

З М І С Т

Витяг про внесення періодичних друкованих наукових фахових видань до нового Переліку наукових фахових видань України 3

НООФАРМАЦІЯ

Пономаренко М.С., Загорій Г.В., Бабський А.А., Клименко І.В., Сятиня М.Л., Білоус М.В., Безугла О.М. Ступінь комплаєнтності, обов'язків та відповідальності провізорів, лікарів, пацієнтів щодо дотримання санітарного, протиепідемічного режиму в закладах охорони здоров'я, аптеках та фармакоекономічні обґрунтування витрат 4

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалова В.О., Шаповалов В.В., Сухая М.Ю. Фармацевтичне право: особливості регулювання обігу троянди гавайської (*Argyrea nervosa*) в Україні з позиції судової фармації 15

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Шкляєв С.А., Цуркан О.О. Аналіз ризиків при визначенні вимог до залишкових кількостей мийних засобів на поверхні технологічного обладнання на фармацевтичному підприємстві 19

ТЕРМІНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Перцев І.М., Рубан О.А. Термінологія фармацевтичної галузі потребує негайної уніфікації та стандартизації 23

ПРОБЛЕМИ САМОЛІКУВАННЯ

Машейко А.М., Подплетня О.А., Заярський М.І., Залигіна Є.В., Кухар О.П. Роль провізора в успішній реалізації концепції відповідального самолікування 27

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Демченко А.М., Ковбаса П.М., Суховсєв В.В., Бухтіарова Т.А., Ядловський О.Є. Синтез та властивості похідних [1,3,4]гіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазину 33

Кривов'яз О.В., Голод А.С. Обґрунтування складу і раціональної технології дитячих емульсій 38

Галькевич І.Й., Іванаускас Л.П., Гуль А.Л. Застосування твердофазної екстракції на сорбенті С18 при дослідженні плазми на наявність антидепресантів 43

Парченко В.В. Противірусна активність похідних 1,2,4-тріазолу 49

Северіна Г.І., Скупа О.О., Георгіяню В.А. Синтез, фізико-хімічні властивості та прогноз фармакологічної активності нових похідних 2-ізопропіл-5,6-Р-піримідин-4(3Н)-ону 54

Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Свечнікова О.М., Яременко В.Д. Кількісне визначення нових біологічно активних 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування 60

<i>Петюнін Г.П., Хіжніченко О.В.</i> Визначення декстропропоксифену в біологічному матеріалі методом високоефективної рідинної хроматографії	65
<i>Марчишин С.М., Амброзюк О.Б.</i> Дубильні речовини перстачу гусячого (<i>Potentilla anserine L.</i>)	71
<i>Унгурян Л.М., Лук'янчук І.І., Образенко М.С.</i> Мікрохвильова екстракція біологічно активних речовин з рослинної сировини пружно-в'язкими середовищами	75
<i>Абудейх З.Х.</i> Дослідження макро- і мікроелементного складу і вмісту вітаміну С в листі, бутонах і квітках іван-чаю (<i>Chamaenerion angustifolium (L.)</i>)	80
<i>Мазурець С.І., Ковальов С.В.</i> Розробка методів стандартизації сухого екстракту з листя хмелю звичайного	85
<i>Цимбаліста Ю.А.</i> Амінокислотний склад соняшника однорічного та топінамбура	91
<i>Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В.</i> Дослідження препаратів плодів глоду	95
<i>Коновалова О.Ю., Джан Т.В., Шураєва Т.К., Клименко С.В., Колядич О.П., Страшнюк Т.</i> Дослідження вмісту полісахаридів у плодах хурми віргінської (<i>Diospyros virginiana L.</i>)	101

До відома авторів!

Адреса редакції:

03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.

Тел./факс (+38044) 536-13-37.

Свідоцтво про реєстрацію КВ 16485-4957ПР від 24.03.2010 р.

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.

З а с н о в н и к и: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 3, травень-червень, 2011. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 29.07.2010 р., протокол № 7.

Головний редактор О.О.Цуркан.

Редактор Т.К.Семенюк. Коректор О.М.Романенко.

Технічний редактор Т.А. Тромса. Верстка І.В. Медвідь.

Здано до набору 29.07.2011 р. Підписано до друку 30.09.2011 р. Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 200. Зам. №10313.

Друк ВАТ «РВК «Деснянська правда». Проспект перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. 536-13-37.

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: <http://www.pharmjournal.info>

**ПРО ВНЕСЕННЯ ПЕРІОДИЧНИХ ДРУКОВАНИХ НАУКОВИХ
ФАХОВИХ ВИДАНЬ ДО НОВОГО ПЕРЕЛІКУ НАУКОВИХ
ФАХОВИХ ВИДАНЬ УКРАЇНИ**
(із постанови президії ВАК України від 30 березня 2011 р. № 1-05/3).
Бюлетень ВАК України, № 5, 2011 (витяг)

Відповідно до п. 14 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 07.03.2007 № 423, наказу ВАК України від 07.07.2008 № 437 «Про внесення змін до наказу ВАК України від 04.04.2000 № 178 «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук та про їх апробацію», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 15.01.2009 р. за № 21/16037, а також наказу ВАК України від 24.01.2009 № 29 щодо формування нового Переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, та на підставі рекомендацій експертних рад президія Вищої атестаційної комісії України

ПОСТАНОВЛЯЄ:

Внести періодичні друковані наукові фахові видання до нового Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (додається).

*Затверджено
Постановою президії ВАК України
Від 30 березня 2011 р. № 1-05/3*

**ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ФАХОВИХ ВИДАНЬ УКРАЇНИ,
В ЯКИХ МОЖУТЬ ПУБЛІКУВАТИСЯ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ РОБІТ
НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВИХ СТУПЕНІВ ДОКТОРА І КАНДИДАТА НАУК**

№	Назва видання	Засновник (співзасновники)	Галузі науки
23	Фармацевтичний журнал	Національний фармацевтичний університет, ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»	медичні (фармакологія), фармацевтичні

УДК 615.035/.06:33

М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., Г.В.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, А.А.БАБСЬКИЙ, канд. фармац. наук, доц., І.В.КЛИМЕНКО, провізор, пошукувач, М.Л.СЯТИНЯ, д-р фармац. наук, М.В.БІЛОУС, провізор, пошукувач, О.М.БЕЗУГЛА, провізор, пошукувач

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Запорізький державний медичний університет*

СТУПІНЬ КОМПЛАСІТНОСТІ, ОBOB'ЯЗКІВ ТА ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ПРОВІЗОРІВ, ЛІКАРІВ, ПАЦІЄНТІВ ЩОДО ДОТРИМАННЯ САНІТАРНОГО, ПРОТИЕПІДЕМІЧНОГО РЕЖИМУ В ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, АПТЕКАХ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИТРАТ

П о в і д о м л е н н я II

Ключові слова: комплаєнтність, деззасоби, антисептика, фармакоекономіка, алергія, онкологія, грип

У концепції розвитку фармацевтичного сектора охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 18.12.2007 №838) чітко вказано на актуальність впровадження фармакоекономічних методик аналізу (ФА) для оптимізації медикаментозного забезпечення населення України, лікувально-профілактичних закладів, у тому числі дезінфектантами. Державний формуляр, затверджений наказом МОЗ України від 27.07.2009 № 529 (перше видання 2009 р., друге – 2010 р.), є важливим чинником для системної дослідницької роботи щодо обґрунтування фармакоекономічної доцільності застосування цільових фармакотерапевтичних груп у створенні формуляру державного, регіонального рівня та окремого профільного лікувального закладу.

Аналіз основного матеріалу

Основними джерелами інформації були публікації зарубіжних та відомих вітчизняних вчених, зокрема у наукових фахових виданнях «Фармацевтичний журнал», «Фітотерапія», «Фармацевтичний часопис», матеріали конференції «Фармакоекономіка: стан і перспективи розвитку», яка втретє проводиться у Національному фармацевтичному університеті (2008, 2009, 2010 рр.)

Як відомо з Повідомлення I, загострення проблеми стосовно вибору й застосування дезінфектантів виникло під час епідемій, зокрема грипу і перманентно існує у періодах між епідеміями. Встановлено, що однією з першопричин є те, що персонал закладів і установ охорони здоров'я* не усвідомлює (або на це є явні суб'єктивні чи об'єктивні перепони) щодо необхідності профілактичних заходів санітарно-епідемічного захисту. До цього слід додати, що тепер майже відсутні надійні методи фармакоекономічного аналізу при обґрунтуванні вибору дезінфекційного засобу у триангулярному вимірі ефективність – безпечність – ціна.

Фрагмент нашого дослідження базується на підставі доказової фармації, який присвячено фармакоекономічному обґрунтуванню різних версій застосування окремих дезінфекційних засобів для обробки рук персоналу, з урахуванням експозицій, часового інтервалу тощо. Відповідний табличний матеріал яскраво демонструє фактичні дані при застосуванні дезінфекційних засобів, їх антимікробну прийнятність, доцільність, ефективність та безпеку.

Нами встановлені факти побічних дій – алергійних проявів, при неналежному застосуванні деяких дезінфекційних засобів, а також відмінність ефектів, наприклад, в онкодиспансерах чи протитуберкульозних клініках або залежно від профілю за фахом медичного працівника – терапевт, онкохірург чи онкосестра хірургічного відділення.

Представлений аналіз у скороченому вигляді демонструє надійні методи фармакоекономічного аналізу при виборі антисептичних та дезінфекційних засобів, залежно від потреб у

* Примітка – аптека згідно із Законом України «Про лікарські засоби» відноситься до закладів охорони здоров'я, тому у тексті цієї статті під закладами охорони здоров'я вважається й аптека.

гігієнічній чи хірургічній практиці при обробці рук або виходячи з епідемічних показників (на прикладі ефективності проти туберкульозу). Слід підкреслити, що наведені нами результати щодо спиртовмісних засобів для антисептики рук не можуть бути використані для реклами, бо їх торговельні назви закодовані й позначені умовно (A1 – A10), але є реальними.

Розгорнутий варіант таблиць наведеної програмної методики з вказаними торговельними назвами за фактичною ринковою ціною засобів, найменуванням виробників та дистриб'юторів, а також додатковими критеріями фармакоекономічного аналізу перебуває у авторів дослідження.

За наведеною методикою і за допомогою розробленої нами програми можна оперативно розрахувати майбутні фармакоекономічні витрати на антисептики та дезінфектанти з урахуванням ефективності їх застосування, зокрема за фармакоепідеміологічними та епідеміологічними, часом експозиції, екологічністю (класом безпеки), ступенем прийняття засобу персоналом, а також визначити оптимальний вибір та за необхідністю придбати або замовити обраний засіб.

Разом з тим ми не мали жодного звернення від практичної фармації, медицини з приводу фармакоекономічних та фармакоепідеміологічних обґрунтувань щодо застосування дезінфекційних засобів для ефективної, безпечної обробки приміщень та для знезараження рук за доступною ціною, що яскраво свідчить про недостатній рівень комплаєнтності відносно профілактики розповсюдження інфекцій та дотримання санітарно-епідеміологічного режиму персоналу всіх ланок охорони здоров'я. Саме тому комплаєнтність у повсякденному спілкуванні є терміном рідковживаним.

Водночас термін «комплаєнтність» (від англійського *«compliance»* – згода, відповідність) до недавня використовували здебільшого у фармакології й означав дотримання пацієнтом інструкцій з уживання препарату. У фармації, медицині термін «комплаєнтність» дедалі частіше стали застосовувати для позначення точного й усвідомленого виконання пацієнтом рекомендацій лікаря, провізора під час лікування. Щодо заходів з належної гігієни рук, яка є невід'ємною частиною системи профілактики інфекцій, поняття «комплаєнтність» використовують для визначення згоди та налаштованості фармацевтичного та медичного персоналу на належне виконання процедур з гігієни рук, та їх свідоме прийняття. Також, говорячи про практику гігієни рук, доцільним є використання терміну «некомплаєнтність», яким визначається як свідоме, так і несвідоме ухилення або опір фармацевтичних, медичних працівників заходам з гігієни рук.

За даними ВООЗ, приблизно половина персоналу лікарень, аптек не виконують рекомендації щодо належної гігієни рук. Недотримання цих рекомендацій призводить до таких серйозних наслідків, як зростання внутрішньолікарняних інфекцій, у тому числі викликаних резистентними збудниками, появи алергійних проявів та пошкоджень шкіри і верхніх дихальних шляхів персоналу та пацієнтів.

Уже понад 150 років заходи із вдосконалення системи гігієнічної обробки рук є найважливішими для установ охорони здоров'я. У світовій практиці було проведено багато досліджень з оцінювання рівня комплаєнтності гігієнічної обробки рук, зокрема їх антисептичної обробки, в першу чергу, серед медичного персоналу. Результатами цих досліджень стала не одна стратегія поліпшення комплаєнтного ставлення персоналу аптек, медичних закладів до антисептики та інших заходів з гігієнічної обробки рук. Проте нині жодну з запропонованих стратегій не можна вважати універсальною.

Деякі з опублікованих стратегій, спрямованих на вдосконалення комплаєнтності, базуються на епідеміологічних та фармакоепідеміологічних показниках, інші – на результатах ефективно проведених заходів, також існують стратегії, обґрунтовані досвідом дослідників та результатами огляду літературних даних. Кожну з стратегій було розроблено з урахуванням законодавчих керівництв та рекомендацій, які у різних державах відрізняються одне від одного. Сьогодні в Україні питання підвищення комплаєнтності процедури протимікробної обробки рук фармацевтичного та медичного персоналу і проблему поширення серед них супутніх негативних проявів, викликаних неграмотною гігієною рук, можна розглядати як малодосліджені. Ті прийоми з удосконалення практики належної гігієни рук, що вживалися у вітчизняних медико-фармацевтичних настановах, у кращому випадку приводили до дуже нетривалого поліпшення та їх належного виконання. До того ж, при розробці таких прийомів практично не враховувався вплив психологічних, соціальних, професіональних, фармакоекономічних (таблиці 1, 2, 3) та інших особливостей аптечних та медичних працівників, окремих кластерних угруповань (хірургів, фізіотерапевтів) та вплив на комплаєнтність процедур із знезараження рук.

Саме питанню оцінювання рівня комплаєнтності заходів з антисептичної обробки рук у

медичних та фармацевтичних закладах України і присвячено наші рутинні дослідження. Особлива увага приділяється виявленню факторів, що активно впливають на рівень комплаєнтності, у тому числі вибору антисептичних засобів для протимікробної обробки рук.

Отже, **метою дослідження** є розробка концепції комплаєнтності процедур з гігієни рук, зокрема антисептики рук серед персоналу вітчизняних медичних установ, виявлення критеріїв її формування та подальша розробка методичних прийомів, спрямованих на посилення комплаєнтності й утримання її на високому рівні. Розробка алгоритмів для фармакоекономічних обґрунтувань при виборі дезінфекційних засобів на прикладі антисептики рук.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні використані вітчизняні та іноземні матеріали і методи емпіричних соціологічних та клінічних досліджень, а також результати досліджень, проведених авторами на базі аптечних та лікувальних закладів України. В роботі використано анкетування, опити, тестування та ексклюзивні клінічні обстеження медичних, фармацевтичних працівників. Застосовувані методи дослідження комплаєнтності, розроблені іноземними дослідниками, та матеріали європейських фармацевтичних компаній, лідерів з виробництва антисептичних засобів, літературні джерела. Задіяні організаційно-методичні заходи з контролю та самоконтролю правильності проведення протимікробної обробки рук з використанням контрольної УФ-лампи і спеціальних флуоресцентних розчинів (зокрема Візіраб®). При проведенні досліджень нами задіяні прийоми та методи прямого та евристичного соціального маркетингу та принципи фармацевтичної ноетики, медичної етики та біоетики [1–3]. При обробці отриманого матеріалу дослідження застосовані відомі та надійні методи альтернативної статистики, порівняльного аналізу та графічного моделювання, методологічні та методичні функціональні програми емпіричних технологій соціальних досліджень [6].

Комплаєнтність гігієнічної антисептики рук та критерії її формування

Встановлено, що в умовах клінічної практики прихильність фармацевтичного та медичного персоналу до протимікробної обробки рук залежить від поєднання різних факторів, які мають взаємопосилювальний чи взаємопослаблювальний вплив на комплаєнтність. Виявлення взаємопідживлювальних факторів дає змогу зрозуміти, чому працівники аптечних та лікувальних закладів уникають антисептики рук, і як оптимізувати її проведення. На формування комплаєнтної налаштованості персоналу на належне виконання процедур з антисептики рук впливають: особливості виду професійної діяльності та умови роботи у медичному, аптечному закладі; соціально-економічні фактори; психологічні чинники; фізіологічні та клінічні особливості фармацевтичних, медичних працівників, персоналу, пацієнтів та населення.

Для країн з обмеженим державним фінансуванням, до яких відноситься і Україна, крім комплаєнтного сприйняття, свідомих намірів, надзвичайно важливими, для планування і реалізації протиепідемічних заходів та використання дезінфектантів є їх ціна, за фармако-економічним обґрунтуванням. Ефективність, безпечність і ціна (доступність) – основний триангулярний трикутник раціонального використання дезінфектантів та ефективних проти-епідемічних заходів. У таблицях 1–3 наведені приклади необхідних даних для фармако-економічних розрахунків вартості антисептичних заходів при обробці рук. Як видно з табл. 1, за середньозваженою ціною 1 л робочого розчину найдешевшим спиртовмісним засобом для знезараження рук є № А1 (84 грн.), найдорожчим – № А10 (180 грн.). Разом з тим це не визначає економічну доцільність цих парних цінових показників.

Комплаєнтність та професійна діяльність персоналу.

Комплаєнтність та професійна діяльність персоналу детермінується належним виконанням ними заходів з гігієни рук та їх свідомим прийняттям, що у значній мірі залежить від частоти гігієнічної обробки рук. Проведені нами дослідження показали, що при необхідності частой, рутинної протимікробної обробки рук, комплаєнтність персоналу значно нижче, ніж при її періодичному проведенні. Було виявлено, що у сучасних, зокрема медичних закладах середня кількість процедур з гігієнічної обробки рук становить у середньому від 5 до 30 разів за робочу зміну. Наприклад, лікарі, хірурги, онкологи, медичні сестри, зважаючи на те, що операції тривають по декілька годин, вимушені мити або знезаражувати руки до 60 разів за зміну і навіть частіше. При такому рутинному знезараженні рук, лікарі та медичні сестри мають постійно стежити за дотриманням відповідних рекомендацій та методик, а на фоні алергійних проявів та інших побічних реакцій шкіри повинні постійно піклуватися стосовно профілактичних, запобіжних заходів із захисту шкіри рук. Це дотримання часто порушується через те, що працівники просто забувають обробити руки, або в них на це не вистачає часу. Медичний персонал «звикає» до загрози інфікування або втомлюється від постійної необхідності дотримуватися всіх процедур з гігієни рук.

Таблиця 1
Фармакоекономічне обґрунтування вибору засобів для антисептичної обробки рук за середньозваженою ціною 1 л робочого розчину

№ п/п	Шифр (код) торговельної назви засобу для антисептики рук	Країна-виробник	Активна речовина (АДР 1)	% АДР 1	АДР 2	% АДР 2	АДР 3	% АДР 3	Мікробіологія*	Гігієн. антис. (сек)	Витрата засобу на 1 гігієн. оброб. (мл)	Витрата засобу на 1 хірург. оброб. (мл)	Хірург. антис. (сек)	Виграга на 1 хірург. оброб. (мл)	Ціна однієї гігі. оброб. (грн.)	Ціна однієї хір. оброб. (грн.)	Середня ціна літру робочого розчину (грн.) станом на 31.12.2009
1	A1	Україна / Білорусія	Етанол	72,0-75,0	2-Пропанол	3,7-3,9	-	-	Б / В / HBV	30	3	10	300	10	0,25	0,84	84,00
2	A2	Німеччина	Етанол	40	Калію гіоцианат	3	-	-	Б / В / Ф	30	3	10	240	10	0,26	0,88	88,00
3	A3	Україна	Етанол	75	-	-	-	-	Б / Т / В	30	3	10	180	10	0,27	0,9	90,00
4	A4	Україна	Етанол	75	-	-	-	-	Б / Т / В / HBV	30	3	10	240	10	0,29	0,95	95,00
5	A5	Естонія	Етанол	65	2-Пропанол	4,7	-	-	Б / Ф	30	3	6	180	6	0,32	0,63	105,00
6	A6	Україна	2-Пропанол	45	1 - Пропанол	30	Мететро-нію етил-сульфат	0,2	Б / Т / В / Ф / HBV	30	3	6	90	6	0,36	0,72	120,00
7	A7	Німеччина	1-Пропанол	45	2-Пропанол	28	-	-	Б / Т / В / HBV	30	3	6	90	6	0,38	0,76	125,00
8	A8	Франція	Етанол	73,5	-	-	-	-	Б / Т / В / HBV	30	3	6	90	6	0,44	0,87	145,00
9	A9	Німеччина	Етанол	85	-	-	-	-	Б / Т / В / HBV	30	3	6	90	6	0,51	1,02	170,00
10	A10	Росія	2-Пропанол	60	ЧАС	0,11	Алклди-метилбен-зил амонію хлорид	0,044	Б / В / HBV	30	3	10	300	10	0,54	0,9	180,00

Примітка.*

- Б – бактерцидна дія; В – віруліцидна дія; Т – ефективність відносно мікобактерій туберкульозу; Ф – фунгіцидна дія; HBV – ефективність відносно вірусу гепатиту В.
- У подальшому будуть наведені такі порівняльні характеристики, які визначають ефективність показників відносно дезінфекційних заходів у онкодиспансері. Такі дослідження свідчать, що профільні онкохворі зі зниженим імунітетом потребують, на підставі фармакоекономічних обґрунтувань, екслюзивних заходів дезінфекції.

Використовуючи фармакоекономічні дані, наведені в табл. 2 на підставі реально взятих нами цінових ніш на деякі дезінфектанти різних постачальників, легко підрахувати вартість дезпроцедур для хірургічної обробки рук взагалі й «імуно-алергічній» й онкологічній практиці, зокрема. Окрім того, слід зазначити що результати структури і рівня захворюваності з тимчасовою втратою працездатності, алергізації за різними професійними угрупованнями (кластерами: вікові, статеві, стажеві, професійні контингенти населення – студенти, медичні, фармацевтичні працівники) розглядаються нами разом з вченими Державного медичного університету. У даному фрагменті ми розглядаємо алергічну активність у взаємозв'язку з негативними проявами дезінфекційних засобів, що застосовуються у закладах фармації й охорони здоров'я, та фармакоекономічним обґрунтуванням заходів щодо ефективного й безпечного застосування дезінфектантів.

Дані наших комплексних досліджень, зокрема у багато- і вузько профільній, алергологічній та онкопрактиці є підтвердженням результатів актуальної і своєчасної розробки оптимальних методик гігієни рук, зокрема їх антисептики (дезінфекції) під час рутинного обслуговування пацієнтів у лікарні, особливо під час сезонних епідемій грипу. У цьому дослідженні були встановлені такі визначальні фактори незадовільного проведення гігієнічної обробки рук, як: належність до професійної групи, тип відділення, час дня, робочі дні або кінець тижня, а також вид та інтенсивність обслуговування пацієнтів, виражені у вигляді числа приводів для проведення гігієни рук за одну годину роботи з обслуговування пацієнтів [26].

Апріорно слід вважати, що причиною некомплаєнтності є значне професіональне навантаження персоналу. Посилання на такі перешкоди призводить до того, що всі намагання щодо виконання заходів з гігієни рук у повному обсязі та відповідно до чинних вимог скоріше за все не матимуть сенсу. За таких обставин на підвищення рівню комплаєнтності слід впливати шляхом адміністрування раціональної організації самої системи обробки рук. Наприклад, тривалість самої процедури звичайного миття рук може зробити нерéalним виконання чинних інструкцій, бо для цього потрібно якнайменше 1 хв (підійти до рукомийника, вимити та висушити руки і повернутися до пацієнта). При підвищеному навантаженні персоналу вираз «немає часу для миття рук» є не відмовкою, а реальністю: суворе дотримання рекомендацій означало б, що, як нами встановлено, мінімум одна чверть часу, відведеного на догляд за пацієнтами в надто завантажених відділеннях, має витратитися на гігієну рук. Заходи з формування комплаєнтності за таких умов роботи повинні включати в себе: забезпечення лікарень засобами для знезараження рук із швидкою дією, а саме спиртовими антисептиками, втирання яких вимагає лише 20–30 с; організацію безпроблемного доступу до необхідних для гігієни рук продуктів і пристроїв, у тому числі біля ліжок пацієнтів; обладнання палат та кабінетів дозуючими пристроями для відбору антисептичних засобів, що значно полегшує роботу персоналу та сприяє належній гігієнічній практиці.

Отже, для реалізації вищезазначеного, слід враховувати бактерицидну дію антисептичних засобів у вимірах часу (секунди), витрати на одну хірургічну обробку рук за ціною окремо взятого дезінфектанту т.п. (табл. 2). З табл. 2 видно, що найдешевшим з позиції вартості однієї процедури хірургічної обробки рук є спиртовий розчин № А5, а найдорожчим – № А9. Отже, вітчизняні ДЗ (А3, А4, А7) значно нижчі за ціною від деяких імпортованих (0,27; 0,29; 0,36 грн. та 0,38-0,51 грн. – відповідно). Окрім того, з табл. 3 стає очевидно, що деякі дезінфекційні засоби для рук, незважаючи на їхню вартість, навіть не можуть брати участь у порівнянні, бо не мають дії проти збудника туберкульозу, отож не відповідають умові максимальної ефективності. Отже це перший важливий висновок щодо індивідуального підходу відповідно вибору ексклюзивних дезінфекційних засобів для окремо взятих лікувально-профілактичних закладів та спеціальних монопрофільних закладів охорони здоров'я.

Т а б л и ц я 2

Фармакоекономічне обґрунтування вибору засобів для антисептичної обробки рук за середньозваженою ціною одної хірургічної обробки рук

№ п/п	Шифр (код) торговельної назви засобу для антисептики рук	Країна-виробник	Активно-діюча речовина (АДР 1)	% АДР 1	АДР 2	% АДР 2	АДР 3	% АДР 3	Мікробіологія*	Гігієн. антис. (сек)	Витрата засобу на 1 гіг. оброб. (мл)	Хірург. антис. (сек)	Витрата засобу на 1 хірург. оброб. (мл)	Середня ціна літра робочого розчину (грн.) станом на 31.12.2009	Ціна однієї гіг. оброб. (грн.)	Ціна однієї хір. оброб. (грн.)
1	A5	Естонія	Етанол	65	2-Пропанол	4,7	-	-	Б / Ф	30	3	180	6	105,00	0,32	0,63
2	A7	Україна	2-Пропанол	45	1-Пропанол	30	мететроніо етилсульфат	0,2	Б / Т / В / Ф / НВВ	30	3	90	6	120,00	0,36	0,72
3	A6	Німеччина	1-Пропанол	45	2-Пропанол	28	-	-	Б / Т / В / НВВ	30	3	90	6	125,00	0,38	0,76
4	A1	Україна / Білорусія	Етанол	72,0-75,0	2-Пропанол	3,7-3,9	-	-	Б / В / НВВ	30	3	300	10	84,00	0,25	0,84
5	A8	Франція	Етанол	73,5	-	-	-	-	Б / Т / В / НВВ	30	3	90	6	145,00	0,44	0,87
6	A2	Німеччина	Етанол	40	Калію тіоціанат	3	-	-	Б / В / Ф	30	3	240	10	88,00	0,26	0,88
7	A3	Україна	Етанол	75	-	-	-	-	Б / Т / В	30	3	180	10	90,00	0,27	0,9
8	A10	Росія	2-Пропанол	60	ЧАС	0,11	алкідиметилбензіламоніохлорид	0,044	Б / Т / В / НВВ	30	3	300	10	180,00	0,54	0,9
9	A4	Україна	Етанол	75	-	-	-	-	Б / Т / В / НВВ	30	3	240	10	95,00	0,29	0,95
10	A9	Німеччина	Етанол	85	-	-	-	-	Б / В / НВВ	30	3	90	6	170,00	0,51	1,02

П р и м і т к а .*

- Б – бактерицидна дія; В – віруліцидна дія; Т – ефективність відносно мікобактерій туберкульозу; Ф – фунгіцидна дія; НВВ – ефективність відносно вірусу гепатиту В.

- У подальшому будуть наведені такі порівняльні характеристики, які визначать ефективність показників відносно дезінфекційних заходів у онкодиспансері. Такі дослідження свідчать, що профільні онкохворі зі зниженням імунітетом потребують, на підставі фармакоекономічних обґрунтувань, ексклюзивних заходів дезінфекції.

Умови професійної діяльності тісно пов'язані з таким, не менш значущим критерієм формування комплаєнтності фармацевтичного та медичного персоналу, як психологічний фактор. Необхідність рутинного знезараження рук зменшує свідомість персоналу закладів фармації та охорони здоров'я щодо її значення та цінності, тим самим у них формується відношення до внутрішніх інфекцій (ВІ), як до неминучого факту. Правильна оцінка відповідальним персоналом ризиків від недотримання заходів з профілактики інфікування є запорукою формування комплаєнтності. Так, якщо фармацевтичні, медичні працівники усвідомлюють небезпеку передачі інфекції, наприклад збудника туберкульозу, то скоріше за все вони дотримуватимуться всіх рекомендацій з належної гігієни рук, враховувати та запобігати побічним ефектам, оптимізувати рутинність процедури, здійснювати регулярний самоконтроль та проводити реальні фармакоекономічні розрахунки, які впливають на кінцевий результат фактичних витрат. У випадках несвідомого порушення сприйняття значення профілактичної обробки рук комплаєнтність зменшується. При недооцінці небезпеки інфікування, аптечні та медичні працівники применшують або повністю заперечують факт необхідності проведення належної протимікробної обробки рук, більше того вони дотримуються хибної думки, що не несуть персональної відповідальності за розповсюдження ВІ. Встановити контакт з такими працівниками і пояснити їм необхідність дотримання заходів із гігієни рук у фармацевтичній та медичній практиці досить складно. Ще складніше підтримати їх комплаєнтності та забезпечити дотримання чинних рекомендацій на необхідному рівні протягом усього періоду їх професійної практики. Цей варіант ставлення до гігієнічних заходів найбільш поширений серед персоналу молодого віку і навпаки серед фахівців старшого покоління, що мають консервативний погляд на заходи з гігієни рук.

Стрімке поширення онкологічних хворих та зростання захворювання на туберкульоз, викликало, як зазначено, сполох у молодшого покоління і більш стримане у старшого, бо протягом останніх десятиліть ХХ ст. вважалося, наприклад, що з туберкульозом в СРСР було покінчено. Тому ми вважаємо за доцільне навести окремі фармакоекономічні розрахунки витрат на дезінфекційні засоби (ДЗ), що містяться у табл. 3.

Одночасно, серед деяких молодих спеціалістів найчастіше спостерігаються прояви гіпертимії: характерні для людей молодшого покоління як самовпевненість, так і безтурботність та легке ставлення до загрози інфікування, сприяють недотриманню правил з належної протимікробної обробки рук.

Встановлені й доведені непоодинокі випадки, коли аптечний, медичний персонал, який цілком усвідомлював небезпеку інфікування у протитуберкульозних закладах і навіть несвідомо перебільшував її, охоче дотримувався належної практики гігієни рук. Дослідження показали, що рівень їх комплаєнтності знижувався через недостатній, на їх помилкову думку, успіх заходів, що використовувались. Найчастіше ця модель поведінки спостерігається у разі схильності людини до іпохондрії. Неможливість провести знезараження рук або брак часу на його проведення у таких працівників призводить до посилення неспокою, постійній невпевненості у своїй роботі та пригніченості через роздуми щодо її наслідків. Підтримання на високому рівні комплаєнтності такого типу людей можливе лише за умов їх впевненості у надійності методики обробки рук, що вживається, та довіри обраним антисептичним засобам.

Деякі фармацевтичні та медичні працівники ухиляються від проведення антисептики рук унаслідок негативного відношення до засобів, що для цього використовуються. Найчастіше така позиція зумовлена особливостями соціального та медичного виховання і базується на недостатній освіченості, або на неприємному життєвому досвіді. Побоювання шкідливих наслідків - використання антисептичних засобів змушують людину протидіяти дотриманню методик із знезараження рук.

Т а б л и ц я 3

Фармакоекономічне обґрунтування вибору за ціновою нішою засобів для антисептичної обробки рук персоналу, який працює в умовах підвищеної небезпеки інфікування збудниками туберкульозу

№ п/п	Шифр (код) торговельної назви засобу для антисептики рук	Країна-виробник	Активні компоненти речовини (АДР 1)	% АДР 1	АДР 2	% АДР 2	АДР 3	% АДР 3	Мікробіологія	Гігієн. антис. (сек)	Витрата засобу на 1 гігієн. оброб. (мл)	Середня ціна літра робочого розчину (грн.) станом на 31.12.2009	Ціна однієї гіг. оброб. (грн.)
1	A3	Україна	Етанол	75	-	-	-	-	T	30	3	90,00	0,27
2	A4	Україна	Етанол	75	-	-	-	-	T	30	3	95,00	0,29
3	A7	Україна	2-Пропанол	45	1-Пропанол	30	Мецетронію етилсульфат	0,2	T	30	3	120,00	0,36
4	A6	Німеччина	1-Пропанол	45	2-Пропанол	28	-	-	T	30	3	125,00	0,38
5	A8	Франція	Етанол	73,5	-	-	-	-	T	30	3	145,00	0,44
6	A9	Німеччина	Етанол	85	-	-	-	-	T	30	3	170,00	0,51

Примітка. *

- Б – бактерицидна дія; В – віруліцидна дія; Т – ефективність відносно мікобактерії туберкульозу; Ф – фунгіцидна дія; НВУ – ефективність відносно вірусу гепатиту В.
- У подальшому будуть наведені такі порівняльні характеристики, які визначають ефективність показників відносно дезінфекційних заходів у онкодиспансері. Такі дослідження показують, що профільні онкохворі зі зниженим імунітетом потребують, на підставі фармакоекономічних обґрунтувань, ексклюзивних заходів дезінфекції.

В и с н о в к и

1. Фармакоеконімічний аналіз результатів дослідження свідчить, що до цього часу організатори охорони здоров'я, фармацевти не завжди володіють, застосовують або розробляють ексклюзивні методи для об'єктивної оцінки дезінфекційних засобів, які відповідають основним критеріям: ефективність – безпечність – ціна (доступність).

2. Наведені розрахунки щодо витрат на дезінфекційну обробку рук показали, що єдиних (середніх) нормативних показників не може бути встановлено, бо кратність, експозиції процедур мають велику відмінність, залежно від виду діяльності (хірургія, терапія тощо).

3. При виборі засобів для мікробного знезараження слід підходити індивідуально, залежно від профілю лікувального закладу (туберкульозний, онкологічний профіль тощо).

4. Підтверджено, що неналежне застосування дезінфекційних засобів може призвести до виникнення негативних проявів в організмі, особливо на шкірі рук.

5. Низький рівень комплаєнтності призводить до об'єктивних, суб'єктивних, свідомих або несвідомих порушень санітарно-епідеміологічного режиму та до грошових витрат.

1. *Бабський А.А.* // 36. наук. праць співробітн. НМАПО імені П.Л.Шупика. – Вип. 18. – кн. 3. – 2009. – С. 227–237.

2. *Бойко А.І.* Маркетингові і фармакоеконімічні дослідження лікування хворих на діабет: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня канд. фармацевт. наук. – Львів, 2006. – 19 с.

3. *Жирова І.В.* Методичні підходи до медикаментозного забезпечення хворих на цукровий діабет в умовах медичного страхування: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня канд. фармацевт. наук. – Х., 2004. – 24 с.

4. *Запорожан В.Н.* Путь к ноозтике. – О: Одес. держ. мед. ун-т, 2008 – 284 с.

5. *Грищенко О.М., Тернова О.М., Бабський А.А. та ін.* // Фармац. журн. – 2009. – № 5. – С. 54–61.

6. Матеріали III науково-практичної конференції «Фармакоеконіміка в Україні: стан та перспективи розвитку» – Х., 2010. – 310 с.

7. *Морозова Н.С., Мариевський В.Ф.* – К.: «Ателье «Полиграфический Комплекс», 2009. – С. 33.

8. *Мудрак Г.І., Заліська О.М., Колач Т.С.* // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 15–18.

9. Наказ МОЗ України від 10.05.2007 № 234 «Про організацію профілактики внутрішньо лікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах» [Електронний ресурс]. – Офіц. сайт МОЗ України – К., 2007. – Режим доступу до ресурсу: www.moz.gov.ua

10. Наказ МОЗ України від 04.04.2008 № 181 «Про затвердження методичних рекомендацій «Епідеміологічний нагляд за інфекціями в області хірургічного втручання та їх профілактика» [Електронний ресурс]. – Офіц. сайт МОЗ України – К., 2008. – Режим доступу до ресурсу: www.moz.gov.ua

11. Наказ МОЗ України від 21.09.2010 № 798 «Про затвердження методичних рекомендацій «Хірургічна та гігієнічна обробка рук медичного персоналу» – К., 2010. – 24 с.

12. *Паніна Н.В.* Технологія соціологічного дослідження: курс лекцій [2-е видання, доповнене]. – К: ІС НАНУ, 2007 – 320 с.

13. *Сироштан О.* Грип в Україні: де правда, а де вимисел? // Therapia. – 2009. – № 11. – С. 6–11.

14. *Солошенко О.* // Єженедельник АПТЕКА. – 2009. – № 44. – С. 10.

15. *Терновенко О.* // Єженедельник АПТЕКА. – 2009. – № 44. – С. 14–15.

16. *Корчак Г.І., Клименко І.В.* // Журнал практичного лікаря. — 2009. — № 4 — С. 18 – 22.

17. *Apostolopoulou E., Stergiopoulou A., Telalidou K. et al.* // ICUS NURS WEB J. – April, 2005. – P. 22.

18. *Beyersmann J., Gastmeier P., Grundmann H. et al.* // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2006. – № 27. – P. 493–499.

19. *Boyce J.M., Pittet D.* // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – № 51. – P. 1–45.
20. *Defez C., Fabbro-Peray P., Cazaban M. et al.* // *J Hosp Infect.* – 2008. – № 68 – P. 130–136.
21. *Ebnother C., Tanner B., Schmid F. et al.* // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2008. – № 29. – P. 38–43.
22. *Pirson M., Leclercq P., Jackson T. et al.* // *J Hosp Infect.* – 2008. – № 68. – P. 9–16.
23. *Pittet D., Sax H., Hugonnet S., Harbarth S.* // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2004. – № 25. – P. 264–266.
24. *Pittet D., Donaldson L.* // *Lancet.* – 2005. – № 366 (9493). – P. 1246–1247.
25. *Plowman R., Graves N., Griffin M. A. S. et al.* // *J Hosp Infect.* – 2001. – № 47. – P. 198–209.
26. *Pittet D., Mourouga P., Perneger T.V.* // *Ann Intern Med.* – 1999. – № 139. – P. 126–130.

Надійшла до редакції 21.06.2011.

