



№1
(8)
2012

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Науково-практичний журнал

Видається з квітня 1997 року.

Виходить один раз на 4 місяці

Засновник та видавець
Запорізький державний
медичний університет

Свідоцтво про реєстрацію
КВ №16317-4789Р від 16.12.2009 р.

АТЕСТОВАНИЙ ВАК України
в галузі фармацевтичних
та медичних наук –

постанова Президії ВАК України
від 6.10.2010 р. №1–05/6

Адреса видавця та редакції:
69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ,
редакційно-видавничий відділ,
тел.: (061) 233-02-34
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua

Рекомендовано до друку
Вченою радою ЗДМУ,
протокол №5 від 24.01.2012 р.
Підписано до друку 14.02.2012 р.

Віддруковано в типографії
ТОВ «БЕСТ-ПРИНТ»
69057, м. Запоріжжя,
вул. Рекордна, б. 20
тел. (061) 701-32-60
Свідоцтво

про державну реєстрацію
АО1 №020818 від 13.02.2008 р.
Тираж 300 прим.
Замовлення № 2/12

Статті, що надходять до редакції,
рецензуються.

Електронні копії опублікованих статей
передаються до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного доступу
в режимі on-Line.

Реферати статей публікуються в
«Українському реферативному журналі»,
серія «Медицина».

•Відповідальність за достовірність
наведених у публікаціях фактів,
дат, назв, імен, прізвищ, цифрових
даних несуть автори статей.

•При передруці матеріалів
посилання на «Актуальні питання
фармацевтичної і медичної науки
та практики» обов'язкове.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

- МАЗУР І.А.** – головний редактор –
доктор фармацевтичних наук, професор.
ВОЛОШИН М.А. – заступник головного редактора –
доктор медичних наук, професор.
КОВАЛЕНКО С.І. – заступник головного редактора –
доктор фармацевтичних наук, професор.
ВОСКОВОЙНИК О.Ю. – відповідальний секретар –
кандидат фармацевтичних наук.
АВРАМЕНКО М.О. – кандидат фармацевтичних наук, доцент.
БАРКОВСЬКИЙ Д.С. – доктор медичних наук, доцент.
БСЛЕНІЧЕВ І.Ф. – доктор біологічних наук, професор.
БЕРЕЗІН О.Є. – доктор медичних наук, доцент.
ВАСЮК С.О. – доктор фармацевтичних наук, доцент.
ВІЗІР В.А. – доктор медичних наук, професор.
ГЛАДИШЕВ В.В. – доктор фармацевтичних наук, професор.
КАМИШНИЙ О.М. – доктор медичних наук, доцент.
КОЛЕСНИК Ю.М. – доктор медичних наук, професор.
КРЕМЗЕР О.А. – кандидат фармацевтичних наук, доцент.
РИЖОВ О.А. – доктор біологічних наук, доцент.
ПАНАСЕНКО О.І. – доктор фармацевтичних наук, професор.
ПЕРЦОВ В.І. – доктор медичних наук, професор.
СИВОЛАП В.Д. – доктор медичних наук, професор.
ТУМАНСЬКИЙ В.О. – доктор медичних наук, професор.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

- БАЧУРІН В.І.** – доктор медичних наук, професор.
БОЧАРОВ В.А. – доктор медичних наук, професор.
БОЯРСЬКА Л.М. – кандидат медичних наук, професор.
ГЕОРГІЄВСЬКИЙ В.П. – член-кор. НАН України,
доктор фармацевтичних наук, професор.
ЗІМЕНКІВСЬКИЙ Б.С. – академік ВШ України,
доктор фармацевтичних наук, професор.
МАЙОРОВ О.Ю. – доктор медичних наук, професор.
НИКОНЕНКО О.С. – член-кор. НАН України,
доктор медичних наук, професор.
РЯБОКОНЬ О.В. – доктор медичних наук, професор.
ЧЕРНИХ В.П. – член-кор. НАН України,
доктор хімічних наук, доктор фармацевтичних наук, професор.
ЦУРКАН О.О. – доктор фармацевтичних наук, професор.

РЕДАКЦІЯ:

- ГОЦУЛЯ Р.О.** – начальник редакційно-видавничого відділу,
САВЕЛЕНКО О.С. – літературний редактор,
ЧУМАКОВА О.І. – дизайн і верстка.

© Запорізький державний медичний університет, 2012



**Фармакогнозія
та хімія
природних
сполук**

<i>О.К. Єренко, Г.П. Смойловська, О.В. Мазулін, О.В. Гречана, Г.В. Мазулін</i> Дослідження ефірної олії трави оману британського у вегетаційний період	4
<i>Н.В. Кашпур, О.В. Горяча, Т.В. Ільїна, А.М. Ковальова, А.Ю. Волянський, Т.П. Осолодченко</i> Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності хлороформних фракцій трави <i>Galium dasypodum</i> Klok. і <i>Galium salicifolium</i> Klok.	7
<i>С.А. Куценко</i> Обґрунтування вибору екстрагенту багатокомпонентної суміші лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен	10



**Експериментальна
та клінічна
фармакологія**

<i>О.С. Разкевич, Я.В. Рожковський</i> Вплив мажевої композиції Мареполіміел на стабільність клітинних мембран та активність цитолітичних процесів при термічному опіку шкіри	13
<i>Л.В. Савченкова, М.С. Акімова, О.Д. Немятих</i> Експериментальне дослідження стреспротекторної дії кріопорошку аронії чорноплідної у тварин при гіпокінетичному стресі залежно від типу реагування на стрес	18







**Синтез та аналіз
біологічно
активних сполук**

<i>Н.Ю. Бевз, В.О. Грудько, В.А. Георгіяни</i> Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток Пульмолор	23
<i>І.М. Боровська, М.Є. Блажеєвський</i> Застосування каталітичної реакції відновлення метиленового синього для кількісного визначення домішок купруму у субстанції аскорбінової кислоти	27
<i>І.С. Гриценко, Т.О. Олексієнко, Т.О. Цапко, Є.О. Цапко</i> Синтез та антимікробна активність сульфаніламідопохідних 2,4,6-тризаміщених хінолінів	31
<i>Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, К.В. Александрова</i> Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. І. 1-бензил-8-амінотеоброміни	36
<i>Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, І.О. Рогачов</i> Спектрофотометричне визначення німодипіну у м'яких лікарських формах	40
<i>Т.І. Чабан, В.В. Огурцов, І.Г. Чабан, О.В. Кленіна, І.О. Нектегаєв</i> Синтез і вивчення гепатопротекторної активності деяких тіазоло[4,5-<i>b</i>]піридинів	43



**Технологія
виробництва
ліків**

<i>І.І. Бердей, О.І. Паєх, Н.І. Волянська, О.В. Покришко, Л.В. Соколова, О.М. Барна</i> Вивчення мікробіологічної чистоти деяких гелевих основ і рецептур з таурином	48
<i>М.М. Васенда, Л.І. Кучеренко, Т.А. Грошовий, І.Ф. Бєленічев</i> Оптимізація складу та технології таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін	51
<i>С.В. Гарна, П.П. Ветров, В.А. Георгіяни</i> Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини	54
<i>А.І. Денис, Т.А. Грошовий</i> Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської	58

	<i>В.М. Коваль, Т.А. Грошовий</i> Дослідження впливу питомого тиску пресування і режимів роботи установки псевдозрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату63
	<i>А.В. Куринной, В.В. Гладышев, О.И. Скаковская, А.А. Рыжов</i> Влияние интенсивности высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата из различных основ-носителей инстилляционных линиментов-гелей67
	<i>Л.М. Малоштан, А.О. Башура, Н.П. Половко, О.Е.Струс</i> Дослідження активності настойки листа каштана кінського з метою розробки складу лікарських і косметичних засобів71
	<i>Ж.М. Полова, В.П. Попович, П.В. Глуховський</i> Використання нанорозмірних мікроелементів як активних складових косметичних препаратів74
	<i>О.В. Тригубчак, Л.І. Кучеренко, Г.В. Георгієвський, Т.А. Грошовий</i> Вивчення процесу покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном у псевдозрідженому шарі78
	<i>Фади Ал Зедан, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин</i> Изучение интенсивности высвобождения амлодипина из различных основ-носителей назальных мазей82
	<i>А.І. Бойко, Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова, М.В. Слабий, О.В. Парамош, К.І. Дорикевич, Ю.В. Качерай, У.Я. Янишин, Я.О. Гриньків, О.З. Паранька, І.Ю. Рев'яцький</i> Збір та опрацювання даних про взаємодію лікарських засобів для комп'ютерних інформаційних систем86
	<i>Л.О. Гала</i> Аптеки як заклади охорони здоров'я в контексті належної аптечної практики91
Фармацевтичний менеджмент і маркетинг	<i>В.П. Попович, Б.П. Громовик, П.В. Глуховський</i> Тенденції ринку гепатопротекторів в Україні95
	<i>І.В. Тіманюк, З.М. Мнушко, В.М. Тіманюк</i> Вплив міжнародної угоди ТРІПС на дотримання прав інтелектуальної власності у фармації100
Правові засади фармацевтичної діяльності	
	<i>Т.С. Прокопенко, В.А. Георгіянци</i> Особливості та спадкоємність викладання фармацевтичної хімії при підготовці молодших спеціалістів і магістрів за спеціальністю «Фармація»103
Питання фармацевтичної освіти	<i>Н.О. Ткаченко, Н.М. Червоненко</i> Актуальність соціальної відповідальності у фармації106



О.К. Єренко¹, Г.П. Смойловська¹, О.В. Мазулін¹, О.В. Гречана¹, Г.В. Мазулін²

Дослідження ефірної олії трави омани британського у вегетаційний період

¹Запорізький державний медичний університет,

²Державний НДЕКЦ, м. Запоріжжя

Ключові слова:

хромато-мас-спектрометрія, оман британський, ефірна олія, алантолактон, тимол.

Ключевые слова:

хромато-мас-спектрометрия, девясил британский, эфирное масло, алантолактон, тимол.

Key words:

chromato-mass-spectrometry, *Inula britannica*, essential oil, alantolacton, thymol.

Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту компонентів ефірних олій з трави *Inula britannica L.* у вегетаційний період проведено методом хромато-мас-спектрометрії. Встановлено наявність до 60 основних компонентів, серед яких переважали тимол, карвакрол, алантолактон, борнеол, цис-хризантенол, евгенол.

Проведена ідентифікація и определение количественного содержания компонентов эфирных масел в траве *Inula britannica L.* в вегетационный период методом хромато-мас-спектрометрии. Установлено наличие до 60 основных компонентов, среди которых преобладали тимол, карвакрол, алантолактон, борнеол, цис-хризантенол, евгенол.

Authentication and determination of quantitative maintenance of component composition of essential oils from the grass of *Inula britannica L.* was conducted by the method of chromato-mass-spectrometry. A presence of 60 basic components, from that prevailing is thymol, carvacrol, alantolactone, camphora of boras, cis-hrizantenol, eugenol was set.

Проблема пошуку біологічно активних речовин рослинного походження та створення на їх основі лікарських препаратів є актуальною для сучасної фармацевтичної науки. Для її вирішення необхідно проводити дослідження представників вітчизняної флори, що з давніх часів застосовуються у народній медицині та можуть стати джерелом для отримання лікарських препаратів.

Значний практичний інтерес має родина Айстрових (*Asteraceae*), що нараховує близько 25 тис. видів, до 1000 родів, поширених у різних кліматичних зонах земної кулі. У флорі Східної Європи посідають перше місце за кількістю представників: понад 3 500 видів (близько 255 родів). Територія України має сприятливі кліматичні умови як для дикорослих рослин цієї великої родини, так і для їх культивування [8]. Вони накопичують різноманітні групи біологічно активних речовин (ефірні олії, флавоноїди, вітаміни, полісахариди, кумарини, алкалоїди, сапоніни, гідроксикоричні, органічні й амінокислоти, фенольні сполуки тощо) [6].

Суттєву практичну цінність має оман британський, який широко розповсюджений на території України. Крім того, розроблені методики вирощування та промислової заготовки даної рослинної сировини в умовах спеціалізованих господарств, у зв'язку з чим постає питання розробки методів стандартизації даної сировини [3].

У народній медицині настій з трави омани британського (1:10) широко використовують у якості протизапального, протимікробного, діуретичного, в'язучого, потогінного засобу, а також для покращення апетиту та лікування застудних захворювань. Проте залишається невизначеним хімічний склад трави та коренів цієї рослини [4].

Всебічне фітохімічне вивчення та впровадження в практику лікарських засобів з рослинної сировини, що містять сесквітерпенові лактони з поширених видів роду *Inula L.*, є актуальною проблемою фармакогнозії [5].

Мета роботи

Фітохімічне вивчення омани британського (*Inula britannica L.*) флори України: встановлення хімічного складу та кількісного вмісту ефірної олії рослинної сировини.

Матеріали і методи дослідження

За даними закордонних досліджень, найбільш перспективною лікарською сировиною з великим вмістом сесквітерпенових лактонів є трава омани британського [9], яку обрана об'єктом нашого дослідження.

Зразки трави омани заготовано під час вегетації (травень–серпень 2010 р.) на території Херсонської області. Сушіння проводили у приміщеннях, що добре провітрюються, за температури 30–35°C.

Ефірну олію екстрагували з сухої сировини, попередньо подрібненої до розмірів часток 1–2 мм, методом гідродистиляції в приладі Клевенджера [7]. Фізико-хімічні показники отриманих ефірних олій визначали згідно ДФУ [1,2].

Результати та їх обговорення

Вміст речовин залежно від вегетації у траві рослини складав відповідно: 1,12±0,11, 3,20±0,40, та 2,50±0,27%.

Показник заломлення ефірної олії омани британського в період цвітіння дорівнював 1,4858±0,0124; густина – 0,9166; кислотне число – 1,75±0,16; ефірне число – 75,72±6,77; число омилення – 139,30±12,75. Отримані дані свідчили про наявність у досліджуваній олії вільних та зв'язаних спиртів, кислот і складних ефірів.

Підтвердження наявності сесквітерпенових лактонів

Таблиця 1

Хімічний склад і кількісний вміст компонентів ефірних олій з трави *Inula britannica L.*, Херсонська обл., с. Підступне (травень–серпень 2010 р.) ($x \pm \Delta x\%$), $\mu=6$

Компонент	Час, хв	Кількісний вміст за фазами вегетації		
		Бутонізації	Цвітіння	Початок плодоношення
1. цис-3-гексен-1-ол	5,53	3,36±0,33	0,27±0,02	0,25±0,02
2. декан	9,74	3,12±0,27	0,30±0,03	0,29±0,03
3. 1,8-цинеол	10,96	-	0,23±0,02	0,21±0,02
4. бензиловий спирт	11,18	2,13±0,21	0,24±0,01	0,21±0,02
5. фенолацетальдегід	11,37	2,20±0,22	0,30±0,02	0,25±0,02
6. транс-сабіненгідрат	12,32	2,33±0,23	0,41±0,03	0,41±0,04
7. транс-ліналоол-оксид	12,86	3,21±0,31	0,18±0,02	0,16±0,02
8. ліналоол	13,31	2,33±0,20	0,66±0,07	0,63±0,05
9. цис-сабіненгідрат	13,46	2,27±0,22	0,53±0,05	0,51±0,04
10. β-феніл-етиловий спирт	13,94	2,40±0,23	0,46±0,04	0,42±0,03
11. цис-пара-мент-2-ен-1-ол	14,93	2,31±0,20	0,38±0,03	0,35±0,04
12. камфора	15,13	1,33±0,12	0,89±0,09	0,87±0,08
13. цис-хризантенол	15,67	4,90±0,38	5,90±0,60	5,90±0,55
14. борнеол	16,08	6,03±0,51	7,03±0,07	7,00±0,70
15. терпінен-4-ол	16,35	1,11±0,11	0,97±0,09	0,90±0,08
16. α-терпінеол	16,83	2,30±0,21	1,30±0,12	1,25±0,11
17. деканаль	17,33	1,10±0,10	0,14±0,01	0,12±0,01
18. β-метилбензпро-паналь	17,55	1,15±0,11	0,23±0,02	0,20±0,02
19. нерол	18,06	1,11±0,11	0,17±0,01	0,15±0,01
20. гераніол	18,75	1,10±0,10	0,15±0,01	0,14±0,01
21. тимол	20,00	18,57±1,15	28,57±0,25	28,11±2,20
22. карвакрол	20,13	8,87±0,78	14,87±1,33	14,77±1,33
23. 4-вініл-2-меток-сіфенол	20,36	1,12±0,12	0,19±0,02	0,18±0,02
24. 2,4-декадіеналь	20,59	1,16±0,11	0,72±0,06	0,69±0,05
25. α-терпеніацетат	21,19	1,15±0,10	0,19±0,02	0,17±0,02
26. евгенол	21,38	1,66±0,15	2,66±0,31	2,62±0,25
27. β-каріофілен	22,84	0,37±0,03	0,42±0,04	0,40±0,04
28. гераніацетат	23,91	0,21±0,01	0,17±0,02	0,16±0,02
29. β-іонон	24,20	0,20±0,01	0,18±0,02	0,17±0,02
30. пентадекан	24,42	0,23±0,02	0,34±0,03	0,32±0,03
31. β-бісаболен	24,64	0,18±0,01	0,20±0,02	0,20±0,02
32. δ-кадинен	25,18	0,11±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01
33. неролідол	25,74	0,13±0,01	0,17±0,01	0,17±0,02
34. спатуленол	25,84	0,55±0,05	0,88±0,09	0,87±0,07
35. каріофілен оксид	25,89	0,33±0,03	1,18±0,12	1,17±0,11
36. гексадекан	26,01	0,11±0,01	0,22±0,02	0,22±0,02
37. β-евдесмол	26,98	2,10±0,20	2,27±0,23	2,26±0,22
38. ледол	27,16	0,25±0,02	0,43±0,04	0,41±0,04
39. α-бісаболон	27,35	0,16±0,01	0,51±0,05	0,50±0,04
40. пристан	28,84	0,11±0,01	0,19±0,02	0,17±0,02
41. октадекан	28,89	0,20±0,02	0,28±0,03	0,28±0,03
42. гексагідрофарне-зил ацетат	29,43	0,33±0,03	0,75±0,07	0,74±0,07
43. британін	29,77	-	0,88±0,09	0,80±0,07
43. октадекан-он-2	30,19	0,11±0,01	0,30±0,03	0,29±0,03
44. нонадекан	30,64	0,09±0,01	0,19±0,02	0,18±0,02
45. алантолактон	30,78	3,68±0,30	8,80±0,87	8,80±0,88
46. ізоалантолактон-2	31,09	-	0,95±0,08	0,94±0,08
47. ізоалантолактон	31,11	1,65±0,12	2,17±0,20	2,17±0,22
48. етилпальмітат	31,35	0,15±0,02	0,30±0,03	0,29±0,03
49. метиллінолеат	32,58	0,85±0,07	1,47±0,12	1,45±0,13
50. метилолеат	32,66	-	0,43±0,04	0,43±0,03
51. етилліноленат	33,37	1,22±0,11	1,46±0,12	1,44±0,13
52. етилолеат	33,43	0,19±0,02	0,29±0,03	0,26±0,03
53. трикозан	34,91	0,11±0,01	0,16±0,02	0,15±0,02
54. пентакозан	36,99	0,11±0,01	0,28±0,03	0,28±0,03
55. гептакозан	38,90	0,20±0,02	0,33±0,03	0,33±0,03
56. сквален	39,96	1,09±0,11	1,13±0,10	1,12±0,11
57. нонакозан	40,70	0,66±0,05	1,07±0,11	1,05±0,10
58. унтриакозан	42,38	0,45±0,04	0,87±0,07	0,87±0,07
59. триаконтан	44,19	-	0,52±0,05	0,50±0,04
60. неідентифіковані компоненти		5,55±0,48	3,01±0,27	3,73±0,30

проводили методом паперової та тонкошарової хроматографії на папері та пластинках «Silufol UV – 254» у системі петролейний ефір-толуол-метанол-вода (8:2:8:2). Визначення забарвлення плям проводили після обробки хроматограм 1% розчином калію перманганату в 1% розчині кислоти сульфатної.

Визначення компонентів ефірної олії проводили на хроматографі Agilent Technology 6890 з мас-спектрометричним детектором. Застосовували капілярну кварцову колонку довжиною 30 м з внутрішнім діаметром 0,25 мм, газ-носії – гелій. Компоненти ефірних олій ідентифікували порівнянням мас-спектрів речовин, виділені в процесі хроматографування, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02.

Отримані результати наведено в таблиці 1.

Отримані дані свідчать, що найбільше накопичення компонентів ефірних олій спостерігали у період цвітіння. У компонентному складі відзначено до 60 основних компонентів, серед яких у переважних концентраціях наявні тимол (28,57±0,25%), карвакрол (14,87±1,33%), алантолактон (8,80±0,87%), борнеол (7,03±0,07%), цис-хризантенол (5,9±0,6%), евгенол (2,66±0,31%).

Концентрації летких компонентів були найбільшими у період бутонізації, а біологічно активних сесквітерпенових

лактонів – у період цвітіння. У фазу плодоношення вміст речовин дещо знижувався за рахунок зниження процесів обміну в рослинах.

Отримані дані свідчать про цінність оману британського як джерела отримання ефірних олій з високим вмістом ароматичних похідних (тимолу, карвакролу, евгенолу, цис-хризантенолу), сесквітерпенових лактонів (алантолактону, ізоалантолактону), біциклічних монотерпеноїдів (борнеолу).

Висновки

Методом хромато-мас-спектрометрії вивчено компонентний склад і накопичення ефірної олії з трави оману британського у вегетаційний період.

У складі ефірної олії оману британського ідентифіковано до 60 основних компонентів.

Результати досліджень свідчать, що оман британський є цінним джерелом отримання ароматичних похідних (тимолу, карвакролу, евгенолу, цис-хризантенолу), сесквітерпенових лактонів (алантолактону, ізоалантолактону), біциклічних монотерпеноїдів (борнеолу).

Заготівлю трави оману британського для отримання ефірної олії в умовах України доцільно проводити у період цвітіння.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України. Доповнення 1. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2004. – 520 с.
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. Дикорастущие лекарственные растения / Ю. Грау, Р. Юнг, Б. Мюнгер; пер. с нем. И. Муромец. – М.: ООО «Издательство АСТ»: ООО «Издательство Астрель», 2002. – 288 с.
4. Єренко О.К. Стандартизація трави та ліофільного екстракту з трави оману британського / О.К. Єренко, Г.П. Смойловська, О.В. Мазулін // Матеріали 4-ї наук.-практ. конф. з між нар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 29–30 вересня 2011 р., м. Тернопіль. – Т.: «Укрмедкнига», 2011. – С. 37–38.
5. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кьосев. – М.: «ЭКСМО», 2005. – 992 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2002. – Т. 1. – 543 с.
7. Практикум по фармакогнозии: Учеб. пособие для студ. вузов / В.Н. Ковалев, Н.В. Попова, В.С. Кисличенко и др.; под общ. ред. В.Н. Ковалева. – Х.: Изд-во НФаУ: «Золотые страницы», 2003. – 512 с.
8. Яковлев Г.П. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения / Г.П. Яковлев, К.Ф. Блинова – СПб: «Специальная литература», 1999. – 406 с.
9. Effects of Inula Britannica on the Production of Antibodies and Cytokines and on T Cell Differentiation in C57BL/6 Mice Immunized by Ovalbumin / Qing-Hua Song, Takao Kobayashi, Tie Hong, Jong-Chol Cyong // The American Journal of Chinese Medicine. – 2002. – Vol. 30, №2–3. – P. 297–305.

Відомості про авторів:

Єренко О.К., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Мазулін О.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Смойловська Г.П., к. фарм. н., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Гречана О.В., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії і ботаніки ЗДМУ.

Мазулін Г.В., к. фарм. н., провізор, експерт-криміналіст НДЄКЦ УМВС України в Запорізькій області.

Адреса для листування:

Єренко Олена Костянтинівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО.

Тел.: (0612) 34 23 31.

E-mail: Profesor87@mail.ru

Надійшла в редакцію 14.12.2011 р.



Н.В. Кашпур², О.В. Горяча¹, Т.В. Ільїна¹, А.М. Ковальова¹, А.Ю. Волянський², Т.П. Осолодченко²

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності хлороформних фракцій трави *Galium dasypodum* Klok. і *Galium salicifolium* Klok.

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

²ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова АМН України», м. Харків

Ключові слова: антибактеріальна й антифунгальна активності, підмаренник пухнастоногий, підмаренник верболистий.

Ключевые слова: антибактериальная и антифунгальная активности, подмаренник пушистоногий, подмаренник верболистный.

Key words: antibacterial and antifungal activity, *Galium dasypodum* Klok., *Galium salicifolium* Klok.

Досліджено антибактеріальну й антифунгальну активності ліпофільних витягів трави *Galium dasypodum* Klok. та *Galium salicifolium* Klok., що відрізняються за компонентним складом, визначено ступінь цих видів активностей. Встановлено, що *St. aureus* є високочутливим до досліджуваних фракцій. До хлороформного витягу трави *G. dasypodum* високочутливими є *P. vulgaris* і *C. albicans*. *P. aeruginosa* і *B. subtilis* є достатньо чутливими до ліпофільної фракції трави *G. salicifolium*. Відмінності у спектрах протимікробної активності, а також ступенях цих видів активності можуть служити підтвердженням таксономічної самостійності підмаренника пухнастоногого та підмаренника верболистого. Отримані дані свідчать про доцільність подальших досліджень ліпофільних фракцій трави *G. dasypodum* і *G. salicifolium* з використанням клінічних штамів мікроорганізмів.

Исследована антибактериальная и антифунгальная активности хлороформных фракций травы *Galium dasypodum* Klok. и *Galium salicifolium* Klok., которые отличаются компонентным составом, определена степень этих видов активностей. Установлено, что *St. aureus* высокочувствителен к исследуемым фракциям. *P. vulgaris* и *C. albicans* высокочувствительны к хлороформному экстракту травы *G. dasypodum*, *P. aeruginosa* и *B. subtilis*, достаточно чувствительны к липофильной фракции травы *G. salicifolium*. Отличия в спектре противомикробной активности, а также степени этих видов активности могут быть подтверждением таксономической самостоятельности подмаренника пушистоногого и подмаренника верболистного. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований липофильных фракций с использованием клинических штаммов микроорганизмов.

Antibacterial and antifungal activity of *Galium dasypodum* Klok. and *Galium salicifolium* Klok. herbs' chloroformic fractions, which differ in component content, has been studied and a degree of these activities has been established. It was found that *St. aureus* is highly sensitive to both lipophilic fractions. Chloroformic fraction of *G. dasypodum* herb revealed the high inhibiting effect in relation to *P. vulgaris* and *C. albicans*. Lipophilic fraction of *G. salicifolium* herb possess middle inhibiting effect on *P. aeruginosa* та *B. subtilis*. Differences in the antibacterial and antifungal activity and its degree can serve as a proof of *Galium dasypodum* Klok. and *Galium salicifolium* Klok. taxonomic independence. The data obtained testify an expediency of further studies of *G. dasypodum* and *G. salicifolium* herbs' lipophilic fractions using clinical strains of microorganisms.

Пошук антибактеріальних і протигрибкових засобів рослинного походження є актуальним завданням фармацевтичної науки [3,7].

У народній медицині широко використовують види роду підмаренник (*Galium* L.) родини маренові (*Rubiaceae*) для лікування інфекційних захворювань шкіри, дихальної, сечостатевої системи та сепсису [5].

У східній частині України трапляються підмаренник пухнастоногий (*Galium dasypodum* Klok.) і підмаренник верболистий (*Galium salicifolium* Klok.). З огляду на складність у систематиці роду, пов'язані з поліморфізмом і високим рівнем гібридизації видів, деякі дослідники ці види ототожнюють [8].

Мета роботи

Для пошуку перспективних вітчизняних рослинних джерел протимікробних субстанцій і вирішення дискусійних питань з таксономічної самостійності

Galium dasypodum і *Galium salicifolium* доцільним було проведення порівняльного дослідження хімічного складу, антибактеріальної та антифунгальної активності хлороформних фракцій трави цих видів.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були хлороформні фракції, які отримували методом вичерпної екстракції хлороформом повітряно сухої трави підмаренника пухнастоногого (*Galium dasypodum* Klok.) та підмаренника верболистого (*Galium salicifolium* Klok.), заготовленої у фазу цвітіння влітку 2010 р. Вивчення компонентного складу фракцій проводили хромато-мас-спектрометричним методом [9] на спектрографі фірми «Хьюлет-Паккард» (HP), США, що складається з хроматографа марки HP6890 GC та мас-селективного детектора 5973N; за методикою, описаною раніше [2].

Для мікробіологічних досліджень отримані екстракти

використовували у вигляді 5% спиртових розчинів.

Для визначення антибактеріальної активності фракцій використовували м'ясо-пептонний агар, агар Мюллера-Хінтона та середовище Сабуро. Кожну серію живильного середовища якісно та кількісно контролювали згідно з нормативними документами.

Антибактеріальну й антифунгальну активність фракцій визначали у дослідах *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів») [6]. Оцінку активності досліджуваних фракцій проводили на стандартних штаммах мікроорганізмів, регламентованих ВООЗ для вивчення антимікробної дії препаратів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* 885-663. Для визначення антимікробної дії культури мікроорганізмів вирощували на щільному живильному агарі при 26°C та 37°C. Термін культивування мікроорганізмів складав 24 години. Ступінь чутливості мікроорганізмів відносно досліджуваних фракцій оцінювали за розміром зон затримки їх росту.

Для кількісної оцінки антимікробної та антифунгальної активностей ліпофільних фракцій і визначення мінімальної пригнічуючої рiст мікроорганізмів концентрації використовували метод серійних розведень [1,4].

Результати та їх обговорення

При хромато-мас-спектрометричному дослідженні хлороформних фракцій трави підмаренника пухнастоного та підмаренника верболистого встановле-

но суттєві відмінності у їх компонентному складі (табл. 1). Хлороформна фракція трави підмаренника пухнастоного містить (мг/кг): терпеноїди (1105,5), серед яких монотерпеноїди (196,9), дитерпеноїди (908,6); вищі аліфатичні вуглеводні (3016); вищі жирні кислоти та їх похідні (4332). До складу хлороформної фракції трави підмаренника верболистого входять: терпеноїди (223,2 мг/кг), серед яких монотерпеноїди (115,3), сесквітерпеноїди (34,1), дитерпеноїди (43,7) та тритерпеноїд сквален (30,1); вищі аліфатичні вуглеводні (400,5); вищі жирні кислоти та їх похідні (568).

При дослідженні протимікробної та антифунгальної активностей встановлено, що *S. aureus* є високочутливим до ліпофільних фракцій (табл. 2). Відносно *P. vulgaris* і *C. albicans* високу інгібуючу активність виявив хлороформний витяг трави *G. dasypodium*. Достатньо чутливими до хлороформної фракції трави *G. salicifolium* є *P. aeruginosa* та *B. subtilis*. Малочутливою до досліджуваних концентрацій ліпофільних витягів є *E. coli*.

При визначенні мінімальних бактерицидної (МБЦК) та бактериостатичної (МБСК) концентрацій (табл. 3) встановлено, що відносно *S. aureus* МБЦК і МБСК хлороформної фракції підмаренника пухнастоного у двічі нижчі, ніж у хлороформної фракції підмаренника верболистого.

МБЦК, МБСК для *P. vulgaris* і мінімальні фунгіцидна (МФЦК) й фунгістатична (МФСК) концентрації для *C. albicans* досліджуваної фракції підмаренника пухнастоного в 4 рази нижчі, для *B. subtilis* – у двічі, ніж для фракції підмаренника верболистого.

Таблиця 1

Основні групи БАР хлороформних фракцій підмаренника пухнастоного і підмаренника верболистого

Основні групи БАР	Хлороформні фракції	
	підмаренника пухнастоного, мг/кг	підмаренника верболистого, мг/кг
Терпеноїди	1105,5	223,2
- монотерпеноїди	196,9	115,3
- сесквітерпеноїди	-	34,1
- дитерпеноїди	908,6	43,7
- тритерпеноїди	-	30,1
Вищі аліфатичні вуглеводні	3016	400,5
Вищі жирні кислоти та їх похідні	4332	568

Таблиця 2

Антибактеріальна та антифунгальна активність хлороформних фракцій трави *Galium dasypodium* Klok. і *Galium salicifolium* Klok.

Сировина	Затримка росту мікроорганізмів, мм, (M±m)*					
	<i>S. aureus</i> 25923	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i> 27853	<i>B. subtilis</i> 6633	<i>P. vulgaris</i> 4636	<i>C. albicans</i> 885-663
<i>G. dasypodium</i>	32,3±0,3	12,0±0,1	15,0±0,1	11,0±0,1	32,3±0,3	30,3±0,2
<i>G. salicifolium</i>	30,3±0,4	12,1±0,2	20,2±0,3	20,0±0,3	13,1±0,2	10,0±0,1

Примітка: *M±m – середнє значення ± похибка середнього значення.

Таблиця 3

Ступінь антибактеріальної та антифунгальної активностей хлороформних фракцій трави *Galium dasypodum* Klok. та *Galium salicifolium* Klok.

Вид підмаренника	МБЦК та МФЦК, мкг/мл					
	<i>S. aureus</i> 25923	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i> 27853	<i>B. subtilis</i> 6633	<i>P. vulgaris</i> 4636	<i>C. albicans</i> 885-663
<i>G. dasypodum</i>	62,5	500	500	>1000	125	62,5
<i>G. salicifolium</i>	125	500	250	250	500	500
МБсКта МФсК, мкг/мл						
<i>G. dasypodum</i>	31,25	250	250	500	62,5	31,25
<i>G. salicifolium</i>	62,5	250	125	125	250	250

Висока антибактеріальна (*P. vulgaris*, *B. subtilis*) й антифунгальна ефективності (*C. albicans*) фракції підмаренника пухнастоного зумовлені значним вмістом терпеноїдів – 1105,5 мг/кг, більшим ніж у підмаренника верболистого майже у 5 разів – 223,2 мг/кг.

МБЦК і МБсК хлороформної фракції підмаренника верболистого відносно *P. aeruginosa* у двічі нижчі. Порівнюючи основні групи БАР, поясненням більшої активності може бути наявність сесквітерпеноїдів і тритерпеноїдів у досліджуваній фракції підмаренника верболистого.

Висновки

Вперше досліджено антибактеріальну й антифунгальну активності хлороформних фракцій трави *Galium dasypodum* Klok. і *Galium salicifolium* Klok., що

відрізняються за компонентним складом БАР.

Встановлено, що *Staphylococcus aureus* є високочутливим до ліпофільних екстрактів обох видів. Відносно *P. vulgaris* і *C. albicans* високу інгібуючу активність виявив хлороформний витяг трави *G. dasypodum* Klok. Достатньо чутливими до хлороформної фракції трави *G. salicifolium* Klok. є *P. aeruginosa* та *B. subtilis*.

Визначено ступінь антибактеріальної та антифунгальної активностей фракцій.

Відмінності у спектрах антибактеріальної та антифунгальної активностей підмаренників пухнастоного та верболистого, а також ступені цих видів активності зумовлені наявністю різних груп БАР і можуть служити підтвердженням їх таксономічної

Список літератури

1. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / [Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.]. – К., 2004. – 40 с.
2. Терпеноїди квіток *Galium verum* L. / Т.В. Ільїна, О.В. Горяча, А.М. Ковальова [та ін.] // Вісник фармації. – 2008. – №4. – С. 25–28.
3. Разработка композиций противомикробных средств с повышенной специфической активностью / В.В. Казмирчук, И. Ф. Белоконов, В. Ю. Евсюкова [и др.] // Анналы Мечниковского Института. – 2007. – №4. – С. 39–42.
4. Методические рекомендации определения активности антибактериальных средств наружного применения для лечения гнойно-воспалительных инфекций: метод. реком. / [Н.Ф. Калиниченко, Ю.Л. Волянський, З.Г. Старобинец и др.]. – Харьков, 1991. – 16 с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Caprifoliaceae-Plantaginaceae / [глав. ред. П.Д. Соколов]. – Л.: Наука, 1990. – 326 с.
6. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузным методом / Г.К. Решедько, О.У. Стецюк // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, №4. – С. 348–355.
7. Фитопрепарат антимикробного и противовоспалительного действия-эвкалимин / О.А. Семкина, Т. А. Сокольская, И.И. Краснюк [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – №8. – С. 52–56.
8. Флора Европейской части СССР: отв. ред. А. А. Федоров, ред. тома Ю.Л. Меницкий]. – Л.: Наука. – 1978. – Т. 3. – 259 с.
9. *Bicchi C.* Direct resistively heated column gas chromatography (Ultrafast module-GC) for high-speed analysis of essential oils of differing complexities / C. Bicchi, C. Brunelli, C. Cordero, P. Rubiolo, M. Galli, A. Sironi // J. Chromatogr. A. – 2004. – V. 1024, №1–2. – P. 195–207.

Відомості про авторів

Кашпур Н.В., мол. науковий співробітник лабораторії імунореабілітології ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України».

Горяча О.В., аспірант каф. фармакогнозії НФаУ.

Ковальова А.М., д. фарм. н., професор каф. фармакогнозії НФаУ.

Ільїна Т.В., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії НФаУ.

Волянський А.Ю., к. мед. н., зав. лабораторії імунореабілітології ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України».

Осолодченко Т.П., зав. лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України».

Адреса для листування:

Кашпур Наталія Валеріївна, м. Харків, вул. Коломенська, 25, кв. 45.

Тел.: (098) 424 15 79. E-mail: kashpurnat@bk.ru.

Надійшла в редакцію 26.07.2011 р

С.А. Куценко

Обґрунтування вибору екстрагенту багатокомпонентної суміші лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: екстрагент, лікарська рослинна сировина, подрібненість.

Ключевые слова: экстрагент, лекарственное растительное сырье, измельченность.

Key words: extractant, medicinal plant material, blending.

Наведено дані з теоретичного й експериментального обґрунтування вибору екстрагента біологічно активних речовин багатокомпонентної суміші лікарської рослинної сировини залежно від ступеня полярності. Визначено коефіцієнт гідрофільності лікарської рослинної сировини залежно від ступеня подрібнення. Показано доцільність використання малополярних розчинників у якості екстрагента.

Приведены данные по теоретическому и экспериментальному обоснованию выбора экстрагента биологически активных веществ многокомпонентной смеси лекарственного растительного сырья в зависимости от степени полярности. Определен коэффициент гидрофильности лекарственного растительного сырья в зависимости от степени измельчения. Показана целесообразность использования малополярных растворителей в качестве экстрагента.

The article presents data on the theoretical and experimental substantiation of the choice of solvent for extraction of biologically active substances from multicomponent mixtures of medicinal plants, depending on polarity. Hydrophilicity coefficient for medicinal plants subject to grade of comminution was determined. The expediency of low-polarity solvents usage for the extraction has been shown.

Останнім часом все більше уваги приділяється галеновим препаратам, лікувальна дія яких зумовлена комплексом біологічно активних речовин (БАР), що входять до складу лікарської рослинної сировини (ЛРС). На процес екстрагування рослинного матеріалу здійснює вплив ряд факторів, що необхідно враховувати при виборі умов екстрагування, – розмір і форма часток, ступень і характер подрібнення, різниця концентрацій, тривалість екстракції, гідродинаміка процесу, природа та в'язкість екстрагенту [3,7].

Для вилучення БАР з ЛРС застосовують різні екстрагенти, які розрізняють за в'язкістю, температурою кипіння, складом і ступенем полярності. Класифікацію екстрагентів за ступенем полярності наведено в таблиці 1 [6].

Проникнення екстрагента в сировину відбувається за рахунок капілярних сил. Проникненню сприяє те, що речовини, з яких складаються клітинні стінки, в основному, гідрофільні (є і гідрофобні ділянки).

Мета роботи

Для встановлення виду екстрагенту визначено ступень

гідрофільності ЛРС шляхом визначення змочування сировини полярними та неполярними рідинами [1].

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були плоди гіркокаштану кінського, софори японської, горобини звичайної, вівса посівного, листя ліщини, трави буркуну, чистотілу [5].

При екстрагуванні рослинного матеріалу велике значення має ступінь подрібнення сировини. Подрібнення дозволяє збільшити міжфазну поверхню ЛРС при введенні технологічного процесу, тим самим впливати на ступінь вилучення екстрактивних речовин і динаміку екстракції. Подрібнення ЛРС здійснювалось на лабораторному подрібнювачі (швидкість обертів 133 об/с). Необхідну дисперсність сировини досягали через 60–240 с подрібнення.

Сутність методу визначення гідрофільності матеріалу полягає в тому, що дві однакові наважки сировини вміщуються в два мірних циліндри об'ємом 10 см³ і ущільнюються в сухому стані до постійного об'єму.

Таблиця 1

Класифікація екстрагентів за ступенем полярності

Група розчинників	Представники	Діелектрична постійна
1. Полярні	вода	78,3
	гліцерин	64,1
	спирт метиловий	37,9
2. Малополярні	спирт етиловий	25,2
	ацетон	20,7
	спирт пропіловий	19,7
	спирт бутиловий	17,7
	дихлоретан	10,3
3. Неполярні	оцтова кислота	6,2
	етилацетат	6,0
	хлороформ	4,7
	етиловий ефір	4,2
	чотирихлористий вуглець	2,2

Потім у перший циліндр заливають воду, а в другий – вуглеводневу рідину. Через 40–60 хв вимірюють питомий седиментаційний об'єм і розраховують коефіцієнт змочування за формулою:

$$K = \frac{V_n}{V_a}$$

де V_n – питомий седиментаційний об'єм у воді, cm^3 ;

V_a – питомий седиментаційний об'єм у вуглеводневій рідині, cm^3 .

При рівності питомих седиментаційних об'ємів коефіцієнт змочування $K=1$, що відповідає крайовому куту змочування 90° . При значеннях $K>1$ поверхня сировини гідрофобна, при $K<1$ – гідрофільна [1].

Результати та їх обговорення

На підставі даних спеціалізованої літератури визначено БАР кожного виду лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору (табл. 2) [4].

За ступенем гідрофільності БАР розподіляють на 3 групи (табл. 3) [6]. Як видно з даних, наведених у таблиці, більшість БАР є гідрофільними або належать до змішаної групи, тому для екстрагування досліджуваної

суміші доцільно використовувати малополярні розчинники, що забезпечать більшу кількість екстрактивних речовин у витяжці.

Результати визначення гідрофільності матеріалу наведено у таблиці 4.

Отримані дані свідчать, що показники ступеня гідрофільності листів ліщини та трав буркуну, чистотілу практично не змінюються залежно від ступеня подрібнення. Цей факт можна пояснити малою товщиною листової пластинки, зменшення подрібненості якої незначно змінює загальну питому поверхню сировини, що відбивається на показниках гідрофільності.

Ступінь гідрофільності плодів навпаки залежить від розміру часток. При збільшенні їх розміру поверхня плодів отримує гідрофобні властивості. Вплив механічної дії на твердіший рослинний матеріал призводить до порушення характерної клітинної будови й утворення наскрізних пор. Наявність такого процесу пояснює проникність оболонки ЛРС для екстрагенту та збільшення змочування.

Отже, при отриманні рослинного комплексу ангіопротекторної дії для лікування варикозної хвороби вен доцільно використовувати як екстрагент водно-етанольні

Таблиця 2

Склад і властивості ЛРС, що входить до складу настойки

Сировина	Склад БАР	Терапевтична дія
Плоди гіркогоштану	кумаринові глікозиди ескулін і фраксин, кверцетин, кемпферол, есцин, жирна олія (5–7%), дубильні речовини (1%), крохмаль (до 50%)	венотонізуюча, посилює кровотік у судинах, протизапальна, антитромботична
Плоди софори японської	значна кількість рутину, кемпферол-3-софорозидкверцетин тощо, флавоноїди	капіляррозміцнююча, кровоспинна, гіпотензивна
Плоди вівса	крохмаль (до 60%), білкові речовини (до 16%), жирна олія (до 9%), вітаміни групи В, Е, холін, стерини, стероїдні сапоніни, органічні кислоти, кумарини	протизапальна, жовчогінна, сечогінна, тонізуюча, імуностимулююча
Листя ліщини	дубильні речовини (до 11%), флобафени, таніни, флавоноїди, алкалоїди, вітамін С	протизапальна, кровоспинна, сечогінна, антитромботична
Плоди горобини	фенольні сполуки (катехіни, антоціани, флавоноли), каротин, фолієва кислота, вітаміни С, К, Е, органічні кислоти тощо	кровоспинна, сечогінна, протисклеротична, судинорозширювальна, регулює сольовий обмін, гіпотензивна, загальнозміцнююча
Трава буркуну	кумарини (0,4–0,9%), мелілотин, кумарова і мелілотова кислота, мелілотозид, похідні пурину, жироподібні речовини (4,3%), білок (17,6%), ефірна олія (0,01%)	протизапальна, спазмолітична, анальгетична, седативна, поліпшує реологічні властивості крові
Трава чистотілу	алкалоїди (до 2,5%), органічні кислоти (до 4,32%), ефірна олія, сапоніни, вітамін С, каротин, флавоноїди, дубильні речовини, хелідонова кислота	жовчогінна, спазмолітична, безпечна, протизапальна, сечогінна, репаративна

Таблиця 3

Класифікація БАР за ступенем гідрофільності

Розчинні у полярних розчинниках (гідрофільні)	Змішані	Розчинні в неполярних розчинниках (ліпофільні)
Солі алкалоїдів Глікозиди Дубильні речовини (гідролізовані) Вуглеводи Солі тритерпенових сапонінів Вітаміни Антибіотики	основи алкалоїдів аглікони глікозидів дубильні речовини (конденсовані) стероїдні сапоніни тритерпенові сапоніни кумарини фурукумарини вітаміни антибіотики	жирні масла ефірні олії смоли жиророзчинні вітаміни

Коефіцієнт змочування ЛРС

Назва сировини	Розмір часток, мм	Питомий седиментаційний об'єм, см ³ /г		Коефіцієнт змочування, К	Властивості поверхні
		вода	вуглеводнева рідина		
Плоди гіркокаштану	1–3	3,52	4,05	0,87	гідрофільна
	4–6	4,25	4,38	0,97	гідрофільна
	7–10	5,04	3,91	1,29	гідрофобна
Плоди софори японської	1–3	3,71	5,45	0,68	гідрофільна
	4–6	5,56	5,67	0,98	гідрофільна
	7–10	6,04	5,75	1,05	гідрофобна
Плоди вівса	1–3	1,63	2,97	0,55	гідрофільна
	4–6	2,07	3,05	0,68	гідрофільна
	7–10	3,15	3,25	0,90	гідрофільна
Плоди горбини	1–3	2,55	3,70	0,69	гідрофільна
	4–6	2,96	3,95	0,75	гідрофільна
	7–10	3,30	4,05	0,82	гідрофільна
Трава буркуна	1–3	1,26	2,25	0,56	гідрофільна
	4–6	1,38	2,33	0,59	гідрофільна
	7–10	1,52	2,41	0,63	гідрофільна
Листя ліщини	1–3	2,38	3,67	0,65	гідрофільна
	4–6	2,52	3,71	0,68	гідрофільна
	7–10	2,64	3,77	0,70	гідрофільна
Трава чистотілу	1–3	1,83	3,59	0,51	гідрофільна
	4–6	1,92	3,63	0,53	гідрофільна
	7–10	2,02	3,67	0,55	гідрофільна

суміші, що належать до малополярних розчинників і здатні витягувати більшу кількість БАР, мають мікробіологічну стійкість, хімічну індиферентність відносно речовин, що витягуються, здатність до регенерації, вибіркочну розчинність тощо. Отриманні дані свідчать про перспективність використання водно-етанольних сумішей як екстрагентів вилучення БАР збору для лікування варикозної хвороби вен.

Висновки

На підставі аналізу даних спеціалізованої літератури визначено склад біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору, вста-

новлено доцільність використання екстрагентів з групи малополярних розчинників.

Визначено коефіцієнт гідрофільності кожного виду сировини залежно від ступеня подрібнення. На підставі отриманих даних встановлено, що гідрофільність рослинного матеріалу практично не змінюється в сировині, що має пористу структуру. В плодах відзначено гідрофобізацію поверхні при збільшенні розміру часток.

Показано доцільність подальших досліджень екстрактивної здатності водно-етанольних сумішей різної концентрації при отриманні вилучень БАР зі збору для лікування варикозної хвороби вен.

Список літератури

1. Аксельруд Г.А. Введение в капиллярно-химическую технологию / Г.А. Аксельруд, М.А. Альтшулер. – М.: Химия, 1983. – 264 с.
2. Аксельруд Г.А. Экстрагирование (система твердое тело – жидкость) / Г.А. Аксельруд, В.М. Лысянский. – Л.: Химия, 1974. – 254 с.
3. Кравченко Н.В. Про співвідношення розмірів частинок при екстрагуванні суміші різних видів рослинної сировини, що входять у склад проносного збору // Фармацевтичний журнал. – 1978. – №3. – С. 74–79.
4. Куценко С.А. Розробка підходів з вибору складу препарату на основі лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен / С.А. Куценко, О.А. Рубан, І.В. Ковалевська // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – №2. – С. 88–91.
5. Перспективы создания новых лекарственных форм для комплексного лечения хронической венозной недостаточности / Куценко С.А., Рубан Е.А., Ковалевская И.В. // Материали науч.-практ. конф. «Інтеграція образования, науки и производства в фармации, посвященная году гармонично развитого поколения» (19–20 октября 2010 г.). – Ташкент: ТФИ, 2010. – С. 268.
6. Понамарев В.Д. Экстрагирование растительного сырья / В.Д. Понамарев – М.: Медицина, 1976. – 202 с.
7. Хрещенюк С.І. Вплив способу подрібнення на процес екстрагування лікарської рослинної сировини / С.І. Хрещенюк, Г.О. Гончаренко, О.П. Прокопенко // Фармацевтичний журнал. – 1974. – №2. – С. 61–63.

Відомості про автора:

Куценко С.А., к. фарм. н., асистент каф. заводської технології ліків НФаУ.

Адреса для листування:

Куценко Світлана Олександрівна. 61146, м. Харків, вул. Блюхера, 4, каф. заводської технології ліків НФаУ.
Тел.: (0572) 67 91 51. E-mail: z1503k@yandex.ru

Надійшла в редакцію 10.01.2012 р.



О.С. Разкевич, Я.В. Рожковський

Вплив маzewої композиції Мареполіміел на стабільність клітинних мембран та активність цитолітичних процесів при термічному опіку шкіри

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: Мареполіміел, Вулнузан, гідрофільна мазь, термічний опік шкіри, механізми ранозагоювальної дії.

Ключевые слова: Мареполимизл, Вулнузан, гидрофильная мазь, термический ожог кожи, механизмы ранозаживляющего действия.

Key words: Marepolimiel, Vulnuzan, hydrophilic ointment, thermal burns to the skin, wound-healing mechanisms of action.

Виявлено нормалізуючий вплив маzewої композиції Мареполіміел і препарату порівняння мазі Вулнузан на динаміку змін активності АлАТ, АсАТ, каталази й сумарної пероксидазної активності в сироватці крові та перекисної резистентності й активності каталази в еритроцитах у щурів з опіковою раною шкіри, що свідчить про мембранопротекторні й антицитолітичні властивості обох мазей. При цьому маzewа композиція Мареполіміел активніше прискорює загоєння опікової рани шкіри вже на ранніх етапах після її відтворення, переважаючи за виразністю мембранстабілізуючої і репаративної дії мазь Вулнузан.

Показано нормалізующее влияние маzewой композиции Мареполимизл и препарата сравнения мази Вулнузан на динамику изменений активности АлАТ, АсАТ, каталазы и суммарной пероксидазной активности в сыворотке крови, а также перекисной резистентности и активности каталазы в эритроцитах у крыс с ожоговой раной кожи, что свидетельствует о мембранопротекторных и антицитолитических свойствах обеих мазей. При этом маzewая композиция Мареполимизл более активно ускоряет заживление ожоговой раны кожи уже на ранних этапах после ее воспроизведения, превосходя по выраженности мембранстабилизирующего и репаративного действия мазь Вулнузан.

Shown a normalizing effect ointment composition Marepolimiel and the reference preparation of ointment Vulnuzan on the dynamics of changes in ALT, AST, total catalase and peroxidase activity in blood serum, as well as peroxide resistance and catalase activity in red blood cells in rats with burn injury of the skin, indicating that of antioxidant and anticytolytic properties of both ointments. At the same ointment composition Marepolimiel more actively accelerates the healing of burn wounds of the skin at an early stage after her play, surpassing the severity membran stabilizing and reparative actions ointment Vulnuzan.

Створення сучасних маzewих препаратів на основі природної сировини з виразними протизапальними, репаративними властивостями і водночас відсутністю токсичного впливу на організм залишається актуальним завданням фармакології. Науковці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України» під керівництвом професора О.П. Сотнікової зі стандартизованого концентрату морської води отримали полімікроелементний препарат Мареполіміел, що являє собою природний комплекс метаболітів у вигляді металоорганічних сполук і солей мікроелементів, а також органічних речовин, що відіграють важливу роль в обмінних процесах організму [9]. Ін'єкційний препарат Мареполіміел пройшов клінічну апробацію і затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України для медичного застосування при лікуванні глаукоми, дистрофічних захворювань сітківки, туберкульозу легень, пневмонії, церебрального атеросклерозу, хронічних запальних процесів придатків матки, професійних і вікових патологій. Встановлено, що Мареполіміел підвищує неспецифічну резистентність організму, активно впливаючи на метаболічні й регенераторні процеси, імунологічну реактивність, має виразну фармакотерапевтичну активність при впливі на організм кисневого голодування і токсичних речовин, ха-

рактеризується гепатопротекторною, противиразковою, протизапальною, антиоксидантною діями [1,4,5,9]. Наявність широкого спектра загальнометаболічної дії цього полімікроелементного препарату могло б позитивно вплинути на перебіг загоєння процесу рани в умовах застосування при місцевому лікуванні запальних і ранових пошкоджень шкіри різного генезу. У 2011 році в рамках міжкафедральної НДР кафедр фармацевтичної хімії, фармакогнозії і технології ліків Одеського національного медичного університету «Створення та дослідження препаратів протизапальної і репаративної дії на основі регіональної природної сировини» на кафедрі технології ліків створено гідрофільні маzewі композиції препарату Мареполіміел та встановлено, що найбільш оптимальною за біофармацевтичними параметрами є гідрофільна маzewа композиція на основі ПЕГ-400 і ПЕГ 1500, що виявляє найбільшу протизапальну активність порівняно з іншими гідрофільними маzewими основами [8].

Мета роботи

Визначення впливу найбільш оптимальної за біофармацевтичними параметрами гідрофільної маzewої композиції препарату Мареполіміел на перебіг процесу загоєння рани та активність цитолітичних процесів при експериментальному термічному опіку шкіри у тварин.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти проводили на 30 нелінійних статевозрілих щурах обох статей масою 180–220 г, розподілених на групи по 10 тварин у кожній. Тварин отримано з розплідника віварію Одеського національного медичного університету, утримували щурів на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP. Ранозагоювальну дію мазей вивчали на моделі термічного опіку шкіри щурів [7]. Термічний опік III-A ступеня викликали контактним способом, на заздалегідь депільовані ділянки шкіри тварин, за допомогою аплікації гарячої металевої пластинки розмірами 20×20 мм, з визначеною температурою 200°C при експозиції 10 с під легким ефірним наркозом. Першу групу не лікували (контроль). Тваринам другої групи на опікову поверхню наносили щоденно одноразово мазеву композицію Мареполіміел, третю групу лікували препаратом порівняння – мазь Вулнузан (Sopharma – Pharmachim, Болгарія), що являє собою стандартизовану емульсію маткового лугу Поморійського озера в касторовому маслі й ланоліні [6]. Досліджували динаміку площі рани, швидкість утворення первинного та вторинного струпів і швидкість епітелізації. Швидкість епітелізації опікової рани визначали за формулою:

$$V = \frac{S_m - S_d}{S_d}$$

де V – швидкість епітелізації;

S_m – максимальна площа опікової рани;

S_d – площа опікової рани в день виміру.

Відходження первинного струпа оцінювали як показник дозрівання грануляційно-фіброзної тканини в опіковому дефекті. Відходження вторинного струпа за

наявності сухої епідермізованої поверхні – критерій завершення процесу загоювання.

Для оцінки впливу лікувальних засобів на стан клітинних мембран при опіковому процесі досліджували зміни активності внутрішньоклітинних ферментів АлАТ і АсАТ в сироватці крові, перекисну резистентність еритроцитів, активність каталази в сироватці крові й еритроцитах та сумарну пероксидазну активність (СПА) в сироватці крові піддослідних щурів [2].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою критерія Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що на фоні лікування опікової рани шкіри у тварин обома мазями запальний процес навколо рани та характерні гнійно-серозні виділення відсутні або значно менші, порівняно з нелікованими тваринами. Ознаки ефективності отриманої терапії відзначали уже з 3 доби експерименту, коли площа опікової рани у пролікованих тварин почала зменшуватись відносно початкового рівня, на відміну від тварин контрольної групи, у яких зафіксовано зростання площі рани на 21,9%. На 5 добу лікування маззю Мареполіміел площа поверхні опікової рани скорочувалась на 35%, Вулнузан зменшував її на 24,9%, тоді як у нелікованих тварин площа рани на 12,6% продовжувала перевищувати відповідний показник на момент відтворення експерименту, що засвідчує відсутність або кволість природних процесів загоєння у цьому періоді. Переваги лікувальної дії мазі Мареполіміел порівняно з референс-препаратом зафіксовано і в наступні терміни спостережень (табл. 1).

Таблиця 1

Ефективність мазі Мареполіміел і препарату порівняння Вулнузан на моделі термічного опіку шкіри в експерименті, (M±m; n=10)

Термін спостереження (доба)		Контроль (без лікування)	Мазь Мареполіміел	Мазь Вулнузан
Початок	Площа рани, мм ²	400,0	400,0	400,0
3	Площа рани, мм ²	487,6±16,9	375,6±12,1*	369,1±6,9*
	Динаміка, (%)	+21,9	-6,1	-7,7
	Швидкість загоєння, ум. од.		0,06	0,08
5	Площа рани, мм ²	450,4±12,0	259,9±6,6*#	300,5±8,7*
	Динаміка, (%)	+12,6	-35,0	-24,9
	Швидкість загоєння, ум. од.	0,08	0,54	0,33
7	Площа рани, мм ²	363,1±8,1	173,0±5,1*#	249,0±5,8*
	Динаміка, (%)	-9,2	-56,7	-37,8
	Швидкість загоєння, ум. од.	0,34	1,31	0,61
9	Площа рани, мм ²	273,0±8,8	110,7±4,8*#	166,2±4,0*
	Динаміка, (%)	-31,7	-72,3	-58,5
	Швидкість загоєння, ум. од.	0,79	2,61	1,41
14	Площа рани, мм ²	241,8±5,7	53,4±3,0*#	101,4±4,9*
	Динаміка, (%)	-39,6	-86,7	-74,6
	Швидкість загоєння, ум. од.	1,02	6,49	2,94
21	Площа рани, мм ²	122,2±3,8	Повне загоєння	44,2±3,0*
	Динаміка, (%)	-69,5		-88,9
	Швидкість загоєння, ум. од.	2,99		8,05
28	Площа рани, мм ²	40,4±3,0		Повне загоєння
	Динаміка, (%)	-89,9		
	Швидкість загоєння, ум. од.	11,07		

Примітки: * – зміни достовірні відносно контрольної групи тварин (P<0,05); # – зміни достовірні відносно групи тварин, пролікованих Вулнузаном.

