сорбційну активність, гіпохолестеринемічний ефект, виведення з організму токсичних речовин, жовчних кислот, підсилення метаболізму [3, 4, 10]. Фармакологічну дію РЗ можна пов'язати з комплексом біологічно активних речовин (БАР), що утримують рослинні компоненти РЗ [5]. До складу БАР дослідженого РЗ входять фенольні сполуки, які перешкоджають ініціації ПОЛ і переривають ланцюг ліпоперекиснення, а також запобігають перекисній деструкції мембран, виказуючи мембраностабілізуючу дію [1, 7, 11-19], внаслідок чого відновлюється функціональна активність органу та проявляється протизапальний ефект. Крім того, одержаний фармакотерапевтичний ефект пояснюється присутністю в складі БАР РЗ вітамінів, макро- та мікроелементів, органічних кислот, ефірних олій тощо. У відновленні показників жирового обміну, підвищенні жовчоутворювальної та прискоренні жовчовидільної функцій печінки перевагу гранул “ШКТ-2”, безсумнівно, забезпечують ВП, що підсилюють дію біологічно активних ре-

човин РЗ. Цей факт підтверджується результатами, отриманими в дослідних групах тварин, яких відповідно лікували ВП та РЗ.

ВИСНОВКИ

1. На моделі гострого гепатиту визначена протизапальна, мембраностабілізуюча, антиоксидантна та жовчовидільна дія гранул “ШКТ-2”. Фармакологічна активність БАВ гранул “ШКТ-2” визначається їхнім складом, наявністю РЗ і ВП в одній лікарській формі.

2. Вплив препарату “ШКТ-2” на показники ПОЛ-АОС та обмін речовин відбувається за раху-

нок БАВ РЗ, у той час як дія на жировий обмін, процеси жовчоутворення та жовчовиділення посилюється під впливом ВП, що й обумовлює переваги перед препаратом порівняння силібором.

3. Беручи до уваги широкий спектр фармакологічної активності пшеничних висівок, особливо їх сорбційну активність, потенціюючу дію для супутніх БАВ, поєднання нативного порошку зборів рослинних трав з пшеничними висівками уявляється найбільш оптимальним для створення нових комплексних препаратів для лікування ШКТ на основі вищеперелічених компонентів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьєва Ю.Г., Фахретдинова Е.Р., Сирин Л.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2007. — №7. — С. 12-14.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Дудкин М.С., Черно Н.К., Казанская И.С. *Пищевые волокна.* — К.: Урожай, 1988. — 152 с.
4. Золотарева А.М., Чиркина Т.Ф., Цыбикова Д.Ц. // *Химия растительных волокон.* — 1988. — №2. — С. 3-6.
5. Ковальов В.М., Павлій О.Ш., Ісакова Т.І. *Фармакогнозія з основами біохімії / За ред. проф. В.М. Ковальова.* — Х.: “МТК-Книга”, Вид-во НФАУ, 2004. — 704 с.
6. Коваленко В.М. // *Фармакол. вісник.* — 1998. — №2. — С. 19-23.
7. Кулагин О.Л., Куркин В.А., Додонов Н.С. // *Фармація.* — 2007. — №2. — С. 30-32.
8. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов.* — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
9. Риболовлев Ю.Р., Риболовлев Р.С. // *Доп. АН СРСР.* — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
10. Спиридонов С.В., Яковлева Л.В., Беліков В.В., Чуєшов О.В. // *Вісник фармації.* — 1999. — №1. — С. 74-77.
11. Bravo L. // *Nutr. Rev.* — 1998. — №56. — P. 317-333.
12. Frascini R., Demartini G., Esposti D. // *Clin. Drug Invest.* — 2002. — Vol. 22, №1. — P. 51-65.
13. Haenen G., Paquay J., Korthouwer R.E. // *Biochem. Biophys. Res. Commoun.* — 1997. — Vol. 236, №3. — P. 591-593.
14. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H. // *Med. Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
15. Lefkowitz J.H. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 19, №6. — P. 185-193.
16. Middleton E. // *Int. J. Pharmacognosy.* — 1996. — Vol. 34, №5. — P. 344-348.
17. Pradhan S.C. // *Ind. J. Med.* — 2006. — Vol. 124, №4. — P. 491-504.
18. Ryszard J. // *Pol. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 48, №6. — P. 555-564.
19. Salah N., Miller W.G., Paganga G. // *Arch. Biochem. and Biophys.* — 1995. — Vol. 322, №2. — P. 339-346.

УДК 615.244:615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА “ЖКТ-2”
Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, С.В.Спиридонов

Принимая во внимание многовековой опыт широкого применения лекарственных растений при поражениях желудочно-кишечного тракта, мы подтвердили, что уместна разработка новых комплексных фитосредств для лечения ЖКТ. Объектами исследования послужили гранулы “ЖКТ-2”, растительный сбор (РС) и отруби пшеничные (ОП). Фармакологическая активность БАВ гранул “ЖКТ-2” определяется их составом, наличием РС и ОП в одной лекарственной форме. Воздействие гранул “ЖКТ-2” на показатели ПОЛ-АОС и обмен веществ происходит за счет БАВ РС, в то время как действие на жировой обмен, процессы желчеобразования и желчеотделения усиливается воздействием ОП, что и обуславливает преимущества перед препаратом сравнения силібором.

UDC 615.244:615.322

THE STUDY OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTION OF A NEW HERBAL MEDICINE “GIT-2”

L.V.Yakovleva, O.V.Gerush, S.V.Spiridonov

Taking into account the centuries-old experience of a wide application of medicinal plants in damages of the gastrointestinal tract (GIT) it is reasonable to develop the new complex phyto-drugs for treating the GIT. The objects of the research were granules “GIT-2”, herbal tea (HT) and wheat offal (WO). The pharmacological activity of biologically active substances of granules “GIT-2” is determined by their composition, presence of HT and WO in one medicinal form. The effect of granules “GIT-2” on the indices of lipid peroxidation, the antioxidant system and metabolism is realized by biologically active substances of HT, while the action on the adipose metabolism, processes of choleopoiesis and biliary excretion is intensified by the influence of WO and it is the advantage of GIT-2 over the reference medicine “Silibor”.

Рекомендована д.м.н., професором С.Ю.Штриголем

УДК 615.254.1:615.276:547.853.4

ДІУРЕТИЧНА ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

Г.В.Різак, Н.Ф.Тимчук, А.А.Щербак, Д.В.Левашов,
П.С.Арзуманов, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет

Серед похідних тієно[2,3-d]піримідинів знайдено речовини з високим рівнем діуретичної та антиексудативної активності. Всі досліджувані сполуки, які проявили високий рівень діуретичної активності, також виявили протизапальний ефект, що підтверджує відомий зв'язок між сечогінною та протизапальною діями і в цьому ряду сполук.

Пошук біологічно активних речовин серед конденсованих похідних тіофену є одним із перспективних напрямків створення сучасних ефективних лікарських засобів. По-перше, це зумовлено доступністю відповідних вихідних речовин, зокрема, похідних 2- і 3-амінотіофену, що є зручними сполуками для їх подальшої хімічної модифікації. По-друге, багато конденсованих похідних тіофенів мають широкий спектр біологічних властивостей. У цьому плані найбільш перспективними є тієнопіримідинони та відповідні їм імінотієнопіримідини. Зокрема, серед цих сполук виявлені речовини з антимікробною, антиалергічною, нейротропною, седативною та іншим видами активності [6-10]. З огляду на це актуальним є синтез нових похідних цієї гетероциклічної системи та пошук серед них перспективних БАР. Для дослідження фармакологічних властивостей було обрано ряд нових речовин, синтезованих за схемою [3, 5]. При цьому досліджувались як кінцеві продукти (11-20), так і вихідні (1-5) та проміжні (6-10) сполуки з метою пошуку взаємозв'язку "хімічна структура — біологічна дія".