Н.С.Пономаренко, Г.В.Загорий, А.А.Бабский, И.В.Клименко, М.Л.Сятыня, М.В.Билоус, О.М.Безуглая

СТЕПЕНЬ КОМПЛАЕНТНОСТИ, ОБЯЗАННОСТЕЙ И ОТВЕТСТВЕННОСТИ
 ПРОВИЗОРОВ, ВРАЧЕЙ, ПАЦИЕНТОВ ОТНОСИТЕЛЬНО СОБЛЮДЕНИЯ
 САНИТАРНОГО, ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОГО РЕЖИМА В УЧРЕЖДЕНИЯХ
 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, АПТЕКАХ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ
 ОБОСНОВАНИЕ РАСХОДОВ

С о о б щ е н и е II

Ключевые слова: комплаентность, дезсредства, антисептика, фармакоэкономика, аллергия, онкология, грипп

Совокупность установленных фактов свидетельствует о том, что до сих пор не в полной мере обеспечиваются меры противоэпидемической защиты и личной гигиены при обработке рук соответствующего персонала учреждений здравоохранения. Отмечается низкий уровень комплаентности персонала к дезинфекционным мероприятиям, определенным нормативно-правовыми факторами. Фармакоэкономические исследования доказали, что на основании существующих и эксклюзивных методов фармакоэкономического анализа легко моделировать и обосновывать наиболее приемлемые предложения по выбору и применению эффективных, безопасных и доступных по цене дезинфектантов для отдельно взятого лечебного учреждения (хирургического, противотуберкулезного, онкологического, терапевтического профиля или аптеки).

M.S.Ponomarenko, G.V.Zagorij, A.A.Babsij, I.V.Klymenko, M.L.Syatynya, M.V.Bilous, O.M.Bezugla

THE DEGREE OF COMPLIANCE, COMMITMENT AND RESPONSIBILITY
 OF PHARMACISTS, PHYSICIANS AND PATIENTS TO THE MAINTENANCE OF SANITARY
 CONTROL AND ANTI-EPIDEMIC TREATMENT IN HEALTH CARE FACILITIES
 AND PHARMACIES AND PHARMACOECONOMIC GROUNDS OF EXPENCES

Report 2

Key words: compliance, disinfectants, antiseptics, pharmacoeconomics, allergy, cancer, flu

SUMMARY

Established facts in total indicate that anti-epidemic arrangements and actions of personal hygiene, particularly hand treatment of the relevant staff of health facilities are still not fully ensured. The low level of staff compliance to disinfection actions, specified by legal and regulatory factors is observed. Pharmacoeconomic studies have shown that, it is easy to design and validate the most appropriate proposal, that is based on existing and exclusive methods of pharmacoeconomic analysis in order to select and use effective, safe and reasonable disinfectants for a certain medical institution (surgery, tuberculosis, cancer, therapeutic specialization, or pharmacy).

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.21

В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф., В.В.ШАПОВАЛОВ, д-р фармац. наук, М.Ю.СУХАЯ, аспірант

Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

Міжгалузева спілка ветеранів Афганістану та учасників бойових дій на території інших держав при СУ ГУМВС в Харківській області (в-і)

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО: ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЮВАННЯ ОБІГУ ТРОЯНДИ ГАВАЙСЬКОЇ (*ARGYREA NERVOSA*) В УКРАЇНІ З ПОЗИЦІЇ СУДОВОЇ ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: фармацевтичне право, судова фармація, фармацевтичне законодавство, троянда гавайська (*Argyrea nervosa*), курильні суміші, обіг

Сьогодні в Україні перше місце займають проблеми порушень правил обігу та зловживання молоддю психоактивними речовинами через курильні суміші з подальшими негативними наслідками у вигляді токсикоманії і наркоманії. Правоохоронні та контролюючі органи фіксують факти правопорушень щодо вільного та невідрегульованого продажу (збуту) в мережі Інтернет, на вулицях, в арома-кіосках небезпечних психоактивних речовин у складі курильних сумішей [5, 6].

Тому **метою роботи** стало вивчення особливостей регулювання обігу курильних сумішей, до складу яких входить троянда гавайська (*Argyrea nervosa*) та її насіння, для удосконалення фармацевтичного законодавства щодо правил обігу психоактивних речовин з позиції судової фармації.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі кафедри фармацевтичного права Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації з використанням методів нормативно-правового, документального та системного аналізу. Предметом дослідження стали рослини родини в'юнків *Convolvulaceae*: троянда гавайська (*Argyrea nervosa*) та її насіння; в'юнок пурпуровий (*Convolvulus purpurea*); в'юнок іпомея (*Convolvulus ipomoea*). Проведено судово-фармацевтичне вивчення особливостей регулювання обігу та наслідків нераціонального вживання троянди гавайської та її насіння.

Результати дослідження та їх обговорення

З огляду літературних джерел з'ясовано, що троянду гавайську (*Argyrea nervosa*, аргірея розгілчаста) відносять до родини в'юнків (*Convolvulaceae*), яка має сленгові назви, наприклад: «слонова драга»; «волохата ранкова слава»; «коричнева таблетка»; «тропічні камінці»; мала гавайська дерев'яна троянда (МГДТ), *Hawaiian baby wood rose (HBWR)*. Троянда гавайська – це багаторічна ліана, зростає у тропічному кліматі заввишки 9 м, стебла тонкі, гілчасті, здерев'янілі та виткі. Виворіт листя і молоді стеблі вкриті густим білим опушенням. Листя овально-серцеподібні, до 30 см у поперечнику. Яскраво-рожеві, трубчасті квіти, близько 5 см у діаметрі, розташовані щільними суцвіттями, з'являються навесні та влітку. Родом троянда гавайська походить зі Східної Індії, Бангладешу, Бірми, вона поширена по всьому світу, особливо в таких місцевостях як Гаваї, Африка, Карибські острови. Плоди троянди гавайської – «дерев'яне» насіння, що виглядає як маленька, виточена з дерева троянда. Колір насіння варіює від жовтого з плямами до темно-коричневого. Стручки троянди гавайської містять від 4 до 6 зерен. Традиційне використання рослини в Індії передбачало вживання листя і коріння (які не мають психоактивних властивостей) для антисептичної та протизапальної дії, зокрема коріння рослини традиційно використовують в аюрведичній медицині як тонізуючий засіб, афродізіак, при лікуванні артрити, діабету, чоловічого безпліддя. Психоактивні властивості насіння троянди гавайської стали відомими в основному через їх використання на Гаваях, Гаїті, де зубожілі представники населення вживали насіння в пошуках «дешевого кайфу», як альтернативу алкоголю. Зразок троянди гавайської незабаром потрапив до професора Альберта Хофманна, який відкрив ЛСД, підтвердив наявність психоактивних властивостей і проаналізував хімічний склад насіння цієї рослини. Так, з'ясовано, що у складі насіння троянди

© Колектив авторів, 2011

гавайської містяться ергометрин, а також лізергінова кислота та її похідні: ергін, лізергол, лізергід (ЛСД). Ефекти перорального вживання насіння троянди гавайської порівняні з дією ЛСД. Психоактивну дію троянди гавайської зазвичай описують як «характерну психоделічну» (відчуття «легкого захоплення», підняття настрою), з підвищенням дози – почуття втоми. Насіння рослини може підвищувати тонус та скорочувальну активність міометрію, що призводить до абортів [3, 8].

Далі наведено приклад із судово-фармацевтичної практики щодо негативного впливу на здоров'я двадцятирічного підлітка при зловживанні насінням троянди гавайської.

Приклад: «...Гр. І. вказує, що він вживав насіння гавайської троянди кілька разів. Потім він вирішив збільшити дозу, незважаючи на попередження про те, що високі дози не бажані через можливу небезпеку для здоров'я: тремор рук, ніг, усього тіла, візуальні (зміни простору при відкритих очах і візерунки при закритих очах), звукові галюцинації, порушення у сприйнятті часу («п'ять хвилин здаються годиною, а година здається п'ятьма хвилинами»), головний біль, роздратованість, хитка хода, незадоволеність собою, злоба, агресивність...» [1].

За результатами судово-фармацевтичного аналізу режиму контролю доведено, що до складу троянди гавайської (*Argyrea nervosa*) входять речовини, які за класифікаційно-правовою ознакою відносяться до прекурсорів (ергометрин, лізергінова кислота) та психотропних речовин (ЛСД). Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. за № 770 «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» встановлено, що прекурсори ергометрин та лізергінова кислота віднесені до Таблиці IV Списку № 1 «Прекурсори, обіг яких обмежено і стосовно яких встановлюються деякі заходи контролю»; психотропна речовина лізергід (ЛСД) – таблиці I Списку № 2 «Особливо небезпечні психотропні речовини, обіг яких заборонено» [5].

Подальші дослідження спрямовано на визначення порядку обігу троянди гавайської (*Argyrea nervosa*) в інших країнах, зокрема у США та Російській Федерації (РФ). З'ясовано, що в США обіг цієї рослини повністю легалізовано, хоча похідні лізергінової кислоти, які входять до складу її насіння, віднесені до Списку III «Controlled Substances Act» [2].

В РФ насіння троянди гавайської включено до Списку I «Наркотические средства и психотропные вещества, оборот которых в Российской Федерации запрещен», в розділ «Наркотические средства» постанови від 31.12.2009 р. № 1186 «Изменения, которые вносятся в постановление Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств» [7].

В Україні троянда гавайська та її насіння постановою Кабінету Міністрів України від 31.05.2010 р. за № 373 «Про внесення змін до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» включені до Таблиці I Списку № 2 «Особливо небезпечні психотропні речовини, обіг яких заборонено» постанови Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. за № 770 «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» [5, 6].

На підставі огляду наукової літератури та проведеного судово-фармацевтичного моніторингу встановлено, що у родині в'юнків (*Convolvulaceae*) відомі й інші рослини, хімічний склад насіння яких майже ідентичний з насінням троянди гавайської: в'юнок пурпуровий (*Convolvulus purpurea*); в'юнок іпомея (*Convolvulus ipomoea*). В'юнок пурпуровий (*Convolvulus purpurea*) (сленгова назва – ололіукі *Ololiuqui*) здавна використовували ацтеки в релігійних церемоніях, а в неофіціальній медицині – при лікуванні венеричних захворювань, пухлин та в якості знеболювального засобу. В'юнок іпомея (*Convolvulus ipomoea*) – це декоративна рослина, насіння якої містить психоактивні речовини, віднесені до класифікаційно-правової групи «психотропні речовини». Існує кілька видів в'юнків іпомеї із сленговими назвами: «ранкова слава» – *morning glory*; «небосхил» – *heavenly blue*; «літаючі блюдця» – *flying saucers*; «перлинні врата» – *perly gates*; «блакитна зірка» – *blue star*; «весільні дзвони» – *wedding bells* [9].

Для удосконалення фармацевтичного законодавства щодо правил обігу психоактивних речовин і протидії зловживанню молоддю психоактивними речовинами через курільні суміші з подальшими негативними наслідками у вигляді токсикоманії і наркоманії кафедрою фармацевтичного права Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації запропоновано **внести в'юнок пурпуровий (*Convolvulus purpurea*), в'юнок іпомея (*Convolvulus ipomoea*) та їхні похідні до переліку психотропних речовин** постанови Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. за № 770, а саме до таблиці I Списку № 2 «Особливо небезпечні психотропні речовини, обіг яких заборонено» [5].

Для протидії незаконному обігу в'юнка пурпурового (*Convolvulus purpurea*), в'юнка іпо-

меї (*Convolvulus ipomoea*) та їхніх похідних кафедрою фармацевтичного права також розроблено невеликі, великі та особливо великі розміри цих психотропних речовин, які запропоновано внести до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 01.08.2000 р. за № 188 «Про затвердження таблиць невеликих, великих та особливо великих розмірів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, які перебувають у незаконному обігу» [4], що наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Невеликі, великі та особливо великі розміри психотропних речовин, що перебувають у незаконному обігу

Назва психотропних речовин	Невеликі розміри (г)	Великі розміри (г)	Особливо великі розміри (г)
В'юнок пурпуровий (<i>Convolvulus purpurea</i>) та його похідні	до 3,0	від 30 до 300	300,0 і більше
В'юнок іпомея (<i>Convolvulus ipomoea</i>) та його похідні	до 3,0	від 30 до 300	300,0 і більше

В и с н о в к и

1. Для посилення державного контролю з позиції судової фармації вивчено особливості регулювання обігу та режим контролю рослин родини в'юнків (*Convolvulaceae*): троянда гавайська (*Argyrea nervosa*) та її насіння; в'юнок пурпуровий (*Convolvulus purpurea*); в'юнок іпомея (*Convolvulus ipomoea*) та їхні похідні, що входять до складу курильних сумішей.

2. Для запобігання зловживанню молоддю психоактивними речовинами через курильні суміші з подальшими негативними наслідками у вигляді токсикоманії і наркоманії запропоновано нормотворчі заходи у вигляді змін та доповнень до чинних нормативно-правових документів щодо правил обігу однієї із класифікаційно-правової групи психоактивних речовин – «психотропні речовини».

1. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: http://www.psyflora.ru/articles/tripreporti/hawaiian_baby_wood_rose.

2. Controlled Substances Act // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://www.justice.gov/dea/pubs/scheduling.html>.

3. Гавайская роза // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: http://ru.wikipedia.org/wiki/Гавайская_роза.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.08.2000 р. № 188 «Про затвердження таблиць невеликих, великих та особливо великих розмірів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, які знаходяться у незаконному обігу» // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документу: <http://zakon.gada.gov.ua>.

5. Постанова Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. за № 770 «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // Фармацевтичне право. Навчальний посібник до аудиторної та позааудиторної роботи з фармацевтичного законодавства за спеціальністю «Фармація» / В.О.Шаповалова, В.В.Шаповалов, В.В.Шаповалов (мл.). – Х., 2008. – С. 98–107.

6. Постанова Кабінету Міністрів України від 31.05.2009 р. за № 373 «Про внесення змін до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // Фармацевтичне право в безпечному самолікуванні. Лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря / За ред. В.В.Шаповалова. – Х.: «Скорпіон», 2010. – С. 1149–1150.

7. Постановление правительства Российской Федерации от 31.12.2009 г. № 1186 „Изменения, которые вносятся в постановление Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств” // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://www.stratgap.ru/pages/strategy/3662/3887/4266/index.shtml>.

8. Психоделические растения // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://voodooipl.ru/category/psixodelicheskie-rasteniya>.

9. Энциклопедия наркотиков // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://narcotics.su>.

Надійшла до редакції 15.02.2011.

В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.Ю. Сухая

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО: ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОБОРОТА РОЗЫ ГАВАЙСКОЙ (*ARGYREA NERVOSA*) В УКРАИНЕ С ПОЗИЦИИ СУДЕБНОЙ ФАРМАЦИИ

Ключевые слова: фармацевтическое право, судебная фармация, фармацевтическое законодательство, роза гавайская (*Argyrea nervosa*), курительные смеси, оборот

В статье рассмотрена проблема необходимости усовершенствования фармацевтического законодательства Украины для усиления государственного контроля за регулированием оборота растений рода роза гавайская (*Argyrea nervosa*) с позиции судебной фармации. Изучены негативные медико-фармацевтические последствия злоупотребления растениями этого вида молодёжью.

V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov, M.Yu. Sukhaya

PHARMACEUTICAL LAW: PARTICULARITIES OF REGULATION OF THE ARGYREA NERVOSA CIRCULATION IN THE UKRAINE FROM THE POINT OF FORENSIC PHARMACY

Key words: pharmaceutical law, forensic pharmacy, pharmaceutical legislation, Hawaiian Rose (*Argyrea nervosa*), smoking mixture, circulation

S U M M A R Y

In this article the problem of the need to improve pharmaceutical legislation of Ukraine to strengthen state control over the regulation of plant species *Argyrea nervosa* from the point of judicial pharmacy. Negative health consequences of drug abuse by the plants species of *Argyrea nervosa* by the youth were studied.

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

УДК 658.51; 658.5.012

С.А.ШКЛЯЄВ, канд. фармацевт. наук, О.О.ЦУРКАН, д-р фармацевт. наук, професор

Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «ІФТ» АМН України

АНАЛІЗ РИЗИКІВ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ВИМОГ ДО ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ МИЙНИХ ЗАСОБІВ НА ПОВЕРХНІ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Ключові слова: аналіз ризиків, FMEA, залишкові кількості мийних засобів

Існування системи забезпечення якості на сучасному фармацевтичному підприємстві неможливе без використання у роботі аналізу ризиків (АР). Додатковим стимулом до впровадження АР у діяльність підприємства є обов'язкове використання Додатка 20 до Настанови [1]. Використання АР при встановленні вимог дозволяє до певної міри усунути вплив «людського фактора» на прийняття рішень. До того раціональний вибір ресурсів та засобів, необхідних для усунування проблеми, дозволяє зменшити витрати, що в кінцевому результаті відображається на собівартості ліків.

Однією з необхідних умов виробництва лікарських засобів є належне очищення виробничого обладнання від попереднього продукту. Для цього використовують дозволені до контакту з фармацевтичним продуктом мийні засоби [2]. Для дезінфекції використовують дезінфекційні засоби. Сучасним підходом є використання комбінованих засобів, що наділені як мийними, так і дезінфекційними властивостями, – дезінфекційні мийні засоби (ДМЗ). Якщо розвивати ідею недопускання наявності залишків попереднього продукту в подальшому, то висновком буде необхідність визначити залишкові кількості мийних засобів на поверхні виробничого обладнання.

Таким чином, метою даного дослідження було встановлення раціонального підходу на підставі АР до нормування залишкових кількостей ДМЗ для подальшої валідації технологічного процесу.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження було фармацевтичне підприємство, яке виробляє таблетки, таблетки, вкриті оболонкою, капсули та порошки на ділянці нестерильних лікарських засобів.

В якості ДМЗ підприємство використовує «Сокрену» та «Брильянт».

Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу ризиків методом FMEA «Аналіз характеру та наслідків дефектів» виключно для ДМЗ наведені в табл. 1. Ймовірний дефект – перенос залишків ДМЗ у наступний препарат. Ранжирування коефіцієнтів S, P і D в шкалах 1-N. Значення кінцевого коефіцієнта ризику наведені в табл. 2.

Таблиця 1

Аналіз характеру та наслідків дефектів

Небезпека	S – «Група по дії»: (1-5)	Ймовірність	P – «Лікарська форма»: (1-4)	Заходи попередження	D – «Розчинність»	Заходи для виявлення D	RPN
1	2	3	4	5	6	7	8
Невиявлена фармакологічна дія	5 (нетоксичні ДМЗ)	Розмір часток, лікарська форма, принцип технологічного процесу впливають на здатність потрапляння ДМЗ в наступний препарат	2 (найбільш ризикована лікарська форма – таблетки)	Дотримання вимог стандартних операційних процедур очищення	7 (дуже гарно розчинні у воді)	Визначення ДМЗ у промивних водах та на поверхні обладнання методом свабів	70

Т а б л и ц я 2

Ранжирування ступеня ризику за значенням кінцевого коефіцієнта ризику (RPN)

Ступінь ризику	Кінцевий коефіцієнт ризику (RPN)
Неприпустимий ризик (високий ризик)	1–16
Значний ризик (високий ризик)	17–33
Прийнятний ризик (середній ризик)	34–67
Незначний ризик (низький ризик)	68–112

Таким чином, ризик перенесення залишків ДМЗ у наступний препарат становить незначний ризик, але вимоги Настанови [1] вимагають розробити методику визначення залишкових кількостей.

Теоретичне обґрунтування вмісту ДМЗ

Для нормування вмісту мийного засобу в наступному лікарському засобі використовували критерій МАСО [3].

У гігієнічних висновках на зазначені мийні засоби вказана їхня токсичність: для «Сокрени» – $LD_{50}=4650$ мг/кг та для «Брильянту» – $LD_{50}>5000$ мг/кг. Із цих значень вибираємо «найгірший» випадок: 4650.

Кількість ДМЗ, яке не матиме впливу на організм, розрахували за формулою:

$$NOEL = \frac{LD_{50} \times AAW}{2000} = \frac{4650 \times 40}{2000} = 93 \text{ мг / кг / доба}, \quad (1)$$

де: LD_{50} – токсичність ДМЗ, мг/кг;

AAW – середня маса тіла пацієнта; у зв'язку з тим, що деякі лікарські засоби призначають дітям, значення дорівнює 40;

2000 – емпірична величина, отримана в дослідженнях.

Наступним кроком був розрахунок максимально допустимої дози ДМЗ, яка може бути безпечно перенесена в наступний препарат (МАСО). Цей критерій розраховується для всієї номенклатури підприємства за формулою:

$$MACO = \frac{NOEL \times MBS_{next}}{1000 \times MDD_{next}}, \quad (2)$$

де: $NOEL$ – кількість ДМЗ, яка не матиме впливу на організм, мг;

MBS_{next} – максимальний розмір серії наступного препарату, мг;

MDD_{next} – максимальна добова доза наступного препарату, мг.

Результат використання цієї формули дає результат – мінімальне значення («найгірший» випадок) максимальної кількості ДМЗ становить ≈ 3800 мг для лікарського засобу «Орнідазол», капсули по 500 мг (максимальна добова доза – 2000 мг, маса виробничої серії – 81,9 кг). Таким чином, в об'ємі промивних вод, отриманих при ополіскуванні обладнання, має міститися не більше ніж 3800 мг ДМЗ.

Розрахунок максимальної концентрації ДМЗ (C) в ppm виконується за формулою:

$$C = \frac{3800}{V}, \quad (3)$$

де: V – об'єм промивних вод, отриманих при ополіскуванні обладнання, л.

Отримана величина потрібна для вибору кінцевої аналітичної процедури (методики) визначення залишків ДМЗ.

Обґрунтування методики

Основною діючою речовиною ДМЗ є четвертинні амонійні сполуки (ЧАС). Вони повинні давати реакції, характерні для іона амонію, а саме ті, що використовуються Державною Фармакопеею України [4] для випробування на граничний вміст домішок.

Для ДМЗ «Сокрена»: молекулярна маса ЧАС – дидецилдиметиламонію хлорид – становить 361,5 г/моль та містить 17,99 г/моль амонію-іона, що становить 4,98 %.

Для ДМЗ «Брильянт»: молекулярна маса ЧАС – алкілдиметилбензиламонію хлорид – становить 357,5 г/моль (із середнім складом алкілрадикала вуглеводороду 14,2 атома) та містить 17,99 г/моль амонію-іона, що становить 5,03 %.

Таким чином, у середньому 10 ppm (NH_4^+) еквівалентні 200 ppm ДМЗ.

Методика аналізу

Випробуваний розчин: промивні води.

Еталонний розчин: 0,100 (точна наважка) ДМЗ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл води, перемішують до розчинення, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують. 10 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують.

Процедура: По 15 мл випробуваного та еталонного розчинів поміщають у дві пробірки з плоским дном, у кожну додають по 0,3 мл розчину калію тетраїодмеркурату лужного Р, пробірки закривають та перемішують. Через 5 хв порівнюють забарвлення отриманих розчинів.

Результат: Інтенсивність жовтого забарвлення випробуваного розчину не має перевищувати інтенсивність забарвлення еталонного розчину (не більше ніж 200 ppm).

Примітка. Для того, щоб рівняння (3) виконувалося, кількість отриманих промивних вод не має перевищувати 19 л. В іншому разі необхідно проводити концентрування або розведення випробуваного розчину. Кількість промивних вод залежить від площі поверхні задіяного виробничого обладнання. При цьому допускають, що залишкова кількість мийних засобів розподілена рівномірно на поверхні.

Висновки

1. На підставі аналізу ризиків методом FMEA «Аналіз характеру та наслідків дефектів» визначено ризик перенесення залишків дезінфекційних мийних засобів у наступний препарат як незначний.

2. Встановлено межу вмісту залишку ДМЗ «Сокрена» та «Брильянт» на поверхні технологічного обладнання.

3. Розроблено методику визначення залишкових кількостей ДМЗ, які містять четвертинні амонійні сполуки.

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010». – К., 2010.

2. Державна санітарно-епідеміологічна служба МОЗ України /Щодо Аналітичного огляду дезінфекційних засобів і антисептиків, дозволених до застосування в Україні / Лист N 04.2/946, 10.06.2003.

3. D.A. LeBlanc /Establishment scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products/ Pharm. Technol. 22 (10), 136-148 (1998).

4. Державна Фармакопея України. 2.4.1. Амонію солі / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001.

Надійшла до редакції 16.05.2011.

С.А.Шкляев, А.А.Цуркан

АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ТРЕБОВАНИЙ К ОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВАМ МОЮЩИХ СРЕДСТВ НА ПОВЕРХНОСТИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ключевые слова: анализ рисков, FMEA, остаточные количества моющих средств

На основании анализа рисков методом FMEA «Анализ характера и последствий дефектов» определен риск переноса остатков дезинфицирующих моющих средств в следующий препарат и установлен предел содержания средств «Сокрена» и «Бриллиант» на поверхности технологического оборудования. Разработана методика определения остаточных количеств дезинфицирующих моющих средств, содержащих четвертичные аммонийные соединения.

S.A.Shklyayev, A.A.Tshurkan

THE RISKS ANALYSIS FOR DEFINITION OF REQUIREMENTS TO RESIDUAL QUANTITIES OF WASHING-UP STUFFS ON THE PROCESS EQUIPMENT SURFACE AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Keywords: the risks analysis, FMEA, residual quantities of washing-up stuffs

S U M M A R Y

On the basis of the risks analysis by method FMEA «A failure modes and effects analysis» is defined risk of carrying over of the residual quantities of disinfectant washing-up stuffs in the next medicine and the limit of “Sokrena” and “Brilliant” on a process equipment surface is established. The procedure of residual quantities definition of the disinfectant washing-up stuffs containing quaternary ammonium compounds is developed.

ТЕРМІНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

УДК 615.1:001.4

І.М.ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, проф., О.А.РУБАН, д-р фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

ТЕРМІНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ ПОТРЕБУЄ НЕГАЙНОЇ УНІФІКАЦІЇ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЇ

Ключові слова: фармацевтична термінологія, фармацевтичний препарат, фармацевтична галузь

Фармацевтична термінологія – це сукупність термінів, що використовують у фармацевтичній діяльності. Вона розвивалася і вдосконалювалася багато віків і на кожному етапі розвитку суспільства віддзеркалювала рівень наукової та практичної діяльності людини у фармацевтичній галузі. Термінологія весь час змінювалась, відчуваючи на собі зміни, що відбувалися в біології, хімії, медицині та інших напрямках, дотичних до лікознавства.

Кожний термін – це результат системних (фахових) знань і науково-практичного розуміння, що розкривається у змістовній характеристиці – дефініції (лат. *definition* – визначення), яка стисло, але точно описує (визначає) суттєві ознаки певного поняття, позначеного терміном [8]. Так, наприклад, сутність терміну «таблетки» розкривається у дефініції: «Таблетки – це тверда дозована форма фармацевтичного препарату, отримана пресуванням певних активних або суміші активних і допоміжних інгредієнтів». З часом, завдяки вдосконаленню виробництва таблеток, це визначення було розширено. З'явилися таблетки з нанесеним покриттям (таблетки з оболонкою), таблетки багатошарові, таблетки з модифікованим та контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів тощо. Їх починають використовувати як для внутрішнього, так і зовнішнього чи ін'єкційного (після розчинення) застосування.

Отже, дефініція може розкривати не лише зміст терміну, а й визначати рівень розвитку фармацевтичної науки і практики на певний час тлумачення терміну, а її тлумачення залежить від повноти змістовного наповнення.

У повному розумінні фаховою термінологією зможе оволодіти лише спеціаліст з фармацевтичною освітою, який здатний розкрити сутність наукового поняття терміну, оскільки всі поняття в межах фахової класифікації взаємопов'язані родовими і видовими відносинами і разом утворюють систему понять. Так, назви термінів, пов'язаних з ліками, зазвичай, у своєму словосполученні походять від «фарма-» та «фармако-» (грец. *pharmakon* – ліки), наприклад, «фармація», «фармакопея», «фармакологія», «фармакотерапія» тощо.

В історичному аспекті фармацевтична термінологія створювалась неодноразово, інколи довільно, без урахування будь-якого системного, тим більше наукового підходу, що, безумовно, відбилося на якості та неоднозначності (монолітності) понять у лікознавстві. Багато термінів було запозичено з інших класифікацій, що сформувалися раніше або інших галузей хімічної, харчової, медичної (хіміко-фармацевтична промисловість, сульфаніламідні препарати, вітамінні препарати, фітопрепарати тощо) або механічно перенесені з давніх часів (галенові препарати).

Оскільки до лікознавства мали стосунок багато дотичних галузей, щоб об'єднати різні терміни в єдину систему, зробити її більш зрозумілою для інших фахівців, з'явилися так звані узагальнюючі терміни: «медикаменти», «лікарські засоби», «ліки», які визначали лише напрям або сферу використання тих чи інших фармацевтичних термінів. Узагальнюючі терміни є зручними для фахівців різних фахів і, на жаль, мають тенденцію зберігатися і в майбутньому.

Проте, на великий жаль, їх бездумно використовують і спеціалісти фармації у наукових та виробничих сферах, і особливо в навчальному процесі, тобто там, де слід використовувати цілеспрямовано конкретні терміни. Тому слід особливо наголосити на неприйнятності використання узагальнюючих термінів у науковій та фаховій (виробничій) фармації (особливо в навчальному процесі) з причин їх неконкретності, невизначеності та двоїстості.

Деякі фахівці використання узагальнюючих термінів підкріплюють посиланням на Закон [1], де використовується термін «лікарський засіб», що не є переконливим. Адже Закон

складається для всіх громадян суспільства і не може передбачати деяку специфіку чи фахові особливості, коли не можна вживати узагальнюючі терміни. Широке використання таких термінів демонструє, з одного боку, їх зручність та живучість, а з другого – фахову некомпетентність та байдужість до фаху.

Сьогодні фармацевтична термінологія характеризується наявністю не тільки численних термінів-синонімів, а й зайвих термінів. До останніх можна віднести термін «готові лікарські препарати». Термін «готові» справедливий у сполученні «готова продукція», до якої можуть бути віднесені як «активні фармацевтичні інгредієнти» (субстанції), які для деяких фірм-виробників є кінцевим продуктом, так і «фармацевтичний препарат», які надходять на фармацевтичний ринок як готова продукція. Отже, термін «готовий фармацевтичний препарат» є ахронізмом і даниною минулому століттю, коли в нашій країні промисловість виробляла лише до 60 % фармацевтичних препаратів, а лишок слід було готувати в умовах аптеки за рецептами лікаря. Нині на фармацевтичному ринку неготових препаратів не буває, а тому наявні лише фармацевтичні препарати та напівпродукти «ангро», для яких передбачається подальша обробка з метою виробництва ліків.

Щодо термінів-синонімів, то в значенні терміна «фармацевтичний препарат» часто використовують «лікарський препарат», «фармакологічний препарат», «хіміко-фармацевтичний препарат», «медикаментозний препарат», «терапевтичний препарат» тощо, а замість «активна речовина» – «лікарська речовина», «діюча речовина», «субстанція» або «лікарська субстанція». Ця негативна тенденція порушує однозначність термінології та підтверджує відсутність належної уваги до питань термінології як з боку спеціалістів, так і керівного апарату різних структур галузі, а також відсутність державного нагляду за цією проблемою.

Часто використовують терміни неправильно або не за призначенням. Наприклад, вживають терміни «фармацевтичний сектор», «фармацевтична сфера» замість «фармацевтична галузь» або «галузь охорони здоров'я» замість «система охорони здоров'я» і т. ін. (Див. «Еженедельник АПТЕКА. – 2010. – № 48. С. 8–9).

Отже, замість термінів «медична галузь», «фармацевтична галузь» як складових «єдиної системи охорони здоров'я» не слід використовувати терміни «сегмент», «сфера» або щось інше, що принижує та неправильно представляє ту чи іншу галузь, порушує системність та універсальність підходів до створення термінології.

Питання необхідності уніфікації фармацевтичної термінології ставилося вченими неодноразово [2–6, 9–11], особливо це важливо сьогодні, коли треба привести до відповідності національну фармацевтичну термінологію загальносвітовим нормам і вимогам. Про необхідність стандартизації термінології наочно підтверджує загальновідомий випадок розквіту хроматографії в середині минулого століття, коли цей метод почали використовувати в різних сферах науки і практики, але одержані результати не можна було оцінити та порівняти через відсутність опису та стандартності умов проведення досліджень. Подібне явище спостерігалось і під час становлення нового наукового напрямку з біофармації, на що звертали увагу під час роботи 3-го Всесоюзного з'їзду фармацевтів (м. Кишинів, 1980) та 2-го міжнародного конгресу з біофармації та фармакокінетики (м. Братіслава, 1981), де обговорювали необхідність удосконалення фармацевтичної термінології. Потреба в цьому підтверджується і введенням у дію «Терминологического словаря СЕВ» (1981). У наказі Міністра охорони здоров'я СРСР з цього приводу наголошувалось на обов'язковому використанні наведених у словнику термінів при складанні офіційної документації, довідкової, наукової та навчальної літератури [7]. Одночасно підкреслювалось, що в значенні терміна «лікарський засіб» не слід використовувати такі терміни, як «ліки», «медпрепарат», «фармацевтичний препарат», а також термін «лікувальні засоби». Тобто термін «лікарський засіб» закріплювався тільки в значенні коли йдеться про вихідну сировину, а не готовий продукт.

Згодом, при введенні в дію Закону України «Про лікарські засоби» (1996), не сталося поліпшення стану у фармацевтичній термінології, а навпаки, деякі дефініції термінів були визначені некоректно або отримали протилежне тлумачення. Термін «фармацевт», «аптека» були замінені на термін «суб'єкт господарювання»; наголошувалось, що ліками торгують «за правилами торгівлі, затвердженими Кабінетом Міністрів». До поняття «лікарський засіб» були віднесені «лікарський препарат», «ліки», «медикаменти». Найгіршим було те, що узагальнюючі терміни поєднують як вихідну сировину (субстанцію), яка використовується у виробництві ліків, так і готову продукцію виробництва (фармацевтичний препарат). Таке поєднання продукції, яка має різні характеристики, призначення й ціну в єдиному терміні «лікарський засіб» спричинює певну змістовну плутанину, принижує саму сутність і значущість фармацевтичної галузі – активного, життєво пов'язаного партнера медицини в єдиній сис-

темі охорони здоров'я. Крім того, і це головне, неправильне використання фармацевтичних термінів як соціальних чинників, що мають безпосередній стосунок до фармакотерапії, може вплинути на якість надання медичної та фармацевтичної допомоги.

Спеціалісти-науковці підкреслюють, що фармацевтична термінологія є одним з найважливіших чинників як у навчальному процесі, так і в практичній фармації [4]. Наприклад, при вивченні стану фармацевтичного ринку, плануванні обсягу виробництва ліків, обсягу та оптимального їх споживання, виявлення недоліків, розробленні стандартів у медицині та фармації. Чітке опанування фаховою термінологією сприяє взаєморозумінню, полегшує взаємодію фахівців на ринковому просторі та використання ними набутого світового досвіду, полегшує гармонізацію відповідної нормативної документації та інтеграції України до Європейського простору в цілому.

Упровадження в життя уніфікованих класифікаційних систем (АТС, INN) при маркетингу фармацевтичних препаратів, наявних на ринку (лист МОЗ України від 30.05.2002 р. №1801.05/907)*, та їх оптимальне використання у фармакотерапії при наданні медичної та фармацевтичної допомоги, впровадження формулярних систем, фармаконагляду та інших сучасних підходів вимагають точного використання базових термінів як у медичній, так і у фармацевтичній галузях.

Цілком зрозуміло, що уніфікація, тим більше стандартизація термінології фармацевтичної галузі, справа не з легких, є затратною, а в часі – довготривалою, але до цього спонукає сьогоднішня та необхідність використання у виробничих процесах загальносвітових норм і вимог.

Підтвердженням зазначеного вище є професійна думка спеціалістів-науковців, висловлена у «Щотижневик АПТЕКА» № 573 [4]. Так, керівник відділу розвитку та євроінтеграції ДП «Державний навчальний центр належної виробничої/дистрибуторської практики» А.Александров (рос.) стверджує існування проблеми з уніфікації фармацевтичних термінів, яка потребує негайного розв'язання, яке вимагає копійки, постійної та системної роботи. Підтримувати правильність термінології сьогодні важко через потужний вплив процесів інтернаціоналізації, часткову відсутність відповідних україномовних термінів, що могли б замінити англійські, та уміння розрізняти терміни нормативної документації від сленгу, а також відсутність правильного перекладу термінів та їх осмислення. Підтвердженням цього може слугувати наказ МОЗ України від 20.07.2006 р. № 500.

Аналогічну думку висловив і завідувач кафедри організації та економіки фармації НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор фармацевтичних наук, професор Д.С. Волох, який підтвердив необхідність уніфікації термінології та невідкладність її вирішення через неоднозначне тлумачення низки основних термінів при їх використанні в практичній фармацевтичній діяльності. Учений підкреслив величезне значення стандартних термінів у навчальному процесі та підготовці молодих спеціалістів в умовах інтеграції України до європейського простору.

Науковці наголосили на необхідності створення постійно діючих номенклатурних комісій при певних структурних підрозділах МОЗ України та необхідності обговорення фахових термінів із залученням широкого кола фахівців за напрямками.

1. Закон України «О лекарственных средствах» от 4.04.1996 г. № 123/96 ВР.
2. *Перцев І.М.* // Вісник фармації. – 1993. – № 1–2. – С. 23–27.
3. *Перцев І.М.* // Провизор. – 2004. – № 4. – С. 30–32.
4. *Перцев І.М.* // Еженед. АПТЕКА. – 2007. – № 2 (573). – С. 89.
5. *Перцев І.М.* Термінологія – визначальний чинник фармацевтичної діяльності // У кн.: Фармація України. Погляд у майбутнє. Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, 2010. – Т. 2. – С. 367.
6. *Півненко Г.П.* // Аптечное дело. – 1957. – № 2. – С. 70–73.
7. Терминологический словарь // Метод. реком. по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов. – М., 1981. – Вып. 2. – С. 11–21.
8. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради *В.П.Черних*. – К.: МОРІОН, 2010. – 1632 с.
9. *Цуркан О.О., Цуркан Т.С.* // Фармац. журн. – 2004. – № 1. – С. 57–60.
10. *Krowczynski L.* // Farm. Pol. – 1979. – № 3. – С. 135–138; 1981. – № 10. – С. 581–583.
11. *Zathurecky L.* // Drug. Intell. Clin. Pharm. – 1977a. – № 11. – S. 281–296.

Надійшла до редакції 27.03.2011.

И.М.Перцев, Е.А.Рубан

ТЕРМИНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ ТРЕБУЕТ НЕМЕДЛЕННОЙ УНИФИКАЦИИ И СТАНДАРТИЗАЦИИ

Ключевые слова: фармацевтическая терминология, фармацевтический препарат, фармацевтическая отрасль

Раскрыта актуальность и необходимость унификации и стандартизации современной терминологии фармацевтической отрасли из-за неоднозначного толкования ряда основных терминов при их использовании в практической деятельности. Высказана необходимость создания постоянно действующих номенклатурных комиссий в структуре подразделений МОЗ Украины.

I.M.Percev, E.A.Ruban

TERMINOLOGY OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY REQUIRES URGENTLY UNIFORMITY AND STANDARDIZATION

Keywords: pharmaceutical terminology, pharmaceutical preparation, pharmaceutical branch

S U M M A R Y

The urgency and necessity of unification and standardization of modern pharmaceutical terminology because of the ambiguous interpretation of some basic terms in practice is solved. It is proposed to create of permanent commissions in the nomenclature of certain structural units of the Ministry of Health of Ukraine is.

