

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 76, № 2**
**FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

БЕРЕЗЕНЬ–КВІТЕНЬ
2021 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

*Рахімова М. Х., Мусозода С. М.,
Шпичак О. С.* Аналіз асортименту
цукрознижувальних лікарських засобів,
представлених на фармацевтичному
ринку Республіки Таджикистан..... 3

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В.
Амонієві гексафторосилікати як
потенційні антикарієсні агенти:
проблема вибору катіона..... 11

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Ярних Т. Г., Мельник Г. М.,
Рухмакова О. А.* Валідація
технологічного процесу виготовлення
зволожуючого крему з кислотою
гіалуроновою..... 27

Гудзь Н. І., Власенко І. О. Розроблення
складу й технології лікувально-
профілактичної зубної пасти з
антимікробними і дезодоруючими
властивостями..... 36

*Бурбан О. І., Вишнеvsька Л. І.,
Зубченко Т. М.* Розроблення
технології біогенного стимулятора
на основі трави та вичавок очитку
великого..... 48

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Rakhimova M. Kh., Musozoda S. M.,
Shpichak O. S.* The analysis of the
range of sugar-reducing medicines
presented on the pharmaceutical
market of the Republic of Tajikistan...

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUNDS**

Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V.
Ammonium hexafluorosilicates
as potential anti-caries agents: the
problem of cation selection.....

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

*Yarnykh T. G., Melnik G. M.,
Rukhmakova O. A.* Validation of
technological process of preparation
hymoding cream with hyaluronic
acid.....

Hudz N. I., Vlasenko I. O. Development
of the composition and technology
of the curative preventive toothpaste
with antimicrobial and deodorating
properties.....

*Burban O. I., Vyshnevska L. I.,
Zubchenko T. M.* Development of
technology of biogenic stimulator
from grass and marc of *Sedum
maximum*.....

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Гречана О. В., Сербін А. Г.
Інтродукція сортів люцерни і їхні
флавоноїди..... 58

*Козира С. А., Гонтова Т. М.,
Степанова С. І., Гапоненко В. П.,
Маисталер В. В., Романова С. В.*
Порівняльне вивчення елементного
складу сировини рослин роду *Geum* L. 70

ФАРМАКОЛОГІЯ

*Ядловський О. Є., Демченко А. М.,
Конвалюк І. І., Можилевська Л. П.,
Бєда О. А., Матюшок В. І.,
Кунах В. А., Ярмолюк С. М.*
Дослідження седативної дії екстракту
біомаси культури тканин раувольфії
змійної (*Rauwolfia serpentina*)..... 78

Бігдан О. А. Протимікробна та
протигрибкова активність нових
фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів..... 87

ПОДІЇ, ФАКТИ

Новини ГО «Всеукраїнська
фармацевтична палата»..... 94

**PHYTOCHEMICAL
RESEARCH**

Grechana O. V., Serbin A. G. The
introduction of alfalfa varieties and
their flavonoids.....

*Kozyra S. A., Gontova T. M., Stepanova S. I.,
Gaponenko V. P., Mastaler V. V.,
Romanova S. V.* Comparative study
of the elemental composition in raw
materials of plants of genus *Geum* L.

PHARMACOLOGY

*Yadlovskiy O. Ye., Demchenko A. M.,
Konvalyuk I. I., Mozhylevska L. P.,
Bieda O. A., Matiushok V. I.,
Kunakh V. A., Yarmoluk S. M.* Study
of the sedative effect of extract from
tissue culture biomass of *Rauwolfia
serpentina*.....

Bihdan O. A. Antimicrobial and
antifungal activity of new fluorophenyl-
containing 1,2,4-triazoles.....

EVENTS, FACTS

News from the PO «All-Ukrainian
pharmaceutical chamber».....

М. Х. РАХІМОВА ¹, (<https://orcid.org/0000-0001-7270-8524>),С. М. МУСОЗОДА ¹, (<https://orcid.org/0000-0001-8512-8019>) д-р фарм. наук, проф.,О. С. ШПИЧАК ² (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>) д-р фарм. наук, проф.¹ *Таджицький національний університет, м. Душанбе, Республіка Таджикистан*² *Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації**Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна***АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ
РЕСПУБЛІКИ ТАДЖИКИСТАН****Ключові слова:** цукровий діабет, цукрознижувальні препарати, інсулін, фармацевтичний ринокМ. Н. Rakhimova ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7270-8524>),S. M. Musozoda ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),O. S. Shpychak ² (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)¹ *Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan*² *Institute for Advanced Studies of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine***THE ANALYSIS OF THE RANGE OF SUGAR-REDUCING MEDICINES PRESENTED
ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN****Key words:** diabetes mellitus, antidiabetic drugs, insulin, pharmaceutical market

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем у системі охорони здоров'я більшості країн світу, в тому числі й у Таджикистані. За визначенням експертів Міжнародної організації охорони здоров'я, це захворювання є проблемою для всіх верств населення та вікових груп [1, 3, 9, 11].

Наразі досягнуті істотні успіхи в діагностиці та лікуванні цього захворювання, однак і до цих пір у світі близько 463 млн. осіб у віці від 20 до 79 років страждають від ЦД. Світова статистика доводить, що кожного року кількість хворих на ЦД значно зростає в межах 5–7% і за прогнозами експертів до 2030 р. очікується зростання кількості хворих на цю недугу більш ніж у 2 рази й досягатиме 578 млн. осіб (10,2% населення), а у 2045 – до 700 млн. осіб [7].

Європейський регіон, за даними ВООЗ, займає 3-тє місце за кількістю хворих на ЦД у світі (60 млн.) – це 1 із 11 дорослих; при цьому більше третини (41%) людей, хворих на діабет, не мають встановленого діагнозу, тому існує високий ризик розвитку ускладнень. Слід також відзначити, що 31% смертей серед осіб у віці до 60 років безпосередньо пов'язаний з діабетом. Також деякі джерела наукової літератури свідчать про те, що в Європі близько 296,5 тис. дітей і підлітків хворіють в основному ЦД I типу [1, 11].

За даними Міжнародної діабетичної федерації IDF у 2019 р. в рейтингу країн із найвищим рівнем захворюваності ЦД відзначено Німеччину – 9,5 млн., Росію – 8,3 млн., Туреччину – 6,6 млн., Італію – 3,7 млн., Іспанію – 3,6 млн. Щорічні глобальні витрати на лікування ЦД оцінюють у 760 млрд. доларів США і, за прогнозами експертів, до 2030 р. можуть досягти 825 млрд. доларів США. Витрати Європи, що пов'язані з діабетом, становлять 161 млрд. доларів США, що становить 21% від загальних світових витрат [7].

У Таджикистані, як і в усьому світі, спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих на ЦД. Відповідно до даних державної статистики, тільки

за останній рік офіційна кількість хворих на це захворювання зросло до 48 тис. осіб [10].

За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЦД є проблемою будь-якого віку і суспільства, що зумовлено його широкою географічною поширеністю, виключно швидкими темпами зростання захворюваності, високою смертністю від ускладнень, які поступово прогресують, істотно знижуючи якість життя і скорочуючи його тривалість. Необхідно також відзначити, що у ХХІ столітті ЦД займає 3-тє місце серед головних причин смертності населення більшості країн світу, після серцево-судинних та онкологічних захворювань, тому низка дослідників характеризують цю хворобу як епідемію неінфекційного характеру [6].