Ще показовішою ознакою клінічної ефективності мазі Мареполіміел в умовах опікової рани є показники швидкості загоєння, що на 7 добу експерименту перевершували аналогічні показники для контрольної групи та групи тварин, пролікованих Вулнузаном відповідно в 6,2 та 1,4 рази. На 9 добу терапії показник швидкості загоєння у тварин, лікованих Мареполіміелом, перевершував подібний у контрольних щурів і тих, що отримували аплікації Вулнузану, у 2,3 та 1,2 рази, а на 14 добу лікування – у 2,2 та 1,2 рази відповідно. Повне загоєння опікової рани, що оцінювали за терміном відходження вторинного струпа, у окремих тварин, яким наносили мазь Мареполіміел, розпочалось уже з 16 доби, у тварин, які отримували мазь Вулнузан, – з 21 доби, у нелікованих тварин контрольної групи – лише з 32 доби. За зазначеним критерієм мазь Мареполіміел скорочувала термін загоєння опікової рани в 1,91 рази ($P < 0,05$), а препарат порівняння Вулнузан – в 1,47 рази ($P < 0,05$) (табл. 2). Отже, мазі Мареполіміел притаманна виражена протиопікова та лікувальна дія, завдяки чому препарат майже вдвічі скорочує терміни загоєння опікових ран, перевершуючи за цим критерієм препарат порівняння Вулнузан в 1,3 рази ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Перебіг ранового процесу у щурів при терапії опікової рани шкіри маззю Мареполіміел і препаратом порівняння Вулнузан, ($M \pm m$; $n=10$)

Мазеві препарати	Терміни відходження струпа (доба)	
	Первинного	Вторинного
Контроль (без лікування)	26,4±1,5	34,7±1,3
Мазь Мареполіміел	11,1±1,1*	18,2±1,8*#
Мазь Вулнузан	12,5±1,0*	23,6±1,4*

Примітки: * – зміни достовірні відносно до контрольної групи тварин ($P < 0,05$); # – зміни достовірні відносно до групи тварин, лікованих «Вулнузаном».

Слід зазначити, що експериментальне відтворення у тварин опікової рани шкіри супроводжується розвитком опікової хвороби з ендогенною інтоксикацією, що є складним патологічним процесом з універсальними поліетіологічними механізмами патогенезу, одним з яких є активація цитолітичних процесів в організмі [3]. Встановлено, що лікування опікової рани шкіри за допомогою мазі Мареполіміел, так само як і референс-препарату Вулнузан, сприяло відчутному зниженню активності ферментів цитолізу. Для мазі Мареполіміел це чітко проявлялось вже з 3 доби лікування – активність АлАТ порівняно з контрольною групою знижувалась на 33,3% ($P < 0,05$), а АсАТ – відповідно на 23,2% ($P > 0,05$). При застосуванні мазі Вулнузан також зафіксовано тенденцію до зниження показників цитолізу у цьому періоді, що набувала статистичної значущості на 7 добу лікування (рис. 1). На 7 добу експерименту зниження активності ферментів на фоні лікування було ще виразнішим. Проте переваги захисного впливу мазі Мареполіміел відносно

референс-препарату найбільш показово проявились через 14 діб лікування цим засобом: активність АлАТ знижувалась відносно контрольної групи у 2,1 рази ($P < 0,05$) і досягала рівня інтактних тварин. Активність іншого ферменту цитолізу АсАТ перевищувала відповідний показник інтактною групи, але відносно контрольних тварин була меншою на 31,3% ($P < 0,05$). Повну нормалізацію активності АсАТ на фоні застосування мазі Мареполіміел фіксували на 28 добу експерименту. Протягом зазначеного терміну відбувалась остаточна стабілізація ферментативної активності трансаміназ і у тварин, лікованих препаратом порівняння Вулнузан (рис. 1).

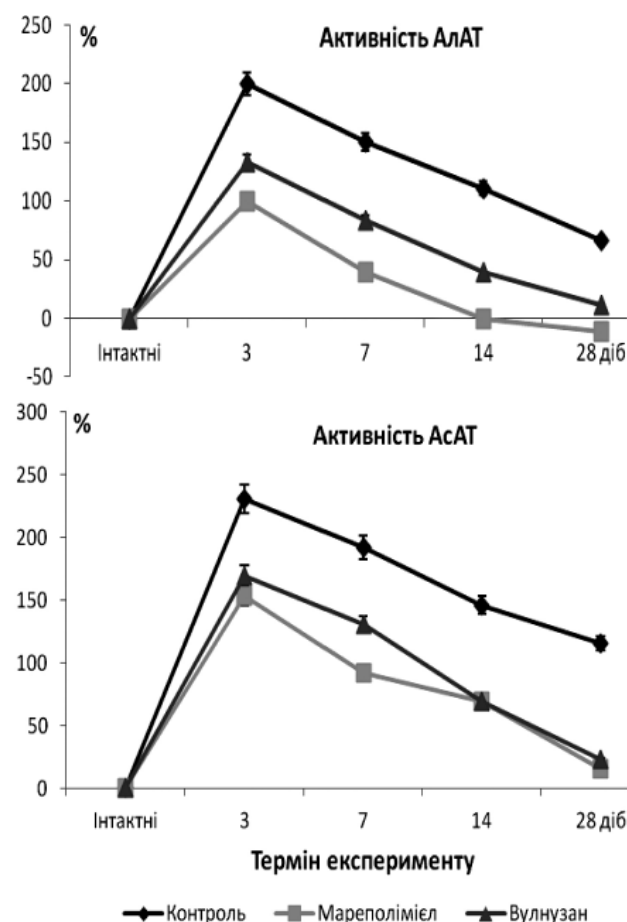


Рис. 1. Зміни активності АлАТ та АсАТ в сироватці крові щурів з опіковою раною шкіри при лікуванні (в % відносно інтактною групи тварин).

Встановлено також, що при відтворенні термічного опіку шкіри у тварин суттєво порушувався структурно-функціональний стан мембран еритроцитів. Найбільш виразні мембранодеструктивні зміни спостерігали з 3 до 7 доби перебігу опікової хвороби, що характеризувались збільшенням перекисного гемолізу еритроцитів в 1,6 рази, каталазної активності сироватки крові – в 1,8 рази, СПА – в 2,54 рази на фоні зниження активності каталази еритроцитів в 1,69 рази ($P < 0,05$). Зростання каталазної активності сироватки в умовах її зниження в еритроци-

Таблиця 3

Вплив мазі Мареполіміел і препарату порівняння Вулнузан на перекисну резистентність еритроцитів, активність каталази в еритроцитах і сироватці крові та сумарну пероксидазну активність сироватки крові у щурів з опіковою раною шкіри, ($M \pm m$; $n=10$)

Термін спостереження (доба)	Показник	Контроль (без лікування)	Мазь Мареполіміел	Мазь Вулнузан
До початку експерименту	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА		12,6±1,0 27,5±1,1 8,2±0,5 4,8±0,2	
3	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	20,2±1,3 16,3±0,9 14,8±0,8 12,2±0,5	17,7±1,2 19,6±0,6* 13,3±0,7 9,3±0,5*	17,9±0,9 17,2±0,5 13,6±0,5 11,6±0,4
7	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	22,9±1,6 16,8±0,8 13,9±0,7 13,0±0,4	17,5±1,3* 22,2±0,8* 12,0±0,8 7,7±0,4*	19,8±1,2 20,7±0,9* 12,2±0,7 10,1±0,5*
14	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	18,5±0,9 20,1±1,1 12,2±0,6 9,4±0,3	13,8±1,0* 28,5±1,0* 9,0±0,4* 5,5±0,4*	15,0±0,7* 23,8±0,7* 10,1±0,4 7,3±0,3*
28	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	15,1±0,8 25,3±1,0 10,4±0,4 7,4±0,4	11,1±0,9* 29,6±1,2* 8,0±0,3* 4,5±0,2*	12,4±0,8* 28,0±1,4 8,5±0,2* 5,1±0,4*

Примітки: ПРЕ – перекисна резистентність еритроцитів; активність каталази в еритроцитах – ммоль H_2O_2 /хв·г білка; сироватка крові – ммоль H_2O_2 /хв·літр; СПА – сумарна пероксидазна активність, ум. од/мл; * – зміни достовірні відносно до контрольної групи тварин ($P < 0,05$).

тах при опіковій травмі може відбуватись лише за умов деструкції мембран еритроцитів, що й підтверджується зниженням їх перекисної резистентності й одночасним зростанням СПА сироватки крові. Лише з 14 доби дослідів у нелікованих тварин спостерігали перші ознаки зниження цитолітичних процесів. Проте навіть через 28 діб експерименту остаточно стабілізація показників цитолізу у тварин контрольної групи не відбувалась: каталазна та пероксидазна активність сироватки крові перевищувала показники інтактних тварин відповідно в 1,27 та 1,54 рази ($P < 0,05$) (табл. 3).

При застосуванні мазі Мареполіміел перші ознаки стабілізації структури мембран і зниження активності цитолітичних процесів у щурів з опіковою раною шкіри з'являються вже з 3 доби лікування. Зокрема, активність каталази еритроцитів у тварин цієї групи достовірно перевищувала показники контролю в 1,2 рази ($P < 0,05$), а СПА була нижчою контрольних значень в 1,31 рази ($P < 0,05$). На 7 добу лікування маззю Мареполіміел у тварин достовірно підвищувалась ПРЕ (процент гемолізу зменшувався з $22,9 \pm 1,6\%$ до $17,5 \pm 1,3\%$), на $32,1\%$ ($P < 0,05$) зростала активність еритроцитарної каталази, на $40,8\%$ ($P < 0,05$) знижувалась СПА сироватки крові. Це може свідчити про наявність досить виразної антиоксидантної активності у мазі Мареполіміел, що виявляється вже на ранніх етапах експерименту, коли потужність вільнорадикальних процесів при опіковій травмі шкіри є максимальною [3]. Остаточну стабілізацію ПРЕ та зниження ферментемії до рівня інтактної групи при лікуванні опікової рани маззю Мареполіміел фіксували вже з 14 доби експерименту.

Лікувальний ефект препарату порівняння Вулнузан також виявлявся зниженням ферментемії та підвищенням перекисної резистентності й каталазної активності еритроцитів, але на 14 добу лікування остаточно відновлення цих показників до рівня інтактної групи не відбувалось, а спостерігалось тільки на 28 добу експерименту.

Отже, виявлений нормалізуючий вплив мазі Мареполіміел, як і препарату порівняння Вулнузан, на динаміку змін активності АлАТ, АсАТ, каталази і СПА в сироватці крові та ПРЕ й активності каталази в еритроцитах у щурів з опіковою раною шкіри може свідчити про антиоксидантні, мембранопротекторні й антицитолітичні властивості мазевих препаратів, що позитивно впливає на процес загоєння опікової рани вже на ранніх етапах після її відтворення. При цьому ефективність мембран-стабілізуючого і лікувального впливу мазевої композиції Мареполіміел вища.

Висновки

1. Мазі Мареполіміел притаманна виражена протиопікова та лікувальна дія, завдяки чому препарат майже вдвічі скорочує термін загоєння опікової рани шкіри у щурів, перевершуючи за цим критерієм препарат порівняння Вулнузан в 1,30 рази.

2. Лікувальна дія мазі «Мареполіміел» пов'язана з прискоренням стабілізації активності АлАТ, АсАТ, каталази і сумарної пероксидазної активності в сироватці крові та перекисної резистентності й активності каталази в еритроцитах у щурів з опіковою раною шкіри, що вказує на антиоксидантні, мембранопротекторні й антицитолітичні властивості мазі.

Список літератури

1. Горгіладзе Т.У. Комбінована очна мазь на основі стандартного біосубстрату – концентрату морської води / Т.У. Горгіладзе, О.П. Сотнікова, О.В. Івановська // Офтальмологічний журнал. – 2002. – №6. – С. 78.
2. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / Горячковский А.М. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
3. Козинец Г.П. Ожоговая интоксикация (патогенез, клиника, принципы лечения) / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, А.П. Радзиховский и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 182 с.
4. Коновалова Н.В. Эффективность мареполимизла в комплексном лечении увеитов туберкулезной этиологии / Н.В. Коновалова // Офтальмол. журнал. – 2010. – №1. – С. 34–37.
5. Малюк В.В. Комплексна терапія хронічних запальних захворювань додатків матки із застосуванням мареполіміелу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21: «Акушерство та гінекологія» / В.В. Малюк. – Одеса, 1998. – 24 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
7. Парамонов Б.А. Методы моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения / Б.А. Парамонов, В.Ю. Чеботарев // Бюлл. exper. биол. и медицины. – 2002. – Т. 134, №11. – С. 593–597.
8. Рожковський Я.В. Фармакотерапевтична ефективність гідрофільної мазі комплексу мінералів лиманної ропи / Я.В. Рожковський, О.С. Разкевич // IV Національний з'їзд фармакологів України, 10–12 жов. 2011 р.: тези доп. – Київ, 2011. – С. 271–272.
9. Сотникова Е.П. Этапы развития тканевой терапии и перспективы применения биогенных препаратов в практической медицине / Е.П. Сотникова, В.И. Салдан, Г.С. Фесюнова // Новости медицины и фармации. – 2010. – №324.

Відомості про автора:

Разкевич О.С., асистент каф. фармакогнозії ОНМУ.

Рожковський Я.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії ОНМУ.

Адреса для листування:

Разкевич Олеся Степанівна. 65114, м. Одеса, вул. Топольова, буд. 24, кв. 27.

Тел.: (066) 723 20 39.

Надійшла в редакцію 27.12.2011 р.



Л.В. Савченкова, М.С. Акімова, О.Д. Немятих

Експериментальне дослідження стреспротекторної дії кріопорошку аронії чорноплідної у тварин при гіпокінетичному стресі залежно від типу реагування на стрес

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Ключові слова: аронія чорноплідна, стреспротектор, примусове плавання з вантажем, підвішування за хвіст.

Ключевые слова: арония черноплодная, стресспротектор, принудительное плавание с грузом, подвешивание за хвост.

Key words: aronia melanocarpa, stress-protective action, compulsory swimming with cargo, tail suspension tests.

Стреспротекторну дію порошку аронії чорноплідної оцінювали за здатністю препарату впливати на працездатність щурів, використовуючи метод примусового плавання до повного виснаження з вантажем, оцінку тривожності й депресивності проводили в тесті «підвішування за хвіст». Максимальну стреспротекторну дію досліджуваного препарату спостережено у тварин стресостійкого типу реагування на 10 добу дослідження, вона майже в 2,5 рази перевищує зазначений ефект у щурів стресонеустійкого типу на фоні гіпокінетичного стресу.

Стреспротекторное действие порошка аронии черноплодной оценивали по способности препарата влиять на работоспособность крыс, используя метод принудительного плавания до полного истощения с грузом, оценку тревожности и депрессивности с помощью теста «подвешивание за хвост». Максимальное стресспротекторное действие изучаемого препарата наблюдали у животных стрессоустойчивого типа реагирования на 10 сутки исследования, оно почти в 2,5 раза превышает отмеченный эффект у крыс стрессонеустойчивого типа на фоне гипокинетического стресса.

Stress-protective action of a powder aronia melanocarpa estimated behind ability of a preparation to influence working capacity of rats, using a method of compulsory swimming to full to an exhaustion with cargo, a mark of uneasiness and depressive by means of the test «tail suspension tests». It has been established that maximum stressprotective action of a studied preparation is observed at animals stress-steady type of reaction to 10 days of research and almost in 2,5 times exceeds noted effect at rats stress-unstable type against hypokinetic stress.

В останні роки актуальними є дослідження, пов'язані з визначенням ролі стресу в патогенезі невротичних і афективних розладів. Гетерогенність механізмів патогенезу та форм тривоги і депресії, високий відсоток коморбідності, а також подібність багатьох клінічних проявів суттєво ускладнює діагностику та терапію цих патологій [6]. За останні десятиліття висунуто безліч гіпотез щодо механізмів виникнення тривоги й депресії, однак повну картину їх патогенезу не з'ясовано. Як відомо, стрес є одним з провідних чинників патогенезу різноманітних захворювань ЦНС, у тому числі тривоги й депресії. Наявність однієї із зазначених патологій ускладнює терапію іншої, є предиктором негативного терапевтичного результату й фактором ризику виникнення інших захворювань ЦНС. Подібність клінічних симптомів тривоги й депресії, їх генетичні особливості та загальні залежності патогенезу від стресу вказують на те, що зазначені стани взаємодіють, у їх виникненні можуть бути задіяні загальні механізми, біологічні маркери та фактори ризику [1,3,5,6].

Виходячи з цього, лікування і профілактику станів тривожності та депресії необхідно проводити в обов'язковому порядку з використанням лікарських засобів, що мають здатність зменшувати стресорні впливи на організм [1,3,5].

Незважаючи на безліч досліджень з пошуку нових високоєфективних стреспротекторів, арсенал лікарських

засобів такої спрямованості дії залишається досить обмеженим [7]. Тому останнім часом велику увагу приділяють розробці різноманітних препаратів стреспротекторної дії, в тому числі на основі лікарської рослинної сировини. На увагу заслуговує аронія чорноплідна, що характеризується вираженими антиоксидантними властивостями.

Мета роботи

Вивчення стреспротекторної дії кріоскопічного порошку аронії чорноплідної в умовах гіпокінетичного стресу залежно від типу реагування на стрес.

Попередніми дослідженнями розроблено оптимальний режим дозування кріоскопічного порошку аронії чорноплідної в умовах гіпокінетичного стресу, де максимальний ефект потенційного стреспротектора проявлявся при пероральному веденні препарату в дозі 149 мг/кг протягом 10 днів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано на 156 статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 190–200 г. Тварин розподілено на 4 групи: 1 група – контроль, моделювання гіпокінетичного стресу; 2 група – на фоні стресової реакції тварини отримували розчин кріоскопічного порошку аронії чорноплідної в дозі 149 мг/кг *per os* протягом 10 днів, 3 група – на фоні стресової реакції щури отримували фенібут (препарат порівняння) в дозі 25 мг/кг *per os* протягом 10 днів, 4 група – тварини отримували

Таблиця 1

Вплив криопорошку аронії чорноплідної на показники фізичної працездатності щурів в умовах гіпокінетичного стресу, с, n=6–18

Група тварин	Стат.пок.	Терміни дослідження (доба)							
		Тп				Тпнв			
		1	5	10	15	1	5	10	15
Стресостійкий тип реагування тварин									
Інтактна	M±m	326,82±9,32				285,70±23,40			
Контроль	M±m	95,66' 1,47	142,25* 8,48	150,33' 7,81	139,33' 7,07	39,12* 4,26	58,75' 3,98	55,16' 9,89	61,83' 9,82
Фенібут	M±m	95,29' 6,41	151,90' 7,52	157,00' 7,21	146,17' 2,65	42,57' 3,30	86,72' / 9,97	66,75' / 7,83	38,34' / 4,43
Арон. чорноплідна	M±m	98,69' 9,24	213,30' / 12,96	283,17' / 17,65	253,17' / 29,28	47,30' 3,01	129,40' / 10,65	180,17' / 20,37	168,83' / 44,91
Стресонестійкий тип реагування тварин									
Інтактна	M±m	259,33±6,50				168,28±9,22			
Контроль	M±m	70,50' 1,48	84,50' 6,82	109,83' 2,19	98,83' 7,13	22,20* 2,89	26,50' 2,52	30,33' 4,50	38,67' 2,60
Фенібут	M±m	74,09' 6,55	88,44' 5,69	107,00' 4,14	128,83' / 2,75	28,51' 2,55	35,89' 2,00	52,12' / 3,57	88,66' / 3,61
Арон. чорноплідна	M±m	76,83' / 6,26	124,20' / 4,14	147,67' / 12,31	169,50' / 10,92	27,48' 1,27	58,94' / 5,58	85,22' / 12,75	103,83' / 16,03

Примітки: * – достовірно (p<0,05) порівняно з інтактною групою; ** – достовірно (p<0,05) порівняно з контрольною групою; *** – достовірно (p<0,05) між досліджуваним препаратом і препаратом порівняння.

еквімолярний об'єм води дистильованої (інтактні). Тварин утримували в стандартних умовах віварію при природному освітленні й вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження проводили відповідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.) та у повній відповідності до вимог Комісії з біоетики ДЗ«ЛДМУ»(наказ №6 від 02.09.2009 р.).

На попередньому етапі за оцінкою поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» усі тварин розподілили на стресостійких і стресонестійких, враховуючи факт, що поведінка тварин у нових умовах середовища є адекватним критерієм оцінки їх індивідуальної стресреактивності [2–4,7–9]. Гіпокінетичний стрес моделювали шляхом розташування щурів у тісні клітки-пінали протягом 24 годин [5].

Для дослідження впливу криопорошку аронії чорноплідної на фізичну працездатність щурів використовували метод примусового плавання до повного виснаження з вантажем, який складав 25% від маси тіла [7,10]. Щурів поміщали в циліндр (h = 90 см, d = 45см) з водою (24±1°C), де вони плавали до повного виснаження. Фізичну працездатність оцінювали за часом плавання щурів від моменту потрапляння у воду до повного виснаження – занурення на дно (Тп) та часу стабільного плавання при диханні над поверхнею води (Тпнв).

Тривожність і депресивність тварин оцінювали в тесті підвищення за хвіст (tail suspension test), де визначали тривалість іммобілізації щурів (с) [1,7]. Дослідження проводили на 1, 5, 10 та 15 добу після формування гіпокінетичного стресу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію t-Стьюдента. Обробку даних проводили за допомогою пакетів програм Microsoft Excel XP, Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

Як показали дослідження, формування стресу у стресостійких тварин призводить до суттєвого зменшення загального часу плавання в середньому на 54–71% в різні терміни спостереження (табл. 1). Важливо зазначити, що найбільш виражені зміни спостережено на першу добу дослідження, з подальшою стабілізацією процесу на рівні, що складає лише 1/2 від показника у інтактних щурів. Курсове призначення аронії чорноплідної призводить до відновлення досліджуваного показника, хоча повної нормалізації тривалості плавання аж до 15 доби спостереження не відбувається (рис. 1). Однак при прийомі криопорошку аронії чорноплідної спостерігають достовірне збільшення часу загального плавання в середньому на 50–88% від показників у контрольних щурів. Слід зазначити, що ефективність препарату реалізується з п'ятої доби спостереження та зберігається на досить високому рівні протягом усіх 15 діб. Особливо важливим є факт, що найбільш виражений ефект аронії чорноплідної спостерігають на 10 та 15 добу дослідження, коли препарат підвищує тривалість плавання щурів на 89% та 82%, відповідно.

Ефективність препарату порівняння була значно меншою, і складала у різні терміни дослідження лише 5–7%.

Аналогічну картину змін фізичної працездатності можемо спостерігати й у стресонестійкого типу реагу-

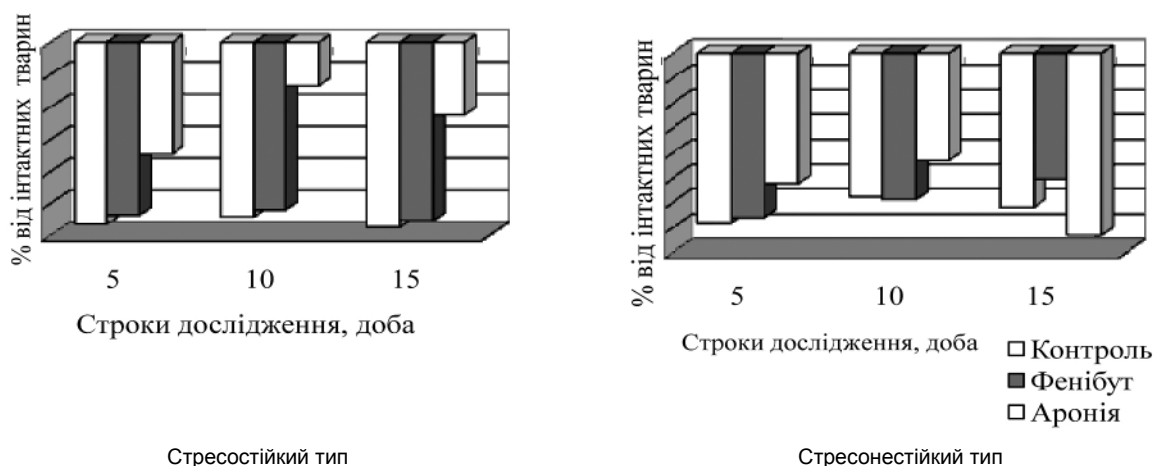


Рис. 1. Вплив криоскопічного порошку аронії чорноплідної на показник загального часу плавання тварин в умовах гіпокінетичного стресу, с.

вання тварин, де зменшення загального часу плавання в контрольній групі становить 58–72% відносно до інтактної групи та суттєво не відрізняється від щурів стресостійкого типу реагування (рис. 1). Максимальні зміни загального часу плавання у тварин стресонестійкого типу спостерігають на першу добу дослідження, вони зберігаються практично на одному рівні протягом усього періоду експерименту з незначною тенденцією до відновлення на 10 та 15 добу спостереження.

Водночас, вже на першу добу дослідження час загального плавання тварин, які приймали криопорошок аронії чорноплідної, має тенденцію до відновлення і на 9% перевищує час загального плавання в контролі у відповідний термін. У подальшому ефективність криопорошку аронії чорноплідної реалізувалась у підвищенні тривалості плавання на 35–73% в різні терміни спостереження з максимально вираженою ефективністю на 15 добу спостереження.

Ефективність препарату порівняння коливалась у межах 6–23% у різні терміни дослідження.

Підводячи підсумок наведених даних, слід зазначити, що на фоні формування гіпокінетичного стресу найбільш виражений ефект аронії чорноплідної у відношенні загального часу плавання спостерігають на 10–15 добу спостереження у стресостійких тварин, а у стресонестійких максимальний ефект відзначено лише на 15 добу спостереження. Більш того, ефективність препарату у стресостійких тварин на 10–15% вище ніж у стресонестійких тварин.

Встановлено також, що гіпокінетичний стрес у щурів контрольної групи стресостійкого типу реагування викликає зниження і часу стабільного плавання тварин при диханні над поверхнею води на 78–86% відносно до інтактної групи в різні терміни дослідження (рис. 2). Водночас у тварин, які отримували порошок аронії, вже на першу добу спостереження відзначено збільшення даного показника на 21% відносно до контрольної групи.

При подальшому вивченні стреспротекторної дії препарату спостерігається збільшення часу плавання щурів над поверхнею води на 120–226% порівняно з контролем.

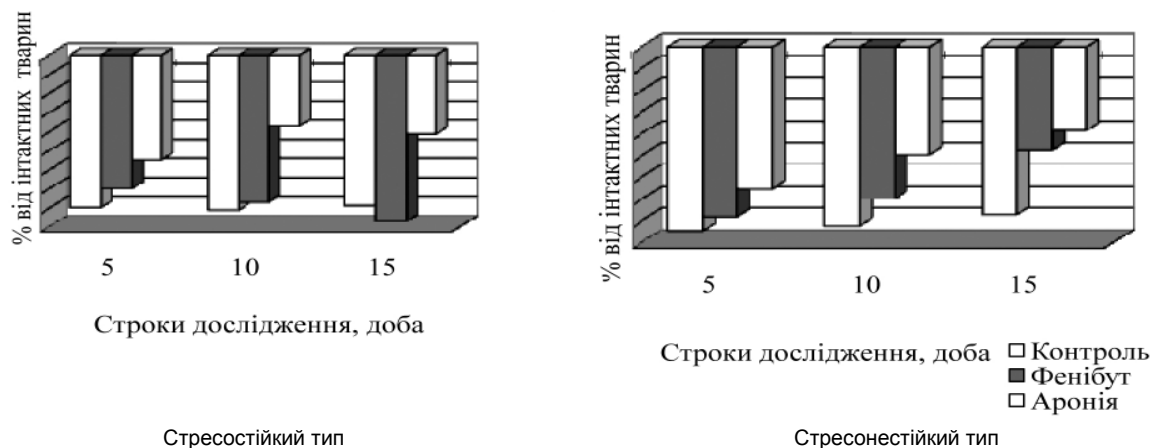


Рис. 2. Вплив криоскопічного порошку аронії чорноплідної на показник загального плавання тварин над поверхнею води в тесті примусового плавання з вантажем у стресостійкого та стресонестійкого типів реагування щурів в умовах гіпокінетичного стресу, с.

Таблиця 2

**Вплив кріопорошку аронії чорноплідної в тесті «підвішування за хвіст»
за умов гіпокінетичного стресу залежно від типу реагування щурів, с, n=6–18**

Група тварин	Ст.пок.	Терміни дослідження (доба)			
		1	5	10	15
Стресостійкий тип					
Інтактна	M±m	7,93±0,30			
Контроль	M±m	14,04'±0,86	8,37±0,45	8,26±0,31	9,24'±0,60
Фенібут	M±m	14,06'±0,61	7,28'''±0,30	6,63'''±0,21	5,83'''±0,54
Аронія	M±m	13,71'±0,55	4,46''''±0,25	3,89''''±0,17	3,33''''±0,46
Стресонестійкий тип					
Інтактна	M±m	12,14±0,15			
Контроль	M±m	23,23'±1,62	17,62'±1,34	14,47'±0,72	14,04'±0,86
Фенібут	M±m	20,32'±0,52	13,56''±0,50	11,06''±0,62	9,61''±0,52
Аронія	M±m	19,58'±0,81	9,12''''±0,61	8,68''''±0,49	9,05''±1,23

Примітки: * – достовірно (p<0,05) порівняно з інтактною групою; ** – достовірно (p<0,05) порівняно з контрольною групою; *** – достовірно (p<0,05) між досліджуваним препаратом і препаратом порівняння.

Максимальний ефект при курсовому веденні аронії чорноплідної спостережено на 10 добу дослідження. Слід зауважити, що вираженого впливу на фізичну працездатність щурів препарату порівняння не спостерігали протягом усього терміну експерименту. Найбільш виражений протекторний ефект препарат порівняння проявив на 5 добу спостереження, підвищуючи тривалість плавання над поверхнею води на 47%.

При вивченні тривалості плавання над поверхнею води щурів стресостійкого типу реагування встановлено, що формування стресу призводить до суттєвого і вірогідного (p<0,05) зниження Тпнв у зазначеній групі тварин в 4,3–7,6 разів з максимумом порушень на 1–5 добу спостереження.

Водночас застосування аронії чорноплідної збільшує тривалість плавання над поверхнею води у 2,2–2,7 рази в різні терміни дослідження. Спостережено чітку тенденцію до збільшення ефекту препарату зі статистично вираженим ефектом на 10–15 добу спостереження.

Препарат порівняння проявив досить виражену ефективність лише на 10–15 добу експерименту, підвищуючи фізичну працездатність тварин у 1,7–2,3 рази.

Підводячи підсумок отриманих результатів, слід зазначити, що кріоскопічний порошок аронії чорноплідної проявляє виражену протекторну дію на фізичну працездатність тварин при гіпокінетичному стресі.

Максимальну стреспротекторну дію препарату у щурів стресостійкого та стресонестійкого типу реагування на стрес спостережено на 10 добу дослідження. Важливо зауважити, що дія досліджуваного препарату на показник часу плавання тварин над поверхнею води у стресостійких щурів більша ніж у стресонестійких на 47%.

Встановлено також, що максимальна дія препарату спостерігається на 10 добу досліду у тварин як стресостійкого, так і стресонестійкого типів реагування на стрес. Кріопорошок аронії чорноплідної суттєво про-

довжує період високої фізичної працездатності, а також збільшує тривалість моторностимулюючої дії особливо у тварин стресостійкого типу реагування, перевершуючи аналогічний ефект препарату порівняння.

В подальшому було цікавим вивчити вплив аронії чорноплідної на тривожність і депресивність тварин при гіпокінетичному стресі. Встановлено, що формування стресу призводить до суттєвого збільшення часу іммобілізації щурів у тесті підвішування за хвіст. Як видно з наведених у таблиці 2 даних, тривалість часу іммобілізації у тварин контрольної групи стресостійкого типу реагування зростає на 4–77% відносно до інтактних щурів у всі терміни спостереження (рис. 3).

При курсовому ж застосуванні кріоскопічного порошку аронії чорноплідної спостерігається зменшення часу іммобілізації у стресостійких тварин у всі терміни спостереження. Слід зазначити, що ефективність препарату проявляється вже з 5–10 доби експерименту, коли препарат більш виражено зменшує час іммобільності у 1,8–2,8 рази відносно контролю. З рис. 3 видно, що при застосуванні аронії чорноплідної відбувається достовірне зменшення часу іммобілізації на 46–63% порівняно з контролем у різні терміни дослідження. Важливо зазначити, що максимальна дія препарату спостерігається на 15 добу досліду. Водночас, ефективність фенібуту коливалась у межах 13–36%, чим значно поступається лікарському засобу, що вивчається.

Як видно з наведених на рис. 3 даних, тривалість іммобілізації у контрольній групі тварин стресонестійкого типу реагування збільшувалась на 16–91% від показників інтактної групи. В різні терміни дослідження у тварин, що отримували кріопорошок аронії чорноплідної, відзначено тенденцію до зниження досліджуваного показника, що свідчить про виражений антидепресивний ефект. Так, тривалість іммобільності тварин на 35–48% нижча за таку в контролі у відповідний строк дослідження. Ефективність препарату порівняння складала 23–32%.

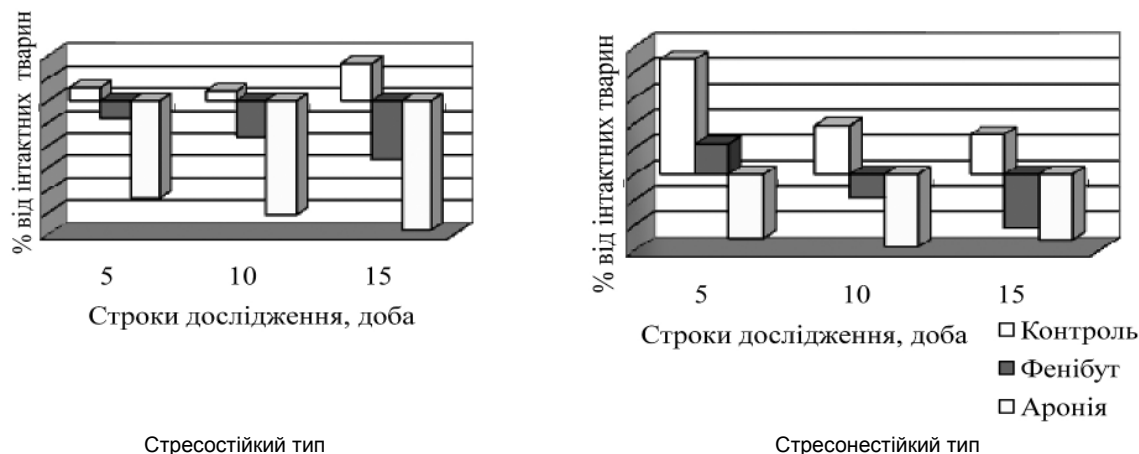


Рис. 3. Вплив кріопорошку аронії чорноплідної на час іммобільності тварин стресостійкого та стресонестійкого типів реагування в тесті підвішування за хвіст, с.

Отже, у тесті підвішування за хвіст завдяки результатам змін поведінки, що характеризують антидепресивну активність препаратів, у тварин як стресостійкого, так і стресонестійкого типів реагування спостережено зменшення іммобілізації. Слід також зазначити, що ефективність препарату на 12–32% вища у тварин стресостійкого типу реагування, ніж у тварин більш схильних до стресу.

Висновки

Пероральне ведення кріопорошку аронії чорноплідної при формуванні гіпокінетичного стресу призводить

до зменшення таких проявів, як тривога та депресія.

Максимальна стреспротекторна дія кріоскопічного порошку аронії чорноплідної при пероральному веденні проявляється у тварин стресостійкого типу реагування на 10 добу дослідження і майже в 2,5 рази перевищує зазначений ефект у щурів стресонестійкого типу на фоні гіпокінетичного стресу.

Доцільне детальніше вивчення механізмів стреспротекторної дії кріопорошку аронії чорноплідної у тварин залежно від типу реагування на стрес.

Список літератури

1. Козловский В.Л. Изменение поведения у мышей после субхронического введения фенамина и галоперидола / В.Л. Козловский, И.В. Прахье // Психофармакол. и биол. наркол. – 2005. – Т. 5, №1. – С. 832–835.
2. Коплик Е.В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу / Е.В. Коплик, Р.М. Салиева, А.В. Горбунова // Журн. высш. нервн. деят. – 2003. – Т. 45, №4. – С. 775–781.
3. Майоров О.Ю. Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.17 «Нормальная физиология» / О.Ю. Майоров. – М., 1988. – 45 с.
4. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» / А.Л. Маркель // Журн. высш. нерв. деят. – 1981. – Т. 31, №2. – С. 301–307.
5. Материалы LXIII итоговой межвузовской научной студенческой конференции с международным участием, посвященной 65-летию Челябинской государственной медицинской академии – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2009. – 16 с.
6. Ощепкова О.М. Роль глицинергических стресс-лимитирующей системы в предупреждении стрессорных повреждений внутренних органов / О.М. Ощепкова, И.Ж. Семинский // Естествознание и гуманизм. – 2007. – Т. 4, №1. – С. 46–47.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [Хабриев Р.У., Верстакова О.Л., Арзамасцев Е.В. и др.]: под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – [2-изд., перераб. и доп.] – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
8. Саркисова К.Ю. Индивидуальные различия в реакциях на острый стресс, связанные с типом поведения (прогнозирование устойчивости к стрессу) / К.Ю. Саркисова, М.А. Куликов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 47, №1. – С. 89–92.
9. Судаков К.В. Индивидуальность эмоционального стресса / К.В. Судаков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – Т. 105, №2. – С. 4–13.
10. Сурков К.Г. Доклиническое исследование отечественного препарата стволовых клеток пуповинной крови «Криоцел» // К.Г. Сурков, Л.А. Белова, В.К. Красняков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2006. – №1 (3). – С. 74–77.

Відомості про авторів:

Савченко Л.В., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології та фармакотерапії ДЗ «ЛугДМУ».

Акімова М.С., асистент клінічної фармакології та фармакотерапії ДЗ «ЛугДМУ».

Немятих О.Д., к. фарм. н., асистент каф. технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «ЛугДМУ».

Адреса для листування:

Савченко Лариса Василівна. 91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1, каф. клінічної фармакології та фармакотерапії ДЗ «ЛугДМУ».

Тел.: (0642) 77 06 90.

E-mail: amslg@mail.ru

Надійшла в редакцію 11.10.2011 р.



Н.Ю. Бевз, В.О. Грудько, В.А. Георгіянц

Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток Пульмолор

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова:

спектрофотометрія, Пульмолор, таблетки, кількісне визначення.

Ключевые слова:

спектрофотометрия, Пульмолор, таблетки, количественное определение.

Key words: spectrophotometry, Pulmolor, tablets, assay.

Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток Пульмолор, до складу яких входять амброксолу гідрохлорид та лоратадин. Методику апробовано на модельних сумішах і серійному зразку препарату.

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения действующих ингредиентов таблеток Пульмолор, в состав которых входят амброксола гидрохлорид и лоратадин. Методика апробирована на модельных смесях и серийном образце препарата.

A spectrophotometric method for the assay of the active ingredients of tablets Pulmolor, which contain ambroxole hydrochloride and loratadine. The method is tested on model mixtures and serial samples of the drug.

Сьогодні все більшого розповсюдження набувають захворювання дихальних шляхів, важливу роль у патогенезі яких відіграють спастичний і алергічний компоненти. Так, за даними ВООЗ, у 210 млн пацієнтів діагностовано хронічну обструктивну хворобу легень та у понад 300 млн – бронхіальну астму. Нерідко (особливо у дітей) бронхообструктивний синдром супроводжує гострі респіраторні захворювання. Для зменшення побічних ефектів сьогодні в медичній практиці все частіше застосовують комбіновані лікарські засоби, що впливають на різні ділянки патологічного процесу.

До таких лікарських засобів належить Пульмолор – таблетки, діючими компонентами яких є амброксолу гідрохлорид і лоратадин. Цей препарат застосовують при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів зі спастичним та алергічним компонентом, пов'язаних з порушенням бронхіальної секреції та ослабленням видалення слизу [1,2].

Наявність у лікарській формі декількох активних субстанцій створює складності в аналізі готового продукту, оскільки необхідно добирати високо специфічні методи або використовувати додаткові прийоми, що дозволяють усунути вплив компонентів системи на результати визначення один одного.

У сучасному фармацевтичному аналізі для визначення кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських засобах широко застосовують абсорбційну спектрофотометрію на ультрафіолетовій і видимій ділянках спектра, а структура діючих інгредієнтів лікарського засобу Пульмолор свідчить, що вони здатні до поглинання в УФ-області [3,4].

Мета роботи

Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення діючих інгредієнтів таблеток Пульмолор, призначеної для контролю якості лікарського засобу. Добір умов аналізу, що дозволяють здійснити кількісне визначення обох активних фармацевтичних інгредієнтів в одній навазці лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – таблетки «Пульмолор» серії PL 004 виробництва MoviHealth, амброксолу гідрохлорид серії 149200510, лоратадин. Методи дослідження: абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, аналітичні ваги AXIS, мірний посуд класу А.

Результати та їх обговорення

Вивчення спектральних характеристик компонентів таблеток Пульмолор показало, що спиртовий розчин амброксолу гідрохлориду характеризується двома максимумами поглинання при 250 нм та 314 нм. УФ-спектр спиртового розчину лоратадину також має максимум поглинання при 250 нм, але припиняє поглинання після 300 нм і таким чином не заважатиме кількісному визначенню амброксолу гідрохлориду за довгохвильовим максимумом спектра (рис. 1) [4–6].

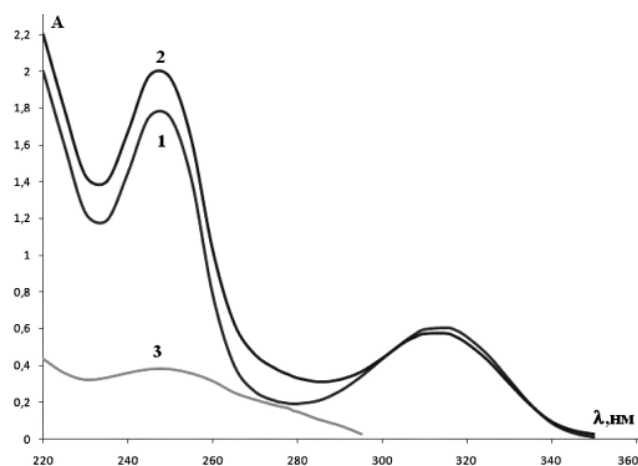


Рис. 1. УФ-спектр спиртового розчину амброксолу гідрохлориду (1), суміші амброксолу гідрохлориду і лоратадину у співвідношенні 12:1 (2) та спиртового розчину лоратадину (3).

Таблиця 1

Результати кількісного визначення амброксолу гідрохлориду у модельних сумішах

Взято амброксолу гідрохлориду, мг	Маса наважки СЗ амброксолу гідрохлориду, мг	A	A ₀	Знайдено, мг	Метрологічні характеристики методу
60,00	50,00	0,535	0,598	59,64	$\bar{x} = 60,05$ $S^2=0,0980$ $S=0,3130$ $\Delta\bar{x} =0,1341$ $\epsilon, \% =0,55$
		0,540		60,20	
		0,538		59,98	
		0,541		60,31	
		0,536		59,75	
		0,542		60,42	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення амброксолу гідрохлориду у таблетках Пульмолор

Маса наважки порошку таблеток, г	A	A ₀	Знайдено амброксолу гідрохлориду, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
0,1502	0,573	0,606	56,66	$\bar{x} = 59,26$ $S^2 = 2,4795$ $S = 1,5746$ $S_x = 0,6428$ $\Delta x = 1,6525$ $\Delta\bar{x} = 0,6746$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,14$
0,1513	0,595		58,40	
0,1519	0,605		59,15	
0,1492	0,613		61,02	
0,1501	0,611		60,45	
0,1486	0,599		59,87	

Встановлено, що підпорядкування спиртових розчинів амброксолу гідрохлориду закону Бугера-Ламберта-Бера при довжині хвилі 314 нм спостерігається в межах концентрацій $2,0 \cdot 10^{-3}$ – $1,2 \cdot 10^{-2}\%$, питомий показник поглинання – $77 \pm 1,11$. Кількісний вміст амброксолу гідрохлориду в таблетках Пульмолор визначали методом однокомпонентного однохвильового аналізу, методику випробовували на модельних сумішах (табл. 1) [7]. Результати визначення кількісного вмісту в серійному зразку таблеток наведено в таблиці 2.

Для розробки методики кількісного визначення лоратадину досліджено вплив на поглинання діючих речовин і модельних сумішей зміни рН. Як видно з рис. 2, при зміні розчинника на 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої в УФ-спектрі амброксолу гідрохлориду спостерігають незначний гіпсохромний зсув максимумів поглинання до 245 нм та 308 нм. Абсорбційний спектр розчину лоратадину в цьому ж розчиннику характеризується наявністю плато в межах 235–250 нм та широким максимумом при 272–278 нм, який збігається з мінімумом у спектрі поглинання амброксолу гідрохлориду (рис. 2).

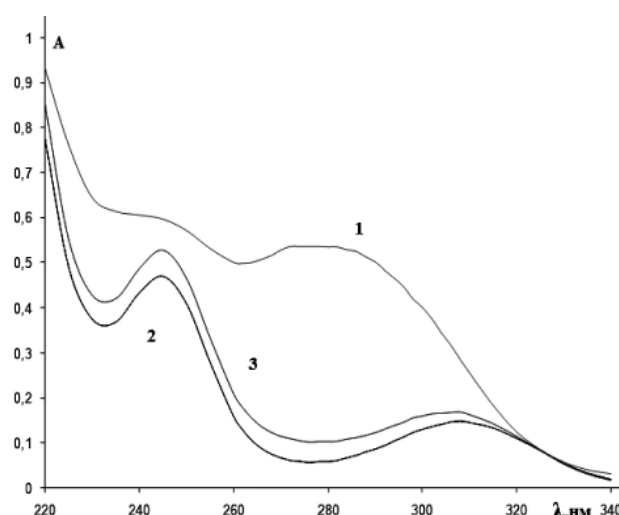


Рис. 2. УФ-спектр лоратадину у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (1), амброксолу гідрохлориду (2) та суміші лоратадину і амброксолу гідрохлориду (3).

Таблиця 3

Результати кількісного визначення лоратадину у модельних сумішах

Взято лоратадину, мг	Маса наважки СЗ лоратадину, г	A	A ₀	Знайдено, мг	Метрологічні характеристики методу
5,00	0,0500	0,436	0,503	4,87	$\bar{x} = 4,98$ $S^2 = 0,0126$ $S = 0,1124$ $\Delta\bar{x} = 0,0481$ $\epsilon, \% = 2,37$
		0,435		4,85	
		0,439		4,95	
		0,445		5,09	
		0,442		5,02	
		0,446		5,12	

Результати кількісного визначення лоратадину в таблетках Пульмолор

Маса наважки порошку таблеток, г	A	A ₀	Знайдено лоратадину, мг	Метрологічні характеристики середнього результату
0,1502	0,376	0,541	5,17	$\bar{x} = 5,02$ $S^2 = 0,0407$ $S = 0,2018$ $S_x = 0,0824$ $\Delta x = 0,2118$ $\Delta \bar{x} = 0,0865$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,72$
0,1513	0,389		5,30	
0,1519	0,384		5,05	
0,1492	0,372		4,73	
0,1501	0,378		4,89	
0,1486	0,376		4,99	

Спектр поглинання модельної суміші в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої за характером відповідає спектру амброксолу гідрохлориду, але має більшу інтенсивність.

Підпорядкування розчинів лоратадину в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої закону Бугера-Ламберта-Бера спостерігають у межах концентрацій $4,0 \cdot 10^{-4}$ – $3,2 \cdot 10^{-3}\%$, питомий показник поглинання $252 \pm 3,64$.

Методику метрологічно атестовано на модельних сумішах (табл. 3). Для врахування впливу амброксолу гідрохлориду на оптичну густину сумарного спектра визначено питомий показник поглинання розчинів амброксолу гідрохлориду в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої при довжині хвилі 277 нм ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 25 \pm 1,72$). Результати кількісного визначення вмісту лоратадину в таблетках наведено в таблиці 4.

Отже, кількісне визначення амброксолу гідрохлориду та лоратадину у складі таблеток Пульмолор рекомендуємо проводити в одній наважці за наступною методикою.

Методика кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в таблетках.

0,15 г порошку розтертих таблеток вміщують у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 15 мл спирту етилового і ретельно збовтують протягом 10 хв, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. Фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату (розчин А). 2 мл розчину А вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на фоні етанолу при довжині хвилі 314 нм. Паралельно визначають оптичну густину розчину порівняння СЗ амброксолу гідрохлориду.

Вміст амброксолу гідрохлориду (x, мг) в одній таблетці розраховують за формулою:

$$x = \frac{A \cdot m_0 \cdot m_{\text{сер}}}{A_0 \cdot m_H}$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

A₀ – оптична густина розчину порівняння амброксолу гідрохлориду;

m_H – маса наважки порошку таблеток, у грамах;

m₀ – маса наважки амброксолу гідрохлориду для приготування розчину порівняння, у міліграмах.

Вміст амброксолу гідрохлориду з урахуванням допуску $\pm 7,5\%$ має бути від 55,5 мг до 64,5 мг, у перерахунку на середню масу таблетки (ДФУ, доп. 1.2, с. 340).

Приготування розчину порівняння амброксолу гідрохлориду. 50,0 мг СЗ амброксолу гідрохлориду (ДФУ, доп.2, С. 350) вміщують в мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють у 15 мл спирту етилового, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. 2 мл отриманого розчину вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

Методика кількісного визначення лоратадину в таблетках

2 мл розчину А вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують. Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на фоні 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої при довжині хвилі 277 нм. Паралельно проводять визначення з розчином порівняння лоратадину.

Вміст лоратадину (x, мг) в одній таблетці розраховують за формулою:

$$x = \frac{(A - A_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot C) \cdot m_0 \cdot m_{\text{сер}}}{A_0 \cdot m_H \cdot 4}$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

A₀ – оптична густина розчину порівняння лоратадину;

A_{1cm}^{1%} – питомий показник поглинання амброксолу гідрохлориду при довжині хвилі 277 нм;

С – концентрація амброксолу гідрохлориду у приготуваному розчині (%);

m_H – маса наважки порошку таблеток, у грамах;

m₀ – маса наважки СЗ лоратадину, у міліграмах.

Концентрацію амброксолу гідрохлориду розраховують за формулою:

$$C, \% = \frac{x \cdot m_H \cdot 2 \cdot 100}{m_{\text{сер}} \cdot 25 \cdot 50 \cdot 1000}$$

де x – вміст амброксолу гідрохлориду в таблетці у міліграмах, визначений за довжини хвилі 314 нм.

Вміст лоратадину з урахуванням допуску $\pm 10\%$ має бути від 4,5 мг до 5,5 мг, у перерахунку на середню масу таблетки (ДФУ, доп. 1.2, с. 340).

Приготування розчину порівняння лоратадину. 50,0 мг лоратадину (Європ. фармак. 6.0, 2.2, с. 2286) вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 30 мл етанолу, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. 2 мл отриманого розчину вміщують в мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують.

Висновки

Вивчено УФ-спектральні характеристики амброксолу гідрохлориду і лоратадину в різних розчинниках. Встановлено, що спиртовий розчин амброксолу гідрохлориду має максимум при довжині хвилі 314 нм, де лоратадин вже не поглинає, а отже не заважає його кількісному визначенню методом однокомпонентного однохвильового аналізу.

При зміні розчинника на 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої в УФ-спектрі розчину лоратадину спостерігається плато при довжині хвилі 272–278 нм, а розчин амброксолу гідрохлориду на цій ділянці має мінімум, який, однак, збільшує оптичну густину сумарного спектра.

З метою урахування впливу амброксолу гідрохлориду на сумарний спектр за довжини хвилі 277 нм, визначено питомі показники поглинання його розчинів в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої при довжині хвилі 277 нм та спиртовому розчині за довжини хвилі 314 нм.

Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення АФІ таблеток Пульмолор, що дозволяє визначити амброксолу гідрохлориду та лоратадин в одній наважці.

Список літератури

1. *Захарова И.Н.* Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // РМЖ. – 2004. – Т. 12, №1. – С. 40–43.
2. *Справочник «Компендиум-2011 – лекарственные препараты»* / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2011. – 2270 с.
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – С. 58–68.
4. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.
6. *European Pharmacopoeia. Sixth edition. Volume 2.1.* – Council of Europe: Strasbourg. – 2007. – P. 1156–1158.
7. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Харків, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

Відомості про авторів:

Бевз Н.Ю., доцент каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Грудько В.О., доцент каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Георгіянци В.А., професор каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Бевз Наталія Юріївна. 61153, м. Харків, вул. Блюхера, 4, каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Тел.: (057) 710 74 42.

Надійшла в редакцію 15.12.2011 р.



І.М. Боровська¹, М.Є. Блажеєвський²

Застосування каталітичної реакції відновлення метиленового синього для кількісного визначення домішок купруму у субстанції аскорбінової кислоти

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет»,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: аскорбінова кислота, метиленовий синій, калій гідрогенпероксомоносульфат, каталітичний кінетичний метод, купрум.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота, метиленовый синий, калий гидропероксомоносульфат, каталитический кинетический метод, медь.

Key words: ascorbic acid, methylene blue, acid Caro, kinetic method, and copper.

Запропоновано селективну кінетико-спектрофотометричну методику кількісного визначення домішок купруму в субстанції аскорбінової кислоти, що заснована на реакції каталітичного окислення аскорбінової кислоти метиленовим синім. Швидкість індикаторної реакції контролювали спектрофотометрично за світлопоглинанням барвника, використовували диференційний варіант кінетичного методу. Показано можливість вибіркового визначення домішок купруму за наявності йонів феруму в субстанції аскорбінової кислоти. Отримані результати збігаються з даними референтного методу.

Предложена селективная кинетико-спектрофотометрическая методика количественного определения примесей меди в субстанции аскорбиновой кислоты, которая основана на реакции каталитического окисления аскорбиновой кислоты метиленовым синим. Скорость индикаторной реакции контролировали спектрофотометрически по поглощению красителя, использовали дифференциальный вариант кинетического метода. Показана возможность избирательного определения примесей меди в присутствии ионов железа в субстанции аскорбиновой кислоты. Полученные результаты согласуются с данными референтного метода.

A selective kinetic – spectrophotometric method for the quantitative determination of impurities in the copper substance ascorbic acid (AA) based on the catalytic oxidation of AA with methylene blue. The rate of reaction was monitored spectrophotometrically using a differential version of the kinetic method. The possibility of selective determination of impurities of copper in the presence of iron ions in the substance of the AA. The results are compared with those of the reference method.

Фізіологічна роль купруму як мікроелемента добре вивчена. Він відіграє важливу роль у функціонуванні багатьох металовмісних ензимів [3].

Згідно вимог Державної фармакопеї, важкі метали у лікарських засобах вважають допустимою неспецифічною домішкою, вміст яких жорстко регламентується різними ГДК, а кількісне визначення цієї домішки є одним з найпоширеніших випробувань на чистоту у сучасному фармакопейному аналізі [2]. Важкі метали можуть прямо взаємодіяти з лікарськими речовинами або каталітично прискорювати їх розкладання. Обидва процеси можуть призводити до зменшення фармакологічної активності ліків або зростання їх токсичності. До таких домішкових елементів, здатних каталізувати автоокислення багатьох лікарських речовин, належить купрум.

У науковій літературі описано велику кількість високочутливих методик кількісного визначення домішок купруму у різних об'єктах різноманітними методами: спектрофотометрії [5, 11, 12], екстракційно-атомно-абсорбційної спектрофотометрії (ААС) [4], біамперометрії [8], потенціометрії [9], флуориметрії [7, 5], а також кінетичним методом [10].

ДФУ домішки купруму у субстанції «Аскорбінова кислота» (АК) рекомендують знаходити методом ААС після розчинення 2 г субстанції АК в 0,1 моль/л розчині

нітратної кислоти. Однак цей метод вимагає використання коштовного атомно-абсорбційного спектрофотометра з жарівкою з порожнистим мідним катодом і повітряно-ацетиленового полум'я.

Мета роботи

З'ясування можливості застосування доступного кінетичного методу аналізу у спектрофотометричному варіанті для визначення вмісту домішок купруму в субстанції аскорбінової кислоти без попередньої мінералізації зразків проби. Як індикаторну на купрум запропоновано реакцію каталітичного окислення речовини субстанції метиленовим синім у кислому середовищі, швидкість якої реєстрували за зменшенням світлопоглинання забарвленого розчину барвника при 610 нм.

Відновлення метиленового синього наведено на *схемі 1*.

Оскільки необхідна наважка аскорбінової кислоти надто велика для забезпечення оптимальних умов перебігу індикаторної реакції, а при її зменшенні у розчині пропорційно зменшується вміст купруму, що знаходиться на нижній межі визначуваних концентрацій (чутливості) використовуваної методики, запропоновано надлишок АК попередньо окислювати калій гідрогенпероксомоносульфатом, що, як і продукт його відновлення – сульфат, не поглинає світла на робочій ділянці спектра.