ПРОБЛЕМИ САМОЛІКУВАННЯ

УДК 615.15:616-052-085

*А.М.МАШЕЙКО, аспірант, О.А.ПОДПЛЕТНЯ, д-р фармац. наук, доцент,
М.І.ЗАЯРСЬКИЙ, канд. мед. наук, доцент, С.В.ЗАЛИГІНА, аспірант,
О.П.КУХАР, канд. фармац. наук*

Дніпропетровська державна медична академія

РОЛЬ ПРОВІЗОРА В УСПІШНІЙ РЕАЛІЗАЦІЇ КОНЦЕПЦІЇ ВІДПОВІДАЛЬНОГО САМОЛІКУВАННЯ

Ключові слова: відповідальне самолікування, належна аптечна практика, фармацевтична допомога, фармакоепідеміологічне дослідження

Відповідно до Основ політики досягнення здоров'я для всіх в Європейському регіоні реформування системи охорони здоров'я України передбачає підвищення ефективності функціонування системи первинної медико-санітарної допомоги на принципах сімейної медицини [1–3].

В умовах надання лікарем загальної практики/сімейної медицини первинної медичної допомоги актуальним є визначення ролі населення в питаннях самопомоги, тобто у здійсненні окремими громадянами у власних інтересах або в інтересах членів своєї родини заходів щодо зміцнення здоров'я, запобігання захворюванням, самостійної діагностики та самолікування [1].

Згідно з визначенням ВООЗ самолікування – це використання споживачем лікарських препаратів, що перебувають у вільному продажу, для профілактики і лікування порушень самопочуття і симптомів, розпізнаних їм самим. У 1994 році Європейська асоціація виробників безрецептурних препаратів (AESGP) термін «самолікування» перетворила на «відповідальне самолікування» [4–7].

Концепцією розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки [8] визначено один з пріоритетних напрямів – розвиток фармацевтичної допомоги пацієнтам як основи відповідального самолікування та безрецептурного відпуску лікарських засобів.

Сучасний етап розвитку фармацевтичної науки, різке збільшення кількості аптек та номенклатури лікарських препаратів, стрімке зростання темпу життя населення, сучасні соціально-економічні умови та агресивна політика фармацевтичних компаній зумовили проблему безконтрольного й нераціонального застосування лікарських засобів (ЛЗ) з метою самолікування [6–8]. Так, за даними ретроспективного аналізу історій хвороби пацієнтів з гострими отруєннями ЛЗ, у 10 % випадків причиною отруєнь були препарати безрецептурної групи (ОТС-препарати) [9]. Цілком закономірно, що за таких умов у забезпеченні адекватного самолікування підвищується роль аптечного працівника як представника першої ланки багаторівневої системи охорони здоров'я.

Одним із ключових елементів Належної аптечної практики (GPP), концепцію якої затверджено у 1996 році Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я, є діяльність, пов'язана зі здійсненням фармацевтичної допомоги населенню [10–13]. Складовими елементами фармацевтичної допомоги є процес забезпечення населення засобами медичного призначення, фармацевтична опіка, фармацевтична етика та деонтологія [14, 15].

Оскільки одним з основних завдань реалізації фармацевтичної допомоги є забезпечення раціонального застосування ЛЗ у процесі самолікування, метою нашої роботи було вивчення практики самостійного використання ЛЗ серед різних груп населення м. Дніпропетровська.

Методи дослідження

Кафедрою загальної та клінічної фармації Дніпропетровської державної медичної академії було проведено кількісне, одномоментне фармакоепідеміологічне дослідження поширеності самолікування серед населення м. Дніпропетровська. За допомогою анкетування був опитаний 181 респондент.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оптимізації аналізу отриманих даних анкету-опитувальник було розподілено на блоки. Перший блок питань оцінював демографічні дані і соціально-економічний статус опитаних. За можливості було забезпечено рівномірний розподіл респондентів:

- до вибірки було включено 64 % жінок і 36 % чоловіків, що відповідає демографічній картині в Україні;
- за віком респондентів розподілили в такий спосіб: 39 % – особи у віці до 25 років, 31 % – від 25 до 55 років і 30 % – особи старші за 55 років;
- за рівнем освіченості контингент опитаних було представлено особами з вищою освітою (46 %), незакінченою вищою (19 %), спеціальною (18 %) і середньою освітою (17 %).

Другий блок питань стосувався ЛЗ, що використовувались населенням, і містив питання про причини та результат самостійного застосування ЛЗ.

Згідно з отриманими даними близько 93 % респондентів використовують ЛЗ без попередньої консультації з лікарем: 33 % чоловіків і 67 % жінок, серед яких основну частину становлять особи молодшого і середнього віку (рис.1).

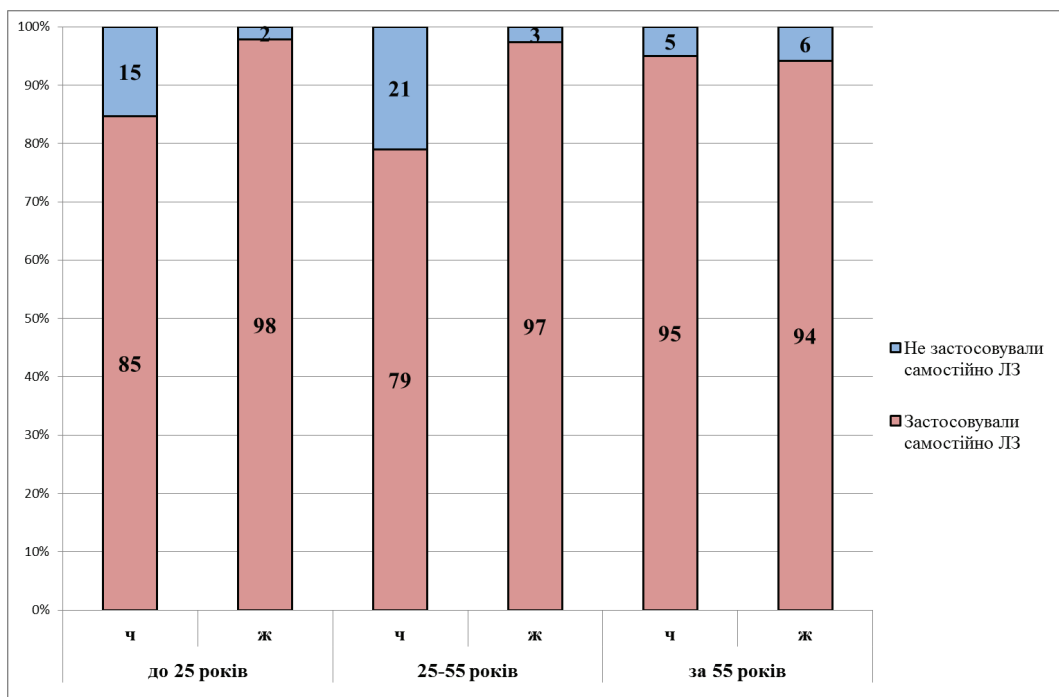


Рис.1. Поширеність самолікування серед різних груп населення

За літературними даними, серед причин несвоєчасного звернення до лікаря найчастіше виділяють брак часу (63 %), невираженість симптомів (25 %), необхідність грошових витрат (6 %) та недовіру до лікарів (6 %) [5]. За цих умов фармацевтичний працівник виступає в ролі єдиного вірогідного й доступного джерела інформації щодо диференціації та раціонального усунення симптомів за допомогою ОТС-групи лікарських засобів.

Слід зазначити, що співвідношення кількості респондентів, що відвідують лікаря, до тих, що воліють застосовувати власні уявлення про лікування, зменшується з підвищенням рівня освіченості (рис.2). Так, це співвідношення в групі респондентів з вищою освітою дорівнює 1:11, з незакінченою вищою – 1:16, зі спеціальною освітою – 1:30. Однак, опитані із середньою освітою рідше використовують лікарські препарати для самолікування, і тут описаний критерій дорівнює 1:7. Дійсно відповідальною за своє самолікування може бути людина з достатнім рівнем освіченості, що, ймовірно, пов'язано з її соціально-економічним статусом.

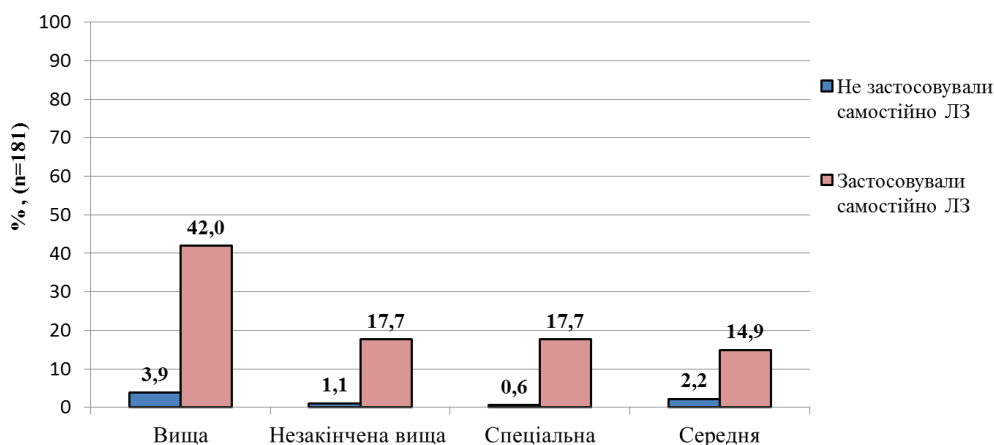


Рис.2. Поширеність самолікування залежно від рівня освіти

Очевидно, що основою відповідального підходу до самолікування є наявність повної інформації про ЛЗ. Отримані нами дані свідчать про те, що населення у виборі засобів для самолікування найчастіше керується рекомендаціями провізора (32 %). Майже третина опитаних роблять вибір ЛЗ самостійно (29 %), керуються порадами родичів і друзів (17 %), здобувають інформацію з реклами (5 %) та Інтернету (1 %). Для 15 % опитаних джерелом інформації про ЛЗ є молодший медичний персонал (медична сестра, фельдшер).

Враховуючи той факт, що поширенню самолікування серед населення сприяє інформація рекламного змісту в ЗМІ, нами зроблено спробу з'ясувати ставлення населення до реклами. Згідно з отриманими даними 9 % опитаного населення довіряють рекламі, вважаючи її об'єктивним джерелом інформації, і 15 % – вагались з відповіддю. Інша частина респондентів не зовсім довіряють або зовсім не довіряють рекламі, тому що та не дає повної і вірогідної інформації про ЛЗ.

Таким чином, нами встановлено групу ризику, до якої потрапили переважно особи жіночої статі із середньою та незакінченою вищою освітою, оскільки саме цей контингент опитаних найчастіше застосовують ЛЗ без консультації лікаря, керуючись самостійним рішенням, або інформацією, отриманою від родичів, друзів або з реклами. У таких випадках ризик неправильного, необгрунтованого застосування ЛЗ підвищується а, отже, підвищується і ризик розвитку побічних реакцій.

Слід ще раз підкреслити, що про відповідальне самолікування може йтися тільки у разі грамотного використання засобів та методів сучасної фармакотерапії, де провізор відіграє ключову роль. У зв'язку з цим ВООЗ закликає фармацевтичних працівників в усьому світі «надавати інформовану й об'єктивну консультативну допомогу щодо ЛЗ та їх використання населенню» [6]. Не можна також не враховувати факт психологічного впливу провізора на хворого, який тісно пов'язаний з таким феноменом, як «ефект плацебо»: 75% позитивних реакцій на препарати – це реакція на плацебо і лише 25% можна вважати дійсно ефектом ЛЗ [16].

Отже, для здійснення фармацевтичної допомоги аптечний працівник повинен мати високий рівень професійної підготовки: знати не тільки основи клінічної фармакології та фармакотерапії, орієнтуватися в різних розділах клінічної медицини, а й чітко керуватися принципами фармацевтичної етики та деонтології, які лягли в основу Етичного кодексу фармацевта (*Code of Ethics for Pharmacists FIP*), розробленого Міжнародною федерацією фармацевтів [17]. Професійна інформаційна робота аптеки в кінцевому результаті позитивно відбивається не тільки на здоров'ї її відвідувачів, а й сприяє підвищенню економічних показників аптеки [18].

За результатами нашого дослідження, основними причинами для самолікування є профілактика захворювань (19 %) і біль різної локалізації (20 %). Проблеми зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ), ГРВІ й головний біль відзначили по 14 % опитаних. Для зниження артеріального тиску самостійно застосовують ЛЗ близько 4 % опитаних. На одному рівні користуються попитом ЛЗ для лікування кашлю, лихоманки й інфекційних захворювань (по 3 %). Також

підставою для самолікування є алергія, хронічна венозна недостатність, ураження шкіри та надлишкова вага.

Нами встановлено залежність причини застосування ЛЗ від віку опитаних. Так, особи віком до 25 років мали скарги (у порядку зменшення відсотку респондентів) на ГРВІ, кашель, лихоманку, алергію, інфекційні захворювання й ураження шкіри. Проте найчастішою причиною використання ЛЗ серед молодих людей була профілактика захворювань. Особи у віці від 25 до 55 років в основному застосовували ЛЗ у разі проблем із ШКТ. Старша категорія населення вдавалася до самолікування при больовому синдромі різної локалізації, для зниження артеріального тиску та при проблемах із ШКТ.

Кожна скарга відвідувача аптеки на нездужання може бути симптомом серйозного захворювання, тому провізор, володіючи принципами фармацевтичної опіки, опираючись на свої знання та досвід, повинен вміти диференціювати «загрозливі» симптоми й давати рекомендації щодо раціонального та безпечного використання ОТС-групи лікарських засобів. Саме в цьому і полягає контрольна-консультативна функція провізора.

Як відомо, безконтрольне самолікування нерідко може завдати шкоди здоров'ю, зокрема, бути результатом неврахованих протипоказань, взаємодії різних лікарських засобів, їжею або алкоголем.

Згідно з отриманими нами даними нездужання після вживання ЛЗ відчували 4 % опитаних, серед яких 19 % для самолікування використовували рецептурну групу ЛП. За даними ВООЗ, ускладнення медикаментозної терапії перебувають на четвертому місці серед інших причин смертності у світі (після серцево-судинних, онкологічних захворювань, травм) [19]. Побічні реакції різного ступеня важкості розвиваються у 10–30 % госпіталізованих, в 40 % амбулаторних хворих і є причиною від 6 % до 16 % випадків госпіталізації. ВООЗ визнала провідними такі причини ускладнень лікарської терапії: порушення режиму лікування і правил застосування ЛЗ; якість медикаментів; неналежне призначення ЛЗ; самолікування. У зниженні рівня несприятливих наслідків медикаментозної терапії важлива роль належить провізорам, тому що саме на них покладено функцію забезпечення пацієнтів інформацією щодо режиму та правил застосування ЛЗ.

Для оптимізації фармацевтичного обслуговування пацієнтів у випадках самостійного розпізнавання ними симптомів захворювання при відповідальному самолікуванні дедалі більшого значення набувають нещодавно затвержені Міністерством охорони здоров'я України протоколи провізора (фармацевта), якими повинні керуватися аптечні працівники при відпуску безрецептурних лікарських засобів [20, 21].

В и с н о в к и

Результати проведеного нами фармакоепідеміологічного дослідження свідчать про таке: $92,8 \pm 3,6$ % респондентів займаються самолікуванням, що, з одного боку, сприяє швидкому усуненню окремих симптомів, економії часу і засобів пацієнта, зниженню навантаження на лікарів, зменшенню економічних витрат у результаті запобігання тимчасовій непрацездатності населення, а, з другого боку, некерована реактивна самопоміа може призвести до несвоєчасного звернення до лікаря й, як наслідок, високого ризику ускладнення захворювань і розвитку побічних ефектів через неправильне застосування ЛЗ.

Встановлено, що серед різних верств населення міста особи жіночої статі із середньою та незакінченою вищою освітою становлять групу ризику, оскільки саме цей контингент опитаних найчастіше застосовує ЛЗ без консультації лікаря, керуючись самостійним рішенням, або інформацією, отриманою від родичів, друзів або з реклами.

За цих умов провізор разом з лікарем первинної медичної допомоги відіграють ключову роль у підвищенні інформованості та обізнаності споживачів лікарських засобів з метою впровадження відповідального самолікування та підвищення безпеки застосування препаратів.

1. Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ // Европейская серия по достижению здоровья для всех, № 6.- Копенгаген, ВОЗ ЕРБ, 1999. – 310 с.

2. Лехан В.М., Слабкий Г.О., Шевченко М.В. Стратегія розвитку охорони здоров'я: український вимір (монографія). – К.: Цифра, 2009. – 50 с.

3. Проект Закону України «Про проведення у Вінницькій, Дніпропетровській та Доне-

цькій області експерименту з реформування системи охорони здоров'я» // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20110222_0.html

4. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. – World Health Organization, 1998. – 17 p. // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/3.2.html>.

5. *Оконенко Л.Б., Антропова Г.А., Егорова Е.С., Брыжахин Г.Г.* // Вестник РУДН (серия медицина). – 2009. – № 4. – С. 42–46.

6. *Умерова А.Р., Каитанова О.А., Новосельцева Т.В.* // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Том 5, № 1. – С. 123–127.

7. *Реутская Л.А., Кугач В.В., Тарасова Е.Н.* // Вестник фармации. – 2006. – № 3 (33). – С. 1–9.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №769 від 13.09.2010 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011 - 2020 роки».

9. *Сачек М.М., Кугач А.А., Дыбаль А.Б., Громова С.В.* // Вестник фармации. – 2007. – № 1 (35). – С. 46 – 53.

10. Good pharmacy practice in community and hospital pharmacy settings. – World Health Organization, 1996. – 11 p. // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/who-pharm-dap-96-1.pdf>

11. *Mossialos E., Mrazek M., Walley T.* – Open University Press England. – 2004. – 368 p.

12. Развитие фармацевтической практики: фокус на пациента. — СитиХоуп Интернешнл, Инк., 2008. —112 с. // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeRU.pdf>

13. *Гала Л.О., Волох Д.С.* // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 3. – С. 30–34.

14. *Немченко А.С., Панфилова А.Л.* // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 101–106.

15. *Громовик Б.П., Проніснова В.В., Зупанець І.А.* // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 1–2. – С. 58–61.

16. *Пляка Л.В.* // Наукові записки Харківського університету Повітряних Сил. Соціальна філософія, психологія. – 2009. – № 2 (33). – С. 204–208.

17. Codes of ethics for pharmacists. – FIP Statement of Professional Standards, 1997. – 2 p. // [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=209&table_id=

18. *Гудзенко О.П., Передерій Є.О., Кащєнко І.С., Бунєсва О.Ю.* // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Том 3, № 3. – С. 5–8.

19. *Астахова А.В., Лепяхин В.К.* Неприятливі побічні реакції й контроль безпеки ліків – М:Когито-центр, 2004. – 199 с.

20. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №158 від 22.02.2010 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)».

21. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №793 від 02.11.2009 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів».

Надійшла до редакції 14.04.2011.

*А.Н.Машейко, Е.А.Подплетня, Н.И.Заярский, Е.В.Залыгина, **О.П.Кухарь***

РОЛЬ ПРОВИЗОРА В УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ ОТВЕТСТВЕННОГО САМОЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: ответственное самолечение, надлежащая аптечная практика, фармацевтическая опека, фармакоэпидемиологическое исследование

Согласно данным опроса, проведенного среди различных групп населения г. Днепрпетровска, без предварительной консультации с врачом лекарственные средства применяют около 93 % респондентов. При этом основным источником информации в выборе средств для самолечения был фармацевтический работник.

ROLE OF THE PHARMACIST IN THE SUCCESSFUL IMPLEMENTATION OF
CONCEPTION OF RESPONSIBLE SELF-MEDICATION

Key words: responsible self-medication, good pharmacy practice, pharmaceutical care, pharmacoepidemiological research

S U M M A R Y

According to a survey conducted among different population groups of Dnepropetrovsk, 93% of respondents use the medicine without consulting doctor. In this case, the main source of information in choosing the medicine for self-medication is pharmacist.

УДК 542.913:547.87

А.М.ДЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, П.М.КОВБАСА, аспірант, В.В.СУХОВЄСВ, д-р хім. наук, Т.А.БУХТІАРОВА, д-р мед. наук, О.Є.ЯДЛОВСЬКИЙ, канд. біол. наук

Інститут фармакології та токсикології

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ [1,3,4]ТІАДІАЗОЛО[2,3-с][1,2,4]ТРИАЗИНУ

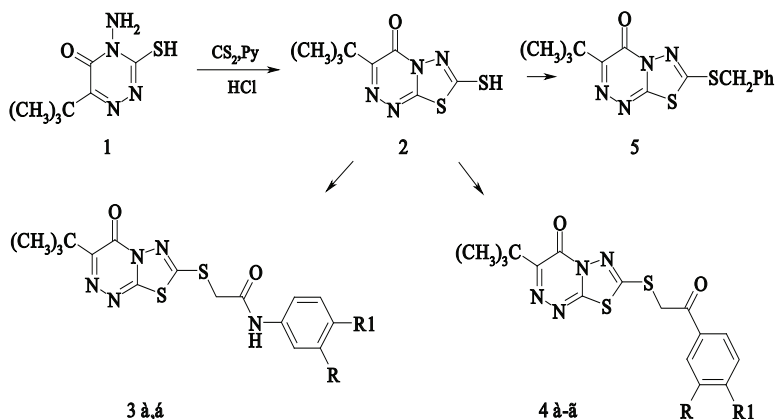
Ключові слова: 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-он; 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-он; анальгезуюча та протизапальна активність; α -хлорацетаміди; галогенкетони; бензилгалогеніди

Конденсацією 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону з дисульфідом карбону отримано 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]-триазин-4-он. Взаємодією останнього з алкілюючими реагентами синтезовано ряд похідних, які виявляють високу анальгезуючу та протизапальну активність.

Серед похідних 1,2,4-триазину виявлено багато речовин, що виявляють широкий спектр біологічної дії. Так, серед них відомі антимікробні препарати [1–3], речовини з високою протизапальною та анальгезуючою активністю [4, 5], а також сполуки, що діють на центральну нервову систему [6], виявляють антиканцерогенну активність та проти ВІЛ-інфекції [7]. Нами показано, що похідні 3-(4-аміно(Н)-3-*S*-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропіонової кислоти можуть бути ефективними для пошуку нових анти- та прооксидантів [8]. Біологічну активність алкілованих похідних 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону до початку наших робіт не описано.

Тому метою зазначеної роботи є синтез нових гетероциклічних сполук на основі 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону та його алкілованих похідних і пошук серед них речовин з анальгезуючою та протизапальною дією.

Нами здійснено синтез біциклічних похідних 1,2,4-триазину шляхом обробки 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилсульфаніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону (**1**) дисульфідом карбону. Реакція відбувається під час кип'ятіння сполуки (**1**) з трикратним надлишком карбон дисульфіду в розчині піридину. Дією на піридинову сіль, що утворилася, концентрованою хлоридною кислотою нами одержано 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]-триазин-4-он (**2**) з виходом 93%. Алкілюванням останнього α -хлорацетамідами, галогенкетонами та бензилгалогенідами синтезовані відповідні *N*-1-арил-2-[3-(*трет*-бутил)-4-оксо-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазин-7-іл-сульфаніл]ацетаміди (**3а, б**), 3-*трет*-бутил-7-[2-арил-2-оксоетилсульфаніл]-4Н-[1,3,4] тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-они (**4а-г**) та 7-бензилсульфаніл-3-*трет*-бутил-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-он (**5**) :



де **3а** $RR_1 = -O(CH_2)_2O-$, **3б** $R=H, R_1=F$, **4а** $R=H, R_1=Br$, **4б** $R=H, R_1=OCHF_2$,
4в $RR_1 = -O(CH_2)_2O-$, **4г** $R=H, R_1 = C(CH_3)_3$

Будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом (табл. 1) та ПМР-спектроскопією (табл. 2).

Т а б л и ц я 1
Характеристики сполук (3а, б, 4а-г, 5)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
			N	S		N	S
3 а	82	226-8	16,2	14,8	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	16,4	14,6
3 б	76	218-9	17,8	16,3	C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O ₂ S ₂	17,9	16,1
4 а	83	216-7	14,8	16,9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ S ₂	14,6	17,0
4 б	79	186-7	13,1	15,0	C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂	13,3	15,1
4 в	76	141-3	13,4	15,3	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	13,6	15,4
4 г	82	176-8	13,6	15,5	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	13,4	15,4
5	61	114-6	16,5	19,1	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS ₂	16,8	19,3

Т а б л и ц я 2
Спектральні характеристики сполук (3а, б, 4а-г, 5)

Сполука	ПМР-спектр (DMSO-d ₆) δ, м.д.				
	CH ₂ , с (2H)	C(CH ₃) ₃ , (9H,с)	NH (1H,с)	H аром.	Інші сигнали
3 а	4,35	1,44	10,04	6,64–7,15 м (3H)	4,19 (4H, м, O(CH ₂) ₂ O)
3 б	4,38	1,45	10,25	6,96–7,50 д-д (4H)	–
4 а	5,18	1,37	–	7,80–8,03 д-д (4H)	–
4 б	5,10	1,42	–	7,34–7,99 д-д (4H)	7,12 (1H, т, OCHF ₂)
4 в	5,03	1,42	–	6,90–7,59 м (3H)	4,33 (4H, м, O(CH ₂) ₂ O)
4 г	5,08	1,42	–	7,06–8,0 д-д (4H)	1,34 (9H с, (CH ₃) ₃ C)
5	4,64	1,43	–	7,28–7,53 м (5H)	–

У ПМР-спектрах (табл.2) сполук (3–5) наявні сигнали *трет*-бутильного фрагмента у вигляді синглету в ділянці 1,37–1,45 м.д. Сигнали протонів метиленової групи SCH₂ зареєстровано при 4,35–5,18 м.д., а ароматичних протонів – в ділянці 6,64–8,03 м.д.

Фармакологічні дослідження проведено на білих нелінійних мишах масою тіла 18–22 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Вивчення гострої токсичності синтезованих сполук проведено за методом В.Б.Прозоровського зі співавторами [9]. При внутрішньошлунковому введенні в ході експерименту протягом 14 діб здійснювали спостереження за тваринами та враховували їхню загибель.

Вивчення анальгезуючої активності синтезованих нами сполук проводили на моделі хімічної ноцицептивної стимуляції – “корчі”, що спричинені ацетатною кислотою [11], та специфічної протизапальної активності на моделі карагенінового набряку [10].

При визначенні протизапальної та антиноцицептивної активності досліджувані речовини вводили тваринам внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг. У всіх дослідженнях тестові речовини вводили тваринам у вигляді водно-спиртової емульсії (емульгатор твін-80) в об’ємі, який не перевищує 0,5 мл.

Результати досліджень протизапальної та анальгезуючої активності сполук (3а-б, 4а-г, 5) узагальнено в табл.3.

Т а б л и ц я 3

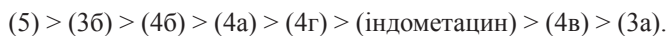
Протизапальна та анальгезуюча активність сполук **3а, б, 4а-г, 5**

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Протизапальна активність, процент	
		інгібіції набряку	Анальгезуюча активність, процент інгібіції „корчів”
3а	>2500	-44,6	-38,1
3б	>2500	0	- 56,7*
4а	>2500	-5,6	-46,8*
4б	>2500	-1,7	-64,2*
4в	>2500	-42,2*	-59,8*
4г	2500	-23,9	-65,2*
5	>2500	+3,3	-61,7*
Індометацин	160	-26,0*	-50,3*

П р и м і т к а: $P < 0,05$, за критерієм Стьюдента.

У ході досліджень встановлено, що протестовані сполуки є малотоксичними (ЛД₅₀ перевищує 2500 мг/кг) та виявляють протизапальні та/чи анальгезуючі властивості. Протизапальна активність сполуки (**3а**) на моделі карагенінового набряку в 1,6 разу перевищує таку індометацину, тоді як анальгезуюча дія сполук (**3б, 4в, 4б, 5 та 4г**) перевищує таку еталону лише на 12,7 – 29,6 %. Найбільшу анальгезуючу активність виявили сполуки (**4г**) та (**4б**).

Простежується і певна кореляція між фармакологічною дією сполук та їх будовою (природою, стеричними та електронними властивостями замісників у бензеновому кільці). Так, протизапальна активність на моделі карагенінового набряку збільшується у ряду сполук:



Аналіз отриманих дає підставу зробити висновок, що похідним 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону притаманна антиноцицептивна активність. При цьому, залежно від природи радикала в ароматичному кільці, можна отримати як чистий анальгетик, так і речовини, що водночас мають протизапальні та антиноцицептивні властивості.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹Н синтезованих сполук записано на приладі «Bruker-300», робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Методика синтезу 7-сульфаніл-3-третбутил-4Н-1,3,4]тіадіазоло[2,3-с] [1,2,4]тріазин-4-ону (2)

До розчину, що містить 10,0 г (0,05 моль) 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-метилсульфаніл-4,5-дигідро-1,2,4-тріазин-5-ону у 20 мл піридину, додають 9,03 мл (0,15 моль) CS₂ і кип'ятять протягом чотирьох годин. Після охолодження реакційної суміші піридинову сіль нейтралізують концентрованою хлоридною кислотою, промивають крижаною водою і кристалізацією з етанолу. Одержують 11,25 г (93%) сполуки 2.

Загальна методика синтезу N1-арил-2-[3-(трет-бутил)-4-оксо-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-7-ілсульфаніл]ацетамідів (3а, б)

У 20 мл етилового спирту розчиняють 0,28 г КОН і додають 1,2 г (0,01 моль) 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону, кип'ятять до зникнення осаду. Потім додають еквімолярну кількість α-хлорацетаміду, розчиненого в етанолі. Після охолодження додають до реакційної суміші 60 мл води. Продукт, що випадає, фільтрують і кристалізують із суміші ізопропанолу та етанолу у співвідношенні 1:1.

Загальна методика синтезу 3-трет-бутил-7-[2-арил]-2-оксо-етилсульфаніл]-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-онів (4а-г)

У 20 мл етанолу розчиняють 1,2 г 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону і 0,28 г КОН, а в іншому стаканчику – при нагріванні розчиняють еквімолярну кількість галогенкетону в мінімальному об'ємі етанолу. Розчини зливають і

кип'ять до випадання осаду. Осад, що випав, відфільтровують і промивають водою. Перекристалізують з етанової кислоти.

Синтез 7-бензилсульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону (5)

При нагріванні розчиняють в етиловому спирті 1,2 г 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с] [1,2,4]триазин-4-ону та 0,28 г КОН. До реакційної суміші додають 0,63 г бензилхлориду, розчиненого в 10 мл етанолу, кип'ять протягом 15 хв, охолоджують до кімнатної температури, додають 10 мл води і залишають до утворення осаду. Кристалічну речовину, що утворилася, відфільтровують і перекристалізують з ізопропанолу.

Висновки

1. Здійснено синтез 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4] тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону та його похідних, які протестовано на анальгезуючу та протизапальну активність.

2. Виявлено, що в ряду 3-трет-бутил-7-[2-арил-2-оксоетилсульфаніл]-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону можливий пошук нових протизапальних та анальгезуючих засобів.

1. *Abd El-Samii, Zakaria.K., El-Feky S.A.* // J.Chem.Technol. Biotechnol. – 1995, 63,135-140. Chem. Abstr., – 1995, 123, 256602k.

2. *Miki, Hideki; Aoki, Isao; Iwanaga, Koichi* (Takeda Seiyaku K. K., Japan) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,124,617* [97,124,617] (Cl. C07D253/06), 13 May 1997, JP Appl. 95/220,894, 29 Aug 1995; (Japan).

3. *Mohan J.K.* // Indian J. Chem., Sect. B, – 1990, – 29B, – 645–647.

4. *Sztanke K., Tkaczynski T.* // Acta Pol. Pharm., – 1997, – 54, – 147–149.

5. *Takasugi Hisashi; Sakai, Hiroyoshi; Tanaka, Akito; Ishikawa, Takatoshi* (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) PCT Int. Appl. WO 92 02,513 (Cl. C07D253/065), 20 Feb 1992, GB Appl. 90/17,183, 06 Aug 1990.

6. *Torrens Jover, Antoni; Frigola Constansa, Jordi* // PCT Int. Appl. WO 97 20,827 (Cl. C07D253/06), 12 Jun 1997, FR Appl. 95/14,354, 5 Dec 1995.

7. *El-Gendy, Z; Abdel Rahman, R.M.* // Indian J. Heterocycl. Chem., – 1995, 4, – 293–296.

8. *Ковбаса П.М., Демченко А.М., Суховеев В.В., Смольський А.С.* // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 6 – С.63–68.

9. *Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М.* // Фармокология и токсикология. – 1978. – №4. – С.497–501.

10. *Тринус Ф.П., Мохарт Н.А., Клебанов Б.М.* Нестероидные противовоспалительные средства.– К.: Здоров'я, 1975. – С.239.

11. *Wood R.L.* Animal models in analgesic testing.// Analgesics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives / Eds: M.Kuhar, J.Pasternak. – NewYork: Raven Press, 1941. – Vol. 42. – P. 74.

Надійшла до редакції 24.12.2010.

А.М.Демченко, П.Н.Ковбаса, В.В.Суховеев, Т.А.Бухтиарова, О.Е.Ядловский

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ [1,3,4]ТИАДИАЗОЛО[2,3-с]
[1,2,4]ТРИАЗИНА

Ключевые слова: 4-амино-6-(трет-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-он; 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-он; анальгезирующая и противовоспалительная активность; α-хлорацетамиды; галогенкетоны; бензилгалогениды

Конденсацией 4-амино-6-(трет-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она с сероуглеродом получен 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-он. Взаимодействием последнего с алкилирующими реагентами синтезирован ряд производных, которые проявляют высокую анальгезирующую и противовоспалительную активность.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF DERIVATIVES OF [1,3,4] THIADIASOL [2,3-c] [1,2,4] TRIAZINE

Key words: 4-amino-6-(tert-butyl)-3-methylthio-4,5-dihydro-1,2,4-triazine-5-on, 7-sulfanyl-3-(tert-butyl)-4-H-[1,3,4]thiadiazol-[2,3-c][1,2,4] triazine-4-on; analgesic and anti-inflammatory activity; α -chloracetamids; haloketones; benzylhalogenides

S U M M A R Y

The 7-sulfanyl-3-(tert-butyl) - 4-N-[1,3,4] thiadiazolo-[2,3-c] [1,2,4]-triazine-4-on is obtained by condensation of 4-amino-6-(tert-butyl)-3-methylthio-4, 5-dihydro-1, 2,4-triazine-5-on with disulfide of carbon. Several derivatives which exhibit high analgesic and anti-inflammatory activity are synthesized by means of reactions of the latter with alkylating reagents.

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І РАЦІОНАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ДИТЯЧИХ ЕМУЛЬСІЙ

Ключові слова: екстемпоральні емульсії, емульгатор, молоко згущене, розшарування, стійкість, органолептичний контроль

Нині особливо гостро постає проблема екстемпорального виготовлення ліків для педіатричної практики, де необхідним є індивідуальний підхід з урахуванням віку, маси тіла, статі, соматотипу і супутніх захворювань дитини, зниження ризику виникнення алергійних реакцій [3, 8, 9]. Це можна забезпечити індивідуалізацією прописів, ліки за якими можуть виготовлятися виключно в аптеках. У складі екстемпоральних лікарських форм відсутні алергізуючі та токсичні допоміжні речовини (наповнювачі, коригенти запаху та смаку, пролонгатори, консерванти тощо) [1, 2].

Зважаючи на те, що рівень виробничої функції аптек є значно нижчим за потреби в дитячих ліках аптечного виробництва, які цілком задовольняють як сучасним вимогам фармації, так і прийнятним для педіатрії терапевтичним концепціям, поновлення асортименту та удосконалення технології дитячих екстемпоральних лікарських форм є актуальною проблемою сьогодення [7, 8].

На жаль, серед готових рідких лікарських форм для перорального застосування, зокрема педіатричних, майже не представлені емульсії [4].

Перспективність емульсійних лікарських форм зумовлено деякими перевагами: у складі емульсій можна поєднувати рідини, що не змішуються, маскувати неприємний смак, регулювати біодоступність лікарських речовин, усувати подразнювальну дію деяких речовин на слизові оболонки. Проте, як і для більшості гетерогенних лікарських форм, основною проблемою технології емульсій є необхідність їх стабілізації та трудомісткість процесу приготування [2, 10, 11].

Отже, метою роботи стало розв'язання основних проблем виготовлення дитячих фармацевтичних емульсій з урахуванням особливостей дитячого організму та для максимального задоволення потреб маленьких пацієнтів: підвищення фізичної стійкості та коригування запаху і смаку емульсій (підбір оптимальної допоміжної речовини), а також оптимізація технології (використання засобів малої механізації).

Усунути небажаний вплив на хворого можна за допомогою адекватного добору коригента, який крім оптимальних органолептичних властивостей має відповідати ряду вимог, таких як природність походження; відсутність мутагенності, токсичності, канцерогенності; запобігання зміні терапевтичної ефективності (відсутність впливу на всмоктування та інші параметри фармакокінетики) лікарського засобу; забезпечення фізичної, хімічної та мікробіологічної стабільності готового препарату.

Одним з емульгаторів природного походження, що широко використовують у технології екстемпоральних фармацевтичних емульсій, є сухе молоко, 1,0 г якого емульгує від 10,0 г до 20,0 г олії [10, 11]. Згідно з ДСТУ сухе молоко в кількості 29 % міститься в молоці згущеному, яке внаслідок цього має емульгуючі властивості [6]. Крім цього, згущене молоко має солодкий смак, приємний молочний запах, гарні фізичні властивості та здатне легко вивільняти діючі речовини, при цьому не подразнюючи слизові оболонки шлунково-кишкового тракту дитини. Також завдяки високому вмісту цукру (45 %) [6] згущене молоко впливає на реологічні властивості емульсій та забезпечує їх агрегативну стійкість (за рахунок значного підвищення в'язкості дисперсійного середовища) та запобігає мікробній контамінації під час зберігання завдяки консервуючим властивостям.

Одним з перспективних шляхів удосконалення технології емульсій є також застосування засобів малої механізації для забезпечення вищої дисперсності її складових компонентів.

Матеріали та методи дослідження

Таким чином, виготовлення експериментальних зразків емульсій здійснювали з використанням гомогенізатора електричного та вручну континентальним методом (за Бодриноном). Для приготування вручну було обрано саме цей метод, оскільки при використанні згущеного молока в якості емульгатора первинна емульсія утворюється без додавання води.

Для розробки оптимального складу емульсій (кількості використаного емульгатора) були використані різні кількості молока згущеного в розрахунку на 10,0 г олії соняшникової.

Так, було виготовлено 24 зразки емульсій за 12 прописами, склад яких наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Склад дослідних зразків емульсій

Склад №	Кількість олії, г	Кількість емульгатора - згущеного молока, г	Кількість води для розведення первинної емульсії, г
1	10.0	25,0	65.0
2	10.0	30.0	60.0
3	10.0	35.0	55.0
4	10.0	40.0	50.0
5	10.0	45.0	45.0
6	10.0	50.0	40.0
7	10.0	55.0	35.0
8	10.0	60.0	30.0
9	10.0	65.0	25.0
10	10.0	70.0	20.0
11	10.0	75.0	15.0
12	10.0	80.0	10.0

П р и м і т к а: усіх емульсій було приготовлено по 2 зразки (вручну та за допомогою гомогенізатора електричного).

Для приготування зразків емульсій було проведено контроль якості згідно з чинною НТД: органолептичний контроль, випробування на розшарування в центрифугі, термостійкість, агрегативну стійкість протягом усього терміну зберігання [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Органолептичний контроль було проведено шляхом визначення кольору, смаку, запаху та відсутності механічних домішок. Також було перевірено однорідність виготовлених зразків емульсій мікроскопуванням [5].