Найчастіше у хворих зустрічається ЦД 2-го типу, який є одним із основних факторів кардіоваскулярного ризику та розвитку тяжких ускладнень, зокрема хронічної ниркової недостатності, сліпоти, синдрому діабетичної стопи тощо. Недостатній контроль глікемії, перш за все, пов'язаний із розвитком психічних розладів, порушень когнітивної сфери, онкологічних захворювань, ураженням внутрішніх органів та систем. Тому вкрай необхідний ефективний контроль захворювання, що зможе мінімізувати ризики розвитку ускладнень, зокрема мікро- та макроангіопатії [2–4].

Призначення гіпоглікемічної терапії зі застосуванням пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) є одним з основних шляхів лікування хворих на ЦД 2 типу [4, 5]. Однак, на сьогодні, у світі залишається головною проблемою лікарського забезпечення хворих на це захворювання, рішення якої є невідкладним завданням світової медицини. Крім того хворі, що страждають на ЦД, входять до групи ризику, які швидко втрачають працездатність, переходять на інвалідність та стикаються з передчасною смертністю.

Особливо гостро стоїть питання щодо лікування хворих на ЦД 1 типу, лікування якого здійснюється за рахунок прийому інсуліну, на доступність якого впливають соціально-економічні фактори на національному рівні [8, 11]. У зв'язку з цим, питання щодо наявності на фармацевтичному ринку цукрознижувальних препаратів, зокрема й інсуліну, а також розширення їх асортименту та доступність для більшості пацієнтів є актуальним завданням системи охорони здоров'я та захисту населення Республіки Таджикистан.

Мета роботи – дослідити асортимент зареєстрованих в Республіці Таджикистан лікарських засобів для лікування ЦД.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були наукові джерела, статистичні дані, показники цін, офіційні сайти уповноважених видань щодо зареєстрованих лікарських засобів. Дослідження здійснювали з використанням методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

Основним офіційним джерелом інформації про дозволені до застосування в Республіці Таджикистан цукрознижувальні лікарські засоби є Державний реєстр лікарських засобів і медичних товарів, а також статистичні дані Міністерства охорони здоров'я і соціального захисту населення Республіки Таджикистан. У процесі дослідження протидіабетичні лікарські засоби, що реалізуються через аптечну мережу в країні, згруповано таким чином (рис. 1):

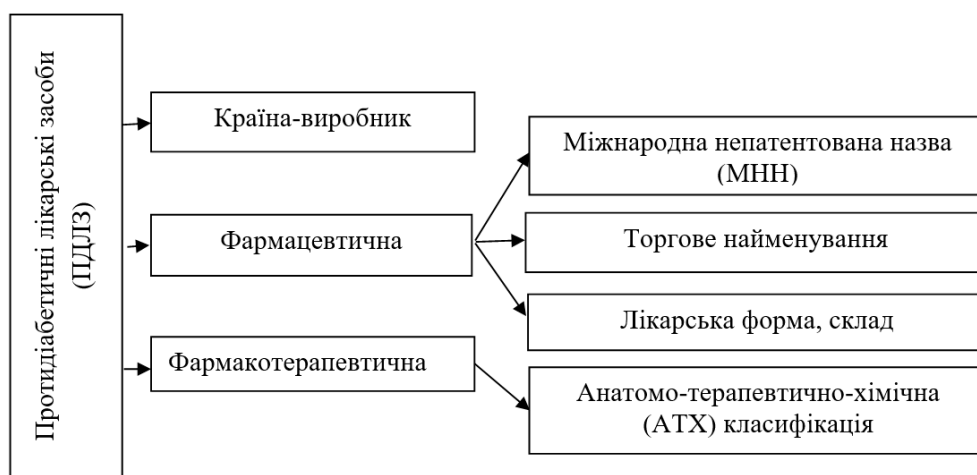


Рис. 1. Маркетингова класифікація протидіабетичних лікарських засобів

З урахуванням складових запропонованої маркетингової класифікації було проаналізовано представлені на фармацевтичному ринку країни пероральні цукрознижувальні лікарські засоби для лікування захворювання ЦД. Отримані результати було статистично оброблено за допомогою методів аналізу і програми Microsoft Office Excel.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз даних про реалізацію пероральних цукрознижувальних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку Республіки Таджикистан, показав, що у 2019 р. на фармацевтичному ринку країни було зареєстровано 70 торгових найменувань ПЦЗП з урахуванням лікарських форм, дозуванням і різновидами стандартних упаковок, які увійшли до чинного Державного реєстру лікарських засобів Республіки Таджикистан, що становило 48 МНН.

Дані проведеного аналізу свідчать про імпортозалежність ПЦЗП на фармацевтичному ринку Таджикистану. Усі ПЦЗП постачають виключно іноземні виробники. (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Структура постачання пероральних цукрознижувальних препаратів закордонними виробниками

Країна-виробник	Кількість МНН ПЦЗП, од.	Питома вага, %
Україна	7	14,58
Білорусь	3	6,25
Росія	1	2,08
Грузія	1	2,08
Індія	15	31,25
Пакистан	11	22,91
Німеччина	3	6,25
Велика Британія	2	4,16
Італія	2	4,16
Туреччина	1	2,08
Франція	1	2,08
Іран	1	2,08

Дані табл. 1 свідчать про те, що в 2019 р. на фармацевтичний ринок республіки Таджикистан потрапили цукрознижувальні лікарські засоби з 12 країн. Найбільша питома вага поставок ПЦЗП належить Індії (31,25%), Пакистану (22,91%) та Україні (14,58%), а найменша – в рівних частках належить Туреччині, Франції й Ірану (по 2,08% відповідно).

Відповідно до системи анатомо-терапевтично-хімічної (АТХ) класифікації станом на 01 березня 2021 р. на фармацевтичному ринку Республіки Таджикистан із вищевказаних 70 синтетичних ПЦЗП (48 МНН) – 44,29% (31 препарат) становили похідні сульфанілсечовини А10ВВ; 30,0% (21 препарат) – бігуаніди А10В; 22,85% (16 препаратів) – комбінація гіпоглікемічних препаратів А10ВД та по 1,43% (по 1 препарату) становили інгібітори DPP-4 і тiazолідіони А10ВГ (рис 2).