Дослідження біологічних властивостей синтезованих похідних тієно[2,3-d]піримідинів проводили за визнаною схемою: з використанням теоретичного прогнозу та експериментальних даних у системі "хімічна структура — біологічна дія".

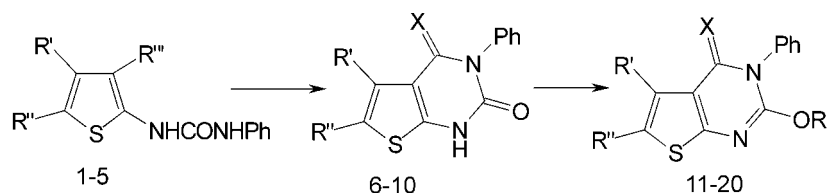
Для прогнозу спектра біологічної активності за структурною формулою синтезованих сполук була використана комп'ютерна програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність сполук, а також забезпечує прогнозування всього спектра активності сполуки, включаючи як основну дію, так і можливі побічні ефекти.

Аналіз одержаного PASS-паketу ймовірної біологічної дії сполук, які містять фрагмент тієно[2,3-d]піримідинів, дозволив спланувати цілеспрямований пошук речовин з діуретичною та антиексудативною дією серед синтезованих сполук.

Сечогінна активність досліджувалась за методом Е.Б.Берхіна [1] на щурах масою 200-250 г. Речовини вводились у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80 внутрішньошлунково при сумарному водному навантаженні 3% на 100 г маси тварини (табл. 1). В якості препарату порівняння виступив гіпотіазид, який вводили у дозі 40 мг/кг також з водним навантаженням. Кількість сечі реєстрували через 4 год після початку досліджу.

Аналізуючи отримані дані, можна відмітити, що вихідні нециклічні похідні (1-5) не виявили діуретичну активність, більше того, для сполук (1) та (5) відмічено, навпаки, антидіуретичний ефект (різниця відносно контролю: -41,78 та -17,41% відповідно). При цьому взаємозв'язок "хімічна структура — біологічна дія" не прослідковується; ймовірно, за виявлення антидіуретичного ефекту відповідає вся молекула, а не окремі фармакофори (структурні фрагменти).

При переході до циклічних тієно[2,3-d]піримідинів (6-10) спостерігалось підвищення рівня



Схема

Таблиця 1

Діуретична активність похідних тієно[2,3-d]піримідину

Сполука, №	Структура		Доза, мг/кг	Об'єм введеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Об'єм сечі на 100 г тварини, мл/100 г	Середня діуретична активність, %	Різниця відносно контролю, %
	R' + R'' (R', R'')	R''' (X, -R)						
1	(-CH ₂) ₄	COOEt	34,4	6,40	3,87±0,41	1,81±0,17	58,22	-41,78
2	(-CH ₂) ₃	COOEt	33,04	6,15	6,50±1,94	3,15±0,89	101,29	1,29
3	-CH ₃	COOEt	31,84	7,05	7,33±1,72	3,10±0,21	99,66	-0,34
4	(-CH ₂) ₄	CN	29,74	7,25	7,73±0,34	3,20±0,09	102,93	2,93
5	(-CH ₂) ₃	CN	28,33	6,55	5,67±1,27	2,57±0,39	82,59	-17,41
Контроль				6,50	6,73±0,09	3,11±0,39	100,00	0,00
6	(-CH ₂) ₄	O	29,84	7,30	6,77±0,26	2,80±0,27	117,09	17,09
7	(-CH ₂) ₃	O	28,43	6,90	5,13±0,98	2,23±0,43	93,38	-6,62
8	-CH ₃	O	27,23	7,20	6,37±0,33	2,66±0,21	111,25	11,25
9	(-CH ₂) ₄	NH	29,74	6,80	6,83±0,83	3,01±0,26	125,93	25,93
10	(-CH ₂) ₃	NH	28,34	6,80	6,53±0,49	2,89±0,19	120,85	20,85
Контроль				6,90	5,50±0,14	2,40±0,20	100,00	0,00
11	Me	Me	28,64	6,20	5,30±0,29	2,57±0,14	128,90	28,90
12	(-CH ₂) ₄	Me	31,24	6,20	5,47±1,38	2,64±0,64	132,69	32,69
13	(-CH ₂) ₄	Bu	31,24	7,20	5,27±0,84	2,42±0,18	121,53	21,53
14	(-CH ₂) ₄	Ac	34,03	6,60	4,20±0,57	1,91±0,18	95,82	-4,18
15	(-CH ₂) ₄	Bz	40,25	6,35	5,47±0,21	2,58±0,04	129,86	29,86
Контроль				7,40	4,90±0,65	2,00±0,32	100,00	0,00
16	(-CH ₂) ₃	Me	29,84	7,40	5,50±0,99	2,26±0,53	137,52	37,52
17	(-CH ₂) ₃	Bu	29,84	6,85	5,87±0,68	2,58±0,37	157,21	57,21
18	(-CH ₂) ₃	Ac	32,64	6,85	4,97±1,27	2,16±0,47	131,47	31,47
19	(-CH ₂) ₃	Bz	38,85	6,85	4,47±0,66	1,97±0,36	120,22	20,22
20	-CH ₃	Ac	31,44	7,00	6,17±0,83	2,65±0,38	161,48	61,48
Контроль				7,40	4,03±0,69	1,64±0,31	100,00	0,00
Гіпотіазид								54,00

діуретичної активності (за винятком сполуки 7) на рівні 11,25-25,93%. При цьому імінопохідні (9) та (10) виявили більш високий рівень дії порівняно з оксоаналогами.

Алкилування сприяє прояву сечогінної активності. Всі алкіл похідні (11-13, 16, 17) виявили діуретичну активність на рівні більше 28%. Найбільш активним виявилось бутил похідне (17) (57%). Не все так однозначно при екстраполяції даних щодо ацильованих похідних (14, 15, 18-20). Аналіз показує розбіжність результатів: від відсутності до активності на рівні, який дещо вищий за референс-препарат.

Отже, циклічні похідні є більш перспективною групою для пошуку діуретиків. У цілому діуретичну активність на рівні референс-препарату виявили сполуки (17) та (20) (+57,21% та +61,48% відповідно), при цьому остання сполука перевищила специфічну активність гіпотіазиду на 7,48%.

Речовини (9, 11, 12, 15, 16 та 18) виявили слабку діуретичну активність на рівні 25,9-37,5%.