У результаті проведеного контролю було встановлено, що всі зразки емульсій мали задовільні органолептичні властивості. Однак, при вмісті згущеного молока в емульсії понад 65,0 г смак був занадто солодким (приторним), крім цього збільшення кількості емульгатора може призвести до обернення фаз виготовлених емульсій.

Дослідження однорідності свідчить, що застосування гомогенізатора веде до кращого диспергування складових частин лікарської форми.

Випробування на розшарування проводили методом центрифугування при швидкості 1500 об. / хв протягом 5 хв. Результати наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати контролю якості емульсій на розшарування при центрифугуванні

Метод приготування	Склад №											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Вручну	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
За допомогою гомогенізатора	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

П р и м і т к а:

«+» – задовільний результат контролю;

«-» – незадовільний результат контролю.

Як видно з таблиці, емульсії за складами № 1–3 не витримують випробування центрифугуванням. При додаванні емульгатора у кількості 40,0 г та 45,0 г (склади №4 та №5) при центрифугуванні не розшаровуються тільки емульсії, виготовлені з застосуванням гомогенізатора. Додавання 50,0 г згущеного молока і більше забезпечує стійкість усіх емульсій при центрифугуванні.

Термостійкість визначали при нагріванні емульсій на водяній бані при температурі 50 °С (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Результати контролю термостійкості емульсій

Метод приготування	Склад №											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Вручну	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
За допомогою гомогенізатора	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

П р и м і т к а: «+» – задовільний результат контролю;
«-» – незадовільний результат контролю.

Аналіз даних, наведених в табл. 3, свідчить про нетермостійкість усіх емульсій з кількістю емульгатора, меншою ніж 50,0 г на 10,0 г олії.

Для визначення агрегативної стійкості проводили спостереження неозброєним оком за всіма зразками емульсій на першу, другу та третю добу після виготовлення (протягом усього визначеного терміну зберігання). Дані спостереження наведено в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати визначення агрегативної стійкості емульсій

Метод приготування	Час спостереження	Склад №											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Вручну	1-ша доба	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2-га доба	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3-тя доба	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
За допомогою гомогенізатора	1-ша доба	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2-га доба	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3-тя доба	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

П р и м і т к а: «+» – задовільний результат контролю;
«-» – незадовільний результат контролю.

Агрегативну стійкість протягом усього терміну зберігання (3 доби) мали тільки емульсії з вмістом емульгатора понад 50,0 г. При додаванні менше ніж 35,0 г згущеного молока емульсії розшарувались менше ніж за 2 доби.

Проведений комплекс заходів з контролю якості досліджуваних складів емульсій дав змогу визначити оптимальний вміст складових компонентів лікарської форми, а також раціональну технологію її приготування.

В и с н о в к и

1. У результаті проведених досліджень з контролю якості експериментальних зразків емульсій було доведено, що згущене молоко є перспективною допоміжною речовиною в технології дитячих емульсій завдяки високій емульгуючій здатності та одночасному застосуванню як коригента смаку і консерванта.

2. Виготовлення емульсій за допомогою засобів малої механізації (гомогенізатора електричного) є більш швидким та менш трудомістким; забезпечує краще диспергування та органолептичні властивості лікарської форми.

3. Під час проведеного комплексу досліджень було встановлено, що оптимальною кількістю обраного емульгатора є 60,0 г на 10,0 г олії незалежно від способу приготування. Використання більших кількостей згущеного молока показало ідентичні результати. Вважаємо недоцільним збільшення кількості емульгатора, оскільки це призводить до підвищення вартості лікарської форми та погіршення смакових якостей.

4. Виготовлення екстемпоральних емульсій та пошук нових допоміжних речовин для них є перспективним напрямом фармації, оскільки дає можливість урахування особливостей конкретного організму з метою досягнення максимального терапевтичного ефекту та задоволення потреб пацієнта.

1. Pharmaceutical compounding and dispensing. *John F. Marriott*. – Pharmaceutical Press, 2006. – 277 p.

2. Pharmaceutical practice. *Arthur J. Winfield, R. Michael E. Richards*. – Elsevier Health Sciences, 2004. – 573 p.

3. *Антипкин Ю., Ципкун А., Шадрин О., Денисова М.* // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – №3. – С. 2–7.

4. *Власенко І.О., Коритнюк Р.С., Руденко В.В.* // Фармацевтичний журнал. – 2007. – №1. – С. 32–37.

5. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експериментальний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2008. – Допов. 2. – 620 с.

6. ДСТУ 4274:2003 Консерви молочні. Молоко незбиране згущене з цукром. Технічні умови. Введений в дію 01.01.2006 р.

7. *Москаленко В.М.* // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 5. – С. 38–39.

8. *Немятих О.Д., Кулдиркаєва К.В.* / Матеріали IV Регіональної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Основні напрямки розвитку фармацевтичної та медичної науки на сучасному етапі. Погляд в майбутнє». – Луганськ, 2008. – С. 23–25.

9. *Савченкова Л.В., Немятих О.Д.* // Клінічна фармація. – 2008. – №2. – С. 4–10.

10. *Краснюк И.И., Валево С.А., Михалова Г.В. и др.* Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: учеб. для студ. высш. учеб. заведений / Под ред. *И.И.Краснюка, Г.В.Михайловой*. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 592 с.

11. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / За ред. *І.М.Перцева*. Видання друге, перероблене та доповнене – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.

Надійшла до редакції 04.05.2011.

Е.В.Кривовяз, А.С.Голод

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ДЕТСКИХ ЭМУЛЬСИЙ

Ключевые слова: экстемпоральные эмульсии, эмульгатор, молоко стуженное, расслоение, устойчивость, органолептический контроль

Изучены органолептические свойства, расслоение при центрифугировании, термостойкость и агрегативная устойчивость экспериментальных образцов эмульсий. Установлены оптимальная концентрация эмульгатора и рациональная технология эмульсии.

RATIONALE OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF CHILDREN EMULSION

Key words: extemporal emulsion, emulsifier, thickened milk, stratification, stability, organoleptic control

SUMMARY

Organoleptic characteristics, stratification at centrifuging, thermal and aggregative stability of experimental samples of emulsion are studied. Optimal concentration of emulsifier and rational technology of emulsions are motivated.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Каунаський медичний університет

ЗАСТОСУВАННЯ ТВЕРДОФАЗНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ НА СОРБЕНТІ С18 ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПЛАЗМИ НА НАЯВНІСТЬ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Ключові слова: антидепресанти, твердофазна екстракція, високоефективна рідинна хроматографія

У практичній роботі хімікам-експертам дедалі частіше доводиться проводити судово-хімічну експертизу біологічного матеріалу, що містить кілька наркотичних, сильнодіючих чи психотропних лікарських засобів, у тому числі й антидепресантів [7, 8, 14, 17]. Важкість аналізу таких зразків біологічного матеріалу полягає в тому, що досліджувані проби є багатокомпонентними системами, потребують препаративного розділення, містять велику кількість домішок та баластних речовин, які не вдається усунути з використанням екстракційних методів очищення, токсичні високоактивні сполуки у досліджуваних пробах містяться в низьких концентраціях, а предмети-носії часто містять слідові кількості речовин.

Ще дотепер у судово-хімічних лабораторіях під час проведення систематичного токсикологічного аналізу перевага надається рідинній екстракції, як найбільш універсальному методу ізолювання, очищення та концентрування, а класичні схеми хіміко-токсикологічного аналізу передбачають окреме ізолювання і аналіз сполук кислотного та основного характеру, оскільки вони характеризуються різними кислотно-основними властивостями й екстрагуються із біологічних рідин при різних значеннях рН [6, 9, 19, 20]. Проте при цьому доводиться аналізувати щонайменше по два зразки однієї і тієї самої біологічної рідини, а іноді по три та більше. Враховуючи завантаженість судово-хімічних відділів бюро судово-медичної експертизи та нестачу обладнання в них, аналізування великої кількості зразків однієї і тієї самої біологічної рідини є дорогим та неефективним, а втрати токсичних речовин на етапах ізолювання та екстракційного очищення утруднюють подальшу їх ідентифікацію та кількісне визначення.

Останнім часом на стадії підготовки проби біологічного матеріалу для аналізу дедалі ширше застосовують метод твердофазної екстракції (ТФЕ), який дає можливість проводити одночасне розділення, виділення, очищення та концентрування різних сполук з високою швидкістю та ефективністю [15, 16].

Мета роботи полягала у порівнянні ефективності очищення антидепресантів, введених у плазму крові, із використанням двох типів патронів для методу ТФЕ на сорбенті С18, вивченні впливу природи елюенту на ступінь вивільнення антидепресантів та розробці умов виявлення та визначення очищених сполук у суміші із використанням методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

У роботі застосовували методику втримувальної твердофазної екстракції, суть якої полягає в тому, що досліджувані сполуки та білкові компоненти плазми затримуються на сорбенті при пропусканні проби через картридж для ТФЕ. Домішки, що реагують із сорбентом, усувають, пропускаючи через картридж слабкий елюент. Потім за допомогою сильного елюенту, який вноситься невеликими порціями, досліджувана речовина також вимивається із сорбенту. Таким чином, речовини очищуються і концентруються в невеликому об'ємі елюенту, а проба стає готовою для подальшого якісного та кількісного аналізу методом ВЕРХ чи іншим фізико-хімічним методом аналізу [1, 2, 3, 5].

У твердофазній екстракції розрізняють три основні механізми процесів розділення: обернено-фазовий, нормальний фазовий та іонного обміну. В даній роботі ми використали обернено-фазовий режим розділення на сорбенті С18.

Методи та матеріали. Для проведення методу ТФЕ використовували «Oasis HLB

Extraction Cartridge», 30 mg та «Supelko Discovery Reversed-Phase SPE Products», 500 mg/ml (DSC18).

Для семи антидепресантів визначали ефективність очищення від білкових та мінеральних компонентів плазми крові та ступінь їх вилучення з неї методом ТФЕ. Для дослідження були взяті антидепресанти різних класів: сертралін, флувоксамін, пароксетин (інгібітори зворотного захоплення серотоніну), венлафаксин (інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну), докsepін (неселективний інгібітор зворотного нейронального захоплення моноамінів та норадреналіну), сероквель (атиповий нейролептик, антагоніст допамін- і серотонін-рецепторів) та буспірон (анксиолітичний засіб). Отруєння цими препаратами є досить частими, причому їх діагностика утруднена через відсутність уніфікованої методики виділення та очищення [4, 10–13, 18].

Контроль якості очищення досліджуваних препаратів від компонентів плазми та визначення ефективності їх вилучення із зразків біологічних проб проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Експериментальні дослідження проводили на хроматографі «Waters 2690 Separation module», система обробки даних – «Empover Pro», колонка «Silica type ACE 5 C18», завдовжки 25 см та внутрішнім діаметром 4,6 мм, температура колонки – 25°C, детектор діодно-матричний, об'єм введених проб – 10 мкл. Рухома фаза: *розчин А* – вода, підкислена 0,05% трифторацетатною кислотою, *розчин Б* – ацетонітрил, швидкість рухомої фази – 1 мл/хв (градієнтний режим). Співвідношення між розчинами А та Б становило: 95:5 (протягом перших 19 хв); 45:55 (протягом 20-ї хвилини), 10:90 (протягом 21–25 хв), і 95:5 (з 26-ї по 30-ту хвилину).

При розробці умов ідентифікації досліджуваної групи антидепресантів у суміші методом високоефективної рідинної хроматографії застосовували їх стандартні зразки, з яких готували етанольні розчини, що містили в перерахунку на основу по 100 мкг/мл флувоксаміну, сероквелью та докsepіну, по 120 мкг/мл сертраліну та пароксетину, по 160 мкг/мл буспірону та по 180 мкг/мл венлафаксину. Із цих розчинів готували серію розведень кожного із препаратів.

Також готували етанольний розчин суміші цих препаратів, для чого змішували по 0,8 мл розчинів сертраліну (120 мкг/мл), флувоксаміну (100 мкг/мл), сероквелью (100 мкг/мл), пароксетину (120 мкг/мл), докsepіну (100 мкг/мл) і по 0,4 мл венлафаксину (180 мкг/мл) та буспірону (160 мкг/мл). Об'єм цієї суміші доводили етанолом до 10 см³.

Спочатку ми розробили оптимальні умови виявлення кожного із антидепресантів в етанольному розчині методом ВЕРХ, встановили ефективність роздільної здатності колонки залежно від довжини хвилі детектування, яке проводили при 210 нм, 220 нм та 230 нм, а також вивчили вплив складу елюенту (мобільної фази) на ефективність розділення. Встановили межі виявлення та кількісного визначення кожного із антидепресантів у розчинах методом ВЕРХ.

Дослідження ефективності очищення та вилучення антидепресантів із плазми методом ТФЕ проводили на картриджах «Supelko» та «Oasis». Для цього готували модельні суміші плазми із досліджуваними антидепресантами: у флакони вносили по 1 мл етанольних розчинів антидепресантів, отриманих шляхом розведення стандартних розчинів етанолом у співвідношенні 1:10, розчинник випаровували досуха в потоці азоту і в кожену пробу вносили по 0,1 мл 5 % розчину ацетатної кислоти. Проби поміщали в ультразвуковий екстрактор і витримували протягом 4–5 хв. Потім у кожний флакон відміряли по 2 мл плазми. Всі проби термостатували протягом 1 год при температурі 37°C. Аналогічно готували проби плазми, що містила суміш досліджуваних антидепресантів.

Картриджі для твердофазної екстракції («Oasis» та «Supelko») кондиціонували 2 мл метанолу та 1 мл води. Після чого через картриджі пропускали по 1 мл плазми крові, по 1 мл плазми з відповідним антидепресантом, а також по 1 мл плазми із сумішшю антидепресантів. Сорбенти промивали 2 мл розчину ацетатної кислоти (рН 2,98) і вимивали досліджувані компоненти 2 мл метанолу (у разі картриджів «Oasis») та 4 мл метанолу (при використанні картриджів «Supelko»). Метанольні елюати випаровували досуха в потоці азоту, сухі залишки розчиняли в 100 мкл етанолу і використовували для дослідження методом ВЕРХ.

Результати та їх обговорення

При вивченні впливу умов розділення суміші, що містила сім антидепресантів, методом ВЕРХ встановлено, що найкраща роздільна здатність колонки ACE 5 C18 спостерігається при довжині хвилі 230 нм та градієнтному режимі подачі рухомої фази. Характер хроматограми

наведено на рис. 1, а основні параметри роздільної здатності колонки, межі виявлення та кількісного визначення – в табл. 1.

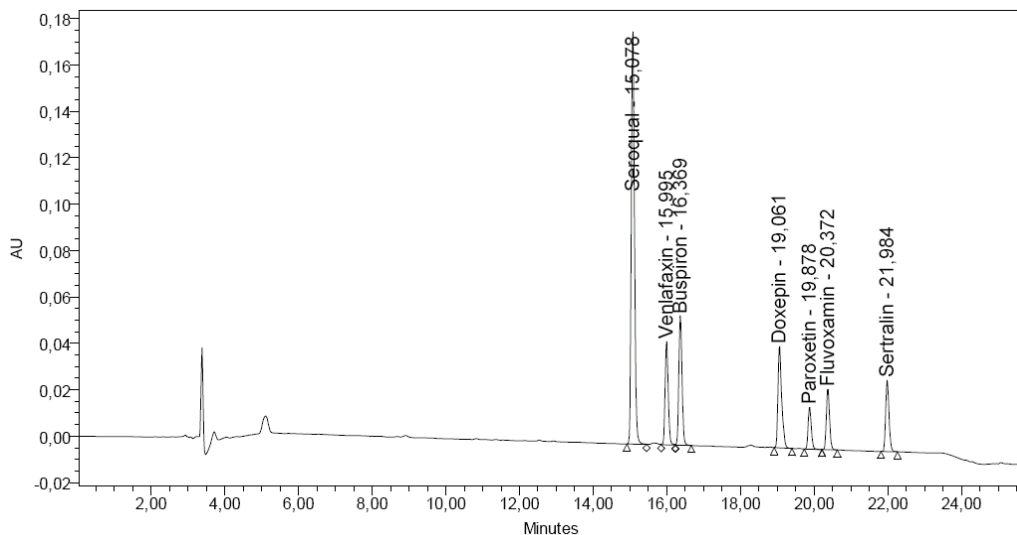


Рис.1. Хроматограма суміші семи антидепресантів (метод ВЕРХ)

Т а б л и ц я 1

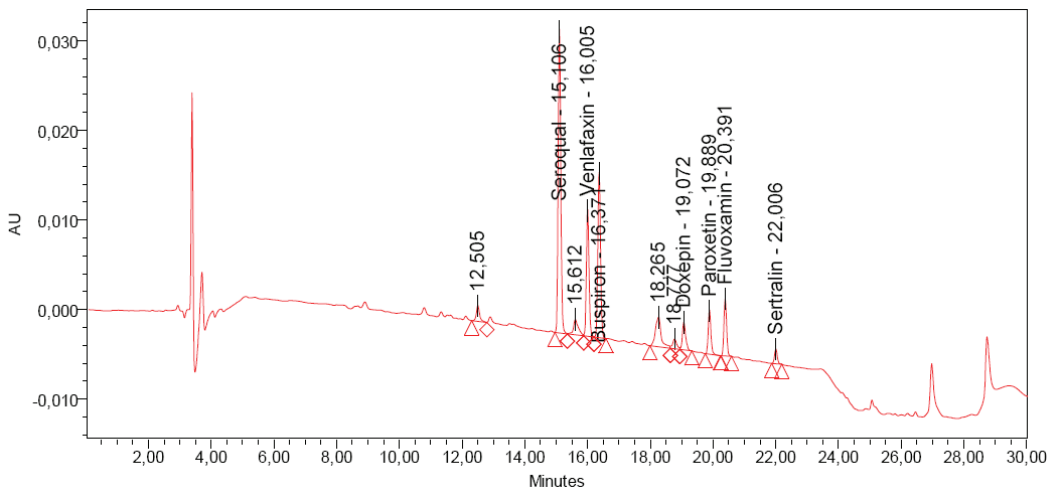
Показники роздільної здатності колонки та межі виявлення і кількісного визначення антидепресантів методом ВЕРХ

Препарат	Час втримування, хв	Коефіцієнт			Межа виявлення, мкг/мл	Межі визначення, мкг /мл
		розділення, Rs	симетрії	ємності, k'		
Сероквель	15,078 ±0,029		1,147	4,026	0,02	0,03 –5,00
Венлафаксин	15,995 ±0,011	5,89	1,124	4,332	0,12	0,20 –15,00
Буспірон	16,369 ± 0,009	2,39	1,109	4,456	0,07	0,12 –12,00
Доксепін	19,061 ±0,012	16,13	1,389	5,353	0,04	0,07 –10,00
Пароксетин	19,878 ±0,013	4,9	1,171	5,626	0,18	0,30 –16,00
Флувоксамін	20,372 ±0,019	3,11	1,161	5,790	0,05	0,08 –10,00
Сертралін	21,984 ±0,022	9,88	1,184	6,328	0,25	0,40– 17,00

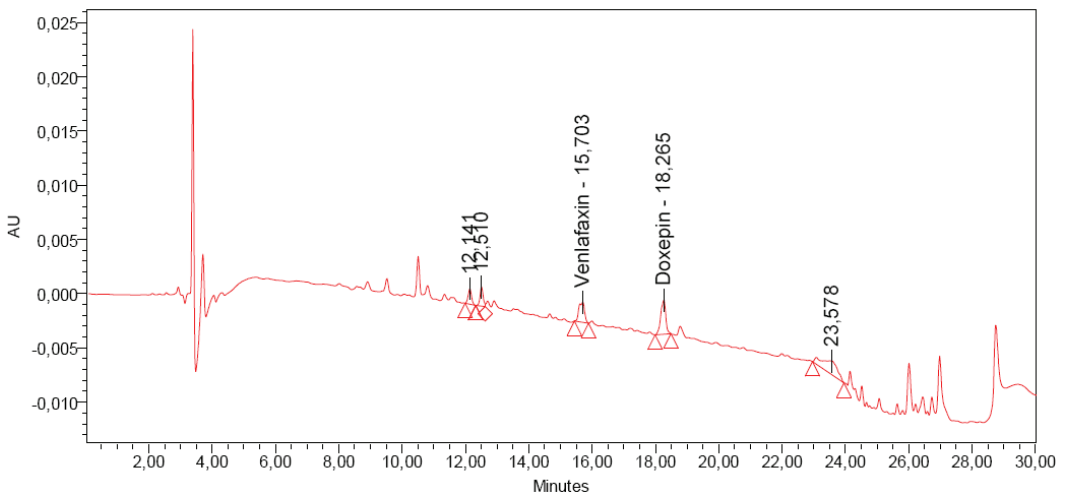
При виділенні антидепресантів методом ТФЕ із плазми встановлено, що оптимальні результати отримані на картриджах «Oasis». Компоненти плазми, які потрапляють у пробу при елююванні метанолом, не заважають виявленню та кількісному визначенню досліджуваних сполук методом ВЕРХ.

При застосуванні для методу ТФЕ картриджів «Supelko» із плазми можна лише елюювати венлафаксин та доксепін, інші ж з досліджуваних компонентів суміші (сероквель, пароксетин, буспірон, флувоксамін та сертралін) втримуються сорбентом.

Характер хроматограм антидепресантів, очищених та виділених із плазми з використанням картриджів «Oasis» та «Supelko», наведено на рис. 2 (а і б), а результати виділення представлені в табл. 2.



(a)



(б)

Рис.2. Хроматограма суміші антидепресантів, виділених з плазми:

а) після очищення на картриджах «Oasis»; б) після очищення на картриджах «Supelko»

Т а б л и ц я 2

Залежність ступеня виділення антидепресантів із плазми від типу сорбенту для методу ТФЕ

Препарат	Внесено препарату (мкг) з розрахунку на 1 мл плазми	Ступінь виділення (%) на картриджах «Oasis», (n = 6)	Ступінь виділення (%) на картриджі «Supelko», (n=6)
Сероквель	4,8	98,2 ± 2,8	–
Венлафаксин	4,0	97,7 ± 1,7	83,4 ± 2,6
Буспірон	3,6	98,4 ± 2,9	–
Доксепін	4,0	93,6 ± 2,2	87,5 ± 3,4
Пароксетин	4,8	94,4 ± 3,3	–
Флувоксамін	3,2	98,9 ± 1,2	–
Сертралін	4,0	92,2 ± 4,3	–

Причому, як видно із результатів, наведених в табл. 2, ступінь виділення венлафаксину та сертраліну на картриджах «Supelko» нижча у порівнянні із результатами, одержаними на картриджах «Oasis».

В и с н о в к и

1. Розроблено оптимальні умови виявлення бупіпрону, венлафаксину, докsepіну, пароксетину, сероквелю, сертраліну та флувоксаміну, виділених із плазми, методом ВЕРХ на колонці ACE5 C18 при 230 нм та градієнтному режимі подачі рухомої фази.

2. Досліджено ефективність очищення семи антидепресантів від білкових та мінеральних компонентів плазми на двох типах картриджів, що містили однорідний сорбент C18, методом ТФЕ.

3. Встановлено, що на картриджах «Oasis» досягається практично повне очищення бупіпрону, венлафаксину, докsepіну, пароксетину, сероквелю, сертраліну та флувоксаміну від компонентів плазми і при цьому ступінь виділення всіх антидепресантів є вищим за 90 %.

4. Картриджі «Supelko» можна використовувати для очищення венлафаксину та пароксетину, а бупіпрон, докsepін, сероквель, сертралін та флувоксамін не елюються метанолом із даного сорбенту.

1. *Bhatt M., Shah S. Shivprakash* //Biomed. Chromatogr. – 2010. – Vol.24, N 2. – P. 209–215.

2. *Chaves A.R., Chiericato Júnior G., Queiroz M.E.* // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2009. – Vol. 877, N 7. – P.587–593.

3. *Chaves A.R., Leandro F.Z., Carris J.A. et al.* // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2010. – Vol. 878, N 23. – P. 2123–2129.

4. *Daniel W.A.* // Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry. –2003. – Vol .27, N 1. –P.65–73.

5. *Demeestere K., Petrović M., Gros M. et al.* // Anal. Bioanal. Chem. –2010. – Vol. 396, N 2. – P.825–837.

6. *Drummer O.H.* //Anal. Bioanal. Chem. – 2007. – Vol.388, N 7. – P. 1495–1503.

7. *Drummer O.H., Forrest A.R., Goldberger B. et al* //BMJ. –2004–Vol.329, N7467 – P. 636–637.

8. *Drummer O.H., Gerostamoulos J.* // Ther. Drug. Monit. – 2002. – Vol.24, N2. – P. 199–209.

9. *Kennedy M.C.* // Intern. Med. J. – 2010. – Vol.40, N 3. – P.183–187.

10. *Klys M., Kowalski P., Rojek S. et al.* // Forensic Sci. Int. – 2009. –Vol.184, N1-3. – P.16–20.

11. *Kunsmann G.W., Rodriguez R., Rodriguez P.* // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 1999. – Vol. 20, N 1. – P. 78–83.

12. *Martínez M.A., Ballesteros S., Sánchez de la Torre C. et al.* //J. Anal. Toxicol. – 2005. – Vol.29, N4. – P.262–268.

13. *Musshoff F., Banaschak S., Madea B.* //Arch. Kriminol. – 2002. – Vol. 210, N 1-2. – P. 51–56.

14. *Parker D.R., Mc Intyre I.M.* // J. Anal. Toxicol. – 2005. – Vol. 29, N 5. – P.407–412.

15. *Pragst F.* // Anal. Bioanal. Chem. – 2007. – Vol.388, N 7. – P. 1393–1414.

16. *Risticvic S., Niri V.H., Vuckovic D. et al.* //Anal. Bioanal. Chem. – 2009. –Vol. 393, N 3. – P. 781–795.

17. *Rodda K.E., Drummer O.H.* // Forensic Sci. Int. – 2006. – Vol.164, N2-3. – P. 235–239.

18. *Roman M., Kronstrand R., Lindstedt D. et al.* // J. Anal. Toxicol. –2008. –Vol. 32, N 2. – P.147–155.

19. *Samyn N., Laloup M., De Boeck G.* // Anal. Bioanal. Chem. –2007. – Vol.388, N 7. – P.1437–1453.

20. *Wille S.M., De Letter E.A., Piette M.H. et al.* // Int. J. Legal. Med. –2009. – Vol. 123. – N 6. – P. 451–458.

Надійшла до редакції 15.04.2011.

И.И.Галькевич, Л.П. Иванаускас, А.Л.Гуль

ПРИМЕНЕНИЕ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ НА СОРБЕНТЕ C18 ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПЛАЗМЫ НА НАЛИЧИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Ключевые слова: антидепрессанты, твердофазная экстракция, высокоэффективная жидкостная хроматография

Изучена эффективность очистки бупирона, венлафаксина, докsepина, пароксетина, сероквеля, сертраліна и флувоксаміна от компонентов плазмы методом твердофазной экстракции на сорбенте «Oasis» и «Supelko». Исследуемые вещества хорошо очищаются от белковых и других веществ плазмы на картриджах «Oasis». Картриджи «Supelko» можно ис-

пользовать только для очистки и концентрирования венлафаксина и пароксетина.

Разработаны оптимальные условия обнаружения бупирона, венлафаксина, доксемина, пароксетина, сероквеля, сертралина и флувоксамина, выделенных из плазмы, методом ВЭЖХ на колонке ACE 5 C18 (детектирование при 230 нм и градиентном режиме жидкой фазы).

I.J. Halkevych, L. P.Ivanauskas, A.L. Gyll

DETERMINATION OF SOLID-PHASE EXTRACTION ON SORBENTS C18 FOR SCREENING ANTIDEPRESSANTS IN HUMAN PLASMA

Key words: antidepressants, solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography

S U M M A R Y

The effectivity of bupirone, venlafaxine, doxepine, paroxetine, seroquale, sertraline and fluvoxamine purification from plasma isolated with solid phase extraction on sorbents Oasis and Supelko was established. Investigated substances from peptides and other compounds are purified on Oasis cartridges well. The Supelko cartridges may be used for venlafaxine and paroxetine purification and concentrating only.

Optimal conditions of detection of bupirone, venlafaxine, doxepine, paroxetine, seroquale, sertraline and fluvoxamine HPLC on ACE5 C18 column (detection at 230 nm and gradient liquid phase) isolated from plasma is carried out.

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: протівірусна активність, похідні 1,2,4-тріазолу

Прогресивний розвиток сучасної медицини та фармації потребує впровадження в практику нових малотоксичних та високоактивних у фармакологічному відношенні лікарських препаратів [1–4, 6]. Значне поширення вірусних захворювань, таких як ВІЛ, гепатит, ГРВІ, грип, велика частина яких схильна до швидкої мутації, зумовлює актуальність питання щодо цілеспрямованого пошуку нових безпечних протівірусних субстанцій широкого спектра дії та створення на їх основі ефективного арсеналу ліків для боротьби з вірусною агресією [2, 4, 11, 12].

Метою наших досліджень було узагальнення відомого та доступного літературного матеріалу щодо вивчення протівірусної активності відомих лікарських засобів та нових субстанцій на основі ядра 1,2,4-тріазолу.

Результати дослідження та їх обговорення

На вірусні захворювання припадає більша частина інфекційної патології людей [10]. Проте кількість засобів етіотропного лікування при захворюваннях, викликаних вірусами, дуже обмежена, порівняно з арсеналом препаратів для лікування при інших інфекційних захворюваннях. Це зумовлено труднощами у створенні протівірусних засобів. Основним є те, що репродукція вірусів тісно пов'язана з процесами синтезу в клітинах, а також те, що реплікація окремих груп вірусів має свої особливості. Вивчення біології вірусів дало змогу з'ясувати етапи їх розвитку, на які можуть діяти протівірусні засоби:

- а) адсорбція вірусів на клітинах;
- б) проникнення вірусів або їхніх нуклеопротеїдів у клітину;
- в) вивільнення вірусного генома (депротеїнізація);
- г) синтез «ранніх» вірусних білків;
- д) синтез вірусних ферментів, нуклеїнових кислот і структурних білків;
- є) складання і дозрівання віріону.

За механізмом дії розрізняють препарати, які пригнічують:

- 1) адсорбцію вірусу на клітині та (або) проникнення його всередину клітини (імуноглобулін);
- 2) вивільнення вірусного генома (мідантан, ремантадин);
- 3) синтез «ранніх» вірусних білків — ферментів (гуанідин);
- 4) синтез нуклеїнових кислот (зидовудин, ацикловір, ідоксуридин, рибавірин, відарабін та інші аналоги нуклеозидів; оксолін);
- 5) синтез «пізніх» вірусних білків (сак-вінавір);
- 6) «збирання» віріонів (метисазон);
- 7) препарати широкого спектра дії — інтерферони (лаферон, реаферон, інпарон-А, бетаферон та ін.).

За призначенням при певних захворюваннях:

1. Препарати, які призначають хворим на грип (мідантан, ремантадин, інтерферон, оксолін та ін.).
2. Препарати, що застосовують при герпетичних інфекціях (ацикловір, ідоксуридин).
3. Препарати, які призначають хворим на СНІД (азидотимідин, дицезокситимідин та ін.).

Вивчення молекулярних механізмів реплікаційного циклу вірусів дало змогу виявити процеси синтезу, які є специфічними для вірусів, процес утворення, наприклад, вірусних ДНК- та РНК-залежних РНК-полімераз, РНК-залежної ДНК-полімерази (зворотна транскриптаза, ревертаза). Останніх двох ферментів у людини не виявлено. Крім того, встановлено, що спорідненість аналогічних ферментів вірусів та клітин до деяких сполук істотно відрізняється, що дає можливість вибірково блокувати вірусні ферменти.

Найбільше протівірусних речовин виявлено серед аналогів нуклеозидів. Деякі з них є високоефективними і мають досить широкий спектр дії. В інфікованих клітинах вони під впливом вірусних ферментів перетворюються на метаболіти, які блокують реплікацію вірусів. Інгібітори реплікації вірусів виявлено серед інших хімічних сполук. Механізм дії деяких

з них достатньо не з'ясовано. Протівірусні засоби можуть діяти також на віруси, розташовані поза клітиною (прямі вірулоциди). Поза клітинами віруси перебувають дуже обмежений час і на цій стадії вони дуже чутливі до хімічних сполук.

Для профілактики і лікування при вірусних інфекціях застосовують також інтерферон, утворення якого клітинами є природним механізмом захисту організму проти вірусів. Використовуються речовини, які здатні викликати синтез інтерферону в клітинах.

Отже, протівірусні засоби можна поділити на такі групи:

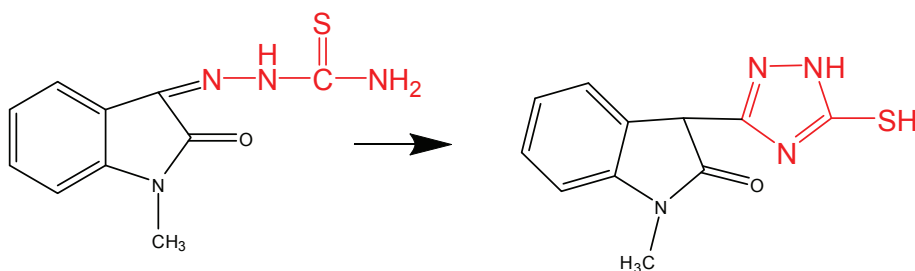
- а) аналоги нуклеозидів та сполуки іншої структури, які блокують реплікацію вірусів;
- б) прямі вірулоциди;
- в) інтерферон та його індуктори.

Серед аналогів нуклеозидів в клініці першим було застосовано ідоксуридин (5-йод-2"-дезоксуридин). Активним є його 5"-монофосфат. Вибірковість дії ідоксуридину низька, він порушує синтез клітинних ДНК і тому використовується лише місцево, головним чином при герпетичному кератиті (ефективніший при поверхневій формі). Подібну дію має утрифлуридин. Одним з найперспективніших серед аналогів нуклеозидів є ацикловір (9-гідрокси-етоксиметилгуанін).

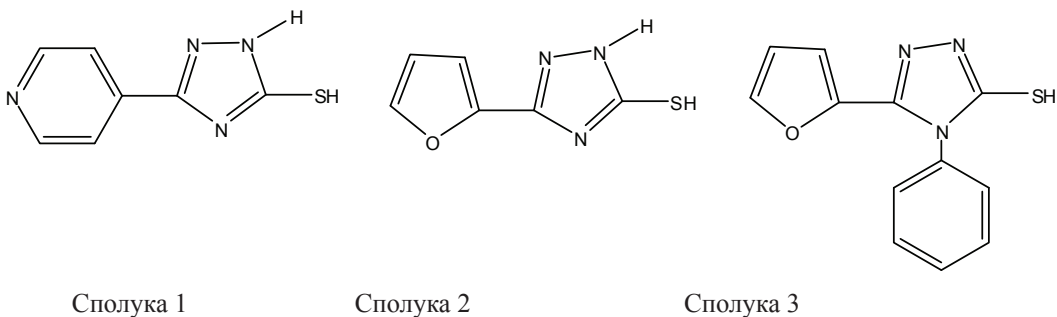
Група протівірусних ліків на основі ядра 1,2,4-тріазолу досить широка. Встановлено, що відомий лікарський препарат тіотріазолін, який є S-похідним 1,2,4-тріазолу, сприяє поліпшенню клінічної картини хворих на гепатит В та С [1]. Протівірусна активність цього препарату пов'язана в першу чергу з його імуномодельючими властивостями. Метисазон (кемовіран; марборан; вірузон його синоніми) виявляє протівірусну активність відносно вірусів віспяної групи [14]. З хімічної точки зору він являє собою тіосемікарбазон N-метилізатину. Встановлено, що сам метисазон антивірусної активності не має. В організмі ця сполука перетворюється на похідне 1,2,4-тріазолу, який і виявляє виражену протівірусну активність (схема 1). Метисазон як препарат має такі недоліки: фіолетове забарвлення, не розчинний у воді, токсичний.

С х е м а 1

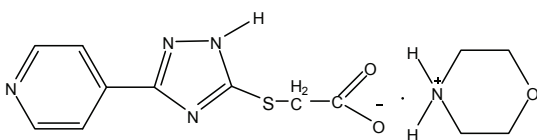
Перетворення метисазону в організмі



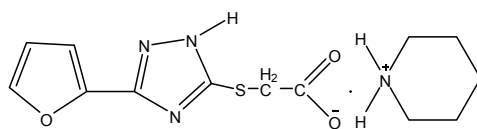
При конструюванні препаратів з протівірусною активністю нового покоління [7-10] необхідно було усунути ці недоліки. Проблему було розв'язано таким чином. За вихідні речовини були взяті похідні 1,2,4-тріазолу, які містять у своєму складі гетероциклічні замісники (сполука 1, сполука 2, сполука 3) з атомом нітрогену (піридин) та кисню (фуран), а також атом сульфуру:



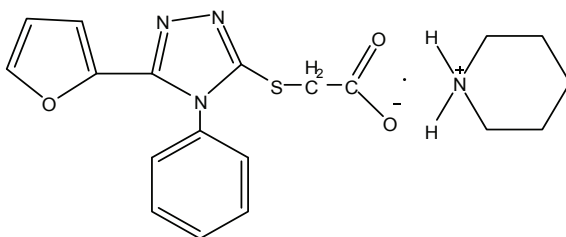
Однак ці речовини також важко розчинні у воді, але менш токсичні. Для остаточного розв'язання проблеми було створено сполуки катіонно-аніонної дії (сполука 4, сполука 5, сполука 6), які дуже легко розчинні у воді, практично не токсичні та в кілька разів активніші за метисазон:



Сполука 4



Сполука 5



Сполука 6

Встановлено [8, 9], що сполука 5 (піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат) найефективніше пригнічує репродукцію вірусу при застосуванні одночасно з інфікуванням клітинних моношарів вірусом, коли сполука наявна в середовищі культивування впродовж 72 год. При цьому інфекційна активність вірусу, в порівнянні з контролем, зменшувалась більше ніж на 6,5 lg ТЦД50/мл. Одночас сполука порівняння тіотріазолін при аналогічному режимі застосування пригнічувала репродукцію вірусу більше ніж на 3,5 lg ТЦД50/мл, (різниця між ними перевищує 2,5 lg), що свідчить про більшу противірусну дію сполуки 5 у порівнянні з тіотріазоліном при описаному режимі застосування. При внесенні піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (сполука 5) у середовище культивування через 2 год після адсорбції вірусу на весь період його репродукції, найбільша противірусна активність спостерігалась через 120 год після інфікування, при цьому інфекційна активність зменшувалась більше ніж на 4,75 lg ТЦД50/мл, а сполука порівняння тіотріазолін пригнічувала вірус більше ніж на 2,0 lg ТЦД50/мл, (різниця між ними перевищує 2,5 lg), що свідчить про більшу противірусну дію піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (сполука 5) в порівнянні з тіотріазоліном при описаному режимі застосування.

Результати проведених досліджень [7, 10] з використанням сполук 4 та 6 свідчать про зменшення інтенсивності прояву патологічних змін у інфікованих курячих зародків вакцинними штамами вірусів. Отже, субстанції сполук 4 та 6, починаючи з 0,01% концентрації, пригнічують прояв ознак, індукованих вірусами. Так, при одночасному введенні вірусу з піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатом (сполука 6) та (морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (сполука 4) у 0,01, 0,02 % концентрації, зменшується відсоток таких змін, як гіперемія, потовщення ХАО (хоріоналантаноїдна оболонка), крововиливи на голові зародка, відставання в рості та розвитку, глинистості печінки. Ембріони не анемічні. Але спостерігається поява уремічних солей та збільшення нирок у курячих зародках.