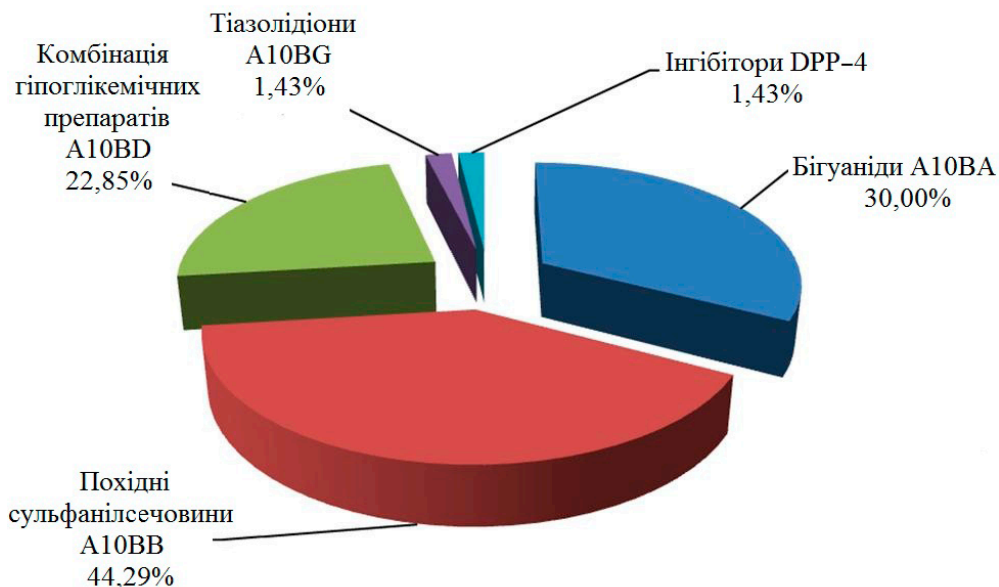


Рис. 2. Питома вага пероральних цукрознижувальних препаратів у Республіці Таджикистан згідно з АТХ-класифікацією

Результати проведеного аналізу свідчать про те, що серед комбінованих препаратів на фармацевтичному ринку Таджикистану найчастіше, зустрічається комбінація гліклазид із метформіну гідрохлоридом та переважно зустрічається комбінація сітагліптину та метформіну гідрохлориду. За кількістю торгових найменувань цукрознижувальних засобів, з урахуванням МНН, переважали похідні сульфанілсечовини, до складу яких входять препарати глібенкламід, гліклазид та глімепірид, а також група бігуанідів, яка представлена на ринку найбільшою кількістю препарату метформіну. Інші з перерахованих груп препарати представлені значно меншою кількістю препаратів МНН (рис. 3).

Таким чином, для лікування хворих на ЦД наявний асортимент ПЦЗП, до якого входить як «золотий стандарт» (метформін) різних постачальників, так і сучасні препарати, зокрема такі як інгібітори DPP-4. Також доступні й комбіновані ЛЗ, за рахунок яких можливо в деяких випадках оптимізувати процес лікування.

У терапії ЦД як 1 типу, так і 2 типу застосовують препарати інсуліну. Тому відповідно до АТХ-класифікації препарати інсуліну було поділено на групи за їх фармакологічною дією, швидкістю та тривалістю дії [8] (табл. 2).

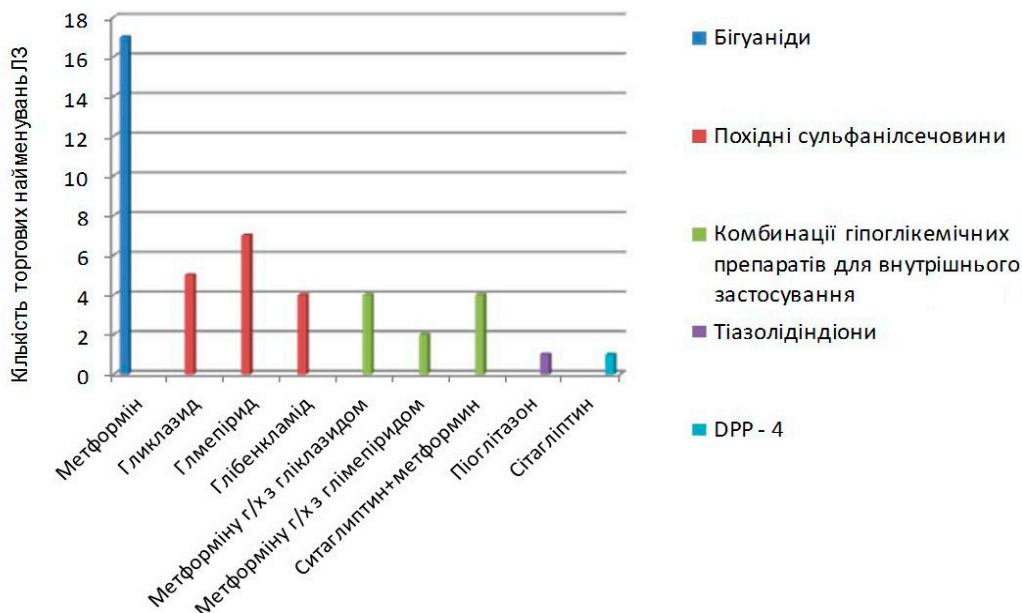


Рис. 3. Розподіл пероральних цукрознижувальних препаратів за міжнародною непатентованою назвою

Таблиця 2

Класифікація препаратів інсуліну та аналогів, представлених на фармацевтичному ринку Таджикистану, за дією

Вид інсуліну	МНН	Торгова назва, виробник (країна)	Форма випуску		
			фл.	кт.	ш/р
<i>A10AB Інсуліни та аналоги для ін'єкцій швидкої дії</i>					
Короткої дії	A10AB01 Insulin human генно-інженерний	Хумодар® P 100P, Індар, Україна	+	+	+
		Восулін P WockhardtLimited, Індія	+	+	-
<i>A10AC Інсуліни та аналоги для ін'єкцій середньої тривалості дії</i>					
Середньої дії	A10AC01 Insulin human ізофан генно-інженерний	Фармасулін® Н NP, Фармак, Україна	+	+	-
		Хумодар® B100P, Індар, Україна	+	+	+
		Восулін Н WockhardtLimited, Індія	+	+	-
<i>A10AD Комбінації інсулінів середньої та тривалої дії з інсулінами швидкої дії</i>					
Комбінації інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів	A10AD01 Insulin human двофазний генно-інженерний	Восулін 30/70 WockhardtLimited, Індія	+	+	-
		Jusline 30/70, GulfarPharmaceuticalIndustries, Індія	+	+	-
		Хумодар® K25 100P Індар, Україна	+	+	-

Примітка: фл. – флакони; кт. – картриджні форми; ш/р – попередньо заповнені шприц-ручки.

Згідно з даними проведеного аналізу, застосовують 8 найменувань препаратів інсуліну для ін'єкцій у вигляді суспензій і розчину закордонного виробництва. Дані табл. 2 свідчать про те, що на фармацевтичному ринку Таджикистану в основному представлено препарати, що виробляють переважно у вигляді флаконів (по 5 мл і 10 мл) і картриджів, зокрема Фармасулін® Н NP, «Фармак», (Україна), Хумодар® B100P, «Індар», (Україна), Восулін Н «Wockhardt Limited», (Індія). У попередньо заповнених шприц-ручках випускається лише препарат Хумодар® P100P та Хумодар® B100P виробництва компанії «Індар», Україна (A10AB01 і A10AC01 Insulin human ізофан генно-інженерний).

Висновки

1. Таким чином, на фармацевтичному ринку Республіки Таджикистан станом на 01 березня 2021 р. зареєстровано 70 торгових найменувань пероральних цукрознижувальних препаратів. В асортименті лікарські засоби в основному представлені препаратами з групи похідних сульфанілсечовини (21 торгове найменування лікарських препаратів), а також препарати з групи похідних бігуанідів (17 торгових найменувань лікарських препаратів).

2. У структурі поставок пероральних цукрознижувальних препаратів лідируючі позиції займають Індія – 31,25% (15 ЛП), Пакистан – 22,91% (11 ЛП), Україна – 14,58% (7 ЛП), Білорусь та Німеччина – по 6,25% (по 3 ЛП).