Схема 1

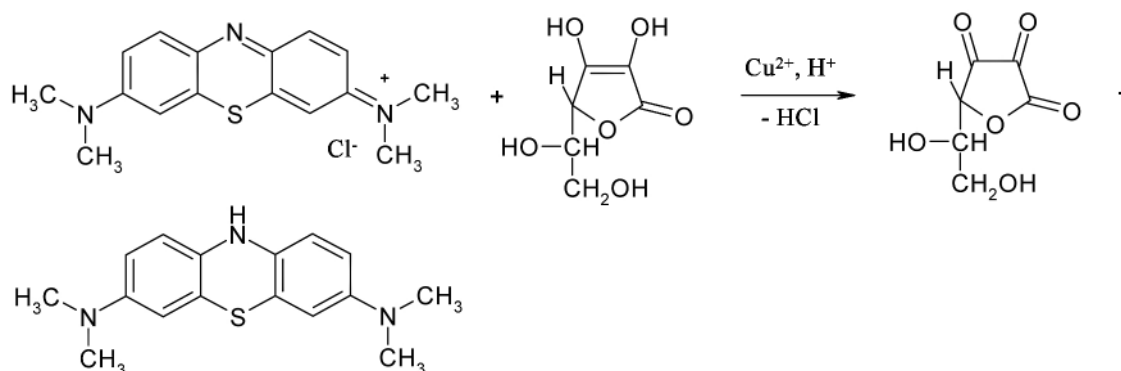
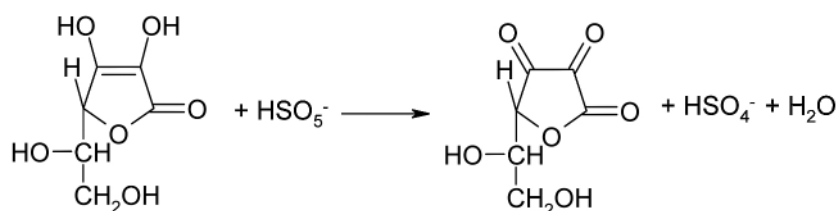


Схема 2



Матеріали і методи дослідження

Реагенти. Використовували реагенти кваліфікації х.ч. або ч.д.а.; розчини виготовляли на отриманій за допомогою кварцового дистильатора двічі дистильованій воді.

Вихідний розчин $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л купруму (II) виготовлено об'ємно-ваговим методом шляхом розчинення 0,2497 г купруму сульфату п'ятиводного (Мерк) у двічі дистильованій воді у мірній колбі об'ємом 1 літр. Отриманий розчин стандартизували методом йодометричного титрування [2]. Робочий розчин 10^{-5} моль/л купруму (II) готували розбавленням вихідного розчину двічі дистильованою водою.

Оксон – $2 \text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$ (активно діюча речовина – калій гідрогенпероксомоносульфат, кваліфікації екстра-чистий (Acros organics), активний кисень $\geq 4,5\%$).

Використовували субстанцію лікарської речовини «Кислота аскорбінова» серії 200512039 виробництва Northeast Gen (Китай).

Розчин АК 0,1 моль/л виготовляли щоденно об'ємно-ваговим методом, шляхом розчинення 1,7610 г наважки субстанції лікарської речовини у 100,0 мл двічі дистильованої води. Вміст аскорбінової кислоти у розчині контролювали йодометрично [2].

Еталонний розчин АК з концентрацією 0,1 моль/л виготовляли щоденно об'ємно-ваговим методом, шляхом розчинення 1,7610 г наважки АК (MERC) у 100,00 мл двічі дистильованої води. Вміст АК у розчині додатково очищеного за допомогою катіонообмінника КУ-2-8 H^+ формі аскорбінової кислоти визначали методом йодометричного титрування [2]. Робочий розчин з концентрацією $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л отримували безпосередньо перед аналізом шляхом точного розбавлення вихідного розчину двічі дистильованою водою.

Розчин 0,1 моль/л калій гідрогенпероксомоносульфату виготовляли щоденно об'ємно-ваговим методом шляхом розчинення 0,3074 г наважки оксону у 20 мл двічі дистильованої води. Розчин 0,01 моль/л саліцилової кислоти виготовляли шляхом розчинення 0,1381 г наважки у 100,0 мл двічі дистильованої води. $\text{pH}=2,20$. pH вимірювали за допомогою pH -метра – мілівольметра 150 МА з точністю $\pm 0,01$ од. pH .

До 20,0 мл 0,1 моль/л розчину аскорбінової кислоти додавали 10,0 мл 0,1 моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і 10,0 мл 0,01 моль/л розчину саліцилової кислоти. Ретельно перемішували. Кінцева концентрація аскорбінової кислоти – $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

Розчин $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л метиленового синього виготовляли шляхом розчинення 0,1599 г наважки у 100,0 мл двічі дистильованої води. Розчин з концентрацією $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л метиленового синього отримували щоденно шляхом точного розбавлення вихідного розчину водою.

Температуру $+30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ підтримували за допомогою термостату ТС-80 та термостатованого пристрою.

Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі UNICO SPECTRO QUEST 2800 (Японія) у кварцовій кюветі з товщиною 10 мм.

Використовували диференціальний варіант кінетичного методу; тангенс кута нахилу лінійних ділянок кінетичних кривих у координатах оптична густина – час характеризував швидкість реакції ($\text{tg}\alpha$, хв^{-1}).

Результати та їх обговорення

Оптимальну концентрацію аскорбінової кислоти визначали експериментально. На *рис. 1* наведено вплив концентрації аскорбінової кислоти на швидкість знебарвлення метиленового синього.

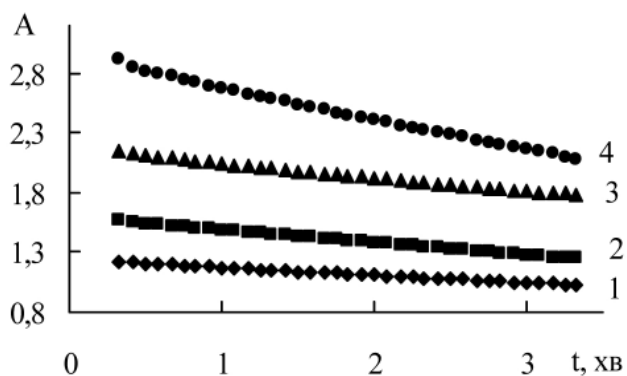


Рис. 1. Вплив концентрації аскорбінової кислоти на швидкість відновлення метиленового синього: 1 – 0,44 мг/л; 2 – 0,66 мг/л; 3 – 0,88 мг/л; 4 – 1,32 мг/л.

Встановлено, що умовна швидкість реакції за оптимальних умов кислотності середовища лінійно залежить від концентрації доданого купруму (II). Це дозволило визначати вміст домішок купруму в субстанції кислоти аскорбінової кінетичним методом у диференціальному варіанті.

За оптимальну обрано концентрацію кислоти аскорбінової $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л (0,88 мг/л), що дозволяла здійснювати достатню кількість вимірювань оптичної густини в часі на лінійній ділянці кінетичної кривої.

На рис. 2 наведено кінетичні криві залежності швидкості знебарвлення метиленового синього у дослідях з випробуваною субстанцією аскорбінової кислоти та додатково з домішкою солі купруму. Як видно, додавання купруму 63,5 нг/мл призводить до збільшення швидкості реакції у 1,2 рази.

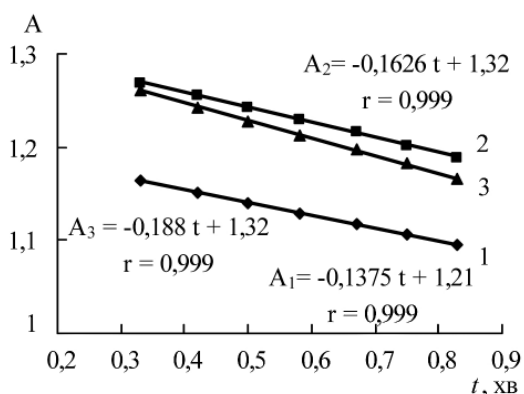


Рис. 2. Кінетична крива знебарвлення метиленового синього в реакції з АК: 1 – АК (очищена), 2 – АК (субст.) з KHSO_5 ; 3 – АК (субст.) з KHSO_5 з домішкою купруму 3,175 нг/мл.

У дослідях зі спеціально очищеним від іонів купруму розчином субстанції АК (MERC) з вмістом домішок купруму, нижчим за межу визначення (чутливості реакції, вказаній у роботі [6]), виміряно швидкість некаталітичної реакції.

За оптимальних умов перебігу індикаторної реакції опрацьовано нову кінетичну методику кількісного визначення домішок купруму в субстанції лікарської речовини кислоти аскорбінової методом домішок.

Методика кількісного визначення домішок купруму в субстанції «кислота аскорбінова»: близько 1,76 г (точна наважка) АК розчиняли у мірній колбі на 100,0 мл у двічі дистильованій воді. До 20,0 мл отриманого розчину аскорбінової кислоти додавали 10,0 мл 0,1 моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і 10,0 мл 0,01 моль/л розчину кислоти саліцилової. Ретельно перемішували і переносили у термостат. Розчини термостатували протягом 15–20 хвилин при $+30^\circ\text{C}$. Кінцева концентрація аскорбінової кислоти – $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

До 2,0 мл розчину АК $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л додавали 2,0 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л розчину метиленового синього і до 20,0 мл доводили двічі дистильованою водою, ретельно перемішували та вимірювали оптичну густину при 610 нм у кварцовій кюветі на 1 см протягом 3 хв з інтервалом кожних 5 с в автоматичному режимі.

Аналогічно здійснювали досліді з додаванням 2 мл $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л стандартного розчину купруму (II). До 2,0 мл еталонного розчину АК (MERC, очищена) $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л додавали 2,0 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л розчину метиленового синього, 0,5 мл 0,01 моль/л розчину кислоти саліцилової і до 20,0 мл доводили двічі дистильованою водою, ретельно перемішували та вимірювали оптичну густину при 610 нм на спектрофотометрі у кварцовій кюветі на 1 см протягом 3 хв з інтервалом кожні 5 с в автоматичному режимі

За отриманими результати знаходили тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичних кривих, $\text{tg}\alpha$, у хв^{-1} .

Кількісний вміст купруму в аскорбінової кислоті розраховували за формулою:

$$C = \left[\frac{C_1}{(\text{tg}\alpha_2 - \text{tg}\alpha_1)} \cdot (\text{tg}\alpha_1 - \text{tg}\alpha_3) \right] \cdot 1/m$$

де C – вміст купруму в субстанції АК, мкг/г;
 C_1 – кінцева концентрація домішки купруму (II), г/л;
 $\text{tg}\alpha_1$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої окислення субстанції;

$\text{tg}\alpha_2$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої окислення субстанції з домішкою купруму(II);

$\text{tg}\alpha_3$ – тангенс кута нахилу кривої некаталітичної реакції у досліді з очищеною від купруму субстанції аскорбінової кислоти;

m – маса наважки субстанції, г.

Методом домішок встановлено, що вміст купруму у субстанції не перевищував припустимого значення (≤ 10 ppm) – 1,22 мкг/г, причому RSD середнього результату $\leq 5,17\%$ ($\delta = +1,6\%$). Правильність отриманих результатів (δ) перевіряли за даними референтної кінетико-спектрофотометричної методики кількісного визначення купруму за швидкістю індикаторної реакції автоокислення кислоти аскорбінової у водних розчинах [1].

Таблиця 1
Результати кількісного визначення вмісту домішок купруму в субстанції аскорбінової кислоти

Назва препарату	Вміст купруму мкг/г	Метрологічні характеристики (n=5; P=0,95)
Кислота аскорбінова	1,13	X = 1,22·мкг/г ΔX = 7,82·10 ⁻⁸ S = 6,29·10 ⁻⁸ S _{x(ср)} = 2,81·10 ⁻⁸ RSD = 5,17% ε = 6,42% σ* = +1,64%
	1,19	
	1,3	
	1,24	
	1,22	

Примітка: вміст знайдений за референтною методикою [1].

До переваг запропонованого каталітичного кінетико-спектрофотометричного методу, що вигідно відрізняють його від класичного методу ААС, варто віднести вищу чутливість, відсутність потреби мінералізації досліджуваного зразка, доступність використовуваної апаратури та реактивів, а також простоту і швидкість здійснення аналізу.

Висновки

Опрацьовано нову кінетико-спектрофотометричну методику кількісного визначення домішок купруму в субстанції лікарської речовини кислоти аскорбінової. Вміст купруму становив 1,22 мг/г, RSD = 5,17% (δ = -1,64%).

Список літератури

1. Боровська І.М. Кінетико-спектрофотометричне визначення домішок купруму у субстанції кислота аскорбінова / І.М. Боровська, М.Є. Блажеєвський, В.С. Шилов // Сучасна фармація і медицина: досвід, шляхи вдосконалення і розвитку: матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів. – Луганськ: Вид-во ТОВ «Віртуальна реальність», 2011. – С. 51–52.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. Марри Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес; пер. с англ. – М.: «Мир», 2004. – 381 с.
4. Ansari R. Improved Extraction Method for the Determination of Iron, Copper, and Nickel in New Varieties of Sunflower Oil by Atomic Absorption Spectroscopy/ R. Ansari, T.G. Kazi, M.K. Jamali, M.B. Arain, S.T. Sherazi, N.Jalbani, H.I. Afridi // J. AOAC Intern. – 2008. – V. 91, №2. – P. 400–407.
5. Chen Z. Catalytic kinetic methods for photometric or fluorometric determination of heavy metal ions / Z. Chen, N. Zhang, L. Zhuo and B. Tang // Microchimica Acta. – 2009. – V. 164, №3–4. – P. 311–336.
6. Khan M.N. Determination of trace amounts of copper (II) by using catalytic redox reaction between methylene blue and ascorbic acid / M. nasiruddin Khan, Anila Sarwar // Analytical sciences. – 2001. – V. 17. – P. 1195–1197.
7. Mayr T. Fluorimetric determination of copper (II) in aqueous solution using lucifer yellow CH as selective metal reagent / Torsten Mayr, Dorota Wencel, Tobias Werner // J Anal Chem. – 2001. – V. 371. – P. 44–48.
8. Mohadesi A. Voltammetric determination of Cu (II) in natural waters and human hair at a meso-2,3-dimercaptosuccinic acid self-assembled gold electrode / Alireza Mohadesi, Mohammad Ali Taher // Talanta. – 2007. – V. 72, №1. – P. 95–100.
9. Munoz R.A. Potentiometric stripping analysis for simultaneous determination of copper and lead in lubricating oils after total digestion in a focused microwave-assisted oven / Rodrigo A.A. Munoz, Cintia S. Silva, Paulo R.M. Correia, Pedro V. Oliveira and Lúcio Angnes // Microchimica Acta. – 2005. – V. 149, №3–4. – P. 199–204.
10. Sekine Y. Flow injection determination of trace amounts of copper based on its catalytic effect on the oxidation of 3, 3',5, 5'-tetramethylbenzidine by cumene hydroperoxide / Yuta Sekine, Isao Shitanda, Masayuki Itagaki, Kunihiro Watanabe, Shigenori Nakano, Takuji Kawashima // MicrochimActa. – 2010. – V. 170. – P. 113–119.
11. Subramanyam S. Development of an extractive spectrophotometric method for the determination of copper(II) in leafy vegetable and pharmaceutical samples using pyridoxal-4-phenyl-3-thiosemicarbazone (PPT) / S. Subramanyam, J.R. Kumar, K.J. Reddy, A.V. Reddy // J. Agric. Food Chem. – 2005. – V. 53, №14. – P. 5492–5498.
12. Vuković J. Simultaneous determination of traces of heavy metals by solid-phase spectrophotometry / J. Vuković, Š. Matsuoka, K. Yoshimura, V. Grdinić, R.J. Grubešić, O. Županić // Talanta. – 2007. – V. 71, №5. – P. 2085–2091.

Відомості про авторів:

Боровська І.М., асистент каф. фармацевтичної хімії та фармакогнозії ДЗ «ЛугДМУ».

Блажеєвський М.Є., д. хім. н., професор, кафедри фізичної і колоїдної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Боровська Ірина Миколаївна. 91021, м. Луганськ, вул. Оборони Луганська, 1, каф. фармацевтичної хімії та фармакогнозії ДЗ «ЛугДМУ».

Тел.: (0642) 63 02 95.

E-mail: inborovskaya@ukr.net

Надійшла в редакцію 7.11.2011 р.



І.С. Гриценко, Т.О. Олексієнко, Т.О. Цапко, Є.О. Цапко

Синтез та антимікробна активність сульфаніламідопохідних 2,4,6-тризаміщених хінолінів

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: хіноліни,
сульфаніламід, синтез,
антимікробна активність.

Ключевые слова: хинолины,
сульфаниламиды, синтез,
антимикробная активность.

Key words: quinoline, sulfanilamide,
synthesis, antimicrobial activity.

На основі 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду здійснено цілеспрямований синтез 4-метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамідів (4 а-д) і 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамідів (3 а-д). За результатами мікробіологічного скринінгу вивчено вплив положення сульфаніламідного фрагмента в гетероциклі хіноліну на прояв протимікробної активності отриманих сполук.

На основе 4-метил-2-хлорхинолин-6-сульфохлорида осуществлен целенаправленный синтез 4-метил-2-хлорхинолин-6-сульфонамидов (4 а-д) и 2-ариламино-4-метилхинолин-6-сульфонамидов (3 а-д). По результатам микробиологического скрининга изучено влияние положения сульфаниламидного фрагмента в гетероцикле хинолина на проявление противомикробной активности полученных соединений.

The purposeful synthesis of 2-chloro-4-methylquinoline-6-arylsulfanilamide (4 а-d) and 2-arylamino-4-methylquinoline-6-sulfanilamide (3 а-d) was realized using 2-chloro-4-methylquinoline-6-sulfochloride as a starting compound. According to the results of the microbiological screening the influence of sulfanilamide fragment position in quinoline heterocycle on antibacterial activity for obtained compounds was studied.

Сучасна медицина має велику кількість протимікробних засобів, що представлені переважно антибіотиками, сульфаніламідними препаратами, похідними діамінопіримідину, хіноліну, імідазолу та 5-нітрофурану [1]. Але до багатьох з них виникла резистентність мікроорганізмів, внаслідок чого не завжди досягається бажаний терапевтичний ефект і досить часто виникають побічні дії [2]. Тому пошук нових біологічно активних і малотоксичних речовин з антимікробною активністю залишається актуальним питанням сьогодення.

Мета роботи

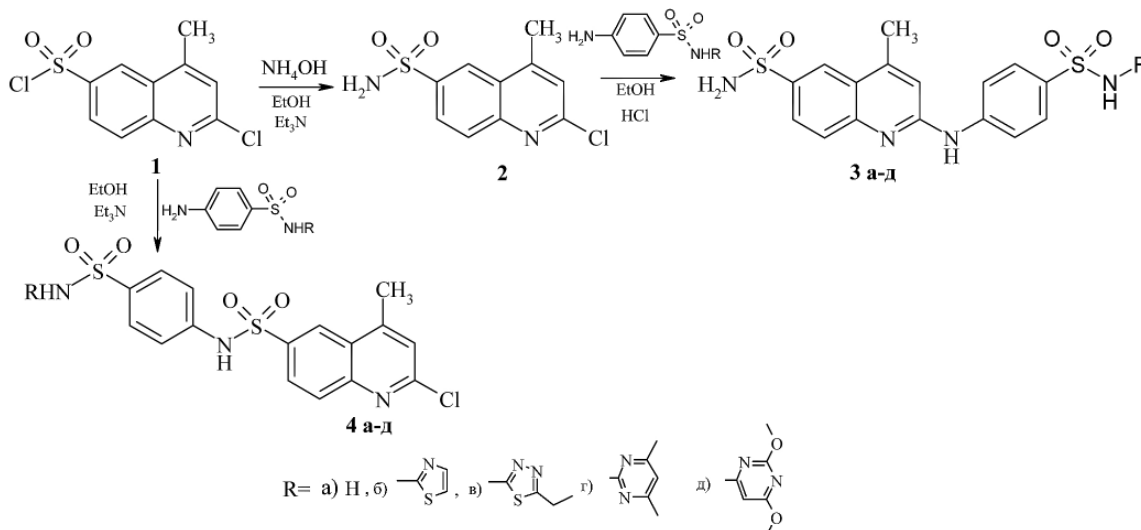
Цілеспрямований синтез нових сульфаніламідохінолінів (3 а-д, 4 а-д) і вивчення їх антимікробної активності залежно від положення сульфаніламідних замісників у молекулі хіноліну. Такий вибір об'єктів зумовлений тим, що, згідно комп'ютерного прогнозу PASS, введення сульфаніламідного фрагмента в положення С-2 або С-6

хінолінового циклу призводить до підвищення показника антимікробної активності.

Матеріали і методи дослідження

У якості вихідної сполуки обрано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид (1). Сульфонамідохіноліни 3 а-д та 4 а-д отримано нуклеофільним заміщенням атому хлору в 4-метил-2-хлор-6-сульфохлориді (1). Фармакологічне дослідження на протимікробну активність синтезованих сполук проведено методом дифузії в агар «колодязями» [3]. Розчин досліджуваних сполук у димексиді вносили в лунки агару Мюллера-Хінтона на чашці Петрі. Оцінку антимікробної активності проводили шляхом вимірювання діаметра затримки росту мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми використовували референс-штами *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*.

Схема 1



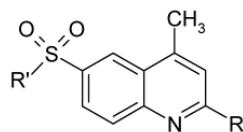
Результати та їх обговорення

За результатами попередніх досліджень, проведених на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету, встановлено, що в ряду 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів виявлено сполуки з помірною протимікробною активністю [4]. Тому з метою подальшого пошуку біологічно активних речовин з антимікробною дією в цьому напрямку цікавим є розширення дослідження шляхом введення в С-2 і С-6 положення хінолінового циклу сульфаніламідного фрагмента та проаналізувати його вплив на прояв біологічної активності.

Введення сульфонамідного фрагмента в положення 6 хінолінового ядра проводили взаємодією вихідної сполуки 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (1) з розчином ароматичних амінів за наявності триетиламіну (4 а-д) або шляхом насичення розчину сполуки 1 у диметилформаміді сухим амоніаком (2) (схема 1).

Одним з відомих методів синтезу похідних 2-амінохінолінів є нуклеофільне заміщення їх 2-хлорпохідних шляхом нагрівання з аліфатичними або ароматичними амінами в спиртовому середовищі або в середовищі диметилформаміду, тетрагідрофурану чи діоксану за наявності як концентрованих кислот [5,6], так і неорганічних основ [7-9].

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 2-R-4-метил-6-R'-сульфамідохінолінів (3 а-д, 4 а-д)

Сполука	R'	R	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід, %
3-а	NH ₂		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₂	283 – 284	87
3-б	NH ₂		C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₃	271 – 273	77
3-в	NH ₂		C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₄ S ₃	232 – 234	73
3-г	NH ₂		C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂	228 – 229	68
3-д	NH ₂		C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₆ S ₂	216 – 218	71
4-а		Cl	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₄ S ₂	183 – 184	92
4-б		Cl	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S ₃	167-169	86
4-в		Cl	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₄ S ₃	151-153	78
4-г		Cl	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O ₄ S ₂	170-172	74
4-д		Cl	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O ₆ S ₂	190-191	78

Цільові 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонаміди (3 а-д) синтезовано шляхом взаємодії 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонаміду (2) з ароматичними амінами в середовищі етанолу за наявності концентрованої хлористоводневої кислоти. При застосуванні даного методу реакція перебігає без ускладнень, з досить високими виходами, і сполуки 3 а-д мають вищий ступінь чистоти.

Отримані сульфаміди являють собою кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, білого (4 а-д) та світло-жовтого забарвлення (табл. 1), розчинні в етанолі, ДМФА та нерозчинні у воді. Структуру сполук підтверджено даними ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Результати досліджень на протимікробну активність

показали (табл. 3), що синтезовані сполуки (3 б-д) виявляють високу активність відносно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* та низьку чутливість до *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*. Винятком стала сполука 3-б, що не виявила активності відносно *Candida albicans*, а сполука 3-а не проявила активності до всіх запропонованих референс-штамів мікроорганізмів. Сполука 3-д виявила найбільшу активність відносно *Candida albicans*. На відміну від сполуки 3-а, сполука 4-а виявилась біологічно активною відносно *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*. Введення сульфамідамідної групи у С-6 положення призводить до підвищення анти-

Таблиця 2

Спектри ПМР сполук 3 а-д, 4 а-д

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.									
	Хіноліновий гетероцикл							Сульфамідамідний фрагмент		
	2-NH (1H, c)	5-H (KCCB J=1,8 Гц)	7-H	8-H	-SO ₂ NH ₂	3-H (1H, c)	4-CH ₃ (3H, c)	H _{аром.} (2H, д)	-SO ₂ NH- (1H, c)	R
3-а	9,97	8,32; 1H, д	7,97; 1H, дд, J ₁ =8,82; J ₂ =1,8	7,86, 1H, д, J=8,82	7,38, 2H, c	7,04	2,62	7,76; 8,13	*	-
3-б	9,99	8,31; 1H, д	7,97; 1H, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,85, 1H, д, J=8,8	7,38, 2H, c	7,04	2,61	7,74; 8,12	12,64	6,79, 1H, д, J=4,4 (=CH-S-) 7,23, 1H, д, J=4,4 (-N-CH=)
3-в	9,99	8,31; 1H, д	7,97; 1H, дд, J ₁ =8,83; J ₂ =1,8	7,87, 1H, д, J=8,83	7,38, 2H, c	7,04	2,61	7,75; 8,15	7,63	1,27; 3H, т, J=9,2 (-CH ₂ -CH ₃) 2,8; 2H, кв, J=2,2 (-CH ₂ -CH ₃)
3-г	9,99	8,29; 1H, д	8,06...7,96; 2H, м		7,38, 2H, c	7,03	2,61	7,93; 8,11	7,63	2,24; 6H, c (-CH ₃) ₂ 6,75; 1H, c (=CH-піримідинового гетероциклу)
3-д	11,11	8,31; 1H, д	8,01...7,84; 2H, м		7,4, 2H, c	7,38	2,73	7,72; 8,13	7,66	3,77; 6H, c (-CH ₃) ₂ 6,58; 1H, c (=CH-піримідинового гетероциклу)
4-а	-	8,47; 1H, c	8,18...7,96; 3H, м			7,6	2,62	7,26; 7,79	*	-
4-б	-	8,47; 1H, c	8,14...7,96; 3H, м			6,98	2,66	7,25; 7,64	11,04	6,23, 1H, д, J=4,4 (-CH=CH-) 6,76, 1H, д, J=4,4 (-CH=CH-)
4-в	-	8,48; 1H, c	8,14...7,98; 2H, м			7,6	2,67	7,26; 7,66	11,12	1,19; 3H, т, J=9,2 (-CH ₂ -CH ₃) 2,83; 2H, кв, J=7,7 (-CH ₂ -CH ₃)
4-г	-	8,45; 1H, c	8,18...7,96; 3H, м			7,6	2,62	7,27; 7,8	11,06	2,07, 6H, c (-CH ₃) ₂ 6,58, 1H, c (=CH-піримідинового гетероциклу)
4-д	-	8,47; 1H, c	8,18...7,97; 3H, м			7,58	2,63	7,31; 7,77	11,17	3,75, 6H, c (-CH ₃) ₂ 5,82, 1H, c, (=CH-піримідинового гетероциклу)

Примітки: * – сигнал SO₂NH₂-групи являє собою синглет з інтенсивністю 2H та хімічним зсувом 7,2 м.ч. (3-а) та 11,1 м.ч. (4-а); ** – H_{аром.} є спіновою системою AA'BB' та проявляється у вигляді 2 дублетів з KCCB 8,4 Гц для всіх сполук.

Таблиця 3

Антибактеріальна активність синтезованих сполук 3 а-д, 4 а-д

Сполука	Діаметри зон затримки росту, мм					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> 885/653
3 а	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
3 б	21,20,22	20,19,19	12,14,14	20,18,19	17,18,19	ріст
3 в	25,24,24	24,23,23	12,14,13	20,21,19	17,17,18	12, 12, 12
3 г	22,22,20	23,22,22	14,14,13	21,22,22	19,20,21	11,12,12
3 д	19,19,19	20,18,19	20,18,18	24,25,24	24,25,25	13,13,14
4 а	18,19,18	15,15,14	18,17,18	14,15,14	14,15,16	12, 13, 12
4 б	22,21,22	22,20,21	17,16,16	15,15,16	14,15,15	ріст
4 в	17,18,17	25,23,23	19,18,18	17,17,19	16,17,17	ріст
4 г	17,18,18	20,21,20	15,14,15	15,14,14	17,16,18	15,15,14
4 д	18,18,19	24,23,22	25,23,23	20,22,21	25,25,26	12,11,11
Сульфаніламід	27,28,28	28,27,26	23,22,23	22,22,23	30,33,32	12,12,11
Сульфаєтідол	30,32,32	30,29,28	24,25,24	23,24,24	30,32,32	12,12,12

мікробної активності сполук 4 а-д відносно *Pseudomonas aeruginosa*. Проте найбільш активними сполуками, що виявили протимікробну активність в одному діапазоні з препаратами порівняння сульфаніламідом і сульфаєтідолом, виявились сполуки 3-д, 4-д відносно *Pseudomonas aeruginosa*, 3-б, 3-в, 3-г, 3-д, 4-д – відносно *Proteus vulgaris*, лише 4-д виявились активними відносно *Bacillus subtilis* та 4 г-д – відносно *Candida albicans*.

Отже, введення сульфаніламідного фрагмента по С-6 положенню хінолінового циклу призводить до підвищення протимікробної активності сполук 4-метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамідів (4 а-д) у порівнянні з синтезованими сполуками 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамідами (3 а-д), що містять сульфаніламідний фрагмент по С-2 положенню, що, безперечно, може бути враховано для подальшого синтезу сполук з антимікробною активністю серед похідних сульфаніламідохінолінів.

Експериментальна частина

Спектри ¹H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамід (2). У суспензію 2,76 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (1) та 20 мл диметилформаміду пропускають сухий аміак до насичення реакційної суміші. Витримують протягом 2 год, додають воду, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід 2,18 г (85%).

2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамід (3 а). 2,57 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонаміда (2), 0,01 моль сульфаніламідів та 0,02 моль хлористоводневої кислоти кип'яють в 20 мл етанолу протягом 3 год під зворотним холодильником. Реакційну суміш розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід 4,42 г (87%).

Аналогічно синтезовано сполуки 3 б-д.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамід (4 а). 2,76 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду, 0,01 моль відповідного сульфаніламідів та 0,01 моль триетиламіну кип'яють у 30 мл етанолу протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу або диметилформаміду.

Аналогічно синтезовано сполуки 4 б-д.

Висновки

З метою пошуку нових протимікробних засобів серед похідних хінолін-6-сульфонамідів синтезовано ряд похідних 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамідів і 4-метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамідів, де в якості вихідної сполуки використано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид.

Для синтезованих сполук проведено мікробіологічний скринінг і вивчено вплив сульфамідного фрагмента на прояв протимікробної активності залежно від його розміщення в гетероциклі. Встановлено, що сполуки з сульфаніламідним фрагментом по С-6 положенню є активнішими відносно запропонованих референс-штамів у порівнянні зі сполуками, що містять сульфаніламідний фрагмент по С-2 положенню хінолінового циклу.

Список літератури

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / Машковский М.Д. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с.
2. *Landman D.* Activity of ACHN-490 Tested Alone and in Combination with Other Agents against *Pseudomonas*

aeruginosa / David Landman, Paul Kelly, Martin Bäcker [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55, №5. – P. 2463–2465.

3. *Донцова Д.О.* Сравнительная характеристика антимикробной активности жидких средств гигиены полости рта / Донцова Д.О., Рябоконт С.М., Осолодченко Т.П. // Меди-

- цина сьогодні і завтра. – 2009. – № 3–4. – С. 154–158.
4. Синтез біологічно активних речовин з протимікробна активністю в ряду 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів / І.С. Гриценко, Т.О. Олексієнко, В.О. Зубков, Т.О. Цапко // Вісник фармації. – 2011. – №2 (66). – С. 24–28.
 5. *Avetisyan A.A.* Synthesis of 6,8-substituted 4-(hydroxy-phenylamino)- and 4-(aminophenylamino)-2-methylquinolines / A.A. Avetisyan, I.L. Aleksanyan, L.P. Ambartsumyan // Russ. J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 43, №7. – С. 1048–1051.
 6. *Avetisyan A.A.* Synthesis and transformations of 2- and 4-(2-Methylquinolin-4-ylamino)benzoic acids and ethyl 4-(2-methylquinolin-4-ylamino)benzoates and their fluorescent properties / A.A. Avetisyan, I.L. Aleksanyan, L.P. Ambartsumyan // Russ. J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 43, №7. – С. 1052–1057.
 7. Пат. 6576644 США, МПК⁷ А 61 К 31/4706, С 07 D 215/42, С 07 D 215/44. Quinoline inhibitors cGMP phosphodiesterase / Bi Y., Yu G., Rotella D. P. [et al.]; Bristol-Myers Squibb Co. (USA). – № 09/933066; заявл. 20.08.2001; опубл. 10.01.2003.
 8. *Singh S.* A Study of Antibacterial Activity of Some Novel 8-Methoxy-4-methyl-quinoline Derivatives / Sheoraj Singh, Vikas Kumar, Ashok Kumar [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 31, №15. – P. 3605–3610.
 9. Пат. 2004/0259858 США, МПК⁷ С 07 D 417/04, С 07 D 413/04, С 07 D 43/04, С 07 D 41/04. Quinoline derivatives / Klug M. G., Matthey P., Mueller W. [et al.]; Hoffmann-La Roche (USA). – № 10/896445; заявл. 22.07.2004; опубл. 23.12.2004.
-

Відомості про авторів:

Олексієнко Т.О., аспірант каф. медичної хімії НФаУ.

Гриценко І.С., д. хім. н., професор, зав. каф. медичної хімії НФаУ.

Цапко Т.О., к. фарм. н., асистент каф. медичної хімії НФаУ.

Цапко Є.О., к. фарм. н., асистент каф. медичної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Олексієнко Тетяна Олександрівна. 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, каф. медичної хімії НФаУ.

Тел.: (050) 465 5588.

E-mail: tatiana_olex@ukr.net

Надійшла в редакцію 10.11.2011 р.



Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, К.В. Александрова

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. I. 1-бензил-8-амінотеоброміни

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: теобромін, синтез, ПМР-спектроскопія, біологічна дія.

Ключевые слова: теобромин, синтез, ПМР-спектроскопия, биологическая активность.

Key words: theobromine, synthesis, NMR-spectroscopy, biological activity.

Розроблено прості лабораторні методи синтезу 8-аміно-1-бензилтеобромінів – потенційних біологічно активних речовин. Вивчено їх ПМР-спектроскопічні характеристики й антиоксидантну активність.

Разработаны простые лабораторные методы синтеза 8-амино-1-бензилтеоброминов – потенциальных биологически активных соединений. Изучены их ПМР-спектроскопические характеристики и антиоксидантная активность.

A simple laboratory methods of synthesis for 8-amino-1-benzyltheobromines – potential biologically active compounds were developed. Their NMR-spectroscopic characteristics and antioxidant activity were studied.

Добре відомо, що процеси вільнорадикального окислення відіграють важливу роль у метаболізмі клітин. Це пов'язано з 2 основними моментами: з одного боку, реакції вільнорадикального окислення (ВРО) є необхідним етапом різних метаболічних процесів, з іншого, підвищена інтенсивність ВРО у багатьох випадках є або наслідком, або причиною тих чи інших патологічних змін у клітинах і тканинах. Вільні радикали й особливо активні форми кисню надзвичайно реакційно здатні, оскільки мають у складі атоми кисню з додатковими неспареними електронами. Вони досить легко реагують з ліпідами, білками, нуклеїновими кислотами та вуглеводами. Це викликає пошкодження біополімерів, клітинних мембран і призводить до порушень метаболізму та структурної організації клітини.

В арсенал сучасних антиоксидантів входять як природні сполуки (α -токоферолу ацетат, убінон), так і синтетичні препарати (дибунол, емоксипін, мексидол) [1].

Усі зазначені препарати виявляють ряд побічних ефектів: вони є індукторами гіперчутливості I типу за Gell-Coombs, викликають диспепсичний синдром (нудота, блювота, діарея), порушують нервову регуляцію (збудження). Антиоксидантні препарати мають ряд протипоказань (вагітність, порушення функції нирок, рак сечового міхура). α -Токоферол та убінон нестійкі при тривалому зберіганні.

Отже, створення нових сучасних препаратів, що мають антиоксидантні властивості, є актуальним і перспективним напрямком.

Раніше показано перспективність пошуку антиоксидантів серед похідних теоброміну [2–6].

Мета роботи

Розробка простих лабораторних методів синтезу 8-аміно-1-бензилтеобромінів і вивчення антиоксидантної активності синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі ElementarVarioLcube, ПМР-спектри

знято на спектрометрі BrukerSF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆ або ДМСО-*d*₆ + CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС).

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Синтез 8-аміно-1-бензилтеобромінів (3–10)

Суміш 0,07 моль 1-бензил-8-бромотеоброміну (1, 2), 0,03 моль відповідного аміну, 40 мл 2-етоксіетанолу кип'ятять 4 години, охолоджують, додають 150 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, водним пропанолом-2 і кристалізують з водного етанолу (3–6) чи водного пропанолу-2 (7–10).

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS і DRAGON.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окислення [7,8]. У якості субстрату використано суспензію яєчних ліпопротеїнів (СЯЛ). СЯЛ готується шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (рН 7,4). До суспензії додають досліджувані сполуки в концентрації 10⁻³, 10⁻⁵, 10⁻⁷ моль/л. Реакцію вільнорадикального окислення ініціюють додаванням 25 мМ розчину FeSO₄·7H₂O. Суміш інкубують 60 хвилин при 37°C. Реакцію зупиняють 50% розчином трихлороцтової кислоти з трилоном Б. Після центрифугування протягом 30 хвилин до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додають надосадову рідину і кип'ятять на водяній бані протягом 60 хвилин. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК вилучають додаванням *n*-бутанолу. Методом спектрофотометрії визначають концентрацію малонового діальдегіду, що свідчить про інтенсивність процесів вільнорадикального окислення. Антиоксидантну активність (у відсотках) визначали за формулою:

$$AOA = (C_{K1} - C_0 / C_{K1} - C_{K2}) \cdot 100\%$$

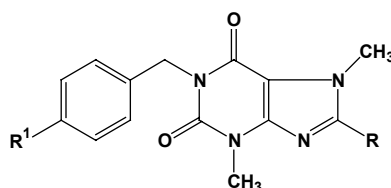
де C_{K1}, C_{K2} – вміст ТБК-реактантів у контрольних пробах, моль/л;

C₀ – вміст ТБК-реактантів у дослідній пробі, моль/л.

Дані з АОА похідних 8-амінозаміщених 1-бензилтеобромінів наведено в таблиці 4.

Таблиця 1

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-амінопохідних 1-R-бензилтеоброміну (3-10)



Сполука	R ¹	R	δ-шкала, м.ч.						
			CH _{аром}	C ⁸ NH (т, 1H)	N ¹ CH ₂ (с, 2H)	N ⁷ CH ₃ (с, 3H)	N ³ CH ₃ (с, 3H)	NCH ₂	Інші сигнали
3	H	NH(CH ₂) ₃ OH	7,29–7,25 (м, 5H)	7,03	5,02	3,56	3,35	3,49 (кв, 2H)	4,53 (т, 1H); 3,39 (кв, 2H); 1,74 (кв, 2H)
4	H	NHCH ₂ CH(OH)CH ₃	7,29–7,22 (м, 5H)	7,05	5,01	3,58	3,35	3,27–3,24 (м, 2H)	4,80 (д, 1H); 3,80–3,60 (м, 1H); 1,09 (д, 3H)
5	H	NH(CH ₂) ₃ OCH ₃	7,29–7,20 (м, 5H)	7,05	5,01	3,56	3,35	3,45–3,30 (м, 4H) + OCH ₂	3,24 (с, 3H); 1,82 (кв, 2H)
6	H	NH(CH ₂) ₃ OCH(CH ₃) ₂	7,29–7,20 (м, 5H)	7,02	5,01	3,56	3,35	3,45–3,30 (м, 4H)	3,53 (м, 1H); 1,79 (кв, 2H); 1,08 (д, 6H)
7	Cl	NH(CH ₂) ₃ OH	7,33–7,23 (кв, 4H)	6,91	4,96	3,56	3,38	3,50–3,48 (м, 4H) + OCH ₂	4,36 (т, 1H); 1,73–1,70 (м, 2H)
8	Cl	NHCH ₂ CH(OH)CH ₃	7,33–7,23 (кв, 4H)	6,86	4,96	3,59	3,34	3,32–3,28 (м, 2H)	4,61 (д, 1H); 3,82 (м, 1H) 1,09 (д, 3H)
9	Cl	NH(CH ₂) ₃ OCH ₃	7,33–7,23 (кв, 4H)	6,91	4,96	3,57	3,35	3,45 (м, 4H) + OCH ₂	3,27 (с, 3H); 1,8 (м, 2H)
10	Cl	NH(CH ₂) ₃ OCH(CH ₃) ₂	7,33–7,23 (кв, 4H)	6,90	4,96	3,56	3,35	3,43–3,35 (м, 4H) + OCH ₂	3,53 (м, 1H); 1,77 (кв, 2H); 1,10 (д, 6H)

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (3–10)

Сполука	T _{плавл} ¹ , °C	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
		C	H	N		C	H	N	
3	196-197	59,78	6,48	20,10	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₃	59,46	6,16	20,40	46
4	197-198	59,49	6,13	20,43	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₃	59,46	6,16	20,40	40
5	172-174	60,32	6,75	19,85	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₃	60,49	6,49	19,59	75
6	153-154	62,52	6,86	18,48	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₃	62,32	7,06	18,18	88
7	154-156	54,10	5,40	18,49	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	54,04	5,34	18,54	26
8	168-169	53,98	5,38	18,58	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	54,04	5,34	18,54	34
9	177-178	55,45	5,38	17,95	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₅ O ₃	55,17	5,66	17,87	71
10	133-134	57,15	6,30	16,53	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₃	57,21	6,24	16,68	49

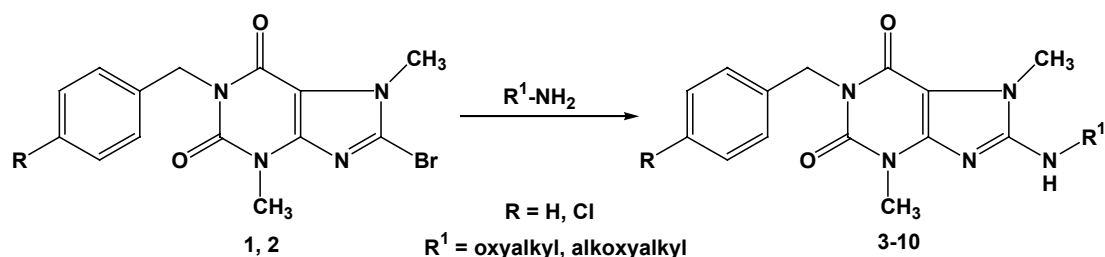
Результати та їх обговорення

Взаємодією 1-бензил-8-бромтеобромінів (1, 2) [5,9] з первинними амінами в середовищі 2-етоксиганолу отримано ряд неописаних раніше 8-N-оксіалкіл(3, 4, 7, 8)- та 8-N-алкоксіалкіл(5, 6, 9, 10)-1-бензилтеоброміни (схема 1).

Будову синтезованих сполук однозначно доведено даними ПМР-спектроскопії (табл. 1). Так, у ПМР-спектрах отриманих сполук 3–6 реєструють сигнали ароматичних протонів у вигляді мультиплетів (R=H) в

інтервалі 7,29–7,20 м.ч. та кватетів (R=Cl) при 7,33–7,23 м.ч. (7–10) відповідної інтенсивності, метиленові протони бензильного залишку в положенні 1 резонують у вигляді інтенсивних синглетів при 5,02–4,96 м.ч. Наявність N⁷- та N³-метильних груп у молекулі ксантину підтверджується сигналами в ділянці 3,59–3,56 м.ч. та 3,38–3,34 м.ч. відповідно у вигляді інтенсивних синглетів. Форма, розташування та інтенсивність сигналів протонів залишків амінів у положенні 8 повністю відповідає їх будові.

Попередньо здійснено розрахунки властивостей син-



тезованих сполук на відповідність «правилам п'яти» Ліпінські [10], адже сполуки з поганою проникністю вважають малоперспективними. Встановлено, що всі отримані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти», тобто індекс Ліпінські для всіх речовин дорівнює 0 (табл. 3). Надалі використано фільтр Гхоша [11]. Як видно з наведених у таблиці 3 даних, значення полярної поверхні (*PolarSurfaceArea*) та молекулярної рефракції не перевищують 140 \AA^2 та $130 \text{ м}^3/\text{моль}$ відповідно, а отже сполуки відповідають критеріям Гхоша.

Аналізуючи показники антиоксидантної дії синтезованих сполук (табл. 4), можна сказати, що сполукою-лідером є 1-*n*-хлоробензил-8- γ -метоксипропіламінотеобромін (9), який за даним параметром

активніший за еталони порівняння (тіотріазолін, аскорбінова кислота). Аналог сполуки 9 – 1-бензил-8- γ -метоксипропіламінотеобромін (5) – суттєво поступається за показниками зазначеної активності. З введенням додаткової метильної групи в γ -положення метоксипропіламінового залишку АОА 1-бензилпохідного (6) майже не відрізняється від такої 1-*n*-хлоробензилпохідного (10) в усіх концентраціях. Але, порівнюючи 1-бензил-8- γ -*i*-пропоксипропіламінотеобромінів (6, 10) з 1-*n*-хлоробензил-8- γ -метоксипропіламінотеоброміном (9), видно, що в концентраціях 10^{-5} і 10^{-7} моль/л АОА суттєво знижується.

Як свідчать дані таблиці 4, заміна γ -гідроксипропільного

Таблиця 3

Значення молекулярних дескрипторів синтезованих сполук (3–10)

Сполука	М, Да	Кількість			LogP	TPSA, A^2	Молекулярна рефракція, $\text{м}^3/\text{моль}$
		Атомів	Донорів Н ⁺	Акцепторів Н ⁺			
3	343	46	2	7	1,50±0,32	94,08	94,771
4	343	46	2	7	1,43±0,38	94,08	94,324
5	357	49	1	7	1,86±0,34	83,08	99,522
6	385	55	1	7	2,62±0,29	83,08	108,688
7	378	46	2	7	2,10±0,30	94,08	99,576
8	378	46	2	7	2,03±0,35	94,08	99,128
9	395	49	1	7	2,49±0,32	83,08	104,327
10	420	55	1	7	3,24±0,28	83,08	113,493

Таблиця 4

Антиоксидантна активність 8-амінопохідних 1-*R*-бензилтеоброміну (3–10)

Сполука	С, моль/л	АОА, %	Сполука	С, моль/л	АОА, %
3	10^{-3}	30,56	7	10^{-3}	-85,00
	10^{-5}	30,56		10^{-5}	-112,50
	10^{-7}	39,85		10^{-7}	-72,50
4	10^{-3}	28,93	8	10^{-3}	-102,50
	10^{-5}	18,78		10^{-5}	-166,25
	10^{-7}	28,93		10^{-7}	-163,50
5	10^{-3}	21,30	9	10^{-3}	84,89
	10^{-5}	16,67		10^{-5}	60,44
	10^{-7}	12,04		10^{-7}	61,78
6	10^{-3}	64,47	10	10^{-3}	71,56
	10^{-5}	23,86		10^{-5}	21,78
	10^{-7}	28,93		10^{-7}	24,00
Тіотріазолін	10^{-3}	33,90	Аскорбінова кислота	10^{-3}	60,87
	10^{-5}	22,60		10^{-5}	39,13
	10^{-7}	7,63		10^{-7}	76,09

залишку (3,7) на β -гідроксипропільний (4,8) призводить до зниження показників АОА. Причому у випадку з 1-*n*-хлоробензилтеобромінами погіршення антиоксидантних властивостей є більш вираженим. Порівнюючи АОА 1-бензил(3, 4)- та 1-*n*-хлоробензилтеобромініл-8-аміноспиртів (7, 8), видно, що введення атому хлору в пара-положення бензильного радикалу призводить до вияву прооксидантних властивостей.

Аналізуючи отримані дані та результати попередніх досліджень [6], можна зазначити, що введення γ -гідроксипропіламіну у положення 8 молекули 1-бензилтеоброміну не призводить до збільшення показників АОА відносно аскорбінової кислоти, а введення метильної групи в пара-положення бензильного залишку призводить до зниження активності. Заміна метильної

групи на атом хлору призводить до вияву прооксидантних властивостей. Для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження. Робота в даному напрямку триває.

Висновки

Розроблено доступні лабораторні методи синтезу 8-аміно-1-бензилтеобромінів, будову яких доведено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії.

Для прогнозування властивостей отриманих речовин використано методи молекулярного моделювання.

Вивчено антиоксидантну дію синтезованих сполук, встановлено пріоритети для подальшого пошуку біологічно активних сполук.

Список літератури

1. *Машковський М.Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковський. – М.: ООО «Из-во Новая Волна», 2005. – с. 729–734.
2. Пат. № 18713 Україна, МПК C07D 473/00. 1-*n*-Метилбензил-8-*m*-метоксибензиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Р.В. Жмурін, І.Ф. Беленічев – №u200605854; заявл. 29.05.06; опубл. 15.11.06, Бюл. №11.
3. Пат. № 21412 Україна, МПК C07D 473/00. 1-*n*-Хлорбензил-8-(піридиніл-3')метиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Р.В. Жмурін, І.Ф. Беленічев, Г.М. Милосердова – № u200610204; заявл. 25.09.06; опубл. 15.03.07, Бюл. №3.
4. Пат. № 38873 Україна, МПК C07D 473/00. 8-*N*-(фурил-2) метиламіно-1-*n*-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, Н.В. Крісанова – № u200809552; заявл. 21.07.08; опубл. 26.01.09, Бюл. №2.
5. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Б.Б. Самура та ін. // Запороз. мед. журн. – 2006. – №3 (36). – С. 142–146.
6. Синтез та вивчення антиоксидантної активності 8-*R*-аміно-1-бензилтеобромінів / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, К.В. Александрова, Н.В. Крісанова, О.О. Мартинюк // Вісник фармації. – 2009. – №1 (57). – С. 3–6.
7. Pat. 5726063 USA, G01N 33/52. Method of colorimetric analysis of malonicdialdehydes and 4-hydroxy-2-enaldehydes as indexes of lipid peroxidation, kits for use in said method and their preparation / D. Gerard-Monnier, I. Erdelmeir, J. Chaudiere, J. Yadan. – appl. №702197, date of patent Mar. 10, 1998.
8. *Беленічев І.Ф.* Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах invitro: Метод. рекомендації / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, С.І. Коваленко. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
9. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-*S*-заміщених 1-*n*-хлоробензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва та ін. // Запороз. мед. журн. – 2007. – №6 (45). – С. 125–128.
10. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Ch.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // Adv. DrugDel. Rev. – 2001. – №46. – P. 3–26.
11. *Ghose A.K.* A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. Wendoloski // J. Comb. Chem. – 1999. – №1. – P. 55–68.

Відомості про авторів:

Іванченко Д.Г., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Адреса для листування:

Іванченко Дмитро Григорович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики.

Тел.: (0612) 34 24 42.

E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru

Надійшла в редакцію 1.12.2011 р.



Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, І.О. Погачов

Спектрофотометричне визначення німодипіну у м'яких лікарських формах

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

спектрофотометрія, німодипін,
лікарські форми,
кількісне визначення.

Ключевые слова:

спектрофотометрия, нимодипин,
лекарственные формы,
количественное определение.

Key words: spectrophotometry,
nimodipine, pharmaceutical
formulations, quantitative
determination.

Розроблено нову спектрофотометричну методику кількісного визначення німодипіну у м'яких лікарських формах – супозиторіях і назальному гелі, що базується на вимірюванні абсорбції етанольного розчину препарату при 359 нм. Методика відповідає вимогам ДФУ за такими валідаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

Разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения нимодипина в мягких лекарственных формах – супозиториях и назальном геле, которая основана на измерении абсорбции этанольного раствора препарата при 359 нм. Методика соответствует требованиям ГФУ по таким валідационным характеристикам, как специфичность, линейность, точность, правильность и робастность.

A new spectrophotometric method for the quantitative determination of nimodipine in pharmaceutical formulations is developed. This method is based on measurement of ethanolic nimodipine solutions absorption at 359 nm. The proposed method is valid according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopeia.

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки та практики ринок лікарських препаратів невинно розширюється. Завдяки останнім дослідженням в галузі медицини та фармації з'являються нові лікарські форми, що знаходять широке використання в клінічній практиці і, більш того, розробляються спеціально у зв'язку з тією чи іншою клінічною потребою. Особливу увагу тут треба приділити препаратам для лікування серцево-судинних захворювань, як найбільш поширених серед населення. Пацієнти з цією групою захворювань активно застосовують німодипін. Також постійно ведеться пошук і розробка нових лікарських форм німодипіну для раціональнішої та ефективнішої терапії. Тому розробка нових точних і чутливих методів кількісного визначення даної речовини у складі нових лікарських форм є безпосередньою необхідністю на етапі забезпечення належного контролю якості ліків.

Спеціалізована література надає інформацію про досить обмежену кількість методів визначення німодипіну у складі фармацевтичних препаратів. Так, Британська фармакопея [1] рекомендує рідинну хроматографію як спосіб кількісного аналізу цієї речовини у таблетках та інфузійному розчині. Крім цього, описано метод, що базується на використанні високоефективної рідинної хроматографії для аналізу вмісту німодипіну у таблетках [2]. Хроматографічні методи, попри високу точність і чутливість, є дорогими та малодоступними для рутинного контролю. Якщо говорити про дешевші та не менш надійні спектрометричні методи, для аналізу препаратів німодипіну застосовували лише Раман-спектроскопію [3] та спектрофлуориметрію [4]. Даних щодо кількісного визначення даної речовини у складі м'яких лікарських форм – супозиторіїв, гелів і мазей – не виявлено.

Отже, досліджено спектрофотометричне визначення німодипіну за власним поглинанням в ультрафіолетовій ділянці спектра, що раніше застосовано для встановлення його кількісного вмісту в субстанції [5].

Мета роботи

Розробка методики кількісного визначення німодипіну бесилату у складі м'яких лікарських форм (супозиторіїв і назального гелю) із застосуванням спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра та проведення її валідації згідно ДФУ [6,7].

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання

Об'єктами дослідження були супозиторії з 0,050 німодипіну та 5% назальний гель німодипіну. Зазначені лікарські форми готували екстемпорально за прописом, запропонованим вітчизняними вченими [8,9].

У якості розчинника застосовували етанол. У якості стандарту використовували РСЗ німодипіну.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

Методика кількісного визначення німодипіну в супозиторіях

Супозиторій розчиняли у склянці в 50 мл етанолу при 60°C протягом 30 хв, розчин охолоджували і фільтрували у мірну колбу ємністю 100 мл. Склянку ополіскували двома порціями того ж розчинника по 10 мл, які теж переносили на фільтр, такою ж кількістю етанолу фільтр двічі промивали, потім доводили ним же до позначки. 2 мл отриманого розчину переносили в мірну колбу ємністю 25 мл, доводили до позначки етанолом і вимірювали абсорбцію при довжині хвилі 359 нм на фоні розчинника. Паралельно проводили визначення з 2 мл 0,045% розчину порівняння німодипіну, який готували шляхом розчинення в етанолі точної наважки РСЗ німодипіну. Розрахунок вмісту діючої речовини у проводили за типовою формулою.

Методика кількісного визначення німодипіну в 5% назальному гелі

Точну наважку гелю (0,15–0,03) розчиняли у склянці в 10 мл етанолу при 60°C протягом 30 хв, розчин охолоджували і фільтрували у мірну колбу ємністю 25 мл,

склянку двічі промивали 5 мл етанолу, що теж перенесли на фільтр, фільтр додатково промивали 5 мл того ж розчинника двічі, доводили етанолом до позначки. 2 мл отриманого розчину перенесли в мірну колбу ємністю 25 мл й аналізували за такою ж методикою. Розрахунок вмісту діючої речовини у відсотках проводили за типовою формулою.

Результати та їх обговорення

Валідація аналітичної методики

ДФУ зазначає необхідність проведення процедури валідації для методик, включених в аналітичну нормативну документацію. Такі основні валідаційні характеристики, як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність встановлено для розробленої методики згідно стандартизованої процедури валідації методом стандарту [6,7].

Специфічність

Вивчено вплив допоміжних речовин (табл. 1), що входять до складу обох досліджуваних лікарських форм, на результати кількісного визначення німодипіну. Для цього вимірювали спектри поглинання розчинів допоміжних речовин в етанолі в концентраціях, що перевищували номінальний вміст німодипіну в 10 разів. Отримані значення оптичної густини при 359 нм не перевищували абсолютну похибку пристрою – 0,02 умовні одиниці оптичної густини (рис. 1).

Таблиця 1

Склад допоміжних речовин у супозиторіях з німодипіном 0,050 та 5% гелю з німодипіном

Допоміжні речовини	Гель з німодипіном 5%	Супозиторії з німодипіном 0,05
	Кількість, г	
Na - КМЦ	2,00	–
ПЕО-400	15,0	–
Гліцерин	5,00	–
Твін-80	1,00	–
Моногліцериди дистильовані	–	0,0320
Суміш ПЕО 1500 і 400 – 1:9	–	до 3,20
Вода очищена	До 100,0	–

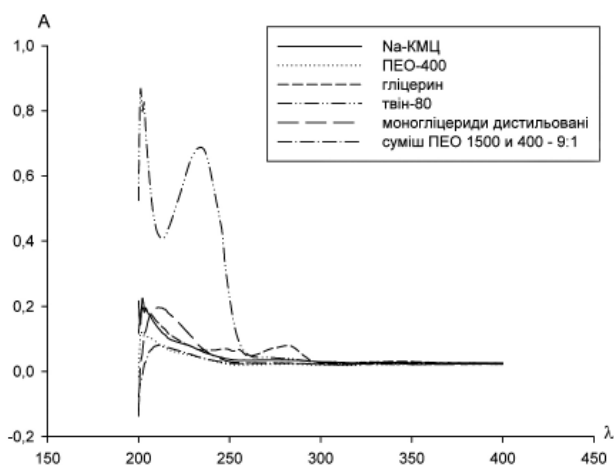


Рис. 1. Спектри поглинання етанольних розчинів допоміжних речовин.

Отже, допоміжні речовини, навіть у концентраціях, що вдесятеро перевищують концентрацію досліджуваної речовини, не впливатимуть на результати аналізу.

Лінійність

Лінійність визначали у межах 80–120% для супозиторіїв та 70–130% для гелю від номінальної концентрації німодипіну. Для цього проводили визначення німодипіну в 6 наважках згідно методики кількісного визначення німодипіну в 5% назальному гелі. У випадку супозиторіїв готували розчин супозиторію в етанолі в колбі ємністю 100 мл відповідно методики кількісного визначення німодипіну в супозиторіях, який у подальшому використовували для отримання 6 розведень. Вимірювали оптичну густину отриманих розчинів при аналітичній довжині хвилі та будували графіки залежності абсорбції від концентрації німодипіну (рис. 2, 3).