Оскільки відомо, що діуретична активність є синергічною по відношенню до протизапальної для речовин, які виявили високий (17, 20) та помірний (9, 11, 12, 15, 16 і 18) рівень діуретичної активності, було досліджено протизапальну дію. Визначення проводили на білих мишах масою 18-22 г на моделі карагенінового набряку стопи у мишей [2]. Для відтворення гострого асептичного запалення використовували в якості флогену 1% розчин карагеніну, який вводили субплантарно в кількості 0,05 мл через 1 год після перорального введення досліджуваної речовини. Через 3 год тварин виводили з досліду та на рівні тазостегнових суглобів ампутували набряклі та ненабряклі задні стопи. Активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем і виражали у відсотках, які

Таблиця 2

Антиексудативна активність похідних тієно[2,3-d]піримідину

Сполука, №	Структура		Доза, мг/кг	Середнє значення збільшення набряку, г	Антиексудативна активність, %
	R' + R'' (R', R'')	R''' (X, -R)			
9	(-CH ₂) ₄	NH	29,74	0,592±0,003	18,06
11	Me	Me	28,64	0,566±0,002	21,66
12	(-CH ₂) ₄	Me	31,24	0,494±0,007	31,67
15	(-CH ₂) ₄	Bz	40,25	0,551±0,003	23,73
16	(-CH ₂) ₃	Me	29,84	0,467±0,011	35,38
17	(-CH ₂) ₃	Bu	29,84	0,380±0,004	47,44
18	(-CH ₂) ₃	Ac	32,64	0,531±0,010	26,56
20	-CH ₃	Ac	31,44	0,358±0,002	50,45
Контроль			—	0,723±0,010	—
Диклофенак натрію			3,8	0,199±0,001	72,48

показують, наскільки досліджувана речовина пригнічує розвиток карагенінового набряку по відношенню до контролю, де величина набряку приймається за 100%. Препаратом порівняння було обрано диклофенак натрію (вольтарен) у дозі 3,8 мг/кг (доза розрахована у перерахунку з терапевтичної дози для людини за допомогою коефіцієнту перерахунку доз за Ю.В.Риболовлевим [4]). (табл. 2).

Результати дослідження показали, що виражене зменшення набряку спостерігалось у мишей, які отримували речовини (17, 20). Речовини (12, 16, 18) чинили помірний антиексудативний ефект, а речовини (9, 11, 15) не виявили вираженої протизапальної дії у порівнянні з контрольною групою тварин та референс-препаратом.

Провівши порівняльну характеристику з референс-препаратом (диклофенаком натрію), можна зробити висновок, що найбільш виражену протизапальну активність виявляє сполука (20), яка за протизапальною активністю є конкурентоспроможною у відношенні вольтарену (51,45 та 72,48% відповідно).

ВИСНОВКИ

1. Серед похідних тієно[2,3-d]піримідинів знайдено речовини з високим рівнем протизапальної та сечогінної активності, що свідчить про перспективність подальшого пошуку біологічно активних речовин з даними видами дії.

2. Всі досліджувані сполуки, які виявили високий рівень діуретичної активності, в тій чи іншій мірі виявили протизапальний ефект, що підтверджує відомий зв'язок з діуретичною активністю.

3. При переході від вихідних сполук (1-5) до циклічних тієно[2,3-d]піримідинів (6-10) спостерігалось підвищення рівня діуретичної активності. Алкілювання та ацилювання тієно[2,3-d]піримідинів сприяє прояву сечогінної та протизапальної активності. Алкілзаміщені похідні у всіх випадках виявили значний рівень діуретичної та антиексудативної дії, в той час як для ацильних похідних відмічалася більш широка розбіжність значень: від відсутності до середнього рівня. Бутильний радикал значно посилює як сечогінну, так і протизапальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. — 1977. — Вип. 11. — С. 3-11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / Под ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Різак Г.В., Молнар А.М., Добош А.А., Сливка М.В., Хрипак С.М. // Наук. вісник Ужгород. ун-ту. — 2001. — Вип. 6. — С. 168-170.
4. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
5. Хрипак С.М., Різак Г.В., Добош А.А., Сливка М.В. // Наук. вісник Ужгород. ун-ту. — 2000. — Вип. 5. — С. 93-96.
6. Maria Modica, Giuseppe Romeo, Luisa Materia, Filippo Russo // Bioorg. & Med. Chem. — 2004. — Vol. 12. — P. 3891-3901.
7. Mi-Yeon Jang, Steven De Jonghe, Kristien Van Belle et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2010. — Vol. 20. — P. 844-847.
8. Russo F., Santagati A., Santagati M. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 24, №1. — P. 91-95.

9. Sasikumar K., Li Qiang, Duane A. Burnett, William J. Greenlee // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2009. — Vol. 19. — P. 3199-3203.
10. Steven W. Kortum, Rhonda M. Lachance, Barbara A. Schweitzer // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2009. — Vol. 19. — P. 5919-5923.

УДК 615.254.1:615.276:547.853.4

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ И ANTIЭКССУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ
Г.В.Ризак, Н.Ф.Тимчук, А.А.Щербак, Д.В.Левашов, П.С.Арзуманов, Л.А.Шемчук

Среди производных тиено[2,3-d]пиримидинов найдены вещества с высоким уровнем диуретической активности. Все исследованные соединения, которые проявили высокий уровень диуретической активности, также проявили противовоспалительный эффект, что подтверждает известную взаимосвязь между мочегонной и противовоспалительной активностью и в этом ряду соединений.

UDC 615.254.1:615.276:547.853.4

DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES

G.V.Rizak, N.F.Timchuk, A.A.Shcherbak, D.V.Levashov, P.S.Ar-zumanov, L.A.Shemchuk

Among derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine compounds the substances with a high level of diuretic and anti-inflammatory activities have been found. The compounds investigated that have a significant diuretic activity also reveal the anti-inflammatory effect, and it proves the known relationship between anti-inflammatory and diuretic activities in this series of compounds.

Довідник "ВФ"



ШАНОВНІ КОЛЕГИ!



13-14 жовтня 2011 року у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків, Україна) відбудеться **Міжнародна науково-практична конференція "Нанотехнології у фармації та медицині"** (реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ від 10 січня 2011 р. №12).

До участі в конференції запрошуються: фахівці системи охорони здоров'я, вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів, наукові працівники, співробітники хіміко-фармацевтичних підприємств, науково-дослідних установ, лабораторій, у тому числі з Росії, Беларусі, Польщі, США.

Напрямки роботи міжнародної науково-практичної конференції:

1. Нанотехнології у фармації.
2. Нанотехнології у медицині.
3. Синтез нанооб'єктів і створення на їх основі лікарських наносубстанцій.
4. Актуальні проблеми сучасної нанотехнології лікарських препаратів. Нанобіотехнологія.
5. Сучасні методи аналізу нанооб'єктів, наносубстанцій, нанопрепаратів.
6. Проблеми доклінічних та клінічних досліджень нанооб'єктів, наносубстанцій, нанопрепаратів.
7. Розвиток фармацевтичної освіти в Україні та за кордоном. Впровадження освітніх модулів з нанотехнологій у навчальний процес.
8. Еколого-гігієнічні дослідження в галузі нанофармації та наномедицини (екологічна безпека та безпека споживання нанопродуктів).

Робочі мови конференції: **українська, російська, англійська.**

Матеріали конференції будуть видані на електронному носії (CD-диск).

Запрошуємо всіх бажаючих взяти участь у роботі міжнародної науково-практичної конференції "Нанотехнології у фармації та медицині".

Отримати більш детальну інформацію Ви можете на сайті www.pharm.kharkiv.edu

КОНТАКТИ:

61168, Україна, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П.Сала.