3. На фармацевтичному ринку Республіки Таджикистан зареєстровано 8 найменувань препаратів інсуліну для ін'єкцій у вигляді флаконів (по 5 мл і 10 мл), картриджів та у попередньо заповнених шприц-ручках, які постачаються лише з двох країн – України та Індії.

Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. – Brussels, Belgium, 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 183 с. ISBN 978-5-91487-090-1. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
3. *Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I.* Current trends of digital solutions for diabetes management // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2019. – V. 13, Iss. 5. – P. 2997–3003. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118303266#>. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>
4. *Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С. и др.* Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* – 2015. – № 1. – С. 5–23.
5. *Кирьянов В. В., Ворохобина Н. В., Махрамов З. Х., Турсунов Р. А.* Инновационные технологии в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа // *Вестн. Авиценны.* – 2016. – № 4 (69). – С. 56–62.
6. *Германюк Т. А., Івко Т. І., Бобрук В. П.* Динаміка доступності лікарських засобів для монотерапії цукрового діабету 2 типу в Україні // *Фармац. журн.* – 2017. – № 1. – С. 37–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.17.05>
7. *Ковалевська І. В., Рубан О. А., Євтушенко, О. М.* Дослідження асортименту препаратів для лікування цукрового діабету II типу на фармацевтичному ринку України // *Фармац. журн.* – 2019. – № 2. – С. 13–23. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.19.02>
8. *Немченко А. С., Назаркина В. М.* Удосконалення сучасних підходів до референтного ціноутворення на препарати інсуліну // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 23–33. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.03>
9. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Фармацевтична допомога хворим на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну // *Фармац. журн.* – 2019. – № 5. – С. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
10. *Jaacks L. M., Siegel K. R., Gujral U. P., Narayan K. M.* Type 2 Diabetes: A 21st Century Epidemic // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. V. 30. – P. 331–343.
11. World Health Organization (2016). Global Report on Diabetes. Available online at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. – Brussels, 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 183 с. ISBN 978-5-91487-090-1. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
3. *Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I.* Current trends of digital solutions for diabetes management // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2019. – V. 13, Iss. 5. – P. 2997–3003. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118303266#>. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>
4. *Dedov I. I., Shestakova M. V., Ametov A. S. i dr.* Initsiativai intensifikatsiyaharososnizhayuscheyte rapii u bolnyihsaharnym diabetom 2 tipa: obnovlenie Konsensusa soveta ekspertov Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov // *Saharnyy diabet.* – 2015. – № 1. – S. 5–23.

5. Kiryanov V. V., Vorohobina N. V., Mahramov Z. H., Tursunov R. A. Innovatsionnyie tehnologii v lechenii bolnyih saharnym diabetom 2-go tipa // Vestn. Avitsennyi. – 2016. – № 4 (69). – S. 56–62.
6. Germanyuk T. A., Ivko T. I., Bobruk V. P. Dynamics of accessibility of medicines for type 2 diabetes monotherapy in Ukraine // Farmats. zhurn. – 2017. – № 1. – S. 37–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.17.05>
7. Kovalevska I. V., Ruban O. A., Yevtushenko, O. M. Doslidzhennia asortymentu preparativ dlia likuvannia tsukrovoho diabetu II typu na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy // Farmats. zhurn. – 2019. – № 2. – S. 13–23. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.19.02>
8. Nemchenko A. S., Nazarkyna V. M. Udoskonalennia suchasnykh pidkhodiv do referentnoho tsinoutvorennia na preparaty insulynu // Farmats. zhurn. – 2020. – Т. 75, № 5. – S. 23-33. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.03>
9. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Farmatsevtichna dopomoha khvorym na tsukrovoyi diabet shchodo zberihannia preparative insulynu // Farmats. zhurn. – 2019. – № 5. – S. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
10. Jaacks L. M., Siegel K. R., Gujral U. P., Narayan K. M. Type 2 Diabetes: A 21st Century Epidemic // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. –V. 30. – P. 331–343.
11. World Health Organization (2016). Global Report on Diabetes. Available online at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

Надійшла до редакції 20 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 25 березня 2021 р.

М. Х. Рахімова ¹(<https://orcid.org/0000-0001-7270-8524>),
С. М. Мусозода ¹(<https://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),
О. С. Шпичак ² (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

¹Таджицький національний університет, м. Душанбе, Республіка Таджикистан

²Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ РЕСПУБЛІКИ ТАДЖИКИСТАН

Ключові слова: цукровий діабет, цукрознижувальні препарати, інсулін, фармацевтичний ринок А Н О Т А Ц І Я

Цукровий діабет є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем в системі охорони здоров'я більшості країн світу, зокрема й у Таджикистані. За визначенням експертів Міжнародної організації охорони здоров'я, це захворювання є проблемою для усіх верств населення та вікових груп. У зв'язку з цим, модернізація системи регулювання цін з метою забезпечення споживачів високоєфективними, нешкідливими та доступними цукрознижувальними лікарськими засобами є актуальним завданням системи охорони здоров'я та захисту населення Республіки Таджикистан.

Метою роботи є дослідження асортименту зареєстрованих в Республіці Таджикистан лікарських засобів для лікування цукрового діабету. Об'єктом дослідження були наукові джерела, статистичні дані, показники цін, офіційні сайти уповноважених видань щодо зареєстрованих лікарських засобів. Дослідження здійснювали з використанням методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

Вивчений асортимент пероральних цукрознижувальних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку Республіки Таджикистан, та виконаний аналіз фармацевтичного ринку пероральних цукрознижувальних препаратів за країнами-виробниками, лікарськими формами, групами анатомо-терапевтично-хімічної (АТХ) класифікації свідчить про те, що на фармацевтичному ринку Республіки Таджикистан станом на 01 березня 2021 р. зареєстровано 70 торгових найменувань пероральних цукрознижувальних препаратів. В асортименті лікарські засоби в основному представлено препаратами з групи похідних сульфанілсечовини (21 торгове найменування лікарських препаратів або 30% від загальної кількості препаратів цієї групи), а також препарати з групи похідних бігуанідів (17 торгових найменувань лікарських препаратів або 24,28% від загальної їх кількості). В структурі поставок пероральних цукрознижувальних препаратів лідируючі позиції займають Індія – 31,25% (15 ЛП), Пакистан – 22,91% (11 ЛП), Україна – 14,58% (7 ЛП), Білорусь та Німеччина – по 6,25% (по 3 ЛП). Зареєстровано 8 найменувань препаратів інсуліну для ін'єкцій у вигляді флаконів (по 5 мл і 10 мл) і картриджів виробництва України («Фармак», «Індар») та Індії («Wockhardt Limited») та у попередньо заповнених шприц-ручках виробництва компанії «Індар», Україна.

М. Х. Рахимова ¹(<https://orcid.org/0000-0001-7270-8524>),

С. М. Мусозода ¹(<https://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),

О. С. Шпичак ²(<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

¹Таджикский национальный университет, г. Душанбе, Республика Таджикистан

²Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающие препараты, инсулин, фармацевтический рынок
А Н Н О Т А Ц И Я

Сахарный диабет является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в системе здравоохранения большинства стран мира, в том числе и в Таджикистане. По определению экспертов Международной организации здравоохранения, это заболевание является проблемой для всех слоев населения и возрастных групп. В связи с этим, модернизация системы регулирования цен с целью обеспечения потребителей высокоэффективными, безвредными и доступными сахароснижающими лекарственными средствами является актуальной задачей системы здравоохранения и защиты населения Республики Таджикистан.