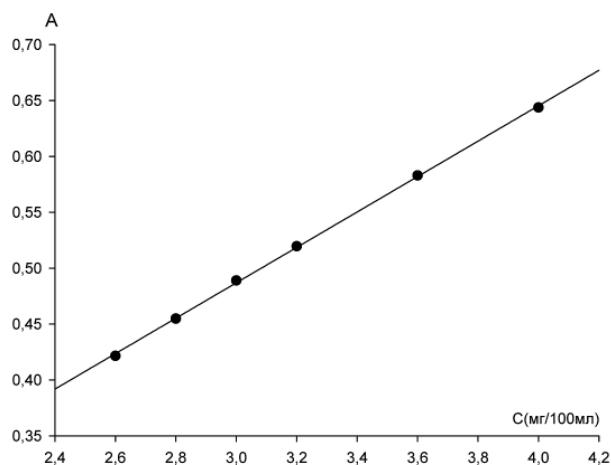


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації німодипіну для супозиторіїв.

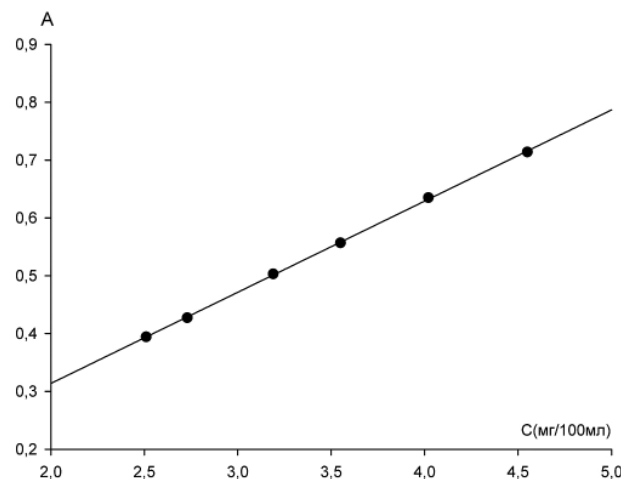


Рис. 3. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації німодипіну для гелю.

Як видно з табл. 2, в обох випадках виконуються усі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується для обох лікарських форм у зазначених діапазонах концентрацій.

Таблиця 2

Основні характеристики лінійної залежності для лікарських форм з німодипіном

Величина	Значення	Критерії (для допусків 90–110%, число точок 6)	Висновок
Супозиторії з німодипіном 0,05			
$b \pm (s_b)$	0,1584±(0,0015)	-	-
$a \pm (s_a)$	0,0116±(0,0050)	$a \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0107$	відповідає
$S_{x,0}$	0,3551	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 1,50$	відповідає
r	0,9998	$\geq 0,997$	відповідає
Гель з німодипіном 5%			
$b \pm (s_b)$	0,1577±(0,0012)	-	-
$a \pm (s_a)$	-0,0016±(0,0042)	$ a \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0089$	відповідає
$S_{x,0}$	0,3916	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 0,3616$	відповідає
r	0,9998	$\geq 0,997$	відповідає

Таблиця 3

Визначення прецизійності та правильності результатів кількісного визначення німодипіну в лікарських формах

Лікарська форма	\bar{X} , %	RSD, %	Δ_x	$ 100 - \bar{X} $	Δ_x	Δ_{As} , %
Супозиторії з німодипіном 0,050	99,73	0,9244	1,71	0,270	0,710	3,20
Гель з німодипіном 5%	99,44	1,352	2,50	0,560	1,03	3,20

Прецизійність і правильність

Прецизійність і правильність методики визначали одночасно для кожної лікарської форми. У випадку кожної лікарської форми проводили 9 паралельних визначень (3 наважки, 3 повтори), за результатами розраховували метрологічні характеристики (табл. 3). У всіх випадках однібічний довірчий інтервал Δx не перевищував максимально допустимого невизначеність аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності. Результати визначень є правильними, якщо вони не обтяжені значущою систематичною похибкою, тобто справжнє значення величини, що визначається, потрапляє у встановлений довірчий інтервал. Отже, запропонована методика є правильною, оскільки, як видно з табл. 3, відхилення \bar{X} від 100% у всіх 3 випадках не перевищує свій довірчий інтервал.

Для перевірки робастності методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі. Випробований розчин і розчин порівняння є стійкими протягом щонайменше доби.

Висновки

Розроблено високочутливу, економічну та експресну спектрофотометричну методику кількісного визначення німодипіну бесилату у м'яких лікарських формах – супозиторіях і назальному гелі, для якої проведено процедуру валідації методом стандарту. Встановлено, що ця методика відповідає вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками, зокрема специфічністю, лінійністю, прецизійністю, правильністю та робастністю.

Список літератури

- British Pharmacopoeia. – Her Majesty's Stationery Office. – London, 2009.
- Barmplexis P. Developing and optimizing a validated isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography separation of nimodipine and impurities in tablets using experimental design methodology / Barmplexis P., Kanaze F. I., Georarakis E. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2009. – Vol. 49, №5. – P. 1192–1202.
- Detecting and identifying the complexation of nimodipine with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin present in tablets by Raman spectroscopy / Yang X., Ke W., Zi P. et al. // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97, №7. P. 2702–2719.
- Spectrofluorometric determination of nimodipine in dosage forms and human urine / Belal F., Al-Majed A. A., Julkhuf S., Khalil N. Y. // Pharmazie. – 2003. – Vol. 58, №12. – P. 874–876.
- Бурлака Ю.В. Розробка та валідація методики кількісного визначення німодипіну в субстанції / Бурлака Ю.В., Тарханова О.О., Васюк С.О., Гладішев В.В. // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 52–54.
- Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 58–68.
- Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – С. 85–101.
- Рогачов І.О. Виготовлення гелю ендоназального з німодипіном в умовах аптеки / І.О. Рогачов, І.Л. Кечин, В.В. Гладішев // Інформ. лист МОЗ України. – 2007. – Вип. 19 «Фармація», №149-2007. – 4 с.
- Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиторий / И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №3. – С. 74–77.

Відомості про авторів:

Монайкіна Ю.В., асистент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Тарханова О.О., к. фарм. н., асистент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Васюк С.О., д. фарм. н., професор каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Рогачов І.О., ст. викладач каф. медицини катастроф і військової медицини ЗДМУ.

Адреса для листування:

Монайкіна Юлія Віталіївна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. аналітичної хімії ЗДМУ. Тел.: (0612) 34 21 81.

Надійшла в редакцію 5.12.2011 р.



Т.І. Чабан, В.В. Огурцов, І.Г. Чабан, О.В. Кленіна, І.О. Нектегаєв

Синтез і вивчення гепатопротекторної активності деяких тіазоло[4,5-*b*]піридинів

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова:

5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он, 3-*N*-заміщені тіазоло[4,5-*b*]піридини, реакція азосполучення, гепатопротекторна активність.

Ключевые слова:

5,7-диметил-3*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-он, 3-*N*-замещенные тиазоло[4,5-*b*]пиридины, реакция азосочетания, гепатопротекторная активность.

Key words:

5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one, 3-*N*-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridines, azo-combination reaction, hepatoprotective activity.

Взаємодією 4-імінотіазолідону з ацетилацетоном отримано 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он, який вивчали в реакціях ціаноетилювання за положенням 3 та азосполучення за положенням 6, а його 6-фенілазопохідне – у реакції *N*-алкілювання, що дозволило отримати серію похідних зазначеної гетероциклічної системи для фармакологічного скринінгу. Вперше ідентифіковано гепатопротекторний ефект отриманих речовин, що дає можливість встановлення деяких закономірностей «структура – активність» серед похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину.

Взаимодействием 4-иминотиазолидона-2 с ацетилацетоном получен 5,7-диметил-3*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-он, который изучали в реакциях цианэтилирования по положению 3 и азосочетания по положению 6, а его 6-фенилазопроизводное – в реакции *N*-алкилирования, что позволило получить серию производных указанной гетероциклической системы для фармакологического скрининга. Впервые идентифицирован гепатопротекторный эффект полученных веществ, что дает возможность установить некоторые закономерности зависимости «структура – активность» среди производных тиазоло[4,5-*b*]пиридина.

5,7-Dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one was obtained by 4-iminothiazolidone-2 treatment with acetylacetone. Its position 3 cyanoethylation and position 6 azo-combination reactions were proceeded. The 6-phenylazoderivative was than involved into *N*-alkylation reaction which yielded a series of the above-mentioned heterocyclic system derivatives for further pharmacological screening. The novel compounds were evaluated for hepatoprotective effect allowed to arise some regularities of the structure-activity relationship for thiazolo[4,5-*b*]pyridine derivatives.

Підвищений інтерес до похідних тіазолідину як потенційних біологічно активних речовин привертає дедалі більше уваги дослідників протягом останніх років [1–3]. Однією з маловивчених і важкодоступних груп зазначеного класу сполук є тіазоло[4,5-*b*]піридини. Слід зазначити, що тіазоло[4,5-*b*]піридинова система має ізостеричну будову з відомими основами типу пурину, що є теоретичним підґрунтям пошуку біологічно активних речовин серед зазначеного класу сполук. Зокрема, серед цього типу сполук виявлено речовини, що характеризуються антиексудативною [4,5] та фунгіцидною [6] активністю, є агоністами *H3*-гістамінових рецепторів [7], антагоністами метаботропних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [8], речовинами з високою інгібуючою активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [9] та ряду інших ферментів [10,11].

Серед небагатьох відомих на сьогодні синтетичних підходів до побудови тіазоло[4,5-*b*]піридинової системи заслуговує уваги спосіб, що ґрунтується на використанні як вихідної речовини 4-імінотіазолідону-2 [12], здатної за рахунок *N,C*-бінуклеофільних властивостей [3+3]-циклоконденсуватись з діелектрофільними реагентами, зокрема, 1,3-дикарбонільними сполуками з утворенням зазначеної гетероциклічної системи [13,14].

Мета роботи

Структурна модифікація 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (1) за положеннями 3 і 6, для фармакологічного скринінгу на гепатопротекторну активність.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна хімічна частина

Спектри ¹H ЯМР синтезованих сполук знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО-*D*₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають розрахованим (±0,3%).

5,7-диметил-3*H*-тіазоло-[4,5-*b*]піридин-2-он (1). Розчиняють 2,5 г (109 ммоль) натрію в 125 мл абсолютного метанолу і до отриманого розчину за 20°C додають 6,8 г (50 ммоль) 4-імінотіазолідону-2 і 8 мл ацетилацетону. Суміш залишають на 5 діб, перемішуючи на магнітній мішалці. Потім підкислюють оцтовою кислотою до рН~5, розбавляють п'ятикратно водою, осад фільтрують, промивають водою і висушують. Після перекристалізації з етанолу – білий кристалічний порошок, добре розчинний в ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот, погано в інших органічних розчинниках. Вихід – 74%, Т.топл. – 277°C. Знайдено, %: С 53,02; Н 4,49; N 15,44. С₈H₈N₂OS. Обчислено, %: С 53,31; Н 4,47; N 15,54. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,27 (с, 3H, CH₃), 2,40 (с, 3H, CH₃), 6,91 (с, 1H, Py), 12,44 (с, 1H, NH).

3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (2). До 0,01 моль 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають 5 год в колбі зі зворотним холодильником. Кристалічний осад, отриманий осадженням за

допомогою суміші петролейний ефір-вода (3:1). Після перекристалізації з етанолу – білий порошок розчинний в етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті. Вихід – 67%, Т.топл. – 99–100°C. Знайдено, %: С 56,02; Н 4,89; N 18,24. $C_{11}H_{11}N_3OS$. Обчислено, %: С 56,63; Н 4,75; N 18,01. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,33 (с, 3Н, CH_3), 2,48 (с, 3Н, CH_3), 3,06 (т, 2Н, CH_2), 4,23 (т, 2Н, CH_2), 7,04 (с, 1Н, Ру).

*3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-3-іл)-пропіонова кислота (3)*. У круглодонну колбу вносять 0,01 моль 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-3-іл)-пропіонітрилу, 30 мл оцтової кислоти і 15 мл хлоридної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 год, осаджують водою. Відфільтрований через 24 години твердий осад обробляють толуолом. Після перекристалізації з етанолу – білий порошок розчинний у етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті. Вихід – 60%, Т.топл. – 103–104°C (етанол). Знайдено, %: С 52,02; Н 4,69; N 11,35. $C_{11}H_{12}N_2O_3S$. Обчислено, %: С 52,37; Н 4,79; N 11,10. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,31 (с, 3Н, CH_3), 2,47 (с, 3Н, CH_3), 2,69 (т, 2Н, CH_2), 4,17 (т, 2Н, CH_2), 7,01 (с, 1Н, Ру), 12,47 (с, 1Н, COOH).

*5,7-Диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-2-он (4)*. Отримують аналогічно до умов одержання сполуки 1, виходячи з 4-імінотіазолідону-2 та α -фенілазоацетилацетону. Вихід – 86%. Т.топл. – 258–259°C (толуол). Знайдено, %: N 19,77; S 11,41. $C_{14}H_{12}N_4OS$. Обчислено, %: N 19,70; S 11,28. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,42 (с, 3Н, CH_3), 2,61 (с, 3Н, CH_3), 7,61 (д, 3Н, Ph), 7,87 (д, 2Н, Ph), 12,77 (с, 1Н, NH).

*Калійна сіль 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-2-ону (5)*. 0,03 моль сполуки 4 вносять у розчин, приготований з 50 мл води і 0,03 моль калію гідроксиду. Суміш нагрівають до повного розчинення. Отриманий розчин упарюють досуха. Залишок висушують за 100°C. Вихід кількісний. Після перекристалізації з води – цегляно-червоний кристалічний порошок, розчинний у воді та спиртах; малорозчинний в органічних розчинниках. Вихід – 97%. Т.топл. > 300. Знайдено, %: N 17,5; S 10,03. $C_{14}H_{11}N_4OSK$. Обчислено, %: N 17,38; S 9,94. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,48 (с, 3Н, CH_3), 2,64 (с, 3Н, CH_3), 7,43 (т, 1Н, Ph), 7,53 (т, 2Н, Ph), 7,75 (д, 2Н, Ph).

*Загальна методика синтезу 3-*N*-заміщених 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-2-ону*. До розчину, отриманого при нагріванні 0,009 моль сполуки 5 у 12 мл ДМФА, додають 0,009 моль відповідного алкілюючого агента. Суміш кип'ятять протягом 20 хвилин, спостерігаючи випадання білого осаду. Потім гарячу суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають гарячим ДМФА. До фільтрату, охолодженого до температури близько 50°C, додають при помішуванні 100 мл води і охолоджують до 12–15°C. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім за 60°C. Перекристалізують з суміші оцтова кислота-вода (1:1) сполуки 6, 7, 8, та ДМФА-етанол (1:1) сполуки 9, 10. Отримані речовини

– оранжеві та червоні кристалічні порошки, розчинні в етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті, нерозчинні у воді.

*5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-3-іл етиловий естер (6)*. Вихід – 66%. Т.топл. – 103–104°C. Знайдено, %: N 14,85; S 8,52. $C_{18}H_{18}N_4O_3S$. Обчислено, %: N 15,12; S 8,66. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,23 (т, 3Н, J=7,00Гц, J=6,72Гц, OCH_2CH_3), 2,48 (с, 3Н, CH_3), 2,64 (с, 3Н, CH_3), 4,19–4,23 (м, 2Н, OCH_2CH_3), 4,82 (с, 2Н, N- CH_2), 7,61–7,62 (м, 3Н, Ph), 7,89–7,90 (м, 2Н, Ph).

*3-Аліл-5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-2-он (7)*. Вихід – 61%. Т.топл. 130–131°C. Знайдено, %: N 17,09; S 9,75. $C_{17}H_{16}N_4OS$. Обчислено, %: N 17,27; S 9,88. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,48 (с, 3Н, CH_3), 2,65 (с, 3Н, CH_3), 4,64 (д, 2Н, J=4,8Гц, $CH_2-CH=CH_2$), 5,19 (т, 2Н, J=4,0Гц, J=6,0Гц, $CH_2-CH=CH_2$), 5,98–6,01 (м, 1Н, $CH_2-CH=CH_2$), 7,62–7,88 (м, 5Н, Ph).

*3-Ізопропіл-5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-2-он (8)*. Вихід – 82%. Т.топл. – 104–105°C. Знайдено, %: N 17,30; S 10,15. $C_{17}H_{18}N_4OS$. Обчислено, %: N 17,16; S 9,82. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,53 (с, 3Н, J=6,85Гц $CH_3-CH-CH_3$), 1,55 (с, 3Н, J=6,85Гц $-CH^3-CH-CH_3$), 2,45 (с, 3Н, CH_3), 2,68 (с, 3Н, CH_3), 5,05 (с, 1Н, $CH_3-CH-CH_3$), 7,62 (с, 3Н, Ph), 7,89 (с, 2Н, Ph).

*2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-3-іл)-*N*-фенілацетамід (9)*. Вихід – 76%. Т.топл. – 224–225°C. Знайдено, %: N 16,22; S 7,42. $C_{22}H_{19}N_5O_2S$. Обчислено, %: N 16,77; S 7,68. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,51 (с, 3Н, CH_3), 2,68 (с, 3Н, CH_3), 4,70 (с, 2Н, N- CH_2), 7,28–7,34 (м, 4Н, Ar), 7,61–7,64 (м, 4Н, Ph), 11,05 (с, 1Н, NH).

*2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]пiридин-3-іл)-*N*-4-толуол-ацетамід (10)*. Вихід – 74%. Т.топл. – 250°C. Знайдено, %: N 16,42; S 7,28. $C_{23}H_{21}N_5O_2S$. Обчислено, %: N 16,23; S 7,43. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,26 (с, 3Н, $C_6H_5-CH_3$), 2,37 (с, 3Н, CH_3), 2,64 (с, 3Н, CH_3), 4,86 (с, 2Н, N- CH_2), 7,13 (д, 2Н, J=7,63Гц, Ar), 7,46 (д, 2Н, J=7,75Гц, Ar), 7,62 (д, 3Н, J=7,20Гц, Ph), 7,9 (д, 2Н, J=6,18Гц, Ph), 10,38 (с, 1Н, NH).

Експериментальна біологічна частина

Токсикометричні дослідження синтезованих сполук вивчали за відомою методикою [16]. Речовини вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг ваги тварини, при однократному парентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей масою 18–22 г. За тваринами спостерігали протягом 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким введено воду очищену.

Гепатопротекторну дію [16] синтезованих речовин вивчали на 18 статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 180–220 г (на кожен речовину), яких утримували у віварії за стандартних умов розміщення, харчування та санітарно-гігієнічних норм. Тварини розподілені на 3 групи (по 6 щурів у кожній). Перша група тварин – контрольна. Другій групі тварин з метою моделювання хронічного токсичного ушкодження печінки вводили

інгастрально тетрахлоретан у вигляді 20% олійного розчину в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла двічі на тиждень протягом 30 днів. Третій групі тварин вводили інгастрально тетрахлорметан у вигляді 20% олійного розчину в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла двічі щодня інгастрально в дозі 150 мг/кг маси тіла протягом 30 днів. Біологічний матеріал (кров і печінку) забирали на 3 добу після останнього введення шляхом декапітації на фоні ефірного наркозу. З метою оцінки функціонального стану печінки визначили вміст аспаратаміно-трансферази (АСТ), аланін амінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), альбумінів, білірубіну та холестерину у сироватці крові тварин за допомогою біохімічного аналізатора BTS-370 (Іспанія).

Результати та їх обговорення

Для реалізації синтетичної частини роботи вихідною речовиною обрано 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**1**). Синтез сполуки **1** здійснено за запропонованим раніше методом [14], що базується на взаємодії 4-імінотіазолідону-2 з ацетилацетоном в середовищі безводного метанолу за наявності метилату натрію. Зазначена сполука є цікавим вихідним реагентом, оскільки має активні 3 і 6 положення, а виходи базового гетероциклу становлять понад 80% (схема 1).

Наявність NH-центру з рухливим атомом гідрогену в положенні 3 сполуки **1** стало обґрунтуванням для синтезу 3-заміщених похідних за реакцією ціаноетилю-

вання. Дослідження показали, що оптимальні умови для введення β -ціаноетильного угруповання в положення 3 базового гетероциклу забезпечуються взаємодією еквімолярних кількостей сполуки **1** з акрилонітрилом в середовищі піридину і води у співвідношенні 5:1. Отриманий зазначеною реакцією 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (**2**) піддали гідролізу, що призвело до отримання 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (**3**) (схема 2).

Наступний етап нашої роботи полягав у структурній модифікації сполуки **1** за положенням 6. Зокрема, досліджували реакцію азосполучення зазначеного гетероциклу з хлоридом фенілдіазонію. Встановлено, що за звичайних умов зазначена реакція не відбувається, що підтверджує низьку нуклеофільну активність вихідної сполуки у положенні 6. Разом з тим, цільовий 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**4**), синтезовано взаємодією α -фенілазоацетилацетону [15] і 4-імінотіазолідону-2 (схема 3).

Вивчено деякі властивості сполуки **4**. Встановлено, що протон у третьому положенні зазначеної сполуки зберігає кислотні властивості, й при взаємодії з гідроксидом калію утворюється відповідна сіль (**5**). Отримана сіль виявляє нуклеофільні властивості й у м'яких умовах реагує з електрофільними реагентами з утворенням продуктів N-алкілювання (**6-10**) (схема 4).

Схема 1

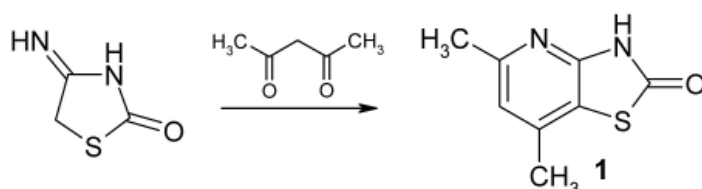


Схема 2

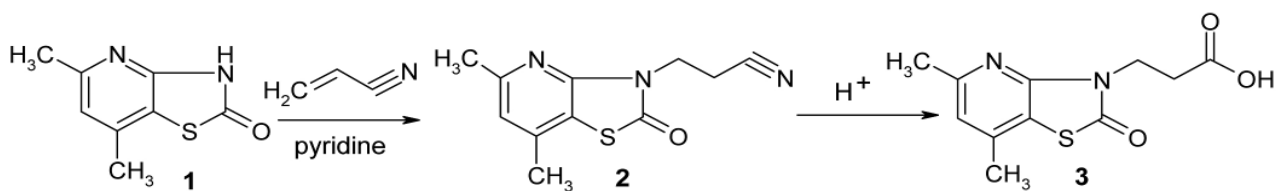
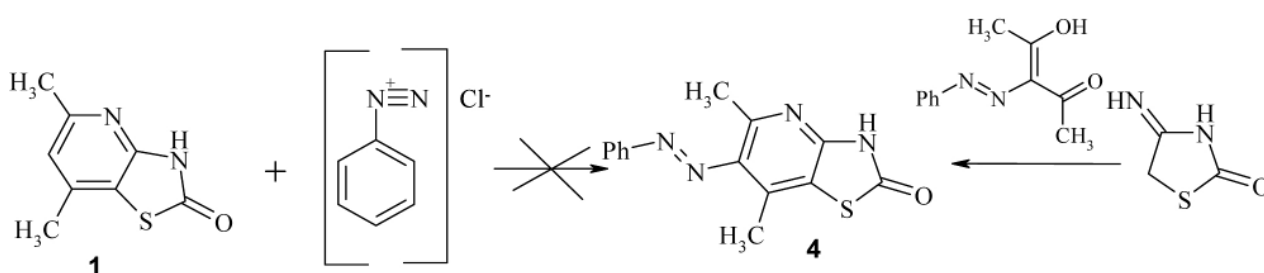
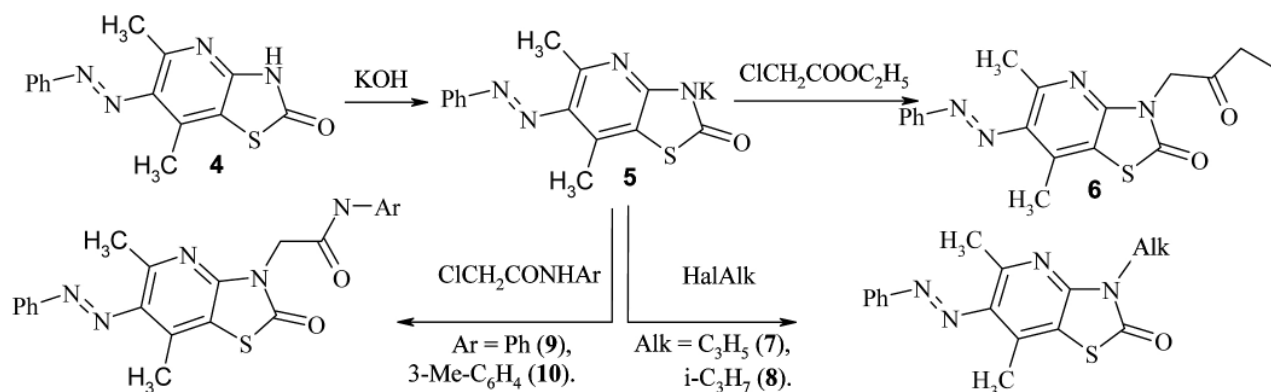


Схема 3





Для синтезованих сполук вивчено спектри ПМР, що підтверджують їх структуру. Так, сигнали протонів метильних груп піридинового циклу спостерігають при 2,27–2,51 м.ч. і 2,40–2,68 м.ч відповідно, сигнал СН-групи у сполуки **1** представлений синглетом при 6,91 м.ч., а NH у положенні 3 у сполуках **1** і **4** – у відносно широких межах – від 10,38–12,77 м.д. Для продукту ціаноетилювання **2** характерна картина сигналів метиленових груп, представлена 2 триплетами при 3,06 м.ч. та 4,23 м.ч. відповідно, продукт гідролізу сполуки **2** характеризується наявністю COOH-групи при 12,47 м.ч. Фенільний радикал у положенні 6 сполуки **4** утворює мультиплетний субкомплекс в ділянці 7,13–8,23 м.ч., а калійна сіль **5** і продукти N-алкілювання **6**, **7**, **8**, **9**, **10** характеризуються відсутністю NH-групи у положенні 3, що підтверджує проходження реакції алкілювання. Фізико-хімічні та спектральні характеристики отриманих похідних наведено в експериментальній хімічній частині.

У результаті токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести синтезовані сполуки до V класу безпеки, тобто за ступенем токсичності й небезпеки вони відповідають вимогам до лікарських засобів (табл. 1) [16].

Таблиця 1

Гостра токсичність синтезованих сполук

№ сполук	Доза, мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг
1	100	240
2	100	230
3	100	250
4	100	350
5	100	530
6	100	750
7	100	240
8	100	250
9	100	450
10	100	665

Список літератури

1. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S. // *Curent Org. Chem.* – 2004. – № 8. – P. 1547-1577.
2. Barrett G.C. The chemistry of 1,3-thiazolinone-hydroxy-1,3-thiazole systems / Barrett G.C. // *Tetrahedron.* – 1980. – Vol. 36. – P. 2023–2058.
3. Brown F.C. 4-Thiazolidones / Brown F.C. // *Chem. Rev.* – 1961. – Vol. 61. № 3. – P. 463–521.
4. Чабан Т.І. Синтез похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та вивчення їх антиексудативної активності / Чабан Т.І., Огурцов В.В., Комариця Й.Д. та ін. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* – 2011. – №1–2. – С. 78–82
5. Chaban T.I. Synthesis, transformations and anti-inflammatory

- activity study of 3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine derivatives / Chaban T.I., Ogyrtsov V.V. // *Biopolymers and cell.* – 2011. – Vol. 27. – P. 89.
6. Marzoog S. Synthesis of some new thiazolo [3,2-*a*] pyridines and related heterocyclic systems / Marzoog S., Al-Thebeiti. // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55. – P. 109–118.
7. Walczynski K. Non-imidazole histamine H₃ ligands. Part III. New 4-propylpiperazines as Non-imidazole histamine H₃- antagonists / Walczynski K., Zuiderveld P., Timmerman H. // *European J. of Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – P. 15–23.
8. Kulkarni S.S. Design and synthesis of novel heterobiaryl amides as metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / Kulkarni S.S., Newman A.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
9. Lin R. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-*d*] pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors / R. Lin, S.G Johnson, P.J. Connolly [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2333–2337.
10. Komoriya S. Synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1309–1330.
11. Singh B. Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: thiazolo[4,5-*b*][1,6] naphthyridin-2-ones / B. Singh, E.R. Bacon, G.Y. Leshner [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 2546–2550.
12. Комарица И.Д. Исследование азолоидонов и их производных. I. Получение и свойства 4-иминотиазолоидона-2 / Комарица И.Д. // *ХГС.* – 1968. – №3. – С. 436–437.
13. Комарица И.Д. Синтез, превращения и биологическая активность некоторых азолоидонов и их конденсированных производных: автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук / Комарица И.Д. – Москва, 1989. – 32 с.
14. Чабан И.Г. Синтез, превращения и исследование биологической активности некоторых тиазоло[4,5-*b*]пиридинов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Чабан И.Г. – Львов, 1991. – 16 с.
15. Ried W. Azo coupling of acetylacetone / Ried W., Muhle G. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1962. – Vol. 656. – P.119.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [За ред. О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

Відомості про авторів:

Чабан Т.І., аспірант каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Огурцов В.В., доцент, зав. каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Чабан І.Г., доцент каф. фармацевтичної хімії ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Кленіна О.В., доцент каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Нектегаєв І.О., наук. співробітник ЦНДІ ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Чабан Тарас Ігорович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Тел.: (032) 275 49 87.
E-mail: chabantaras@ukr.net

Надійшла в редакцію 9.11.2011 р.



І.І. Бердей, О.І. Павх, Н.І. Волянська, О.В. Покришко, Л.В. Соколова, О.М. Барна

Вивчення мікробіологічної чистоти деяких гелевих основ і рецептур з таурином

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: мікробіологічна чистота, гелеві основи, офтальмологічні препарати, таурин.

Ключевые слова:

микробиологическая чистота, гелевые основы, офтальмологические препараты, таурин.

Key words: microbiological purity, gel basics, ophthalmic drugs, taurine.

Здійснено мікробіологічні дослідження деяких гелевих основ і рецептур гелів з таурином і консервантами – метилпарабеном і сорбіновою кислотою. Встановлено, що основи карбополу й гідроксиетилцелюлози, а також зразки з таурином і консервантом сорбіновою кислотою відповідають вимогам ДФ України щодо стерильності.

Проведены микробиологические исследования некоторых гелевых основ и рецептур гелей с таурином и консервантами – метилпарабеном и сорбиновой кислотой. Установлено, что основы карбопола и гидроксиэтилцеллюлозы, а также образцы с таурином и консервантом сорбиновой кислотой соответствуют требованиям ДФ Украины относительно стерильности.

Microbiological investigations of some gel bases and prescriptions of gels with taurine and different preservatives were conducted. It was established, that the gel bases of carbopol and hydroxyethyl cellulose, as well as prescriptions with taurine and sorbic acid, as preservative corresponds the requirements of Ukrainian pharmacopeia in relation to sterility.

При розробці лікарських препаратів не останню роль відіграє вибір лікарської форми, оскільки від неї залежатиме тривалість і повнота терапевтичного ефекту. Як відомо, м'які засоби мають ряд позитивних переваг перед іншими формами, оскільки характеризуються пролонгованою дією, зручні у використанні, дозволяють вводити різноманітні лікарські речовини, є досить стабільними при зберіганні. Ці переваги забезпечуються, перш за все, мазевною основою. Саме ці вимоги якнайкраще відповідають розробці нових офтальмологічних препаратів, недостатність яких відзначають на вітчизняному фармацевтичному ринку. [1,7]

Як відомо, з кожним роком показники якості лікарських препаратів невпинно зростають. Висуваються вимоги безпечності, не токсичності, високої біодоступності, стабільності тощо. Важливу роль відіграє мікробіологічна чистота засобів, що забезпечуватиме не лише якісне збереження препарату, але й запобігатиме впливу токсичних продуктів метаболізму мікроорганізмів. Цей показник є особливо важливим для парентеральних і офтальмологічних засобів, для яких висувається вимога стерильності [4,6,7].

Тому при розробці нових офтальмологічних засобів на гелевих основах особливу увагу приділяють вивченню питання стерильності. Контроль мікробіологічної чистоти, відповідно до вимог Державної Фармакопеї, є обов'язковим для очних лікарських засобів. Тому при розробці складу препарату важливим етапом було визначення оптимального консерванту і гелеутворювача, що забезпечували б стерильність засобу [2].

Мета роботи

Визначення мікробіологічної чистоти зразків свіжовиготовлених гелевих основ без консервантів, готових гелів з таурином і різними консервантами, а також зразків гелів з таурином після їх зберігання протягом 6 місяців.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були 6 свіжовиготовлених зразків і 4 зразки, що зберігали протягом 6 місяців. До першої групи належать рецептури гелевих основ і гелів з таурином, до яких додавали консерванти (метилпарабен, сорбінова кислота). До другої групи належали гелі з таурином на різних гелевих основах з консервантом і без, які були закладені на зберігання в алюмінієвих тубах в холодильнику за температури від 2°C до 8°C. Склади модельних прописів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Рецептури гелевих основ і мазей з таурином

Компоненти	Рецептури									
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
	Компоненти, мас %									
Таурин	–	–	1,0	1,0	1,0	1,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Гідроксиетил целюлоза	3,0	–	3,0	3,0	–	–	–	–	3,0	3,0
Карбопол	–	1,0	–	–	1,0	1,0	1,0	1,0	–	–
Метилпарабен	–	–	0,1	–	0,1	–	–	–	–	–
Сорбінова кислота	–	–	–	0,2	–	0,2	–	0,2	–	0,2
Вода	решта	решта	решта	решта	решта	решта	решта	решта	решта	решта

Примітка: 1–6 – свіжовиготовлені зразки, 7–10 – після 6 місяців зберігання.

Державна Фармакопея України, розділ 5.1.4., встановила певні категорії препаратів, для яких визначені кількісні нормативи, що характеризують рівень мікробної контамінації ЛП. Перша категорія – препарати, до яких висуваються вимоги стерильності відповідно до загальних статей на лікарські препарати (парентеральні, офтальмологічні; для введення у порожнини тіла, де в нормальному стані відсутні мікроорганізми) та інші, марковані як стерильні, мають бути стерильними. Оскільки планується розробка засобу для використання в офтальмологічній практиці, досліджуваний препарат має витримувати випробування на стерильність згідно вимог до ДФУ розділ 2.6.1 [2].

Мікробіологічну чистоту зразків визначали методом прямого посіву [3,5]. В асептичних умовах у колбу об'ємом 250 мл, що містила скляні намистинки, вносили 0,1 г досліджуваного зразка і 100 мл 1/15 М фосфатного буферного розчину з рН 6,8–7. Вміст колби підігрівали до 40°C, струшували до отримання однорідного вмісту, після чого вносили в колбу з тіогліколевим середовищем для визначення бактеріального забруднення і в колбу з середовищем Сабуро для виявлення наявності грибів. Посіви інкубували 14 днів в тіогліколовому середовищі при температурі 37°C, в середовищі Сабуро – при 24°C.

Наявність росту мікроорганізмів в живильних середовищах оцінювали візуально за помутнінням чи утворенням осаду. Далі для підтвердження наявності чи відсутності мікроорганізмів проводили посів на щільні середовища: цукровий агар і середовище Ендо – для визначення бактерій родини *Enterobacteriaceae*, жовтково-сольовий агар – для виявлення представників роду *Staphylococcus*. Після інкубування середовищ у термостаті протягом 24 годин колонії, що виросли на середовищах, ідентифікували за визначником Берджі [3,5].

Результати та їх обговорення

При оцінці результатів з метою уникнення неточностей, можливих у зв'язку з виявленням антимікробної активності зразків з консервантом, експериментально встановили, що дану лікарську форму в розведенні 1:10 можна охарактеризувати як таку, що не проявляє антимікробної дії.

Наступний етап дослідження – встановлення мікробіологічної чистоти самих основ на обраних гелеутворювачах. В асептичних умовах виготовлено прописи №1 і №2; для цього використовували попередньо простерилізовані субстанції та обладнання. Виготовлені основи досліджували згідно методик ДФУ. Встановили, що після культивування протягом 14 діб в тіогліколовому середовищі та в середовищі Сабуро росту мікроорганізмів не виявлено. Такий результат підтверджено посівом на щільні середовища.

Отже, ці гелеутворювачі можна використовувати для подальших досліджень зі створення очних лікарських засобів, вони не будуть контамінувати препарат.

Наступним кроком було визначення оптимального консерванту в складі очного гелю, який забезпечував би стабільний позитивний результат. Для цього виготовлено

зразки гелів №3, 4, 5 і 6 на двох гелеутворювачах з таурином і консервантами метилпарабеном і сорбіновою кислотою (табл. 1). Концентрацію консервантів обирали спираючись на їх характеристики та дані наукової літератури. Мікробіологічну чистоту зразків визначали методом прямого посіву в тіогліколеве середовище та в середовище Сабуро. Отримано наступні результати: зразки №4 і 6 були стерильні, а в зразках №3 і 5 виявлено ріст мікроорганізмів на тіогліколовому середовищі. Для підтвердження отриманих даних проводили посів на щільні середовища. На цукровому агарі та на середовищі Ендо спостерігали ріст мікроорганізмів з 3 і 5 зразків, що свідчить про наявність *E. coli*. На середовищі Сабуро росту грибів не було в жодному зі зразків. Отримані результати дають право стверджувати, що обраний консервант – метилпарабен, що входив до складу обох контамінованих прописів, – є неефективним для застосування у виробництві препаратів, що вимагають стерильності.

Завершальний етап досліджень – порівняння мікробіологічної чистоти свіжовиготовлених модельних прописів і зразків, що містять ефективний консервант (сорбінову кислоту) та без нього, що зберігали протягом 3 місяців. Дослідження проводило аналогічно до попередніх зі зразками, склад яких наведено в таблиці 1.

Встановили, що в зразках №3, 5 і 9 після культивування виявлено ріст мікроорганізмів, що підтверджено подальшими посівами на щільні середовища, які показали, що дані зразки давали ріст мікроорганізмів на цукровому агарі. На середовищі Ендо спостерігали утворення колоній бактерій зі зразками №3 і 5; на жовтково-сольовому агарі – з №9. Виявлено, що 9 зразок забруднений *S. epidermidis*; №3 і 5 – *E. coli*.

Висновки

За результатами мікробіологічних досліджень встановлено, що зразки №1, 2, 4, 6, 7, 8 і 10, зокрема гелеві основи та гелі з таурином і консервантом сорбіновою кислотою відповідають вимогам Державної Фармакопеї України щодо мікробіологічної чистоти препаратів категорій 1, тобто витримують випробування на стерильність. Зразки №3, 5 і 9, що містять як консервант метилпарабен, не відповідають цим вимогам. Виділені культури *S. epidermidis* та *E. coli* – представники нормальної мікрофлори людини. Отже, забруднення даних зразків пов'язане з додаванням неефективного консерванту.

Опираючись на отримані дані мікробіологічних досліджень встановлено, що обрані гелеві основи можна використовувати в офтальмологічній практиці. Підтверджено, що гелі на основі карбополу й гідроксиетилцелюлози з таурином і консервантом сорбіновою кислотою витримували випробування на стерильність як свіжовиготовлені, так і після 3 місяців зберігання. Отже, враховуючи результати проведених досліджень, можна рекомендувати використовувати у виробництві очних лікарських засобів карбопол і гідроксиетилцелюлозу як структуроутворювачі, а сорбінову кислоту – як консервант.

Список літератури

1. *Бойко М.О.* Оцінка мікробіологічної чистоти м'якої лікарської форми фенсукциналу / М.О. Бойко, О.П. Стрілець, С.П. Кустова // Запорозький мед. журн. – 2009. – Т. 11, №3. – С. 74–77.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науковий-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 526 с.
3. Мікробіологія: Учебник для студентів фармацевтичних ВУЗів і фармацевтичних факультетів медичинських інститутів / Дикий І.Л., Холуп'як І.Ю., Шевелева Н.Е., Стегний М.Ю. – 2-е издане.-К.: ИД «Професіонал», 2004. – 624 с.
4. *Зубченко Т.М.* Дослідження з мікробіологічної чистоти лікарських препаратів на основі розторопші плямистої / Т.М. Зубченко, О.І. Тихонов // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2010. – Вип. XXIII, №4 – С. 27–30.
5. Мікробіологія: Руководство к лабораторным занятиям: Учебное пособие для студентов фармацевтических ВУЗів и фармацевтических факультетов медицинских институтов / И.Л. Дикий, И.И. Сидорчук, И.Ю. Холуп'як и др. – К.: ИД «Професіонал», 2004. – 594 с.
6. *Половко Н.П.* Дослідження мікробіологічної чистоти гелю з клотримазолом / Н.П. Половко, О.Г. Башура, О.П. Стрілець // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2010. – Вип. XXIII, № 1 – С. 73–75.
7. Стан та напрямки створення офтальмологічних лікарських засобів в Україні / Андрюкова Л.М., Фетісова О.Г., Сіденко Л.М. / В збірнику матеріалів 2 науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології». – 17–18 листопада 2011 р. – Харків. – С. 15–16.

Відомості про авторів:

Бердей І.І., асистент каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Павх О.І., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Волянська Н.І., студентка 5 курсу фармацевтичного факультету ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Покришко О.В., к. мед. н., доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Соколова Л.В., к. фарм. н., доцент, декан фармацевтичного факультету ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Барна О.М., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичних дисциплін, ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Адреса для листування:

Бердей Ігор Іванович. 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Тел.: (0352) 24 53 80.

Надійшла в редакцію 16.01.2012 р.

М.М. Васенда¹, Л.І. Кучеренко², Т.А. Groшовий¹, І.Ф. Беленічев²

Оптимізація складу та технології таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін

¹Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,

²Запорізький державний медичний університет,

НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова: таблетки, магній аспарагінат, гліцин, тіотріазолін, оптимальний склад, пряме пресування.

Ключевые слова: таблетки, магний аспарагинат, глицин, тиотриазолин, оптимальный состав, прямое прессование.

Key words: tablets, magnesium asparaginate, glycine, Thiotriazoline, optimal composition, direct pressing.

За допомогою рівнянь регресії другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількісними фармацевтичними факторами і фармако-технологічними показниками таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін, розроблено їх оптимальний склад.

С помощью уравнений регрессии второго порядка установлена связь между количественными фармацевтическими факторами и фармако-технологическими показателями таблеток, которые содержат магний аспарагинат, глицин и тиотриазолин, разработан их оптимальный состав.

Using regression equations of second order the relationship between quantitative pharmaceutical factors and pharmaco-technological parameters of tablets, which contain magnesium asparaginate, glycine and thiotriazoline is determined, and developed their optimal composition is developed.

Перспективним напрямком нейропротекції при патології ЦНС є фармакокорекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем з використанням як лікарських засобів природних гальмівних медіаторів. У зв'язку з цим, особливу увагу привертає природний гальмівний нейротрансмітер гліцин і його роль у механізмах гострої церебральної ішемії. Традиційно вважалось, що гліцин проявляє нейротрансмітерні властивості на рівні спинного, продовгуватого мозку і мосту. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) і гліцин є рівноцінними нейротрансмітерами, що забезпечують захисне гальмування в ЦНС, роль якого зростає в умовах підвищеного викиду глутамату. Інгібуючі властивості гліцин проявляє за допомогою взаємодії не тільки з власними гліциновими рецепторами, але й з рецепторами ГАМК. Гліцин є коагоністом глутаматних NMDA-рецепторів і в субмікромолекулярних концентраціях необхідний для їх нормального функціонування. Активація цих рецепторів можлива лише за умови скріплення гліцину зі специфічними, нечутливими до стрихніну гліциновими сайтами [5,6,10].

Гліцин також характеризується метаболітотропною дією, виявляє протисудомну активність, зв'язує низькомолекулярні токсичні продукти, що утворюються в процесі ішемії. Нині експериментальним шляхом виявлено ефективність іонів магнію у вигляді $MgSO_4$ і $MgCl_2$, що блокують NMDA-асоційовані канали потенціалзалежним способом, характеризуються значним нейропротективним ефектом за відсутності побічних ефектів [1,5,7–11,13,14].

Певний інтерес викликає тіотріазолін, який при ішемічному пошкодженні органів ЦНС і виконуючих систем активує компенсаторні шунти утворення енергії, знижує утворення активних форм кисню, підвищує активність антиоксидантних ферментів, потенціює дію засобів

нейропротективної, кардіопротективної, ендотеліопротективної терапії [2,3]. Встановлено потенціювання нейропротективного ефекту гліцину при його введенні з іонами магнію [10].

Виходячи з цього, теоретично обґрунтовано і створено композиційну лікарську форму, що містить в експериментально обґрунтованих співвідношеннях магнію аспарагінат, гліцин і тіотріазолін (5:3:1).

Раніше за допомогою латинського квадрату і методу випадкового балансу вивчено вплив природи допоміжних речовин та їх кількості на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін [4,6].

Мета роботи

Розробити оптимальний склад таблеток магнію аспарагінату з гліцином і тіотріазоліном прямим пресуванням.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт дослідження обрано таблетки магнію аспарагінату з гліцином і тіотріазоліном, отримані прямим пресуванням. Таблетки досліджували за такими показниками: однорідність дозування маси, стиранисть, час розпадання, стійкість до роздавлювання.

При встановленні оптимального складу таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін, вивчали вплив вмісту таблетози-80 і кросповідону XL у складі таблеток у вужчих діапазонах як найбільш значущі кількісні фактори. Рівні факторів та їх інтервали відібрано на основі попередніх досліджень [6] і наведено у *табл. 1*.

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведено в *таблиці 2*. При складанні рецептури таблеток магнію аспарагінату з гліцином і тіотріазоліном, згідно з планом експерименту у випад-

Таблиця 1

Фактори та їх рівні, вивчені в процесі оптимізації складу та технології таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін

Фактор	Рівень фактору				
	Нижня зіркова точка «-а»	Нижній рівень «-»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+»	Верхня зіркова точка «+а»
x_1 – маса таблетози-80, г	0,008	0,014	0,028	0,042	0,048
x_2 – маса кросповідону XL, г	0,008	0,014	0,028	0,042	0,048

Таблиця 2

План експерименту та результати дослідження таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін

№ серії	x_1	x_2	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6
1	+	+	5	5	1,91	0,21	67	2
2	-	+	4	4	2,45	1,10	60	2
3	+	-	5	5	2,82	0,55	76	2
4	-	-	4	4	3,21	0,83	77	2
5	+а	0	5	5	3,47	0,68	72	2
6	-а	0	5	5	3,62	1,01	88	2
7	0	+а	5	5	2,37	0,27	81	2
8	0	-а	5	5	3,29	1,02	83	2
9	0	0	4	4	3,93	0,49	81	2
10	0	0	5	4	4,28	0,52	83	2
11	0	0	4	5	3,96	0,58	80	2
12	0	0	4	4	4,05	0,48	81	2
13	0	0	5	4	4,12	0,61	82	2
14	0	0	5	5	3,96	0,53	82	2
15	0	0	4	4	4,09	0,60	80	2
16	0	0	5	4	4,15	0,62	81	2

Примітки: y_1 – процес пресування таблеток, бал; y_2 – зовнішній вигляд таблеток, бал; y_3 – однорідність маси таблеток, ± %; y_4 – стираність таблеток, %; y_5 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_6 – розпадання таблеток, хв.

ках, коли фактори вивчали на нижніх рівнях чи нижніх зіркових точках, до необхідної середньої маси таблеток доводили за допомогою МКЦ 102, як змащувальну речовину використовували магній стеарат у кількості 1% від середньої маси таблеток.

Отримані результати піддавали статистичній обробці, у результаті якої отримували рівняння регресії для кожного показника.

Експериментально встановлено, що досліджувані допоміжні речовини в межах вивчених інтервалів не впливають на зовнішній вигляд таблеток (y_1) та процес пресування таблеток (y_2).

Взаємозв'язок між вивченими факторами та однорідністю маси таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін, описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 4,067 - 0,143x_1 - 0,371x_2 - 0,409x_1^2 - 0,766x_2^2$$

Знак «-» перед коефіцієнтом у рівнянні регресії вказує на те, що при збільшенні вмісту таблетози-80 та кросповідону XL у складі таблеток, що містять магній аспарагінат, тіотріазолін і гліцин, відхилення від середньої маси таблеток зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стираністю досліджуваних таблеток описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 0,55 - 0,2045x_1 - 0,14x_2 - 0,15x_1x_2 + 0,13x_1^2$$

Вплив досліджуваних факторів визначається зна-

ченням і знаком коефіцієнтів регресії. Знак «-» перед коефіцієнтом рівняння регресії вказує на те, що зі зміною вмісту факторів у межах від 0,008 г до 0,048 г в одній одиниці ЛФ стираність зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_5 = 81,26 - 2,95x_1 - 2,73x_2 - 2,95x_1^2 - 1,95x_2^2$$

Відповідно до отриманого рівняння, вплив лінійних факторів на стійкість таблеток, що містять магній аспарагінат, тіотріазолін і гліцин, до роздавлювання є однаковим. Знак «-» перед коефіцієнтом рівняння регресії вказує на те, що зі зміною значень рівнів фактора в інтервалі від «-а» до «+а» цей показник погіршується (рис. 1).

З метою отримання оптимального складу таблеток, що містять магній аспарагінат, тіотріазолін і гліцин, будували лінії рівного виходу за значущими відгуками (рис. 2) у системі координат x_1 та x_2 .

Як видно з рис. 2, зі збільшенням вмісту таблетози – 80 та кросповідону XL у досліджуваних таблетках втрата маси таблеток при стираності значно зменшується і становить 0,02%, також покращується однорідність маси – ±0,99%, але стійкість до роздавлювання зменшується (65 Н). Згідно ДФУ, однорідність маси таблеток має бути ±5%, а стираність – до 51%, стійкість таблеток до роздавлювання має бути не нижче 50 Н. Проаналізувавши отримані дані, коли фактори вивчали на основному рівні (0,042 г), стійкість

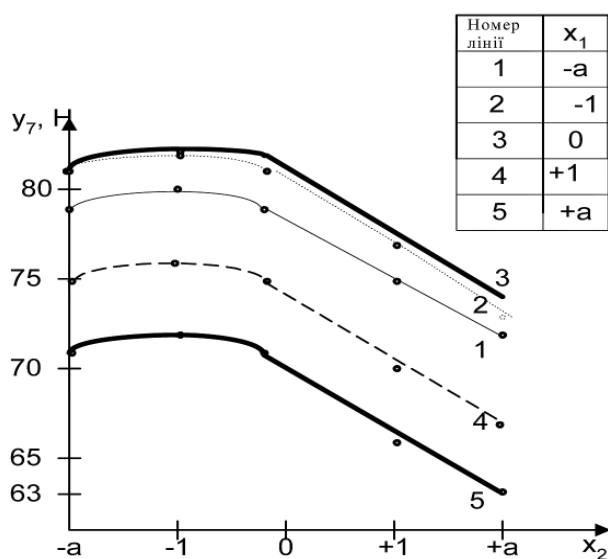


Рис. 1. Вплив вмісту кросповідону XL на стійкість таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін, до роздавлювання.

до роздавлювання збільшувалась до 80 Н, при цьому інші показники змінювались незначно: однорідність маси становила $\pm 2,3\%$, стираність – 0,18%.

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено оптимальний склад таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін(5:3:1).

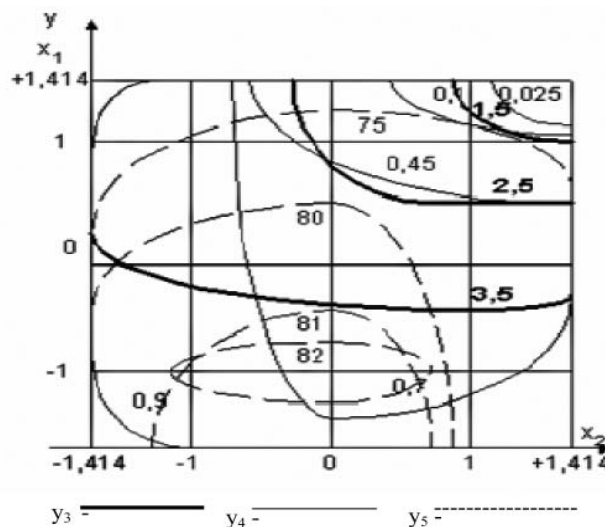


Рис. 2. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 .

Висновки

1. Математичний аналіз процесу дозволив дослідити кількісний вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток магнію аспарагіату з гліцином і тіотриазоліном.

2. Встановлено, що використання МКЦ 102, таблетози-80, кросповідону XL і магнію стеарату дозволяє отримати таблетки, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін, прямим пресуванням з показниками, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

Список літератури

1. Барканова А.А. Фармакологическая коррекция синдрома артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью с помощью препаратов, содержащих магний: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / А.А. Барканова. – Волгоград, 2003. – 23 с.
2. Беленічев І.Ф. Влияния титотриазолина на развитие нейромундоэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга / И.Ф. Беленічев, И.А. Мазур, И.С. Чекман // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, №3. – С. 272.
3. Бибик В.В. Фармакотерапія порушень функцій фетоплацентарного комплексу при загрозі переривання вагітності у першороділь зрілого віку за допомогою тіотриазоліну та Магне В₆: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.28 «Кардіологія» / В.В. Бибик. – К., 2003. – 20 с.
4. Вплив допоміжних речовин на показники якості таблеток «Аспагіт» / М.М. Васенда, Т.А. Грошовий, І.Ф. Беленічев, Л.І. Кучеренко // Запоріж. мед. журн. – 2010. – №5. – С. 211–214.
5. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов / О. Громова, А. Кудрин. – М.: Алев-В., 2001. – 300 с.
6. Дослідження впливу вмісту допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін / М.М. Васенда, Л.І. Кучеренко, Т.А. Грошовий, І.Ф. Беленічев // Запоріж. мед. журн. – 2011. – №3. – С. 80–82.
7. Кальційзалежне пошкодження міокарда та використання калію-магнію аспарагіату для його попередження та лікування / В.О. Бобров, А.П. Степаненко, О.Г. Білоножко [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – №3. – С. 93–100.
8. Кошелева Н.Г. Обмен магния при применении его препаратов для лечения легких форм гестоза и других осложнений беременности / Н.Г. Кошелева // Акушерство и гинекология. – 1998. – №5. – С. 48–51.
9. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы её коррекции / Н.Г. Кошелева // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – №1. – С. 42–46.
10. Магнійвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування / Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Мазур І.А. та ін. – Запоріжжя-Київ: Вид-во ЗДМУ, 2007. – 124 с.
11. Снасов А.А. Магний в медицинской практике / Спасов А.А. – Волгоград, 2000. – 268 с.
12. Hesse A. Magnesium – substitution durch Mineralwoche / A. Hesse, A. Weber, W. Miersch // J. Therapie – woche. – 1998. – V. 38. №3. – P. 2510–2513.
13. Liao F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. // Am Heart J. – 1998. – Vol. 136, №3. – P. 480–490.
14. Spatling L. Magnesium in pregnant women and the newborn / L. Spatling, G. Disch, H.D. Classen // Magnesium Res. – 1989. – №2. – P. 271–280.

Відомості про авторів:

Васенда М.М., асистент каф. фармації ТДМУ.
Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.
Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармації ТДМУ.
Беленічев І.Ф., д. біол. н., професор, зав. каф. фармакології ЗДМУ.

Адреса для листування:

Кучеренко Людмила Іванівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ. Тел.: (0612) 224 69 25.

Надійшла в редакцію 30.11.2011 р.

С.В. Гарна, П.П. Ветров, В.А. Георгіянц

Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, технологічні параметри, екстракція.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, технологические параметры, экстракция.

Key words: plant raw materials, technological parameters, extraction.

Проведено технологічні дослідження, що дозволяють вивчити основні фактори, що впливають на процес екстракції, та виявити шляхи її інтенсифікації. Визначено основні технологічні параметри різних видів рослинної сировини та встановлено їх взаємозв'язок з різними технологічними процесами. Теоретично виведено формулу коефіцієнта зростання питомої поверхні часток рослинної сировини при подрібненні методом удару та наступному вальцюванні.

Проведены технологические исследования, позволяющие изучить основные факторы, влияющие на процесс экстракции и выявить пути ее интенсификации. Определены основные технологические параметры различных видов растительного сырья и установлена их взаимосвязь с некоторыми технологическими процессами. Теоретически выведена формула коэффициента увеличения удельной поверхности частиц растительного сырья при измельчении ударным методом с последующим вальцеванием.

Technological researches, allowing to study the basic factors, influencing on the process of extraction and to expose the ways of its intensification were conducted. The basic technological parameters of different types of plant raw material are determined and their correlation with some technological processes is set. In theory the formula of coefficient of increasing of the specific surface of particles of plant raw material is shown out at grinding down a shock method with the subsequent roll-forming.

У медичній практиці широке розповсюдження отримали фітохімічні лікарські засоби, що виявляють високу терапевтичну дію й характеризуються багатьма позитивними властивостями (можливість тривалого використання, низька токсичність, відсутність побічних дій та алергічних реакцій, менше звикання тощо).

Основною стадією отримання лікарських засобів на основі природних сполук є екстрагування рослинної сировини, що визначається основними законами масообміну, властивостями рослинного матеріалу, фізико-хімічними властивостями екстрагенту та біологічно активних речовин, що вилучаються з лікарських рослин.

При розробці фітохімічних препаратів основним завданням є забезпечення максимального виходу діючих речовин. Успішне вирішення цього завдання великою мірою залежить від того, наскільки будуть враховані всі фактори, що впливають на ефективність процесу екстракції. Дослідження коефіцієнтів масообміну та факторів, що впливають на них, мають принципове значення для створення оптимального процесу виділення біологічно активних речовин [4,6,7].

Мета роботи

Вивчення основних технологічних параметрів рослинної сировини та їх взаємозв'язку, встановлення залежності між площею поверхні контакту фаз, коефіцієнтом вимивання та діаметром часток, виведення формули коефіцієнта зростання питомої поверхні часток рослинної сировини при подрібненні комбінованим способом.

Матеріали і методи дослідження

При розробці технології виробництва фітохімічних препаратів дуже важливим є вивчення основних технологічних параметрів рослинної сировини, що необхідні при розрахунках засобів транспортування, подрібнення, дозування, завантаження та вивантаження сировини, розрахунку процесу екстракції та співвідношення фаз, встановленні витратних норм основної та допоміжної сировини, виборі оптимальних апаратурних схем виробництва.

До основних технологічних параметрів рослинної сировини належать вологість, вміст екстрактивних речовин, питома, насипна та об'ємна густина, пористість, нарізність, вільний об'єм шару сировини, величина та поверхня часток рослинної тканини, плинність, кут природного укосу, швидкість і величина набухання сировини, поглинання сировиною екстрагенту, коефіцієнт вимивання, коефіцієнт дифузії речовин всередині сировини тощо.