Відповідальні секретарі:

д. фарм. н., проф. Тихонова Світлана Олександрівна тел./факс +38(0572) 65-72-00, моб. тел. +38050-5705446, e-mail: nano-konf.kharkov@mail.ru

д. фарм. н., проф. Зайченко Ганна Володимирівна тел./факс +38(057) 706-30-69, моб. тел. +38067-7505796, e-mail: zajchenk.anna@mail.ru

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

УДК 615.454.1:638.135:615.451.16:616-001.41:616-003.9:57.012.4

ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ ЛІНІЙНИХ РІЗАНИХ РАН ПІД ВПЛИВОМ МАЗІ “ПРОЛІДОКСИД”[®]

Л.В.Яковлєва, О.В.Ткачова, В.П.Невзоров

Національний фармацевтичний університет

На моделі лінійної різаної рани при дослідженні ультраструктури клітин встановлено, що нова ранозагоювальна мазь “Пролідоксид”[®], яка містить природний антиоксидантний комплекс — фенольний гідрофобний екстракт прополісу за репаративною активністю виявила більшу цитопротективну дію у порівнянні з маззю природного походження “Вундехіл”. Під впливом мазі “Пролідоксид”[®] спостерігалось виражене посилення метаболічної активності внутрішньоклітинних структур, що виявлялось у формуванні пучків колагенових волокон, збільшенні кількості рибосом, нормалізації структури мітохондрій.

Патогенез загоєння ран на I-й фазі (гнійно-некротичній) досить часто супроводжується запаленням з утворенням гнійного ексудату та виразною больовою чутливістю уражених та прилеглих до рани тканин, що потребує застосування препаратів, які сприяють очищенню рани від некротичних мас, проявляють знеболювальну та проти-запальну дію [1]. У період між гнійно-некротичною фазою і фазою грануляції в одних клітинах проходять репаративні процеси, а в інших продовжує проходити процес запалення з виділенням гнійного ексудату. На цьому етапі лікарські засоби повинні поряд з антибактеріальними властивостями проявляти менший, ніж на I-й фазі осмотичний та виразний репаративний ефекти, що сприяло б очищенню рани та стимулювало її загоєння. Загоєння лінійної різаної рани, як правило, відбувається за типом первинного натягування, оскільки вона відтворюється в асептичних умовах та має співставлені краї. В клінічних умовах при сприятливому перебігу в таких ранах досить швидко (протягом 6-10 діб) відбувається процес грануляції з утворенням рубця, який поступово розсмоктується.

Беручи до уваги недостатню кількість вітчизняних комбінованих препаратів, що проявляють багатофункціональну лікувальну дію на рановий процес: антимікробну, місцевоанестезуючу, протизапальну, осмотичну, репаративну, вченими НФаУ була розроблена нова ранозагоювальна мазь “Про-

лідоксид”[®], яка містить два діючі компоненти: фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) і лідокаїн. У проведених доклінічних дослідженнях встановлено, що завдяки ФГПП, основними компонентами якого є фенольні сполуки (до 81,3%), мазь “Пролідоксид”[®] проявляє ранозагоювальну дію [4].

Метою даної роботи стало дослідження ультраструктури клітин шкіри лінійної різаної рани під впливом мазі “Пролідоксид”[®] у порівнянні з аналогом за лікарською формою, фармакологічною дією і показаннями до застосування — маззю “Вундехіл”.

Матеріали та методи

Лінійну різану рану відтворювали на 18 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 170-220 г. Були сформовані три експериментальні групи по 6 тварин у кожній: 1-ша позитивний контроль (ПК) — неліковані тварини з відтвореною патологією; групи 2-3 — тварини, у яких на тлі патології застосовували мазі “Пролідоксид”[®] і “Вундехіл” в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см², яка повністю всмоктується в шкіру та достатньо її зволожує. Лікування розпочинали через 24 год після моделювання рани і продовжували наступні 5 днів [3]. Для дослідження ультраструктури клітин лінійних різаних ран у дослідних тварин брали шматочки шкіри з осередку рани на 6-й день після відтворення патології, які обробляли по стандартній методиці Г.Гайдера (1974 р.). З отриманих блоків готували ультратонкі зрізи на ультрамікроскопі УМТП-6 і контрастували цитратом свинцю. Дослідження проводили під електронним мікроскопом ЕМВ-100БР при прискорюючій напрузі 75 кв. Збільшення вибирали відповідно до мети дослідження в межах 20000-40000х. Електронно-мікроскопічні дослідження різаної рани проводили на рівні кератиноцитів базального, шипуватого і зернистого шарів епідермісу шкіри, а також фібробластів дерми.

Результати та їх обговорення

Дослідження ультраструктури клітин шкіри щурів на 6-ту добу після моделювання різаних ран показали, що у тварин групи ПК відновлення нормальної архітектоники клітин шкіри на цей

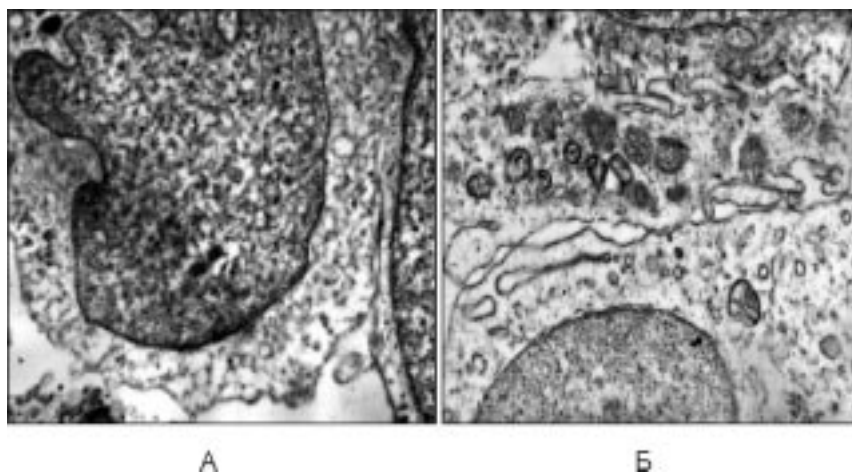


Рис. 1. Ультраструктура кератиноцитів базального шару епідермісу шкіри щурів групи ПК на 6-й день патології. А — розширені перинуклеарні простори. x29000. Б — лізис крист та їх дезорганізація. x27000.

термін не відбулося. В ультраструктурній організації кератиноцитів базального, шипуватого і зернистого шарів спостерігали дистрофічні і деструктивні порушення. Ядра значної кількості кератиноцитів базального шару мали витягнуту форму. Ядерна мембрана їх була сильно розрихлена та місцями ушкоджена. В ній спостерігали різке розширення перинуклеарних просторів і вакуолеутворювальні випинання (рис. 1А). У цитоплазмі були присутні вторинні лізосоми, що містили осьміофільні електронно-щільні включення. Мітохондрії мали електронно-прозорий матрикс і містили невелику кількість крист, локалізованих переважно по периферії органел. Зовнішня мембрана мітохондрій мала чітко оформлену осьміофільну структуру. Окремі органели мітохондрій в окремих місцях містили зруйновані оболонки і кристи (рис. 1Б). Гранулярний ендоплазматичний ретикулум був слабо розвиненим і представленим у вигляді окремих мембран і розширених цистерн. Вміст як вільно утримуваних у цитоплазмі рибосом і полісом, так і зв'язаних з мембранами ендоплазматичного ретикулуму був значно знижений у порів-

нянні з групою інтактних тварин. Цитоплазматична мембрана оточувала ділянки деструкції. Дистрофічним і деструктивним порушенням піддавалися й кератиноцити шипуватого шару епідермісу. Ядерна мембрана їх втратила чітку структуру, розрихлилася. Хроматин сконцентрувався уздовж ядерної мембрани. Мітохондрії були сильно набряклі. Матрикс мітохондрій містив грубо-волокнисту речовину середньої електронної щільності. Дуже часто виявлялися деструкції мембран і крист мітохондрій (рис. 2А). У клітинах зернистого шару були аналогічні зміни. У їх цитоплазмі спостерігали пучки фрагментованих топофібрил і включення ліпідних крапель з осьміофільною серцевиною, лізис крист мітохондрій (рис. 2Б). На межі між шарами у незначній кількості містилися функціонально активні фібробласти з розвинутою ультраструктурою.