Целью работы является исследование ассортимента зарегистрированных в Республике Таджикистан лекарственных средств для лечения сахарного диабета. Объектом исследования были научные источники, статистические данные, показатели цен, официальные сайты уполномоченных изданий о зарегистрированных лекарственных средствах. Исследования осуществляли с использованием методов анализа, систематизации и обобщения, математико-статистических расчетов.

Изученный ассортимент пероральных сахароснижающих препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Республики Таджикистан, и проведенный анализ фармацевтического рынка пероральных сахароснижающих препаратов по странам-производителям, лекарственным формам, группам анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификации свидетельствует о том, что в Таджикистане по состоянию на 01 марта 2021 г. зарегистрированы 70 торговых наименований пероральных сахароснижающих препаратов. В ассортименте лекарственных препараты в основном представлены препаратами из группы производных сульфанилмочевины (21 торговое название лекарственных препаратов или 30% от общего количества препаратов этой группы), а также препараты из группы производных бигуанидов (17 торговых наименований лекарственных препаратов или 24,28% от общего их количества). В структуре поставок пероральных сахароснижающих препаратов лидирующие позиции занимают Индия – 31,25% (15 ЛП), Пакистан – 22,91% (11 ЛП), Украина – 14,58% (7 ЛП), Беларусь и Германия – по 6,25% (по 3 ЛП). На фармацевтическом рынке Республики Таджикистан зарегистрированы 8 наименований препаратов инсулина для инъекций в виде флаконов (по 5 мл и 10 мл) и картриджами производства Украины («Фармак», «Индар») и Индии («Wockhardt Limited»), а также в предварительно заполненных шприц-ручках производства компании «Индар», Украина.

М. Н. Rakhimova ¹(<https://orcid.org/0000-0001-7270-8524>),

S. M. Musozoda ¹(<https://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),

O. S. Shpychak ²(<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

¹Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan

²Institute for Advanced Studies of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

THE ANALYSIS OF THE RANGE OF SUGAR-REDUCING MEDICINES PRESENTED ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

Key words: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, insulin, pharmaceutical market

А Б С Т Р А К Т

The diabetes is one of the most pressing medical and social problems in the health care system of most countries, including Tajikistan. According to experts from the International Health Organization, this disease is a problem for all segments of the population and age groups. In this regard, the modernization of the price regulation system in order to provide consumers with highly effective, harmless and affordable antidiabetic drugs is an urgent task of the health care and public protection system of the Republic of Tajikistan.

The aim of the work is to study the range of drugs registered in the Republic of Tajikistan for the treatment of diabetes. The object of the study were scientific sources, statistics, price indicators, official websites of authorized publications on registered medicines. The research was conducted using methods of analysis, systematization and generalization, mathematical and statistical calculations.

The range of oral hypoglycemic drugs presented on the pharmaceutical market of the Republic of Tajikistan was studied and the analysis of the pharmaceutical market of oral antidiabetic drugs by countries-manufacturers, dosage forms, groups of anatomical-therapeutic-chemical (ATC) classification was carried out. On March 1, 2021, 70 trade names of oral hypoglycemic drugs were registered. The range of drugs is mainly represented by drugs from the group of sulfanylurea derivatives (21 trade names of drugs or 30% of the total number of drugs in this group), as well as drugs from the group of biguanide derivatives (17 trade names of drugs or 24.28% of their total quantity). In the structure of deliveries of oral hypoglycemic drugs the leading positions are occupied by India – 31.25% (15 LP), Pakistan – 22.91% (11 LP), Ukraine – 14.58% (7 LP), Belarus and Germany – 6.25% each. (3 LP each). Registered 8 names of insulin preparations for injection in the form of vials (5 ml and 10 ml) and cartridges made in Ukraine («Farmak», «Indar») and India («Wockhardt Limited») and in pre-filled syringe pens produced by the company «Indar», Ukraine.

Электронна адреса для листування з авторами: r.malika@inbox.ru

(Рахимова М. Х.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI: 10.32352/0367-3057.2.21.02

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.,

І. В. ЛИТВИНЧУК (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИКАРІЄСНІ АГЕНТИ: ПРОБЛЕМА ВИБОРУ КАТІОНА

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилкати, Н-зв'язки, фізико-хімічні властивості, біологічна активність

V. O. GELMBOLDT (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

I. V. LYTVYNCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Odesa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES AS POTENTIAL ANTI-CARIES AGENTS: THE PROBLEM OF CATION SELECTION

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, H-bonds, physicochemical properties, biological activity

Карієс зубів є однією з важливих соціально-значущих проблем охорони здоров'я як у промислово розвинених, так і в країнах, що розвиваються [1]. У зв'язку з цим дослідження, які орієнтовані на пошук нових ефективних антикарієсних агентів, належать до пріоритетних напрямів фармації. У сучасному арсеналі засобів лікування і профілактики карієсу важливе місце займають фторидні препарати [2], ефективність і безпеку застосування яких доведено багаторічним практичним досвідом, результатами рандомізованих клінічних досліджень і мета-аналізу [3]. Останніми роками як нових потенційних антикарієсних агентів активно вивчають амонію гексафторосилкат (АГФС) та амонію гексафторосилкати з біологічно активними катіонами (АГБАК) [4–6], які мають певні переваги порівняно з традиційними препаратами на основі простих неорганічних фторидів. Зокрема, важливою специфічною особливістю застосування АГФС є його здатність забезпечувати пролонговану оклюзію тубул дентину осадам фториду кальцію [6]: процес оклюзії каталізується розчинною формою кремнію діоксиду – одного з продуктів гідролізу АГФС у середовищі слини. У свою чергу, АГБАК, що зберігають зазначену перевагу АГФС, цікаві завдяки додатковій можливості використання фармакологічного потенціалу амонійного катіона для посилення антикарієсного ефекту гексафторосилкатного аніона. Раціональний пошук нових АГБАК як потенційних антикарієсних агентів можливий за умови розуміння факторів, що визначають фізико-хімічні властивості і біологічну активність цих сполук. Такими факторами є природа амонійного катіона і особливості взаємодій у системі «катіон–аніон». Мета цієї оглядової публікації – аналіз ефектів впливу амонійного катіона на фізико-хімічні властивості і біологічну активність амонієвих гексафторосилкатів у контексті їх потенційного використання як фармацевтичних агентів.

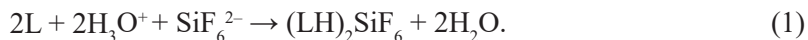
Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження слугували джерела літератури на паперових та електронних носіях щодо фізико-хімічних властивостей та біологічної активності амонієвих гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів. Використано бібліосемантичний метод та контент-аналіз.

Результати дослідження та обговорення

Фактори стабілізації амонію гексафторосилікатів

Запобігаючи обговоренню проблеми впливу природи зовнішньосферного катіона на властивості АГБАК, коротко зупинимося на факторах, які контролюють утворення і стабілізацію АГБАК. Відомо [4, 5], що загальний метод синтезу амонієвих гексафторосилікатів зводиться до кислотно-основної взаємодії кремнефтороводневої кислоти (КФК) з органічною основою (L) за схемою:



КФК у водних розчинах – сильна двухосновна кислота, яка не поступається за силою сульфатній кислоті (перша константа дисоціації КФК $pK_a = 4,0$) [7]. У зв'язку з цим, можливість реалізації схеми (1), що супроводжується повним перенесенням протона з утворенням катіона LH^+ , в першому наближенні може лімітуватися лише низькою основністю L. Судячи з даних [5], нижня межа значення основності амінів $pK_a L$, при якому здійснюється взаємодія (1) і вдається препаративно виділити сіль $(LH)_2SiF_6$, близька до величини $-0,29$ ($L = 2-NO_2C_6H_4NH_2$).