Питома, насипна та об'ємна густина дозволяють визначити пористість, нарізність і вільний об'єм шару, що дає можливість встановити необхідні співвідношення сировини та екстрагенту.

Питома густина являє собою відношення маси абсолютно сухої сировини до об'єму рослинної тканини. Об'ємну густину визначають як відношення маси не подрібненої сировини з природною або наведеною вологістю до її повного об'єму, що вміщує пори, щілини, капіляри, наповнені повітрям. Насипна густина є відношенням маси подрібненої сировини з природною або наведеною вологістю до її повного об'єму, що займає сировина разом з порами часток і вільним об'ємом між

ними. Величини насипної та об'ємної густини можуть суттєво змінюватись залежно від біологічних особливостей рослинного матеріалу, різного ступеня подрібнення сировини, його запресування тощо.

Пористість сировини вказує на величину внутрішнього вільного простору часток сировини та, як правило, задовільно узгоджується з поглинанням сировини.

Нарізність визначає величину вільного простору між частинами рослинного матеріалу. При набуханні сировини відбувається збільшення розміру часток; якщо висота шару сировини незначна, нарізність також збільшуватиметься, а при значній висоті за рахунок запресування – зменшуватиметься. Величина нарізності змінюватиметься залежно від способу та ступеня подрібнення сировини.

Вільний об'єм шару сировини означає відносний об'єм вільного простору в одиниці сировинного матеріалу (внутрішній вільний простір часток та між частками).

Подрібненість сировини характеризується розміром, питомою поверхнею часток і ступенем зруйнованості тканини, дає можливість оцінити якість підготовки рослинної сировини до екстракції та розрахувати константи масопередачі.

Плинність і кут природного укусу характеризують рухомість сировини і враховуються при транспортуванні, дозуванні, завантаженні та вивантаженні рослинної сировини [6].

Раніше систематизовано відомості про технологічні параметри рослинної сировини, наведено відомі та видозмінені методики їх визначення [2]. Згідно до цих методик визначено основні технологічні параметри досліджуваної лікарської рослинної сировини.

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведено результати визначення основних технологічних параметрів деяких видів рослинної сировини.

Технологічні дослідження дозволяють вивчити основні фактори, що впливають на процес екстракції, та виявити шляхи її інтенсифікації. Одним з найбільш

доступних способів інтенсифікації процесу екстракції та збільшення поверхні контакту фаз є подрібнення сировини, що дозволяє значно зменшити тривалість екстрагування [1,5,8].

Процес масопередачі при екстракції описує основне рівняння Фіка:

$$\frac{dM}{d\tau} = D \cdot F \cdot \frac{dc}{dx} ,$$

де M – маса речовин, вилучених в процесі дифузії, кг;

D – коефіцієнт дифузії речовин в екстрагенті, кг/м·с;

F – поверхня масообміну, м²;

τ – час масопередачі, с;

x – шлях дифузії, м;

c – концентрація речовин в екстрагенті в даній точці дифузійного шляху, мас. %.

Очевидно, що зі збільшенням поверхні при незмінних останніх величинах швидкість екстракції також збільшуватиметься. Існуючі методики визначення питомою поверхні контакту фаз мають ряд недоліків (спеціальне обладнання, складні розрахунки тощо). Тому виникла необхідність використання інших характеристик подрібненої сировини для розробки простішого та практичнішого способу визначення питомою поверхні контакту фаз. Метою такого дослідження є встановлення залежності між коефіцієнтом вимивання B , поверхнею контакту фаз F і діаметром часток подрібненої сировини d . При цьому допускали, що екстрактивні речовини рівномірно розподілені по об'єму твердої фази. Об'єктами досліджень обрано сухі вичавки плодів аронії чорноплідної та насіння томатів. Попередньо сировину подрібнювали та розділяли на фракції. Подрібнені сухі вичавки плодів аронії чорноплідної екстрагували гарячою водою, а насіння томатів – дифлуоридхлорометаном (хладон-22), з відбором проб для аналізу вмісту екстрактивних речовин через певні проміжки часу. Коефіцієнт вимивання B визначали за відомою методикою [6].

Таблиця 1

Результати визначення основних технологічних параметрів лікарської рослинної сировини

Технологічні параметри	Квітки нагідок	Листя м'яти	Трава звіробою	Насіння томатів	Плоди глodu	Кореневища з коренями валеріани
Вологість сировини, %	6–8	8–10	8–10	5–7	12–14	6–8
Середній розмір часток, см	0,055	0,041	0,058	0,040	0,034	0,035
Питома густина, г/см ³	1,4485	1,5362	1,3744	1,2923	1,3511	1,3693
Насипна густина, г/см ³	0,2514	0,3108	0,3269	0,2775	0,3788	0,3267
Об'ємна густина, г/см ³	0,7146	0,6817	0,6455	1,0526	0,8107	0,6832
Пористість сировини	0,5067	0,5563	0,5304	0,1855	0,4000	0,5011
Нарізність шару	0,6482	0,5441	0,4936	0,7364	0,5328	0,5218
Вільний об'єм шару	0,8265	0,7977	0,7622	0,7853	0,7197	0,7615
Питома поверхня часток, см ² /г	274,33	297,67	200,06	341,73	294,52	331,73

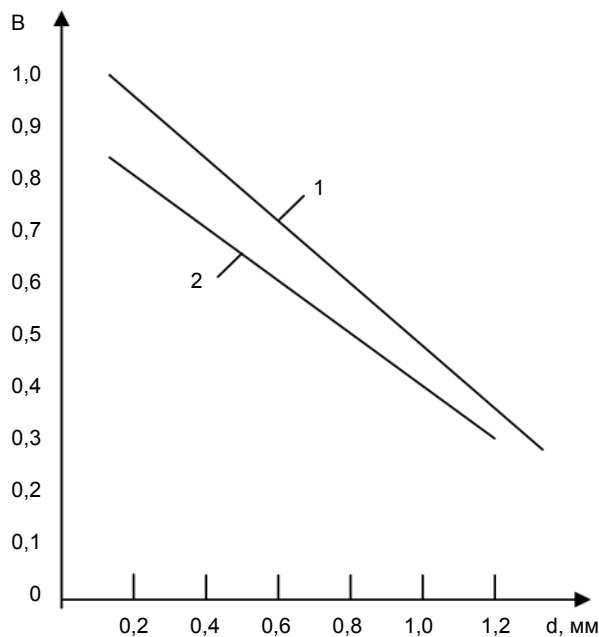


Рис. 1. Залежність коефіцієнта вимивання V від діаметра часток d . Примітки: 1 – насіння томатів, 2 – вичавки плодів аронії чорноплідної.

На рис. 1 наведено графічну залежність коефіцієнта вимивання від діаметра часток $V=f(d)$. Криву залежності поверхні одиниці об'єму часток від їх діаметра $F=f(d)$ отримано розрахунковим шляхом і наведено на рис. 2.

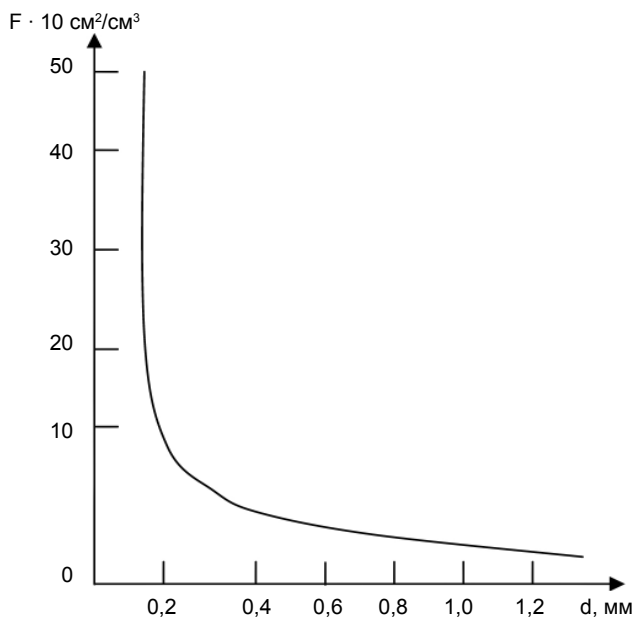


Рис. 2. Залежність питомої поверхні подрібненої рослинної сировини F від діаметра часток d .

Експериментальна перевірка цієї залежності показала її задовільний збіг з розрахунком (форма часток – куля). Аналізуючи залежності $V=f(d)$ і $F=f(d)$, що мають єдиний параметр (діаметр часток), можна визначити залежність поверхні контакту фаз від коефіцієнта вимивання $F=f(V)$, що наведено на рис. 3.

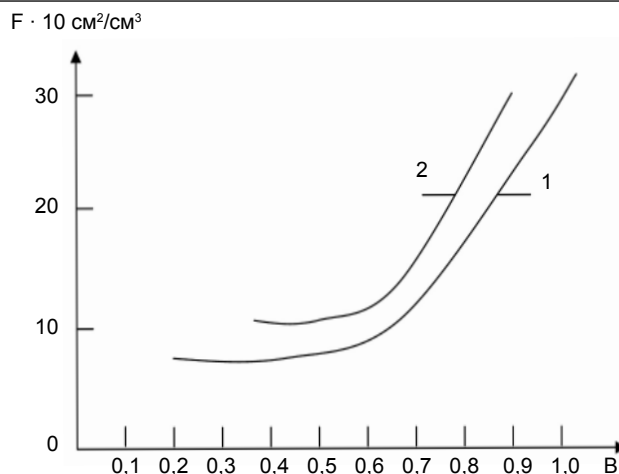


Рис. 3. Залежність питомої поверхні подрібненої рослинної сировини F від коефіцієнта вимивання V . Примітки: 1 – насіння томатів, 2 – вичавки плодів аронії чорноплідної.

Отже, отримавши коефіцієнт вимивання з кривої екстракції, можна визначити поверхню контакту фаз не проводячи безпосередніх вимірювань.

Якщо поверхню контакту фаз подрібненої рослинної сировини та коефіцієнт вимивання визначено через залежність $F=f(V)$, можна встановити один з важливих технологічних параметрів – час швидкої екстракції, який при високому ступені зруйнованості тканини може бути тривалістю всього процесу екстракції.

Попередніми дослідженнями [5] встановлено, що найбільший ступінь зруйнованості рослинного матеріалу забезпечується комбінованим способом подрібнення (спочатку подрібнювачі ударного типу, а потім вальцювання). На наш погляд, цікавим було б встановити, як зростатиме питома поверхня подрібненої рослинної сировини при наступному вальцюванні, тобто коефіцієнт її збільшення.

Припустимо, що більшість часток подрібненої рослинної сировини мають вигляд циліндрів, а після вальцювання – пластини.

Після вальцювання вага сировини не змінюється і визначається за формулою:

$$G = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot \ell \cdot \rho,$$

де ρ – щільність, $г/см^3$,

ℓ – довжина частки, $см$.

Поверхня циліндра та пластини визначаються за формулою відповідно:

$$F_0 = \pi \cdot d \cdot \ell$$

$$F = 2(a + b) \cdot \ell$$

де a – товщина пластини, $см$,

b – ширина пластини, $см$.

Питома поверхня циліндра визначається за формулою:

$$S_0 = \frac{F_0}{G} = \frac{\pi \cdot d \cdot \ell \cdot 4}{\pi \cdot d^2 \cdot \ell \cdot \rho} = \frac{4}{d \cdot \rho}$$

Питома поверхня пластини визначається за формулою:

$$S = \frac{F}{G} = \frac{2(a+b) \cdot \ell \cdot 4}{\pi \cdot d^2 \cdot \ell \cdot \rho} = \frac{8(a+b)}{\pi \cdot d^2 \cdot \rho}$$

Якщо b виразити через d та допустити, що $\pi \cdot d^2/4 = a \cdot b$, то

$$b = \frac{\pi \cdot d^2}{4a}$$

Підставив значення b у рівняння питомої поверхні пластини отримали:

$$S = \frac{8}{\pi \cdot d^2 \cdot \rho} \left(a + \frac{\pi \cdot d^2}{4a} \right) = \frac{8a}{\pi \cdot d^2 \cdot \rho} + \frac{8 \pi \cdot d^2}{\pi \cdot d^2 \cdot \rho \cdot 4a} = \frac{8a}{\pi \cdot d^2 \cdot \rho} + \frac{2}{a \cdot \rho}$$

Тепер, коли відома питома поверхня пластини та циліндра, можна визначити коефіцієнт її зростання після вальцювання:

$$K = \frac{S}{S_0} = \frac{F \cdot G}{F_0 \cdot G_0} = \frac{F}{F_0} = \frac{2(a+b) \cdot \ell}{\pi \cdot d \cdot \ell} = \frac{2(a+b)}{\pi \cdot d} = \frac{2a + 2 \pi \cdot d^2/4a}{\pi \cdot d} = \frac{2a}{\pi \cdot d} + \frac{d}{2a}$$

Після апроксимації отримуємо:

$$K = 0,447 \frac{d}{a} + 0,43$$

Отже, виведений коефіцієнт показує у скільки разів збільшилась питома поверхня часток подрібненої рослинної сировини після насупного вальцювання.

Висновки

1. Визначено основні технологічні параметри різних видів рослинної сировини: насіння томатів, кореневищ з коренями валеріани, квітів нагідок, листя м'яти, плодів глоду, трави звіробою.

2. Встановлено взаємозв'язок технологічних параметрів з процесами подрібнення, екстрагування, транспортування, дозування та їх розрахунками.

3. Встановлено залежності між площею поверхні контакту фаз, коефіцієнтом вимивання та діаметром часток, що дозволяють визначити ступінь зруйнованості рослинної сировини і організацію або підхід до проведення процесу екстрагування рослинної сировини.

4. Теоретично виведено формулу коефіцієнта зростання питомої поверхні часток рослинної сировини при подрібненні методом удару та наступному вальцюванні.

Список літератури

1. Белобородов В.В. Методы расчета процесса экстракции растительных масел / Белобородов В.В. – М.: Пищепромиздат, 1960. – 116 с.
2. Ветров П.П. Технологічні параметри рослинної сировини / П.П. Ветров, С.В. Гарна, С.О. Прокопенко, О.В. Кучер // Фармац. журнал. – 1987. – №3. – С. 52–56.
3. Ветров П.П. Технология комплексной переработки лекарственного растительного сырья / П.П. Ветров, С.В. Гарная, А.И. Русинов // Фітотерапія. Часопис. – 2005. – №4. – С. 59–62.
4. Ветров П.П. Фитохимическое производство и пути повышения его эффективности / П.П. Ветров, А.П. Прокопенко, С.В. Гарная, Т.Д. Носовская, А.И. Русинов // Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. Труд. – X.: ООО «РИРЕГ», 2000. – С. 475–488.
5. Гарна С.В. Оптимізація технології екстракції ліпофільних комплексів з лікарської рослинної сировини. Повідомлення III, Подрібнення рослинної сировини та оцінка її якості для екстрагування / С.В. Гарна, П.П. Ветров, О.І. Русинов, В.А. Георгіянц // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – №1. – С. 55–57.
6. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев – М.: Медицина, 1976. – 202 с.
7. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов / С.А. Минина, И.Е. Каухова – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 560 с.
8. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья / Г.И. Молчанов. – М.: Медицина, 1981. – 208 с.

Відомості про авторів:

Гарна С.В., к. фарм. н., доцент, зав. каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків НФаУ.

Ветров П.П., к. фарм. н., ст. н. с. НФаУ.

Георгіянц В.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Гарна Світлана Василівна. 61166, м. Харків, вул. Леніна, б. 1, кв. 112.

E-mail: garnaya57@mail.ru.

Надійшла в редакцію 7.10.2011 р.

А.І. Денис, Т.А. Грошовий

Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листа тополі китайської

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: екстракт листа тополі китайської, допоміжні речовини, таблетки, показники якості таблеток.

Ключевые слова: экстракт листьев тополя китайского, вспомогательные вещества, таблетки, критерии качества таблеток.

Key words: extract from Simon's Poplar leaves, excipients, tablets, tablets' quality indexes.

Наведено результати вивчення впливу 25 допоміжних речовин на основні показники якості таблеток екстракту листа тополі китайської. За допомогою методу математичного планування експерименту відібрано найкращі речовини для подальшого кількісного вивчення.

Приведены результаты изучения влияния 25 вспомогательных веществ на основные критерии качества таблеток экстракта листьев тополя китайского. С помощью метода математического планирования эксперимента отобраны наилучшие вещества для дальнейшего количественного исследования.

Results of the study of influence 25 excipients on the basic indexes of tablets quality from extract of Simon's Poplar leaves are presented in article. By means of the mathematical planning method of experiment the best substances are selected for further study.

В останні роки вітчизняні та закордонні автори все більше уваги приділяють створенню оригінальних таблетованих лікарських засобів на рослинній основі. У багатьох країнах світу населення застосовує фітопрепарати з лікувально-профілактичною метою [5]. Препарати, виготовлені з лікарських рослин, користуються значною популярністю завдяки своїй ефективності та безпеці застосування. Крім того, пацієнти добре їх переносять, тому такі препарати можна використовувати протягом тривалого часу [6].

Відомо, що кора, листя та бруньки різних видів тополь здавна використовують у народній і традиційній медицині як протизапальні, знеболюючі, бактерицидні, сечогінні та жарознижуючі засоби [9,10]. В цьому відношенні цікавою є тополя китайська (*Populus simonii Carr.*), дерево секції бальзамічних тополь (*Tacamahaca*) родини вербових (*Salicaceae L.*).

Фіто-хімічні дослідження листа тополі китайської свідчать про наявність цілого ряду біологічно активних речовин, серед них прості феноли, гідроксикоричні кислоти, кумарини, флавоноїди та дубильні речовини [11,12]. Також ліпофільні екстракти з бруньок, листя та кори тополі китайської містять насичені та ненасичені жирні кислоти, хлорофіли, каротиноїди, аглікони флавоноїдів [4]. Слід зазначити, що у бруньках, листі та корі тополі китайської є значна кількість амінокислот, мікро- та мікроелементів, і ці види лікарської рослинної сировини можуть бути використані для профілактики та лікування захворювань людини [1].

Мета роботи

Провести дослідження та відбір допоміжних речовин для створення таблеток на основі сухого екстракту листа тополі китайської.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження з вивчення впливу допоміжних речовин (ДР) на фармако-технологічні властивості таблеток тополі китайської проводили з використанням сухого екстракту, отриманого на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету. З метою вибору

кращих допоміжних речовин вивчали їх вплив на основні показники якості таблеток на основі екстракту листа тополі китайської (зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть в установці псевдозрідженого шару, час розпадання, поглинання таблетками вологи та зміни у їх зовнішньому вигляді) [3].

На попередніх етапах роботи здійснено фізико-хімічні та технологічні дослідження екстракту листа тополі китайської, що засвідчили можливість отримання таблеток на його основі методом прямого пресування за умови використання раціональних допоміжних речовин [2,8].

Таблиця 1

Допоміжні речовини, що вивчали при розробці складу і технології таблеток на основі екстракту листа тополі китайської

Фактори	Рівень фактора
A – структуроутворюючі речовини на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ)	a ₁ – МКЦ 102 a ₂ – МКЦ 112 a ₃ – МКЦ 500 a ₄ – МКЦ 132 a ₅ – просолв SMCC 50
B – структуроутворюючі речовини на основі цукрів і сорбо-целю	b ₁ – таблетоза 80 b ₂ – лудіфлеш b ₃ – лудіпрес b ₄ – компрі-цукор b ₅ – сорбо-цель
C – розпушуючі речовини	c ₁ – натрію кроскармелоза c ₂ – натрію карбоксиметилкрохмаль c ₃ – натрію крохмальгліколят c ₄ – крохмаль преджелатинований c ₅ – поліплаздон XL 10
D – ковзні речовини	d ₁ – тальк d ₂ – аеросил d ₃ – неуселін d ₄ – кавамакс W7 d ₅ – кавамакс W6
E – змащувальні речовини	e ₁ – магнію стеарат e ₂ – кальцію стеарат e ₃ – кислота стеаринова e ₄ – натрію лаурилсульфат e ₅ – без змащувальної речовини

Для експерименту відібрано 25 допоміжних речовин. Усі вони були об'єднані у 5 груп (факторів) відповідно до їх належності до класу хімічних сполук або здатності змінювати технологічні властивості порошкових сумішей (табл. 1). Кожен фактор вивчали на 5 рівнях. Експеримент складався з 25 серій, реалізованих у двох повторностях. Вивчення 5 якісних факторів проводили за допомогою одного з планів дисперсійного аналізу, зокрема 5×5 гіпер-греко-латинського квадрату [7].

Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток тополі китайської наведено в табл. 2.

Результати та їх обговорення

При пресуванні всіх 25 серій таблеток тополі китайської відбувалось рівномірне заповнення порошковою масою матриці, й таблетки отримували без дефектів. Їх зовнішній вигляд оцінено у 5 та 4 бали.

Отримані порошкові маси з екстрактом тополі китайської за насипним об'ємом були різними, тому при однаковому об'ємі матриці середня маса таблеток від серії до серії теж була різною. При аналізі отриманих результатів встановлено, що майже в усіх серіях дослідів однорідність дозування маси таблеток тополі китайської не перевищувала допустимої норми ($\pm 5\%$), окрім 7, 14, 16, 17 серій. На однорідність маси таблеток тополі китайської статистично впливають усі вивчені фактори:

$E > C > D > A > B$.

З-поміж представників групи змащувальних речовин кислота стеаринова забезпечила найкращі показники однорідності маси таблеток тополі китайської (середнє значення $\pm 2,21\%$). Дещо гірші результати отримано при введенні в таблетну масу магнію стеарату ($\pm 3,31\%$), кальцію стеарату ($\pm 3,49\%$), а також натрію лаурилсульфату ($\pm 3,68\%$). Найгірші результати щодо однорідності

Таблиця 2

П'ятифакторний план експерименту на основі гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток тополі китайської

Номер серії	A	B	C	D	E	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'	y_7	y_7'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	5	4	2,94	2,85	159	155	0,59	0,55	7,5	7,0	3,8	3,9	3	4
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	5	5	2,61	2,72	223	212	0,62	0,68	15,5	15,0	4,3	4,3	4	4
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	5	5	2,48	2,59	390	405	0,51	0,47	15,5	16,0	3,4	3,3	5	5
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	5	5	3,74	3,63	198	202	0,35	0,41	19,0	18,5	3,4	3,4	5	5
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	5	4	2,36	2,43	210	221	1,33	1,22	9,0	8,0	4,1	4,0	1	2
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	5	5	3,74	2,91	250	241	1,87	1,35	11,0	10,0	3,7	3,5	4	5
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	4	4	11,34	10,35	58	66	1,96	1,98	5,0	6,0	4,3	4,2	4	5
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	4	4	1,79	2,06	197	206	1,89	1,79	24,0	23,0	3,4	3,5	3	2
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	4	4	2,84	3,13	173	169	1,94	1,98	9,5	10,0	4,0	4,0	5	5
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	4	4	3,91	3,86	174	163	1,22	1,20	7,5	7,0	3,8	4,1	1	1
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	4	5	3,66	3,78	146	153	0,44	0,47	8,8	9,0	2,7	2,8	3	2
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	5	5	1,15	1,54	216	205	1,01	0,97	21,1	21,0	3,3	3,3	4	3
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	5	4	2,43	3,24	207	195	0,68	0,74	7,5	7,0	3,7	3,7	5	5
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	4	4	8,66	7,45	327	319	0,41	0,47	6,0	6,5	3,8	4,0	4	3
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	4	4	3,57	3,24	125	118	0,58	0,55	9,3	9,5	2,8	3,7	1	1
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	3	3	7,58	7,14	64	76	0,93	0,90	2,3	2,5	4,1	4,1	4	3
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	4	4	5,25	5,48	74	85	1,27	1,13	2,5	2,3	1,2	1,5	5	5
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	4	4	4,76	3,95	116	128	1,44	1,37	7,6	7,5	4,1	4,3	5	4
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	4	5	1,73	1,86	179	191	0,46	0,45	12,0	12,3	3,8	3,8	5	5
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	4	4	4,68	4,84	159	162	1,14	1,18	10,0	10,5	3,7	4,3	2	2
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	4	5	1,31	1,72	157	164	1,53	1,65	4,5	4,0	4,5	4,4	5	4
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	4	4	4,30	3,29	103	95	1,02	1,12	3,0	3,5	5,8	4,7	5	4
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	4	4	4,91	3,90	127	137	1,01	1,32	6,0	5,5	5,0	5,0	3	3
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	4	4	2,77	3,76	100	92	0,62	0,55	6,0	5,5	4,1	4,3	4	4
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	4	4	3,30	4,22	232	240	0,56	0,65	12,3	12,5	3,5	3,4	1	1

Примітки: y_1 і y_1' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y_2 і y_2' – однорідність маси таблеток першої та другої серії відповідно, $\pm\%$; y_3 і y_3' – стійкість таблеток до роздавлювання першої та другої серії відповідно, Н; y_4 і y_4' – стирність таблеток в установці псевдозрідженого шару першої та другої серії відповідно, $\%$; y_5 і y_5' – час розпадання таблеток першої та другої серії відповідно, хв.; y_6 і y_6' – поглинання води таблетками першої та другої серії відповідно, $\%$; y_7 , y_7' – зміни у зовнішньому вигляді таблеток першої та другої серії відповідно, бали.

маси отримували при дослідженні серій таблеток тополі китайської, у яких змащувальна речовина відсутня ($\pm 6,62\%$).

За впливом на досліджуваний показник вивчені розпушуючі речовини можна розмістити в такому порядку: поліплаздон XL 10 ($\pm 3,01\%$) > натрію карбоксиметилкрохмаль ($\pm 3,11\%$) > крохмаль преджелатинований ($\pm 3,61\%$) > натрію кроскармелоза ($\pm 4,59\%$) > натрію крохмальгліколят ($\pm 5,02\%$).

Ряд переваг для рівнів фактору D, що відображає їх вплив на однорідність маси таблеток тополі китайської, має наступний вигляд: кавамакс W6 ($\pm 2,72\%$) > тальк ($\pm 3,27\%$) > аеросил ($\pm 4,00\%$) > неуселін ($\pm 4,60\%$) > кавамакс W7 ($\pm 4,76\%$).

Вивчені зразки мікрокристалічної целюлози за впливом на однорідність маси таблеток тополі китайської можна розмістити в наступний ранжований ряд переваг: МКЦ 102 ($\pm 2,83\%$) > просолв SMCC 50 ($\pm 3,34\%$) > МКЦ 500 ($\pm 3,87\%$) > МКЦ 112 ($\pm 4,59\%$) > МКЦ 132 ($\pm 4,72\%$).

Серед речовин групи В найкращий результат отримали при використанні лудіпресу ($\pm 3,21\%$), що має перевагу над сорбо-целем ($\pm 3,64\%$), таблетозою 80 ($\pm 3,76\%$), компрі-цукром ($\pm 3,97\%$) і лудіфлешом ($\pm 4,80\%$).

Наступним показником, за яким оцінювали якість отриманих таблеток тополі китайської, є їх стійкість до роздавлювання. Первинні результати показали високе значення міцності таблеток тополі китайської. На досліджуваний показник впливають усі вивчені фактори: D > A > E > B > C.

Серед ковзних речовин найбільший вплив на стійкість таблеток тополі китайської до роздавлювання проявляє нова допоміжна речовина японської фірми «Fugii chemical industry» – неуселін (256,3 Н), ефективність якого в 1,5 рази більша ніж аналогічний показник кавамаксу W6 (170,1 Н), в 1,54 рази – тальку (166,2 Н), в 1,7 рази аеросилу (150,6 Н) і 1,92 рази кавамаксу W7 (133,2 Н).

Ранжований ряд переваг для речовин фактору А щодо впливу на стійкість таблеток тополі китайської має такий вигляд: МКЦ 102 (237,5 Н) > МКЦ 500 (201,1 Н) > МКЦ 112 (169,7 Н) > просолв SMCC 50 (144,7 Н) > МКЦ 132 (123,4 Н).

При вивченні впливу змащувальних речовин найкращі результати міцності таблеток тополі китайської отримували при використанні кислоти стеаринової (224,4 Н), що має переваги над натрію лаурилсульфатом (181,2 Н), кальцію стеаратом (179,2 Н), без змащувальної речовини (160,5 Н) і магнію стеаратом (131,1 Н).

Аналізуючи вплив речовин, що належать до фактору В, встановлено, що найбільш міцними були таблетки, котрі містили лудіпрес (256,3 Н), який має перевагу над сорбо-целем (170,1 Н), таблетозою 80 (156,5 Н), лудіфлешом (150,6 Н), компрі-цукром (133,2 Н).

Серед розпушуючих речовин найбільшу міцність таблеток тополі китайської забезпечив крохмаль преджелатинований (183,6 Н), якому поступають натрію

карбоксиметилкрохмаль (180,3 Н), натрію кроскармелоза (173,9 Н), натрію крохмальгліколят (173,1 Н), поліплаздон XL 10 (165,5 Н).

При зберіганні таблеток тополі китайської протягом року у більшості серій дослідів змінюється зовнішній вигляд поверхні. Під впливом факторів зовнішнього середовища (вологості повітря) на поверхні таблеток pojawiaються жовті та темні плями. При створенні таблеток з екстрактами лікарських рослин у більшості випадків виникає потреба покривати їх захисною оболонкою. Така необхідність виникла і при створенні таблеток тополі китайської. Покриття таблеток полімерною захисною оболонкою передбачається здійснювати в установці псевдозрідженого шару. При покритті таблеток у псевдозрідженому шарі вони мають характеризуватись підвищеною механічною стійкістю до стирання, оскільки утворений під час циркуляції таблеток порошок суттєво впливає на якість утвореної плівки і властивості покритих таблеток. Регламентованих вимог щодо часу випробування і температури повітря в камері для покриття таблеток немає. Випробування таблеток тополі китайської на стираність в установці псевдозрідженого шару проводили при температурі 80°C протягом 3 хвилин. Статистична обробка отриманих даних показала, що на стираність таблеток у псевдозрідженому шарі впливають всі 5 вивчених факторів: A > C > D > B > E.

Результати дослідження показали, що найменше стирання таблеток тополі китайської в установці псевдозрідженого шару відбувається при використанні МКЦ 500 (0,63%) і МКЦ 102 (0,67%). Зазначені речовини мають суттєву перевагу над просолвом SMCC 50 (1,00%), МКЦ 132 (1,02%) і МКЦ 112 (1,71%).

З-поміж речовин фактору С найкраще значення стираності таблеток тополі китайської забезпечив натрію карбоксиметилкрохмаль (0,89%). Також невелика стираність таблеток була при використанні натрію крохмальгліколяту (0,93%), натрію кроскармелози (0,94%) та крохмалю преджелатинованого (0,95%), яким значно поступається поліплаздон XL 10 (1,34%).

Аналізуючи позитивний вплив ковзних речовин на стираність таблеток тополі китайської в установці псевдозрідженого шару бачимо таку залежність: аеросил (0,81%) > неуселін (0,87%) > кавамакс W6 (1,02%) > тальк (1,17%) > кавамакс W7 (1,18%).

Найбільшу стійкість до стирання мали таблетки тополі китайської, що містили компрі-цукор (0,76%) і сорбо-цель (0,96%). Ці речовини мають перевагу над таблетозою 80 (1,03%), лудіпресом (1,12%) та лудіфлешем (1,17%).

З введенням у склад таблеток тополі китайської кислоти стеаринової (0,94%), магнію стеарату (0,95%) показники стираності були невеликими. Вони збільшились із додаванням у таблетки натрію лаурилсульфату (0,98%) та кальцію стеарату (1,01%) і значно погіршились у тих серіях таблеток, де змащувальна речовина була відсутня (1,15%).

Ще одним важливим показником якості таблеток є їх час розпадання. У результаті проведеного дослідження таблеток тополі китайської встановлено, що на час розпадання впливають усі фактори: $C > A > E > B > D$.

Серед розпушуючих речовини найшвидше розпадання таблеток тополі китайської забезпечили натрію кроскармелоза (6,3 хв) та поліплаздон XL 10 (6,4 хв), яким поступаються натрію крохмальгліколят (9,2 хв), натрію карбоксиметилкрохмаль (10,6 хв) і крохмаль преджелатинований (13,2 хв).

Серед речовин фактора А найкращий показник отримали з введенням просолву SMCC 50 (3,9 хв), що має суттєву перевагу над МКЦ 132 (6,9 хв), МКЦ 500 (10,6 хв), МКЦ 112 (11,3 хв), МКЦ 102 (13,1 хв).

Ранжований ряд переваг для речовин фактора Е має такий вигляд: без змащувальної речовини (5,7 хв), кальцію стеарат (8,4 хв), магнію стеарат (9,7 хв), натрію лаурилсульфат (10,0 хв), кислота стеаринова (12,0 хв).

Аналізуючи вплив речовин фактора В на розпадання таблеток екстракту тополі китайської встановлено, що найкращі результати забезпечила таблетоза 80 (6,7 хв) та сорбо-цель (7,2 хв). Погіршення досліджуваного показника спостерігаємо з додаванням лудіфлешу (9,5 хв), компрі-цукру (10,5 хв) та лудіпресу (11,9 хв).

Вплив ковзних речовин на швидкість розпадання таблеток екстракту тополі китайської можна зобразити так: неуселін (7,1 хв) > аеросил (7,6 хв) > кавамакс W7 (9,1 хв) > тальк (10,8 хв) > кавамакс W6 (11,3 хв).

Готові таблетки тополі китайської контролювали на поглинання ними вологи та зміну зовнішнього вигляду внаслідок цього. Дослідження проводили при витримуванні таблеток тополі китайської при відносній вологості повітря 80% протягом 24 годин. Аналіз отриманих даних показав, що найбільше на вологопоглинання таблеток впливає фактор А, трохи менший вплив виявляють фактори Е, D і С, вплив фактора В незначний.

Найменше увібрали вологи таблетки екстракту тополі китайської, що вміщували МКЦ 500 (3,38%) та МКЦ 132 (3,49%). Гірші показники отримали з введенням у склад таблеток МКЦ 102 (3,79%) та МКЦ 112 (3,85%), найгірші – просолву SMCC 50 (4,47%).

З введенням у склад таблеток тополі китайської магнію стеарату (3,22%) показники вологопоглинання були невеликими. Вони збільшились з додаванням у таблетки кальцію стеарату (3,74%) та кислоти стеаринової (3,77%), значно погіршились за наявності натрію лаурилсульфату (3,99%) та в тих серіях таблеток, де змащувальна речовина відсутня (4,26%).

Аналізуючи вплив речовин, що належать до фактора D, встановлено, що найбільше вологи увібрали таблетки, що містили аеросил (4,05%) і тальк (4,03%), трохи менше – ті, що вміщували кавамакс W7 (3,91%) і кавамакс W6 (3,86%), найкращі показники отримали з додаванням неуселіну (3,13%).

Позитивний вплив розпушуючих речовин на вологопоглинання таблеток екстракту тополі китайської можна відобразити за допомогою такого ряду переваг: поліплаздон XL 10 (3,51%) > крохмаль преджелатинований (3,54%) > натрію крохмальгліколят (3,71%) > натрію карбоксиметилкрохмаль (3,99%) > натрію кроскармелоза (4,23%).

Ранжований ряд переваг для речовин групи В наступний: лудіфлеш (3,69%) > сорбо-цель (3,74%) > таблетоза 80 (3,75%) > компрі-цукор (3,86%) > лудіпрес (3,94%).

За допомогою статистичної обробки результатів щодо змін у зовнішньому вигляді таблеток тополі китайської під дією вологи побудували ряд переваг, що відображає вплив факторів на досліджуваний показник: $B > E > C > A > D$. Зі структуроутворюючих речовин на основі цукрів найкращий вигляд таблеток забезпечив компрі-цукор (4,5 бали). З введенням у склад таблеток лудіфлешу (4,3 бали) та лудіпресу (4,0 бали) їх зовнішній вигляд погіршився. Погані результати отримали з додаванням таблетози 80 (3,7 бали). Найгірший показник забезпечила наявність у таблетках сорбо-целю (1,3 бали).

Зі змащувальних речовин найкращий показник забезпечує натрію лаурилсульфат (4,2 бали), який має переваги над кислотою стеариновою (3,8 бали), кальцію стеаратом (3,4 бали), магнію стеаратом (3,2 бали), без змащувальної речовини (3,2 бали).

Найбільш позитивний вплив на зовнішній вигляд таблеток екстракту тополі китайської з речовин фактора С проявляє поліплаздон XL 10 (4,2 бали). Йому суттєво поступаються натрію крохмальгліколят (3,6 бали), натрію карбоксиметилкрохмаль (3,5 бали), натрію кроскармелоза (3,4 бали), крохмаль преджелатинований (3,1 бали).

Серед вивчених марок МКЦ кращий зовнішній вигляд поверхні таблеток тополі китайської отримали при використанні МКЦ 132 (4,0 бали) та МКЦ 102 (3,8 бали), що мають перевагу над МКЦ 112 (3,5 бали), просолвом SMCC 50 (3,4 бали) та МКЦ 500 (3,1 бали).

Ранжований ряд переваг для ковзних речовин, що відображає їх вплив на зовнішній вигляд таблеток тополі китайської, має наступний вигляд: кавамакс W7 (3,9 бали) > неуселін (3,8 бали) > аеросил (3,5 бали) > тальк (3,4 бали) > кавамакс W6 (3,2 бали).

З урахуванням досліджених показників якості таблеток тополі китайської для подальшого вивчення відібрано кращі допоміжні речовини, такі як МКЦ 132, МКЦ 102, компрі-цукор, поліплаздон XL 10, неуселін, тальк і кислота стеаринова, що забезпечують оптимальні значення однорідності маси таблеток, їх стійкості до роздавлювання, стираності, часу розпадання, а також вологопоглинання та змін у зовнішньому вигляді.

Висновки

Вивчено вплив 25 допоміжних речовин на фармакологічні показники якості отриманих таблеток.

Дібрано допоміжні речовини для подальшого вивчення з метою отримання таблеток на основі екстракту листя тополі китайської.

Список літератури

1. Вивчення мікроелементного складу *Populus Simonii* Carr. / А.М. Рудник, В.М. Ковальов, Н.В. Бородіна [та ін.] // Запорозький медичинський журнал. – 2008. – Т. 2, №2. – С. 173–174.
2. Денис А.І. Характеристика фракційного складу екстракту листя тополі китайської / А.І. Денис // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матер. 4-ї наук.-прак. конф. з міжнар. участю (29–30 вересня 2011 р., м. Тернопіль). – Т.: Вид-во ТДМУ Укрмедкнига, 2011. – С. 71.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
4. Дослідження ліпофільних сполук тополі китайської (*Populus Simonii* Carr.) / А.М. Рудник, В.М. Ковальов, Н.В. Бородіна [та ін.] // Фармаком. – 2008. – №3. – С. 21–28.
5. Извлечения как лекарственные средства / В.П. Георгиевский, В.И. Литвиненко, Ю.И. Губин [та ін.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы Третьего междунар. съезда. – СПб., 1999. – С. 113–115.
6. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії / Мамчур Ф.І. – К.: Здоров'я, 1986. – 278 с.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.] – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
8. *Онишків О.І.* Фармако-технологічні дослідження фітоекстрактів / О.І. Онишків, А.І. Денис // XV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: Тези доп. всеукр. наук.-прак. конф. (27–29 квітня 2011р., м. Тернопіль). – Тернопіль: Вид-во ТДМУ Укрмедкнига, 2011. – 356 с.
9. *Писанный Г.Г.* Лекарственные деревья и кустарники юго-востока Украины / Г.Г. Писанный, С.Г. Кулакова. – Донецк, 2006. – 170 с.
10. *Поляков В.В.* Биологически активные соединения растений *Populus L.* и препараты на их основе / В.В. Поляков, С.М. Адыкенов. – Алмааты, 1999. – 160 с.
11. *Рудник А.М.* Дослідження фенольних сполук тополі китайської (*Populus Simonii*) / А.М. Рудник, В.М. Ковальов, Н.В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2008 – №4. – С. 37–40.
12. *Хоменко О.О.* Фітохімічне вивчення тополі китайської / О.О. Хоменко, А.М. Рудник, Н.В. Бородіна // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. всеукр. наук.-прак. конф. студентів і молодих вчених. – Харків: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 95.

Відомості про авторів:

Денис А.І., асистент каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Адреса для листування:

Денис Антоніна Ігорівна. 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Тел.: (0352) 52 72 22.

E-mail: tonja-d@list.ru

Надійшла в редакцію 20.12.2011 р.

В.М. Коваль¹, Т.А. Грошовий²

Дослідження впливу питомого тиску пресування і режимів роботи установки псевдозрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

²Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: таблетки, цинк аспарагіат, питомий тиск пресування, установка псевдозрідженого шару, основні показники таблеток.

Ключевые слова: таблетки, цинк аспарагіат, удельное давление прессования, установка псевдооживленного слоя, основные показатели таблеток.

Key words: pills, zinc aspartate, specific pressing pressure, installation of the boiling layer, key indicators of pills.

Наведено результати впливу питомого тиску пресування на основні показники таблеток. Вивчено вплив режимів роботи установки псевдозрідженого шару на стиранисть таблеток-ядер цинку аспарагіату.

Приведены результаты влияния удельного давления прессования на основные показатели таблеток. Изучено влияние режимов работы установки псевдооживленного слоя на истираемость таблеток-ядер цинка аспарагината.

The results of the specific pressing pressure impact on the key indicators of pills was shown in this article. Influence of operation conditions adjustments of the boiling layer on abrasion resistance of core-tablets with zinc aspartate.

Останнім часом збільшилась кількість повідомлень, що свідчать про проблему дефіциту цинку при різних патологічних станах [1,2,6–8]. Раніше розглянуто доцільність створення вітчизняного таблетованого лікарського засобу і вивчено вплив 25 допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток цинку аспарагіату [4]. Для відібраних кращих допоміжних речовин встановлено оптимальне співвідношення в складі таблеток цинку аспарагіату [5].

При виробництві таблеток у промислових умовах при оптимальному складі компонентів визначальний вплив на процес пресування та властивості отриманих таблеток має тиск пресування. Вважається, що оптимальними властивостями характеризується таблеткова маса, яку можна пресувати в широких діапазонах зміну тиску, а отримані при цьому таблетки відповідають вимогам Державної Фармакопеї України [3]. Запропоновані таблетки-ядра цинку аспарагіату, отримані методом прямого пресування, чутливо реагують на режими пресування.

Мета роботи

Вивчення впливу тиску пресування та режимів роботи установки псевдозрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату.

Матеріали і методи дослідження

Таблетки цинку аспарагіату запропонованого складу [5] пресували при питомому тиску в межах 33–334 МПа. У зазначеному інтервалі питомого тиску отримані таблетки цинку аспарагіату мали силу виштовхування менше 5 МПа, що вказує на оптимальне рішення складу таблеток.

Вплив тиску пресування на стійкість таблеток цинку аспарагіату до роздавлювання наведено на *рис. 1*.

Вплив тиску пресування на час розпадання таблеток цинку аспарагіату наведено на *рис. 2*.

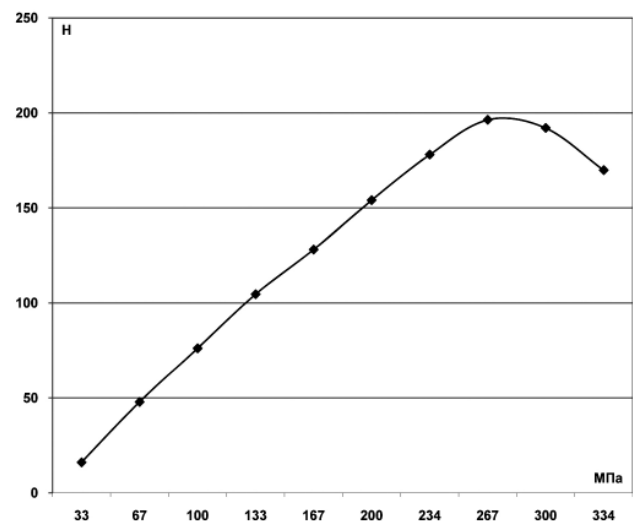


Рис. 1. Вплив тиску пресування на стійкість таблеток цинку аспарагіату до роздавлювання.

Випробування таблеток цинку аспарагіату на стиранисть проводили в установці псевдозрідженого шару за температури 80°C протягом 3 хв.

Вплив питомого тиску пресування на стиранисть таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженого шару наведено на *рис. 3*.

Враховуючи, що цинк в переважній більшості всмоктується у кишечнику, прийнято рішення про нанесення на таблетки кишковорозчинної оболонки. Одним з високоєфективних способів утворення плівки на таблетках є метод псевдозрідженого шару. Він дозволяє оптимізувати технологію покриття, наносити оболонку на таблетки різних форм і розмірів з плівкоутворюючих систем на водній основі. Однак при застосуванні цього методу таблетки повинні мати підвищену міцність до стирання.

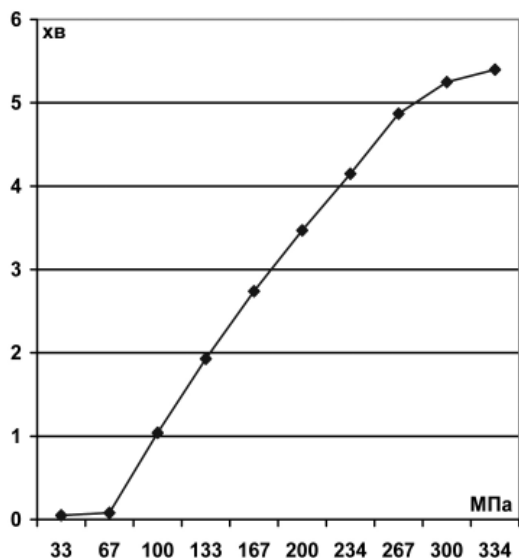


Рис. 2. Вплив тиску пресування на час розпадання таблеток цинку аспарагіату.

Тому визначення оптимальних режимів роботи установок псевдозрідженого шару необхідне, оскільки суттєво впливає на якість отриманої продукції. В процесі нанесення полімерної оболонки час циркуляції непокритих таблеток у камері, а також температура повітря можуть бути різними. Тому здійснено дослідження з вивчення впливу режимів роботи установки для покриття на стиранисть таблеток цинку аспарагіату.

Таблетки-ядра цинку аспарагіату, отримані методом прямого пресування, поміщали в попередньо прогріту до необхідної температури камеру лабораторної установки псевдозрідженого шару та залишали циркулювати протягом певного часу. Після цього установку зупиняли, таблетки-ядра вивантажували, видаляли з них пил, повторно зважували та визначали ступінь стиранисті таблеток-ядер цинку аспарагіату у відсотках.

З метою правильного встановлення оптимальних умов роботи установки псевдозрідженого шару використовували метод математичного планування – симетричний композиційний ортогональний план другого порядку [9]. Перелік факторів та їх рівні, вивчені при дослідженні таблеток-ядер цинку аспарагіату на стиранисть у псевдозрідженому наведено в *табл. 1*.

Як параметр оптимізації обраний відсоток стиранисті таблеток-ядер цинку аспарагіату (у). Матрицю планування експерименту та результати дослідження стійкості

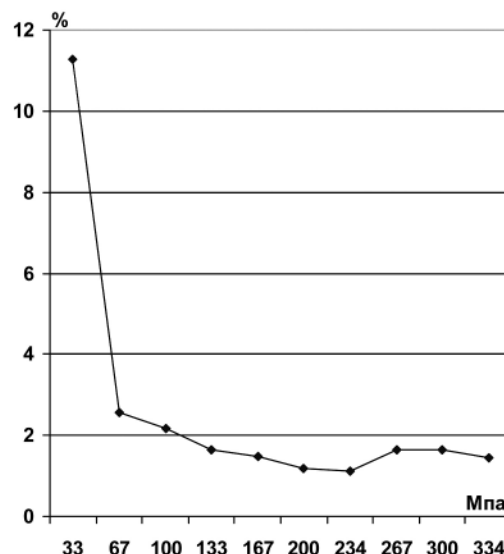


Рис. 3. Вплив тиску пресування на стиранисть таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженому шарі.

таблеток-ядер цинку аспарагіату до стирання наведено в *таблиці 2*.

Таблиця 2
Матриця планування експерименту та результати дослідження стійкості таблеток цинку аспарагіату на стиранисть у псевдозрідженому шарі

x_1	x_2	y
+	+	1,52
-	+	1,45
+	-	1,59
-	-	0,75
+ α	0	1,14
- α	0	0,67
0	+ α	1,22
0	- α	1,08
0	0	1,18
0	0	1,20
0	0	1,17
0	0	1,18
0	0	1,19
0	0	1,19
0	0	1,21
0	0	1,18

Таблиця 1

Фактори, які вивчали при дослідженні стирання таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженого шару

Фактори	Інтервали варіювання	Рівні факторів				
		Нижня зіркова точка «- α »	Нижній рівень «-»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+»	Верхня зіркова точка «+ α »
x_1 – температура повітря під газорозподільною решіткою, °C	5	72,9	75	80	85	87,1
x_2 – час стирання таблеток, с	30	48	60	90	120	132

Результати й обговорення

Аналіз рис. 1 показав, що зі збільшенням тиску пресування таблеток цинку аспарагіату їх стійкість до роздавлювання суттєво підвищується і досягає максимального значення при питомому тиску 267 МПа. При подальшому підвищенні питомого тиску пресування механічна стійкість таблеток цинку аспарагіату не підвищується. Отримано криву процесу пресування таблеток, яка підтверджує, що здійснюється пластична деформація порошкової маси до певної межі прикладеного тиску. При подальшому збільшенні тиску пресування проходить руйнування частинок компонентів таблеток, і їх стійкість до роздавлювання зменшується.

З рис. 2 видно, що зі збільшенням питомого тиску пресування таблеток цинку аспарагіату час їх розпадання збільшується і досягає максимального значення 5,5 хв при тиску 334 МПа. За зазначеного тиску пресувати таблетки не доцільно, оскільки може відбутись механічна поломка пуансонів.

Отже, запропонований склад таблеток цинку аспарагіату характеризується оптимальними властивостями, оскільки забезпечуються необхідні фізичні показники з допустимим часом розпадання.

З рис. 3 видно, що вже при низькому тиску пресування (67 МПа) таблетки цинку аспарагіату залишались цілісними у процесі випробування на стирання в установці псевдозрідженого шару. Зі збільшенням тиску пресування від 67 МПа до 234 МПа стираність таблеток в установці псевдозрідженого шару зменшується від 2,57% до 1,11%. Подальше збільшення тиску пресування не зменшує стираності таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженого шару.

В результаті експерименту й обробки експериментальних даних отримано рівняння регресії, що описує вплив досліджуваних факторів на стійкість таблеток-ядер цинку аспарагіату до стирання:

$$y = 1,21 + 0,15x_1 + 0,09x_2 - 0,26x_1x_2 - 0,11x_1^2 + 0,07x_2^2$$

Для перевірки адекватності отриманої моделі використано F-критерій. Значення розрахованого параметра $F_{\text{експ}} = 3,51$ не перевищує критичного (табличного) $F_{\text{табл}} = 3,64$, тобто виконується нерівність $F_{\text{експ}} < F_{\text{табл}}$, звідси робимо висновок, що отримана математична модель є адекватною досліджуваному процесу.

Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і значеннями коефіцієнтів рівняння регресії. Згідно рівняння регресії, зі збільшенням температури повітря під газорозподільною решіткою і часу циркуляції таблеток у камері їх стираність підвищується. Статистична значущість парного коефіцієнта та квадратичних коефіцієнтів вказує, що збільшення стираності таблеток

цинку аспарагіату залежить від того, на яких рівнях вивчаються досліджувані фактори. Так, при вивченні фактора x_2 на основному рівні ($x_1 = 90$ с), зі збільшенням температури повітря під газорозподільною решіткою від 79,2 до 87,1°C стираність таблеток цинку аспарагіату підвищується від 0,78 до 1,2%.

Для детальнішого впливу досліджуваних факторів на стійкість таблеток-ядер цинку аспарагіату до стирання будували лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 (рис. 4).

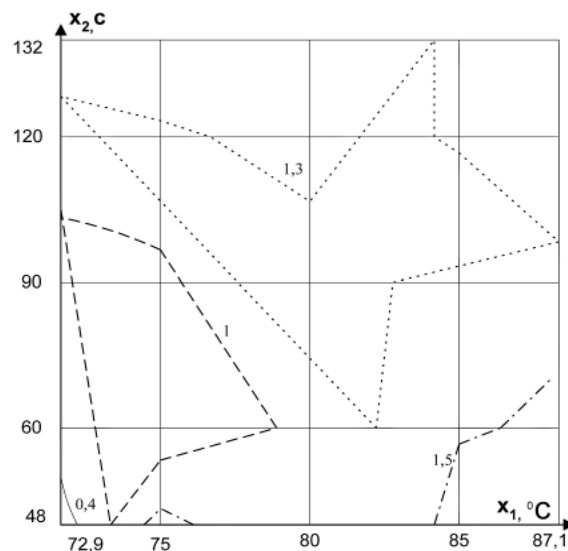


Рис. 4. Лінії рівного виходу стираності таблеток цинку аспарагіату в системі координат x_1, x_2 .

З рисунку видно, що зі збільшенням температури повітря під газорозподільною решіткою та часу циркуляції таблеток-цинку аспарагіату їх стираність збільшується. Найменше значення стираності (менше 0,4%) таблеток-ядер цинку аспарагіату отримали при вивченні факторів x_1 та x_2 на нижній зірковій точці.

Отже, щоб стираність таблеток-ядер цинку аспарагіату при їх покритті в установці псевдозрідженого шару була мінімальною, необхідно проводити прогрівання та знесення таблеток при температурі 73°C протягом 48 с, після чого можна подавати розчин для покриття.

Висновки

Вивчено вплив питомого тиску пресування на стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання таблеток цинку аспарагіату.

За допомогою математичного планування експерименту досліджено вплив режимів роботи установки псевдозрідженого шару. Встановлено оптимальні умови роботи установки для досягнення мінімальних значень стираності таблеток-ядер цинку аспарагіату.

Список літератури

1. Бельмер С.В. Микроэлементы, пребиотики, кишечная микрофлора, иммунитет / С.В. Бельмер // Педиатрия: Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2009. – Т. 87, №3. – С. 92–94.
2. Вольбин С.В. Роль цинку в патогенезі та лікуванні пацієнтів з вугровою висипкою / С.В. Вольбин // Практична

медицина. – Львів: Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького ПП «ПМ». – 2006. – Т. XII, №2. – С. 21–25.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х.: РІРЕГ-2001. – 556 с.

4. Коваль В.М. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагіату/ В.М. Коваль, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №4. – С. 38–43.
 5. Коваль В.М. Оптимізація складу і технології таблеток цинку аспарагіату / В.М. Коваль, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – №1. – С. 32–35.
 6. Коржинський Ю.С. Проблема дефіциту цинку у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями/ Ю.С. Коржинський, А.Є. Лісний // Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. Журнал. – 2009. – Т. 15, №2. – С. 56–57.
 7. Коржинський Ю.С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю.С. Коржинський, А.Є. Лісний // Здоров'я ребенка. – 2009. – №1. – С. 88–90.
 8. Лазарева Т.С. Биологическая роль цинка при хронической патологии кишечника / Т.С. Лазарева, М.Г. Афраймович // Российский педиатрический журнал. – 2007. – №1. – С. 39–42.
 9. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська, С.М. Гурєєва. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
 10. Пикуза О.И. Эффективность применения сульфата цинка в комплексной терапии у детей школьного возраста / О.И. Пикуза, Т.Б. Мороз, А.М. Закирова // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №3. – С. 51–54.
 11. Червак Н. Полівітамінний комплекс із підвищеним вмістом цинку, заліза та з лецитином в профілактиці інфекційних ускладнень у гінекологічній практиці / Н. Червак, О. Ткачук, В. Яворський // Ліки України. – 2005. – №2. – С. 87–88.
-

Відомості про авторів:

Коваль В.М., здобувач, асистент каф. фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Адреса для листування:

Коваль Василь Миколайович. 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, каф. фармації.

Тел.: (097) 711 35 99.

E-mail: koval_vm@ukr.net

Надійшла в редакцію 20.12.2011 р.



А.В. Куринной, В.В. Гладышев, О.И. Скаковская, А.А. Рыжов
**Влияние интенсивности высвобождения
полигексаметиленгуанидина фосфата
из различных основ-носителей
инстилляционных линиментов-гелей**
Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова:

полігексаметиленгуанідину
фосфат, інстиляційні
лініменти-гелі, основи-носії,
вивільнення.

Ключевые слова:

полигексаметиленгуанидина
фосфат, инстилляционные
линименты-гели, основы-носители,
высвобождается.

Key words:

polyhexamethylenguanidine
phosphate, instillations liniment-gels,
bases-carriers, release.

Встановлено, що вид основи-носія впливає на вивільнення полігексаметиленгуанідину фосфату з інстиляційних лініментів-гелів. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення полігексаметиленгуанідину фосфату з інстиляційних лініментів-гелів забезпечує носій на основі полівінілпірролідонного гліцерогелю.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождается полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей обеспечивает носитель на основе поливинилпирролидонового глицерогеля.

It was found that the base-carrier kind makes the significant impact on polyhexamethylenguanidine phosphate liberation from liniment-gels for instillation. Dispersion analysis of results shown that optimal releasing polyhexamethylenguanidine phosphate from instillations liniment-gels provides the carrier based on polyvinylpyrrolidone glycerogels.

Одной из значимых проблем современной челюстно-лицевой хирургии остаются вопросы терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛЮ) [1,2]. Возбудителями при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области является резидентная смешанная микрофлора – стрептококки в симбиозе с другими видами кокков, кишечной и другими палочками. По многочисленным данным отечественных и зарубежных исследователей, такие тяжелые осложнения одонтогенных флегмон, как сепсис, тромбоз флебит лицевых вен и тромбоз кавернозного синуса, медиастинит, являются основной причиной летальности при острой одонтогенной инфекции [3–7]. Данные ряда авторов подтверждают высокую смертность от развившейся флегмоны за счет выраженной интоксикации, вызывающей нарушения функций органов и систем, что приводит организм больного к критическому состоянию [8–10]. Поэтому вопросы профилактики, прогнозирования течения и исходов осложнений одонтогенных флегмон остаются актуальными.

Что касается вопросов, связанных с лечением острых ГВЗ ЧЛЮ, то в современных условиях «фармакологической перенасыщенности» организма, снижения чувствительности микрофлоры к антибиотикам, подавления иммунной защиты экологическими факторами, аллергии организма отмечается низкая эффективность общепринятых методов. Исходя из результатов многочисленных исследований специалистов, достаточно часто антибактериальная терапия ГВЗ ЧЛЮ является неэффективной, что увеличивает количество и тяжесть осложнений [11]. Это убедительно доказывает, что проблема лечения острых ГВЗ ЧЛЮ актуальна и требует разработки и внедрения новых технологий.