У групі тварин, яких лікували маззю "Вундехіл", в основному зберігалися ультраструктурні зміни, описані вище. Разом з тим, у ряді препаратів зустрічалися клітини в стані досить високої метаболічної активності. Під впливом препарату в

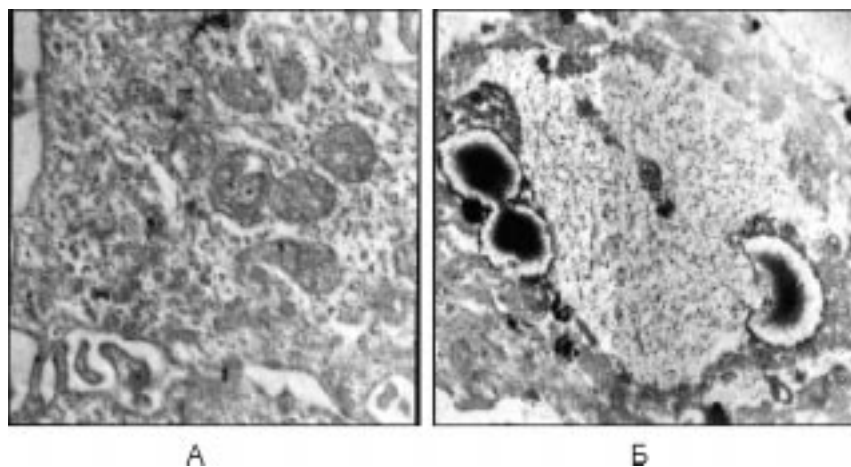


Рис. 2. Ультраструктура кератиноцитів шипуватого (А) та зернистого (Б) шару епідермісу щурів групи ПК на 6-й день патології. А — деструкції мембран і крист мітохондрій. x32000. Б — пучки фрагментованих топофібрил і включення ліпідних крапель з осьміофільною серцевиною у клітинах зернистого шару. x32000.

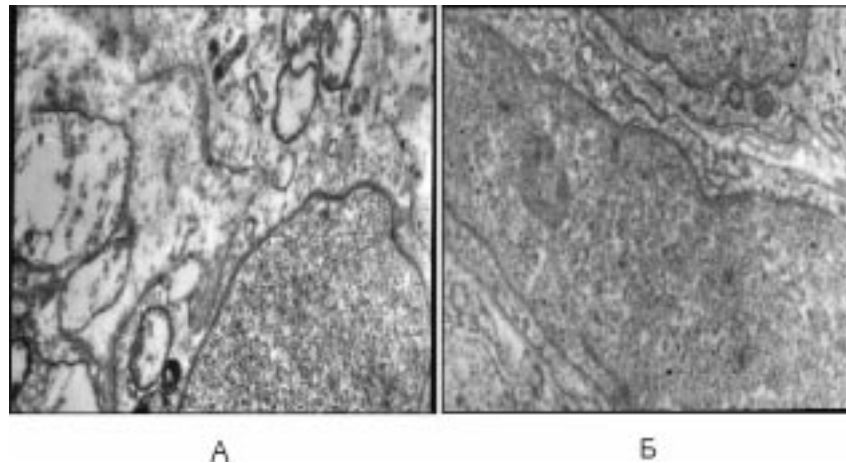


Рис. 3. Ультраструктура кератиноцитів базального (А) та шипуватого (Б) шару епідермісу на 6-й день лікування різаної рани маззю "Вундехіл". А — у цитоплазмі присутні помірно набряклі мітохондрії з проясненим матриксом. Незначний вміст крист у мітохондріях. $\times 32000$. Б — множинні неглибокі інвагінації ядерної мембрани. $\times 36000$.

ультраструктурній організації клітин виявлені ознаки підвищення активності репаративних внутрішньоклітинних процесів. Встановлено зменшення процесу деструкції ядерної мембрани, мітохондрій і ендоплазматичного ретикулуму, а також помірну активацію метаболізму фібробластів. Ядра кератиноцитів базального шару мали структурну форму з чітко вираженою типовою мембраною, що у ряді випадків утворювала неглибокі інвагінації. У цитоплазмі були присутні помірно набряклі мітохондрії з проясненим матриксом, кількість яких збільшилася у порівнянні з групою ПК. Але слід зазначити порівняно низький вміст крист у мітохондріях (рис. 3А). Ядра кератиноцитів шипуватого шару мали витягнуту форму, їх ядерна мембрана утворювала множинні неглибокі інвагінації (рис. 3Б), зберігала помірне розрихлення і мала ділянки деструкції. В цитоплазмі кератиноцитів шипуватого шару на відміну від групи ПК спостерігали істотне збільшення кількості рибосом і полісом. Цистерни гранулярного ендоплаз-

матичного ретикулуму були сплюснені і заповнені субстанцією середньої електронної щільності. Мітохондрії зберігали значний ступінь набряку із проясненим матриксом.

Отже, під впливом мазі "Вундехіл" у клітинах шкіри збільшується кількість рибосом і полісом, що свідчить про активацію синтетичних внутрішньоклітинних реакцій. Але повного відновлення типової субмікроскопічної архітектоніки клітин шкіри на 6-й день експерименту не відбувається.

У групі тварин, яких лікували маззю "Пролідоксид", у субмікроскопічній організації клітин епідермісу спостерігалось виражене посилення метаболічної активності внутрішньоклітинних структур. Ядра кератиноцитів базального шару епідермісу набували типової структури. Ядерна мембрана була чітко сконструйована і зберігала інвагінації помірної глибини (рис. 4А). Перинуклеарні простори мали рівномірну ширину. При лікуванні досліджуваним препаратом встановлено виразну цитопротективну дію, про що свідчить різке

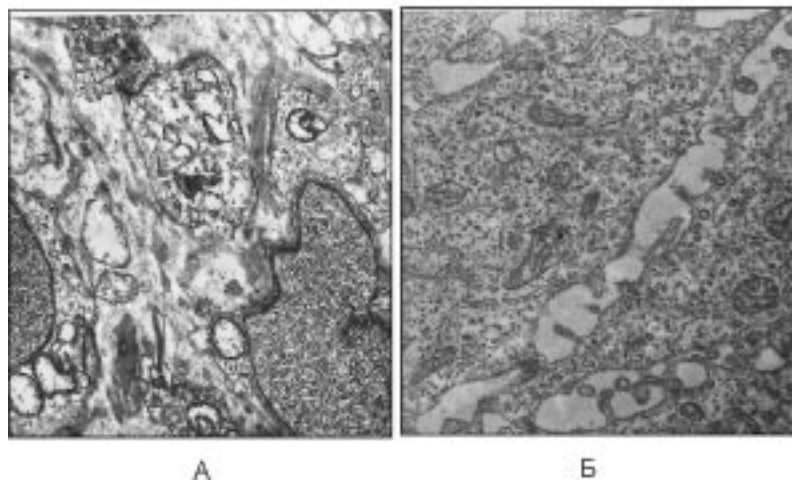


Рис. 4. Ультраструктура кератиноцитів базального шару епідермісу шурів на 6-й день лікування різаної рани маззю "Пролідоксид"[®]. А — інвагінації ядерної мембрани помірної глибини. $\times 32000$. Б — збільшення кількості рибосом, ущільнення цистерн ендоплазматичного ретикулуму. $\times 35000$.