Важливо відзначити, що на відміну від гексафторосилікатів металів M_2SiF_6 , амонієві солі $(LH)_2SiF_6$ належать до типових супрамолекулярних сполук [8]. Специфіка будови супрамолекулярних комплексів полягає в наступному: структури солей типу $(LH)_2SiF_6$ формуються як на основі електростатичних кулоновських та вандер-ваальсових взаємодій, так і за участі міжіонних Н-зв'язків. Судячи з ряду зміни Н-акцепторної здатності фтороаніонів [9]:



аніон SiF_6^{2-} як Н-акцептор поступається лише фторид-аніону. Відповідно, за даними РСА [5], в структурах $(LH)_2SiF_6$ реалізуються переважно сильні і середні Н-зв'язки $NH \cdots F$ (відстані $N \cdots F \leq 3,2 \text{ \AA}$ [9]), що априорі може вказувати на істотний внесок міжіонних Н-взаємодій $NH \cdots F$ в загальну енергію стабілізації амонієвих гексафторосилікатів [10]. Як наслідок, цілком очікуваними виявляються прояви впливу ефектів Н-зв'язків $NH \cdots F$ на структурні характеристики та властивості амонієвих гексафторосилікатів [5]. При цьому впливом поляризуючого ефекту катіона на стабільність гексафторосилікатів можна, очевидно, знехтувати: ефективні розміри амонієвих катіонів досить великі для того, щоб спричинити помітні деформації високосиметричного аніона SiF_6^{2-} (O_h -симетрія для ізольованого стану в газовій фазі).

Розчинність у воді

Розчинність у воді (РВ) – найважливіша макроскопічна характеристика лікарських препаратів; визначення РВ є обов'язковою процедурою для всіх кандидатів в ліки [11]. У ході досліджень РВ АГБАК було встановлено нетривіальний характер поведінки цієї групи комплексів. На відміну від звичайних органічних сполук, наявність у складі яких гідрофільних груп (потенційних донорів та/або акцепторів Н-зв'язків) сприяє розчинності, в разі АГБАК ситуація має протилежний характер. Було показано [5], що РВ (С, мол. %) АГБАК із піридинієвими і спорідненими гетероциклічними катіонами антибатно корелює із параметром h :

$$h = n/d(D \cdots A)_{cp}, \quad (3)$$

де n – число сильних та середніх Н-зв'язків, $d(D \cdots A)_{cp}$ – середня відстань «донор – акцептор» в структурі солі (рис. 1).

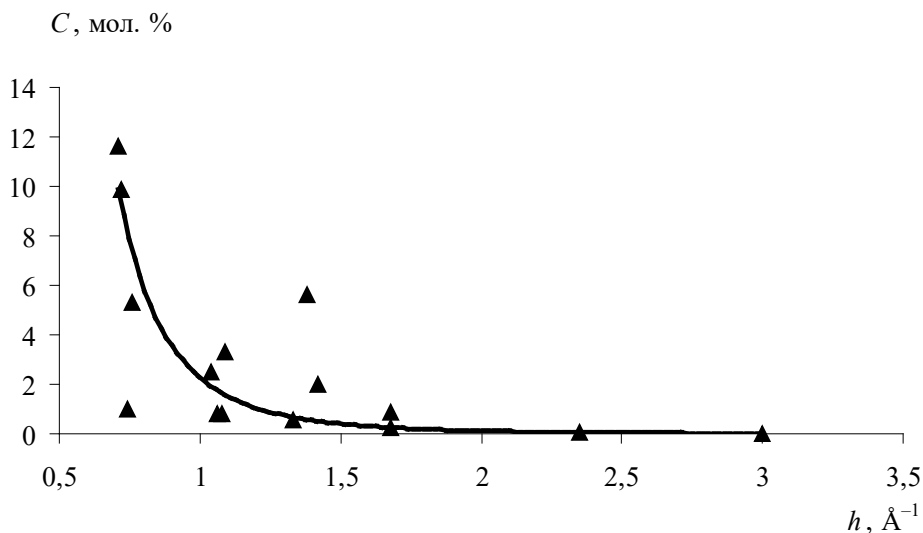


Рис. 1. Взаємозв'язок значень розчинності C амонієвих гексафторосилікатів та параметра h

Як випливає з рис. 1, збільшення числа та міцності Н-зв'язків, що реалізуються в структурах гексафторосилікатів (зростання значень h), призводить до експоненціального зменшення РВ солей.

Наступним кроком на шляху з'ясування факторів, що визначають РВ АГБАК, стала побудова адекватних 2D QSPR моделей для опису і прогнозу РВ цих сполук [12]. Відзначимо, що відомо лише дві роботи, присвячені вивченню РВ органічних солей – іонних рідин [13] і солей бензиламонію [14], із використанням методу QSPR, проте будь-які висновки про роль Н-зв'язків в таких системах зроблено не було.

Модель QSPR M1 була побудована з використанням навчальної вибірки, що складається з 55 АГБАК із катіонами різних типів. Модель M1 характеризується досить високими статистичними показниками і добре апроксимує експериментальні величини параметра розчинності навчальної вибірки (рис. 2).

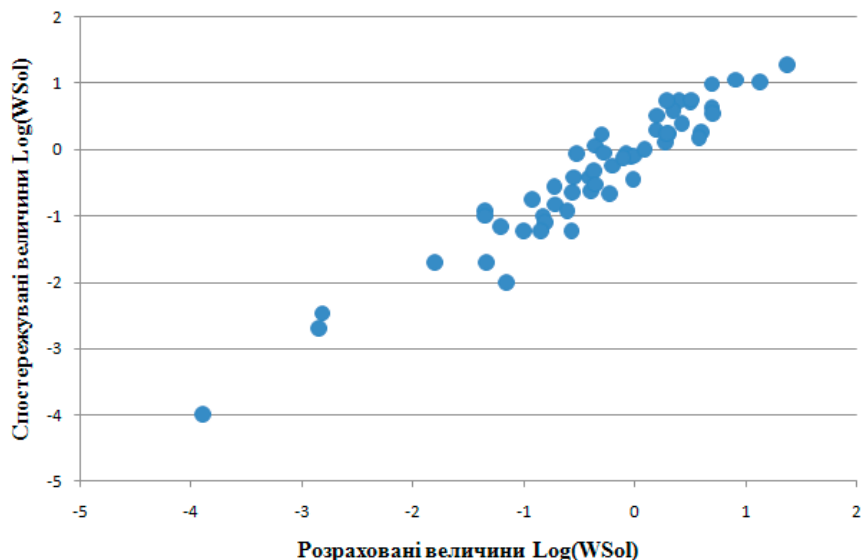


Рис. 2. Взаємозв'язок прогнозованих і фактичних значень $\text{Log}(\text{РВ})$ для амонієвих гексафторосилікатів у рамках моделі M1

Проведений в [12] аналіз впливу різних фізико-хімічних факторів на РВ солей для «навчальної» моделі QSPR M1 показав (рис. 3), що найбільший внесок дають Dragon's топологічні індекси (39%), які характеризують ступінь розгалуженості структури катіона. На другому місці (27%) цілком очікувано виявляються електростатичні ефекти, на третьому – ван-дер-ваальсові взаємодії (19%). Внесок Н-зв'язків (10%) не настільки істотний, як передбачалося [5], але цілком помітний, чого не можна сказати про ліпофільність – тільки 3%.