Одним из путей повышения эффективности лечения является совершенствование способов доставки антибиотиков к месту гнойно-септического очага, в частности, повышения эффективности местной терапии ГВЗ ЧЛЮ, путем непосредственного инстилляционного введения растворов лекарственных веществ на стадии дренирования раны после хирургической обработки гнойного очага [12]. Лекарственная форма раствора не способствует длительному нахождению антимикробных лекарственных веществ в нем ввиду достаточно быстрого вытекания фармакотерапевтического средства из точки введения. Это приводит к снижению эффекта от проводимой терапии и значительному увеличению расхода лекарственных форм [4,9]. Устранению этих недостатков будет способствовать замена медицинского раствора на линимент-гель, который будет обеспечивать пролонгацию антимикробного эффекта за счет вязкостных консистентных свойств лекарственной формы.

В качестве действующего вещества для инстилляционного геля-линимента предлагается использовать полигексаметиленгуанидина фосфат – вещество, обладающее широким спектром антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активности. Вещество в составе антисептического средства «Биоцид» разрешено для медицинского применения Минздравом Украины, по токсикологической классификации относится к практически безвредным, его синтез осуществляется в Украине по оригинальной отечественной запатентованной технологии [13–15]. Разработка на основе полигексаметиленгуанидина фосфата линимента-геля для инстилляций в процессе антимикробной терапии ГВЗ ЧЛЮ позволит

повысить эффективность проводимой этиотропной терапии и расширит арсенал отечественных лекарственных средств для использования в хирургии.

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения лекарственных веществ, а также их биодоступности [16–18]. Одним из основных факторов при этом является вид основы-носителя. Благодаря оптимальному выбору основы можно в значительной степени управлять уровнем терапевтического эффекта. Поэтому первоочередной задачей при разработке инстилляционного линимента-геля полигексаметиленгуанидина фосфата является научное обоснование вида основы-носителя.

Цель работы

Биофармацевтическое обоснование рационального состава линимента-геля с полигексаметиленгуанидина фосфатом для инстилляционного использования в терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для разрабатываемой мягкой инстилляционной формы полигексаметиленгуанидина фосфата изучены гели на основе натуральных или полусинтетических гелеобразователей, не нарушающих отток раневого отделяемого, не вызывающих аллергических, сенсibilизирующих и биодegradирующих проявлений по окончании использования [19]. Поскольку в процессе антимикробной терапии ГВЗ ЧЛЮ лекарственную форму вводят инстилляционно при помощи шприца с длинной канюлей по перчаточному или перфорированному силиконовому дренажу, обязательным требованием к линименту-гелю является вязкость, позволяющая успешно осуществлять этот процесс. Известно, что системы вязкостью около 1,8 сПз еще позволяют содержимому шприца перемещаться через иглу в область назначения лекарственного средства [20]. Исходя из этого, предварительными исследованиями консистентных свойств

линиментов-гелей установлены концентрации гелеобразователей, обеспечивающие системам вышеуказанное значение вязкости. Также предварительные микробиологические исследования показали, что 3% концентрация полигексаметиленгуанидина фосфата обеспечивает оптимальные антимикробные свойства инстилляционного линимента-геля. В качестве пластификатора во все композиции, кроме системы на проксаноле 268, вводили глицерин в количестве 10% от массы линимента-геля. В линимент-гель на основе проксанола 268 в качестве пластификатора вводили 10% полиэтиленоксида-400 с учетом технологических особенностей приготовления данного носителя [21].

Оценку вязкости линиментов-гелей проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» (Германия) по ТУ 64-19-162-92 «Гели косметические. Общие технические условия». Состав композиций с вязкостью 1,8 сПз представлен в *таблице 1*.

Для полученных в одинаковых условиях композициях для всех образцов устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности по ГОСТ 29188.3. Во всех исследованных системах расслоение в условиях повышенной температуры и центрифугирования не отмечено.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для инстилляционных линиментов-гелей с полигексаметиленгуанидина фосфатом проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [22]. В качестве параметра оптимизации использовали высвобождаемость полигексаметиленгуанидина фосфата, как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому [23] при температуре $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730-89. В качестве диализной среды с учетом растворимости полигексаметиленгуанидина фосфата использовали воду очищенную. Концентрацию высвободившегося через 30 минут полигексаметиленгуанидина фосфата устанавливали амперометрически [24].

Таблица 1

Состав инстилляционных линиментов-гелей с полигексаметиленгуанидина фосфатом

Компоненты	Основы-носители (№№)				
	1	2	3	4	5
Полигексаметиленгуанидина фосфат	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Желатин	0,6				
Проксанол-268		2,0			
Энтеросгель			25,0		
Метилцеллюлоза				1,0	
Поливинилпирролидон					3,35
Глицерин	10,0		10,0	10,0	10,0
Полиэтиленоксид-400		10,0			
Вода очищенная	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Таблица 2

Матрица планирования и результаты определения высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата (%) из инстилляционных линиментов-гелей (интервал 30 минут)

Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
	1	2	3		
Желатин	26,0	28,0	28,8	82,8	27,6
Проксанол-ПЭО	30,0	32,0	34,8	96,8	32,26
Энтеросгель	39,8	40,0	39,8	119,6	39,86
МЦ	46,0	52,0	39,8	137,8	48,93
ПВП	54,0	58,0	62,8	174,8	58,26
Сумма				611,8	

Таблица 3

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Фактор А	4	1738,09	434,45	33,65	3,5
Ошибка	10	129,07	12,91	–	–
Общая сумма	14	1867,16	–	–	–

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 приведены матрица планирования и результаты определения концентрации полигексаметиленгуанидина фосфата в диализатах (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл. 1).

В таблице 3 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных гелевых основ-носителей оказывает значимое ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из приготовленных лекарственных форм.

Проверка различия средних значений результатов высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата проведена с помощью множественного рангового критерия Дункана [22]. При этом установлено, что по влиянию гелевых основ на интенсивность высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл. 1): 5 > 4 > 3 > 2 (1)

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобран инстилляционный линимент-гель с полигексаметиленгуанидина фосфатом на основе поливинилпирролидинового глицерогеля по следующей прописи:

Полигексаметиленгуанидина фосфат	3,0
Поливинилпирролидон	3,35
Глицерин	10,0
Вода очищенная	До 100,0

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей обеспечивает носитель на основе поливинилпирролидинового глицерогеля.

Список литературы

1. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, В.А. Козлов, Т.Г. Робустова [и др.] // *Стоматология*. – 1997. – №2. – С. 15–20.
2. Шаргородский А.Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи / А.Г. Шаргородский. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 271 с.
3. Инфекции головы и шеи / Г.И. Прохвятилов, И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников [и др.] // *Хирургические инфекции*; под ред. И.А. Ерюхина. – СПб.: Питер, 2003. – С. 409–440.
4. Алешкин И.Г. Оптимизация комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Алешкин И.Г. – Иркутск, 1997. – 131 с.
5. Губин М.А. Клинико-лабораторная характеристика форм гнойной инфекции у стоматологических больных / М.А. Губин, Ю.М. Харитонов, О.В. Лазутиков // *Стоматология*. – 1998. – №1. – С. 28–31.
6. Saxton V.J. Sinusitis and intracranial sepsis, the CT imaging end clinical presentation / V.J. Saxton, D.W. Boldt, L.K. Shield // *Pediatr. Radiol.* – 1995. – V. 25. – P. 212–217.
7. Winkelhoff A.J. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics / A.J. Winkelhoff // *J. Dent. Hig.* – 2003. – V. 3. – P. 131–137.
8. Гарайшин Р.М. Комплексное лечение одонтогенных флегмон с применением сульфатированных гликозамино-

- гликанов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Р.М. Гарайшин. – Пермь, 2009. – 24 с.
9. *Азимов М.М.* Диагностика и патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / М.М. Азимов. – Ташкент, 1991. – 39 с.
 10. *Гольдберг В.Л.* Применение антиоксиданта Гипоксен в комплексном лечении одонтогенных флегмон: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.Л. Гольдберг. – М., 2002. – 20 с.
 11. *Тарасенко С.В.* Клинико-микробиологическое обоснование профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой хирургии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / С. В. Тарасенко. – М., 2002. – 49 с.
 12. *Лобода Г.П.* Перспективы совершенствования регионарного лимфотропного введения антибиотиков в челюстно-лицевой хирургии / Г.П. Лобода, Ю.Ф. Григорчук // Стоматолог. – 2002. – №10. – С. 9–10.
 13. *Гембицкий П.А.* Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин / П.А. Гембицкий, И.И. Воинцева. – Запорожье: Полиграф, 1998. – 42 с.
 14. *Гладышев В.В.* Перспективы створення м'яких лікарських форм з полігексаметиленгуанидину фосфатом для місцевого застосування / В.В. Гладышев, В.В. Федорчук, А.В. Головкин, Л.В. Гусакова, Г.І. Баранова. // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – №4. – С. 66–68.
 15. *Малецкий М.М.* Обгрунтування складу, технології та дослідження вагінальних лікарських форм з полігексаметиленгуанидину фосфатом: дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / М.М. Малецкий, 2010. – 143 с.
 16. *Грецкий В.М.* Носители лекарственных веществ в мазях / В.М. Грецкий, Г.В. Цагарейшвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 202 с.
 17. *Соколова Л.В.* Вплив мазевих основ на антимікробні властивості назальних препаратів на основі природних компонентів / Л.В. Соколова, О.І. Павх // Матеріали XIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2009. – С. 204.
 18. *Николаев Н.П.* Технология мазей / Н.П. Николаев – К.: Морион, 1998. – 250 с.
 19. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010 – 600 с.
 20. *Потехина Ю.П.* Значение морфологической картины биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения некоторых распространенных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста: дис. ... докт. мед. наук : 14.00.53 / Ю.П. Потехина. – М., 2004. – 187 с.
 21. *Бурлака Б.С.* Розробка та дослідження композиційних лікарських засобів для зовнішнього застосування з бішофітом і димексидом: дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Б.С. Бурлака, 2010. – 147 с.
 22. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махаматов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
 23. *Krowczynski L.* Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst.przem.pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
 24. *Куринний А.В.* Розробка методики аналізу полімерного антисептика полігексаметиленгуанидину фосфату / А.В. Куринний, А.С. Коржова, С.О. Васюк // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. –2006. – Вип. XVII. – С. 221–223.

Сведения об авторах:

Куринной А.В., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Скаковская О.И., к. мед. н., ассистент каф. стоматологии ЗГМУ.

Рыжов А.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. медицинской и фармацевтической информатики ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69035, г.Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Тел.: (061) 224 69 23.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла в редакцію 16.01.2012 р.

Л.М. Малоштан¹, А.О. Башура¹, Н.П. Половко¹, О.Є.Струс²

Дослідження активності настойки листя каштана кінського з метою розробки складу лікарських і косметичних засобів

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

²Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: настойка листя каштана кінського, доклінічні дослідження.

Ключевые слова: настойка листьев каштана конского, доклинические исследования.

Key words: tincture of leaves of *Aesculus*, pre-clinical researches.

Досліджено мембраностабілізуючу та протизапальну активності настойки листя каштана кінського. Визначено, що настойка проявляє виражену мембраностабілізуючу дію на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів, за якою не поступається активності референтному препарату – краплям Ескузан. Показано, що досліджувана настойка виявляє протизапальну дію на моделі карагенинового набряку у щурів, впливаючи на ексудативну фазу запалення, зокрема на метаболізм і вивільнення простагландинів, що впливають на мікроциркуляцію судин. Отримані результати підтверджують перспективність використання настойки листя каштана кінського в складі лікарських і лікувально-косметичних засобів.

Исследованы мембраностабилизирующая и противовоспалительная активности настоек листьев каштана конского. Установлено, что настойка проявляет выраженное мембраностабилизирующее действие на модели спонтанного гемолиза эритроцитов, которое не уступает активности референтного препарата – каплям Эскузан. Показано, что настойка проявляет противовоспалительное действие на модели карагенинового отека у крыс, влияя на эксудативную фазу воспаления, а именно на метаболизм и высвобождения простагландинов, которые влияют на микроциркуляцию сосудов. Полученные результаты подтверждают перспективность использования настоек листьев каштана конского в составе лекарственных и лечебно-косметических средств.

Research of membrane stabilizing and anti-inflammatory activity of tincture obtained from leaves of *Aesculus* was conducted. It was found, that the tincture of *Aesculus* leaves expressed membrane stabilizing activity on the model of spontaneous erythrocytolysis. Mention above action was comparable to the effect of reference preparation «Aescusan in drops». Shown that investigated tincture demonstrate anti-inflammatory action on the model of carrageenan edema on rats, influencing on the exudative phase of inflammation, (namely on metabolism and releasing of prostaglandines which influence on microcirculation in vessels). The obtained results confirmed perspective of the application of tincture of leaves of *Aesculus* in composite medicinal and cosmetic facilities.

Каштан кінський, біологічна дія якого зумовлена наявністю флавоноїдів, тритерпенових сапонінів, оксикумаринів, дубильних речовин, стеринів, вітамінів, жирів та інших сполук і полягає в підвищенні тону венонних судин, зниженні ламкості та проникності капілярів, прискоренні венонного кровотоку, що сприяє покращенню мікроциркуляції та запобігає утворенню тромбозу, досить широко використовують у народній і науковій медицині [4–6,8].

Препарати на основі каштана кінського використовують для профілактики та лікування різноманітних судинних захворювань, післяопераційних тромбозів, тромбоемболій, посттравматичних набряків тощо [3,5,8,11,12]. Фармацевтична промисловість випускає цілий ряд лікарських препаратів, що містять витяжки з різноманітних вегетативних органів, переважно з насіння каштана кінського. Незважаючи на досить широке застосування в народній медицині, нині відсутні препарати на основі листя каштана кінського. Тому з метою впровадження у фармацевтичне виробництво досліджено деякі показники специфічної активності настойки листя каштана кінського (НЛКК), розробленої кафедрою

косметології і ароматології НФаУ [6], зокрема вивчено її мембраностабілізуючу та протизапальну активності.

Мета роботи

Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної активності настойки листя каштана кінського.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – настойка листя каштана кінського. Експериментальні зразки настойки готували методом мацерації за наступною технологією: розраховану кількість сировини поміщали в скляну ємність з притертою пробкою, заливали розрахованою кількістю екстрагенту (з урахуванням коефіцієнту поглинання сировини) і настоювали при періодичному струшуванні протягом 7 діб при кімнатній температурі. Після закінчення зазначеного часу отримані настойки відстоювали протягом 72 годин при температурі $8 \pm 2^\circ\text{C}$ з метою вивільнення від баластних речовин. Готові настойки фільтрували через бязь.

Визначення мембраностабілізуючої активності настойки листя каштана кінського проводили на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером. Досліджувану настойку вводили в умовно терапевтичній дозі – 3 мл/кг. Як препарат порівняння використовували

Таблиця 1

Результати вивчення мембраностабілізуючої активності настійки листа каштана кінського, n=18

Умови експерименту	Доза	Ступінь гемолізу, % еритроцитів	Мембрано-стабілізуюча активність, %
Інтактний контроль	-	12,1±1,28	-
Ескузан	3 кр/кг	4,46±0,412	63,15
Настійка листа каштану кінського	3 мл/кг	4,47±0,8	61,6

Примітка: * – відхилення достовірне відносно контролю.

аналог за походженням та фармакологічною дією – краплі Ескузан (Aescusan 20 Jenapharm, Німеччина), що містять по 250 мг сухого екстракту (20 мг есцину) в дозі 3 краплі на кілограм маси тварини. Тваринам дослідної групи щодня протягом 3 днів перорально вводили НЛКК в дозі 3 мл/кг, контрольні тварини отримували еквівалентну кількість води. Другій дослідній групі тварин вводили Ескузан у дозі 3 кр/кг.

На 4 добу у тварин брали 0,1 мл крові та змішували з робочим розчином натрію хлориду. Після центрифугування при 1500 об/хв протягом 10 хвилин залишали осад еритроцитів, який після інкубації ще раз центрифугували й визначали екстенцію на ФЕК.

Ступінь гемолізу (X%) еритроцитів у дослідній і контрольній групах розраховували за формулою:

$$X = \frac{(\Sigma_1 + \Sigma_2)}{2\Sigma_3} \cdot 100\%, \quad (1)$$

де Σ_1 і Σ_2 – екстенція першої і другої проб з робочим розчином;

Σ_3 – екстенція з водою очищеною.

Дослідження протизапальної активності проводили на безпородних білих щурах. Набряк викликали субплантарним введенням у задню праву лапу 0,1 мл 1% розчину карагеніну [2,7,10]. Розвиток набряку визначали за збільшенням об'єму лапи, що вимірювали в динаміці через 1, 2, 3, 4, 5 і 24 години за допомогою онкометра за А.С. Захаревським.

Антиексудативну активність настійки визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин порівняно з контрольними і виражали у %. Формула розрахунку антиексудативної активності:

$$\% \text{ пригнічення} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100\%, \quad (2)$$

де V_k – об'єм лапи в контрольній групі;

V_o – об'єм лапи в дослідній групі.

Результати та їх обговорення

Відомо, що одним з основних чинників при лікуванні патологій вен є проникність судинної стінки. Необхідною умовою для прояву венотонізуючого ефекту досліджуваного препарату є мембраностабілізуюча активність, що залежить від стану клітинних мембран. Це стало підставою для вивчення цього виду активності НЛКК на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером.

Ступінь гемолізу (X%) еритроцитів, розрахований за формулою (1) в дослідній і контрольній групі, наведено в таблиці 1.

У результаті експерименту встановлено, що настійка листа каштана кінського виявляє високу мембраностабілізуючу активність, що достовірно перевищує активність у контролі. Порівнюючи експериментальні дані, отримані при використанні Ескузану, можна зазначити, що настійка листа каштана кінського за активністю не поступається референтному препарату. За даними

спеціалізованої літератури [1,10], поліфенольні сполуки виявляють мембраностабілізуючу активність, що пов'язана зі здатністю проявляти антиоксидантну дію на мембрані за рахунок стабілізації фосfolіпідного шару. Крім того, поліфенольні речовини, що входять до складу настійки листа каштана кінського, можуть утворювати біокомплекси з мембранними білками, що також стабілізує мембранний комплекс клітини [1].

Отже, можна зробити висновок про виражену мембраностабілізуючу дію настійки каштана кінського *in vitro* на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів.

Протизапальну активність НЛКК визначали на моделі карагенінового набряку. В розвитку карагенінового набряку беруть участь різні флоготропні агенти: кінінова система, біогенні аміни і простогландіни (ПГ). За даними Di Rosa зі співавт. [10], у перші 30–90 хв у патогенезі розвитку карагенінового набряку беруть участь гістамін і кініні, в інтервалі між 1,5–2,5 годинами – кініні, а між 2,5–5,5 годинами – ПГ. Модель карагенінового набряку дозволяє оцінити вплив досліджуваної настійки на метаболізм і вивільнення ПГ, що на цій моделі є провідними медіаторами запалення.

Протизапальну активність настійки листа каштана кінського на моделі карагенінового набряку вивчали в дозі 12 мл/кг, препарат порівняння – Вольтарен – вводили в дозі 3,8 мг/кг перорально за годину до ін'єкції флоготропного агента. Контрольні тварини отримували воду в дозі 12 мл/кг.

Результати досліджень наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність настійки листа каштана кінського на моделі карагенінового набряку, n=30

Об'єкт дослідження	Доза	Величина набряку в ум.од.	% проти-запальної активності
Контроль	12 мл/кг	0,196±0,035	-
НЛКК	3 мл/кг	0,051±0,013*	74
НЛКК	5 мл/кг	0,082±0,010*	58
НЛКК	1 мл/кг	0,133±0,007	32
Вольтарен	3,8 мл/кг	0,040±0,005*	80

Примітка: * – відхилення достовірне відносно контролю.

Експериментально встановлено, що настійка листя каштана кінського характеризується протизапальною активністю в усіх досліджуваних дозах. Достовірну зміну протизапальної активності порівняно з контролем зафіксовано в дозах 3 і 5 мл/кг. Порівняння дослідного з референт-препаратом Вольгареном виявило, що НЛКК не поступається за активністю в дозі 3 мл/кг.

Отже, настійка листя каштана кінського виявляє протизапальну дію на моделі карагенінового набряку у щурів, впливаючи на ексудативну фазу запалення, зокрема на метаболізм і вивільнення ПГ, які впливають на мікроциркуляцію судин, що підтверджує перспективність її використання в складі лікарських і лікувально-косметичних засобів.

Висновки

Досліджено мембраностабілізуючу та протизапальну активності настійки листя каштана кінського.

Визначено, що настійка листя каштана кінського проявляє виражену мембраностабілізуючу дію на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів, за якою не поступається активності референтному препарату – краплям Ескузан.

Показано, що досліджувана настійка виявляє проти-запальну дію на моделі карагенінового набряку у щурів, впливаючи на ексудативну фазу запалення, зокрема на метаболізм і вивільнення простагландинів, що впливають на мікроциркуляцію судин.

Список літератури

1. *Бабанова І.В.* Влияние антиоксидантного препарата на основе биофлавоноидов на антиоксидантную активность плазмы крови / И.В. Бабанова, Ю.О. Теселкин // Вопросы питания. – 1999. – №3. – С. 9–11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 74–97, 292–306.
3. *Кириенко А.И.* Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей / А.И. Кириенко, Р.А. Григорян, В.Ю. Богачев // Флебология. – 2000. – Т. 2, №4. – С. 28–32.
4. *Куцик Р.В.* Каштан конский (Аналитический обзор) / Р.В. Куцик, Б.М. Зузук, В.В. Дьячок // Провизор. – 2002. – №4. – С. 28–33.
5. *Куцик Р.В.* Каштан конский (Аналитический обзор) / Р.В. Куцик, Б.М. Зузук, В.В. Дьячок // Провизор. – 2002. – №5. – С. 27–32; №6. – С. 36–40.
6. *Малоштан Л.М.* Фармакологічне вивчення настійки каштану кінського / Л.М. Малоштан, А.О. Башура, Н.П. Половко // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №3. – С. 23–35.
7. Руководство к практическим занятиям по физиологии / Под руководством проф. Г.И. Касицкого и проф. В.А. Полянцева. – М.: Медицина, 1988. – С. 142–143.
8. *Соболева В.А.* Применение каштана конского в научной, народной и гомеопатической медицине. Часть 1 / В.А. Соболева, Л.Н. Самонова, А.А. Коломиец // Провизор. – 2008. – №9. – С. 56–61.
9. Спосіб моделювання тромбофлебітів периферичних судин: Інформаційний лист, протокол №25 від 20.11.2002р., Національний фармацевтичний університет МОЗ України / Уклад. Л.М. Малоштан, О.В. Должикова, І.О. Батура. – К., 2002.
10. *Хилькин А.М.* Моделирование пораженной сердца и сосудов в эксперименте / Хилькин А.М., Светлов В.А. – М.: Медицина, 1979. – 376 с.
11. *Яковлева Л.В.* Изыскание и изучение новых нестероидных противовоспалительных средств – производных дикарбоновых кислот: Дис... д-ра фарм. Наук / Яковлева Л.В. – Купавна, 1992. – 442 с.
12. Antitrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest. / T.M. Hyers, G.Agnelli, K.D. Hull et al. // Wiesbaden: The Pharm. Press, 2001. – Vol. 1, №19. – P. 561–578

Відомості про авторів:

Малоштан Л.М., д. біол. н., проф. зав. каф. біології, фізіології та анатомії людини НФаУ.

Половко Н.П., к. фарм. н., доцент каф. косметології і аромології НФаУ.

Струс О. Є., к. фарм. н., асистент каф. технології ліків та біофармації ЛДМУ ім. Данила Галицького.

Башура А.О., здобувач каф. косметології і аромології НФаУ.

Адреса для листування:

Половко Наталя Петрівна, м. Харків, вул. Блюхера, 4, НФаУ, каф. косметології і аромології.

Тел.: (0572) 67 87 75.

E-mail: cosmetology@ukrfa.ua

Надійшла в редакцію 17.10.2011 р.



Ж.М. Полова¹, В.П. Попович¹, П.В. Глуховський²

Використання нанорозмірних мікроелементів як активних складових косметичних препаратів

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,

²Національний університет Лос-Анджелесу, Каліфорнія, США

Ключові слова: наночастинки, мікроелементи, технологія, косметичні препарати.

Ключевые слова: наночастицы, микроэлементы, технология, косметические препараты.

Key words: nanoparticles, microelements, technology, cosmetic preparations.

Узагальнено дані про біохімічні функції мікроелементів, що впливають як на стан шкіри, так і на організм людини в цілому. Висвітлено мотивації введення мікроелементів металів у склад косметичних препаратів у вигляді макро- і нанорозмірних частинок.

Обобщены данные о биохимических функциях микроэлементов, которые влияют как на состояние кожи, так и на организм человека в целом. Освещены мотивации введения микроэлементов металлов в состав косметических препаратов в виде макро- и наноразмерных частиц.

Present review devoted to the biochemical functions of microelements, their influence on the skin condition and on the general state of the organism. Motivational aspects of the introduction of macro- and nano-sized particles of metals into the composition of cosmetic products was elucidated.

Одним із видатних відкриттів людства є вивчення властивостей природних матеріалів нанорозмірів. Відомо, що наноструктуризації можуть змінювати фундаментальні характеристики вихідних елементів. У результаті цього можна комбінувати різні матеріали та використовувати гетероструктури для створення нових лікарських і косметичних засобів з метою посилення ефекту.

Вчені Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона (лабораторії Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини) та Інституту біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України активно проводять дослідження з отримання наночастинок металів певного розміру з метою використання у фармацевтичній технології, що викликає зацікавленість щодо створення інноваційних препаратів для застосування у косметології [13].

Мета роботи

Узагальнити дані щодо значення мікроелементів для організму людини в контексті впливу на шкіру та її придатки з метою розробки косметичних засобів з наноматеріалів.

Матеріали і методи дослідження

Використано джерела наукової медичної та фармацевтичної інформації, а також існуючі нормативи щодо косметичних і лікарських косметичних засобів (European Directive for Cosmetic Products 76/768/EEC; The New EC Cosmetics regulation 1223/2009).

Результати та їх обговорення

Для наукового обґрунтування використання мікроелементів і нанорозмірних мікроелементів у технології косметичних форм необхідним є узагальнення деяких аспектів біохімії шкіри, адже мінеральні речовини потрібні їй для зростання і розмноження клітин, а також для правильної роботи ферментів. У шкірі є декілька фермен-

тів, від роботи яких залежить зовнішній вигляд:

– антиокислювальні ферменти, що захищають шкіру від вільних радикалів (одним із найбільш агресивних чинників, що призводять до стимуляції процесу старіння, є вільні радикали) – каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза; тирозиназа, необхідна для синтезу меланіну;

– ферменти, що розщеплюють зв'язки між роговими лусочками в роговому шарі (від активності цих ферментів залежить швидкість злущування лусочок з поверхні шкіри);

– ферменти, що руйнують міжклітинну речовину дерми, – колагеназа, еластаза, гіалуронідаза ;

– 5- α -редуктаза – фермент, що перетворює тестостерон на активну форму (дигідротестостерон). Від активності цього ферменту залежить інтенсивність секреції сальних залоз [1].

Зазвичай фермент складається з великої білкової молекули (апофермента) і маленької функціональної групи, або активного центру (кофермента). В активний центр ряду ферментів входять іони металів: цинку, марганцю, селену, заліза, міді [16,18]. Без іонів, що входять в активний центр, фермент працювати не може. Наприклад, дефіцит селену викликає порушення в роботі антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази.

У шкірі знаходиться від 6,6 до 11% усієї води, наявної в організмі. В ній наявні також 0,46 г/л кальцію, 3,6 г/л натрію і 2,9 г/л калію; хлоридів (3,76%) більше, ніж будь-де в організмі; є також мікроелементи: залізо, мідь, цинк, марганець, магній, свинець, бор, срібло, алюміній тощо. Найбільш важливими мікроелементами для шкіри є цинк, мідь, марганець, магній, селен [1,17].

У клітинах основного шару епідермісу знаходиться сірковмісний пігмент меланін – складна білкова сполука, що утворюється в результаті послідовних трансформацій з амінованих субстанцій під впливом тирозинази.

Меланогенез пов'язаний з мікроелементом міддю, що активує тирозиназу.

Мідь – один із найважливіших незамінних мікроелементів, основна частина якого сконцентрована в м'язах і кістках, крові, печінці, нирках і мозку. Тому оптимальне надходження міді в організм людини регулює роботу життєво важливих органів і усього організму в цілому [6,18–20]. Її біологічна роль пов'язана з участю в побудові деяких ферментів і білків. Мідь сприяє росту і розвитку, а також робить можливим використання амінокислоти тирозин, дозволяючи їй проявляти свою дію як фактора пігментації волосся та шкіри. Науковими дослідженнями доведено, що в темному волоссі людини міститься більше міді, ніж у світлому, при дефіциті міді у людини з'являється сивина. Цей факт підштовхує до розробки косметичних препаратів для боротьби з передчасним посивінням [24].

Мідь бере участь у формуванні кісток, гемоглобіну і червоних кров'яних тілець, а у поєднанні з цинком і вітаміном С – в утворенні еластину. Еластин – міцні й пружні волокна, що утворюють один із внутрішніх шарів стінок кровоносних судин – каркас, який тримає потрібну форму кровоносних судин. Відомо, що колаген і еластин – білки, що містяться в дермі, шарі шкіри, розташованому безпосередньо під епідермісом. Колаген і еластин виробляються особливими клітинами – фібробластиками. Разом колаген і еластин створюють своєрідну основу для шкіри. Колаген виконує функцію підтримки епідермісу, запобігає «осіданню» шкіри на м'язи і кістки, а еластин забезпечує еластичність і пружність шкіри. Коли синтез колагену й еластину сповільнюється, шкіра втрачає пружність, відвисає і стоншується, що призводить до появи дрібних і глибоких зморшок. Можливими наслідками дефіциту міді є облісіння та шкірні запалення (спостерігається зниження швидкості оновлення шкіри) в результаті порушення розмноження клітин шкіри та волоссяних фолікулів [2,6].

Мідь входить у склад ферментів, що відіграють важливу роль у системі антиоксидантного захисту організму. Нейтралізуючи вільні радикали, мідь є структурним елементом супероксиддисмутази – потужного антиоксидантного ферменту. Нормальна кількість міді в організмі допомагає боротись з вільними радикалами, підтримує цілісність клітин. Для нормального функціонування антиоксидантних ферментів необхідні такі мікроелементи, як цинк і селен [16].

Так, цинк у якості кофермента бере участь у більш ніж 70 ферментативних реакціях в організмі, забезпечує основні життєві процеси в клітинах, органах і тканинах, серед яких регуляція поділу клітин, синтез нуклеїнових кислот (ДНК і РНК), регуляція Т-клітинного імунітету, синтез статевих гормонів тестостерону, ріст волосся і нігтів, процеси регенерації (загоєння) шкіри, формування колагенових волокон (міцність шкіри), окислювально-відновні реакції, енергетичний обмін клітин [6,18–20]. Необхідно зазначити, що цинк є активним центром супероксиддисмутази.

Симптоми дефіциту цинку проявляються у порушенні формування шкірних покривів: надмірна сухість, схильність до алергічних проявів, екзема, висипи на обличчі та кінцівках; порушення волоссяного покриву (рідке волосся, раннє облісіння) і захворювання нігтів; зниження імунного статусу (за рахунок зниження кількості імунних клітин – лімфоцитів) [7]. Дефіцит цинку відіграє провідну роль у розвитку псоріазу, підермії, мікозів.

Цинк, необхідний для підтримки нормального стану шкіри і волосся, здавна відомий у дерматології і косметології як активний протизапальний елемент. Цинк зменшує активність речовин, що підтримують процеси запалення. Він блокує також фермент, що підвищує концентрацію андрогенних гормонів у ділянці сальних залоз. Це дозволяє знизити кількість шкірного сала, що виділяється, а при тривалому застосуванні зменшити частоту рецидивів вугрового висипу. У пацієнтів з вугровим висипом відзначають зниження кількості цинку в шкірі. Косметичні препарати, до складу яких входить цинк, застосовують для зниження рівня продукції шкірного сала і запобігання облісінню у чоловіків.

Захисну дію на імунну систему має також селен, який запобігає формуванню та знижує рівень вільних радикалів [16]. Селен – мікроелемент, необхідний для синтезу глутатіонпероксидази. Він захищає цитоплазматичні мембрани, не допускаючи їх зміни. Селен – активний антиоксидант, який перешкоджає старінню клітин шкіри й організму в цілому, а також сприяє підвищенню захисних функцій шкіри волосистої частини голови та нейтралізації екзогенних токсинів, тому широко використовується в засобах від лупи.

Деякі мікроелементи діють як коензими. Мідь, цинк і магній беруть участь у меланогенезі та процесі кераматинізації.

Магній належить до структурних елементів організму людини, бере участь в обміні фосфору. Разом з калієм він є основним внутрішньоклітинним елементом. Як магній, так і калій є елементами-синергістами. Магній важливий для метаболізму кальцію і вітаміну С, а також фосфору, натрію і калію [6,18–20].

Магній, обов'язкова складова частина усіх клітин і тканин, бере участь у формуванні кісток, регуляції роботи нервової тканини, разом з іншими хімічними елементами забезпечує збереження іонної рівноваги рідких середовищ організму. При нестачі магнію організм починає затримувати воду, що може призвести до порушень вуглеводного, а потім і жирового обміну [12]. Дефіцит магнію призводить до утворення неповноцінного колагену, шкіра старіє, починає провисати і в'янути. Магній – основа життєздатності клітин, входить до складу окислювальних ферментів, перешкоджає розвитку алергічних реакцій, бере участь у синтезі ДНК, РНК, має антистресову дію. Нестача магнію прискорює старіння [15].

Надзвичайно популярним у складі косметики є марганець. Цей мікроелемент підтримує імунну систему шкіри

ного покриву. Марганець належить до найважливіших з необхідних мікроелементів, адже бере участь у регуляції багатьох біохімічних процесів в організмі: синтез і обмін нейромедіаторів (ЦНС), перекисному окисленні ліпідів, обміні інсуліну й ліпідів [4,5,7]. Зниження кількості марганцю в організмі призводить до появи дерматитів, зниження росту волосся і зміни його кольору, а також до уповільнення росту нігтів. Цей хімічний елемент потрібний для протистояння шкіри алергічним реакціям. Марганець перешкоджає звуженню капілярів і покращує мікроциркуляцію крові, адже здоровий і свіжий вигляд шкіри обличчя залежить від відновлення нормальної мікроциркуляції крові й підвищення гладкості шкіри [5]. Марганець бере участь у синтезі колагену і є його структурним компонентом. Основний результат застосування засобу, у складі якого є марганець, полягає у зменшенні «темних кіл» під очима і набряків [3].

Додаткова антиоксидантна підтримка потрібна шкірі в тих випадках, коли її власна антиоксидантна система не справляється з вільними радикалами. Це трапляється при різкому зростанні навантаження на антиоксидантні системи, при старінні шкіри, коли спостерігається дисбаланс цих систем, наприклад, під час стресу [16,18–20].

Окрім пружності, шкірі необхідне зволоження, а якщо в організмі існує недолік заліза, вона швидко втрачає вологу. Залізо є найважливішим мікроелементом, що потрібний для нормальної життєдіяльності організму, зокрема для утворення гемоглобіну, міоглобіну і деяких ферментів; бере участь у процесах кровотворення, регулює імунітет, покращує стан шкіри та нігтів, а також структуру і пігментацію волосся. Показниками нестачі заліза в організмі є ламке волосся, погані нігті, випадіння волосся, запаморочення й анемія [6,18–22].

Залізо входить до складу багатьох ферментів і білків, що контролюють окислювально-відновні реакції, енергетичний обмін клітин, а також активізує ферменти: залізо потрібне для формування активних центрів окислювально-відновних ферментів (оксидази, гідроксилази, супероксиддисмутизи) [16,19,20].

Співробітники кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця почали дослідження зі створення лікарських косметичних препаратів з нанорозмірними металами.

Наночастинки металів являють собою принципово новий клас матеріалів, що характеризуються значним потенціалом біологічної активності [9]. Це відкриває нові можливості в ефективному їх застосуванні в галузі біотехнології та медицини.

Наночастинки металів (Au, Ag, Fe, Cu) дискретних розмірів синтезовано методом хімічної конденсації в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України. Розмір, форма та хімічний склад наночастинок досліджені методами трансмісійної електронної мікроскопії, лазерно-кореляційної спектроскопії та рентгенофазового аналізу

Залізовмісні наноматеріали завдяки властивостям і порівняно невисокій токсичності широко застосовують у багатьох напрямках медицини. Оскільки залізо входить у

склад ферментів цитохромів, що беруть участь у процесах тканинного дихання, вважаємо доцільним введення їх у склад фармацевтичних препаратів, що застосовують в естетичній медицині.

Бактерицидні й ранозагоювальні властивості деяких металів відомі медицині здавна. З іноземної спеціалізованої літератури відомо, якщо метали перетворити в наночастинки, ці властивості різко зростають [8]. Опіки, шкірні та інші запалення гояться значно швидше й ефективніше.

Срібло є потужним природним антибіотиком, недаремно в давнину срібний посуд використовували для знезараження їжі і води, а срібними пластинами загоювали рани. Вчені з'ясували, що під дією срібла гине більше 650 видів вірусів і бактерій, і срібло в косметиці використовується, передусім, для створення косметичних продуктів з бактерицидними властивостями [25]. Молекули срібла мають здатність проникати в найглибші шари шкіри, при цьому вони нормалізують мікроциркуляцію крові та роботу сальних залоз, запобігають закупорці пор, знижують активність шкідливих бактерій. При контакті з білками епітелію срібло слизової утворює альбумінати, що мають протизапальні властивості. Отже, альбумінати прискорюють процеси загоєння і формування здорової тканини [10].

Якщо золото актуальне для жінок «бальзаківського віку», то срібло в косметиці ідеально підходить для молодшої шкіри, адже вона найчастіше страждає від запалень і вугрового висипу [11].

Золото регулює експресію протизапальних генів, зв'язує перекисні радикали, пригнічує розвиток злоякісних клітин. Може входити до складу металопротейдів, взаємодіяти з міддю і протеазами, що гідролізують колаген, а також з еластазою та іншими активними компонентами сполучної тканини. Завдяки унікальній властивості загальмовувати процеси старіння, золото в косметиці найчастіше використовують у лінійках для зрілої і старіючої шкіри. Нині золото використовують не лише в засобах з догляду за шкірою, але й у декоративній косметиці.

Наночастки золота отримують методом електролізу із застосуванням струмів високої частоти, високої напруги, озонної обробки. Результатом такого процесу є мікроскопічні частинки дорогоцінного металу розміром менше мікрона [8,23]. Це так звана колоїдна форма, що відрізняється особливою біологічною активністю, найдрібніші частинки золота мають виражену бактерицидну дію, сприяють швидкому проникненню кисню в клітини шкіри й покращують обмінні процеси, посилюють циркуляцію крові, допомагають шкірі швидше звільнитись від шлаків і токсинів. Шкіра при цьому починає оновлюватись, стає більш пружною, молодою.

Висновки

Компоненти, що входять у традиційну косметику, діють тільки на поверхневі шари шкіри, відповідно, і результат виявляється поверхневим. Косметика дає не омолодження, а маскування, до того ж тимчасове і, що ще гірше, зазвичай дуже добре помітне оточуючим. Щоб вивести косметику на новий рівень, необхідна технологічна революція, якою є нанотехнології [14].

Використання нанотехнологій дозволяє доставляти активні речовини не лише в епідерміс, але й до живих клітин глибоких шарів шкіри, що допомагає відновити енергетичну рівновагу клітин, підсилити їх імунітет і життєздатність. Сутність нанотехнологій у косметичці полягає в тому, що біологічно активні речовини завдяки зменшенню до розміру нано (1 нанометр = 1 мільярдна метра) краще взаємодіють з клітинами. Клітини сприймають їх як природні, споріднені компоненти. Отже, активні речовини активно беруть участь у процесі оновлення клітин найглибших шарів шкіри.

Наночастинки відкривають нові горизонти в косметичці. Більше того, можна говорити, що саме наночастинки роблять косметику по-справжньому лікувальною, коли відбувається не тільки декорація дефектів шкіри, але й усунення причин її старіння. На жаль, поки виробництво нанокосметики досить дороге. Собівартість підготовки

первинного субстрату висока, його збагачення необхідними елементами можливе тільки в промислових умовах.

L'Oreal, світовий лідер з виробництва косметики, вкладає мільйони в дослідження нанотехнології (засіб Revitalift Double Lifting). Не відстають від світового прогресу й такі компанії як Vichy (Vichy Reti C), Biotherm (Age Fitness Nuit), Estee Lauder і Johnson & Johnson, які почали розробляти косметичні та лікарські косметичні препарати з використанням нанотехнологій.

В Україні немає апробованих та основаних на доказовій медицині відомостей щодо існування на ринку безпечних та ефективних вітчизняних косметичних препаратів з нанорозмірними мікроелементами.

Наявний інтелектуальний потенціал нашої держави має реальний шанс на успішний розвиток й освоєння нанотехнологій з метою поповнення списку лідерів світового науково-технічного прогресу.

Список літератури

1. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 83 с.
2. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементозы в медицине. – 2001. – №2 (1). – С. 2–5.
3. Башкірова Л. Біологічна роль деяких есенційних макро-та мікроелементів (огляд) / Л. Башкірова, А. Руденко // Ліки України. – 2004. – №10. – С. 59–65.
4. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа / Бут Г. // Новости медицины и фармации. – 2008. – №4 (235). – С. 13.
5. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин. – М.: Алев-В., 2001 – 272 с.
6. Громова О.А. Школа по витаминам и микроэлементам / Громова О.А. – М., 2004. – 59 с.
7. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков и др. – М.: Изд-во КМК, 2000. – 537 с.
8. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию / Кобаяси Н.; пер. с японск. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 134 с.
9. Концепція комплексної програми фундаментальних досліджень «Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології» – Режим доступу: www.imp.kiev.ua/NANO/Ukr/main_ukr.html
10. Кризина П.С. Нанотехнології в місцевому лікуванні інфікованих ран / Кризина П.С. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т. 7, №1. – С. 82–84.
11. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. // Руководство для врачей, интернов и студентов. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
12. Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам / Минделл Э. – М.: Медицина и питание, 1997 – 213 с.
13. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги / Мовчан Б.А. // Вісн. фармакології і фармації. – 2007. – №12. – С. 5–13.
14. Москаленко В.Ф. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Мовчан Б.О., Чекман І.С. // 1 нац. конгр. «Человек и лекарство – Украина». – К., 2008. – С. 167–168.
15. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже при старении / Н.Н. Деркач, М.В. Коржов, В.И. Коржов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – №3.
16. Окислительный стресс и антиоксиданты: организм, кожа, косметика / Под общей ред. А. Петрухиной. – М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2006. – 288 с.
17. Радучич О. Азбука здоровья / Радучич О. // Здоров'я України. – 2007. – №5. – С. 57.
18. Ребров В.Т. Витамины и микроэлементы / В.Т. Ребров, О.А. Громова – М., 2003. – С. 9–19.
19. Роль микро- и макроэлементов в жизнедеятельности организма // Medicus Amicus. – 2004. – №4. – С. 18–23.
20. Серебровская Н. Микроэлементы и здоровье / Серебровская Н. // НУВЕЛЬ ЭСТЕТИК. – 2004. – №6. – С. 11–16.
21. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов / Скальный А.В. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 96 с.
22. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / Скальный А.В. – М.: ИД «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 216 с.
23. Campbell J.D. Lifestyle, minerals and health / J.D. Campbell // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 57, №5. – P. 521–531.
24. Cheng X.Y. Spectrophotometric determination of copper in the hair of the patients with rheumatoid arthritis / X.Y. Cheng, Z.H. Li // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2000. – Vol. 25, №2. – P. 117–118.
25. Hogstrand C. The toxicity of silver / Hogstrand C., Wood C. // The 4th international conference proceedings: food, fate and effects of silver in the environment. – London, 1998. – P. 359–362.

Відомості про авторів:

Полова Ж.М., к. фарм. н., асистент каф. аптечної та промислової технології ліків НМУ ім. О.О. Богомольця.

Попович В.П., к. фарм. н., доцент каф. аптечної та промислової технології ліків НМУ ім. О.О. Богомольця.

Глуховський П.В., професор каф. математики і природознавчих наук Національного університету Лос-Анджелесу, Каліфорнія, США.

Адреса для листування:

Полова Жанна Миколаївна. 01601, м. Київ, вул. Пушкінська, 22, НМУ ім. О.О. Богомольця, каф. аптечної та промислової технології ліків.

Тел.: (044) 235 90 66. E-mail: zpolova@yandex.ru

Надійшла в редакцію 7.11.2011 р.



О.В. Тригубчак¹, Л.І. Кучеренко³, Г.В. Георгієвський², Т.А. Грошовий¹

Вивчення процесу покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном у псевдозрідженому шарі

¹Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,

²Український науково-експертний центр якості лікарських засобів, м. Харків,

³Запорізький державний медичний університет, НВО «Фарматрон»

Ключові слова: покриття, таблетки, кислота ацетилсаліцилова, тіотріазолін.

Ключевые слова: покрытие, таблетки, кислота ацетилсалициловая, тиотриазолин.

Key words: coating, tablets, acid acetylsalicylic, thiotriazoline.

Встановлено оптимальний склад плівкоутворюючого розчину, досліджено технологічні режими покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном.

Установлен оптимальный состав пленкообразующего раствора, исследованы технологические режимы покрытия таблеток-ядер кислоты ацетилсалициловой в сочетании с тиотриазолином.

Optimal composition of film forming solution is defined, technological conditions of covering of tablets-cores of acid acetylsalicylic in combination with thiotriazoline are studied.

У низці наукових робіт [2,4–6,8,9] обґрунтовано доцільність створення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном. У результаті попередніх досліджень вдалось отримати таблетки-ядра [1]. Проте поєднання кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном вимагає не лише кишковорозчинної лікарської форми, але й захисту від вологи. Для створення оболонки, стійкої до дії шлункового соку, апробовано плівкоутворюючі полімери типу Еудрагіт Л 100 і Еудрагіт Л С 100, а також водну дисперсію Колікоат. При застосуванні Еудрагітів типу Л 100 і Л С 100 необхідно використовувати органічні розчинники, що є мало придатним для впровадження результатів дослідження на вітчизняних підприємствах. Використання водної дисперсії для таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову, виявилось теж мало придатним, оскільки при нанесенні оболонки складаються обмеження щодо використання високої температури в камері установки псевдозрідженого шару. Зокрема, при температурі, вищій за 60°C, при подачі плівкоутворюючого розчину таблетки склеюються, утворюються дефекти в полімерній плівці й покритті, таблетки не витримують випробування при дослідженні на розпаданні в штучному шлунковому соку. Тому в якості плівкоутворюючого матеріалу для створення кишково-розчинної оболонки використовували новий полімер, створений на основі метакрилової кислоти («Selectchemie AG» під торговою маркою SeleCoat, Швейцарія). Особливістю вказаного полімеру є те, що він випускається у вигляді порошку, розчиняється у воді й після нанесення оболонки стійкий до дії шлункового соку і розчиняється в штучному кишковому соку.

На початок експериментальних досліджень зі створення кишковорозчинної оболонки на таблетках у вітчизняній і доступній зарубіжній науковій літературі не знайдено наукових статей з використання SeleCoat

у фармацевтичній технології. У рекомендаціях фірми-виробника зазначено тільки деякі рекомендації щодо використання SeleCoat для покриття таблеток оболонкою, що наноситься в дражувальному котлі. Сучасним вирішенням такого завдання є використання SeleCoat для покриття таблеток-ядер у псевдозрідженому шарі. Він не тільки забезпечує стійкість таблеток до кислого і водного середовища, але й прийнятний для промислового виробництва, оскільки використовується водне середовище.

Мета роботи

Встановити межі експериментальних досліджень, оскільки інформація про особливості нанесення кишково-розчинної оболонки на основі SeleCoat відсутня.

Відомо, що на процес утворення плівки в установці псевдозрідженого шару впливають концентрація плівкоутворюючої суспензії, температура повітря під газорозподільною решіткою, інтенсивність зрощення таблеток плівкоутворюючою суспензією, час сушіння покритих таблеток після нанесення оболонки, кількість пігменту, пластифікатора й барвника в складі плівкоутворюючої суспензії [10]. Крім цього, на властивості покритих таблеток суттєво впливає товщина плівки.

Матеріали і методи дослідження

Щоб визначити товщину покриття приготували 50, 100, 150 і 200 мл 15% розчину SeleCoat. Для цього необхідну масу SeleCoat вносили в загальну кількість води, змішували й залишали на 3 години. Потім додавали 10% від маси полімеру пропіленгліколю, перемішували й залишали ще на 30 хвилин. Розчини пропускали через сито 150 мкм і подавали на таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном зі швидкістю 1,5 мл/хв в установці псевдозрідженого шару з тиском повітря 3±1 бар і температурою на вході 60±10°C, маса завантаження – 300 г.

Результати та їх обговорення

Отримані таблетки кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном, покриті оболонкою, випробували за показниками однорідності та приросту маси, вологопоглинання, рівнями набухання і вимивання, а також розпаданням [3]. Дані наведено у таблиці 1.

На основі цих результатів дослідження таблеток для покриття 300 г таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном можна запропонувати використовувати не менше 22,5 г SeleCoat, що відповідає 150 мл 15% розчину.

У подальшому визначали оптимальну концентрацію розчину для покриття. Для цього приготували 14, 16, 17, 18, 19 і 20% розчини SeleCoat, що містили 22,5 г полімеру, різну кількість води очищеної Р (161, 141, 132, 125, 118 і 112,5 мл відповідно) та 2,25 г пропіленгліколю. Після покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном усі таблетки залишались стійкими у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р протягом 120 хв.

Здійснені дослідження не дозволяють встановити оптимальні параметри використання полімеру для покриття. Тому прийнято рішення детальніше вивчити його концентрацію і товщину, виділені факторами x_1 і x_2 на 5 рівнях (табл. 2). Оскільки досліджуємо 2 фактори, зіркове плече « α » дорівнює 1,414 [7].

Для реалізації мінімальної кількості експериментів та отримання повної інформації про досліджувані фактори використовували матрицю планування експерименту на основі симетричного композиційного ротатбельного уніформ плану другого порядку [7], наведену в табл. 3. Це дозволило обмежитись 10 серіями експериментів. Режими покриття залишались аналогічними попереднім дослідженням. Отримані таблетки оцінювали за зовнішнім виглядом, випробували однорідність їх маси, стійкість в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р протягом 120 хвилин з подальшим розпаданням у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, вологопоглинанням, рівнем набухання і вимиванням [3] (табл. 3).

Таблиця 1

Показники дослідження таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном, отримані покриттям 15% розчином SeleCoat

Об'єм покриття	Однорідність маси, %	Приріст маси, г	Вологопоглинання при відносній вологості 80%, %	Набухання, % *	Рівень вимивання компонентів таблетки, % *	Розпадання у фосфатному буф. р-ні 6,8 Р, хв *
50 мл	3,10	0,0072	0,04	0	0	0
100 мл	3,17	0,0116	0,27	69,14	6,75	2
150 мл	3,39	0,0154	0,18	65,58	2,89	2
200 мл	2,78	0,0228	0,14	48,90	2,64	3

Примітка: * – після 120 хв стійкості в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р.

Таблиця 2

Фактори та їх рівні

Фактор	Рівень фактора				
	- α	-1	0	+1	+ α
x_1 – концентрація полімеру, %	10,758	12	15	18	19,242
x_2 – маса полімеру, г	15,52	18,0	24,0	30,0	32,48

Таблиця 3

Матриця планування експерименту і результати дослідження покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном

Серія	x_1	x_2	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6
1	+	+	5	3,26	3	0,07	74,92	10,44
2	-	+	4	1,92	1	0,22	42,17	2,71
3	+	-	4	2,67	0	0,21	100	100
4	-	-	4	2,53	2	0,19	78,74	11,70
5	+ α	0	4	2,87	4	0,15	41,50	3,25
6	- α	0	3	4,86	3	0,13	10,30	2,76
7	0	+ α	5	2,92	2	0,29	21,96	41,33
8	0	- α	4	4,25	1	0,28	60,14	4,26
9	0	0	4	3,53	2	0,19	50,76	30,76
10	0	0	5	3,21	3	0,18	60,67	24,94

Примітки: y_1 – зовнішній вигляд, бали; y_2 – однорідність маси, %; y_3 – розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, хв.; y_4 – вологопоглинання, %; y_5 – набухання, %; y_6 – рівень вимивання, %.

Таблетки 4 серії розпались у штучному шлунковому соку через 10 хв.

На основі результатів дослідження покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном будували рівняння регресії. Однорідність результатів зовнішнього вигляду отриманих таблеток не дають можливості виділити переваги й недоліки досліджуваних факторів, оскільки адекватне рівняння має вигляд: $y_1=4,50$ при $F_{\text{експ.}}=0,17 < F_{0,1; 1; 1}=39,864$.

Усі показники однорідності маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном відповідають фармакопейним вимогам. Рівняння регресії для однорідності дозування кишковорозчинного водного покриття складається лише з 3 значущих коефіцієнтів:

$$y_2=3,37-0,17x_1-0,24x_2$$

Адекватність рівняння перевіряли за допомогою F-критерію. Оскільки $F_{\text{експ.}}=17,39 < F_{0,1; 3; 1}=53,593$, можна вважати, що при виборі досліджуваних факторів у вибраних інтервалах змінюється відносно стандартне відхилення таблеток згідно наведеного виразу.

Експериментальні дані показують, що розпадання кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотріазоліном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3=2,50+0,43x_2$$

Ця модель є адекватною, оскільки справджується нерівність $F_{\text{експ.}}=0,80 < F_{0,1; 2; 1}=49,500$. Отже, кишковорозчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової у комбінації з тіотріазоліном розпадаються протягом 2,5 хвилини, а при зміні кількості полімеру в досліджуваному інтервалі збільшується час розпадання готової лікарської форми на 0,43 хвилини.

Рівняння регресії, що описує вологопоглинання покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової у комбінації з тіотріазоліном, включає значущі коефіцієнти 2 факторів, квадратичні та парної взаємодії:

$$y_4=0,19-0,01x_1-0,01x_2-0,04x_1x_2-0,03x_1^2+0,04x_2^2$$

Достовірність запропонованої моделі підтверджує нерівність: $F_{\text{експ.}}=55,39 < F_{0,1; 6; 1}=58,204$.

Рівень набухання залежить від досліджуваних факторів відповідно рівнянню регресії:

$$y_5=55,74+12,27x_1-14,45x_2$$

При цьому $F_{\text{експ.}}=11,36 < F_{0,1; 3; 1}=53,593$, що дозволяє вважати модель адекватною. Зі збільшенням концентрації плівкоутворюючого розчину проникнення вологи в покритті таблетки підвищується. Це пов'язано з тим, що зі збільшенням в'язкості плівкоутворюючого розчину погіршується процес його розпилення через форсунку, підвищується пористість плівки, через які проникає вода. Зі збільшенням товщини утвореної оболонки знижується вміст вологи у таблетках. При випробуванні вологостійкості таблеток при 80% відносній вологості покриті таблетки залишалися цілими протягом часу випробування (7 діб).

Важливим моментом є поведінка створених таблеток у штучному шлунковому соку. Візуальні спостереження

показали, що тільки в серії №3 покриті таблетки кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном дещо деформувались, таблетки інших серій залишалися цілими, однак вимивання діючих речовин з таблеток в окремих серіях було суттєвим. Тому втрату маси досліджуваних таблеток визначено у відсотках. Рівняння регресії, що достовірно ($F_{\text{експ.}}=55,18 < F_{0,1; 4; 1}=55,833$) описує рівень вимивання сухої речовини під час перебування у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої протягом 2 годин, має вигляд:

$$y_6=27,86+12,09x_1-5,77x_2-20,14x_1x_2$$

Як показало рівняння регресії, зі збільшенням концентрації плівкоутворюючої суспензії втрата в масі таблеток при дослідженні в штучному шлунковому соку підвищується, а зі збільшенням товщини плівки знижується. Велике значення коефіцієнта парної взаємодії вказує на той факт, що залежно від рівня вивчення одного фактора суттєво змінюється результат дослідження.

При виборі оптимальних умов покриття на основі отриманих моделей будують графічні залежності показників від досліджуваних факторів (рис. 1).

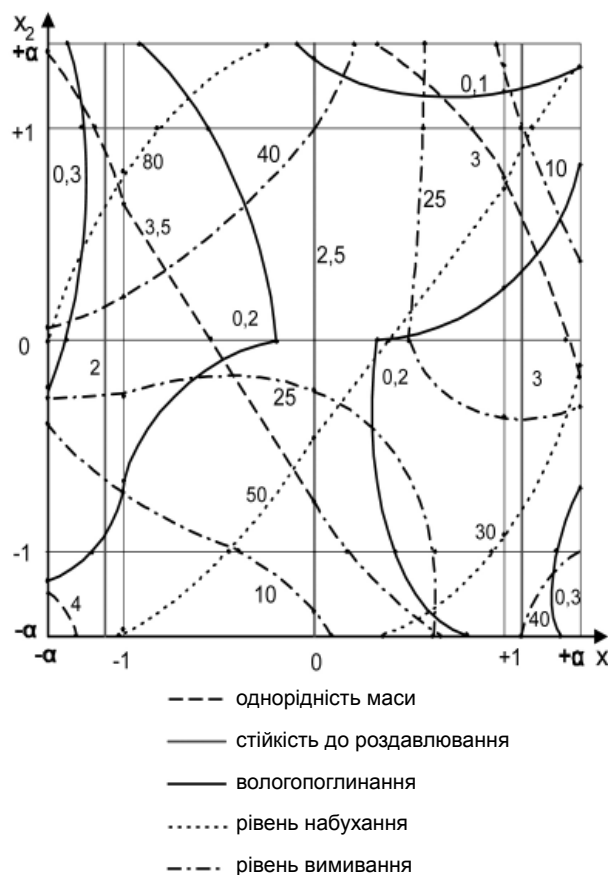


Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2

На основі перетину ліній рівного виходу (рис. 1) оптимальний склад кишковорозчинного покриття буде при $x_1=+1,15$, $x_2=+1$. Тому для полімерного покриття пропонуємо використовувати 30,0 г SeleCoat, 162,6 мл

води очищеної Р (18,45%) та 3,0 г пропіленгліколю в розрахунку на 300 г таблеток-ядер.