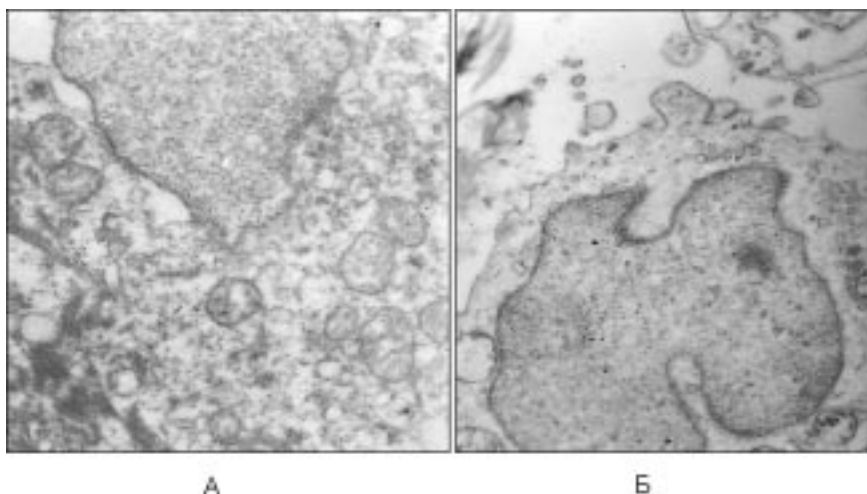


Рис. 5. Ультраструктура кератиноцитів шипуватого шару епідермісу (А) та фібробластів (Б) на 6-й день лікування різаної рани маззю "Пролідоксид"[®]. А — Просвітлення матриксу ядра і мітохондрій. х36000. Б — Глибокі інвагінації ядерної мембрани. х32000.

збільшення у цитоплазмі кератиноцитів базального шару кількості рибосом і полісом, формування пучків колагенових волокон, а також ущільнення цистерн ендоплазматичного ретикулуму (рис. 4Б).

В ультраструктурній організації кератиноцитів шипуватого шару епідермісу ще зберігалися поодинокі деструкції ядерної мембрани. На багатьох препаратах під впливом мазі "Пролідоксид"[®] виявлено просвітлення матриксу ядра і розширення перинуклеарного простору (рис. 5А). Мітохондрії хоча і мали значну кількість крист, однак їх матрикс мав низьку електронну щільність. Цистерни ендоплазматичного ретикулуму були розширені.

Фібробласти в групі тварин, яких лікували маззю "Пролідоксид"[®], мали помірний ступінь активності. Ядра їх мали різані контури з глибокою інвагінацією ядерної мембрани (рис. 5Б). Матрикс ядер зберігав низьку електронну щільність, однак хроматин розподілявся досить рівномірно і перинуклеарні простори не були розширені. Зовнішні мембрани мітохондрій і крист набували чітких обрисів. Хоча стан субмікроскопічної архітекtonіки клітин при лікуванні маззю "Пролідоксид"[®] був кращим у порівнянні з маззю "Вундехіл", але повного відновлення типової структури клітин шкіри на 6-й день лікування різаної рани не відбулося.

Отже, результати ультраструктурних досліджень на моделі лінійних різаних ран підтверджують цитопротективну дію мазі "Пролідоксид"[®], що

виявилася активніше за препарат порівняння — мазь "Вундехіл". Під впливом досліджуваного препарату в ультраструктурі кератиноцитів базального шару епідермісу спостерігалось виразне посилення метаболічної активності внутрішньоклітинних структур, що виявлялось у формуванні пучків колагенових волокон, збільшенні кількості рибосом, нормалізації структури мітохондрій, ущільненні цистерн ендоплазматичного ретикулуму. Під впливом мазі "Вундехіл" спостерігалось менш виражене посилення регенерації структурних компонентів клітин, що вплинуло на збільшення терміну рубцювання різаних ран.

Репаративна активність мазі "Пролідоксид"[®] обумовлена комплексом фенольних сполук (до 81,3% у складі ФГПП), які є вираженими антиоксидантами [2, 6, 8], здатних перехоплювати вільні радикали [7, 9, 10], утворювати хелато-комплекси з реакційноздатними іонами, гальмувати активність радикалогенеруючих ферментів і, таким чином, захищати ліпіди, нуклеїнові кислоти та інші життєво необхідні складові клітин від окиснення та руйнування [5]. Фенольні сполуки стимулюють репаративні процеси, впливаючи в основному на макрофагальну ланку запально-репаративної реакції [1]. При цьому посилюється хемотаксис у рану макрофагів, проліферація і диференціювання фібробластів, відновлюються порушені міжклітинні утворення, відбувається дозрівання грануляційної тканини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берченко Г.Н. Роль макрофагов в процесі заживлення ран / В кн.: Теоретическіе вопросы травматологии и ортопедии. — М., 1990. — С. 19-32.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. — М., 2001. — 78 с.
3. Турищев С.Н. // Фармаком. — 1996. — №4-5. — С. 25-36.
4. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Кальф-Каліф С.С. // Вісник фармації. — 2001. — №3. — С. 123-124.
5. Aitken R.J., Krausz Cs. // Reproduction. — 2001. — Vol. 122, №4. — P. 497-506.

6. *Cano A., Arnao M.B., Williamson G., Garcia-Conesa M.T. // Redox Rep. — 2002. — Vol. 7, №6. — P. 379-383.*
 7. *Choi Y.M., Noh D.O., Cho S.Y., Suh H.J. // LWT — Food Sci. and Technol. — 2006. — Vol. 39, №7. — P. 756-761.*
 8. *Gabrielska J., Soczynska-Kordala M., Przystalski S. // J. Agric. Food Chem. — 2005. — Vol. 53, №1. — P. 76-83.*
 9. *Isla M.I., Nieva Moreno M.I., Sampietro A.R. et al. // J. of Ethnopharmacol. — 2001. — Vol. 76, №2. — P. 165-170.*
 10. *Teixeira S., Siquet C., Alves C. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 2005. — Vol. 39, №8. — P. 1099-1108.*

УДК 615.454.1:638.135:615.451.16:616-001.41:616-003.9:57.012.4
 ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЛИНЕЙНЫХ
 РЕЗАННЫХ РАН ПОД ВЛИЯНИЕМ МАЗИ “ПРОЛИД-
 ОКСИД”®

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева, В.П.Невзоров

На модели линейной резаной раны при исследовании ультра-
 структуры клеток установлено, что новая ранозаживляющая
 мазь “Пролидоксид”®, которая содержит антиоксидантный
 комплекс — фенольный гидрофобный препарат прополиса по
 репаративной активности проявила более выраженное цитопротек-
 тивное действие в сравнении с мазью природного происхож-
 дения “Вундехил”. Под воздействием мази “Пролидоксид”®
 наблюдалось значительное усиление метаболической активнос-
 ти внутриклеточных структур, что проявилось в формировании
 пучков коллагеновых волокон, увеличении количества рибо-
 сом, восстановлении структуры митохондрий.

UDC 615.454.1:638.135:615.451.16:616-001.41:616-003.9:57.012.4
 RESEARCH OF THE LINEAR SWORD-CUTS ULTRAS-
 TRUCTURE UNDER THE EFFECT OF “PROLIDOXIDE
 OINTMENT”®

L.V.Yakovleva, O.V.Tkachova, V.P.Nevzorov

When studying the cell ultrastructure in the model of the linear
 sword-cut it has been found that a new wound-healing ointment
 “Prolidoxide”®, which contains the antioxidant complex —
 phenolic hydrophobic medicine of propolis, showed more ex-
 pressed cytoprotective action by its reparative activity comparing
 to the natural origin ointment “Woundheal”. Under the action
 of “Prolidoxide ointment”® there was a considerable intensifica-
 tion of the metabolic activity of intracellular structures, and it
 revealed in forming bundles of collagenous fibres, increasing the
 amount of ribosomes, restoration of the mitochondria structure.