Деталізація обліку впливу Н-зв'язків на РВ гексафторосилікатів дала змогу виявити структурні фрагменти катіонів, що дають негативний внесок в розчинність. Як випливає з даних [5], функціональні групи в піридинієвих і анілінієвих катіонах, здатні до утворення міцних Н-зв'язків, зокрема $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, негативно впливають на розчинність.



Рис. 3. Оцінка відносного впливу різних чинників на розчинність у воді амонієвих гексафторосилікатів

Аналогічний гідрофобний ефект проявляють і гетероциклічні катіони, що містять два або три атоми Нітрогену в циклі: катіони піримідинію, 1,2,4-триазолію, 1,3,4-тіадіазолію, бензімідазолію. В цілому, результати розрахунків [12] і якісних спостережень [5] узгоджуються між собою: реалізація в структурах АГБАК, поряд із Н-зв'язками $\text{NH}\cdots\text{F}$, додаткових міжіонних взаємодій $\text{OH}\cdots\text{F}$, $\text{CH}\cdots\text{F}$, $\text{CH}\cdots\text{O}$ призводить до зниження РВ відповідних солей. Інтегральний диференціюючий вплив амонійного катіона, що включає внесок ефекту Н-зв'язків, на РВ солей виявляється досить значним (рис. 1). Зокрема, значення розчинності солей піридинію $(2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6$ ($C = 11,6$ мол. %) і $[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ($C = 0,06$ мол. %) відрізняються більше, ніж на порядок [5]. До ще більш драматичного результату призводить ефект Н-зв'язків у разі комплексу 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію $[2\text{-NH}_2\text{-4,6-(OH)}_2\text{C}_4\text{HN}_2\text{H}]_2\text{SiF}_6$ (стабілізований 20 Н-зв'язками $\text{NH}\cdots\text{F}$, $\text{NH}\cdots\text{O}$, $\text{CH}\cdots\text{F}$), розчинність якого $C = 0,002$ мол. % [5]. Вказана сіль характеризується також надзвичайно низькою розчинністю у неводних розчинниках – метанолі, етанолі (96%) та диметилсульфоксиді [15].

Відзначимо, що QSPR M1 модель, яку було використано для оцінювання впливу різних факторів на РВ, не має прогностичних можливостей. Для цілей віртуального скринінгу РВ у рядках споріднених амонієвих гексафторосилікатів було побудовано QSPR M2 модель зі задовільною прогнозуючою здатністю, що відображає графік взаємозв'язку прогнозованих і спостережуваних значень Log(PB) для тестової вибірки (коефіцієнт детермінації $R^2_{\text{test}} = 0,72$, рис. 4). Причому, всі прогнозовані значення РВ знаходяться в області застосовності моделі M2.

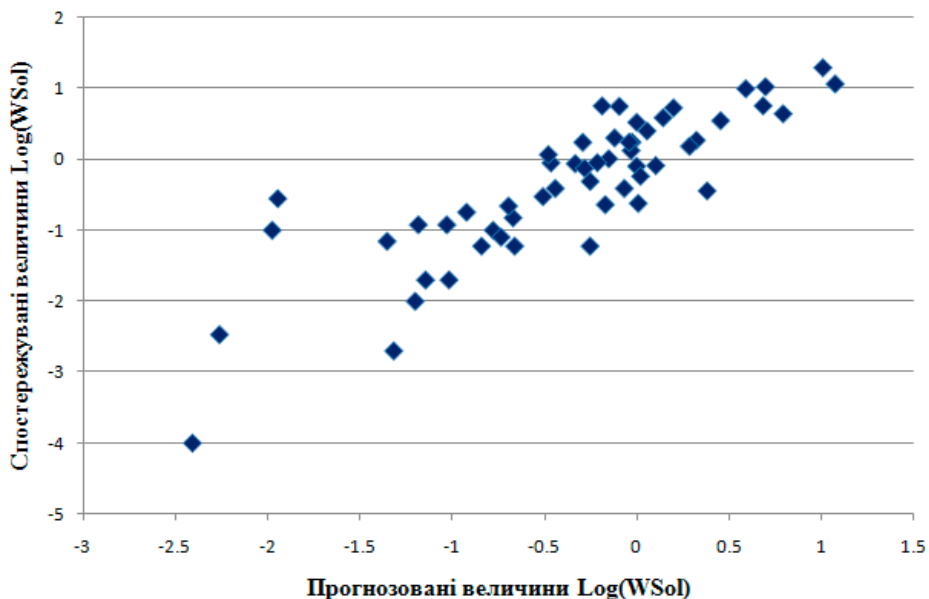
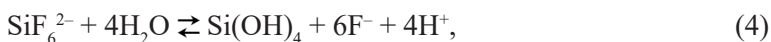


Рис. 4. Взаємозв'язок прогнозованих і спостережуваних значень Log(PB) для амонієвих гексафторосилікатів у рамках моделі M2

Таким чином, подані вище результати дають змогу достовірно прогнозувати тенденції в зміні РВ гексафторосилікатів залежно від природи зовнішньосферного амонійного катіона. Дані по РВ можуть бути несуперечливо інтерпретовані з урахуванням істотного внеску ефектів Н-зв'язків у визначення РВ солей зазначеного типу, причому виявлені кореляції «будова катіона – розчинність» можуть бути використані для спрямованого синтезу АГБАК із заданим інтервалом значень РВ.

Гідроліз

Гідролітична нестійкість гексафторосилікатів є важливою передумовою використання АГФС и АГБАК як карієспрофілактичних агентів. Відомо [5, 16, 17], що гідроліз амонієвих гексафторосилікатів описується схемами:



Зміщення рівноваги (4) праворуч супроводжується вивільненням фторид-іонів, які з катіонами Ca^{2+} утворюють осад кальцію фториду:



Останній забезпечує оклюзію тубул дентину, причому, як зазначалося в [18], кислий характер досліджуваних розчинів АГФС різної концентрації (рН 2,2–3,4, як результат гідролізу солі за аніоном (4) і катіоном (5)) призводить до травлення поверхні дентину і її покриття стабільним шаром осаду CaF_2 .

На основі наведених в табл. 1 даних, ступінь гідролізу α амонієвих гексафторосилікатів у розведених водних розчинах (які моделюють поведінку АГБАК в середовищі слини) стабільно високий, в окремих випадках близький до кількісних значень і суттєво не залежить від природи катіона. Однак відомо [4, 5, 10, 17], що в структурах АГБАК включення Н-донорних центрів амонійного катіона в міцні міжйонні Н-зв'язки з атомами фтору аніона SiF_6^{2-} призводить до помітного перерозподілу довжини зв'язків Si–F. В структурних фрагментах X–H \cdots F–Si (X = N, O) посилення взаємодії X–H \cdots F супроводжується, як правило, подовженням (ослабленням) зв'язків Si–F, що може стимулювати процес гідролізу аніона (4) із розривом зв'язків Si–F. Тобто, ефекти Н-зв'язків, що пов'язані з будовою амонійного катіона, можуть опосередковано впливати на розвиток процесів гідролізу у водних розчинах АГБАК.