Отриманий продукт – кишковорозчинні таблетки з середньою масою 0,26 г діаметром 9 мм з двоюко випуклою поверхнею, рожевого кольору. Однорідність маси таблеток складає $\pm 2,81\%$, стійкість до роздавлювання – 93,75 Н, втрата в масі при стиранні – 0,10%, не розпадаються в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за 2 години, а розпадаються у фосфатному буферному розчині при рН 6,8 через 3 хвилини.

На основі дослідження розроблено проект технологічного регламенту на виробництво кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном, апробований в умовах таблетно-фасувального цеху ВАТ «Галичфарм» Корпорації «Артеріум».

Згідно проведених досліджень отримано патенти на винаходи України та РФ.

Запропоновані таблетки кислоти ацетилсаліцилової у поєднанні з тіотріазоліном включено в план доклінічних і клінічних досліджень Науково-виробничого об'єднання «Фарматрон».

Висновки

1. Досліджено технологічні властивості SeleCoat.
2. На основі проведеного комплексу експериментальних досліджень встановлено оптимальні технологічні режими отримання кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном.
3. Запропоновано склад кишковорозчинного полімерного покриття: 30,0 г SeleCoat, 162,6 мл води очищеної Р (18,45 %) та 3,0 г пропіленгліколю в розрахунку на 300 г таблеток-ядер.

Список літератури

1. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном / О.В. Тригубчак, А.Е. Левих, Т.А. Грошовий, Л.І. Кучеренко // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №5. – С. 229–231.
2. Вітчизняний антиоксидант підвищує безпечність та ефективність антиагрегантної фармакоterapiї / А.Е. Левих, В.Й. Мамчур, Л.І. Кучеренко, Г.В. Георгієвський, О.В. Тригубчак // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 31–35.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Досвід створення комбінованих препаратів на основі тіотріазоліну / Демчук М.Б., Тригубчак О.В., Васенда М.М. [та ін.] / Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 15–17 вересня 2010 року). – 2010. – Т.1. – С. 469.
5. Дослідження антиагрегантної дії комбінованого застосування ацетилсаліцилової кислоти та вітчизняного оригінального антиоксидантного препарату тіотріазоліну / А.Е. Левих, О.В. Тригубчак, І.А. Мазур [та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: 3-я наук.-практ. конф., 1–2 жовтня 2009 р. – Тернопіль, 2009. – С. 123.
6. Доцільність створення комбінованих препаратів, що містять тіотріазолін / Т.А. Грошовий, І.А. Мазур, Л.І. Кучеренко [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: матеріали конференції, 13 червня 2008 р. – Тернопіль, 2008. – С. 114–115.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін.]; за ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
8. Пат. UA 92872 С 2, МПК А 61/К 31/616, А 61К 31/41, А 61Р 7/02, А 61Р 39/06. Комбінований антиагрегантний і антиоксидантний лікарський засіб / Левих А.Е., Мамчур В.Й., Мазур І.А., Кучеренко Л.І., Георгієвський Г.В., Тригубчак О.В. – заявник і патентовласник: Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон» – № а200912967; заявл. 14.12.09; опубл. 10.12.10, Бюл. № 23, 2010 р. – 16 с.
9. Тригубчак О.В. Шляхи усунення побічної дії деяких лікарських засобів за рахунок технологічних прийомів / О.В. Тригубчак, Л.І. Кучеренко, М.Б. Павлюк [и др.] // Безпечна фармакоterapia в Україні: наук.-практ. конф., 29–30 жовтня 2008 р. – Тернопіль, 2008. – С. 34–35.
10. McGinity J.W. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Third Edition / James W. McGinity, Linda A. Felton. – Informa Healthcare USA, Inc. 52 Vanderbilt Avenue New York, NY 10017, 2008. – 488 р.

Відомості про авторів:

Тригубчак О.В., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Георгієвський Г.В., к. фарм. н., ст. науковий співробітник Українського науково-експертного центру якості лікарських засобів.

Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Адреса для листування:

Кучеренко Людмила Іванівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Тел.: (061) 224 69 25.

Надійшла в редакцію 31.01.2012 р.



Фади Ал Зедан, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин

Изучение интенсивности высвобождения амлодипина из различных основ-носителей назальных мазей

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: амлодипін, мазі назальні, основи-носії, вивільнення.

Ключевые слова: амлодипин, мази назальные, основы-носители, высвобождаемость.

Key words: amlodipine, ointments nasal, bases-carriers, release.

Встановлено, що вид основи-носія впливає на вивільнення амлодипіну з інтраназальних мазей. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення амлодипіну з інтраназальних мазей забезпечує носій на емульсійній основі.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение амлодипина из интраназальных мазей. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость амлодипина из интраназальных мазей обеспечивает носитель на эмульсионной основе.

It is established that the basis-carrier kind makes significant impact on liberation of amlodipine from intranasal ointments. The dispersive analysis of results of researches has shown that optimum release amlodipine from intranasal ointments provides the carrier on emulsion to a basis.

Потребность практической медицины в фармакотерапевтических средствах для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии и ее цереброваскулярных осложнений, стабильно возрастает в связи с тем, что летальность и инвалидизация от этих патологий занимает первое место среди причин смертности населения Украины. По прогнозам, до 2020 г. их удельный вес увеличится, что в значительной мере связано со старением населения. Артериальная гипертензия (АГ) принадлежит к наиболее распространенным заболеваниям и является наиболее частой хронической патологией, с которой приходится иметь дело врачам общей практики. Согласно результатам исследований, распространенность АГ в Украине в 2007 г. составляла 29 899 на 100 тыс. населения (33% популяции) [1,2].

Хотя фармакотерапевтический арсенал антигипертензивных средств довольно значителен, отечественная составляющая в нем небольшая и представлена, в основном, таблетированными препаратами-генериками. Пероральный путь введения антигипертензивных препаратов не обеспечивает быстрое снижение артериального давления, часто приводит к значительным потерям лекарственных веществ за счет частичной деструкции в желудочно-кишечном тракте и биотрансформации в печени, да и время достижения клинического эффекта достаточно продолжительно во времени [3].

Эти недостатки возможно оптимизировать путем использования альтернативного трансмукозного пути введения амлодипина, в частности, интраназального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм.

Важным преимуществом интраназального применения лекарственных веществ является наличие центрального действия (за счет того, что оболочки обонятельных нервов лишены гематоэнцефалического барьера, и субстанция из полости носа сразу же поступает в головной мозг, высокая биодоступность, отсутствие эффекта первого

прохождения через печень и связанных с этим неблагоприятных реакций, удобство и легкость применения, которое приводит к улучшению комплаентности пациентов, скорость развития системного эффекта [5,6]. При интраназальном введении скорость развития терапевтического эффекта соизмерима с инъекционным путем введения. Системный эффект при интраназальном применении развивается уже через 5–10 мин после применения [3,7].

Для интраназального введения целесообразно использовать мягкие лекарственные формы (мази, кремы, гели), обеспечивающие необходимую скорость диффузии лекарственного вещества через полость носа и удобные в применении [8,9].

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств для интраназального применения невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения лекарственных веществ, а также их биодоступности [10–12]. Одним из основных факторов при этом является вид основы-носителя. Благодаря оптимальному выбору основы в значительной степени можно управлять уровнем терапевтического эффекта. Поэтому первоочередной задачей при разработке интраназальной формы амлодипина является научное обоснование вида основы-носителя.

Цель работы

Биофармацевтическое обоснование рационального состава интраназальной мягкой лекарственной формы амлодипина.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для разрабатываемой мягкой интраназальной формы амлодипина изучены мазевые основы, широко применяемые в производстве мазей, описанные в специализированной литературе и не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения [13,14]. Состав композиций представлен в табл. 1.

Таблица 1

Состав интраназальных мазевых композиций с амлодипином

Компоненты	Основы-носители (№№)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Амлодипин	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Полиэтиленоксид 400	10	10	40	15	10	10	10	10	10	10
Натрий-КМЦ	2									
Глицерин	10	2,5				5		5	5	5
Твин 80	1			2,5	2	2				
Метилцеллюлоза		5								
Пропиленгликоль		2,5		10						
Полиэтиленоксид 1500			59	10						
Проксанол 268				20						
Масло подсолнечное					15			15	15	
Моноглицериды дистиллированные					4	8		5		
Эмульгатор №1					7,5			5		
Масло вазелиновое						20				
Воск эмульсионный						6				
Вазелин							15			
Ланолин							59			
Парафин							15			
Воск пчелиный								3		
Моностеарат глицерина									5	
Олеат-ПЭГ-400									5	
Стеарат- ПЭГ-400									5	
Эстер П									3	
Карбопол 940										0,75
Р-р натрия гидроксида 10%										0,5
Вода очищенная до	100	100		100	100	100		100	100	100

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в назальных препаратах [15] и физико-химические свойства амлодипина [16], последний вводили во все основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400.

Для полученных в одинаковых условиях мазевых композиций для всех образцов устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности по ГОСТ 29188.3. Выявлено, что композиция по прописям №10 не выдерживает испытание и расслаивается с выпадением осадка. Во всех остальных исследованных композициях не наблюдалось расслоения в условиях повышенной температуры и центрифугирования.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для интраназальной мягкой лекарственной формы амлодипина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [17]. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость амлодипина как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение амлодипина из назальных мазей изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому [18] при температуре $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» по ГОСТ

7730-89. В качестве диализной среды с учетом растворимости амлодипина использовали спирт этиловый [16]. Концентрацию высвободившегося через 30 минут амлодипина устанавливали спектрофотометрически [19].

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 приведены матрица планирования и результаты определения концентрации амлодипина в диализатах (номера соответствуют состава композиций, приведенных в табл. 1).

В табл. 3 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных мазевых основ-носителей оказывает значимое ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение амлодипина из приготовленных интраназальных лекарственных форм.

Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения эналаприла малеата с помощью множественного рангового критерия Дункана [17]. При этом установлено, что по влиянию мазевых основ на интенсивность высвобождения амлодипина их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл. 1):

$$5 > 4 > 1 > 9 (6; 2) > 8 > 3 (7)$$

Таблица 2

Матрица планирования и результаты определения высвобождения амлодипина (%) из мазевых носителей назальной лекарственной формы (интервал 30 минут)

Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
	1	2	3		
1	39,88	39,14	39,88	118,9	39,63
2	37,66	37,66	36,93	112,25	37,42
3	16,25	16,99	16,25	49,49	16,5
4	44,31	45,05	45,05	134,41	44,8
5	52,43	53,17	53,17	158,77	52,92
6	36,93	38,4	37,66	112,99	37,66
7	15,51	16,25	16,25	48,01	16,00
8	36,93	36,93	37,66	111,52	37,17
9	38,4	38,4	37,66	114,46	38,15
Сумма				977,05	

Таблица 3

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения амлодипина из назальных мазевых основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы	8	2333,46	291,68	1325,82	2,57
Ошибка	18	3,96	0,22		
Общая сумма	26	2337,42			

Исходя из полученных данных для дальнейших исследований отобрана назальная мазь с амлодипином на эмульсионной основе по прописи №5:

- Амлодипин – 1,0.
- Полиэтиленоксид 400 – 10,0.
- Твин 80 – 2,0.
- Масло подсолнечное – 15,0.
- Моноглицериды дистиллированные – 4,0.
- Эмульгатор №1 – 7,5.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение амлодипина из интраназальных мазей.
2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость амлодипина из интраназальных мазей обеспечивает носитель на эмульсионной основе.

Список литературы

1. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – №6. – С. 30–31.
2. Ленфант К. Гипертензия и ее последствия: Состояние проблемы в мире / К. Ленфант // Здоров'я України. – 2006. – №5. – С. 32.
3. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2009. – 41 с.
4. Варпаховская И.П. Лекарственные препараты для интраназального применения / И. П. Варпаховская // Медлайн Экспресс. – 2001. – №15 (137). – С. 16–19.
5. Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств / К.Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С. 23–28.
6. Павх О.І. Розробка складу і технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О.І. Павх. – К., 2010. – 23 с.
7. Вспомогательные вещества, используемые в технологии лекарственных форм(мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) / О.А. Семкина, М.А. Джавахян, Т.А. Левчук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, №9. – С. 45–48.
8. Иванов Л.В. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов / Л.В. Иванов, И.Н. Орлова // Технология и стандартизация лекарств. – Х., 2003. – Т. 2. – С. 558–613.
9. Грецкий В.М. Носители лекарственных веществ в мазях / В.М. Грецкий, Г.В. Цагарейшвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 202 с.
10. Соколова Л.В. Вплив мазевих основ на антимікробні властивості назальних препаратів на основі природних компонентів / Л.В. Соколова, О.І. Павх // Матеріали XIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2009. – С. 204.
11. Николаев Н.П. Технология мазей / Н.П. Николаев – К.: Морион, 1998. – 250 с.
12. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: Навч. посіб. для студ.

- вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева – Х.: Золоті сторінки, 2010 – 600 с.
13. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л.] – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
14. Лисянская А.П. Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы с эналаприла малеатом / Лисянская А.П., Гладышев В.В., Кечин И.Л. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. XXII, №4. – С. 42–45.
15. Фади Ал Зедан О перспективности создания аппликационных лекарственных форм амлодипина / Ал Зедан Фади, С.А. Гладышева // Мат. XV Міжнарод. мед. конгресу студ. та мол. вчених. – Тернопіль, 2011. – С. 372.
16. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махкамов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
17. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
18. Спектрофотометричне визначення амлодипіну бесилату в субстанції / Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 50–52.
-

Сведения об авторах:

Фади Ал Зедан, аспирант кафедры технологии лекарств ЗГМУ.
Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Кечин И.Л., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств, ЗГМУ.
Тел.: (097) 353 91 31.
E-mail: gladishev@gmail.com

Надійшла в редакцію 8.09.2011 р.



А.І. Бойко, Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова, М.В. Слабий, О.В. Парамош, К.І. Дорикевич,
Ю.В. Качерай, У.Я. Янишин, Я.О. Гриньків, О.З. Паранька, І.Ю. Рев'яцький

Збір та опрацювання даних про взаємодію лікарських засобів для комп'ютерних інформаційних систем

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: комп'ютерна інформаційна система, достовірні джерела фармацевтичної інформації, взаємодія лікарських засобів.

Ключевые слова: компьютерная информационная система, достоверные источники фармацевтической информации, взаимодействие лекарственных средств.

Key words: computer information system, authentic sources of the pharmaceutical information, drug interactions.

Здійснено систематизований пошук достовірних джерел інформації про взаємодію лікарських засобів та інтерпретацію отриманих даних для застосування в комп'ютерних інформаційно-пошукових системах.

Проведені систематизований пошук достовірних источников информации о взаимодействии лекарственных средств и интерпретация полученных данных для применения в компьютерных информационно-поисковых системах.

The systematised search of authentic sources of the information about drug interactions with interpretation of the received data for application in computer information retrieval systems is spent.

Напрямки впровадження комп'ютерних технологій, що покращують надання фармацевтичної допомоги населенню та визначені як пріоритетні у Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. [11], мають безпосередній вплив на інформатизацію фармацевтичної діагностики – досліджень раціональності медикаментозної терапії, оцінки правильності застосування сукупності лікарських засобів (ЛЗ) для хворого, що спрямовані на запобігання небажаним ефектам фармакотерапії [15]. Інструментом комп'ютеризованої фармацевтичної діагностики є опрацювання електронних рецептів на основі системного пошуку інформації щодо фактів взаємодії лікарських засобів.

Питання факту та форми взаємодії лікарських засобів є класичною фармацевтичною проблемою [4], що набуває нової ваги у зв'язку з сучасними науково-практичними розробками у галузі електронних рецептів [9].

М.В. Слабий здійснив дослідження з моделювання інформаційного забезпечення експертних систем для перевірки правильності виписування рецептів і контролю відпуску ЛЗ з аптек за допомогою ЕОМ [13].

Безперечно, вивчення взаємодії лікарських засобів при їх одночасному застосуванні та отримання доказових даних про факти та результати таких взаємодій є безпосереднім завданням доказової фармації. Г.Ю. Яцкова здійснила системні дослідження взаємодії ліків для фармацевтичної діагностики рецептів, класифікації взаємодій тощо.

Ми опрацювали модель комп'ютерної інформаційної системи «Фармацевтична діагностика електронних рецептів», розробили методичні підходи до інтерпретації даних клінічних спостережень за взаємодією лікарських препаратів для комп'ютерної інформаційної системи [9].

Незважаючи на те, що в напрямку вивчення взаємодії лікарських засобів проведено окремі дослідження, існують офіційні [7] та класичні довідкові видання [4], необхідне доопрацювання зазначених джерел, постійний пошук і збір актуальних даних для вирішення проблеми, їх інтерпретації та перенесення в електронну форму. Системні дослідження взаємодії препаратів з конкретними шляхами її усунення (у випадку небажаної взаємодії) чи раціонального використання (у випадку позитивної взаємодії) нині відсутні.

Мета роботи

Систематизація пошуку джерел даних з достовірною інформацією про взаємодію лікарських засобів та інтерпретація цих даних для застосування в інформаційно-пошукових системах.

Матеріали і методи дослідження

Ми поставили за мету опрацювати методику пошуку та систематизації релевантних інформаційних даних про результати клінічних спостережень за взаємодією лікарських засобів. Основою систематизації є кластеризація знайденої інформації за різними рівнями доказовості [9]. Для вивчення ефективності зазначеного підходу кластеризації доказовості обрали інформаційні джерела про взаємодію лікарських засобів для лікування конкретних захворювань (цукрового діабету, ВІЛ/СНІДу, епілепсії) та окремих фармакологічних груп (антибактеріальних засобів для системного застосування в педіатрії, психотропних лікарських засобів, гормональних контрацептивів).

Для лікування цукрового діабету I і II типу життєво необхідне застосування антидіабетичних препаратів: інсуліну та його аналогів, сульфонамідів (глібенкламиду, гліклазиду, гліпізиду, глімепіриду), бігуанідів (метформіну), меглітинідів (репаглініду, натеглініду),

тіазолідиндіонів (розіглітазону, піоглітазонів), інгібіторів α -глюкозидази (акарбози, меглітолу), інгібіторів дипептид пептидази-4 (DPP-4) (ситагліптину, саксагліптину), міметиків інкретину (GLP-1) (ексенатиду, ліраглутиду, відагліптину), тому опрацьовано інформаційні джерела зі взаємодії зазначених профільних лікарських засобів з іншими препаратами.

Виявлено такі факти взаємодії:

- препаратів інсуліну та його аналогів з 715 лікарськими засобами, зокрема небезпечна взаємодія з протимікробним засобом групи фторхінолонів – гатифлоксацином, який може викликати симпатичну гіпер- або гіпоглікемію у пацієнтів з ЦД;
- сульфонамідів з 798 лікарськими засобами, зокрема небезпечна взаємодія з флуконазолом, ібупрофеном, рифампіцином, варфаринном та антагоністом рецепторів ендотеліну-1 босентаном;
- метформіну з 620 лікарськими засобами, в т.ч. така особливо небезпечна взаємодія з рентгенконтрастними препаратами, які містять йод, що може викликати порушення метаболізму гіпоглікемічного засобу;
- меглітинідів з 793 лікарськими засобами, зокрема з гіполіпідемічним препаратом гемфіброзілом, взаємодія з яким викликає важку гіпоглікемію;
- тіазолідиндіонів з 195 лікарськими засобами, зокрема заборону використання одночасно з сучасним протиревматичним засобом лефлуномідом, у якого виявлені гепатоксичні властивості;
- інгібіторів α -глюкозидази з 558 лікарськими засобами, в т.ч. з гатифлоксацином і лефлуномідом;
- інгібіторів дипептидпептидази-4 з 461 лікарським засобом, але слід зазначити, що всі виявлені взаємодії описуються як неважкі та з можливістю усунення;
- міметиків інкретину з 255 лікарськими засобами інших груп з неважкими наслідками [7,22,25].

Цю інформацію про взаємодію протидіабетичних лікарських засобів з препаратами інших фармакологічних груп формалізують та інтерпретують для використання в інформаційно-пошукових системах і базах знань з фармацевтичної діабетології [3].

Також опрацьовано взаємодію препаратів для лікування ВІЛ-інфекції та СНІДу. Нині значно розширився арсенал ЛЗ для антиретровірусної терапії (АРТ), а тому збільшується ризик небажаних взаємодій, що можуть впливати на ефективність курсу лікування. Ретельний контроль взаємодії комбінацій препаратів необхідний для забезпечення лікувального та уникнення токсичного ефекту [18].

Здійснено пошук інформації про взаємодію препаратів для АРТ між собою та іншими ЛЗ, що застосовуються для лікування супутніх захворювань. Закономірно, найбільшу кількість взаємодій виявлено у препаратів, що метаболізуються системою цитохрому Р450 – інгібіторів протеази (ІІ) та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) [17].

Нині здійснено пошук та отримано інформацію про

взаємодію 3 груп АРТ-препаратів (ННІЗТ, ІІЗТ, ІІ) з більш ніж 100 ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, зокрема антибіотиками (14), ЛЗ для лікування ШКТ (8), антиаритмічними (4), антидепресантами (13), антигістамінними (5), протисудомними (7), протигрибковими (9), блокаторами кальцієвих каналів (4), імунодепресантами та хіміотерапевтичними (13), протималярійними та антипротозойними (11), статинами (11), препаратами для лікування наркозалежності (2), противірусними (9) [17,22].

Аналіз взаємодій зазначених груп ЛЗ для АРТ з іншими препаратами дозволив визначити наступні комбінації:

- призначення яких не рекомендоване (або заборонено категорично);
- комбінації, характер яких сумнівний або не визначений (необхідний моніторинг терапевтичної концентрації);
- безпечні комбінації.

Наприклад, одночасне застосування ННІЗТ з протигрибковими ЛЗ не рекомендовано (кетоконазол+невірапін, вориконазол+ефавіренцом тощо); етравірін та ефавіренц не слід застосовувати одночасно з протисудомними ЛЗ (карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном); усі інгібітори протеази не слід застосовувати з антибіотиком рифампіцином, гормональним контрацептивом ловастатинном [18,19].

Здійснено пошук інформації про взаємодію протиепілептичних препаратів (ПЕП) з іншими ЛЗ. Для лікування епілепсії – хронічного захворювання ЦНС, що проявляється різними пароксизмальними станами (судомними або безсудомними нападами) і специфічними змінами особистості [15], – використовують:

- згідно з наказом МОЗ України № 350 від 13.07.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча неврологія» [10]: карбамазепін, вальпроати, сукциніміди, топірамат, ламотриджин, габапентин, бензодіазепіни, барбітурати, гідантоїни;
- згідно з Рекомендаціями Міжнародної Ліги з боротьби з епілепсією (ІЛАЕ) (2004 р.): традиційні ПЕП (карбамазепін, вальпроати, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, етосуксимід, клоназепам, клобазам, нові ПЕП (ламотриджин, вігабатрин, габапентин, топірамат, окскарбазепін, фелбамат, тіагабін) [12];

Фармацевтична енциклопедія (ІІ видання) визначає препаратом І лінії для лікування генералізованих епілептичних нападів вальпроат натрію, для парціальних – карбамазепін; препаратами ІІ лінії – ламотриджин, етосуксимід (нині в Україні не зареєстрований [8]), вальпроат натрію [15];

Експертні оцінки лікарів і провізорів України щодо фармакотерапії епілепсії вказали на наступні ПЕП: вальпроати, карбамазепін, ламотриджин, клоназепам, габапентин.

Здійснено пошук та узагальнення інформації про можливість взаємодії ПЕП як між собою, так і з препаратами

інших фармакологічних груп. Це дослідження проведено для ПЕП, що користуються найбільшим попитом (вальпроати, карбамазепін, ламотриджин). Об'єктами аналізу були Державний формуляр лікарських засобів України [7], Британський національний формуляр (БНФ) [20], інструкції до ПЕП та інші доступні джерела наукових даних [2]. Виявлено близько 600 фактів взаємодії ПЕП. Найбільше – для препаратів базового покоління (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін тощо), найменше – для препаратів нового покоління, оскільки вони не метаболізуються в печінці. Наприклад, для лакозаміду (нині не зареєстрований в Україні) не виявлено специфічних взаємодій.

Окремо виділено «небезпечні» та «особливо небезпечні» взаємодії. Зокрема, при одночасному застосуванні вальпроєвої кислоти з амітриптиліном, галоперидолом, клоніпраміном, флуфеназином антагонізується протисудомний ефект [24]. Комбінації фенобарбіталу з іншими психотропними речовинами зумовлюють небезпечну загальмованість пацієнтів [2]. Естрогени та рифампіцин знижують концентрацію ламотриджину в плазмі крові [20].

Одночасне вживання алкоголю та ПЕП зумовлює зменшення їх ефективності внаслідок пришвидшення розпаду. Однак прийом клоназепаму за наявності алкоголю в крові може зумовлювати глибоке пригнічення дихання (інколи з летальними наслідками). Вальпроєва кислота та її солі також посилюють дію алкоголю на організм людини. Тютюнопаління може зумовити зниження ефекту клоназепаму (аналогічної інформації щодо інших ПЕП не зафіксовано).

Об'єктами здійсненого дослідження були антибактеріальні засоби для системного застосування, які призначають у педіатричній практиці. За визначенням ВООЗ, одним з найбільш розповсюджених видів нераціонального використання ліків є неадекватне призначення антибактеріальних засобів. Зокрема, цю проблему на прикладі Франції висвітлено у Бюлетені ВООЗ (випуск 89, №1, 2011 р.) [27].

Опрацьовано інформацію про взаємодію 48 антибактеріальних засобів за міжнародною непатентованою назвою з 7 фармакологічних груп: «Тетрацикліни» J01A; «Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни» J01C; «Інші бета-лактамі антибіотики» J01D; «Сульфаніламід і триметоприм» J01E; «Макроліди і лінкозаміди» J01F; «Аміноглікозиди» J01G та «Хінолони» J01M.

Систематизувавши інформацію з джерел наукової літератури, виділили 346 взаємодій з 12 фармакотерапевтичними групами та окремими препаратами [4,5,14,21]. Зокрема, найбільша питома вага взаємодій припадає на 4 фармакотерапевтичні групи: N – «Засоби, що діють на нервову систему» (22% взаємодій); J – «Протимікробні засоби для системного застосування» (18%); C – «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» (15%) та A – «Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм» (13% взаємодій).

Необхідно зазначити, що виділено 121 потенційно небезпечну взаємодію, при яких слід уникати поєднання ліків або призначати лише з великими пересторогами і суворим контролем. Наприклад, застосування еритроміцину з симвастатином викликає підвищений ризик виникнення міопатії, тому необхідно уникати їх сумісного застосування [21]. Залежно від лікарської форми і шляху введення засобу виникають небезпечні взаємодії, наприклад, при парентеральному введенні еритроміцину з аміодароном [4,21] або еритроміцину з моксифлоксацином [21] виникає підвищений ризик розвитку шлуночкових аритмій.

За даними спеціалізованої літератури та доказової медицини, еритроміцин має доведену ефективність і безпечність при фармакотерапії дітей. Незважаючи на наявність нових поколінь антибіотиків групи макролідів, у 16-й перелік основних лікарських засобів і 2-й базовий перелік основних лікарських засобів для дітей експерти ВООЗ включили саме еритроміцин як ефективний і безпечніший препарат [25,26]. В Україні склалась не обґрунтована практика призначення антибіотиків нового покоління, що є ефективнішими, але мають прояви серйозних побічних реакцій, і якщо дитячий організм не відреагує на такий препарат, то призначити антибіотик другої лінії буде дуже складно.

Відповідно до Європейських рекомендацій антибіотикотерапії, для лікування інфекцій бронхолегеневої системи у дітей препаратом першої лінії з макролідів є еритроміцин. Тому у Британському національному формулярі для дітей він представлений великою кількістю лікарських форм і доз, щоб забезпечити раціональну фармакотерапію маленьких дітей. Наприклад, препарати еритроміцину наявні у 4 хімічних модифікаціях і в 7 лікарських формах для внутрішнього застосування, а з урахуванням доз – це 12 препаратів, що дозволяє забезпечити індивідуалізовану фармакотерапію дітей. В Україні наявні препарати еритроміцину основи лише у 4 лікарських формах.

Також виявлено безпечні і навіть корисні взаємодії. Наприклад, при сумісному застосуванні хінолонів з антиоксидантами зменшуються токсичні ефекти хінолонів, а при застосуванні муколітиків з хінолонами знижується ймовірність розвитку геморагічного циститу за рахунок донації сульфгідрильних груп, така комбінація є раціональною, її використовують для профілактики ускладнень [4].

Здійснено інформаційний пошук даних про взаємодію психотропних ЛЗ. Опрацьовано інформацію про взаємодію азалептину, аміназину, амітриптиліну, анафранілу, галоперидолу, гідазепаму, доксетину, оланзапіну, рисперидону, сибазону, трифтазину, феназепаму з іншими лікарськими засобами 39 фармакотерапевтичних груп і 150 взаємодій з конкретним ЛЗ. Критерієм вибору був доведений факт, що перераховані препарати входять до теоретичного та практичного арсеналів лікарів і широко застосовуються у фармакотерапії.

При узагальненні інформації найбільшу кількість взаємодій (з препаратами 19 фармакотерапевтичних груп) виявлено у аміназину. Розглянемо взаємодії за різними джерелами інформації. Наприклад, довідник «Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии» за редакції І.М. Перцева акцентує увагу на особливо небезпечних взаємодіях аміназину та галоперидолу з блокаторами β -адренорецепторів (атенололом, пропранололом, соталолом, тимололом, бісопрололом тощо), коли відбувається посилення їх дії, можливий розвиток важких симптомів, що загрожують життю хворого: брадикардія, гіпотензія, спазм кінцівок тощо [4]. Також встановлено, що при одночасній взаємодії аміназину з антидепресантами, зокрема з пароксетином, відбувається посилення дії нейрولهптика (або обох препаратів) з можливістю розвитку побічних ефектів: галюцинацій, екстрапірамідних порушень (включаючи судоми), лейкопенії.

При роботі з БНФ (2011) акцентували увагу на «потенційно серйозних взаємодіях». Підвищений ризик розвитку шлуночкових аритмій виникає при взаємодії галоперидолу, азалептину, оланзапіну з триоксидом арсену, сульпіридом, атомоксетином і метадоном. При застосуванні трифтазину з леводопою можливе погіршення перебігу захворювання у пацієнтів, зокрема з хворобою Паркінсона [20].

Рациональна контрацепція – запорука збереження репродуктивного здоров'я. Тривале використання контрацептивів вимагає уваги до особливостей їх взаємодій з іншими лікарськими засобами, їжею та напоями.

Опрацьовано особливості взаємодії гормональних контрацептивів з препаратами з понад 30 фармакотерапевтичних груп (антибіотики, антигістамінні, антидоти, антитромботичні, антиретровірусні, антидепресанти, барбітурати, вазодилататори, гіпоглікемічні, гіполіпідемічні, гіпотензивні, глюкокортикоїди, гормональні, діуретики, імуносупресори, інгібітори моноаміноксидази, протигрибкові, нестероїдні протизапальні, психостимулюючі, протипухлинні, рослинні, тиреотропні, препарати вітамінів тощо) за даними Зразкового формуляру ВООЗ (2008), Британського національного формуляру

(2011) та офіційних інструкцій до 32 зареєстрованих у вітчизняному фармацевтичному ринку контрацептивів [8,20,24].

За даними Л. Деримедведь, І. Перцева та співавторів (2001), контрацептивний ефект знижують такі препарати: α - і β -адреноміметики, антибіотики (неоміцин, пеніциліни, рифабутин, рифаміцин, рифампіцин, тетрацикліни), антигістамінні препарати, антитромботичні засоби, в т. ч. антагоністи вітаміну К, барбітурати, нестероїдні протизапальні препарати, пероральні гіпоглікемічні препарати (глібенкламід, гліквідон, гліметпірид, гліпізид, карбутамід, метформін, хлорпропамід), препарати активованого вугілля, препарати беладонни, препарати звіробою продірявленого, протиепілептичні засоби (похідні карбоксаміду), прості препарати синтетичних естрогенів (бромокриптин), сульфаніламід (сульфагуанідин, сульфамометоксин). Слід підкреслити, що значна частина взаємодій характеризується антагонізмом препаратів, тобто послаблюється також ефективність фармакотерапії при контрацепції. Окремі групи препаратів посилюють гепатотоксичність гормональних контрацептивів, зокрема, гіпотензивні (похідні метилдопи), інгібітори моноаміноксидази, макроліди [4].

За даними А.П. Вікторова та співавторів, знижують контрацептивний ефект такі анальгетики-антипіретики, як ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, метамізол [1,6].

Інформацію про взаємодії гормональних контрацептивів з напоями наведено у Фармацевтичній енциклопедії [15]. Так, при взаємодії контрацептивів з напоями, що містять танін і кофеїн (чай, кава) знижується контрацептивна ефективність за рахунок зменшення швидкості та ступеня всмоктування препаратів. Також ефективність знижує одночасне вживання з контрацептивами етанолу.

Висновки

Відсутні системні дослідження взаємодії лікарських засобів з високим рівнем доказовості, що включали б сукупності основного арсеналу лікарських засобів, ліків специфічної дії різних фармакологічних груп, а також препаратів загального профілю.

Список літератури

1. Безопасность лекарств: руководство по фармаконадзору / под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
2. Биалер М. Взаимодействие лекарственных препаратов при лечении эпилепсии / М. Биалер // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – Т. 105, №9. – С. 59–60.
3. Бойко А.І. Трансформація фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання та комп'ютерних баз даних в базі знань на прикладі створення експертних систем по взаємодії лікарських засобів, що функціонують на основі методів доказової фармації / А.І. Бойко // Фармацевтичний часопис. – 2011. – №3. – С. 83–89.
4. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др.]; под ред. И.М. Перцева. – Х.: Из-во «Мегаполис», 2001. – 784 с.
5. Взаимодействие лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.formular.ru/all/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=53>
6. Викторов А.П. Анальгетики-антипиретики: безопасность при медицинском применении / А.П. Викторов, Т.Л. Шевченко, О.В. Кашуба // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – №9–10. – С. 39–54.
7. Державний формуляр лікарських засобів / За ред. В.С. Бліхара, В.Т. Чумака, В.І. Мальцева [та ін.]. Випуск третій. – К., 2011. – 1259 с.
8. Довідник лікарських засобів (2011р.) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>
9. Електронний рецепт як елемент упровадження засад

- фармацевтичної діагностики / Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова, М.В. Слабий [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – №2. – С. 28–33.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №350 від 13.07.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча неврологія»» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=4044>.
 11. Наказ МОЗ України від 13.09.10 р. №769 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки» // Єженедельник Аптека. – 2010. – №40. – С. 22–24.
 12. Общеввропейские стандарты помощи при эпилепсии. Сообщение комиссии Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE), 2004. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-2443/article-2479/>
 13. Слабий М.В. Моделирование інформаційного забезпечення експертних систем на ЕОМ для провізорів-організаторів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / М.В. Слабий. – Львів, 1992. – 21 с.
 14. Сэнфордский справочник по антимикробной терапии 2010 / D.N. Gilbert, R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos [et al.] // Therapia. – №10 (51). – 2010 С. 44–52.
 15. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради В.П. Черних. – 2-ге вид., перероб. і доповн. – К.: «МОРИОН», 2010. – 1632 с.
 16. Фармацевтична профілактика та її кадрове забезпечення / [Яцкова Г.Ю., Слабий М.В., Крамаренко Г.В., Парновський Б.Л.]. – Львів: Кварт, 2007. – 200 с.
 17. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М.: 2010. – 648 с.
 18. Янишин У.Я. Фармацевтична допомога хворим на ВІЛ/СНІД: Навчальний посібник / У.Я. Янишин. – Львів: Малті-М, 2007. – 75 с.
 19. Bartlett J.G. Pocket Guide Adult HIV/AIDS Treatment / J.G. Bartlett – 2008. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.hopkins-hivguide.org
 20. British National Formulary [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bnf.org/bnf/bnf/current/3575.htm>
 21. British National Formulary for Children 2010–2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/41001.htm>
 22. Drug Interaction Charts [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.hiv-druginteractions.org
 23. Drug Interactions Checker [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drugs.com/drug_interactions.php
 24. WHO model formulary / edit.: M. Stuart, M. Kouimtzi, S. Hill. – WHO, 2008. – 634p.
 25. WHO Model List of Essential Medicines 16th List (March 2010) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/medicines/publications/essential_medicines/en/index.html
 26. WHO Model List of Essential Medicines for Children 2nd List (March 2010) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.who.int/medicines/publications/essential_medicines/en/index.html
 27. World Health Organization [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/en/>

Відомості про авторів:

Бойко А.І., к. фарм. н., доцент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Парновський Б.Л., д. фарм. н., професор, зав. каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Яцкова Г.Ю., к. фарм. н., доцент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Слабий М.В., д. фарм. н., доцент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Парамош О.В., к. фарм. н., асистент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Дорикевич К.І., к. фарм. н., ст. викл. каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Качерай Ю.В., к. фарм. н., асистент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Янишин У.Я., к. фарм. н., доцент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Гриньків Я.О., асистент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Паранька О.З., лікар-інтерн ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Рев'яцький І.Ю., асистент каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Бойко Андрій Ігорович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 75, ЛНМУ ім. Данила Галицького, каф. ОЕФ та технології ліків ФПДО.

Тел.: (032) 276 86 18.

Надійшла в редакцію 26.12.2011 р.



Л.О. Гала

Аптеки як заклади охорони здоров'я в контексті належної аптечної практики

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: *належна аптечна практика, здоров'я, аптека.*

Ключевые слова: *надлежащая аптечная практика, здоровье, аптека.*

Key words: *good Pharmacy Practice, the health, pharmacy.*

Вивчено досвід роботи аптек як закладів охорони здоров'я в розвинених країнах світу. Встановлено, що фармацевтичні працівники беруть активну участь у різноманітних соціальних проектах, спрямованих на зміцнення здоров'я населення та профілактику захворювань. Позитивний досвід діяльності іноземних колег слід впроваджувати в роботу вітчизняних аптечних закладів.

Изучен опыт работы аптек как учреждений здравоохранения в развитых странах мира. Установлено, что фармацевтические работники принимают активное участие в разнообразных социальных проектах, направленных на укрепление здоровья населения и профилактику заболеваний. Положительный опыт деятельности иностранных коллег следует внедрять в работу отечественных аптечных учреждений.

The experience of pharmacy work as the institution of health care system in the developed countries was studied. It was revealed that pharmaceutical workers take active part in different social projects that are aimed at the health strengthening and prevention of diseases. The positive experience of the foreign colleagues work has to be applied into the pharmacy work of our own country.

Пріоритетним напрямком реалізації Концепції Прозвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.09.2010 р. №769, є впровадження на підприємствах і в організаціях фармацевтичного сектора системи забезпечення якості продукції та послуг, зокрема Належної аптечної практики (GPP), і положень документів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо практики регулювання у сфері обігу лікарських засобів. У вимогах ВООЗ до GPP зазначається, що для виконання національних стандартів з укріплення здоров'я, освіти з питань здоров'я та профілактики захворювань слід заохочувати фармацевтичних працівників до просвітницької діяльності серед населення та активної участі в кампаніях зі зміцнення здоров'я [1,2]. Оскільки вітчизняна фармацевтична галузь має орієнтуватись на вимоги належних практик, актуальним є дослідження позитивного досвіду роботи аптечних закладів з впровадження міжнародних стандартів у різних країнах світу.

Зарубіжний досвід вирішення різноманітних аспектів проблеми формування здорового способу життя серед населення вивчав Ф.П. Ринда з метою впровадження в систему охорони здоров'я України. Розширення традиційних видів послуг, що надаються працівниками аптек за кордоном, досліджувала Р.І. Ягудіна [3,4]. Проте аналіз діяльності аптек в різних країнах світу щодо укріплення здоров'я, освіти з питань здоров'я та профілактики захворювань не здійснювали.

Мета роботи

На підставі вивчення досвіду функціонування аптек як закладів охорони здоров'я в різних країнах світу виділити напрямки діяльності, що можуть бути

запроваджені в аптеках України, для зміцнення здоров'я та профілактики захворювань серед населення.

Ініціатором привертання уваги світової громадськості до проблеми ролі фармацевта виступила Міжнародна фармацевтична федерація, яка тривалий час співпрацювала з ВООЗ. Так, у висновках Європейської регіональної наради ВООЗ «Роль фармацевта в роздрібній та лікарняній аптеці» (Мадрид, 1988) зазначено, що фармацевти, яким належить центральна роль в інформуванні пацієнтів щодо застосування ліків, також повинні сприяти пропаганді здорового способу життя. На другій нараді «Якісні фармацевтичні служби – користь для держави та суспільства» (Токіо, 1993) сформульовано концепцію фармацевтичного обслуговування, відповідно до якої в центрі діяльності фармацевта мають перебувати інтереси пацієнта, а не прибуток. У резолюції Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (1994) країнам-членам ВООЗ запропоновано повною мірою використовувати знання фармацевтів на всіх рівнях системи охорони здоров'я [5].

Фармацевтична практика реалізується в сфері охорони здоров'я, а тому має на меті покращувати здоров'я. Найбільш цитоване визначення здоров'я сформульовано в Статуті ВООЗ у 1946 р.: «здоров'я – це стан повного фізичного, душевного та соціального благополуччя, а не лише відсутність захворювань або фізичних вад». У подальші роки ВООЗ продовжила обговорення, і визначення здоров'я було переглянуто, проте на сьогодні єдиного визначення, що уніфікувало б усі грані сприйняття здоров'я, не існує. Його розуміння залежить від багатьох обставин, з яких складається життя і що зумовлюють усвідомлення здоров'я. Здоров'я – це право людини, отже доступ до медичної допомоги, у тому числі до основних лікарських засобів, є похідною цього права. Здоров'я є необхідною передумовою для

стабільного економічного та соціального розвитку. Наприклад, у багатьох країнах світу пандемія ВІЧ/СНІДу обмежує економічні досягнення та зводить нанівець результати зусиль національних систем охорони здоров'я. У 2004 р. лідери світової медсестринської, лікарської та фармацевтичної спільноти прийняли резолюцію, згідно з якою усі професіонали охорони здоров'я мають об'єднати всі можливі ресурси та зусилля для боротьби з ВІЛ/СНІДом. Пізніше, у липні 2005 р., лідери країн Великої вісімки взяли на себе зобов'язання об'єднати зусилля на шляху розширення доступу до послуг з лікування, догляду та профілактики ВІЛ/СНІДу за допомогою антиретровірусної терапії.

Людські ресурси – найбільш значущий компонент системи охорони здоров'я та надання медичної допомоги. Одним із ключових професіоналів охорони здоров'я, які мають бути мобілізовані та залучені у цей процес, є фармацевт. Велике значення має підготовка фармацевтів у царині профілактики ВІЛ/СНІДу, догляду та лікування таких пацієнтів як у рамках базової освіти, так і післядипломного навчання. Програма та процес навчання фармацевтів мають залежати від тих обов'язків і зон відповідальності, що будуть на них покладені. Оскільки спеціальні знання та діяльність фармацевтів здійснюють неабиякий вплив на надання допомоги при лікуванні та профілактиці ВІЛ/СНІДу, прихильність до тривалої підтримки пацієнтів з ВІЛ/СНІДом постає однією з важливих сфер, до яких необхідно долучитись фармацевтові.

У 2004 р. Міжнародна фармацевтична федерація започаткувала «Міжнародне партнерство фармацевтів з протидії ВІЛ/СНІДу», діяльність якого сконцентрована у трьох основних напрямках: освіта, документообіг та обмін досвідом. Сюди належать навчальні модулі, нормативні документи, корисні публікації, відомості про відповідні національні та міжнародні організації, ведеться постійно обновлюваний календар заходів, наведено список контактів для обміну поглядами та досвідом між фармацевтами. Ця ініціатива сприяє об'єднанню професійних зусиль фармацевтів усього світу, які працюють у царині боротьби з ВІЛ/СНІДом [6].

Традиційна роль фармацевтичного працівника як особи, яка лише виготовляє та реалізує лікарські засоби, поступово змінюється. В якості прикладу успішного міжнародного досвіду в області розвитку аптечних послуг можна навести державну програму Великобританії «Обирай здоров'я в аптеці. Програма для фармсектора охорони здоров'я на 2005–2015 рр.», в якій чітко прописано динаміку розвитку ролі фармацевтичного спеціаліста в найближчому майбутньому. У цій країні реалізуються різноманітні програми, спрямовані на підтримку і збереження здоров'я нації, а аптеки, поряд з традиційними видами послуг, надають й інші види фармацевтичної допомоги, наприклад, програми з управління станом хворого при артеріальній гіпертензії, бронхіальній астмі, цукровому діабеті, програми зни-

ження ваги та збереження волосся, програми для осіб похилого віку, програми для дітей, запобігання небажаній вагітності, допомога в боротьбі з палінням, підбір окулярів з обов'язковим тестуванням зору, запобігання зловживанню підконтрольними лікарськими засобами, послуги з добору та продажу слухових апаратів, тестування показників стану здоров'я (вимірювання тиску, рівня холестерину, цукру в крові), тривалі програми поліпшення якості життя шляхом ведення здорового способу життя, послуги з вакцинації, проведення приватних консультацій щодо правильного застосування лікарських засобів, рекомендації щодо формування «аптечки мандрівника» та використання парафармацевтики [4,7,8].

Німецькі аптеки також вражають неймовірною кількістю вільнодоступної та безкоштовної літератури про здоров'я. Власне, це не стандартні буклети про окремий препарат чи ліки певного виробника, а брошури (журнали), присвячені конкретному захворюванню, наприклад, діабету чи гіпертонії, або розраховані на конкретну цільову аудиторію (вагітних, матерів, літніх людей) [9]. Монітори з рекламними сюжетами на теми здоров'я, консультації лікаря, додаткові послуги, як-от вимірювання тиску чи зважування – це вже стандарт для європейських аптек.

Цікавим є досвід роботи фармацевтів Японії, котрі повинні контролювати санітарний стан навколишнього середовища в школах, що знаходяться поряд з аптеками. Ця унікальна система «шкільного фармацевта» дає можливість стежити за якістю води, повітря, рівнем освітлення, шуму та за іншими факторами навколишнього середовища, а також проводити бесіди з учнями про відповідальне використання ліків і небезпеку неправильного їх застосування [10].

У країнах Європи мережа незалежних аптек Алфегга-Аптека протягом року проводить Європейську програму тематичних і профілактичних кампаній. Тематичні заходи здійснюються сезонно (зазвичай 1 раз на місяць) і висвітлюють такі теми, як застуда, алергія, захист від сонця. Профілактичні кампанії розглядають питання цілорічної важливості (астма, діабет, остеопороз). Так, наприклад, в поточному році разом з фармацевтичною фірмою Ferrrosan проведено кампанію «Турбота про зір», під час якої пацієнтам пропонували перевірити зір за допомогою таблиці Амслера та отримати рекомендації від спеціалістів аптек. Для забезпечення працівників інформаційними ресурсами консультанти Алфегга-Аптеки проводять тренінги з проблематики та продукції, що бере участь у програмі. Для підтримки кампанії використовуються інформаційні матеріали виробника (плакати, буклети для пацієнтів та інформаційні матеріали для спеціалістів). Журнал для споживачів, який випускає Алфегга-Аптека, є додатковим джерелом медичних рекомендацій та інформації [11].

За результатами національної кампанії «Зупини діабет – зроби тест зараз», проведеної в аптеках Швейцарії, у

7% респондентів виявлено підозру на цукровий діабет, а у 71% осіб похилого віку – щонайменше 2 фактори ризику розвитку хвороби. Проведення цього заходу дозволяє виявити цукровий діабет на ранньому етапі та розпочати консультації серед споживачів щодо зміни способу життя [12].

У польських аптеках активну підтримку отримала програма «Роль фармацевта у підтримці нікотинзамісної терапії», під час проведення якої фармацевти, компетентні в питаннях здоров'я, надавали корисні послуги пацієнтам з ніотиновою залежністю, котрі прагнули покинути палити. Проте виявлено обмежений рівень знань спеціалістів про шкоду паління та методи лікування ніотинової залежності, що інколи стає причиною недостатньої ефективності консультування [13,14].

У 2010 році в Австралії проведено телефонне опитування серед населення щодо задоволення пацієнтів якістю послуг, що надають в аптеках. 51% опитаних відзначили, що фармацевти здатні забезпечити перевірку артеріального тиску та тестування на цукровий діабет, а 76% респондентів вважають, що з метою профілактики серцево-судинних захворювань фармацевти в змозі допомогти змінити спосіб життя [15].

Дослідження, проведене серед фармацевтів Кувейту, мало на меті оцінити ступінь участі працівників аптек у консультуванні пацієнтів з тем зміцнення здоров'я. Встановлено, що 95% респондентів позитивно ставляться до консультування населення з питань охорони здоров'я та зазначають свою відповідальність за надану інформацію, у зв'язку з чим 84% опитаних заявили про готовність більше дізнатись про методи збереження здоров'я [16]. Дослідження ступеня участі фармацевтів у заходах зі зміцнення здоров'я при пухлинах молочної залози, проведені в Катарі, виявили готовність 60% опитаних спеціалістів займатись даною діяльністю. При цьому перешкодами для такої роботи 79% респондентів вважають недостатність навчальних матеріалів і відсутність громадського визнання (61%) [17].

Аналіз даних наукової літератури дає можливість виділити напрями діяльності аптечних закладів, що є позитивним надбанням закордонних колег та на які слід звернути увагу вітчизняним аптекам для поліпшення роботи зі зміцнення здоров'я населення. Розглядаючи розширення асортименту аптечних товарів і послуг у розвинених країнах світу, слід звернути увагу, що, ма-

ють, не варто нашим аптекам наслідувати такі додаткові послуги, як продаж сувенірів, аксесуарів для фотографій, різноманітних подарунків, електро побутових приладів тощо. Слід зберегти «обличчя» аптеки, але при цьому зробити її сучасною. Ми маємо використати все, що спричиняє підвищення якості та доступності лікарської допомоги, поліпшення здоров'я населення. Інколи це елементарні речі, що не потребують значних фінансових витрат, проте мають вагомий результат. Необхідно звернути увагу провізора, в першу чергу, на соціальну функцію аптеки як закладу охорони здоров'я, адже поки що наш працівник «першого столу» у більшості випадків лише продає ліки.

Висновки

Аналіз наукової літератури дозволяє виділити наступні напрями діяльності аптек за кордоном, на які слід звернути увагу фармацевтичній спільноті в Україні з метою поліпшення здоров'я населення:

- підтримка широкого асортименту засобів для здоров'я в аптечних закладах;
- урізноманітнення додаткових послуг, що спрямовані на тестування показників здоров'я та програми з їх корекції;
- забезпечення відвідувачів аптеки безкоштовними матеріалами стосовно питань збереження та поліпшення стану здоров'я;
- участь у програмах, спрямованих на виявлення ознак розповсюджених захворювань та зміну способу життя;
- підтримка програм, направлених на боротьбу зі шкідливими звичками, що є причиною багатьох хвороб;
- систематичне відвідування тренінгів, тематичних занять та інших заходів для підвищення рівня професіоналізму працівників аптек.

Пропаганда здорового способу життя має стати невід'ємною частиною діяльності аптеки як закладу охорони здоров'я. Підвищення санітарної культури населення, навчання кожного громадянина наданню самопомоги і взаємодопомоги є одним із методів профілактики захворювань, травматизму й формування здорового способу життя.

Перспективи подальших досліджень спрямовано на впровадження позитивного досвіду діяльності аптечних закладів різних країн світу щодо зміцнення здоров'я та профілактики захворювань.

Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.09.2010 р. №769 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nau.com.ua>
2. Надлежащая аптечная практика в Новых Независимых Государствах. Руководство по разработке и внедрению стандартов // Провизор. – 2002. – №18. – С. 6–13.
3. Ринда Ф.П. Зарубіжний досвід вирішення деяких аспектів здорового способу життя / Ф.П. Ринда // Україна. Здоров'я нації. – 2008. – №2. – С. 54–59.
4. Ягудина Р.И. Тенденции развития аптечной системы за рубежом / Р.И. Ягудина // Рос. аптеки. – 2009. – №20. – С. 12–16.
5. Мешковский А. ВОЗ о роли фармацевта [Електронний ресурс]./ Мешковский А. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/12892>
6. Developing pharmacy practice: a focus on patient care. Handbook – 2006 edition [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf>

7. *Абрамова С.* На пороге будущего с «меткой» високосного / С. Абрамова, А. Шарафанович // Рос. аптеки. – 2008. – №24. – С. 17–19.
8. *Noyce P.R.* Providing patient care through community pharmacies in the UK: policy, practice, and research / P.R. Noyce // Ann. Pharmacother. – 2007. – Vol. 41, №5. – P. 861–868.
9. *Дорожовець Х.* Основи здоров'я по-німецьки [Електронний ресурс] / Х. Дорожовець. – Режим доступу: http://www.aptekaGal.com.ua/show_article.php?year=2007&month=18&num=10
10. Фармація и медицина Японии [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://medi.az/index.php?option=com_content&task=view&id=254&Itemid=1
11. Електронне обучение [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.alliance-healthcare.ru/gazett.aspx?rel=12>
12. Sequential screening for diabetes – evaluation of a campaign in Swiss community pharmacies / K.E. Hersberger, A. Botomino, M. Mancini [et al.] // Pharm. World Sci. – 2006. – Vol. 28, №3. – P. 171–179.
13. *Panas M.* Preparation of a programme entitled «The role of pharmacists in providing support for nicotine replacement therapy in public pharmacies» / M. Panas, J. Brandys // Przegl. Lek. – 2008. – Vol. 65, №10. – P. 719–723.
14. Assessment of the effectiveness of pharmacists' activities in treatment of tobacco-addicted patients in the context of pharmacists' counselling in Cracow's pharmacies / J. Brandys, M. Panas, A. Skowron [et al.] // Przegl. Lek. – 2009. – Vol. 66, №10. – P. 836–840.
15. Public perceptions of the role of Australian pharmacists in cardiovascular disease / G.M. Peterson, S.L. Jackson, J.D. Hughes [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2010. – Vol. 35, №6. – P. 671–677.
16. *Awad A.* Health promotion and education activities of community pharmacists in Kuwait / A. Awad, E. Abahussain // Pharm. World Sci. – 2010. – Vol. 32, №2. – P. 146–153.
17. *El Hajj M.S.* Breast cancer health promotion in Qatar: a survey of community pharmacists' interests and needs / M.S. El Hajj, Y. Hamid // Int. J. Clin. Pharm. – 2011. – Vol. 33, №1. – P. 70–79.

Відомості про автора:

Гала Л.О., к.фарм. н., доцент каф. організації та економіки фармації, НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса для листування:

Гала Лілія Олексіївна. 01601, м. Київ, вул. Пушкінська, 22, каф. ОЕФ, НМУ ім. О.О. Богомольця,
Тел.: (050) 353 05 71.
E-mail: lil7lil@ukr.net

Надійшла в редакцію 8.11. 2011 р.



В.П. Попович¹, Б.П. Громовик², П.В. Глуховський³

Тенденції ринку гепатопротекторів в Україні

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,

²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна,

³Національний університет Лос-Анджелесу, Каліфорнія, США

Ключові слова:

гепатопротектори, аналіз ринку, імпортозалежність, диференціація регіонів.

Ключевые слова:

гепатопротекторы, анализ рынка, импортозависимость, дифференциация регионов.

Key words: hepatoprotectors, market analysis, dependence of imports, differentiation of regions.

На основі аналізу національного і регіональних ринків України гепатопротекторів за 2006 і 2010 р. встановлено, що індекс середньозваженої ціни гепатопротекторів передував зростанню номінальної середньої заробітної плати одного працівника та індексу споживчих цін, а також був значно нижчим ніж індекс реальної заробітної плати, що призводить до зниження можливості споживача купувати гепатопротектори. Показано помітну асортиментну й велику за обсягом реалізації залежність від імпорту, що вимагає розробки та впровадження у виробництво, а також належної промоції вітчизняних гепатопротекторів. Виявлено істотну диференціацію регіонів України за середнім споживанням на одну особу та обсягу продажу упаковок гепатопротекторів на 100 осіб, що пояснюється територіальною нерівномірністю вартості життя.

На основании анализа национального и региональных рынков Украины гепатопротекторов за 2006 и 2010 г. установлено, что индекс средневзвешенной цены гепатопротекторов предшествовал росту номинальной средней заработной платы одного работающего и индекса потребительских цен, а также был значительно ниже индекса реальной заработной платы, что приводит к снижению возможности потребителя покупать гепатопротекторы. Показано существующую заметную асортиментную и высокую по объему реализации зависимость от импорта, что требует разработки и внедрения в производство, а также надлежащей промоции отечественных гепатопротекторов. Обнаружено существенную дифференциацию регионов Украины по среднему потреблению на одного лица и объему продаж упаковок гепатопротекторов на 100 человек, что объясняется территориальной неравномерностью стоимости жизни.

Market analysis hepatoprotectors in Ukraine in 2006 and 2010 found that the average price index of hepatoprotectors growth was preceded nominal average wage per worker and the consumer price index, which reduces the possibility of a consumer to buy hepatoprotectors. Shown a significant product portfolio and high volume of sales on the dependence on imports, which requires the development and introduction of domestic hepatoprotectors. Found a significant differentiation of the regions of Ukraine in per capita consumption and sales packages hepatoprotectors 100 people, due to territorial unevenness of the cost of living.

Гепатопротектори – це лікарські засоби (ЛЗ) здебільшого рослинного походження, використовувані для неспецифічної терапії захворювань печінки, при хронічних гепатитах різної етіології, цирозі й токсичних ураженнях печінки, викликаних алкоголем, деякими ЛЗ та отрутохімікатами. Дія гепатопротекторів спрямована на нормалізацію гомеостазу в печінці, підвищення стійкості до патогенних впливів, нормалізацію функціональної активності печінки, стимуляцію регенеративних процесів. Тому питання забезпечення цими препаратами терапевтичного процесу є актуальними.

Низку маркетингових аспектів гепатопротекторів вивчали вітчизняні дослідники. Зокрема, інформаційно-аналітичний відділ «Щотижневика «Аптека» проаналізував стан аптечного ринку гепатотропних препаратів за перше півріччя 2003 р. в асортиментному та грошовому вираженні [1]. Н.Н. Слободянюк і Г.Б. Котляров вивчили формування асортименту групи А05 «Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів». Крім того, охарактеризова-

но цінову доступність ЛЗ силімарину й узагальнено динаміку реєстрації ЛЗ для лікування захворювань гепатобіліарної системи в період з 1991 до 2007 р. [8]. А.С. Немченко та співавтори у результаті історичного та маркетингового вивчення гепатопротекторів за період 40 місяців (з 01.07.2004 до 01.10.2007 р.) отримали ретроспективні дані щодо тенденції реєстрації лікарських засобів зазначеної групи за країнами-виробниками та походженням сировини, а також їхньої реальної наявності на оптовому вітчизняному ринку [5]. Ці ж автори на прикладі окремо взятої групи гепатопротекторів показали необхідність доопрацювання вітчизняного Національного переліку основних ЛЗ у бік зменшення та конкретизації шляхом введення обмежень за умов максимального його наближення до рекомендованого ВООЗ переліку [6]. Л.В. Яковлева та співавтори шляхом АВС і VN аналізів асортименту й обсягів продажів в аптеці за півроку (з 01.09.2009 до 01.03.2010 р.) визначили уподобання лікарів і пацієнтів до гепатопротекторів, виявили ті препарати, продаж яких приносить найбільший

прибуток, показали, що лідери продажу не включені у перелік життєво необхідних ЛЗ, затверджених національним формуляром і рекомендованих ВООЗ [11]. В.П. Попович на основі аналізу даних Державного реєстру ЛЗ станом на 15.12.2010 р. встановив особливості розподілу гепатопротекторів за класифікаційною системою АТС, виробниками та заявниками, формами виходу на вітчизняний ринок. Розраховано індекс асортиментної залежності від імпорту, проаналізовано терміни придатності, особливості та обмеження при застосуванні зазначених препаратів у дітей [7].