Довідник “ВФ”

ЗВІТ ПРО ПРОВЕДЕННЯ ІV З’ЇЗДУ АПІТЕРАПЕВТІВ УКРАЇНИ “АПІТЕРАПІЯ: СЬОГОДЕННЯ ТА МАЙБУТНЄ ФАРМАЦІЇ”

ІV з’їзд апітерпевтів України “*Апітеріпія: Сьогодення та майбутнє фармації*” відбувся 12-13 травня 2011 року на базі Національного наукового центру “Інститут бджільництва ім. П.І.Прокоповича” НААН України в м. Києві. З’їзд проходив за підтримки Міністерства охорони здоров’я України, Національної академії аграрних наук України, Національного наукового центру “Інститут бджільництва ім. П.І.Прокоповича” НААН України, Національного фармацевтичного університету, асоціації апітерпевтів України та Київської міської ради. На з’їзді були присутні близько 150 делегатів з різних регіонів України, СНД та країн ближнього зарубіжжя, зокрема з Росії, Білорусі, Молдови, Румунії, Болгарії, Чечні.

Вітальними промовама з’їзд відкрили директор ННЦ “Інститут бджільництва ім. П.І.Прокоповича” НААН України член-кореспондент НААН України, президент спілки апітерпевтів України **Боднарчук Леонід Іванович**, завідувач кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків), заслужений діяч науки і техніки України, академік Української АН, доктор фармацевтичних наук, професор **Тихонов Олександр Іванович** та керуючий справами Київської міської ради, заступник секретаря Київради **Колесник Микола Петрович**.

У ході проведення з’їзду розглядалися важливі питання стосовно підготовки до 43-го Міжнародного конгресу бджолярських організацій “Апімондія”, який буде проводитись у 2013 році в Україні у м. Києві; основних аспектів розвитку апітеріпії в Україні; розробки, стандартизації та впровадження лікарських засобів у промислове виробництво тощо.

У програмі з’їзду були також заслухані близько 35 доповідей провідних учених в галузі фармації та апітеріпії, практичних лікарів-апітерпевтів та бджолярів.

Проведений з’їзд дав позитивну оцінку розвитку апітеріпії в Україні та прийняв відповідні рішення:

1. Враховуючи те, що у 2013 р. в Україні відбудеться 43-й Міжнародний конгрес “Апімондія” і буде працювати симпозиум по апітеріпії, слід представити кращі роботи, кращі наукові центри, які заслуговують на світове визнання.

2. Керівникам асоціації апітерпевтів України, Спілки пасічників сприяти створенню регіональних центрів із залученням провізорів, лікарів, зацікавлених в розвитку цього напрямку.

3. Практикувати міжнародні конференції по збагаченню досвіду апітерпевтів.

4. Асоціації апітерпевтів України та Спілці пасічників України проводити щорічні курси по апітеріпії з залученням провізорів, лікарів та бджолярів.

5. Розробити статут “Почесного апітерпевта України” і ознайомити з ним апітерпевтичні центри та МОЗ України.

6. Обрати представником від України до оргкомітету 43-го Міжнародного конгресу “Апімондія” керівником симпозиуму по апітеріпії академіка Української АН, доктора фармацевтичних наук, професора Тихонова Олександра Івановича.

ЗМІСТ

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	3
Вивчення впливу емульгаторів на реологічні властивості комбінованої м'якої лікарської форми хондропротекторної дії І.О.Мищенко, О.І.Тихонов	3
Обґрунтування складу комплексного гелю протизапальної дії Л.І.Вишневецька, Н.М.Косяченко, О.І.Набока	8
Дослідження складу мікроелементів у настойці з личинок вогнивки бджолиної О.І.Тихонов, О.Є.Богуцька	13
Дослідження технологічних параметрів лікарської рослинної сировини при створенні сиропу для лікування застудних захворювань А.С.Бондаренко, Є.В.Гладух, О.М.Котенко	17
Фізико-хімічні дослідження природної лікарської сировини перги В.Л.Бербек, О.І.Тихонов, О.М.Котенко, Т.В.Жукова	20
Дослідження з використання полетиленових контейнерів у виробництві емульсій для парентерального застосування В.О.Шевченко	24
Обґрунтування складу та розробка лікарського засобу "КРАТАЛ" Ю.І.Губін, І.Ф.Макаревич	27
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	30
Синтез нових похідних хіназолінону на основі 2-(4-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-3-ХІНАЗОЛІНІЛ)АЦЕТОГІДРАЗИДУ Л.А.Шемчук, М.Аль-Асрі Джаміль, Д.В.Левашов, Ю.А.Шенгоф, П.С.Арзуманов	30
Синтез та ПМР-спектроскопічне дослідження іліденгідрозидів ТЕОБРОМІН-8-ІЛ-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ М.І.Романенко, Д.Г.Іванченко, О.Б.Рябицький, О.О.Мартинюк	33
Компоненти ефірних олій квіток POTENTILLA ALBA L. та POTENTILLA ANSERINA L. Е.Р.Абдулкафарова, А.М.Ковальова, Т.В.Ільїна, А.М.Комісаренко	40
Хроматографічна оцінка якості поліфлаванів у препаратах насіння винограду методом тонкошарової хроматографії Б.А.Сагіндікова, Р.М.Анарбаева	44
Ізолювання циталопрому з біологічного матеріалу підкисленою водою та підкисленим етанолом С.В.Баюрка	46
Фотометричне визначення кетотифену В.В.Болотов, Ю.О.Мирошниченко, Е.Ю.Ахмедов, Л.Ю.Клименко	50
Дослідження якісного складу фенольних сполук у зрідженогазових екстрактах із суцвіть липи Д.В.Дем'яненко	54
Кількісне визначення німесулідів за ефектом інгібування хемілюмінесцентної реакції І.О.Юрченко, М.Є.Блажеєвський, В.П.Буряк	58
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	61
НООФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРИНЦИПИ СИСТЕМИ ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У ТЕОРІЇ, ПРАКТИЦІ ТА НАВЧАННІ. Повідомлення I Г.В.Загорій	61
Єрархічна структура регламентації валідаційних робіт у межах системи управління якістю фармацевтичного підприємства Н.О.Тахтаулова, В.О.Лебединець	66
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	70
Дослідження гепатозахисної дії нового рослинного засобу "ШКТ-2" Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, С.В.Спирidonov	70
Діуретична та антиексудативна активність похідних тієно[2,3-d]піримідинів Г.В.Різак, Н.Ф.Тимчук, А.А.Щербак, Д.В.Левашов, П.С.Арзуманов, Л.А.Шемчук	74
Дослідження ультраструктури лінійних різаних ран під впливом мазі "ПРОЛІДОКСИД" [®] Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, В.П.Невзорov	78

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (57) 706-30-63; E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №14938-3910ПР від 04.02.2009 р.

Підписано до друку 25.08.2011 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид. арк. 11,87. Тираж 160 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська.