Таким чином, використання сполук 4 та 6 (морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату та піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату) відповідно виявило зниження біологічної активності досліджуваних вірусів, що позначилось на інтенсивності прояву патологоанатомічних ознак під впливом вірусів.

Широко відомий лікарський препарат рибавірин – це синтетичний аналог нуклеозиду, який *in vitro* активний відносно деяких РНК і ДНК вірусів. Механізм, за яким рибавірин у комбінації з α -інтерфероном чинить дію проти HCV (вірус гепатиту С), невідомий. Монотерапія рибавірином не впливає на елімінацію вірусу гепатиту (HCV-РНК) або на поліпшення гістології печінки з 6 до 12 місяців лікування та протягом 6 наступних місяців спостереження. Клінічні вивчення показали, що рибавірин у комбінованій терапії з α -інтерфероном ефективний у лікуванні хворих на хронічний гепатит С, включаючи хворих з цирозом печінки в стадії компенсації. Комбінацією рибавірину та кетаміну, мідазоламу або амандадину отримують препарати, які використовують для лікування сказу.

Рибавірин синтезують з природної D-рібози, блокуючи 2', 3' і 5' гідроксильні групи бензильними групами. Далі отримують похідне 1'-ОН. Атака на атом карбону здійснюється 1' похідним 1,2,4-тріазол-3-карбоксиметилловим естером, при цьому 1' атом нітрогену тріазолу приєднується до 1' карбону рибози у вигляді 1- β -D-ізомерної форми. Останнє перетворюють в карбоксамід та отримують рибавірин.

Літературні дані [12] свідчать про вивчення реакції каталітичного адамантилювання кар-

бонілохідних 1,2,4-тріазолів, впливу на напрям реакції тіонної групи та проведення порівняння адамантилювання 1,2,4-тріазол-3-тіонів і тетразолтіонів. Встановлено, що галоген-, гідрокси- та меркаптопохідні амідів, які містять ядро адамантану, виявляють протівірусну активність [12].

Для отримання нанокомпозитів срібла використовували хімічний спосіб відновлення нітрату срібла натрію боргідридом (або глюкозою) у водному розчині за наявності полі-1-вініл-1,2,4-тріазолу [5]. Залежно від співвідношення солі срібла, відновника і полімерного стабілізатора отримані нові водорозчинні нанокомпозитні матеріали з вмістом срібла 2,7, 5,0 та 7,8 %.

Встановлено [5], що синтезовані нанокомпозити з наночастинками срібла, які стабілізовані полі-1-вініл-1,2,4-тріазолом, виявляють антимікробний та протівірусний ефект, який зростає із збільшенням вмісту срібла. Більш високу антимікробну та протівірусну активність має нанокомпозит (7,8 % Ag). Крім того, водні розчини цього композиту активні щодо грам-негативних музейних і шпитальних штамів мікроорганізмів.

В и с н о в к и

Проведено узагальнення доступного літературного матеріалу щодо вивчення протівірусної активності препаратів та нових субстанцій на основі 1,2,4-тріазолу.

1. Дрогозов С.М., Бородин Т.В., Деримедведь Л.В., Журавель Е.В. // Провизор. – 1998. – № 18 (інтернет-версія).

2. Карпенко А.С., Шибинская М.О., Ляхов С.А., Жолобак Н.М., Олевинская З.М., Литвинова Л.А., Спивак Н.Я., Андронати С.А. // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т.40, №11. – С. 15–22.

3. Клен Е.Э., Багаутдинова Л.Ф., Набиева Г.И. Синтез илиденпроизводных 2-(3-бром-1,2,4-триазолил-5)уксусных кислот, содержащих титановый и титандиоксидный циклы / Медицинская наука - 2006: матер. 5-й юбил. Республиканской конф. молодых ученых РБ, посв. Году Благоустройства, Дню Медицинского работника. – Уфа, 2006. – С. 69–70.

4. Литвинова Л.А., Андронати С.А., Головенко Н.Я. // Журн. Акад. мед. наук Украины. – 1999. – Т.5, №1. – С. 53–66.

5. Мясина Г.Ф., Коржова С.А., Ермакова Т.Г., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Нанокомпозиты серебра и поли-1-винил-1,2,4-триазола. // Докл. АН. – 2008. – Т. 420. № 3. – С. 344–345.

6. Набиева Г.И., Рассказова А.П., Багаутдинова Л.Ф. / Вопросы теоретической и практической медицины: матер. 71-й Республиканской итог. науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междун. участием. – Уфа, 2006. – С. 450–451.

7. Пат. 36330 Україна, С07D 249/00 А61К 31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що виявляють протівірусну активність по відношенню до вірусів курячих ембріонів/ Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г., Каплаушенко Т.М., Гоцуля Т.С., Пархоменко Л.І., Іздебський В.Й., Ільїна О.В., Аль Равашдех Мустафа, Погорлюк А.Ю. Заявл. 22.04.2008; Опубл. 27.10.2008, Бюл. №20.

8. Пат. 18863 Україна, С07D 249/08 А61К 31/41. Піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, який проявляє протівірусну активність / Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко Т.О., Дзюблик І.В., Трохименко О.П. Заявл. 13.06.2006; Опубл. 15.11.2006, Бюл. №11.

9. Парченко В.В., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Панасенко Т.В. // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 79–85.

10. Парченко В.В., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Іздебський В.Й., Ільїна О.В., Погорлюк А.Ю. // Запорож. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 97–98.

11. Співак М.Я., Андронати С.А., Ляхов С.А., Карпов О.В., Жолобак Н.М., Литвинова Л.О., Шай Д.Р. // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2007. – Т. 5, Вип 1 (17). – С. 4–20.

12. Сараєв В.В., Амандурдыева А.Д., Голод Е.Л., Зарубаєв В.В., Алфимов П.М., Гусева В.М., Калинина И.А. Особенности алкилирования 1,2,4-триазолов 1-адамантанолом Тез. докл. Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», 1–4 июня 2004. г. Самара. 2004. 42–43.

13. <http://www.readbookz.com/books/194.html>

14. <http://lekarstvennik.ru/spravochnik-lekarstv/metisazon>

Надійшла до редакції 12.04.2011.

В.В.Парченко

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Ключевые слова: противовирусная активность, производные 1,2,4-триазола

Проведено изучение и систематизирован доступный литературный материал, касающийся противовирусной активности препаратов и новых субстанций на основе 1,2,4-триазола.

V.V.Parchenko

ANTIVIRAL ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLU

Key words: antiviral activity, 1,2,4-triazolu

SUMMARY

The study and systematization of literary material available on the antiviral activity of new drugs and substances based on 1,2,4-triazolu.

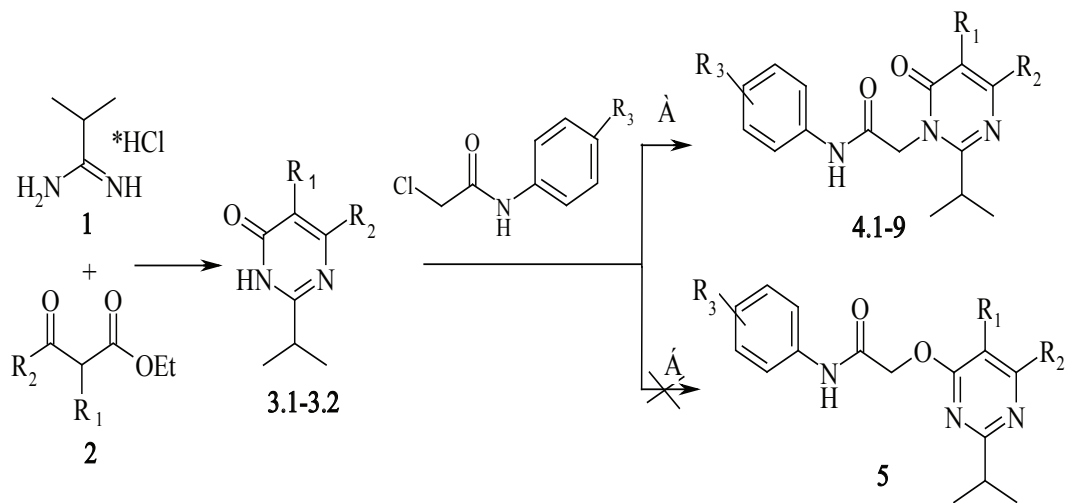
Національний фармацевтичний університет

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПРОГНОЗ
ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ
2-ІЗОПРОПІЛ-5,6-R-ПІРИМІДИН-4(3Н)-ОНУ****Ключові слова:** синтез, піримідин-4(3Н)-он, алкілювання, ацетаміди

Синтез похідних піримідин-4-ону та їх подальше дослідження є одним із сучасних напрямів пошуку нових біологічно активних речовин. Нині значну увагу вчені приділяють розробці методик синтезу як неконденсованих похідних піримідин-4-ону, так і їх конденсації з іншими гетероциклічними системами. Така цікавість до похідних цього гетероциклу зумовлена широким спектром їх біологічної активності. Так, синтезовано сполуки із знеболювальною та протизапальною [9], протівірусною [4], антибактеріальною та протипухлинною [8], спазмолітичною [7], гіпотензивною [5], імуностимулювальною активністю [2]. Особливий інтерес становлять роботи з синтезу речовин зі спрямованою дією на центральну нервову систему, а саме сполук із протисудомною активністю [10]. Досвід численних попередніх досліджень щодо пошуку речовин з антиконвульсивною дією доводить наявність існуючої потреби сучасної медицини у нових лікарських засобах.

Метою представленої роботи став синтез потенційно біологічно активних 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3Н)-онів та їх алкілованих похідних, а також прогноз їх фармакологічної активності для подальшого планування фармакологічного скринінгу.

Синтез вихідних 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3Н)-онів (3.1-3.2) здійснено шляхом конденсації ізобутирамідину гідрохлориду (1) та відповідних кетоестерів (2) у середовищі діоксану (схема 1) за відомою методикою [3].



С х е м а 1

Вихід продуктів реакції становив 50–80 % (табл. 1). Після кристалізації з етилового спирту синтезовані сполуки являють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення.

Таблиця 1
Характеристики синтезованих сполук

Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Вихід, %	Т.пл., C°	Вирах. Знайд. N, %	Брутто-формула	[MH ⁺]	Rf
3.1	H	i-Pr	–	78	152±2	15,56 15,59	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O	–	0,58
3.2	Me	Me	–	80	138±2	16,85 16,90	C ₉ H ₁₄ N ₂ O	–	0,6
4.1	H	i-Pr	4-Cl	85	160±2	12,07 12,11	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ O ₂	349	0,59
4.2	H	i-Pr	4-Br	84	185±2	10,70 10,76	C ₁₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₂	–	0,56
4.3	H	i-Pr	2-Me, 4-Br	82	136±2	10,34 10,40	C ₁₉ H ₂₄ BrN ₃ O ₂	–	0,56
4.4	H	i-Pr	4-CF ₃	80	212±2	11,01 11,05	C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂	382	0,54
4.5	H	i-Pr	4-OMe, 3-Cl	83	180±2	11,11 11,18	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	–	0,55
4.6	Me	Me	4-OMe	84	184±2	12,75 12,82	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃	330	0,56
4.7	Me	Me	3,4-diOMe	86	196±2	11,69 11,72	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄	360	0,58
4.8	Me	Me	2,4,6-triMe	87	210±2	12,30 12,35	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂	–	0,54
4.9	Me	Me	2,5-diMe	86	200±2	12,83 12,87	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂	328	0,55

Будову сполук (3.1–3.2) доведено даними елементного аналізу, УФ- та ЯМР ¹H-спектроскопії (табл. 2). Спектри ЯМР ¹H вихідних сполук (3.1–3.2) характеризуються наявністю усіх необхідних сигналів протонів: NH-групи піримідинового циклу в слабкому полі δ 12,2 м.ч., протонів ізопропільних та метильних радикалів на відповідних ділянках спектра, метинового протону у 5-му положенні (3.1) піримідинового циклу при δ 5,93 м.ч. Для сполуки 3.1 характерним є щільне накладання сигналів метильних протонів двох ізопропільних радикалів, що дещо унеможлиблює конкретну інтерпретацію. Тому вони охарактеризовані одним складним мультиплетом загальної інтегральної інтенсивності.

Таблиця 2
Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук

Сполука	NH 1H, с	CONH 1H, с	Ar-H	CH-5 1H, с	CH ₂ , 2H, с	i-Pr	Сигнали протонів інших функціональних груп
3.1	12,23	–	–	5,93,	–	3,15–2,95, 1H, м, CH; 2,78–2,57, 1H, м, CH; 1,30-1,0, 12H, м, 4CH ₃	–

3.2	12,2	—	—	—	—	2,83–2,66, 1H, м, CH; 1,10, 6H, д, 2CH ₃ ;	1,84, 3H, с, CH ₃ , 2,13, 3H, с, CH ₃
4.1	—	10,4	7,61, 2H, д, 3,5-Н 7,35, 2H, д, 2,6-Н	6,1	4,86	3,12–2,93, 1H, м, CH; 2,76–2,60, 1H, м, CH; 1,24–1,00, 12H, д, 4CH ₃	—
4.2	—	10,3	7,60–7,30, 4H, м	6,09	4,88	3,19–2,94, 1H, м, CH; 2,78–2,50, 1H, м, CH; 1,25–1,04, 12H, м, 4CH ₃	2,35, 3H, с, CH ₃
4.3	—	9,79	7,58–7,18, 3H, м	6,1	4,88	3,20–2,98, 1H, м, CH; 2,75–2,54, 1H, м, CH; 1,24–1,00, 12H, д, 4CH ₃	2,2, 3H, с, CH ₃
4.4	—	10,8	7,79, 2H, д, 3,5-Н 7,62, 2H, д, 2,6-Н	6,1	4,88	3,18–2,95, 1H, м, CH; 2,80–2,58, 1H, м, CH; 1,30–1,02, 12H, м, 4CH ₃	—
4.5	—	10,4	7,72, 1H, д, 2-Н 7,40, 1H, дд, 5-Н 7,11, 1H, д, 6-Н	6,09	4,87	3,15–2,95, 1H, м, CH; 2,78–2,57, 1H, м, CH; 1,30–1,0, 12H, м, 4CH ₃	3,79, 3H, с, OCH ₃
4.6*	—	10,2	7,48 2H, д, 3,5-Н 6,88, 2H, д, 2,6-Н	—	4,85	2,33, 3H, с, CH ₃	3,65, 6H, с, 2OCH ₃ 2,19, 3H, с, CH ₃ 1,93, 3H, с, CH ₃
4.7	—	10,2	7,22, 1H, с, 2-Н 7,0, 1H, д, 5-Н 6,88, 1H, д, 6-Н	—	4,85	3,12–2,88, 1H, м, CH; 1,15, 6H, д, 2CH ₃ ;	3,7, 6H, с, 2OCH ₃ 2,22, 3H, с, CH ₃ 1,93, 3H, с, CH ₃
4.8	—	9,6	6,84, 2H, с, 3,5-Н	—	4,89	3,10–2,90, 1H, м, CH; 1,15, 6H, д, 2CH ₃ ;	2,20, 6H, с, 2CH ₃ 2,07, 6H, с, 2CH ₃ 1,93, 3H, с, CH ₃
4.9	—	9,6	7,30, 1H, д, Н-6; 7,10–7,00, 2H, м, Н-3,4	—	4,89	2,83–2,66, 1H, м, CH; 1,10, 6H, д, 2CH ₃	2,20, 6H, с, 2CH ₃ 2,07, 6H, с, 2CH ₃

*¹³C (75 MHz, ДМСО-D₆): 12,5; 12,9; 14,5; 29,0; 49,0; 55,7; 114,3; 121,4; 123,5; 133,1; 145,8; 157,6; 164,0; 166,1; 168,2

Для введення додаткових фармакофорних фрагментів нами було проведено алкілювання 2-ізопропіл-5,6-Р-піримідин-4(3Н)-онів (3.1-3.2) надлишком N-арилзаміщених α-хлорацетамідів (схема 1). Реакцію проводили, витримуючи реакційну суміш протягом двох годин при температурі 75°C в середовищі діоксану за наявності еквімолярної кількості NaHCO₃.

Наявність кількох реакційних центрів у молекулі похідних піримідин-4(3Н)-ону (3.1-3.2) зумовлює можливість кількох напрямів перебігу реакції: алкілювання може відбуватися як за атомом Нітрогену в положенні 3 (шлях А), так і за атомом Оксигену в положенні 4 (шлях Б) (схема 1).

У результаті проведеної реакції нами було виділено індивідуальні сполуки, що доведено методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії (табл. 1). Продукти реакції були отримані з високими виходами. Після кристалізації з етилового спирту синтезовані сполуки являють со-

бою білі або світло-жовті кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, розчинні у більшості органічних розчинників.

Експериментально встановлений елементний склад синтезованих сполук відповідає обом запропонованим структурам. Дослідження УФ-спектрів синтезованих сполук свідчить, що супряження двох сильних хромофорів (бензольного кільця та ненасичених зв'язків піримідину), зумовлює наявність одного або двох максимумів високої інтенсивності в ділянці $\lambda=240-275$ нм. Цей максимум є свідченням наявності в молекулі ароматичних фрагментів, однак не дає змоги докладно аналізувати їх структуру.

Порівнюючи спектри ЯМР ^1H (табл. 2) алкілованих похідних зі спектрами вихідних 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-онів (3.1-3.2), було відзначено наявність сигналу імінного протону піримідинового циклу, появу синглетів NH-групи амідного залишку при (δ 9,6–10,8 м.ч.) та арильних протонів, які за інтенсивністю та мультиплетністю відповідають характеру та розташуванню замісників [1]. Даним характеристикам могли відповідати як сполуки типу 4, так і типу 5.

Однак, положення сигналу протонів метиленової групи ацетамідного фрагменту при 4,86–4,89 м.ч. наводило на думку, що виділені сполуки є продуктами N-алкілювання (4.1-4.9).

Для більш вірогідного доведення будови продуктів алкілювання ми скористались даними ^{13}C ЯМР-спектроскопії на прикладі сполуки 4.6. Попередньо нами було прогнозовано ^{13}C ЯМР-спектри продуктів O- та N-алкілювання за допомогою програми ACDLabs 6.0. У результаті було встановлено, що для продуктів типу 4 сигнал карбону CH_2 алкілятора має перебувати при 53,86 м.ч., у той час як для продукту типу 5 цей сигнал має бути при 73,02 м.ч. На ^{13}C ЯМР-спектрі сполуки 4.6 положення сигналу CH_2 перебуває при 49,0 м.ч., що дало змогу обґрунтовано приписати виділеному продукту структуру N-(4-метоксифеніл)-2-(2-ізопропіл-4,5-диметил-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)ацетаміду, та відповідно довести, що реакція алкілювання перебігає за шляхом А.

Для планування фармакологічного скринінгу нами було проведено попередній прогноз біологічної активності синтезованих речовин за допомогою програми «PASS» [6]. Встановлено, що ця група речовин має вірогідність прояву протиепілептичної, заспокійливої, антиішемічної та гіполіпідемічної активностей (індекс активності синтезованих сполук перебуває в інтервалі від 0,506 до 0,9). Як свідчать дані прогнозу, синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого вивчення їх біологічної активності.

Експериментальна частина

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили за методом Дюма. Елюент для хроматографії – система «бутанол–концентрована ацетатна кислота – вода» (40:10:1), проявник – пари йоду. УФ-спектри синтезованих речовин зареєстровано на приладі “Specord M-40” в етанолі в межах концентрації від $1 \cdot 10^{-3}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин знято на приладі «Varian Mercury-VX-200», розчинник – $\text{DMSO}-d_6$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Спектри ^{13}C ЯМР записані на приладі «Varian Gemini-300» (75 МГц) у $\text{DMSO}-D_6$ внутрішній стандарт ТМС. Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.ч.). Хроматомас-спектри зареєстровані на приладі «PE SCIEX API 150EX».

Загальна методика синтезу 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-онів (3.1-3.9).

Суміш 0,01 моль ізобутиламідину гідрохлориду та 0,01 моль відповідного кетоефіру розчиняють в діоксані і кип'ять протягом 3–5 год. Розчин розводять водою. Осад, що відліпився, відфільтровують, кристалізують з етилового спирту.

Загальна методика синтезу N-арил-2-(2-ізопропіл-4,5-R-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)ацетамідів (4.1-4.9).

Суміш 0,01 моль 2-ізопропіл-5,6-диметил-піримідин-4(3H)-ону або 2,4-диізопропіл-5-піримідин-4(3H)-ону та 0,012 моль відповідного N-арилзаміщеного галогенацетаміду розчи-

няють у діоксані та нагрівають з натрію гідрокарбонатом при температурі 75 °С протягом 2 год. Розчин розводять водою. Осад, що виділився, відфільтровують, кристалізують з етилового спирту.

В и с н о в к и

1. Здійснено синтез ряду нових похідних 2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-онів та *N*-арил-2-(2-ізопропіл-4,5-*R*-6-оксопіримідин-1(6*H*)-іл)ацетамідів.

2. Будову синтезованих сполук доведено методами УФ-, ¹H і ¹³C ЯМР-спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

3. За даними прогнозу фармакологічної активності програми «PASS» синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого поглибленого вивчення їх біологічної дії.

1. Браун Д., Флорйд А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ ;, пер. с англ. – М.: Мир, 1992. – 300 с.

2. Викришук Н.И., Суздаев К.Ф., Рябухин Ю.И. // Материалы I Междун. конф. Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов. Тез. – 2001. – Т. 2. – С. 66.

3. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений, 2-е изд., М.: Мир, 2004. – С. 287–288.

4. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Май А. и др. // Журн. орг. химии. – 2009. – 45(5). – С.786–789.

5. Пат. 2073675 РФ, С07D239/34, А61К31/505 / Оорнаерт К., Дома М., Алетрю М.; заявл.19.02.1992; публ. 20.02.1997.

ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html

6. Mkrtchyan A.P., Kazaryan S.G., Noravyan A.S. // Pharm. Chem. J. - 1984. - Vol.18, № 4. – P. 268–271.

7. Prachayasittikula S., Worachartcheewanb A., Nantasenamath C. // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 738–742.

8. Santagati N., Caruso A., Cutuli V. // Farmaco. – 1995. – 50(10). – P. 689–695.

9. White D.C., Greenwood T.D., Downey A.L. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – № 1. – P. 5711–5717.

Надійшла до редакції 28.04.2011.

А.И.Северина, О.О.Скупая, В.А.Георгиянц

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРОГНОЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИЗОПРОПИЛ-5,6-*R*-ПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНА

Ключевые слова: синтез, пириимидин-4(3*H*)-он, алкилирование, ацетамида

Синтезированы новые 2-изопропил-5,6-*R*-пириимидин-4(3*H*)-она и *N*-арил-2-(2-изопропил-4,5-*R*-6-оксипириимидин-1(6*H*)-ил)ацетамида. Структура соединений подтверждена методами УФ-, ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии и хроматомас-спектрометрии. Проведен предварительный прогноз биологической активности синтезированных веществ.

А.И.Северина, О.О.Скупа, В.А.Георгиянц

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND PREDICTION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW 2-ISOPROPYL-5,6-*R*-PYRIMIDINE-4(3*H*)-ONE DERIVATIVES

Key words: synthesis, pyrimidine-4(3H)-one, alkylation, acetamides

S U M M A R Y

New 2-isopropyl,5,6-substituted derivatives of pyrimidine-4(3H)-one and their N-aryl-3-(2-isopropyl-5,6-R-pyrimidine-4(3H)-one)acetamides were synthesized. The structure of compounds was confirmed by methods of UV-, ^1H , ^{13}C NMR-spectroscopy and chromato-mass-spectrometry. The preliminary prognosis of biological activity of substances was carried out.

Національний фармацевтичний університет

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ 3-СУКЦИНОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

Ключові слова: N-фенілантранілові кислоти, кількісне визначення

Похідні заміщених N-фенілантранілових кислот характеризуються широким спектром біологічної активності [2–5, 8], низькою токсичністю і відносно простими умовами синтезу. Важливим напрямом у проведенні біофармацевтичних досліджень N-фенілантранілових кислот є розробка методів їх кількісного визначення. Метод потенціометричного титрування [6–7] неводних і змішаних розчинників точний, але тривалий у виконанні. Це спонукає дослідників до розробки нової, експресної, простої та надійної методики кількісного визначення N-фенілантранілових кислот. Методи кількісного аналізу 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот в літературних джерелах відсутні. Таким чином, ми розробили методику кількісного визначення методом двофазного титрування. Сутність методу полягає у прямому титруванні розчином лугу двофазної системи, котра складається з органічної фази, яка містить речовину, що аналізується, та водної фази, що містить індикатор. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення водного шару. Результати дослідження за цією методикою характеризуються високою точністю, методика проста та репрезентативна.

Матеріали і методи дослідження

За літературними джерелами N-фенілантранілові кислоти визначають методом потенціометричного титрування у неводних та змішаних розчинниках, оскільки у воді ці сполуки практично нерозчинні. Вказаний метод точний, але довготривалий. Для досліджуваних нами 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот експресної методики кількісного визначення не розроблено. За основу було взято метод двофазного (екстракційного) титрування за наявності індикатора, який не екстрагується. Суть методу полягає у прямому титруванні 0,1 М розчином NaOH двофазної системи, що складається з органічної фази, в якій перебуває аналізована речовина, розчинна в n-октанолі, і водної фази, де міститься індикатор (0,1 % спиртовий розчин бромтимолового синього). При цьому порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль N-фенілантранілової кислоти переходить у водну фазу. Експериментальними дослідженнями визначено оптимальні умови для двофазного титрування. За органічну фазу було обрано октанол, в якому спостерігається висока розчинність аналізованих сполук. Оптимальний об'єм органічної фази – 20 мл, водної – 40 мл.

Апаратура та реактиви для кількісного визначення 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування: колба з притертою пробкою (місткість – 100 мл); мікробюретка (місткість – 5 мл), n-октанол, 0,1% спиртовий розчин бромтимолового синього, 0,1 М розчин натрію гідроксиду.

Метод двофазного титрування: точну наважку 3-(метиламіносукциноїламіно)-2-отоліламінобензойної кислоти (0,09–0,12 г) розчиняли у 20 мл n-октанолу у колбі з притертою пробкою. Додавали 40 мл дистильованої води та 8–10 крапель 0,1 % спиртового розчину бромтимолового синього. Титрували 0,1 М розчином натрію гідроксиду при інтенсивному перемішуванні до появи синього забарвлення водного шару.

Потенціометричне титрування проводили у змішаному розчиннику «діоксан-вода» (60 об'ємних відсотків діоксану) на іонометрі ЕВ-74 з використанням індикаторного скляного (ЕСЛ 45-07) та хлорсріблого (ЕВЛ-ЛМ1) електродів.

Метод потенціометричного титрування: точну наважку 3-(метиламіносукциноїламіно)-2-отоліламінобензойної кислоти (0,09–0,12 г) розчиняли у 20 мл змішаного розчинника діоксан-вода і титрували потенціометрично звільненим від карбонатів 0,1 М водним розчином натрію гідроксиду. Точку еквівалентності визначали за першою похідною залежності $E(mV) - f(V_{NaOH})$.

Результати дослідження та їх обговорення

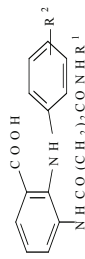
Для кількісного визначення 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот обрано метод двофазного титрування за наявності індикатора, що не екстрагується органічними розчинниками [7]. Як неекстраговані індикатори використовували: 0,04 % спиртовий розчин м-крезолового пурпурного, 0,1 % спиртовий розчин фенолфталеїну, бромтимолового синього, тимолфталеїну (табл. 1). Найбільш прийнятним індикатором є бромтимоловий синій. Експериментально підібрано об'єми н-октанольної та водної фаз (1:2). Паралельно проводили метод потенціометричного титрування. Виходячи з результатів дослідження розроблена методика двофазного титрування характеризується точністю, репрезентативністю та простотою у виконанні, відносна помилка не перевищує 0,5 %.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення 3-(метиламіносукциноїламіно)-2-орто-толиламінобензойної кислоти методом двофазного титрування з різними кислотно-основними індикаторами

Індикатор	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
0,1 % спиртовий розчин тимолфталеїну	0,1034	99,83	$\bar{\tilde{O}} = 99,59\%$ $S = 0,216$ $S_{\tilde{O}} = 0,097$ $\Delta \tilde{O} = 0,27$ $\varepsilon = 0,27\%$
	0,1139	99,44	
	0,1055	99,51	
	0,1071	99,38	
	0,1104	99,80	
0,1 % спиртовий розчин бромтимолового синього	0,1027	99,95	$\bar{\tilde{O}} = 100,06\%$ $S = 0,1477$ $S_{\tilde{O}} = 0,066$ $\Delta \tilde{O} = 0,18$ $\varepsilon = 0,18\%$
	0,1192	100,16	
	0,1547	99,87	
	0,1334	100,12	
	0,1224	100,26	
0,1 % спиртовий розчин фенолфталеїну	0,1330	99,00	$\bar{\tilde{O}} = 99,60\%$ $S = 0,476$ $S_{\tilde{O}} = 0,213$ $\Delta \tilde{O} = 0,59$ $\varepsilon = 0,59\%$
	0,1294	99,61	
	0,1278	99,81	
	0,1282	99,30	
	0,1304	100,27	
0,04 % спиртовий розчин м-крезолового пурпурного	0,1227	99,44	$\bar{\tilde{O}} = 99,58\%$ $S = 0,615$ $S_{\tilde{O}} = 0,275$ $\Delta \tilde{O} = 0,76$ $\varepsilon = 0,76\%$
	0,1194	99,20	
	0,1085	99,79	
	0,1137	99,92	
	0,1094	100,54	

Т а б л и ц я 2. Результати кількісного визначення 3-сукциноілзамічених N-фенілантранілових кислот методом двофазного та потенціометричного титрування



Сполука	R ¹	R ²	Метод двофазного титрування			Метод потенціометричного титрування		
			наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики
I	2	3	4	5	6	7	8	9
I	CH ₃	2'-CH ₃	0,1237	99,95	$\bar{X} = 99,63\%$	0,1144	99,60	$\bar{X} = 99,50\%$
			0,1192	99,50	S = 0,464	0,1078	99,86	S = 0,393
II	(CH ₂) ₂ OH	2'-CH ₃	0,1095	99,88	$S\bar{X} = 0,207$	0,1092	99,20	$S\bar{X} = 0,176$
			0,1109	99,23	$\Delta\bar{X} = 0,53$	0,1054	99,78	$\Delta\bar{X} = 0,49$
			0,1098	100,11	$\varepsilon = 0,53\%$	0,1072	99,05	$\varepsilon = 0,49\%$
			0,1207	99,60	$\bar{X} = 99,55\%$	0,1038	99,73	$\bar{X} = 99,40\%$
III	CH ₃	4'-CH ₃	0,1066	99,97	S = 0,407	0,1095	99,78	S = 0,416
			0,1155	99,70	$S\bar{X} = 0,182$	0,1084	99,41	$S\bar{X} = 0,186$
			0,1084	99,26	$\Delta\bar{X} = 0,51$	0,1075	99,52	$\Delta\bar{X} = 0,52$
			0,1037	99,10	$\varepsilon = 0,51\%$	0,1039	98,56	$\varepsilon = 0,52\%$
			0,1054	99,74	$\bar{X} = 99,66\%$	0,1087	99,71	$\bar{X} = 99,44\%$
			0,1049	99,56	S = 0,396	0,1082	99,67	S = 0,358
			0,1108	100,18	$S\bar{X} = 0,177$	0,1107	99,46	$S\bar{X} = 0,160$
			0,0995	99,50	$\Delta\bar{X} = 0,49$	0,1109	99,03	$\Delta\bar{X} = 0,44$
			0,0989	99,33	$\varepsilon = 0,49\%$	0,1122	99,32	$\varepsilon = 0,44\%$

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IV	(CH ₂) ₂ OH	4'-CH ₃	0,1070 0,1106 0,1097 0,1052 0,1047	99,01 99,85 100,05 99,46 98,93	$\bar{X} = 99,46\%$ $S = 0,478$ $S\bar{X} = 0,214$ $\Delta\bar{X} = 0,59$ $\varepsilon = 0,60\%$	0,1109 0,1093 0,1084 0,1075 0,1069	99,86 99,84 100,06 100,41 100,28	$\bar{X} = 100,11\%$ $S = 0,290$ $S\bar{X} = 0,130$ $\Delta\bar{X} = 0,33$ $\varepsilon = 0,36\%$
V	CH ₃	3',4'-(CH ₃) ₂	0,1019 0,1038 0,1105 0,0984 0,0938	99,90 99,53 99,04 99,42 100,10	$\bar{X} = 98,60\%$ $S = 0,453$ $S\bar{X} = 0,202$ $\Delta\bar{X} = 0,56$ $\varepsilon = 0,56\%$	0,1024 0,1053 0,1125 0,1114 0,0978	99,80 99,79 100,09 100,41 100,19	$\bar{X} = 100,05\%$ $S = 0,268$ $S\bar{X} = 0,121$ $\Delta\bar{X} = 0,33$ $\varepsilon = 0,33\%$
VI	(CH ₂) ₂ OH	3',4'-(CH ₃) ₂	0,1132 0,0970 0,0987 0,0980 0,1034	100,11 99,98 99,58 99,72 100,26	$\bar{X} = 99,93\%$ $S = 0,355$ $S\bar{X} = 0,159$ $\Delta\bar{X} = 0,44$ $\varepsilon = 0,44\%$	0,1010 0,1017 0,0985 0,0997 0,1022	99,15 99,37 99,01 99,27 39,05	$\bar{X} = 99,23\%$ $S = 0,199$ $S\bar{X} = 0,089$ $\Delta\bar{X} = 0,25$ $\varepsilon = 0,25\%$

В и с н о в к и

1. Розроблено методику кількісного визначення 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування у системі октанол-вода.

2. Встановлено, що природа замісників та їх положення в молекулі N-фенілантранілових кислот не позначається на результатах кількісного визначення.

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармацевтичний центр» - 1-ше вид. X. PIPER, 2001.-556 с.

2. *Исаев С.Г., Близнюк О.А., Брунь Л.В.* // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008 № 4(5) – С. 61–64.

3. *Исаев С.Г., Сулейман М.М., Брунь Л.В., Павлій О.О., Кобзар Н.П.* // Фармац. часопис – 2010 № 1(10). – С. 6–8.

4. *С.Г.Исаев, О.О.Павлій, І.А.Зупанець та ін.* Інформ лист. № 193-2003. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-ФАК. – К., 2003 – Вип. № 13 «Фармація». – 3 с.

5. *Кобзар Н.П.* Синтез, будова та біологічна активність бром- і сульфамойлзаміщених ортохлорбензойних, N-R-антранілових кислот та їх похідних: Автореф. дис... канд. фарм. наук. – Харків, 2008 – 20 с.

6. *Коренман И.М.* Методы количественного анализа. – М. Химия, 1989 – 124 с.

7. *Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др.* Методы анализа лекарств. – К. Здоров'я, 1984. – 224 с.

8. Пат 433114 А Україна, МПК C07C 205/06, C 07 C 229/58. Спосіб одержання заміщених 3,-4-,5,-6,-нітро-2-N-фенілантранілових кислот / *С.Г.Исаев, О.І.Павлій, І.А.Зупанець та ін.* (Україна). Заявл. 1.12.98; Опубл. 15.02.2001. – Бюл. № 1.

Надійшла до редакції 28.04.2011.

М.М.Сулейман, С.Г.Исаев, О.М.Свечникова, В.Д.Яременко

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 3-СУКЦИНОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВУХФАЗНОГО ТИТРОВАНИЯ

Ключевые слова: N-фенілантранілові кислоти, кількісне визначення

Разработана методика количественного определения новых биологически активных 3-сукциноилзамещенных N-фенілантраніловых кислот, которая характеризуется высокой точностью, простотой и репрезентативностью.

М.М.Suleyman, S.G.Isaev, O.M.Sviechnikova, V.D. Yaremenko

QUANTITATIVE DETERMINATION OF NEW BIOLOGICAL ACTIVE 3-SUCCINOILSUBSTITUTED OF N-PHENYLANTRANILIC ACIDS BY TITRATION TWO-PHASE

Key words: N-phenylanthranilic acids, quantitative determination

SUMMARY

There has been developed the method for the quantitative determination of new bioactive 3-succinyl substituted N-phenylanthranilic acids which is characterized by high accuracy, simplicity and representativeness.

ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Ключові слова: декстропропоксифен, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), зберігання

Спазмолекс є високоефективним комбінованим препаратом, який має анальгетичні, жарознижувальні та спазмолітичні властивості. До його складу входять парацетамол, дицикламіну гідрохлорид та наркотичний засіб – декстропропоксифену гідрохлорид. Останній являє собою альфа-(+)-4-диметиламіно-1,2-дифеніл-3-метил-2-бутанолпропіонат та віднесений до наркотичних засобів, обіг яких обмежено [1]. Спазмолекс часто використовується наркозалежними для досягнення стану наркотичного сп'яніння [2]. Описано випадки отруєнь лікарськими засобами, що містять декстропропоксифен, у тому числі летальні, внаслідок передозування [3–7]. У зв'язку з зазначеним є необхідність у розробці методики виявлення та визначення декстропропоксифену в біологічному матеріалі методом високоефективної рідинної хроматографії, а також вивчення його збереженості в умовах гнилісного змінення.

Експериментальна частина

Умови проведення ВЕРХ. Дослідження проводилось на рідинному хроматографі «Agilent 1100» у режимі градієнтного елюювання – від 5 % А до 95% Б за 40 хв. Рухома фаза: елюент А – літію перхлорат (0,2 М LiClO₄ – 0,005М HClO₄), елюент В – ацетонітрил. Температура колонки – 40°C. Колонка завдовжки 150 мм x 4,6 мм з нерухомою фазою «Prontosil 120-5C18AQ», УФ-детектування – в діапазоні хвиль 210–300 нм. Об'єм проби – 50 мкл (автосамплер). Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв

Методика будови градуювального графіка

Приготування розчинів декстропропоксифену для проведення градуювання з концентраціями 0,05; 0,2; 0,5; 0,75; 1,0; 10,0; 25,0; 40,0; 50,0 мг/л. 0,0100 г декстропропоксифену розчиняли в мірній колбі місткістю 100 мл, доводили до мітки ацетонітрилом та перемішували (стандартний розчин №1, концентрація 100 мг/л). Подальшим розведенням стандартного розчину № 1 одержували серію градуювальних розчинів з вищезазначеними концентраціями. Приготовлені розчини хроматографували шість разів згідно з рекомендаціями GTFCh [8–10]. Середній час утримання декстропропоксифену – 21,7±0,1 хв.

Найкращий відгук детектора на хроматограмі декстропропоксифену спостерігали при довжині хвилі 210 нм, яку і використовували як робочу.

При побудові градуювального графіка використовували залежність співвідношення висот піків (Н) декстропропоксифену від його концентрації (С, мг/л). Отримані дані були оброблені методом найменших квадратів. При цьому було встановлено, що у досліджених діапазонах є дві лінійні залежності: від 0,05 до 1 мг/л (рис.1) та від 1 до 50 мг/л (рис.2), які мають вид: $y = b \cdot x$, отже

$$H_{0,05-1} = 0,1212C \quad (1)$$

$$H_{1-50} = 0,2517C \quad (2)$$

Метрологічні характеристики градуювальних залежностей представлені в табл. 1.