Незважаючи на те, що маркетингові аспекти гепатопротекторів досліджуються, питання фармацевтичної діагностики обсягів їх ринку в грошовому та натуральному показниках на належному рівні не висвітлено.

Мета роботи

Проаналізувати тенденції розвитку національного та регіональних ринків України гепатопротекторних ЛЗ за 2006 і 2010 р.

Матеріали і методи дослідження

Використано методи пошуку, аналізу та узагальнення даних інформаційних джерел, маркетингового та статистичного аналізів, моделювання.

Матеріали дослідження: дані маркетингових компаній щодо фармацевтичного ринку за 2006—2010 рр., Державної служби статистики України про чисельність населення [<http://www.ukrstat.gov.ua/>] і Національного банку України про середній курс гривні [www.bank.gov.ua/], електронні бази Державного реєстру ЛЗ [<http://www.drlz.kiev.ua/>] і Компендіуму [<http://compendium.com.ua/>].

Відповідно до міжнародної класифікаційної системи АТС досліджували ЛЗ групи А05В «Гепатопротектори». Крім цього, враховано рекомендації розділу 3.7 «Гепатопротектори» Державного формуляру ЛЗ щодо кислоти урсодеоксихолієвої та препаратів екстракту артишоку з підгрупи А05А «Засоби, що застосовуються в разі біліарної патології». Для групування ознак, що змінюються рівномірно, використовували формулу визначення інтервалів: $h = (x_{max} - x_{min}) / m$, де x_{max} і x_{min} – найбільше і найменше значення ознаки, а m – кількість груп [3]. Можливість для споживача купити ЛЗ визначали за допомогою коефіцієнта доступності (Кд = середня ціна ЛЗ / середня зарплата × 100) [2], а тісноту зв'язку між окремими ознаками – з використанням коефіцієнта кореляції [4].

Результати та їх обговорення

Внаслідок статистичної обробки даних дослідження встановлено, що обсяг продажів аналізованого сегмента ринку за досліджуваний період зріс до 214,3% в грошовому вимірі й зменшився до 97,9% в натуральному вираженні (табл. 1). Така тенденція, проте дещо з меншим темпом, спостерігається і для фармацевтичного ринку загалом (218,9 і 94,6% відповідно).

Середня ціна за одну упаковку гепатопротекторного ЛЗ на початок дослідження склала 22,7 грн. і зросла на кінець періоду до 51,42 грн., тобто до 226,5%. Індекс середньозваженої ціни одного ЛЗ незалежно від його анатомічної групи склав 223,6%, проте в абсолютних

Таблиця 1

Статистика обсягів фармацевтичного ринку України, зокрема гепатопротекторів, за 2006 і 2010 р.

Показники	Рік дослідження		Темп зростання / індекс (%)
	2006	2010	
Обсяг фармацевтичного ринку			
У млрд. грн.	10,6	23,2	218,9
У млрд. уп.	1,43	1,4	97,9
Обсяг сегмента гепатопротекторів			
У тис. грн.	216410,41	463722,62	214,3
У тис. уп.	9535,34	9018,47	94,6
Середньозважена вартість однієї упаковки			
За даними фармацевтичного ринку [9,10]	7,41	16,57	223,6
За даними сегменту гепатопротекторів	22,70	51,42	226,5
Середньорічний офіційний курс гривні до 100			
Доларів США	505	793,56	157,1
Євро	633,69	1053,29	166,2
Соціально-економічні фактори			
Середньомісячна номінальна заробітна плата, в грн.	1043	2247	215,4
Базовий індекс споживчих цін	x	x	195,0
Базовий індекс реальної заробітної плати (до споживчих цін)	x	x	110,5
Базовий індекс реальної заробітної плати порівняно з гепатопротекторами	x	x	95,1
Коефіцієнт доступності однієї упаковки			
За даними фармацевтичного ринку	0,71	0,74	x
За даними сегмента гепатопротекторів	2,18	2,29	x

одиницях середня вартість такого ЛЗ була значно нижчою (7,41 і 16,57 грн. відповідно). Варто зауважити, що темп приросту середньозваженої вартості однієї упаковки ЛЗ був вищим ніж індекс споживчих цін за досліджуваний період, який склав 195%. При цьому середньомісячна номінальна заробітна плата зросла до 215,4%, а середньорічний офіційний курс гривні до долара США та євро – лише до 157,1 та 166,2% відповідно. Доступність гепатопротекторів дещо зменшилась, позаяк індекс реальної зарплати склав 110,5%, а порівняно з гепатопротекторами – 95,1%.

Отже, індекс середньозваженої ціни ЛЗ, зокрема гепатопротекторів, передував зростанню номінальної середньої заробітної плати одного працівника та індексу споживчих цін та був значно нижчим ніж індекс реальної зарплати, що, виходячи з тенденцій змін офіційного курсу гривні до іноземних валют, можна пояснити, насамперед, інфляційними процесами.

У подальшому виявлено негативну тенденція до переважання обсягу реалізації іноземних ЛЗ на фармацевтичному ринку в грошовому еквіваленті (70,4% у 2006 та 74,1% у 2010 р.) та позитивну – стосовно зниження рівня обсягу продажу в натуральному вираженні (35,3% у 2006 та 34% у 2010 р.). При цьому, як видно з даних *рис. 1*, спостерігається вищий рівень обсягів реалізації гепатопротекторів іноземного виробництва в грошовому (80,5% у 2006 і 79,4% в 2010 р.) та натуральному (68,9% у 2006 і 67,9% в 2010 р.) вираженнях.

Для характеристики політики держави щодо ЛЗ використали запропоновані показники: індекс асортиментної залежності від імпорту (відношення кількості заявлених товарних назв іноземних ЛЗ певної групи чи підгрупи до загальної кількості зареєстрованих товарних назв цієї групи чи підгрупи в країні на конкретну дату), а також інтегрований показник імпортозалежності (добуток індексу асортиментної залежності від імпорту та часток обсягів реалізації імпортих ЛЗ у вартісному і натуральному вираженнях за конкретний період). Зна-

чення індексу та інтегрованого показника розміщуються в межах від 0 (ринку формується внаслідок власного виробництва) до 1 (абсолютна залежність від імпорту).

Встановлено, що індекс асортиментної залежності від імпорту гепатопротекторів становив 0,59 (помітна залежність), а аналогічний показник щодо Державного реєстру ЛЗ – 0,74 (висока залежність) [7]. При цьому інтегрований показник імпортозалежності щодо гепатопротекторів у 2010 р. склав 0,32 (помірна залежність), а аналогічний показник щодо фармацевтичного ринку загалом – 0,19 (слабка залежність).

Отже, на вітчизняному ринку гепатопротекторів існує помітна асортиментна та велика за обсягом реалізації залежність від імпорту, що потребує розробки та впровадження у виробництво, а також належної промоції імпортозамінних вітчизняних гепатопротекторів.

Заключний етап дослідження – диференціювання регіонів України на основі ієрархічної кластеризації за середнім споживанням на одну особу та обсягом продажів упаковок гепатопротекторів на 100 осіб. Як видно з даних *рис. 2*, у 2006 р. спостерігали суттєву регіональну диференціацію, позаяк суб'єкти держави розподілились на 5 з 10 кластерів, зокрема, кластером-лідером був Київ, а до 9 кластера («високе середнє споживання на одну особу – великий обсяг продажу упаковок на 100 осіб») увійшли 7 регіонів.

9 областей України згруповано в кластер 1 «низьке середнє споживання на одну особу – малий обсяг продажів упаковок на 100 осіб», 5 – в кластер 5 «середній показник середнього споживання на 1 особу – середній обсяг продажів упаковок на 100 осіб».

Розподіл регіонів за окремими аналізованими чинниками має значну асиметрію: вище за загальноукраїнський рівень споживання гепатопротекторів характерне для 8 регіонів (м. Київ, АР Крим (у т. ч. Севастополь), Дніпропетровська, Донецька, Запорізька, Харківська, Херсонська і Черкаська області).

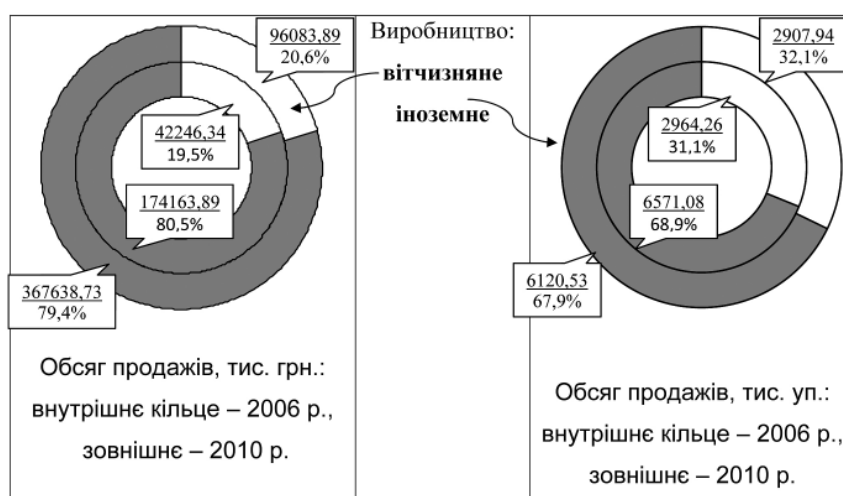


Рис. 1. Структура сегмента гепатопротекторів за територіальним походженням.

Кластер-лідер: м. Київ (10,93/43)				
Середнє споживання на одну особу, грн.	Високе (4,72-5,79)		Кластер 9 (7 регіонів): Донецька, АР Крим, Запорізька, Черкаська, Харківська, Херсонська, Дніпропетровська	
	Середнє (3,65-4,72)		Кластер 5 (5 регіонів): Київська, Одеська, Івано-Франківська, Чернівецька, Львівська	
	Низьке (2,58-3,65)	Кластер 1 (9 регіонів): Сумська, Тернопільська, Хмельницька, Житомирська, Кіровоградська, Вінницька, Волинська, Полтавська, Закарпатська	Кластер 4 (4 регіони): Миколаївська, Рівненська, Луганська, Чернігівська	
2006	Малий (10–15)		Середній (15–20)	Великий (20–25)
	Обсяг продажів упаковок на 100 осіб			

Рис. 2. Диференціація регіонів України за середнім споживанням на одну особу і обсягом продажів упаковок гепатопротекторів на 100 осіб (2006 р.)

Як видно з даних рис. 3, у 2010 р. відбулось прогресування регіональної диференціації. Суб'єкти держави розподілились на 6 з 10 кластерів, зокрема, кластером-лідером залишився Київ, а до 9 кластера («високе середнє споживання на одну особу – великий обсяг продажів упаковок на 100 осіб») склали лише 4 регіони. В кластер 1 «низьке середнє споживання на одну особу – малий обсяг продажів упаковок на 100 осіб» згруповано 8 областей України, кластер 3 «високе середнє споживання на одну особу – малий обсяг продажів упаковок на 100

осіб» склали одна область, кластер 5 «середній показник середнього споживання на одну особу – середній обсяг продажів упаковок на 100 осіб» – 11 областей, в кластер 8 «середній показник середнього споживання на одну особу – великий обсяг продажів упаковок на 100 осіб» віднесено одну область.

За окремими аналізованими чинниками також спостерігається суттєва регіональна асиметрія: вищий за загальноукраїнський рівень середнього споживання гепатопротекторів на одну особу мають лише 6 регіонів

Кластер-лідер: м. Київ (26,02/49)				
Середнє споживання на одну особу, грн.	Високе (10,21-13,40)	Кластер 3: Одеська	Кластер 9 (4 регіони): Полтавська, АР Крим, Дніпропетровська, Черкаська	
	Середнє (7,02-10,21)		Кластер 5 (11 регіонів): Харківська, Львівська, Вінницька, Донецька, Чернівецька, Херсонська, Київська, Чернігівська, Запорізька, Луганська, Івано-Франківська	
	Низьке (3,83-7,02)	Кластер 1 (8 регіонів): Тернопільська, Закарпатська, Волинська, Житомирська, Кіровоградська, Рівненська, Хмельницька, Сумська		Кластер 8: Миколаївська
2010	Малий (10–15)		Середній (15–20)	Великий (20–25)
	Обсяг продажу упаковок на 100 осіб			

Рис. 3. Диференціація регіонів України за середньодушовим споживанням і обсягом продажів упаковок гепатопротекторів на 100 осіб населення (2010 р.)

(м. Київ, АР Крим (у т. ч. Севастополь), Дніпропетровська, Одеська, Полтавська і Черкаська області), а за обсягом продажу упаковок на 100 осіб – 8 регіонів (м. Київ, АР Крим (в т. ч. Севастополь), Дніпропетровська, Івано-Франківська, Миколаївська, Одеська, Полтавська і Черкаська області).

Головна причина цієї диференціації полягає в нерівномірності соціально-економічного розвитку регіонів. Так, зберігається значний розрив між мінімальним і максимальним рівнем середньомісячної заробітної плати у регіонах. Співвідношення найбільшого рівня оплати праці в розрахунку на одного штатного працівника у м. Києві (1669 та 3443 грн. за 2006 і 2010 рр. відповідно) та найменшого у Тернопільській області (731 і 1738 грн.) становить 2,4 і 2,1 рази відповідно. Лише в 3 областях (Донецькій, Дніпропетровській, Київській) та м. Києві середньомісячна заробітна плата перевищувала середнє значення в Україні.

Враховуючи високу диференціацію регіонів за вартістю життя, обчислено коефіцієнт парної кореляції між середньомісячною зарплатою та середнім споживанням гепатопротекторів на одну особу і обсягом продажу упаковок на 100 осіб. Встановлено, що в 2006 р. розраховані показники склали відповідно 0,87 і 0,82, а в 2010 р. – 0,83 і 0,82, тобто існує пряма сильна залежність між аналізованими ознаками.

Отже, на вітчизняному ринку існує суттєва диференціація регіонів України за середнім споживанням на одну

особу і обсягом продажів упаковок гепатопротекторів на 100 осіб, що пояснюється територіальною нерівномірністю вартості життя і підтверджується високим кореляційним зв'язком між зазначеними чинниками.

Висновки

1. Здійснено аналіз тенденції розвитку національного та регіональних ринків України гепатопротекторів за 2006 і 2010 р.

2. Встановлено, що індекс середньозваженої ціни гепатопротекторів передував росту номінальної середньої заробітної плати одного працівника та індексу споживчих цін і був значно нижчим ніж індекс реальної зарплати, що, виходячи з тенденцій змін офіційного курсу гривні до іноземних валют, характеризується, інфляційними процесами і призводить до зниження можливості споживача купувати гепатопротектори.

3. Показано, що існує помітна асортиментна та велика за обсягом реалізації залежність від імпорту, що потребує розробки та впровадження у виробництво, а також належної промоції імпортозамінних вітчизняних гепатопротекторів.

4. Виявлено суттєву диференціацію регіонів України за середнім споживанням на одну особу і обсягом продажів упаковок гепатопротекторів на 100 осіб, що пояснюється територіальною нерівномірністю вартості життя і підтверджується прямим сильним кореляційним зв'язком між зазначеними ознаками.

Список літератури

1. Гепатотропные препараты. Рынок и цены [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/14696>.
2. Громовик Б.П. Менеджмент і маркетинг у фармації: підручник [для вищ. навч. закл.] / Б.П. Громовик, Г.Д. Гасюк, О.Р. Левицька; за ред. Б.П. Громовика. – К.: Медицина, 2008. – 752 с.
3. Зведення та групування статистичних даних [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ser-pavlion.narod.ru/K2/Statistika/stat3.htm>.
4. Кореляційний аналіз [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://pidruchniki.com.ua/14990528/ekonomika/korelyatsiyniy_analiz.
5. Немченко А.С. Дослідження вітчизняного ринку гепатопротекторних засобів. Повідомлення 1 / А.С. Немченко, А.Р. Грицик, І.О. Федяк // Ліки України. – 2008. – №2. – С. 102–107.
6. Немченко А.С. Дослідження вітчизняного ринку гепатопротекторних засобів. Повідомлення 2 / А.С. Немченко, А.Р. Грицик, І.О. Федяк // Ліки України. – 2008. – №4. – С. 89–94.
7. Попович В.П. Дослідження асортименту гепатопротекторів на фармацевтичному ринку України / В.П. Попович // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №1 (20). – С. 75–81.
8. Слободянюк Н.Н. Рынок препаратов для лечения патологической гепатобилиарной системы в Украине [Електронний ресурс] / Н.Н. Слободянюк, Г.Б. Котляров // Провизор. – 2008. – №3. – Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N03/patal_308.php.
9. Фармацевтический рынок Украины 2006 год. – К.: Pharmaceutical Marketing Group «Business-credit», 2007. – 39 с.
10. Фельдман О. Украинский фармацевтический рынок. Итоги 2010 года: доклад на основе объединенных данных исследовательских компаний [Електронний ресурс] / О. Фельдман. – Режим доступу: www.apteka.ua/wp-content/uploads/2011/02/Feldman.ppt.
11. Яковлева Л.В. АВС-аналіз використання в аптеці засобів для лікування захворювань печінки / Л.В. Яковлева, О.В. Геруш, О.Б. Леницька [та ін.] // Фармація України. Погляд у майбутнє: Матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів України, у 2 т. – Х.: НФУ, 2010. – Т. 2. – С. 402.

Відомості про авторів:

Попович В.П., к. фарм. н., доцент каф. аптечної та промислової технології ліків НМУ ім. О.О. Богомольця.
Громовик Б.П., д. фарм. н., професор каф. організації і економіки фармації та технології ліків ФПО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Глуховський П.В., професор каф. математики і природознавчих наук Національного університету Лос-Анджелесу.

Адреса для листування:

Попович Валерій Павлович. 01601, м. Київ, вул. Пушкінська 22, НМУ ім. О.О. Богомольця, каф. аптечної та промислової технології ліків.

Тел.: (044) 235 90 66. E-mail: aplt@bigmir.net

Надійшла в редакцію 7. 11. 2011 р.



І.В. Тіманюк¹, З.М. Мнушко¹, В.М. Тіманюк²

Вплив міжнародної угоди ТРІПС на дотримання прав інтелектуальної власності у фармації

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Українська інженерно-педагогічна академія, м. Харків

Ключові слова: ТРІПС, інтелектуальна власність, фармація, законодавство України.

Ключевые слова: ТРИПС, интеллектуальная собственность, фармация, законодательство Украины, Всемирная торговая организация.

Key words: TRIPS, intellectual property, pharmacy, legislation of Ukraine, World Trade Organization.

Статтю присвячено врегулюванню питань, пов'язаних з інтелектуальною власністю та спрямованих на забезпечення адекватної охорони та ефективного захисту прав на інноваційні продукти. Проведено комплексний порівняльний аналіз угоди ТРІПС (торговельних аспектів прав інтелектуальної власності) та національного українського законодавства.

Статья посвящена урегулированию вопросов, связанных с интеллектуальной собственностью и направленных на обеспечение адекватной охраны и защиты прав на инновационные продукты. Проведен комплексный сравнительный анализ соглашения ТРИПС (торговые аспекты прав интеллектуальной собственности) и национального украинского законодательства.

Article is devoted to the settlement of issues related to intellectual property and designed to ensure adequate security and protection for innovative products. The complex comparative analysis of the TRIPS agreement (Trade Related Aspects Intellectual Property Rights) and Ukrainian national legislation was conducted.

Вступ України у Світову організацію торгівлі (СОТ) дає можливість безперешкодно реалізувати фармацевтичну продукцію в інших країнах-учасниках, дотримуючись при цьому єдиних правил, норм і зобов'язань, встановлених СОТ. Україна отримала згоду на участь у СОТ, підписавши пакет міжнародних угод. Одна з цих угод пов'язана з торговельними аспектами прав інтелектуальної власності (ІВ) ТРІПС (Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights, англ. TRIPS). Угода ТРІПС встановлює мінімальні стандарти для визнання та захисту прав на об'єкти ІВ. Основний принцип Угоди ТРІПС (стаття 3) полягає в тому, що кожна країна-член СОТ буде надавати іншим членам не менш сприятливі умови з охорони їх промислової власності, ніж ті, що надаються власним національним представникам. Усі країни-члени СОТ повинні дотримуватись цих стандартів. До них висуваються наступні вимоги:

- термін захисту майнових авторських прав має бути не менше 50 років після смерті автора;
- авторське право має надаватися автоматично й не може залежати від виконання жодних формальностей, таких як реєстрація;
- комп'ютерні програми в аспекті авторського права розглядають як літературні твори і мають ті ж умови захисту;
- патенти мають надаватись у всіх галузях технології, однак допускаються винятки з метою захисту суспільних інтересів. Термін захисту майнових прав, що надаються патентом, має складати не менше 20 років [1].

Кожна держава має надавати громадянам інших країн, які приєднались до ТРІПС, такий рівень прав у галузі ІВ, який вона надає власним громадянам. Угода ТРІПС відкриває можливість для використання високоєфективних механізмів вирішення спірних питань,

що є в СОТ стосовно ІВ. Перед законодавцями України постало складне завдання приведення національного законодавства у сфері ІВ у відповідність до угод СОТ. Проблема вивчення впливу міжнародної угоди ТРІПС на законодавство України в сфері ІВ є досить актуальною і недостатньо дослідженою.

Нині в Україні тільки з'являються дослідження, присвячені питанням адаптації національного законодавства у сфері ІВ до норм угоди ТРІПС та їх застосування під час здійснення міжнародних торгових угод на фармацевтичному ринку. Ряд фахівців у галузі права ІВ розглянули загальні питання значення і ролі угоди ТРІПС для України [6,7]. Деякі роботи спрямовані на порушення питань, що стосуються правового аналізу окремих положень у сфері ІВ у фармації [8]. На сьогодні відсутні комплексні дослідження, присвячені угоді ТРІПС та її впливу на українське законодавство. Отже, окреслена проблема залишається недостатньо дослідженою, і кожна нова публікація дозволяє поповнити знання і надати практичну допомогу в застосуванні угоди ТРІПС при здійсненні торгових операцій і захисті прав на об'єкти ІВ.

Учасниками СОТ є 153 країни, серед яких як високорозвинені, так і ті, що розвиваються. Проблемою для них залишається гармонізація кожної з держав своєї національної системи в галузі ІВ з угодою ТРІПС. Щодо українського законодавства, не розкритими залишаються способи і заходи з захисту прав ІВ, не визначено відповідальність за використання даних, отриманих при дослідженні оригінального лікарського препарату, не регламентовано правові відносини за необхідності надання примусової ліцензії, не вирішено питання про доцільність захисту корисних моделей тощо.

Мета роботи

Доцільно здійснити комплексний порівняльний аналіз угоди ТРІПС та національного українського законодавства у сфері ІВ.

У поданих дослідженнях використовували загальнонаукові методи, зокрема формально-юридичний, порівняльно-правовий, структурно-функціональний, аналітичний, логічний, нормативний, що дозволяють здійснювати повний аналіз правових аспектів досліджуваної проблеми.

Угода ТРІПС покликана врегулювати питання, пов'язані з ІВ, зокрема, забезпечити адекватну охорону та ефективний захист прав ІВ, а також запобігти випадкам, у яких заходи з охорони та реалізації прав ІВ стають перешкодами для вільної торгівлі.

Одна з основних проблем у сфері міжнародної торгівлі – виробництво й виведення на ринок піратської і контрафактної продукції. На сьогодні прийнято вважати, що на 3%–5% ринків переважає піратська продукція, обіг якої в грошовому вираженні сягає від 120 до 240 млрд дол. на рік. Боротьбі з піратством покликана сприяти система національних законодавств у сфері охорони та захисту прав ІВ, основні положення яких мають відповідати вписаним в угоду ТРІПС вимогам. Визнання прав ІВ дозволить врегулювати права її творців і підвищити стимули до інноваційної діяльності.

Україна багато в чому гармонізувала національне законодавство з встановленими в угоді вимогами, однак багато питань у сфері охорони і захисту прав ІВ на лікарські препарати залишаються неврегульованими. Порівняльний аналіз правових норм угоди та національного законодавства України показав, що слід звернути увагу на наступні аспекти:

1. Починаючи з 1999 року порушується питання, в тому числі Європейським законодавством, про виключення з об'єктів ІВ корисних моделей на фармацевтичні, хімічні продукти та процеси, а також біологічні матеріали. Відповідно до термінології, корисна модель – нове технічне рішення, що не витікає з існуючого рівня техніки і є промислово придатним. Фактично корисні моделі є підвидом винаходів у праві ІВ, однак, на відміну від останніх, вони мають коротший термін захисту (10 років в Україні, від 6 до 10 років в інших країнах) і менш жорсткі умови патентоздатності. Корисна модель вважається патентоздатною, якщо вона є новою та придатною до промислового використання.

Виникнення проблеми вилучення корисних моделей з об'єктів ІВ пояснюється тим, що експертиза на ці об'єкти практично у всіх країнах, в яких вони визнаються, проводиться формально, і патентовласник цих об'єктів може бути недобросовісним і виводити на ринок продукцію, що має зовсім незначні доробки (відносно до винаходів оформлення корисної моделі відбувається значно швидше, не визначається винахідницький рівень, що захищається, проводиться тільки формальна експертиза). Крім того, вже захищені патентами корисні моделі можна постійно незначно вдосконалювати й отримувати практично на одне і те ж черговий патент. У такому випадку цей об'єкт буде постійно захищено, проте за змістом не матиме суттєвої цінності та оригінальності. З іншого

боку, існують ситуації, коли внаслідок економії коштів цілком перспективні, ефективні й значущі для суспільства об'єкти ІВ у фармацевті винаходи, захищаються на рівні корисних моделей. Це скорочує термін дії патенту від 20–25 років до 10 і практично виключає можливість їх переведення (за необхідності) у ранг винаходів.

2. Відповідно до угоди ТРІПС, з охорони прав рекомендовано виключити такі об'єкти ІВ, як засоби діагностики, терапевтичного та хірургічного лікування. На основі існуючого законодавства України на ці об'єкти можна отримати патенти як на винахід, і як на корисну модель. Це є помилковим, оскільки саме ці засоби можуть відігравати вирішальну роль у порятунку життя людини, а вони будуть недоступні для використання на термін дії патенту і без відповідного договору з власником патенту не можуть бути використані третіми особами. Особливо важливо, що ці об'єкти не відповідають одній з умов патентоздатності – промисловій застосовності. Багато провідних країн уже відмовились від таких патентів.

3. Слід мати на увазі, що як в угоді ТРІПС, так і у вітчизняному законодавстві дозволено використання запатентованого об'єкта ІВ на фармацевтичний продукт, якщо це необхідно для наукових цілей і проведення необхідних експериментів. Однак таке положення не містить жодних додаткових роз'яснень, наприклад, необхідність повідомлення власника права; термін використання його об'єкта ІВ; гарантії та зобов'язання осіб, які використовують запатентований об'єкт з науковими цілями тощо.

4. В угоді ТРІПС передбачається така процедура, як анулювання патенту. Такий захід досить поширений у фармацевті, існує чимало прикладів оскарження вже виданих патентів. В Україні практично неможливо анулювати патенти на корисні моделі, а також не обмежені терміни оскарження патентів на винаходи. В результаті, при виникненні подібної ситуації в Україні розгляд питання анулювання патенту може затягнутись на тривалий термін, що суперечить принципам угоди.

5. Практично у всіх країнах-членах СОТ існує така процедура, як видача примусової ліцензії (ст. 31 угоди ТРІПС). Вона необхідна у тих випадках, коли існує гостра необхідність використовувати запатентований винахід, а його власник з якихось причин не бажає реалізувати свої права. У таких випадках проводять попередні переговори з патентовласником з метою добровільного оформлення ліцензійного договору. При відмові здійснюють примусове ліцензування. Такі договори найчастіше оформлюють відносно країн, що розвиваються, які не мають можливості придбання дорогих ліцензій і запатентованих лікарських препаратів. В українському законодавстві використання запатентованого винаходу (корисної моделі) у разі надзвичайних ситуацій не потребуватиме оформлення примусової ліцензії. В цьому випадку патентовласника буде виключено з прав на запатентований винахід. Яким чином буде здійснюватися дана процедура, в законодавстві не роз'яснюється. Тому

необхідно відрегулювати питання правових зобов'язань між суб'єктами і визначити види та суми виплат патентовласнику за використання його винаходу.

6. На фармацевтичну продукцію існують норми періоду ексклюзивності даних [2–4]. Це стосується захисту інформації на дані, отримані в процесі випробувань лікарського препарату. Охорона такої інформації передбачена в угоді ТРІПС під заголовком «Охорона інформації, що не розкривається» (ст. 39 ТРІПС). Відповідно до Закону України, така інформація підпадає під поняття «комерційна таємниця». До комерційної таємниці можна віднести реєстраційну інформацію лікарського препарату. Згідно з Директивою 2004/27/ЄС, період ексклюзивності даних дорівнює від 8 до 10 років, протягом яких не можна розголошувати інформацію і подавати до регуляторних органів реєстраційні матеріали на аналогічні інноваційні продукти. У США ця норма становить від 5 до 8 років. Під впливом угоди ТРІПС у Верховній Раді України 02.12.2010 р. за №7412 зареєстровано законопроект «Про внесення змін до Статті 9 Закону України «Про лікарські засоби» (щодо приведення порядку реєстрації лікарських засобів до міжнародних стандартів)». Діюча редакція ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» забороняє протягом 5 років від дати такої реєстрації (незалежно від терміну дії будь-якого патенту, що має відношення до лікарського препарату) використовувати реєстраційну інформацію

для подання заявки на державну реєстрацію іншого лікарського препарату.

7. У деяких країнах (Європейські країни, США) заборона на інформацію встановлюється на термін, що перевищує термін дії патенту. Отже, збільшується монопольний термін на використання запатентованого препарату і гальмується вихід на ринок препарату-генерика [5].

У поданій статті розглянуто тільки частину питань, що стосуються регулювання прав ІВ на фармацевтичні продукти і вимагають подальшого глибокого вивчення.

Висновки

Здійснений правовий аналіз показав, що під впливом угоди ТРІПС Україна значно зміцнила законодавство в сфері захисту права на інтелектуальну власність. Однак встановлено низку неврегульованих питань, вирішення яких важливе в міжнародній торгівлі фармацевтичною продукцією: виключення таких об'єктів ІВ, як корисні моделі; регламентування процедури оформлення виключення з прав патентовласників і питання виплати їм компенсацій або винагороди тощо. Ці та інші питання мають бути врегульовані, оскільки ефективний захист прав ІВ є не тільки засобом запобігання та захисту від зіткнень інтересів, але й інструментом інвестування, трансферу технологій, розвитку творчості, культури, підвищення конкурентоспроможності продукції.

Список літератури

1. Соглашение о торговых аспектах прав интеллектуальной собственности [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://zaron/rada.gov.ua>
2. Закон України «Про лікарські засоби» // ВВР від 28.05.1996.
3. Корреа М. Охрана данных, представляемых для регистрации фармацевтических препаратов: требования ТРИПС положения «ТРИПС-плюс» // Интеллектуальная собственность – 2010. – №7. – С. 53–59.
4. Кириченко И. Членство Украины в ВТО: опыт кризисного реализма / И. Кириченко // Ремедиум. – 2009 – №6–7. – С. 13–30.
5. Ventose E.D. Patent Protection for Methods of Medical Treatment in the United Kingdom / E.D. Ventose // Journal I.P.Q. – 2008. – №58. – Р. 61–68.
6. Андрощук Г. Право интеллектуальной собственности: торговые аспекты / Г. Андрощук, П. Крайнев, И. Кавасс – К.: ИД «Ин Юре», 2000. – 164 с.
7. Скринька Д.В. Роль права как фактора экономического развития / Скринька Д.В. // Актуальні проблеми міжнародних відносин: 36. наук. пр. – К.: Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Інститут міжнародних відносин. – 2000. – Випуск 21 (частина II). – С. 99–102.
8. Кириченко І. Право інтелектуальної власності у створенні та використанні лікарських засобів / І. Кириченко // Интеллектуальная собственность: Научно-практический журнал. – 2003. – №6. – С. 8–16.

Відомості про авторів:

Тіманюк І.В., к. фарм. н., доцент каф. менеджменту та маркетингу у фармації НФаУ.

Мнушко З.М., д. фарм. н., професор, зав. каф. менеджменту та маркетингу у фармації НФаУ.

Тіманюк В.М., к. фарм. н., доцент каф. креативної педагогіки та інтелектуальної власності УПА.

Адреса для листування:

Тіманюк Ірина Володимирівна. 61082, м. Харків, пр. Московський, 204/2, кв. 4.

Тел.: (050) 514 34 34.

E-mail: timanjuk@ Rambler.ru

Надійшла в редакцію 4.11.2011 р.



Т.С. Прокопенко¹, В.А. Георгіянц²

Особливості та спадкоємність викладання фармацевтичної хімії при підготовці молодших спеціалістів і магістрів за спеціальністю «Фармація»

¹Коледж Національного фармацевтичного університету, м. Харків,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова:

фармацевтична хімія, викладання, молодший спеціаліст, магістр.

Ключевые слова:

фармацевтическая химия, преподавание, младший специалист, магистр.

Key words: pharmaceutical chemistry, teaching, junior specialist, master degree

Проаналізовано особливості викладання фармацевтичної хімії у вищих навчальних закладах I–II та III–IV рівнів акредитації. Визначено професійні обов'язки та типові задачі діяльності, що їх характеризують, підходи до формування змісту дисципліни «Фармацевтична хімія» та сформульовано професійні компетенції, що мають бути забезпечені протягом викладання даної дисципліни.

Проанализированы особенности преподавания фармацевтической химии в высших учебных заведениях I–II и III–IV уровней аккредитации. Определены профессиональные обязанности и характеризующие их типовые задачи деятельности, подходы к формированию содержания дисциплины «Фармацевтическая химия» и сформулированы профессиональные компетенции, которые должны быть обеспечены в течение преподавания данной дисциплины.

Features and succession of pharmaceutical chemistry teaching in higher educational establishments of the I–II and the III–IV levels of accreditation were analyzed. Professional duties and model tasks of activity which they are characterized, approaches to the forming of maintenance of discipline «Pharmaceutical chemistry» were discovered. Professional competences which should be provided during teaching of the given discipline have been formulated.

Фармацевтична хімія є однією з найбільш важливих професійних дисциплін у підготовці фармацевта та провізора. Це пов'язано з тим, що головною стратегічною метою цієї дисципліни є підготовка майбутнього фахівця до забезпечення якості лікарських засобів.

Відповідно до словника Брокгауза та Євфрона, «Хімія фармацевтическая представляет собой тот отдел прикладной (технической) химии, который занимается описанием химических соединений, употребляемых в качестве лекарственных, а также аптечных реактивов. Одновременно с сим химия фармацевтическую можно рассматривать как отдел фармации (суммы знаний нужных, чтобы быть фармацевтом), занимающийся описанием происхождения или способов получения, свойств, определением подлинности и доброкачественности и т. п., как естественных, так и искусственно получаемых однородных химических соединений, имеющих применение в медицине и фармации» [1]. Не даремно фармацевтична хімія була однією з перших

фармацевтичних дисциплін, яку почали викладати у європейських університетах для провізорів. Історичним фактом є дозвіл Людовика XIV на відкриття в університеті Монпельє кафедри фармацевтичної хімії у 1675 році. Правда, слід зазначити, що на той час цей факт був скоріше винятком, ніж правилом, і в інших країнах освіта аптекерів була скоріше стихійною і являла собою окремі лекції вчених, але вже через кілька років прагнення аптекерів до ґрунтовних хімічних знань призвели до масового впровадження викладання фармацевтичної хімії в університетах Європи [2].

Традиційно ця дисципліна є провідною у навчальних планах підготовки як молодших спеціалістів, так і провізорів. Сьогодні багато молодших спеціалістів продовжують навчання, здобуваючи вищу освіту за денною формою або, працюючи на посадах фармацевтів, за заочною формою навчання.

Фахівці Національного фармацевтичного університету розробили скорочені навчальні плани підготовки

Таблиця 1

Перелік знань фахівців у галузі фармації, пов'язаних з фармацевтичною хімією

Первинна посада	Перелік необхідних знань
Фармацевт	Технологія виготовлення ліків індивідуального та дрібносерійного виробництва
	Оцінка їх якості
	Правила зберігання та відпуску
Лаборант (фармація)	Організація роботи контрольно-аналітичної лабораторії
	Методи проведення якісного та кількісного контролю лікарських засобів
	Методи виготовлення, перевірки та умови зберігання титрованих розчинів, реактивів, індикаторів

фахівців, які мають кваліфікацію молодших спеціалістів за спеціальністю «Фармація» з урахуванням знань і навичок, отриманих під час попередньої освіти. Розробці навчальних планів і програм передував аналіз посадових обов'язків фармацевтів і провізорів у системі фармації України.

Мета роботи

Проаналізувати особливості й традиції у викладанні фармацевтичної хімії у вищих навчальних закладах I–II та III–IV рівнів акредитації, для чого проаналізовано професійні обов'язки, типові задачі діяльності, що їх характеризують, та підходи до формування змісту дисципліни.

Первинними посадами для осіб, які мають диплом молодшого спеціаліста зі спеціальності «Фармація» та кваліфікацію фармацевта, є посади лаборанта та фармацевта. Відповідно до класифікатора професій (ДК), основними посадовими обов'язками лаборанта (фармація), є виготовлення, перевірка та зберігання титрованих розчинів, реактивів та індикаторів для потреб контрольно-аналітичних лабораторій відповідно до їх фізико-хімічних властивостей; реєстрація ліків і медикаментів, що поступають на аналіз; робота з лабораторним обладнанням та апаратурою; відбір проб медикаментів і проведення окремих аналізів під керівництвом провізора-аналітика [3,4] (табл. 1). Серед інших до обов'язків фармацевта належить також виготовлення

лікарських форм за індивідуальними прописами [5].

Отже, для забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ), що готують в умовах аптеки, фармацевт повинен мати загальне уявлення про систему контролю якості лікарських засобів в Україні, фармацевтичний і фармакопейний аналіз, знати фізико-хімічні властивості інгредієнтів, що застосовуються в аптечній практиці, а також орієнтуватись в основних методах, що використовуються для контролю їх якості.

З урахуванням вимог до майбутнього фахівця можна сформулювати професійні компетенції, що мають бути забезпечені протягом викладання дисципліни «Фармацевтична хімія». До загально-професійних компетенцій належать базові поняття про джерела добування, фізичні, фізико-хімічні, хімічні властивості лікарських засобів, осягнення методів ідентифікації, випробування на чистоту, кількісне визначення ЛЗ; до спеціально-професійних – здатність використовувати знання нормативних і законодавчих актів у практичній діяльності, використовувати знання й уміння в галузі біології і хімії для засвоєння фундаментальних розділів фармацевтичної науки та практики, здатність використовувати професійно-профільовані знання й практичні навички в галузі неорганічної, аналітичної, органічної, фармацевтичної хімії для дослідження фармацевтичних об'єктів, у тому числі, лікарської рослинної сировини (ЛРС) [6]. Названі компетенції мають забезпечити відповідні уміння та виробничі функції [3,4] (табл. 2).

Таблиця 2

Професійні компетенції фахівців, які мають кваліфікацію молодших спеціалістів за спеціальністю «Фармація»

Виробнича функція	Типова задача діяльності	Зміст уміння
Організаційна	Зберігання лікарських засобів	Використовуючи діючі положення та інструкції, знання фізико-хімічних властивостей лікарських засобів, фахівець повинен уміти зберігати лікарські засоби неорганічної та органічної природи
Технологічна	Приготування лікарських засобів в умовах аптеки	Для проведення технологічного процесу фахівець повинен уміти змішувати інгредієнти залежно від фізико-хімічних властивостей
		Розчиняти лікарські речовини залежно від їх фізико-хімічних властивостей
	Робота з аптечним і лабораторним обладнанням	Виявляти хімічні несумісності речовин та вміти їх усувати
		Готувати ваги до роботи залежно від їх типу
Контрольна	Контроль якості лікарських засобів	Відважувати речовини
		Відмірювати рідини за допомогою мірного посуду
		Здійснювати вхідний контроль якості ЛЗ, що надходять до аптеки
		Визначати катіони та аніони діючих речовин неорганічної природи у ЛЗ
		Визначати функціональні групи діючих речовин органічної природи у ЛЗ
		Проводити ідентифікацію лікарських засобів
		Здійснювати якісний і кількісний експрес-аналіз діючих речовин, що входять до складу ЛФ
		Здійснювати аналіз якості води очищеної, органолептичний контроль ЛЗ
		Знати техніку фармакопейного та експресного методів аналізу
Технічна	Відбір проб для аналізу	Проводити кількісний аналіз ЛЗ хімічними методами та інструментальним рефрактометричним методом
		Обробляти аналітичний сигнал
	Утилізація хімічних речовин і ЛЗ	Виконувати розрахунки кількісного аналізу, робити висновки за результатами аналізу
		Здійснювати відбір проб ЛЗ неорганічної та органічної природи
		Проводити утилізацію хімічних речовин і ЛЗ

Слід зазначити, що наведені уміння для фармацевтів мають бути отримані в рамках асортименту екстемпоральних ЛЗ, оскільки саме вони забезпечують правильну технологію їх виготовлення та їх якість. Отже, формуючи програму з фармацевтичної хімії для підготовки молодших спеціалістів, слід враховувати основні переліки лікарських форм, що виготовляються в аптеках за індивідуальними прописами або у вигляді концентратів і напівфабрикатів [7].

З урахуванням програми підготовки фармацевтів з дисципліни «Фармацевтична хімія» при наступній підготовці магістрів на базі попередньо отриманого кваліфікаційного рівня «молодший спеціаліст» скорочення годин при викладанні фармацевтичної хімії доцільно здійснювати за рахунок загальної фармацевтичної хімії та аналізу екстемпоральних лікарських форм.

Висновки

Проаналізовано особливості викладання фармацевтичної хімії у вищих навчальних закладах I–II та III–IV рівнів акредитації.

Визначено професійні компетенції, що мають бути забезпечені протягом викладання дисципліни «Фармацевтична хімія»: загально-професійні – базові уявлення про джерела добування, фізичні, фізико-хімічні, хімічні властивості лікарських засобів, осягнення методів ідентифікації, випробування на чистоту та кількісного визначення ЛЗ тощо; та спеціально-професійні: здатність використовувати знання нормативних і законодавчих актів у практичній діяльності, використовувати знання й уміння в галузі біології і хімії для засвоєння фундаментальних розділів фармацевтичної науки та практики, здатність використовувати професійно-профільовані знання й практичні навички в галузі неорганічної, аналітичної, органічної, фармацевтичної хімії для дослідження фармацевтичних об'єктів, у тому числі, ЛРС.

Наведені уміння для фармацевтів мають бути отримані в рамках асортименту екстемпоральних ЛЗ.

Отримані знання та навички враховуються при скороченні обсягу викладання фармацевтичної хімії у додипломній підготовці спеціалістів (магістрів), які мають кваліфікацію «фармацевт».

Список літератури

1. Андреевский И.Е. Энциклопедический словарь / Под ред. И.Е. Андреевского, К. К. Арсеньева, О. О. Петрушевского. – СПб., 1907 – 478 с.
2. Семенченко В.Ф. История фармации: учебное пособие / В.Ф. Семенченко. – М.: ИКЦ «Март», 2003. – 640 с.
3. Галузевий стандарт вищої освіти. Освітньо-кваліфікаційна характеристика. Молодший спеціаліст. 1202 Фармація. – К., 2008.
4. Галузевий стандарт вищої освіти. Освітньо-професійна програма. Молодший спеціаліст. 1202 Фармація. – К., 2008.
5. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Вип. 78 «Охорона здоров'я» / Міністерство охорони здоров'я України; Міністерство праці та соціальної політики України. – К., 2002. – 372 с.
6. Горяча Л.О. Компетентістний підхід до розробки галузевих стандартів вищої освіти у підготовці молодших спеціалістів фармації / Л.О. Горяча, Т.С. Прокопенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – №4 (18). – С. 43–46
7. Наказ МОЗ України №391 «Про внесення змін і доповнень до наказів МОЗ України» від 04.08.2004, Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 20 серпня 2004 р. за № 1044/9643.

Відомості про авторів:

Прокопенко Т.С., к. фарм. н., доцент, директор коледжу НФаУ.

Георгіяц В.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Прокопенко Тіна Сулейманівна. 61140, м. Харків, вул. О. Невського, 18, Коледж НФаУ.

Тел.: (0572) 737 22 88.

E-mail: tina.prokopenko@mail.ru

Надійшла в редакцію 7.12.2011 р.



Н.О. Ткаченко, Н.М. Червоненко

Актуальність соціальної відповідальності у фармації

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: охорона здоров'я, фармація, соціальна відповідальність, етика бізнесу.

Ключевые слова:

здравоохранение, фармация, социальная ответственность, этика бизнеса.

Key words: health care, pharmacy, social responsibility, business ethics.

Здійснено аналіз вітчизняних навчальних підручників для студентів вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів щодо висвітлення поняття «соціальна відповідальність у фармації».

Приведен анализ отечественных учебников для студентов высших медицинских (фармацевтических) учебных заведений относительно освещения понятия «социальная ответственность в фармации».

The article contains an analysis of national textbooks for students of higher medical (pharmaceutical) education on the lighting concept of «social responsibility in pharmacy».

Соціальні перетворення в суспільстві успішні тоді, коли в них свідомо і відповідально беруть участь найбільш значущі сили. Взаємодія політичних, соціальних і економічних суб'єктів, якщо вона заснована на принципах соціального партнерства, дозволяє забезпечити стабільний поступальний розвиток держави.

З підвищенням значущості нефінансових чинників будь-якої держави, таких як соціальна стабільність, екологічна безпека тощо, актуалізуються теоретичні й практичні аспекти соціальної відповідальності [1,2].

Аптека є закладом охорони здоров'я. Однією з основних її функцій є забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами та виробами медичного призначення, надання послуг [3].

Водночас, аптека – це підприємство, і тому управління її діяльністю має відповідати сучасним принципам підприємницької діяльності [4].

Кінцевим результатом підприємницької діяльності аптеки вважається прибуток від реалізації медичних товарів. Для такого результату аптекам вигідна більша захворюваність і більше споживачів ліків.

Справжній кінцевий соціальний результат охорони здоров'я – це зниження захворюваності та підвищення тривалості життя населення. Тобто, для аптек кінцевим результатом є медикаментозний ефект, зміна стану хворого після вживання ліків [5].

Крім того, кожна фармацевтична організація має ставити визначені та досяжні цілі, що виправдовують її існування в суспільстві, а також нести соціальну відповідальність перед цим суспільством.

Існують дві точки зору на те, як слід поводитись організаціям у відношенні з їх громадським середовищем, аби вважатись соціально відповідальними. Згідно однієї з них, організація соціально відповідальна, коли максимально збільшує прибуток, не порушуючи законів і норм державного регулювання. З цих позицій організація має переслідувати тільки економічні цілі. Інші дослідники припускають, що організація на додаток до відповідальності економічного характеру зобов'язана враховувати людські й соціальні аспекти дії своєї ділової активності на працівників, споживачів і місцеві громади,

в яких здійснюється її діяльність, а також робити певний позитивний внесок у вирішення соціальних проблем загалом [6].

Поряд із соціальною відповідальністю не менш важливою вимогою до підприємців фармацевтичної галузі є відповідність етичним нормам бізнесу.

Етика бізнесу як один з видів професійної етики – це система норм поведінки у сфері підприємництва. Саме дотримання етики бізнесу робить його найбільш ефективним і прибутковим [7].

Сьогодні ці питання мають бути добре висвітлені у процесі підготовки кваліфікованих фахівців для фармацевтичної галузі. Вищі навчальні заклади фармацевтичного профілю готують майбутніх фахівців фармації, від яких залежить майбутнє фармацевтичної галузі. Фармація, як складова системи охорони здоров'я, відіграє значну роль у профілактиці та збереженні здоров'я нації.

Сучасна система підготовки кваліфікованих кадрів сьогодні нерозривно пов'язана з виховною роботою, головною метою якої є формування у майбутнього провізора морально-етичних якостей.

Поєднання вимог сучасної медицини та біоетики з високоякісною підготовкою може забезпечити в майбутньому виконання професійних обов'язків теперішніх студентів на високому рівні.

Крім професіоналізму й бездоганного володіння необхідними навичками та вміннями сучасний провізор має відзначатись високими особистими морально-етичними якостями, гуманізмом, милосердям, свідомим вибором професії, патріотизмом та активною громадською позицією. Необхідністю стає пропаганда здорового способу життя. Майбутній провізор має відрізнитись широкою загальноосвітньою та фармацевтичною ерудицією.

За останні роки питання етики бізнесу й соціальної відповідальності у фармації та впровадження результатів досліджень у навчальний процес розглядали вчені фармацевтичного факультету Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького тощо. [7–11].

Мета роботи

Вивчення існуючої бази вітчизняних навчальних і навчально-методичних джерел для студентів і викладачів з фаху «Фармація» на предмет вмісту інформації про соціальну відповідальність у відповідній галузі.

Об'єктами дослідження стали основні навчальні джерела :

«Менеджмент у фармації. Частина І» (за ред. Мнушко З.М., 1998 р.);

«Менеджмент у фармації» (за ред. Кузьміна О.Є., 2005 р.);

«Менеджмент в фармації. Часть І» (под ред. Мнушко З.М., 2007 г.);

«Організація фармацевтичного забезпечення населення» (за ред. Немченко А.С., 2007 р.);

«Менеджмент і маркетинг у фармації» (за ред. Громовика Б.П., 2008 р.);

«Основи підприємницької діяльності у фармації» (за ред. Толочко В.М., 2009 р.)

«Організація та економіка фармації» (за ред. Громовика Б.П., 2009 р.)

Результати досліджень свідчать, що питання соціальної відповідальності у наведених виданнях, за якими сьогодні навчаються студенти фармацевтичних факультетів, розкриті нерівномірно. Велику увагу соціальній значущості аптечних закладів, етиці бізнесу й соціальній відповідальності фармацевтичних підприємств приділяється в підручниках за редакцією професора З.М. Мнушко. Слід зазначити, що в хронологічній послідовності кількість матеріалу у підручниках за її редакцією збільшується. В підручниках інших авторів висвітлено лише окремі аспекти цих питань (табл. 1, рис. 1).

Необхідно зазначити, що кожний вищий навчальний заклад, що здійснює підготовку фармацевтичних кадрів, проводить значну видавничу роботу: друкують

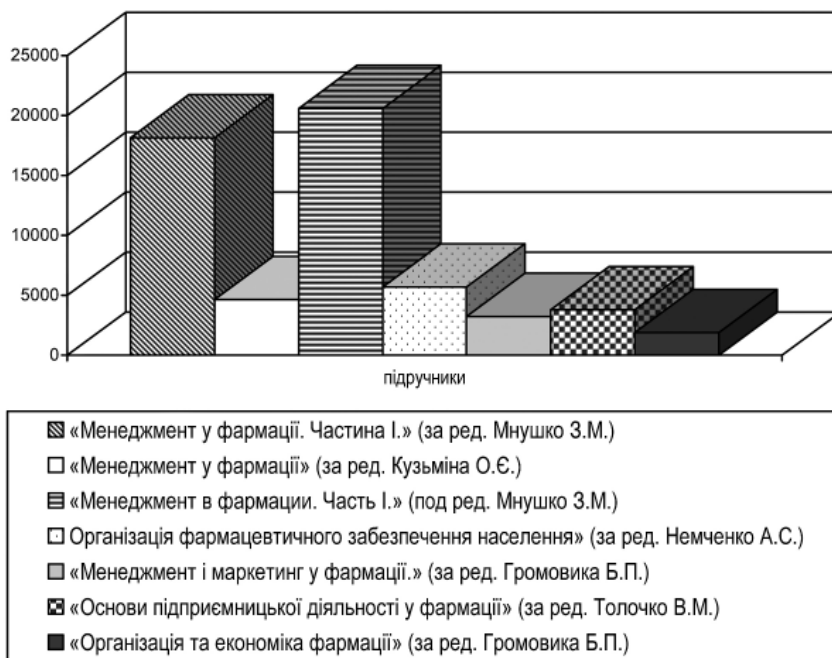


Рис. 1. Діаграма розподілу обсягу поняття «соціальна відповідальність» у вітчизняних навчальних підручниках.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз вітчизняних навчальних джерел

Назва підручника	Рік видання	Кількість сторінок/ друкованих знаків
«Менеджмент у фармації. Частина І» (за ред. Мнушко З.М.)	1998	162 – 171 (9 стор) / 18137
«Менеджмент у фармації» (за ред. Кузьміна О.Є.)	2005	29 – 30 (1,5 стор) / 4641
«Менеджмент в фармації. Часть І» (под ред. Мнушко З.М.)	2007	233 – 241 (8,5 стор) / 20582
Організація фармацевтичного забезпечення населення» (за ред. Немченко А.С.)	2007	Окремі абзаци на сторінках 48, 50, 51, 76, 77, 102, 266, 267 / 5700
«Менеджмент і маркетинг у фармації» (за ред. Громовика Б.П.)	2008	24 – 26 (1,5 стор) / 3241
«Основи підприємницької діяльності у фармації» (за ред. Толочко В.М.)	2009	51 – 52 (1,5 стор) / 3806
«Організація та економіка фармації» (за ред. Громовика Б.П.)	2009	Окремі абзаци на сторінках 151, 152, 154 / 1890

навчально-методичні посібники, довідники, методичні рекомендації для студентів і викладачів, словники тощо. Накопичений досвід, що відбито в них, має втілюватись у практику навчального процесу не тільки цього закладу, а передаватись іншим у вигляді національних підручників і посібників.

Вивчення ролі аптеки у такій соціальній сфері як медицина починається з III курсу при вивченні дисципліни «Організація та економіка фармації», тому необхідно впроваджувати й подавати первинні поняття етичних і соціальних питань вже в цей момент. Отже, основні навчальні підручники мають не тільки висвітлювати деякі аспекти соціальної відповідальності, але й чітко формувати понятійні розділи.

Висновки

Враховуючи зростаючу актуальність ролі соціальної відповідальності у державі, діючі нормативно-

правові акти, такі як Постанова КМУ України №41 від 28.01.2009 р. «Про запровадження державної цільової програми «Молодь України» на 2009–2015 роки», Концепції загальнодержавної цільової програми «Здорова нація» на 2009–2013 роки, схваленої розпорядженням КМУ України від 21.05.08 №731-р, «Концепції національного виховання студентської молоді», схваленої рішенням колегії Міністерства освіти і науки України (протокол №7/2-4 від 25.06.2009 р.), потрібно розглянути й визначити методи та способи надання необхідної інформації з даної тематики для студентів фармацевтичних факультетів.

Відсутність єдиних методичних підходів до основних термінів, відсутність визначення ряду понять у чинному законодавстві, наявність різноманітних тлумачень з боку кожної науково-фармацевтичної школи дають підстави для пошуку єдності у цих питаннях та проведенні круглих столів.

Список літератури

1. Про запровадження державної цільової програми «Молодь України» на 2009–2015 роки [Електронний ресурс]: постанова КМУ №41 від 28.01.2009р. – Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?code=41-2009-%EF>.
2. Про схвалення Концепції загальнодержавної цільової програми «Здорова нація» на 2009–2013 роки: постанова КМУ від 21.05.08 №731-р // Офіц. вісн. України. – 2008. – №37. – С. 26.
3. Переліки закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України від 28.10.2002р. №385. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z0892-02>.
4. Господарський кодекс України [Електронний ресурс]: Закон України від 16.01.2003 № 436-IV. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=436-15>.
5. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний ресурс]: закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=2801-12>.
6. Тимошенко *И.И.* Менеджер организации: учеб. пособие / И.И. Тимошенко, А.С. Соснин. – К.: Изд-во Европ. ун-та финансов, информ. систем, менеджм. и бизнеса, 1999. – 350 с.
7. Фармацевтическая этика и деонтология. Тексты лекций / [З.Н. Мнушко, Н.М. Дихтярева, Н.В. Чернобровая, С.В. Хищенко] – Х.: Изд-во НФАУ: Золотые страницы, 2002. – 88 с.
8. Тимчасовий глосарій базових термінів та понять з фармацевтичної діяльності (поглиблений порівняльний аналіз чинного законодавства з охорони здоров'я): наук.-практ. посіб. / [уклад.: Є.Г. Книш, М.С. Пономаренко, І.М. Алексеева, В.О. Шаповалова, О.А. Рижев, О.Г. Алексеев, Т.М. Краснянська, А.А. Бабський]. – Запоріжжя: Запорізький ДМУ, 2010. – 104 с.
9. До питань з вивчення дисципліни «Етика і деонтологія у фармації» / Є.Г. Книш, Н.М. Червоненко, І.В. Бушуєва, Н.О. Ткаченко, Т.П. Зарічна, Ю.В. Маковик, В.О. Демченко // Формування національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти теорії та практики: матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2008. – С. 63–64.
10. Пути совершенствования преподавания этических вопросов в фармации / Н.М. Червоненко, И.В. Бушуева, Н.А. Ткаченко, Т.П. Заричная, В.А. Демченко // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, 15–17 вересня. – Х., 2010. – С. 551.
11. Роль християнської етики і біоетики у вихованні студентської молоді / Б. Зіменський, А. Мальований, М. Гжегоцький [та ін.] // Сучасні аспекти виховного процесу у вищих навчальних закладах України: матеріали між регіон. наук.-практ. конф., 26–27 жовтня. – Л., 2000. – С. 47–50

Відомості про авторів:

Ткаченко Н.О., к. фарм. н., доцент каф. управління і економіки фармації ЗДМУ.

Червоненко Н.М., к. фарм. н., доцент каф. управління і економіки фармації ЗДМУ.

Адреса для листування:

Ткаченко Наталя Олександрівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. УЕФ ЗДМУ.

Тел.: (061) 236 22 48.

E-mail: tkachenko@zsmu.zp.ua

Надійшла в редакцію 25.10.2011 р.