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭМУЛЬГАТОРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ И.А.Мищенко, А.И.Тихонов	3
ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА КОМПЛЕКСНОГО ГЕЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ Л.И.Вишневецкая, Н.Н.Косяченко, О.И.Набока	8
ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В НАСТОЙКЕ ИЗ ЛИЧИНОК ОГНЕВКИ ПЧЕЛИНОЙ А.И.Тихонов, Е.Е.Богущая	13
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПРИ СОЗДАНИИ СИРОПА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ А.С.Бондаренко, Е.В.Гладух, А.М.Котенко	17
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИРОДНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ ПЕРГИ В.Л.Бербек, А.И.Тихонов, А.М.Котенко, Т.В.Жукова	20
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ КОНТЕЙНЕРОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЭМУЛЬСИЙ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В.А.Шевченко	24
ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА “КРАТАЛ” Ю.И.Губин, [И.Ф.Макаревич]	27
СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОНА НА ОСНОВЕ 2-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-3-ХИНАЗОЛИНИЛ) АЦЕТОГИДРАЗИДА Л.А.Шемчук, М.Аль-Асри Джамил, Д.В.Левашов, Ю.О.Шенгоф, П.С.Арзуманов	30
СИНТЕЗ И ПМР-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ ТЕОБРОМИН-8-ИЛ-ТИОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ Н.И.Романенко, Д.Г.Иванченко, А.Б.Рябицкий, О.А.Мартынюк	33
КОМПОНЕНТЫ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ЦВЕТКОВ POTENTILLA ALBA L. И POTENTILLA ANSERINA L. Э.Р.Абдулкафарова, А.М.Ковалева, Т.В.Ильяна, А.Н.Комиссаренко	40
ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПОЛИФЛАВАНОВ В ПРЕПАРАТАХ СЕМЯН ВИНОГРАДА МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ Б.А.Сагиндыкова, Р.М.Анарбаева	44
ИЗОЛИРОВАНИЕ ЦИТАЛОПРАМА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ И ПОДКИСЛЕННЫМ ЭТАНОЛОМ С.В.Баяурка	46
ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТОТИФЕНА В.В.Болотов, Ю.А.Мирошниченко, Э.Ю.Ахмедов, Л.Ю.Клименко	50
ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СЖИЖЕНОГАЗОВЫХ ЭКСТРАКТАХ ИЗ СОЦВЕТИЙ ЛИПЫ Д.В.Демьяненко	54
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИМЕСУЛИДА ПО ЭФФЕКТУ ИНГИБИРОВАНИЯ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ РЕАКЦИИ И.А.Юрченко, М.Е.Блажеевский, В.П.Буряк	58
НООФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМЫ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ТЕОРИИ, ПРАКТИКЕ И ОБУЧЕНИИ. Сообщение I Г.В.Загорий	61
ИЕРАРХИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЕГЛАМЕНТАЦИИ ВАЛИДАЦИОННЫХ РАБОТ В РАМКАХ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ Н.А.Тахтаулова, В.А.Лебединец	66
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА “ЖКТ-2” Л.В.Яковлева, О.В.Геруш, С.В.Спиридонов	70
ДИУРЕТИЧЕСКАЯ И АНТИЭКССУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-д]ПИРИМИДИНОВ Г.В.Ризак, Н.Ф.Тимчук, А.А.Щербак, Д.В.Левашов, П.С.Арзуманов, Л.А.Шемчук	74
ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЛИНЕЙНЫХ РЕЗАННЫХ РАН ПОД ВЛИЯНИЕМ МАЗИ “ПРОЛИДОКСИД” [®] Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева, В.П.Невзоров	78

CONTENTS

THE STUDY OF THE EFFECT OF EMULSIFIERS ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE COMBINED SOFT MEDICINAL FORM OF THE CHONDROPROTECTIVE ACTION I.O.Mishchenko, O.I.Tikhonov	3
SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF THE COMPLEX ANTI-INFLAMMATORY GEL L.I.Vishnevskaya, N.M.Kosyachenko, O.I.Naboka	8
THE INVESTIGATION OF THE MICROELEMENTS COMPOSITION IN THE TINCTURE FROM BEE LARVA O.I.Tikhonov, O.Ye.Bogutska	13
INVESTIGATION OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS TO CREATE THE SYRUP FOR COLDS TREATMENT A.S.Bondarenko, Ye.V.Gladukh, O.M.Kotenko	17
THE PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH OF THE NATURAL MEDICINAL RAW MATERIAL OF BEE-BREAD V.L.Berbek, O.I.Tikhonov, O.M.Kotenko, T.V.Zhukova	20
RESEARCH ON USING POLYETHYLENE CONTAINERS IN PRODUCTION OF EMULSIONS FOR PARENTERAL APPLICATION V.O.Shevchenko	24
SUBSTITUTION OF THE COMPOSITION AND DEVELOPMENT OF “CRATAL” MEDICINE Yu.I.Gubin, [I.F.Makarevich]	27
SYNTHESIS OF A NEW QUINAZOLINONE DERIVATIVES BASED ON 2-(4-OXO-3,4-DIHYDRO-3-QUINAZOLINYL) ACETOHYDRAZIDE L.A.Shemchuk, M.Al-Asri Jamil, D.V.Levashov, Y.O.Shenhof, P.S.Arzumanov	30
SYNTHESIS AND NMR-SPECTROSCOPIC RESEARCH OF THEOBROMINE-8-YL-THIOALKANIC ACIDS YLIDENHYDRAZIDES M.I.Romanenko, D.G.Ivanchenko, O.B.Ryabitsky, O.O.Martyniuk	33
COMPONENTS OF ESSENTIAL OILS IN FLOWERS OF POTENTILLA ALBA L. AND POTENTILLA ANSERINA L. E.R.Abdulkafarova, A.M.Kovalyova, T.V.Iliyna, A.M.Komisarenko	40
THE CHROMATOGRAPHICAL ESTIMATION OF POLYFLAVANES QUALITY IN MEDICINES FROM GRAPE SEEDS BY TLC B.A.Sagindykova, R.M.Anarbaeva	44
ISOLATION OF CITALOPRAM FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY ACIDIFIED WATER AND ACIDIFIED ETHANOL S.V.Bayurka	46
PHOTOMETRIC DETERMINATION OF KETOTIFEN V.V.Bolotov, Yu.O.Miroshnichenko, E.Yu.Akhmedov, L.Yu.Klimenko	50
STUDY OF THE QUALITATIVE COMPOSITION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN CONDENSED GAS EXTRACTS FROM LINDEN INFLORESCENCES D.V.Demyanenko	54
QUANTITATIVE DETERMINATION OF NIMESULIDE BY THE INHIBITION EFFECT OF THE CHEMILUMINESCENCE REACTION I.O.Yurchenko, M.Ye.Blazheevsky, V.P.Buryak	58
NEOPHARMACEUTIC PRINCIPLES OF THE PRICING SYSTEM FOR MEDICINES IN THEORY, PRACTICE AND EDUCATION. Presentation I G.V.Zagory	61
THE HIERARCHICAL STRUCTURE OF REGULATION OF VALIDATION WORKS IN THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE N.A.Takhtaulova, V.O.Lebedinets	66
THE STUDY OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTION OF A NEW HERBAL MEDICINE “GIT-2” L.V.Yakovleva, O.V.Gerush, S.V.Spiridonov	70
DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES G.V.Rizak, N.F.Timchuk, A.A.Shcherbak, D.V.Levashov, P.S.Arzumanov, L.A.Shemchuk	74
RESEARCH OF THE LINEAR SWORD-CUTS ULTRASTRUCTURE UNDER THE EFFECT OF “PROLIDOXIDE OINTMENT” [®] L.V.Yakovleva, O.V.Tkachova, V.P.Nevzorov	78