Для визначення метрологічних характеристик методики використовували розчини декстропропоксифену з концентраціями 0,2; 0,5; 1,0; 10,0; 50,0 мг/л, що перекривали весь діапазон концентрацій – від мінімальних до летальних. Метрологічні характеристики методу наведені в табл. 2.

З отриманих даних випливає, що відносна похибка середнього результату при кількісному визначенні декстропропоксифену методом ВЕРХ не перевищує $\pm 8,63\%$.

Вивчення зберігання декстропропоксифену в біологічному матеріалі, що зазнав гнильні зміни. До 100 г подрібненої тканини трупної печінки додавали 0,0040 г декстропропоксифену, ретельно перемішували і поміщали на добу в холодильник. 10,0 г (точна наважка) тканини печінки розтирали в ступці з 30 г безводного натрію сульфату до утворення однорідної сипкої маси, яку переносили в колонку і елюювали 100 мл хлороформу. До отриманого хлороформного екстракту додавали 1 краплю хлороводневої кислоти та упарювали в струмі повітря. Залишок розчиняли у 5 мл ацетонітрилу та тричі екстрагували гексаном для позбавлення жиру. Гексанові екстракти відкидали, а ацетонітрильні витяги об'єднували та поміщали на 12 год у морозильну камеру холодильника для виморожування білків. Рідинну фракцію зливали в мірну колбу місткістю 10 мл, залишок промивали холодним ацетонітрилом, який переносили у ту саму мірну колбу, доводили об'єм до мітки і досліджували методом ВЕРХ. Ці дослідження повторювали щомісячно з черговими порціями гомогенату печінки, що зберігався.

Кількісне визначення декстропропоксифену в отриманих екстрактах проводили розробленим методом (табл. 3).

Отримані результати свідчать про можливість надійного визначення декстропропоксифену у гнильно-зміненому біологічному матеріалі в термін до трьох місяців включно.

Вивчення ізолювання декстропропоксифену з крові проводили на модельних розчинах крові. 0,0100 г декстропропоксифену розчиняли в мірній колбі місткістю 100 мл, доводили до мітки ацетонітрилом та перемішували. 1 мл цього розчину переносили до мірної колби місткістю 100 мл та доводили до мітки трупною кров'ю, ретельно перемішували, після чого на добу поміщали в холодильник.

Порцію (5 мл) підготовленої крові вміщували у центрифужну пробірку і для висадження білків додавали 5 мл ацетонітрилу (або 1М розчину трихлороцтової кислоти, або 96 % етанолу, або 10 % розчину хлороводневої кислоти). Вміст пробірки перемішували, залишали стояти на 10 хв і потім центрифугували протягом 5 хв при 5000 об/хв. Для очищення цільових компонентів від ліпідів проводили екстракцію гексаном. Для чого до надосадової рідини додавали гексан у співвідношенні 1:5 (за об'ємом), струшували протягом 5 хв, після розділення шарів верхній гексановий шар відкидали, а нижній вміщували у пробірку та екстрагували хлороформом (зокрема проби з ацетонітрилом). Хлороформні вилучення упарювали при кімнатній температурі до отримання сухого залишку, який розчиняли точно в 1 мл ацетонітрилу та досліджували розробленим методом для визначення виходу декстропропоксифену. Операцію проводили тричі (табл. 4).

Як видно з даних табл. 4, найкращі результати були отримані при використанні в якості депротейнізатора й екстрагенту ацетонітрилу, що слід вважати позитивним моментом, урахувавши подальше застосування методу ВЕРХ у якості кінцевої аналітичної операції.

Т а б л и ц я 1

Метрологічні характеристики градувальних залежностей висот піків від вмісту декстропропоксифену в досліджених діапазонах концентрацій 0,05-1 (n=30; P=0,95) та 1-50 (n=30; P=0,95)

Діапазони концентрацій	<i>r</i>	<i>b</i>	<i>S_o</i>
0,05-1	0,9875	0,1212	0,0018
1-50	0,9993	0,2517	0,2273

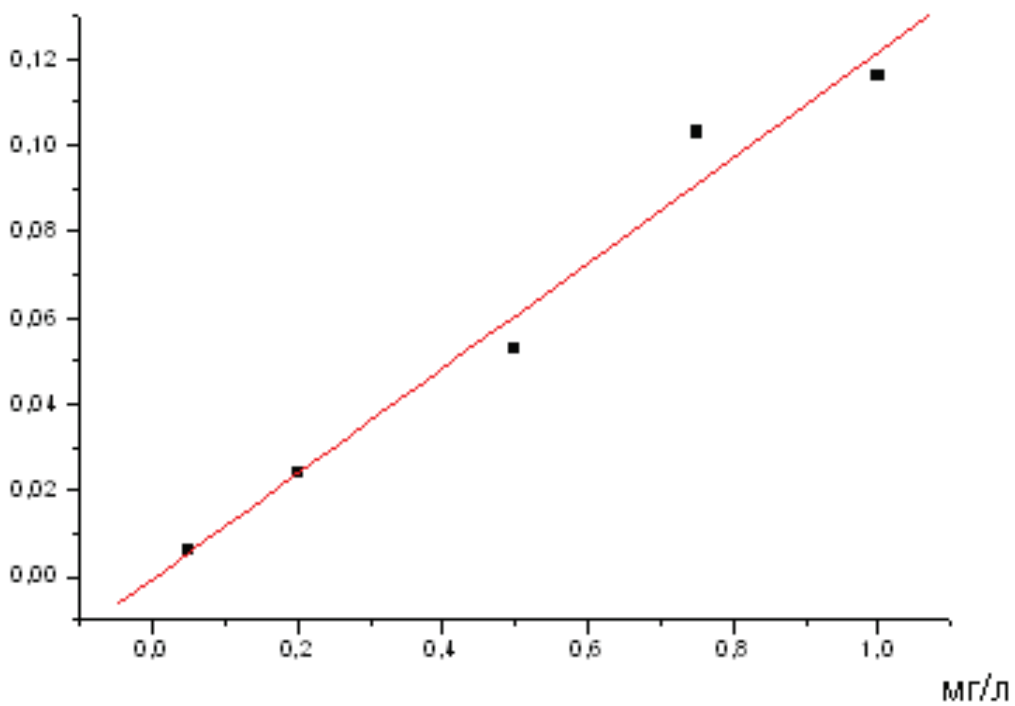


Рис.1. Градувальний графік залежності висоти піка від концентрації декстропропаксифену в діапазоні концентрацій 0,05–1 мг/л

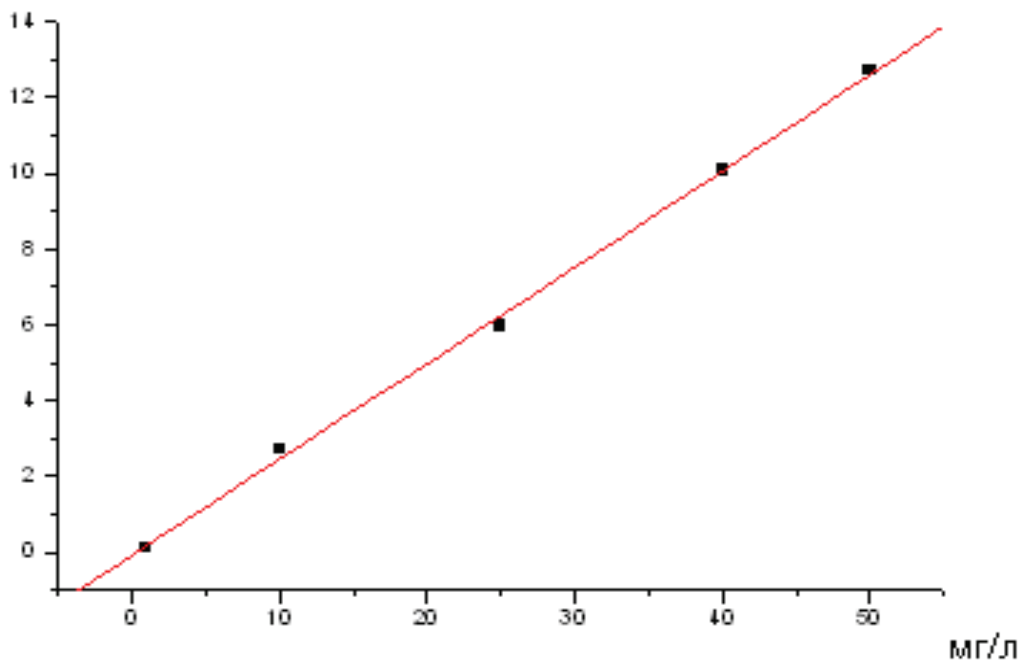


Рис.2. Градувальний графік залежності висоти піка від концентрації декстропропаксифену в діапазоні концентрацій 1–50 мг/л

Т а б л и ц я 2

Результати кількісного визначення декстропропоксифену та метрологічні характеристики методики

Введено декстропропоксифену (мг/л)	Виявлено декстропропоксифену		Метрологічні характеристики
	мг/л	%	
0,20	0,19	99,00	$\bar{X}=98,10$ $S=7,37$ $S\bar{\sigma}=3,29$ $\Delta\bar{\sigma}=8,47$ $\varepsilon=\pm 8,63\%$ $X\pm\Delta\bar{\sigma}=98,10\pm 8,47$
0,50	0,44	87,40	
1,00	0,96	95,70	
10,00	10,75	107,49	
50,00	50,44	100,89	

Т а б л и ц я 3

Кількість декстропропоксифену, виявленого в біологічному матеріалі

Місяці зберігання	Концентрація декстропропоксифену, мг/л (середнє з трьох досліджень)	Виявлено декстропропоксифену (% від початкового)
0	0,396	99,00
1	0,338	84,50
2	0,231	57,75
3	0,083	20,75
4	0,041	10,25
5	0,033	8,25

Т а б л и ц я 4

Кількість декстропропоксифену, виявленого в крові

Осаджувач білка	Введено декстропропоксифену, мг	Виявлено декстропропоксифену, мг	Вихід, %
1 М розчин трихлороцтової кислоти	10	1,86	18,60
10% розчин хлороводневої кислоти	10	1,53	15,29
Етанол	10	2,40	23,76
Ацетонітрил	10	3,87	38,68

В и с н о в к и

1. Розроблено методику виявлення декстропропоксифену в біологічному матеріалі методом ВЕРХ.

2. Вивчено збереження декстропропоксифену в гнильно-зміненому біологічному матеріалі. При цьому встановлено можливість надійного визначення декстропропоксифену у гнильно-зміненому біологічному матеріалі в термін до трьох місяців включно.

3. Проведено порівняльне дослідження методів пробопідготовки крові для визначення декстропропоксифену. Встановлено, що кращі результати спостерігаються при використанні депротеїнізатора та екстрагента ацетонітрилу.

1. Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770.

2. Кузьминов В.Н. // Ліки України. — 2004. — Додаток № 9. — С. 147.

3. Afshari R., Maxwell S., Dawson A., Bateman D.N. ECG abnormalities in co-proxamol (paracetamol/dextropropoxyphene) poisoning. Clin Toxicol (Phila). — 2005; — 43(4): — P. 255-9.

4. Isacsson G., Holmgren A., Osby U., Ahlner J. Decrease in suicide among the individuals treated with antidepressants: a controlled study of antidepressants in suicide, Sweden 1995-2005 // Acta Psychiatr Scand. - 2009. — Volume 120 (Issue 1). — P. 37-44.

5. Nordentoft, Merete (M); Qin, Ping (P); Helweg-Larsen, Karin (K); Juel, Knud (K). // Suicide Life Threat Behav. — 2007. — Volume 37 (Issue 6). — P. 688-697.

7. Sandilands E.A., Bateman D.N. // Br J Clin Pharmacol. — 2008. - Volume 66 (Issue 2). — P. 290-293.

8. Vale J. A., Karunakara B. P., Maiya P P., Hegde S. Radhakrishna, Pradeep G. C. // Department of Pediatrics, M.S. Ramaiah Medical Teaching Hospital. — 2003. — Volume 70 (Issue 4). — P. 357-358.

9. Peters F.T., Hallbach J., Maurer H.H.. Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie Arbeitskreis Qualitätssicherung des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh zur Validierung von Methoden für die toxikologische Analytik im Rahmen der Hirntod-Feststellung. Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

10. Peters F.T., Maurer H.H. (2002) Bioanalytical method validation and its implications for forensic and clinical toxicology - A review.// Accred.Qual.Assur. — 2002. — № 7. — P. 441-449.

11. Peters F.T., Drummer O.H. Validation of new methods // For.Sci.Int. — 2007. — Vol. 165. — P. 216-224.

Надійшла до редакції 17.03.2011.

Г.П.Петюнин, О.В.Хижниченко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ключевые слова: декстропропоксифен, высокоэффективная жидкостная хроматография, сохранение

Разработана методика обнаружения и определения декстропропоксифена в биологическом материале методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучено влияние различных методов депротеинизации на выходы декстропропоксифена из крови и его сохранение в биологических тканях при гнилостных процессах.

G.P.Petyunin, O.V.Khizhnichenko

DETERMINATION OF DEXTROPROPOXYPHENE IN BIOLOGICAL MATERIALS BY THE METHOD OF HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Key words: Dextropropoxyphene, highly effective liquid chromatography (HPLC), keeping

S U M M A R Y

The method of dextropropoxyphene determination in a biological material by high performance liquid chromatography is developed. Influence of various deproteinization methods on yields of dextropropoxyphene from blood and its conservation in biological tissues is studied at putrefactive processes.

ДУБИЛЬНІ РЕЧОВИНИ ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО (*POTENTILLA ANSERINE L.*)

Ключові слова: перстач гусячий, дубильні речовини, трава, підземні органи

Пошук нових перспективних лікарських рослин є актуальним на сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки. Однією з таких є представник родини Розові (*Rosaceae*) – перстач гусячий (*Potentilla anserine L.*) – маловивчена багаторічна трав'яниста рослина з розеткою прикореневих листків, із пазух яких виходять довгі, повзучі пагони. Квітки у перстачу гусячого правильні, двостатеві, золотаво-жовті, одиничні, на довгих квітконіжках, що виходять з прикореневої розетки або з повзучих пагонів. Перстач гусячий росте по всій території України на берегах річок, по вологих місцях на луках і випасах. Рослину здавна використовують у народній медицині як болетамувальний, кровоспинний, в'язучий, сечогінний, спазмолітичний засіб. Перстач білий й перстач прямостоячий застосовують при лікуванні захворювань щито-подібної залози [6].

У попередніх дослідженнях нами встановлено, що надземні (трава) і підземні органи (кореневище і корені) перстачу гусячого містять гідроксикоричні й органічні кислоти, аскорбінову кислоту, ефірні олії, полісахариди, макро- і мікроелементи [1–3]. У наукових публікаціях відомостей про комплексне вивчення цієї рослини не знайдено.

Метою даної роботи було провести якісне і кількісне визначення дубильних речовин у траві та кореневищі і коренях перстачу гусячого та вивчити їх накопичення у досліджуваних органах протягом вегетаційного періоду.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження була трава перстачу гусячого, зібрана у різні періоди вегетації рослини – весною у травні, влітку під час масового цвітіння – липень – та восени у вересні-жовтні, коли плоди (горішкоподібні сім'янки) були у стадії повної стиглості. Окрім того, досліджували підземні органи перстачу гусячого (кореневище і корені), зібрані весною (початок травня) і восени (кінець вересня–жовтень). Сировину заготовляли на луках у Бережанському районі, що на Тернопільщині.

Для проведення якісних реакцій використовували водні витяжки з надземної та підземної частин перстачу гусячого. Для приготування водних екстрактів 1 г подрібненої сировини поміщали в колбу на 250 мл, заливали 100 мл води і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 20 хв, охолоджували і проціджували крізь вату, ліпофільні речовини вилучали з водної витяжки, збовтуючи його з хлороформом у ділільній лійці у співвідношенні 1:1. Відокремлювали хлороформовий шар, а до водної витяжки додавали три об'єми етилового спирту. Осад відфільтровували і відкидали (полісахариди) [4, 10].

Наявність дубильних речовин підтверджували за допомогою якісних реакцій з 1 % розчином желатини, 1 % розчином хініну гідрохлориду та з розчином залізоамонійних галунів [8].

Для кількісного виявлення дубильних речовин у сировині застосовували перманганатометричний (окиснювально-відновлювальний) і комплексонометричний методи.

До ДФ XI включено перманганатометричний метод: 2 г (точна наважка) сировини, подрібненої і просіяної крізь сито з діаметром отворів 3 мм, поміщали у плоскодонну колбу на 500 мл, заливали 250 мл нагрітої до кипіння води і кип'ятили зі зворотним холодильником на електричному нагрівнику протягом 30 хв при перемішуванні. Після охолодження до кімнатної температури витяг (приблизно 100 мл) проціджували крізь вату у конічну колбу на 200–250 мл.

25 мл витяжки відбирали піпеткою і поміщали у конічну колбу на 750 мл. Додавали 500 мл води і 25 мл індігосульфокислоти. Титрували при постійному перемішуванні розчином калію перманганату (0,02 моль/л) до золотисто-жовтого кольору. Паралельно проводили контрольний дослід. До 525 мл води додавали 25 мл індігосульфокислоти і титрували розчином калію перманганату (0,02 моль/л) до золотисто-жовтого кольору [5, 6, 8].

Перманганатометричний метод є традиційним для кількісного визначення дубильних речовин (ДФХ, ДФХІ – СРСР), проте він має ряд недоліків, одним з яких є те, що калію пер-

манганат має здатність окиснювати різні групи природних органічних сполук, у тому числі фенольного характеру.

Комплексонометричний метод кількісного визначення вмісту дубильних речовин [11]: 1 г (точна наважка) подрібненої сировини, просіяної крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали у плоскодонну колбу місткістю 150 мл, додавали 100 мл 30 % спирту етилового, колбу приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 30 хв при періодичному перемішуванні. Потім колбу охолоджували 10–15 хв, а рідину зливали через скляний фільтр ПОР 160 у мірну колбу місткістю 200 мл. Екстракцію повторювали ще раз зазначеним вище способом, попередньо змиваючи частинки сировини з фільтра 30 % спиртом. Витяжки об'єднували, охолоджували та доводили 30 % спиртом до мітки (розчин А).

Відбирали 5 мл розчину А і поміщали їх у пробірку для центрифугування, додавали 5 мл реактиву осадження, суміш перемішували скляною паличкою, паличку промивали 2,5 мл дистильованої води. Через 30 хв суміш центрифугували 10 хв із частотою обертів 5 тис./хв. Рідину з осаду зливали, а осад змочували в 10 мл 0,25 % розчину аміаку свіжоприготовленого, потім перемішували тією самою скляною паличкою, яку промивали 2,5 мл розчину аміаку вказаної концентрації. Після центрифугування промивну рідину зливали та відкидали. Осад у пробірці розчиняли у 1,5 мл 30 % розчину оцтової кислоти. Розчин кількісно переносили у мірну колбу місткістю 250 мл за допомогою дистильованої води. Розчин нейтралізували 12,5 мл 5 % розчину натрію гідрокарбонату та титрували 0,01 М розчином трилону Б до зміни червоно-фіолетового забарвлення розчину на жовте. Індикатор – розчин ксиленового оранжевого [9, 10, 11].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведення якісних реакцій було встановлено наявність дубильних речовин у траві й підземних органах перстачу гусячого (табл. 1). При додаванні до досліджуваних витяжок перстачу гусячого розчину залізоамонійних галунів спостерігали появу чорно-синього забарвлення у витяжці з трави та кореневищ і коренів, що свідчило про наявність у досліджуваних органах рослини дубильних речовин, які гідролізуються.

Таблиця 1

Результати проведення якісних реакцій на дубильні речовини у витяжках з трави і підземних органів перстачу гусячого

Реактив	Витяжки				
	Трава (початок травня)	Трава (липень)	Трава (вересень)	Кореневище і корені (початок травня)	Кореневище і корені (жовтень)
1 % розчин желатини	Каламуть, яка зникає при додаванні надлишку реактиву				
1 % розчин хініну гідрохлориду	Аморфний осад				
Розчин залізоамонійного галуну	Чорно-синє забарвлення				

Результати кількісного визначення дубильних речовин наведено в табл. 2.

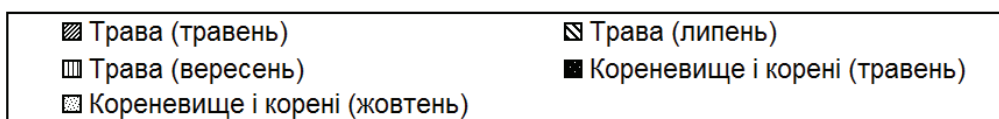
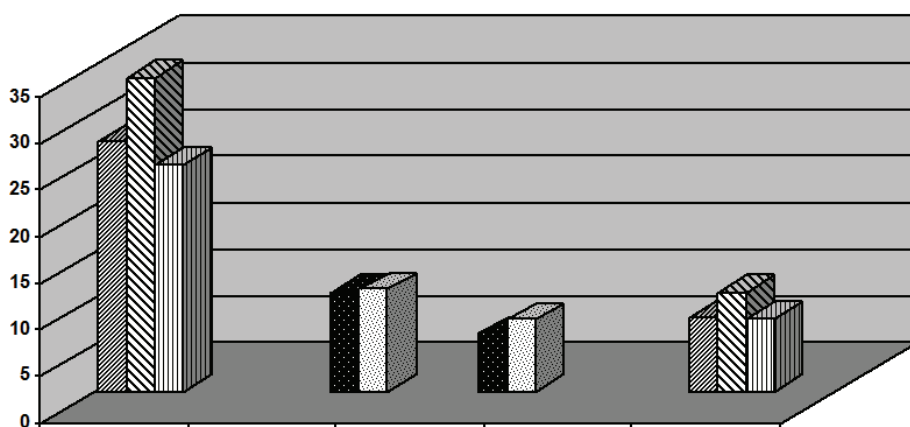
Таблиця 2

Кількісний вміст дубильних речовин у траві і у підземних органах перстачу гусячого

Метод кількісного визначення	Вміст дубильних речовин, %				
	Трава (початок травня)	Трава (липень)	Трава (вересень)	Кореневище і корені (початок травня)	Кореневище і корені (жовтень)
Перманганатометрія	26,8	33,7	24,4	10,6	10,9
Комплексонометрія	8,0	10,7	7,8	6,2	7,7

Результати кількісного визначення дубильних речовин перманганатометричним і комплексонометричним методами показали, що вони найбільше накопичуються у траві у літній період – під час масового цвітіння рослини (липень), і становлять 33,7 % і 10,7 % відповідно (рисунок). До кінця вегетації вміст дубильних речовин у траві зменшується приблизно у 1,4 разу як у першому, так і у другому методі дослідження.

Вміст дубильних речовин у траві на всіх стадіях вегетації вищий, ніж у підземних органах.



Вміст дубильних речовин у надземних і підземних органах перстачу гусячого

Висновки

1. У результаті проведених досліджень встановлено, що трава і підземні органи перстачу гусячого містять дубильні речовини, що гідролізуються.

2. Найвищий вміст дубильних речовин спостерігається у траві перстачу гусячого, яку збирали влітку (липень), і становить 33,7 % (перманганатометрія) і 10,7 % (комплексометрія) та у кореневищах і коренях, зібраних восени (жовтень) – 10,9 % і 7,7 % відповідно.

1. Амброзюк О.Б. Елементний склад трави та кореневищ рослин роду Перстач / О.Б. Амброзюк, І. Ю. Трашневська // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Тернопіль. – 2009. – С. 205.

2. Амброзюк О.Б. Вміст ефірних олій у надземних і підземних органах перстачу гусячого // XIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. – Тернопіль. – 2010. – С. 273.

3. Амброзюк О.Б. Біологічно активні речовини трави перстачу гусячого // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України. – Харків. – 2010. – С. 218.

4. Бурда Н.С., Журавель І.О., Кисличенко В.С., Дем'яшин В.Б. // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України. – Харків. – 2010. – С. 224–225.

5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1 Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.

6. Данилова Н.А., Попов Д.М. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. - № 2. – С. 179–182.

7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. – К.: Голв. ред. УРЕ ім. М.П. Бажана, 1990. – С. 217–218.

8. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина: Навч. посіб. – Х.: Вид-во НФаУ; МТК – книга, 2003. – С. 198–201.

9. Назаренко Т.Н., Хворост О.П., Беликов В.В., Сербін А.Г. // Фармаком. – 2001. – № 1. – С. 64–67.

10. Хворост О.П., Малий В.В., Сербін А.Г. // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 2(34). – С. 38–40.

11. Treutter D.A. // Planta med. – 1990. – V. 56, № 6. – P. 578.

Надійшла до редакції 08.04.2011.

С.М.Марчишин, О.Б.Амброзюк

ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА ЛАПЧАТКИ ГУСИНОЙ
(*POTENTILLA ANSERINE L.*)

Ключевые слова: лапчатка гусиная, дубильные вещества, трава, подземные органы

Проведено качественное изучение дубильных веществ в траве и подземных органах лапчатки гусиной, определен их количественный состав.

S.M.Marchyshyn, O.B.Ambrozyuk

TANNIC SUBSTANCES OF SILVERWEED CINGUEFOIL (*POTENTILLA ANSERINE L.*)

Key words: silverweed cinguefoil, tannins, herb, subterranean organs

S U M M A R Y

Qualitative analysis of tannic substances in herb and subterranean organs of silverweed cinguefoil was conducted, their quantitative content was determined.

Одеський національний медичний університет

МІКРОХВИЛЬОВА ЕКСТРАКЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПРУЖНО-В'ЯЗКИМИ СЕРЕДОВИЩАМИ

Ключові слова: мікрохвильова екстракція, біологічно активні речовини, в'язка основа, МХ-поле

Одержання біологічно активних речовин (БАР) з рослинної сировини досить широко використовують у фармацевтичній практиці, харчовій промисловості, косметології та інших галузях господарської діяльності. Здебільшого як екстрагент використовують спиртоводні суміші різної концентрації, рідше інші компоненти, такі як гліцерин, органічні розчинники (ацетон, етиловий ефір, хлороформ), масла рослинні та мінеральні тощо. В результаті отримують настоянки і екстракти з певними фізико-хімічними властивостями та якісно-кількісними показниками. Їх використовують для отримання, наприклад, фітопрепаратів на пружно-в'язкій основі (креми, мазі, гелі, лініменти) шляхом змішування аліквоти екстракту з частиною розплавленої основи. Паралельно в м'яку лікарську форму з екстрактом потрапляють небажані супутні і баластні речовини, що знижують терапевтичну цінність очікуваного лікарського засобу.

Враховуючи викладене, нами розроблена нова технологічна схема отримання м'яких лікарських і косметичних засобів, за якою екстракція БАР з рослинної сировини здійснюється безпосередньо розплавленою основою, оминаючи стадії отримання спирто-водних екстрактів і змішування їх в певних пропорціях з мажевою основою. Виключення з технологічного процесу цих стадій сприяє зменшенню включення в кінцевий продукт баластних і супутніх речовин, економії дорогих інгредієнтів, електроенергії, людських ресурсів, технологічного устаткування, виробничих площ, викидів шкідливих речовин у навколишнє середовище та ін. Крім цього, поліпшуються фізико-хімічні показники, а використання в якості інтенсифікатора технологічного процесу мікрохвильового поля (МХ-поля) дає значну економію часу (понад 72 год). Також важливо зазначити, що екстракція БАР з рослинної сировини пружно-в'язкими середовищами перебігає тільки за участі МХ-поля, що є новим науково-технічним напрямом у фармацевтичному, косметичному виробництві, в харчовій, лікєро-горілчаній та інших індустріях.

Основними робочими вузлами технологічного устаткування, що рекомендується для отримання м'яких лікувально-косметичних форм мікрохвильовим способом (рисунок), є: паровий або електричний реактор (А) для підготовки, змішування і сплаву інгредієнтів мажевої основи, мікрохвильового екстрактора (В) із зануреною МХ-антеною (19), ємність з модифікатором (С) і приймачем готового продукту (Д).

Конструкція МХ-екстрактора (В), розроблена І.І.Лук'янчуком, включає циліндровий кожух (17) з високоякісної сталі марки 12Х18Н10Т і розміщеного в ньому подвійного барабана, зовнішня ємність (13) якого обмежена перфорованою стінкою (для масопереносу екстрактних речовин), внутрішня ємність розмежується стінкою з НВЧ-проникного матеріалу і служить для розміщення в ньому МХ-антени (19). Простір між перфорованою (13) і НВЧ-проникною (20) стінками є основною робочою ємністю МХ-реактора (18).

Технологічний процес виробництва екстракційних препаратів на пружно-в'язкій основі (блок-схема) способом, що рекомендується, включає такі основні і допоміжні стадії:

- підготовка сировини і матеріалів (основа, рослинна сировина, модифікатор, додаткові активні речовини);
- змішування і плавлення інгредієнтів пружно-в'язкої основи;
- обробка модифікатором рослинного матеріалу в МХ-екстракторі (стадія набухання);
- короткочасна обробка МХ-полем набряклого матеріалу;
- введення в МХ-екстрактор частини розплавленої основи і змішування її з модифікованою рослинною сировиною;

- тотальна обробка реакційної суміші МХ-полем;
- екстракція розплавленою основою екстрактивних речовин з обробленої МХ-полем рослинної сировини;
- збирання, змішування і стандартизація готового продукту;
- контроль якості.

Підготовка основи здійснюється в реакторі (А) і включає операції зі змішування, розчинення або сплаву інгредієнтів, які входять до її складу при оптимальній температурі з подальшим видаленням механічних включень шляхом фільтрації. Паралельно цьому в МХ-екстракторі (В) відбувається підготовка до процесу екстракції рослинної сировини (18) (набухання) шляхом змішування його з дозованою кількістю модифікатора (24), що надходить з ємкості (С) через кран (26) способом протитечії.

Після закінчення часу повного набухання рослинна сировина (18) піддається короткочасній обробці МХ-полем, випромінюванім зануреною антеною (19) магнетрона, що генерується, струмами надвисокої частоти.

Після цього зволожений і оброблений МХ-полем рослинний матеріал (18) змішується з аліквотою розплавленої основи, що надходить з реактора (А) по трубопроводу через кран (8). Повнота якості змішування досягається за допомогою мішалок (5). На наступному технологічному етапі реакційна суміш, що складається із «зволоженої» модифікатором рослинної сировини і мазевої основи, піддається тотальній обробці МХ-полем. Дозу і час обробки МХ-полем реакційної суміші встановлюють експериментально для кожного виду сировини, виходячи з поставленого завдання і фізико-хімічних властивостей компонентів, що екстрагуються, а також їх спорідненості з основою.

Після піку максимальної активності екстракційного процесу, що відбувається в МХ-екстракторі з реакційною сумішшю в пост-опромінений період, настає стадія вимивання екстрактивних речовин з сировинного матеріалу до повного його виснаження дифундуючими БАР. Цей процес здійснюється шляхом подачі нереалізованої розплавленої основи з реактора (А) в МХ-екстрактор (В) за допомогою крана (8). Фракції мазеподібного екстракту, що утворюються, об'єднуються в приймачі (Д), ретельно перемішуються за допомогою мішалок, стандартизуються і прямують на аналіз. Як відомо, МХ-поле прискорює процес екстракції в кілька порядків, при цьому відбувається інтенсифікація розчинення і вивільнення легко дифундуючих БАР з рослинної сировини в розплавлену основу, утворюючи нове дисперсійне середовище – розчин, емульсію або суспензію, але як правило, виходить комбінований фітоекстракт, оскільки фізико-хімічні процеси (діаліз, осмос, дифузія та ін.), що його супроводжують, перебігають одночасно. Ймовірно, в цьому і полягає висока терапевтична і лікувально-косметична цінність продукту, що отримують мікрохвильовим способом.

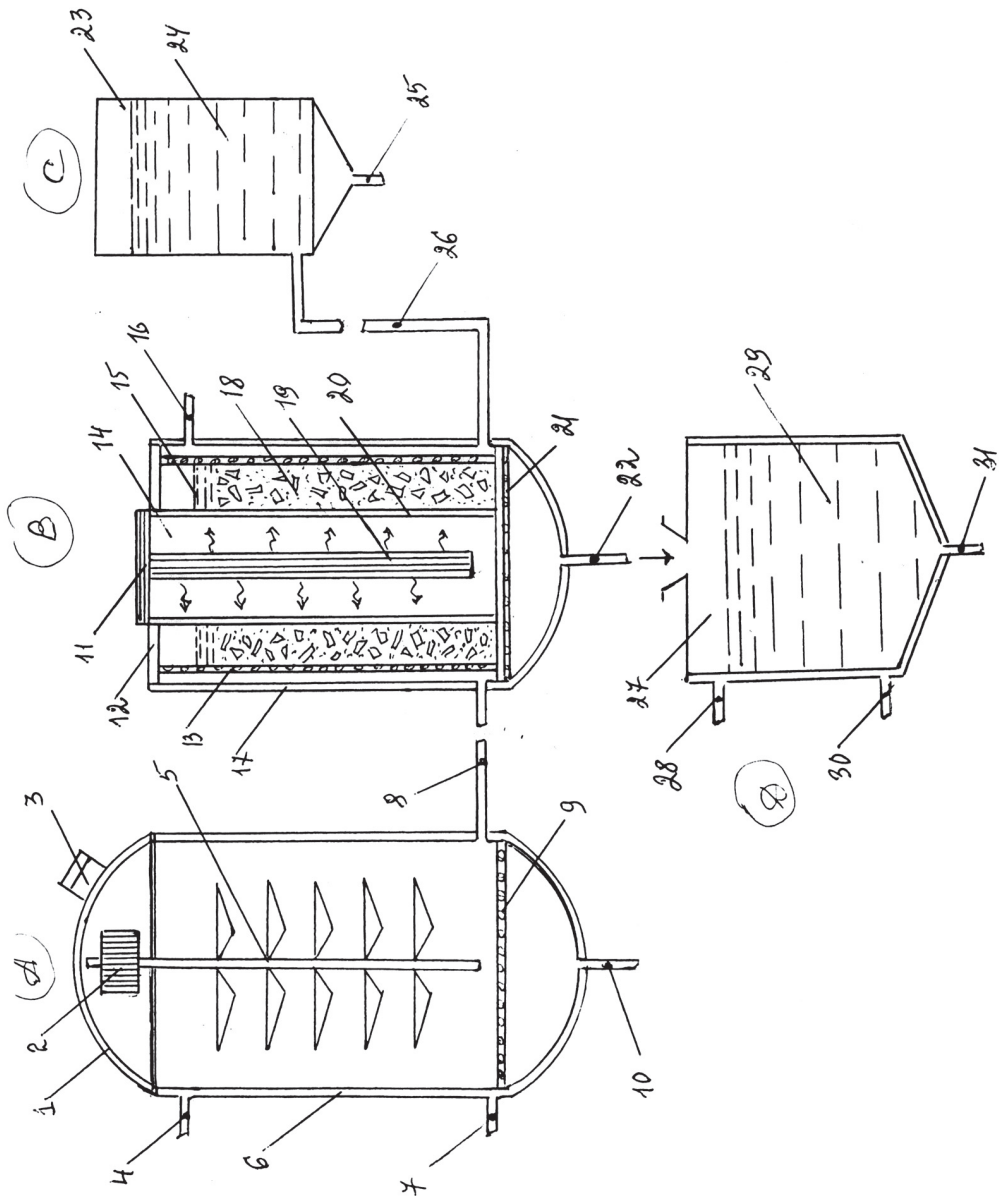
Т а б л и ц я

Порівняльна характеристика деяких показників 10 % мазі квіток нагідків, отриманої різними способами

Сировина та інгредієнти	Од. виміру	Спосіб отримання		Інгредієнт настоянки квіток нагідків
		МХ-екстракція	Класичний	
Мазева основа	кг	990,0	900,0	
Настоянка квіток нагідків	«	–	100,0	
Спирт етиловий	«	12,0		120,0
Квітки нагідків	«	10,0		10,0
Усього	«	1000,0	1000,0	

Про це так само свідчать порівняльні характеристики деяких показників (таблиця) продуктів, отриманих класичним і мікрохвильовим способами. 10 % мазь з квіток нагідків, отримана за МХ-технологією, містить в 10 разів менше спирту етилового, а так само баластних речовин – компонентів – явно небажаних в лікарському засобі. Ці факти свідчать, що розроблений спосіб мікрохвильової екстракції БАР з рослинної сировини пружно-в'язкими середовищами може бути рекомендований до використання у фармацевтичній практиці.

Схема апаратного забезпечення мікрохвильової технології виробництва екстрактів на пружно-в'язкій основі:

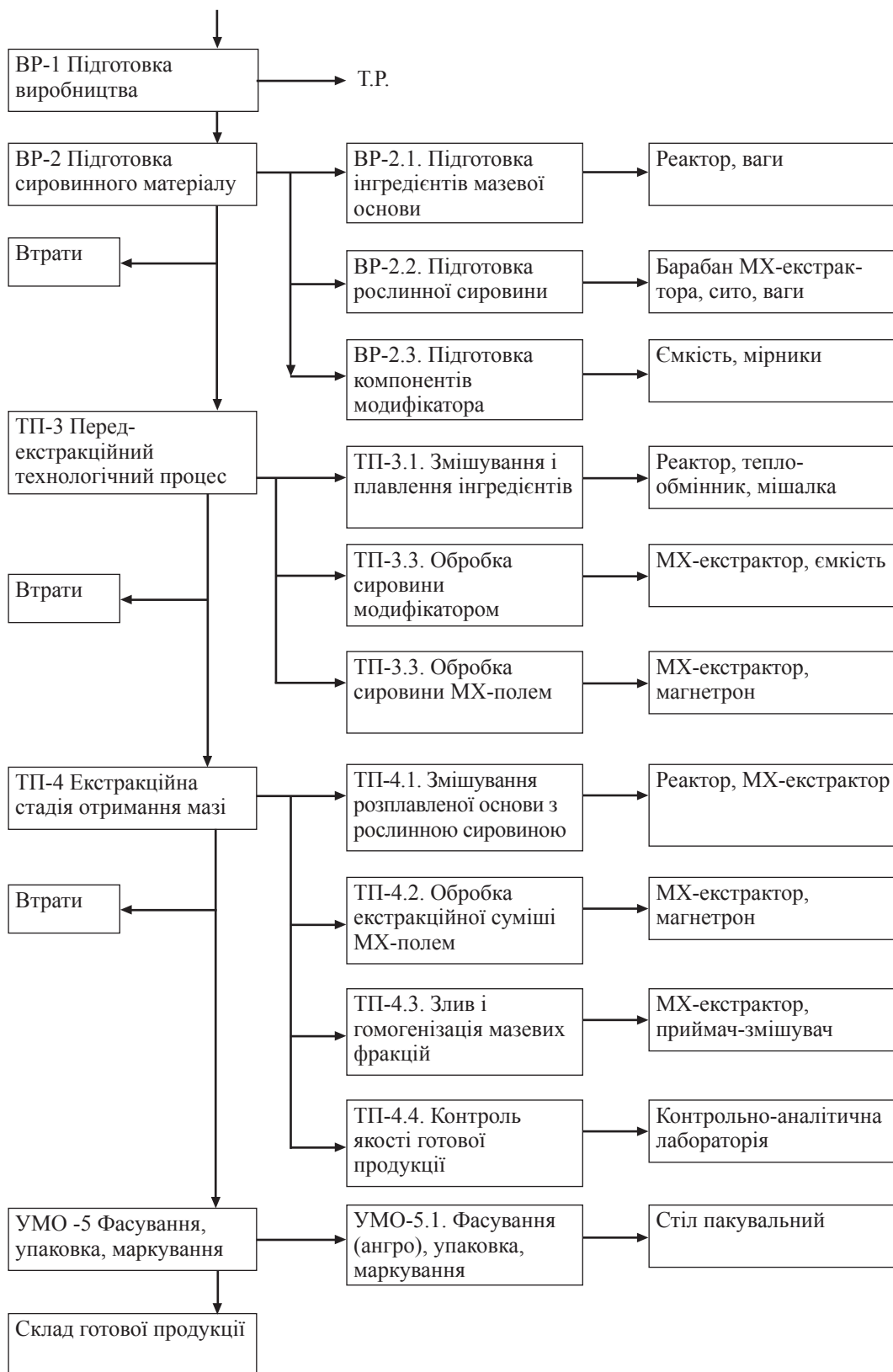


А – реактор пароводяний або електричний; В – мікрохвильовий екстрактор;
 С – ємкість з модифікатором; Д – приймач готової продукції.

1 – кришка реактора; 2 – привід мішалки; 3 – завантажувальний люк; 4, 7, 8, 10, 16, 22, 25, 26, 28, 30, 31 – крани, вентиля, штуцера; 5 – мішалка; 6 – сорочка пароводяна або з обігрівом масляними тенами; 9, 21 – перфорований диск з фільтруючим матеріалом; 11 – кришка камери МХ-антени; 12 – кришка корисної ємкості барабана; 13 – перфорована стінка барабана; 14 – камера МХ-антени; 15 – «дзеркало»; 17 – корпус МХ-екстрактора; 18 – рослинна сировина; 19 – МХ-антена; 20 – стінка зі НВЧ-прозорого матеріалу; 23 – ємкість для модифікатора; 24 – модифікатор; 27 – приймач готової продукції; 29 – готовий продукт.

Схема

Принципова блок-схема МХ-технології виробництва екстрактів на пружно-в'язкій основі (мазі, креми, пасти та ін.)



1. І.І.Лук'янчук, Д.Ю.Шевченко // Вісник формації. – 2002. – № 2 (30). – С. 30–31.
 2. І.І.Лук'янчук, Д.Ю.Шевченко, В.С.Соколовський, К.О.Борисов // Сучасні досягнення спортивної медицини, лікувальної фізкультури та валеології. – Одеса. – вид-во ОДМУ. – 2002, – С. 71–74.
 3. Державна Фармакопея України (Державне підприємство „Науковий-експертний фармакопейний центр”). – 1-е вид. – Харків : РІРЕР, 2001.
 4. Дмитриевский Д.И. и др. Технология лекарственных препаратов промышленного производства, в двух частях. – Часть 2. – С. 57–67. Изд-во НФАУ, Харьков, 2006.
 5. Патент України №36508А. Спосіб приготування м'якої лікарської форми.
 6. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. Промышленная технология лекарств, в 2 т. – Изд - во НФАУ, МТК - Книга, - Харьков, 2002, (1999). – Т. 2. – С. 428–445.
- Надійшла до редакції 01.03.2011.

Л.М.Унгурян, І.І.Лук'янчук, М.С.Образенко

МИКРОВОЛНОВАЯ ЭКСТРАКЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ УПРУГО-ВЯЗКИМИ СРЕДАМИ

Ключевые слова: микроволновая экстракция, биологически активные вещества, упруго-вязкая основа, МВ-поле

Проведено дослідження екстракції біологічно активних речовин з рослинного сиров'язких середовищ микроволновим способом. Розроблено технологічний процес виробництва екстракційних препаратів на упруго-вязкій основі, в тому числі принципову блок-схему микроволнової технології і схему апаратного забезпечення.

L.M.Unguryan, I.I.Luk'yanchuk, M.S.Obrazenko

MICROWAVE EKSTRACIYA BASS FROM DIGISTER by RESILIENTLY-VISCID ENVIRONMENTS

Keywords: microwave extraction, BASS, resiliently-viscid basis, MV is the field

S U M M A R Y

Conducted research of extraction BASS from a digister by resiliently-viscid environments by a microwave method. The technological process of production of extraction preparations is developed on resiliently-viscid basis, including of principle flow-chart of microwave technology and chart of the vehicle providing.

ДОСЛІДЖЕННЯ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ І ВМІСТУ ВІТАМІНУ С В ЛИСТІ, БУТОНАХ І КВІТКАХ ІВАН-ЧАЮ (*CHAMAENERION ANGUSTIFOLIUM* (L.))

Ключові слова: квітки іван-чаю, листя іван-чаю, бутони іван-чаю, вітамін С, мінеральний склад

Іван-чай (хаманеріон вузьколистий) – багаторічна трав'яниста рослина, досить широко поширена на території України. Відомо, що з листя рослини отримують продукти з високим вмістом біологічно активних речовин, мікроелементів, що мають різнобічну лікувально-профілактичну дію [1, 2, 4, 14, 18, 19]. Квітки іван-чаю є джерелом протипухлинного лікарського засобу Ханерола [1, 6].

У літературних джерелах містяться дані, що стосуються хімічного складу рослини у фазі бутонізації і на початку цвітіння, що росте на території Росії, визначено її кормові якості [3,6,13–15,18,19].

Водночас відомостей про фітохімічне вивчення іван-чаю, зібраного на території України, недостатньо.

Мета роботи

Метою роботи є вивчення мінерального складу і визначення вмісту вітаміну С у хаманеріоні вузьколистому в різні фази його розвитку (листя, бутони, квітки).

Матеріали та методи дослідження

У роботі використані зразки лікарської рослинної сировини – листя, бутони і квітки іван-чаю, зібрані влітку 2010 року на території Житомирської області. Сировину сушили до повітряно-сухого стану і подрібнювали (1–2 мм).

Мінеральний склад і концентрацію макро- та мікроелементів у іван-чаю визначали рентген-флуоресцентним методом [7] з використанням портативного енергодисперсійного рентген-флуоресцентного спектрометра «Elva X-Med» виробництва підприємства «Елвамех» (Україна); розробник програмно-методичного забезпечення – НТЦ «Вірія».

Метод засновано на вимірюванні інтенсивності випромінювання ліній спектра рентгенівської флуоресценції атомів хімічного елемента при їх збудженні рентгенівськими випромінюваннями, джерелом якого є рентгенівська трубка. Межа виявлення елементів у пробі – 0,1 – 1 мкг/г.

Перевагою методу є простота підготовчих операцій та можливість одночасного визначення максимальної кількості досліджуваних елементів. Цей метод дає змогу визначити елементи з порядковими номерами в межах від 14 до 94.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за методом, описаним [16].

Кількісне визначення вітаміну С проводили за методом [20]. 100 г (точна наважка) подрібненого до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами діаметром 2 мм, екстрагували 9 мл крижаною 10% метафосфорною кислотою. Після закінчення екстракції (1 год) зразки центрифугували протягом 30 хв при 3500 об/хв.

До аліквот супернатанту (0,6 мл) додавали 0,3 мл 50 мМ цитратно-ацетатного буфера (рН4, 15). Потім до зразків додавали 0,3 мл розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу (0,1 мг в 1 мл Н₂О) і через 30 с обчислювали абсорбцію при 520 нм спектрофотометри СФ46 в кюветі завтовшки 1 см. Кілька кристалів аскорбінової кислоти додавали для повного знебарвлення, із зразка знову збирали свідчення. В якості розчину порівняння використовували воду. Стандартна крива, що включає холостий реагент, побудована за стандартами в межах від 0 до 20 мг/мл аскорбінової кислоти на мілілітр у 5% НРО₃. Зміни в абсорбції (ΔА) внаслідок

ослаблення кольору аскорбіновою кислотою в зразку вираховуються за допомогою такого рівняння:

$$\Delta A = (RB - RB_b) - (S - S_b),$$

де RB – абсорбція холостого реагенту; RB_b – абсорбція холостого реагенту після знебарвлення аскорбіновою кислотою; S – абсорбція зразка; S_b – абсорбція зразка після знебарвлення аскорбіновою кислотою.

ΔA лінійно пов'язана з концентрацією кислоти, концентрація у зразку досягається порівнянням ΔA зі стандартною кривою.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльні експериментальні дослідження мінерального складу листя, бутонів і квіток іван-чаю свідчать, що всі вищезазначені частини рослини містять у своєму складі такі елементи: K, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, Rb, S, Cl (табл. 1). Проте аналіз табличних даних свідчить про те, що кількісний вміст хімічних елементів у різних видах рослинної сировини істотно різняться. Так, калію найбільше в бутонах, найменше – в квітках (різниця становить 32,2%); найвищим вмістом марганцю характеризуються листя і бутони рослини, аналогічна ситуація і щодо заліза.

Таблиця 1

Вміст мінеральних речовин в листках, бутонах і квітках іван-чаю (мкг/г)

Елементи	Листя	Бутони	Квітки
	концентрація ($M \pm m$)	концентрація ($M \pm m$)	концентрація ($M \pm m$)
K	6173,83 \pm 185,86	7160,55 \pm 213,06	4850,47 \pm 142,07
Ca	3509,59 \pm 122,88	2689,47 \pm 114,49	2163,23 \pm 154,45
Mn	29,90 \pm 2,29	23,61 \pm 2,17	17,99 \pm 1,67
Fe	37,91 \pm 2,48	36,13 \pm 2,58	27,33 \pm 1,97
Cu	5,38 \pm 0,88	5,71 \pm 0,97	3,92 \pm 0,70
Zn	34,04 \pm 2,04	38,66 \pm 2,31	24,05 \pm 1,60
Br	5,34 \pm 0,57	2,28 \pm 0,40	9,40 \pm 0,71
Rb	11,83 \pm 0,72	14,34 \pm 0,85	4,80 \pm 0,43
Sr	11,12 \pm 0,71	6,32 \pm 0,57	7,58 \pm 0,55
Pb	2,70 \pm 0,54	-	1,74 \pm 0,41
S	7 231,30 \pm 1083,30	4953,66 \pm 953,33	3843,50 \pm 739,68
Cr	3,77 \pm 0,85	0,95 \pm 0,15	-
Cl	585,20 \pm 89,60	160,41 \pm 49,90	1002,78 \pm 109,92

Цинку найбільше міститься в листі і бутонах, у квітках цього елемента на третину менше. Водночас квітки характеризуються значним вмістом броду (у листі і бутонах – в 2–3 рази менше). Для листя іван-чаю характерний високий вміст сірки і хрому; хлору найбільше в квітках.

Такий багатий елементний склад лікарської рослинної сировини з іван-чаю дає підстави для того, щоб вважати його цінним джерелом надходження мінеральних речовин до організму людини. Фізіологічне значення макро- і мікроелементів, виявлених у листі, бутонах і квітках хаменеріона вузьколистого: калій – регулятор водно-сольового балансу; кальцій бере участь у передачі нервово-м'язового збудження; сірка є компонентом життєво важливих амінокислот, SH-ферментів; хлор – важливий елемент для утворення шлункового соку, плазми крові; мідь – учасник процесу дихання, бере участь у синтезі гемоглобіну; цинк – учасник процесу синтезу білків, кровотворення; марганець необхідний для утворення вітаміну С; хром регулює рівень цукру в крові; бром регулює функції ЦНС, щитоподібної та статевих залоз [1, 14, 15, 18, 19]. З огляду на те, що рослина є одним з основних джерел мінеральних речовин для людини, іван-чай можна розглядати в якості цінного донатора основних макро- і мікроелементів як в умовах норми, так і при патології. При цьому при використанні рослинної сировини необхідно враховувати відмінності

кількісного складу одних і тих самих мінеральних речовин у різних частинах рослини (листя, квітки, бутони).

Результати визначення кількісного складу вітаміну С (табл. 2) у досліджуваних зразках рослинної сировини свідчать про те, що іван-чай містить досить значну його кількість, причому листя рослини в початкову стадію фази вегетації (h = 20–30 см) містять найвищий рівень аскорбінової кислоти в порівнянні з іншими частинами (квітки, бутони).

Т а б л и ц я 2

Вміст вітаміну С в листі, бутонах і квітках іван-чаю (мг на 100 г сухого зразка)

Лікарська рослинна сировина	Вміст вітаміну С
Листя (h = 20–30 см)	183,4±4,18
Листя (h = 40–50 см)	133,1±6,00
Листя під час бутонізації	33,64±1,45
Листя під час цвітіння	58,26±1,89
Бутони	61,2±2,97
Квітки	92,2±1,29

Загальновідомо, що аскорбінова кислота – вітамін, в якому найчастіше організм відчуває потребу. Вона бере участь в окисно-відновних процесах, активує синтез і функціональну активність багатьох ферментів. Природні комплекси вітаміну С захищають від алергії; завдяки його антиоксидантним властивостям він ефективно нейтралізує процеси вільно-радикального окиснення, що лежать в основі патогенезу багатьох хвороб [5, 8, 9, 12, 17]. Надзвичайно важливим є те, що природний комплекс у складі вітамін С + флавоноїди, що міститься в рослинах, не має ізомерної структури, на відміну від синтетичної аскорбінової кислоти, яка має ряд побічних ефектів (вплив на підшлункову залозу, репродуктивну функцію у жінок, утворення оксалатів у нирках; вона є причиною високої алергізації населення, особливо при парентеральному вживанні) [8–12, 17, 21–24]. Аскорбінова кислота рослинного походження не має таких негативних ефектів, її практично неможливо передозувати: природний рослинний комплекс аскорбінова кислота + біофлавоноїд використовується організмом за потребою.

Виявлення значної кількості вітаміну С у рослинній сировині з іван-чаю свідчить про перспективність рослини як природного джерела аскорбінової кислоти.

В и с н о в к и

1. У ході проведених досліджень встановлено, що листя, бутони і квітки іван-чаю містять у своєму складі такі елементи: К, Са, Мn, Fe, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, S, Cr, Cl. За кількісним вмістом мінеральних речовин у листі переважають залізо, марганець, рубідій; у бутонах – калій, цинк; у квітках – бром, хлор.

2. В усіх досліджених частинах іван-чаю міститься вітамін С: в найбільшій кількості – в листі; в найменшій – в листі у фазу бутонізації рослини.

3. Отримані дані необхідно враховувати при медико-фармацевтичному використанні лікарської сировини з іван-чаю.

1. Баева В.М., Барабанов Е.И. // Фармація. – 1994. – № 6. – С. 4–6.

2. Башкатова Л.В. Клинико-иммунологические особенности детей с частыми респираторными инфекциями и иммунокорректирующий эффект кверцетина. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Владивосток, 1990. – 24 с.

3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1990. – С. 191–197.

4. Гравель И.В. // Фармація. – 2005. – N 3. – С. 43–44.

5. Дуплицева А.П., Сикилова Н.Г., Гриценко Е.Н. Возможности создания препаратов-иммуностимуляторов, пригодных для энтерального использования. Тез. докл. научн. конф. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной иммунологии, механизмы противоинфекционного иммунитета. II Всесоюзн. Конф. – М., 1987. – С. 43–44.

6. Киселева А.В., Волхонская Т.А., Киселев В.Е.. – Биологически активные вещества лекарственных растений Южной Сибири. – Новосибирск, 1991. – 136 с.
7. Лисенко Є.М. Якісне та кількісне визначення металів за допомогою методу рентгенофлуоресцентної спектроскопії // Автореферат. Дис. кандидат мед. наук. -к.:1996: – 22 с.
8. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б. // Фармац. журн. – 1996. – № 2. – С. 35–41.
9. Максютіна Н.П. // Фармац. журн. – 1993. – № 6. – С. 16–18.
10. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б., Кожура І.М. Біологічно активні добавки як альтернативний шлях підвищення рівня здоров'я населення в екологічно-забруднених регіонах. Сб. наук. праць. співроб. КМАПО ім П. Л. Шупика.— Вип. 7, кн. 1.— 1998.— С. 771–773.
11. Максютіна Н.П., Кожура І.М., Мусялковская А.А., Мулявко Н.А. Лечебно-профилактические средства на основе продуктов пчеловодства и лекарственных растений // Бджільництво. – 1998. – Вып. 23. – С. 133–139.
12. Максютіна Н.П., Лесник С.А. Витапектин и композиции на его основе / Под. ред. Лесник С.А., Фус С.В. – К.: Нора-Принт, 1999.– С. 52–56.
13. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. – К.: Здоров'я, 1984. – С. 220–222.
14. Полежаева И.В., Полежаева Н.И., Меньяло Л.Н. // Хим.-фармац. журн. – 2007. – Т. 41. – N 3. – С. 27–29.
15. Полежаева И.В., Полежаева Н.И., Левданский В.А.// Вестник КГУ. Естественные науки.– 2005.– Вып.2.– С.130–133.
16. Румишинский Л.З. Математическая обработка результатов эксперимента . Справочное руководство. – М.: Наука, 1971. 192 с.
17. Сокольчик И.Г., Кухта В.К., Олецький Е.И., Лисицина Л.П., Полякова З.И., Василькова Т.В.// Здравоохр. Белоруссии. – 1991. – № 10. – С. 31–32.
18. Спиваковский Ю.М., Спиваковская А.Ю. // Медицинская сестра. – 2005. – N5. – С. 19–22.
19. Спиваковский Ю.М., Спиваковская А.Ю. // Медицинская сестра. – 2006. – N1. – С. 39–41.
20. Omaye ST, Turnbull JD, Sauberlich HE. Selected methods for the Determination of ascorbic acid in animal cells, tissues, and fluids. Methods Enzymol. – 1979; 62:3–11.
21. Hevesi T, Blazics B, Kéry A. // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2009.– V. 49, Issue 1.– P. 26–31.
22. Hiermann A, Bucar F. //Journal of ethnopharmacology.– 1997.– V.55. – N.3. – P. 179–83.
23. Schepetkin I., Kirpotina L., Jakiw L., Khlebnikov A., Blaskovich C., Jutila M., Quinn M. // The Journal of Immunology. – 2009. – V.183. – P. 6754 –6766.
24. Vitalonea A, McCollb J., Thomeb D., Costa L.G., Tita B. // Pharmacology. – 2003. – Vol. 69. – No. 2. – P.79–87.

Надійшла до редакції 24.03.2011.

3.Х.Абудейіх

ИССЛЕДОВАНИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА И СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА С В ЛИСТЬЯХ, БУТОНАХ И ЦВЕТКАХ ИВАН-ЧАЯ (*CHAMAENERION ANGUSTIFOLIUM* (L.))

Ключевые слова: цветки иван-чая, листья иван-чая, бутоны иван-чая, витамин С, минеральный состав

Для изучения качественного состава и количественного содержания элементов был использован метод рентгено-флуоресцентного анализа. В результате изучения элементного состава вегетативной части иван-чая определен количественный состав не менее 11 макро- и микроэлементов. В статье также исследован количественный состав витамина С спектрофотометрическим методом и установлено различное содержание витамина С в иван-чае в разные фазы вегетации.

Z.H. Abudeiyh

STUDY MACRO-AND TRACE ELEMENT COMPOSITION AND VITAMIN C CONTENT
IN THE LEAVES, BUDS AND FLOWERS OF WILLOW-HERB (*CHAMAENERION
ANGUSTIFOLIUM* (L.))

Key words: flowers of willow-herb, willow-leaf tea, the buds of willow-herb, vitamin C, mineral composition

S U M M A R Y

To study the qualitative composition and quantitative content of elements was used the method of X-ray fluorescence analysis. A study of the elemental composition of vegetative parts of willow-herb is defined quantitative composition of not less than the 11 macro-and micronutrients. The paper also studied the quantitative composition of vitamin C by the spectrophotometric method and found a difference of vitamin C in the case of Ivan in different phases of vegetation.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РОЗРОБКА МЕТОДІВ СТАНДАРТИЗАЦІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО

Ключові слова: хміль звичайний, стандартизація, сухий екстракт, флавоноїди, фенольні сполуки

Розробка методів стандартизації – один з основних напрямів у дослідженні лікарської рослинної сировини (ЛРС) та отриманих з неї фітопрепаратів. Вимоги щодо розробки нормативних документів, які регламентують якість ЛРС, потребують кількісного визначення основних діючих речовин [8, 9, 13].

Одною з перспективних лікарських рослин, яка містить великий комплекс біологічно-активних речовин, є хміль звичайний (*Humulus lupulus* L.) родини Коноплевих (*Cannabaceae*). Упродовж багатьох століть хміль культивується практично в усіх країнах помірному клімату, зокрема у Франції, Англії, Чехії, на півдні Німеччини тощо. В Україні основну заготівлю сировини здійснюють у Житомирській, Рівненській та Волинській областях [1, 11, 12].

Хміль звичайний широко застосовують у різних сферах життєдіяльності людини. У фітотерапії при багатьох захворюваннях часто використовують хміль звичайний як лікарську сировину. Виражені седативні властивості хмелю зумовили його введення до складу відомих лікарських препаратів: уролесан, валокордин, корвалдін, валоседан, а також у складі багатьох зборів [14]. Хміль також використовують у народній медицині в якості анальгетичного, противиразкового, седативного та снодійного засобів. Крім цього, у пивоваренній промисловості різноманітні сорти надають пиву своєрідний аромат та смак, сприяють його зберіганню. У хлібопекарній промисловості його використовують в якості стимулятора процесів бродіння [1, 12].

Традиційно для одержання лікувальних засобів використовують лише шишки хмелю, хімічний склад яких дуже різноманітний. Вони містять ефірну олію (1–3 %), до складу якої входять гумулен, мірцен, фарнезен, β -каріофілен. Основну частку шишок становлять гіркі та смолисті речовини. Компонентами гіркої смоли (11–20 %) є α - та β -хмельові кислоти – похідні ацилфлороглюцину: гумулон, когумулон, лупулон, колупулон тощо. Серед інших фенольних сполук – кумарини, флавоноїди, катехіни, дубильні речовини. Крім цього наявні вітаміни групи В, аскорбінова кислота, токофероли та речовини, що діють як естрогенні гормони [1, 12, 15]. Хімічний склад листя хмелю звичайного вивчено недостатньо. За літературними даними, вони містять органічні кислоти, амінокислоти, полісахариди, дубильні речовини, аскорбінову кислоту. Фенольні сполуки у листі хмелю представлені флавонол-глікозидами, катехінами, лейкоантоціанідинами та фенолкарбоновими кислотами [1, 10].

Зважаючи на різноманітний хімічний склад, нами запропоновано використання такого нетрадиційного виду лікарської сировини, як листя хмелю звичайного.

Розроблено спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з листя хмелю звичайного (далі – Екстракт) та отримано патент щодо способу одержання комплексу біологічно активних речовин рослинного походження з протизапальною та антиоксидантною активністю, які можуть бути використані в якості лікарських субстанцій для одержання засобів у різних лікарських формах [3].

У центральній науково-дослідній лабораторії (ЦНДЛ) НФАУ під керівництвом проф. Л.В. Яковлевої виявлено антиоксидантну та протизапальну ефективність одержаного Екстракту. За результатами проведених досліджень встановлено, що даний Екстракт є високоєфективним антиоксидантом, який не роз'єднує процеси окиснення та фосфорилювання мітохондрій печінки щурів у системі *in vitro*.

Протизапальну активність Екстракту вивчали на моделі карагенінового запалення та змозанового набряку в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг. В якості препарату порівняння вико-

ристано «Альтан». Аналіз одержаних даних свідчить про виражену протизапальну активність Екстракту, який вірогідно знижував розвиток набряку у порівнянні з контрольною групою. У дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг Екстракт виявляє протизапальну активність на рівні препарату порівняння [3].

Попередній фітохімічний та фармакогностичний аналізи проводили методом паперової хроматографії та за допомогою характерних кольорових реакцій. Аналізи показали наявність в Екстракті фенольних сполук, таких як флавоноїди, кумарини, гідроксикоричні кислоти, дубильні речовини, що гідролізуються, тощо. Характерними флавоноїдними глікозидами є моно-, ди- та триглікозиди кверцетину та кемпферолу. Флавоноїдні сполуки зарекомендували себе як антиоксиданти і мембраностабілізуювальні речовини. Дослідження флавоноїдів і фенольних сполук проводили за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів аналізу [2, 4–6, 9, 16, 17]. Як відомо, галова кислота та її депсиди входять до складу дубильних речовин, що гідролізуються, та виявляють протизапальні, антимікробні та антивірусні властивості.

Метою даної роботи є стандартизація даного Екстракту з листя хмелю звичайного. Зважаючи на досліджену протизапальну активність Екстракту, було доцільним провести стандартизацію за показниками «флавоноїди» та «фенольні сполуки» [7, 9].

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання: провести попередній фітохімічний та фармакогностичний аналізи та розробити методики кількісного визначення основних діючих речовин, таких як фенольні сполуки та флавоноїди.

Експериментальна частина

Опис. Отриманий Екстракт з листя хмелю звичайного – аморфний, гігроскопічний порошок зеленувато-коричневого кольору зі специфічним приємним запахом.

Розчинність. Екстракт добре розчинний у воді, погано – у 50 % та 70 % спирті та не розчиняється у 96 % спирті, хлороформі, бутанолі та етилацетаті.

Ідентифікація. До 5 мл розчину А, приготовленого для кількісного визначення, додають 1 мл розчину заліза окисного хлориду; з'являється зелено-брунатне забарвлення (фенольні сполуки).

До розчину в пробірці додають 3 мл 2 % розчину алюмінію хлориду спиртового і переглядають в УФ-світлі за довжиною хвилі 366 нм; спостерігається зеленувато-жовта флуоресценція (флавоноїди).

Кількісне визначення. 0,6 г (точна наважка) Екстракту поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють при нагріванні у 28 мл води, доводять об'єм розчину 96% спиртом до позначки і перемішують. Отриманий мутний розчин, в якому утворився гелеподібний осад полісахаридів, відфільтровують крізь паперовий фільтр (розчин А).

Кількісні визначення флавоноїдів та фенольних сполук проводили спектрофотометричним методом на СФ-46 [3].

Флавоноїди. 8 мл розчину А поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 8 мл 2 % розчину алюмінію хлориду спиртового, доводять об'єм розчину 96% спиртом до позначки і перемішують.

Через 45 хв вимірюють оптичну густину одержаного розчину при довжини хвилі 405 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

В якості розчину порівняння використовують розчин, який містить 8 мл розчину А, 8 крапель розведеної оцтової кислоти, доведений у мірній колбі місткістю 50 мл до позначки 96 % спиртом.

Вміст суми флавоноїдів (X_1) в Екстракті у перерахунку на рутин і суху речовину (%) обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{A \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot m \cdot 8 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot m_0 \cdot 5000}{A_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

де: А – оптична густина випробуваного розчину;

A_0 – оптична густина ДСЗ рутину;

m – маса наважки, г;
 m_0 – маса ДСЗ рутину, г;
 W – втрата в масі при висушуванні, %.

Вміст суми флавоноїдів у Екстракті, у перерахунку на рутин і суху речовину, становив 1,39 %. Диференціальний спектр поглинання комплексів розчину рутину (1) та флавоноїдів сумарного екстракту з листя хмелю звичайного (2) представлені на рис. 1.

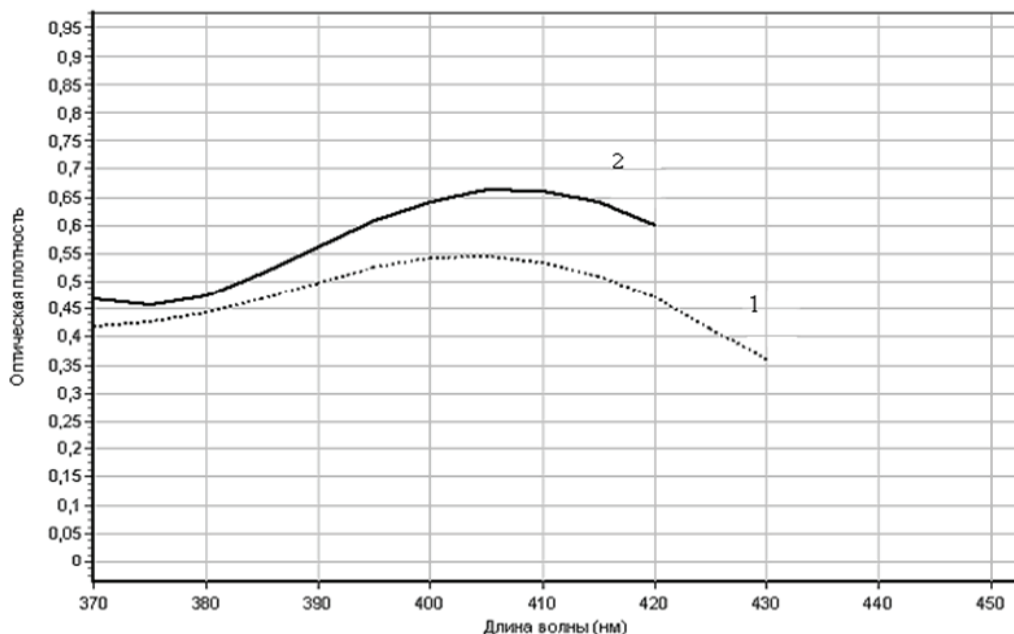


Рис. 1. Диференціальний спектр поглинання комплексів розчину рутину (1) та флавоноїдів сумарного екстракту з листя хмелю звичайного (2)

Визначення фенольних сполук. 1 мл розчину А поміщують у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину 50 % спиртом до позначки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 270 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. В якості розчину порівняння використовують 50 % спирт.

Вміст суми фенольних сполук (X_1) у препараті у перерахунку на галову кислоту і суху речовину (%) обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{A \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot m \cdot 1 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot m_0 \cdot 5000}{A_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

де: A – оптична густина випробуваного розчину;
 A_0 – оптична густина розчину ФСЗ ДФУ галової кислоти;
 m – маса наважки, г;
 m_0 – маса ФСЗ ДФУ галової кислоти, г;
 W – втрата в масі при висушуванні, %.

Вміст суми фенольних сполук в Екстракті у перерахунку на галову кислоту і суху речовину становив 6,0 %. Диференціальний спектр поглинання комплексів розчину галової кислоти (1) та фенольних сполук сумарного екстракту з листя хмелю звичайного (2) представлені на рис. 2.

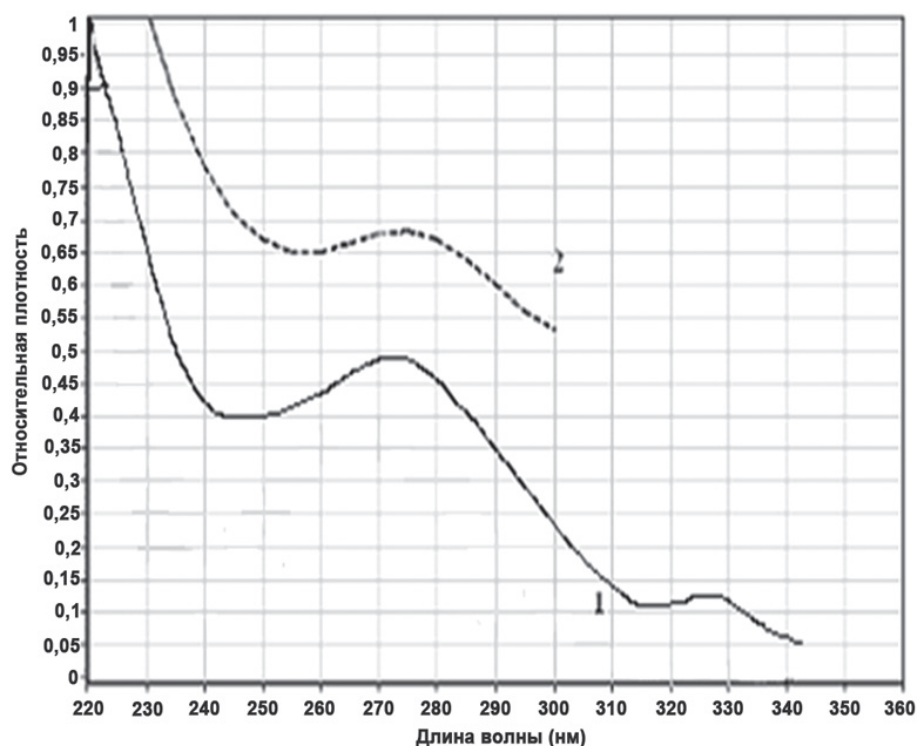


Рис. 2. Диференціальний спектр поглинання комплексів розчину галлової кислоти (1) та фенольних сполук сумарного екстракту з листя хмелю звичайного (2)

Примітки: 1. Приготування 2 % розчину алюмінію хлориду спиртового. 2,0 г алюмінію хлориду шестиводного (ГОСТ 3759-75, х.ч. або ч.д.а.) поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 40 мл 96 % спирту, доводять об'єм розчину 96 % спиртом до позначки і перемішують. Термін придатності розчину – 1 місяць.

2. Приготування розчину ДСЗ рутину. 0,05 г (точна наважка) ДСЗ рутину (ФС 42-2508-87), висушеного при температурі 130–140 °С, розчиняють при нагріванні на водяній бані у 80 мл 70 % етанолу в мірній колбі місткістю 100 мл і після охолодження доводять об'єм розчину 70 % етанолом до позначки. Термін придатності розчину – 1 місяць.

В и с н о в к и

1. Розроблено методики стандартизації та наведено їх обґрунтування для одержаного сухого екстракту з листя хмелю звичайного.

2. Встановлено, що вміст суми флавоноїдів у Екстракті має бути не менше ніж 1,30 %, вміст суми фенольних сполук – не менше ніж 6,0 %.

1. Беленовская Л.М., Буданцев А.Л. // Растительные ресурсы. – 2008. – Т. 44. – № 2. – С. 132–154.

2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

3. Декларацийний патент № 27271. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з протизапальною та антиоксидантною активністю / Ковальов С.В., Ковальов В.М., Берестова С.І., Малоштан Л.М., Гладченко О.М., Уланова В.А., Єфременко Е.А. – Опубл. Бюл. № 17 від 25.10.2007.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-е вид. – Доповнення 3. – 2009. – 280 с.

7. Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Ковальов В.М., Комісаренко А.М., Тимченко М.М. // Фармаком. – 2002. - № 2. - С. 1-6.

8. Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Товмасын Е.К., Хованская Н.П., Воловик В.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 27–35.

9. Котова Э.Э., Котов А.Г., Хованская Н.П. / Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 35–41.

10. Латыпова Г.М., Пупыкина К.А., Закиева С.В. // Вестник ОГУ. – 2009. – № 6. – С. 198–200.

11. Ліпкан Т.М. // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 3-4. – С. 37–40.

12. Ляшенко Н.И., Михайлов Н.Г., Рудык Р.И. Физиология и биохимия хмеля. Монография. – Житомир: «Полиссия», 2004. – 408 с.

13. Матющенко Н.В., Степанова Т.А. // Фармация. – 2003. – № 2. – С. 16–18.

14. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 1996. – 1296 с.

15. Chadwick L.R, Pauli G. F., Farnsworth N.R. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties // Phytomedicine. 2006 January ; 13 (1–2): 119–131.

16. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Sup. 5.6. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. – 2905 p.

17. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 3308 p.

Надійшла до редакції 14.03.2011.

С.И.Мазурец, С.В.Ковалев

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Ключевые слова: хмель обыкновенный, стандартизация, сухой экстракт, флавоноиды, фенольные соединения

Разработаны методики стандартизации сухого экстракта, полученного из листьев хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus* L.). Количественное содержание суммы флавоноидов в экстракте должно быть не менее 1,30 %, содержание суммы фенольных соединений – не менее 6,0 %.

S.I.Mazurets, S.V.Kovalyov

ELABORATION FOR STANDARTIZATION METHODS OF DRY HOP PLANT (*HUMULUS LUPULUS* L.) LEAVES EXTRACT

Key words: hops (*Humulus lupulus* L.), standartization, dry extract, flavonoids, phenol compounds

S U M M A R Y

Standardization methodics of dry extract which is derived from hop plant (*Humulus lupulus* L.) leaves were elaborated. The number of flavonoids sum in the Extract has to be not less than 1.30% and the number of phenol compounds has to be not less than 6 %.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД СОНЯШНИКА ОДНОРІЧНОГО ТА ТОПІНАМБУРА

Ключові слова: амінокислоти, соняшник однорічний, топінамбур

Соняшник однорічний (*Helianthus annuum L.*) та топінамбур (*Helianthus tuberosus L.*) відносяться до родини айстрових (*Asteraceae L.*) роду *Helianthus L.*

Соняшник однорічний – це основна олійна, медоносна та кормова культура України. Олію з насіння соняшника широко використовують у фармації та косметології для приготування мазей, розтирань, кремів, пластирів та ін. Насіння соняшника міститься в препараті «Турбогематоген російський з насінням соняшника». Крайові квітки входять до складу «Ауріта – квітковий чай», а з обмолочених кошиків соняшника виготовляють високоякісний пектин. Шрот широко використовують як корм для тварин, а також у якості білкового компоненту при виробництві комбікормів. З переробленого шроту та насіння соняшника однорічного готують цінні харчові продукти: халву, казінаки, макуху та ін.

У народній медицині спиртову настоянку з квіток, корзинок та листя соняшника однорічного використовують для стимуляції апетиту, поліпшення діяльності шлунково-кишкового тракту та лікування малярії; відвар коріння – для виведення солей з суглобів, нирок та жовчного міхура; свіже насіння рекомендують при алергії та бронхіті. У листі, квітках та кошиках соняшника виявлено амінокислоти, флавоноїди, каротиноїди, пектин, солантову, фумарову, янтарну, лимонну, хлорогенову, неохлаорогенову, кавову, саліцилову кислоти та смолисті речовини [5,7,10].

Інший вид роду *Helianthus L.* – соняшник бульбистий, топінамбур або земляна груша – багаторічна рослина, що відрізняється від попереднього виду наявністю підземних, великих, округлих, яйцеподібних або грушоподібних білих, рожевих або лілових бульб. Соняшник бульбистий культивується в Україні як харчова та технічна культура.

Як показали наукові дослідження, лікувальні властивості топінамбура визначаються його унікальним біохімічним складом. У земляній груші, особливо в бульбах, міститься до 35 % інуліну, який ще має назву «рослинний інсулін». Цей природний полісахарид на 95 % складається з фруктози. Дослідження останніх років довели, що інулін та його похідні здатні виводити з організму солі важких металів, отрути, радіоактивні речовини (стронцій та кобальт) у 2,5 – 3 рази швидше, ніж пектин та інші біологічно активні речовини [7, 8].

Одними з важливих біологічно активних сполук майже всіх рослин є амінокислоти, що входять до структури рослинних білків, клітинного соку і беруть участь у синтезі таких речовин, як ферменти, вітаміни, алкалоїди тощо. У медичній практиці амінокислоти використовують для лікування печінки, шлунково-кишкового тракту, нервово-психічних розладів, для профілактики атеросклерозу. Також відомо, що незамінні амінокислоти – лейцин, ізолейцин, валін – пригнічують розвиток злоякісних пухлин та підвищують імунітет [3, 6, 9]. Тому сировина соняшника однорічного та топінамбура може розглядатися як сировина для одержання легкозасвоюваних форм амінокислот у комплексі з іншими фармакологічно активними речовинами [1, 2, 4].

Мета дослідження – визначення якісного вмісту та кількісного складу амінокислот бульб та листя топінамбура, коренів, кошиків та листя соняшника однорічного.

Матеріали та методи досліджень

Кошики, корені та листя соняшника і бульби та листя топінамбура були заготовлені в 2010 р. в Київській області. Сировину попередньо висушено до сталої маси та подрібнено. Якісний склад та кількісний вміст амінокислот визначали за допомогою автоматичного амінокислотного аналізатора Т 339 (Чехія). Застосування амінокислотного аналізатора дає можливість проводити як якісне, так і кількісне визначення амінокислот.

Методика визначення По 0,1 г сировини вносили в пробірку (скло Пірекс), додавали 0,5 мл дистильованої води і 0,5 мл концентрованої кислоти хлористоводневої. Пробірку

охолоджували в суміші сухого льоду з ацетоном. Після того як вміст пробірки замерз з неї відкачували повітря за допомогою вакуумного насосу для запобігання окисненню амінокислот у результаті гідролізу. Потім пробірку запаювали та поміщали у термостат на 24 год при температурі 106°C. Після закінчення гідролізу пробірку охолоджували до кімнатної температури та розкривали. Вміст кількісно переносили у скляний бюкс і розміщали у вакуум над гранульованим їдким натром. Потім із ексікатора видаляли повітря за допомогою водоструменевого насосу. Після висушування зразка у бюкс додавали 3–4 мл дистильованої води і повторювали процедуру висушування. Підготовлений зразок розчиняли у 0,3 нормальному літій-цитратному буфері з рН=2,2 і наносили на іонообмінну колонку аналізатора амінокислот за допомогою дозатора. Елюцію амінокислот із іонообмінної колонки проводили по черзі літій-цитратними буферними розчинами з рН 2,75; рН 2,95; рН 3,2; рН 3,8; рН 5,0. Співвідношення нінгідринового реактиву і елюенту – 1:2; температура термостатування колонки – 38,5°C та 65°C. Час утримання піка характеризував кожну індивідуальну амінокислоту, площа піка відповідала вмісту амінокислоти. Для калібрування амінокислотного аналізатора через катіоніт пропускали стандартну суміш амінокислот.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у листі, коренях та кошиках соняшника однорічного та у бульбах та листі топінамбура наведено в таблиці. Було ідентифіковано 18 амінокислот, з яких 7 відносяться до незамінних (лейцин, валін, треонін, лізин, метіонін, ізолейцин, фенілаланін) та 2 незамінних для дітей (гістидин та аргінін). Вміст суми амінокислот був найбільший в листі соняшника однорічного та топінамбура (17,908 мг/100 мг та 15,411 мг/100 мг відповідно). Найменший вміст амінокислот було визначено в коренях соняшника (0,555 мг/100 мг).

Відомо, що одним з показників біологічної цінності сумішей амінокислот є вміст у них незамінних амінокислот, який має бути 45–50 %. Встановлено, що кількість незамінних амінокислот у відсотковому перерахунку на загальну кількість амінокислот становить у листі соняшника 49,5 % та в листі топінамбура – 51,9 %, дещо нижчі показники в бульбах топінамбура (44,8 %), корінні соняшника (43,2 %), кошиках (41,7 %). Лізин, аргінін, лейцин, валін у значних, близьких за значенням кількостях, накопичуються в листі соняшника та топінамбура. Слід зауважити, що лейцин відіграє важливу роль у скороченні м'язів; входить до складу овальбуміну, міозину, фібриногену та інших білків. Глютамінова та аспарагінова кислоти беруть участь у процесах переамінування амінокислот та знешкодження аміаку, входять до складу альбумінів та глобулінів крові, мають нейромедіаторні функції. Гліцин функціонує як гальмівний медіатор у спинному мозку та у більшості структур стовбуру мозку; його призначають для лікування алкоголізму та депресій.

Відмітимо, що якісний амінокислотний склад у всіх досліджених зразках повністю ідентичний, а кількісний вміст відрізняється. Хімічний склад та вміст замісних та незамінних амінокислот свідчить про високу біологічну цінність досліджуваної сировини та перспективність використання для отримання комплексних фітопрепаратів для нормалізації обміну речовин та зміцнення імунітету.

Т а б л и ц я

Вміст амінокислот у листі, кошиках та коренях соняшника і листі та бульбах топінамбура

№ п/п	Назва амінокислоти	Загальна формула	Молекулярна маса, г/моль	Вміст, мг/100мг				
				соняшник однорічний			топінамбур	
				листя	кошики	корені	листя	бульби
1.	ГАМК	C ₄ H ₉ O ₂ N	103,12	0,151	0,137	0,009	0,079	0,079
2.	Лізин*	C ₆ H ₁₄ O ₂ N ₂	146,19	1,143	0,496	0,037	1,083	0,206
3.	Гістидин*	C ₆ H ₉ O ₂ N ₃	155,16	0,414	0,189	0,009	0,347	0,088
4.	Аргінін*	C ₆ H ₁₄ O ₂ N ₄	174,21	1,111	0,748	0,017	0,965	0,633
5.	Аспарагінова кислота	C ₄ H ₇ O ₄ N	133,10	1,184	1,122	0,066	1,140	0,640
6.	Треонін*	C ₄ H ₉ O ₃ N	119,12	0,879	0,412	0,034	0,814	0,173
7.	Серин	C ₃ H ₇ O ₃ N	105,09	0,804	0,426	0,038	0,696	0,156

8.	Глютамінова кислота	$C_5H_9O_4N$	147,13	2,244	1,233	0,077	1,883	0,721
9.	Пролін	$C_5H_9O_2N$	115,13	1,607	1,203	0,042	0,990	0,221
10.	Гліцин	$C_2H_5O_2N$	75,07	0,983	0,469	0,031	0,914	0,160
11.	Аланін	$C_3H_7O_2N$	89,09	1,160	0,535	0,040	1,056	0,197
12.	Цистин		240,29	0,152	0,064	0,001	0,037	0,013
13.	Валін*	$C_5H_{11}O_2N$	117,15	1,178	0,528	0,034	0,994	0,170
14.	Метіонін*	$C_5H_{11}O_2NS$	149,21	0,414	0,174	0,006	0,436	0,034
15.	Ізолейцин*	$C_6H_{13}O_2N$	131,17	0,899	0,432	0,027	0,801	0,157
16.	Лейцин*	$C_6H_{13}O_2N$	131,17	1,716	0,629	0,048	1,587	0,219
17.	Тирозин	$C_9H_{11}O_3N$	181,19	0,766	0,270	0,011	0,620	0,111
18.	Фенілаланін*	$C_9H_{11}O_2N$	165,19	1,103	0,374	0,028	0,969	0,183
19.	Сума незамінних амінокислот			8,857	3,982	0,24	7,996	1,863
20.	Сума замінних амінокислот			9,051	5,559	0,315	7,415	2,298
21.	Загальна сума амінокислот			17,908	9,541	0,555	15,411	4,162

*Незамінні амінокислоти

В и с н о в к и

1. Визначено якісний склад та кількісний вміст амінокислот у листі, кошиках та коренях соняшника і листі та бульбах топінамбура. У результаті ідентифіковано 18 амінокислот, 9 з яких незамінні.

2. Максимальний вміст незамінних амінокислот відмічено у листі соняшника та топінамбура і становить 8,857 мг/100 мг та 7,996 мг/100 мг відповідно. У кількісному відношенні в листі соняшника та топінамбура переважають лізин, аргінін, лейцин, валін.

3. Вміст суми амінокислот у листі соняшника та топінамбура дає підставу рекомендувати дану сировину для зміцнення імунітету та нормалізації обміну речовин.

1. Берестова С.І., Ковальов С.В., Ковальов В.М. // Фармаком. – 2006. – №4. – С. 67 – 70.

2. Гонтова Т.М. // Фармацевтичний журнал. – 2009. – №1. – С. 117–120.

3. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – Київ – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508с.

4. Демешко О.В., Ковальов С.В., Комісаренко С.В. // Фармаком. – 2004. – №4. – С.14–17.

5. Коржик Н. Життєдайна сила соняшника. // Будьмо здорові. – 2007. – №8. – С. 21 – 32

6. Западнюк В.И., Кураш Л.П., Заика М.И. Аминокислоты в медицине. – К.: Здоровье, 1982. – 200с.

7. Лавренов В.К., Лавренова Г.В. Современная энциклопедия лекарственных растений. – М.:ОЛМА медиа групп, 2007. – 272с.

8. Гродзинський А.М. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. – К., 1990. – С. 414–415

9. Наукові основи створення лікарських засобів : тези міжвуз. студент. наук. конф. 14-15 квіт. 2005 р., Харків/ М-во охорони здоров'я України. Нац. фармац. ун-т, – Х.: НФАУ, 2005.– 445 с.

10. Туровська Л. Таємниці соняшnikової олії. Наука і суспільство. С.40–41.

Надійшла до редакції 24.03.2011.

Ю.А.Цимбалистая

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ПОДСОЛНЕЧНИКА ОДНОЛЕТНЕГО И ТОПИНАМБУРА

Ключевые слова: аминокислоты, подсолнечник однолетний, топинамбур

Определен качественный состав и количественное содержание аминокислот в листьях, корзинках и корнях подсолнечника однолетнего и листьях и клубнях топинамбура. Максимальное количество аминокислот обнаружено в листьях подсолнечника однолетнего и топинамбура.

Y.Tsimbalista

AMINOACID COMPOSITION OF HELIANTHUS ANNUUS AND HELIANTUS TUBEROSUM

Key words: Helianthus annuum, Helianthus tuberosum, amino acid composition

S U M M A R Y

In the organs of *Helianthus annuus* and *Helianthus tuberosum* up to 18 aminoacids, among them unsubstituted amino acids. Maximal content of amino acids was revealed in leaves *Helianthus annuum* and *Helianthus tuberosum*.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ПЛОДІВ ГЛОДУ

Ключові слова: плоди глоду, вітексин, вітексин-2-О-рамнозид, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), багатокомпонентні рослинні суміші, тонкошарова хроматографія (ТШХ)

Одним з найпоширеніших складових, що використовують для виготовлення багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження (БЛЗРП), є плоди глоду, що успішно застосовують у медичній практиці як монопрепарати, так і у вигляді складових частин БЛЗРП [1, 2]. Плоди глоду є офіційною сировиною практично в усіх Європейських країнах [3, 4, 5], зокрема в Україні фармакопейними є 12 видів зазначеної сировини [6]. Препарати на основі плодів глоду мають широкий спектр фармакологічної дії, зокрема їм притаманна кардіотонічна, спазмолітична, гіпотензивна, седативна, протизапальна дія тощо [3, 4, 7, 8].

Оскільки питання контролю якості складних багатокомпонентних рослинних сумішей залишається одним з найактуальніших у сучасній фармації, ми вирішили розробити підходи до стандартизації плодів глоду в БЛЗРП, зокрема виявити маркери, за допомогою яких можлива ідентифікація зазначеної сировини в рослинних сумішах.

Згідно з монографією ДФУ сировину плодів глоду стандартизують за кількісним визначенням вмісту суми флавоноїдів (у перерахунку на гіперозид) та суми проціанідинів (у перерахунку на проціанідину хлорид), а також за наявністю таких речовин: кофейної і хлорогенової кислот та флавоноїдів гіперозиду та рутину [6].

Виходячи з того, що всі зазначені біологічно активні речовини (БАР) широко розповсюджені в рослинній лікарській сировині, проблематичним є їх використання в якості маркерів плодів глоду в рослинних сумішах [3, 4].

Згідно з даними літератури крім гіперозиду та рутину, мажоритарними компонентами флавоноїдної фракції плодів глоду є також флавонові С-глікозиди: вітексин та вітексин-2-О-рамнозид, наявність яких в іншій рослинній сировині вельми невелика [9, 10]. Виходячи з цього, ми вирішили вивчити можливість використання саме зазначених флавоноїдів в якості маркерів для визначення плодів глоду в рослинних сумішах.

Мета роботи: дослідження вмісту вітексину та вітексин-2-О-рамнозиду в препаратах плодів глоду та визначення можливості проведення стандартизації зазначеної сировини в рослинних сумішах за наявністю цих флавоноїдів.

Матеріали та методи дослідження

З використанням методу (ВЕРХ) досліджувались такі об'єкти: плоди глоду в пачках по 140 г (виробник – ЗАТ «Ліктрави»; серії 10110, 30310), плоди глоду в пачках по 50 г (виробники – ЗАТ ФФ «Віола»; серії 020310 та 040710) та КП «Фармацевтична фабрика» (серія 11109)); плоди глоду в пачках по 100 г (ТЗОВ «Чиста флора», дата виробництва – 26.07.2010), плоди глоду в фільтр-пакетах по 4 г (виробники – ЗАТ «Ліктрави»; серія 51209).

В якості стандартних розчинів використовували розчини вітексину («Fluka», каталожний № 49513) та вітексин-2-О-рамнозиду («Fluka», каталожний № 55608) в етиловому спирті.

Екстракцію БАР в досліджуваних препаратах плодів глоду (ВЕРХ-визначення) проводили, як вказано в [11].

ВЕРХ-вивчення досліджуваних та стандартних зразків проводили на хроматографі «Shimadzu» ser. 20, обладнаному діодно-матричним детектором, за таких умов: колонка © Колектив авторів, 2011

C18 X-Terra, розміром 250 мм x 4,6 мм, розмір частинок – 5 мкм; температура колонки – 35 °С; довжина хвилі детектування – 338 нм; швидкість потоку рухомої фази – 1мл/хв; об'єм проби, що вводили, – 5 мкл; рухома фаза – 0–5 хв: ізократичне елюювання 100 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10:90) (об/об); 5–10 хв: градієнтне елюювання від 100 % до 92 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10:90) (об/об) та від 0 % до 8 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90:10) (об/об); 10–20 хв: ізократичне елюювання 92 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10:90) (об/об) та 8 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90:10) (об/об); 20–25 хв: градієнтне елюювання від 92 % до 20 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10:90) (об/об) та від 8 % до 80 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90:10) (об/об); 25–30 хв: ізократичне елюювання 20 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10:90) (об/об) та 80 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90:10) (об/об); 30–45 хв: ізократичне елюювання 100 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10 : 90) (об/об).

Приготування первинних екстрактів плодів глоду, листя меліси лікарської, трави звіробою звичайного, квіток ромашки лікарської, трави кропиви собачої, листя кропиви дводомної та квіток арніки гірської до досліджень із застосуванням методу ТШХ було проведено, як вказано в [12]. На основі зазначених первинних екстрактів були виготовлені такі багатокомпонентні суміші: суміш з глодом №1 (плоди глоду + трава кропиви собачої + листя кропиви дводомної); суміш з глодом №2 (плоди глоду + трава деревію звичайного + квітки арніки); суміш з глодом №3 (плоди глоду + трава звіробою + листя меліси); суміш без глоду №1 (трава кропиви собачої + листя кропиви дводомної); суміш без глоду №2 (трава деревію звичайного + квітки арніки); суміш без №3 (трава звіробою + листя меліси). Для отримання досліджуваних сумішей одержані екстракти змішували в рівних співвідношеннях. Після цього суміші наносили на лінію старту хроматографічної пластинки «ALUGRAM®SIL G/UV₂₅₄», виробництва «MACHEREY-NAGEL», Німеччина смугами по 50 мкл. Паралельно наносили стандартний розчин вітексину (0,1 мг/мл) та екстракт плодів глоду. Після висушування пластинку вміщували в хроматографічну камеру з сумішшю розчинників: вода – мурашина кислота – метилетилкетон – етилацетат (10:10:30:5) та хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходив 15 см від лінії старту, пластинку виймали, просушували на повітрі та обприскували розчинами для візуалізації. Після цього пластинку вносили в сушильну шафу з температурою 105±3 °С та нагрівали протягом 3 хв. Переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. В якості розчинів для візуалізації хроматограм використовували 1 % розчин аміно етилового ефіру дифенілборної кислоти у метанолі та 5 % розчин макроголу 400 в метанолі [ДФУ].

При виконанні роботи використовували такі реактиви: ацетонітрил для градієнтного хроматографування (“FLUKA”, Німеччина); 85 % фосфорну кислоту (“FLUKA”, Німеччина); спирт етиловий ректифікований фармакопейної якості; воду бідистильовану.

Результати дослідження та їх обговорення

Як зазначалося, в сировині плодів глоду містяться біологічно активні речовини вітексин та вітексин-2-О-рамнозид [9, 10]. Виходячи з цього, із застосуванням методу ВЕРХ нами була розроблена хроматографічна методика визначення вітексину та вітексин-2-О-рамнозиду в сировині плодів глоду. За розробленою методикою досліджено плоди глоду різних вітчизняних виробників.

В усіх пробах були ідентифіковані та кількісно визначені обидва досліджувані компоненти. Хроматограми стандартного розчину вітексину і вітексин-2-О-рамнозиду та екстракту плодів глоду представлені на рис. 1, 2. Отже, в умовах розробленої нами методики час утримування піків вітексину та вітексин-2-О-рамнозиду становить приблизно 15,7 та 14,9 хв.

Вміст вітексину та вітексин-2-О-рамнозиду в плодах глуду різних вітчизняних виробників представлено в таблиці.

Згідно з даними, представленими в таблиці, в усіх пробах були ідентифіковані та кількісно визначені флавоноїди вітексин та вітексин-2-О-рамнозид. Вміст зазначених флавоноїдів перебуває у межах від $0,00424 \pm 0,00015$ % до $0,00807 \pm 0,00038$ % та від $0,00296 \pm 0,00009$ % до $0,00623 \pm 0,00032$ % в перерахунку на висушену сировину відповідно.

Таблиця

Вміст вітексину та вітексин-2-О-рамнозиду в досліджуваних препаратах плодів глуду

№ п/п	Препарат плодів глуду	Виробник, № серії	Вміст (%) в перерахунку на висушену сировину	
			Вітексин	Вітексин-2-О-рамнозид
1	Плоди глуду в пачці по 140 г	ЗАТ «Ліктрави», серія 10110	$0,00644 \pm 0,00030$	$0,00496 \pm 0,00021$
2	Плоди глуду в пачці по 140 г	ЗАТ «Ліктрави», серія 30310	$0,00807 \pm 0,00038$	$0,00459 \pm 0,00026$
3	Плоди глуду в пачці по 50 г	ЗАТ ФФ «Віола», серія 020310	$0,00424 \pm 0,00015$	$0,00473 \pm 0,00027$
4	Плоди глуду в пачці по 50 г	ЗАТ ФФ «Віола», серія 040710	$0,00517 \pm 0,00028$	$0,00296 \pm 0,00009$
5	Плоди глуду в пачці по 50 г	КП «Фармацевтична фабрика», серія 11109	$0,00645 \pm 0,00033$	$0,00339 \pm 0,00017$
6	Плоди глуду в пачці по 100 г	ТзОВ «Чиста флора» (дата виробництва 26.07.2010)	$0,00585 \pm 0,00027$	$0,00623 \pm 0,00032$
7	Плоди глуду в фільтр-пакетах по 4 г	ЗАТ «Ліктрави», серія 51209	$0,00551 \pm 0,00023$	$0,00622 \pm 0,00029$

Для визначення підходів до стандартизації компонентів плодів глуду в рослинних сумішах нами було розроблено ТШХ-методику визначення зазначених компонентів у багатокомпонентних сумішах плодів глуду.

За даною методикою проведено аналіз рослинної сировини, що найчастіше міститься у складі багатокомпонентних препаратів плодів глуду, а саме: листя меліси лікарської, трави звіробою звичайного, квіток ромашки лікарської, трави кропиви собачої, листя кропиви дводомної.

У результаті проведених досліджень ми дійшли висновку, що за наявності флавоноїду вітексину можна стандартизувати плоди глуду у сумішах з усією наведеною вище сировиною. При цьому слід зазначити, що за даними хроматографічних умов вітексин-2-О-рамнозид не розділяється з флавоновими компонентами інших рослин і тому за розробленою хроматографічною методикою його не можна використовувати в якості маркера плодів глуду.

Для підтвердження можливості стандартизації плодів глуду за вмістом вітексину за наявності зазначеної вище сировини були виготовлені багатокомпонентні модельні суміші з вмістом та без вмісту плодів глуду.

Зазначені суміші були проаналізовані за розробленою хроматографічною методикою. На рис. 3 представлена ТШХ-хроматограма, на старт якої були нанесені: стандарт вітексину (1); первинний екстракт глуду (2); рослинна суміш з глудом №1 (3) та рослинна суміш без глуду №1.

Отже, в зазначених умовах пляма зеленого кольору, що відповідає вітексину, має R_f близько 0,75 (рис.3 (1)). Ця пляма наявна на хроматограмах, що відповідають екстракту плодів

глоду (рис.3 (2)), та рослинній суміші з глодом №1 (рис.3 (3)). На хроматограмі без вмісту глоду (суміш без глоду №1 (рис.3 (4)) ця пляма відсутня. Таким чином, за наявності вітексину плоди глоду можна стандартизувати в сумішах з такою сировиною: травою кропиви собачої та листям кропиви дводомної.

Після проведення аналізу за розробленою методикою рослинних сумішей з плодами глоду №2, №3 та рослинних сумішей без вмісту глоду №2 та №3 ми дійшли висновку, що в усіх проаналізованих сумішах з глодом наявна пляма, що відповідає вітексину, в усіх сумішах без вмісту плодів глоду ця пляма відсутня.

Проведені дослідження дають змогу констатувати, що за наявності вітексину можлива стандартизація плодів глоду в сумішах з такою сировиною: травою кропиви собачої, листям кропиви дводомної, травою деревію звичайного, квітками арніки гірської, травою звіробою звичайного та листям меліси лікарської.

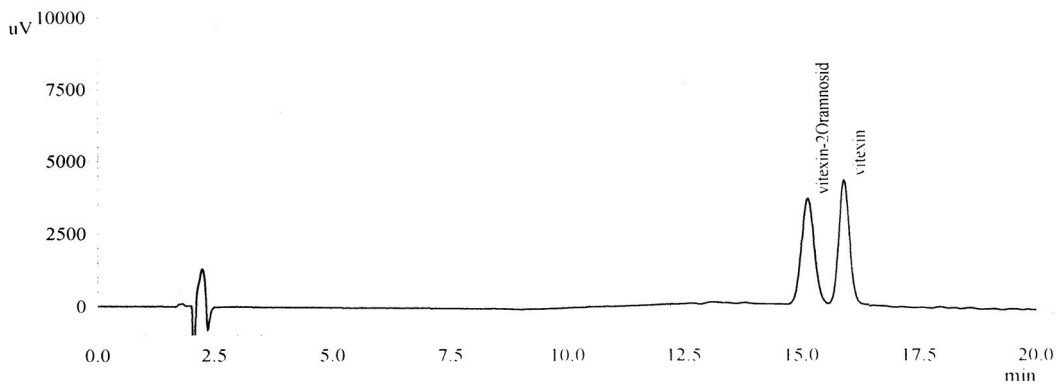


Рис.1 Хроматограма стандартного розчину вітексину та вітексин-2-О-рамнозиду

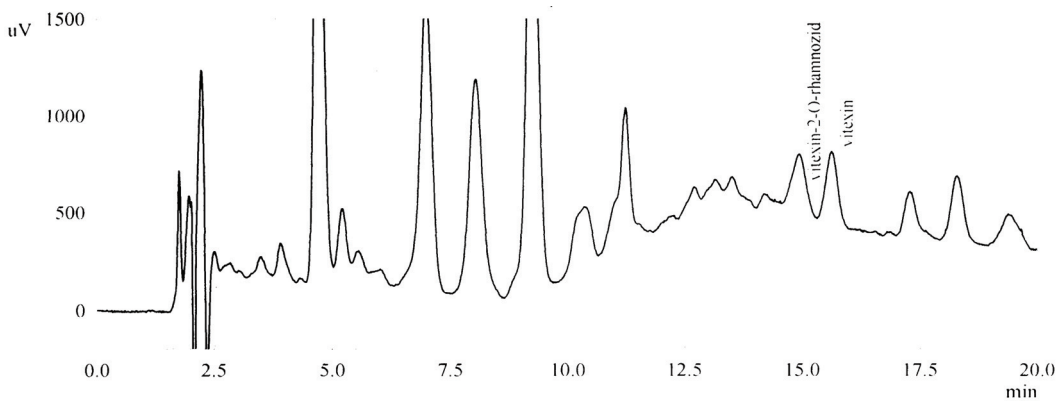


Рис.2 Хроматограма досліджуваного екстракту плодів глоду

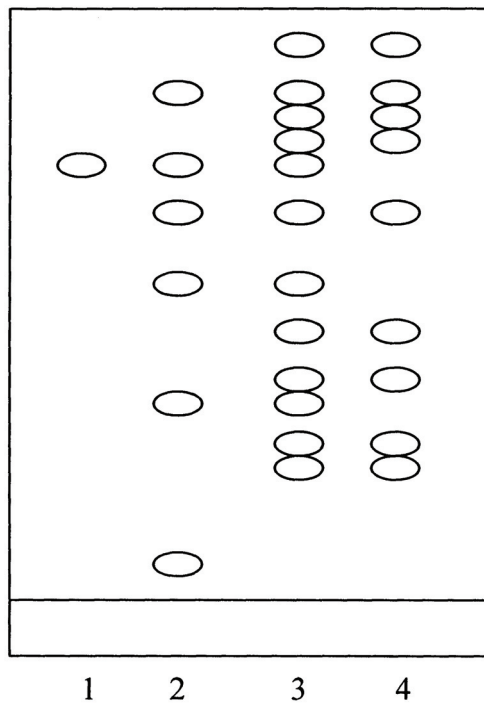


Рис.3 ТШХ-хроматограма досліджуваних розчинів:
 1 – стандартний розчин вітексину; 2 – екстракт плодів глоду;
 3 – рослинна суміш з глодом №1; 4 – рослинна суміш без глоду №1

В и с н о в к и

1. За допомогою методу ВЕРХ розроблено методику визначення вітексину та вітексин-2-О-рамнозиду в сировині плодів глоду.

2. Проаналізовано 7 серій лікарських засобів плодів глоду різних вітчизняних виробників. В усіх пробах були ідентифіковані та кількісно визначені вітексин та вітексин-2-О-рамнозид, вміст яких перебував у межах від $0,00424 \pm 0,00015$ % до $0,00807 \pm 0,00038$ % та від $0,00296 \pm 0,00009$ % до $0,00623 \pm 0,00032$ % у перерахунку на висушену сировину відповідно.

3. За допомогою методу ТШХ розроблено методику визначення вітексину як маркеру плодів глоду у багатокомпонентних рослинних сумішах. Встановлено, що за наявності та вмістом флавоноїду вітексину плоди глоду можна стандартизувати в сумішах з такою рослинною сировиною: травою кропиви собачої, листям кропиви дводомної, травою деревію звичайного, квітками арніки гірської, травою звіробою звичайного та листям меліси лікарської.

1. Компендиум. Лекарственные препараты 2007: т. 1. / Под ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. – К: Моріон, 2007. – 1128 с.

2. Компендиум. Лекарственные препараты 2007: т. 2. / Под ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. – К: Моріон, 2007. – 1126 с.

3. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. Гродзінський А. М. – К.: Головна ред. УРЕ, 1989. – 544с.

4. Универсальная энциклопедия лекарственных растений /Сост. Путьрский И., Прохоров В. – М.: «Дом». – 2000. – 656 с.

5. Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Товмасын Э.К., Хованская Н.П., Воловик В.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 27–35.

6. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х.: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

7. Li C., Wang M. // Nutr. Res. Pract. – 2011. – Vol. 5(2). – P. 101–106.

8. Elango C., Devaraj S. // J Neuroinflammat. – 2010. – Vol. 7. – P. 97–109.

9. *Ying X., Wang R, Xu J, Zhang W, Li H, Zhang C, Li F.* // J. Chromatogr. Sci. – 2009. – Vol. 47(3). – P. 201–205.
10. *Cheng S., Qiu F., Huang J., He J.* // J. Sep. Sci. – 2007. – Vol. 30(5). – P.717–721.
11. *Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В.* // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 5. – С. 70–74.
12. *Ковальчук Т.В., Цуркан О.О., Гудзенко А.В., Колядич О.П., Бурмака О.В.* // Фармацевтичний журнал. – 2010. - №4. – С. 92–95.

Надійшла до редакції 30.05.2011.

А.В.Гудзенко, А.А.Цуркан, Т.В.Ковальчук

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА

Ключевые слова: плоды боярышника, витексин, витексин-2-О-рамнозид, ВЭЖХ, многокомпонентные растительные смеси, ТСХ

С применением метода ВЭЖХ разработана методика определения витексина и витексин-2-О-рамнозида в плодах боярышника. С использованием разработанной методики проанализированы 7 серий плодов боярышника разных производителей. С применением метода ТСХ разработана методика стандартизации плодов боярышника в многокомпонентных растительных смесях.

А.В.Гудзенко, О.О.Тсуркан, Т.В.Ковальчук

THE STUDY OF DRUGS HAWTHORN BERRIES

Key words: Hawthorn berries, vitexin, vitexin2-O-rhamnoside, HPLC, multicomponent plant composition, TLC

S U M M A R Y

Using HPLC method developed method for determination of vitexin and vitexin2-O-rhamnoside in hawthorn berries. With the developed method are analyzed 7 series hawthorn berries from different manufacturers. Using the method of TLC developed a method of standardization of hawthorn berries in multicomponent plant compositions.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПОЛІСАХАРИДІВ У ПЛОДАХ ХУРМИ ВІРГІНСЬКОЇ (*DIOSPYROS VIRGINIANA L.*)

Ключові слова: айва, фракції полісахаридів, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлози

Нині інтерес до полісахаридів суттєво підвищився. Якщо раніше полісахариди в основному використовували в якості допоміжних речовин у виробництві різних лікарських форм, то останніми роками їх більшою мірою розглядають як біологічно активні речовини.

Досить давно відомі такі фармакологічні властивості полісахаридів як пом'якшувальні, обволікальні, муколітичні, протизапальні. Становлять інтерес дані дослідників, що свідчать про вплив деяких полісахаридів рослинного походження на перебіг експериментальної гіперліпемії, атеросклерозу та цукрового діабету. Деякі полісахариди виявились ефективними антиульцерогенними та гепатопротекторними агентами, перспективними для використання в терапії виразкової хвороби та гепатитів. Було виявлено протимікробну, протівірусну, протипухлинну активність полісахаридів рослинного походження. Для пектинів характерні іонообмінні властивості, високий ступінь сорбуючої активності, чутливість до бактеріальної ферментації в товстому кишечнику і сприятливий вплив на обмін речовин. Широко вивчається вплив полісахаридів на імунітет. За біологічним значенням і вмістом речовин у рослинах можна зазначити, що одні імуномодуляційні полісахариди відносяться до геміцелюлози і належать до складу клітинних стінок, інші є резервними полісахаридами. Поліаніонні структури з уроновими кислотами є сильнішими імуностимуляторами, ніж нейтральні полісахариди. Цікаво відмітити, що одні рослинні полісахариди здатні утворювати специфічні антитіла і підвищувати титр пропердину в сироватці крові, інші – підвищують кількість лейкоцитів периферичної крові у здорових щурів, збільшують масу селезінки. Деякі фракції рослинних полісахаридів виявляють вплив на фактори гуморального імунітету: підвищують кількість лізоциму і титр комплементу в сироватці крові [1].

Особливе місце серед полісахаридів займає водорозчинний арабіногалактан (АГ) завдяки значному вмісту в рослинній сировині й унікальним властивостям [2]. Дослідження цього надзвичайно цінного продукту проводять із середини минулого століття. Останніми роками значно активізувалися дослідження біологічної активності АГ, а також впливу структурних елементів його макромолекул на їхні біологічні функції. Усі вивчені 3,6-арабіногалактани квіткових рослин істотно потенціюють ретикуло-ендотеліальну систему, у першу чергу фагоцитоз. Імунологічна специфічність макромолекули прямо пов'язана зі ступенем розгалуженості галактанового кора тому, що на розгалуженій ділянці відбувається локалізація імунодетермінантних груп, що робить важливий внесок у біологічну активність. Поряд з наявністю складних розгалужень у макромолекулі істотну роль відіграють бічні ланцюги, побудовані з залишків L-арабінофуранози.

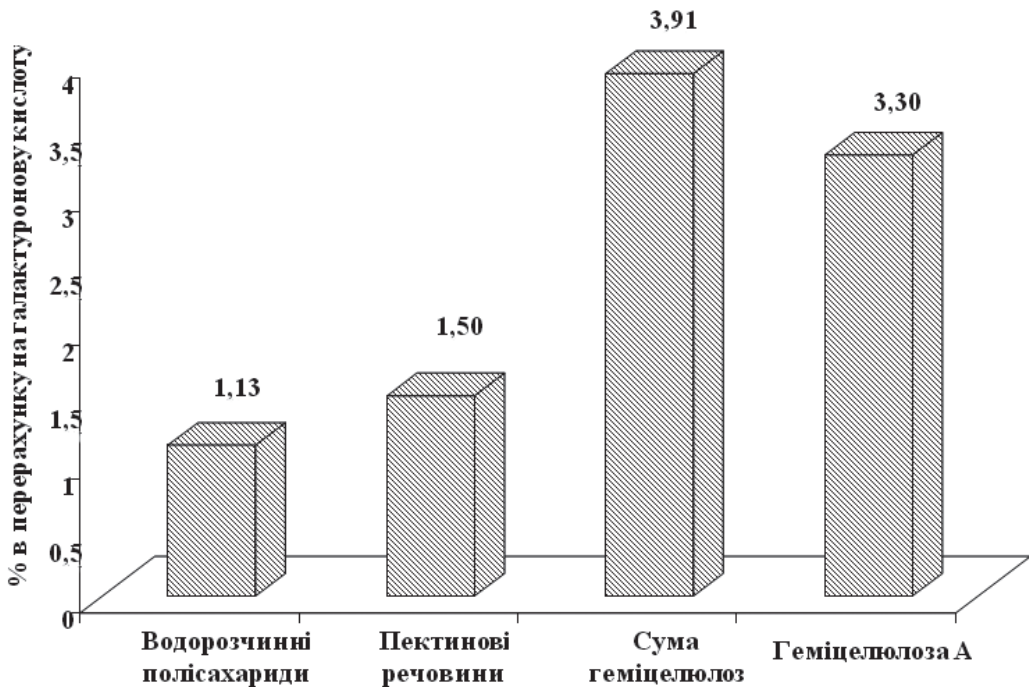
Матеріали і методи дослідження

Метою даної роботи було дослідження вмісту полісахаридів у плодах хурми віргінської.

Об'єктами вивчення були плоди хурми сорту «Медова», виведеного у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду ім. М.М. Гришка, зібрані у жовтні 2010 р. Кількісне визначення полісахаридів проводили комбінованим методом, який поєднує відому схему розділення вуглеводів за Бейлі із спектрофотометричним методом Дрейвуда [3]. Для вивчення змісту полісахаридів проводили послідовну екстракцію сировини на киплячій водяній бані водою, сумішшю розчинів кислоти щавлевої (0,5% розчин) і амонію оксалату (0,7% розчин) у співвідношенні 1:1 і 5% розчином калію гідроксиду. Співвідношення сировина–екстрагент – 1:50, час екстракції – 1 год. Отримані екстракти, що містять водорозчинні полісахариди (ВРПС), пектинові речовини (ПВ) і геміцелюлози (ГЦ), збирали у мірну колбу місткістю 50 мл. ВРПС, ПВ і суму ГЦ осаджували чотирикратним об'ємом етилового спирту, а ГЦ А – двократним об'ємом 5 % розчину кислоти сірчаної з 1 мл отриманих екстрактів у центрифужній пробірці, нагрівали отриману суміш на киплячій водяній бані 10 хв, охолоджували і центрифугували зі швидкістю 3000 обертів/хв протягом 10 хв. Надосадову рідину зливали, осад продували гарячим повітрям до видалення слідів етилового спирту. До осаду доливали 4 мл 0,2 % розчину антрону в сірчаній кислоті (антронсірчаний реактив), нагрівали на киплячій водяній бані 10 хв, після охолодження переносили в мірну колбу місткістю 25 мл 96 % етиловим спиртом і доводили до мітки. Вимірювали оптичну щільність отриманого розчину на спектрофотометрі «Hewlett Packard» 8453 в кюветі з шаром завтовшки 10 мм при 430 нм (ВРПС), 407 нм (ПВ і ГЦ). Як розчин порівняння використовували 4 мл антросірчаного реактиву, витриманого в тих самих умовах. Розрахунок вмісту полісахаридів проводили в перерахунку на домінуючий моносахарид за результатами визначення моносахаридного складу полісахаридів після гідролізу методом тонкошарової хроматографії. Таким чином, розрахунок вмісту ВРПС, ПВ і ГЦ проводили на галактуранову кислоту, використовуючи питомі оптичні показники поглинання даного моносахариду.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення вмісту полісахаридів у плодах хурми віргінської наведені на діаграмі (рисунок).



Вміст полісахаридів у плодах хурми віргінської

Як видно із одержаних результатів, у плодах хурми віргінської у складі полісахаридів переважає фракція геміцелюлоз – $3,91 \pm 0,05$ % у перерахунку на галактуронову кислоту, в складі якої 84 % припадає на геміцелюлозу А. Вміст пектинових речовин дещо вищий, ніж водорозчинних полісахаридів – $1,50 \pm 0,02$ і $1,13 \pm 0,02$ % у перерахунку на галактуронову кислоту відповідно. Сумарний вміст водорозчинних полісахаридів і пектинових речовин становить $2/3$ вмісту суми геміцелюлоз.

В и с н о в к и

1. Визначений вміст фракцій полісахаридів у плодах хурми віргінської сорту «Медова» спектрофотометричним методом.

2. У складі полісахаридів плодів хурми віргінської переважає фракція геміцелюлоз – $3,91 \pm 0,05$ % у перерахунку на галактуронову кислоту, в складі якої 84 % припадає на геміцелюлозу А.

3. Сумарний вміст водорозчинних полісахаридів і пектинових речовин становить $2/3$ вмісту суми геміцелюлоз.

1. Криштанова Н.А., Сафонова М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 212–221.

2. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. // Химия растительного сырья. – 2003. – № 1. – С. 27–37.

3. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. // Химия растительного сырья. – 2006. – № 4. – С. 29–33.

Надійшла до редакції 06.05.2011.

Е.Ю.Коновалова, Т.В.Джан, Т.К.Шураева, С.В.Клименко, Е.П.Колядич, Т.А.Страшнюк

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В ПЛОДАХ ХУРМЫ ВИРГИНСКОЙ (*DIOSPYROS VIRGINIANA L.*)

Ключевые слова: хурма, фракции полисахаридов, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, геміцеллюлозы

В статье приведены результаты исследования содержания фракций полисахаридов в плодах хурмы виргинской сорта «Медовая» спектрофотометрическим методом. В составе полисахаридов хурмы виргинской преобладают геміцеллюлозы – $3,91 \pm 0,05$ % в пересчете на галактуроновую кислоту, содержащие 84 % геміцеллюлозы А. Суммарное содержание водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ составляет $2/3$ суммы геміцеллюлоз.

Е. Yu. Konovalova, T. V. Dzhan, T. K. Shuraeva, S. V. Klimenko, E. P. Koladitch, T. A. Strashyuk

STUDY OF THE CONTENT OF POLYSACCHARIDES IN THE FRUITS OF PERSIMMON VIRGINIA *DIOSPYROS VIRGINIANA L.*

Key words: persimmon, polysaccharide fractions, soluble polysaccharide, pectins, hemicellulose

S U M M A R Y

The results of polysaccharides fractions content study in the fruits of persimmon Virginia sort «Honey» by spectrophotometric method is adduced. In the composition of polysaccharides virgin persimmon dominate hemicellulose – $3,91 \pm 0,05$ % in terms of galacturonic acid containing 84 % hemicellulose A. Total content of water-soluble polysaccharides and pectin substances is $2/3$ amount of hemicellulose.