Т а б л и ц я 1

**Ступінь гідролізу амонієвих гексафторосилікатів
у $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах**

Комплекс	α , %	Література
$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	95,6	[19]
$(3\text{-HOCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	91,6	[20]
$(4\text{-HOCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$	87,3	[21]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	89,0	[19]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	99,8	[19]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	95,4	[19]
$[2\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	80,5	[22]
$[3\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	88,5	[22]
$[4\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	85,3	[22]
$[2,6\text{-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	96,7	[5]
$[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	98,0	[5]
$(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	93,5	[5]

Термічна стабільність

Термічна стабільність (ТС) – важлива фізико-хімічна характеристика ліків; ТС тісно пов'язана з терміном і умовами зберігання фармацевтичних субстанцій [23], відомості про ТС необхідно враховувати під час здійснення газохроматографічного аналізу ліків.

Для вивчення ТС ліків зазвичай використовують диференційно-скануючу калориметрію і термогравіметричний аналіз (ТГА) [24]; у разі ТГА оцінювання ТС проводять за температурою початку термолізу, за якої спостерігається зменшення маси досліджуваної речовини.

Як показано в [25], температури початку термолізу t_0 (°C) у ряду АГБАК із піридинієвими катіонами симбатно корелюють з величинами параметра h (3) (табл. 2, рис. 5): ТС комплексів цілком прогнозовано збільшується зі зростанням числа стабілізуючих сполуки міжйонних Н-зв'язків. При цьому дані табл. 2 вказують на відсутність очікуваного зі загальних міркувань взаємозв'язку між величинами t_0 і константами основності pK_a піридинів.

Температура початку термолізу гексафторосилікатів піридинію,
значення параметра h і показники основності піридинів

Комплекс	$t_0, ^\circ\text{C}$	$h, \text{Å}^{-1}$	$pK_a L$ [26]	Література
$(2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$	140	0,71	5,96	[25]
$[2,6\text{-(CH}_3)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	130	0,72	6,47	[25]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	145	0,76	1,04	[25]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	175	1,09	2,05	[25]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	185	1,08	1,75	[25]
$[4\text{-H}_3\text{NHN(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	185	1,80	1,82	[25]
$(2\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$	170	1,38	6,86	[25]
$[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	230	2,35	6,48	[25]

Відзначимо, що в окремих випадках вплив міжйонних Н-зв'язків на ТС амонієвих гексафторосилікатів виявляється безпрецедентно значним. Так, певні точки топлення (т. топл.) сполук $(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2)_2\text{SiF}_6$ ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2^+$ = 1-метил-3-пропілімідазолій-катион) [27] і $(\text{Pfomi})_2\text{SiF}_6$ (Pfomi^+ = 2-(1Н,1Н,2Н,2Н- перфлуороктилтіо)-1-метилімідазол катион) [28], для яких з урахуванням будови катіонів очікувалися властивості йонних рідин (т. топл. < 100 °С) [29], виявляються аномально високими. Відповідні значення становлять 210 °С та 171 °С, що було пояснено реалізацією в структурах солей міцних міжйонних Н-зв'язків $\text{CH}\cdots\text{F}$ ($\text{H}\cdots\text{F}$ 1.94–2.42 Å) и $\text{NH}\cdots\text{F}$ ($\text{H}\cdots\text{F}$ 1.905(16) Å). Аналогічна ситуація реалізується у разі високоплавкої сполуки $(\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2)_2\text{SiF}_6$ ($\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2^+$ = 1,3-диметил-1Н-імідазолій-катион) [30] (т. топл. 277 °С), структура якої стабілізована чотирма короткими контактами $\text{CH}\cdots\text{F}$ ($\text{H}\cdots\text{F}$ 2.164(19), 2.26(2) Å).

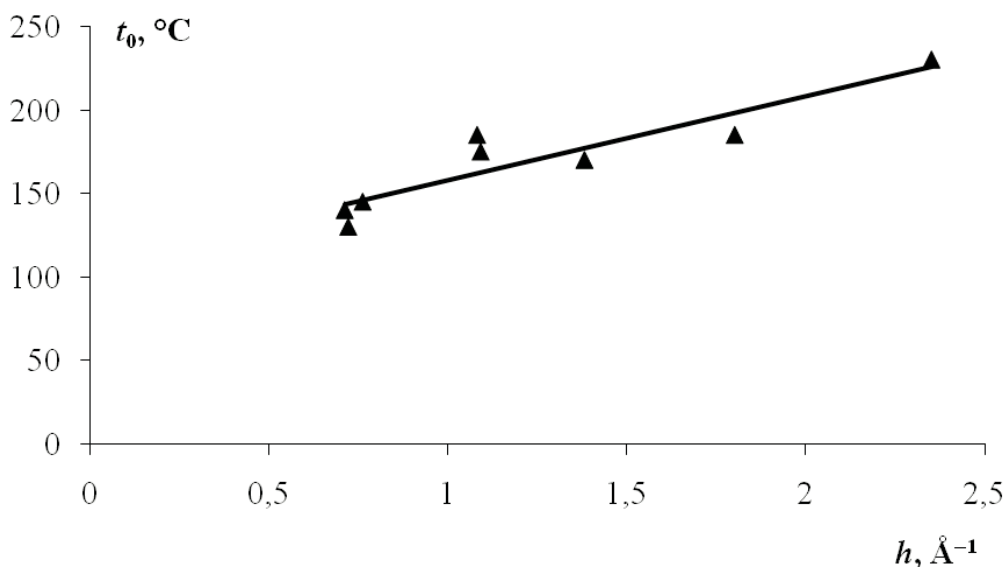


Рис. 5. Взаємозв'язок температури початку термолізу t_0 і параметра h гексафторосилікатів піридинію

Біологічна активність

Дослідження АГБАК як перспективних антикарієсних агентів було стимульовано роботами [31, 32], автори яких в експерименті показали суттєве збільшення гіпосенситивної дії при переході від АГФС до солі складу $(\text{ГлН})_2\text{SiF}_6$ (Гл = глутамінова кислота). При цьому дані мікробіологічного дослідження [32] вказують на бактеріостатичну активність $(\text{ГлН})_2\text{SiF}_6$ по відношенню до поширеної мікрофлори ротової порожнини. Згідно з результатами систематичного вивчення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) ряду АГБАК із катіонами різних типів [4, 19, 22, 33] при використанні як референс-препаратів натрію фториду і АГФС, в цілому спостерігається така загальна тенденція:

$$\text{КПЕ}_{\text{АГБАК}} \geq \text{КПЕ}_{\text{АГФС}} > \text{КПЕ}_{\text{NaF}} \quad (7)$$

Права частина нерівності (7) відображає відмінності у динаміці процесу утворення осаду CaF_2 при використанні сполук АГФС та NaF, а ліва може вказувати на певний внесок фармакологічних ефектів амонієвого катіона в антикарієсну дію гексафторосилікату. В окремих випадках вплив катіона на КПЕ гексафторосилікатів може бути досить значним. Наприклад, подані на рис. 6 результати визначення КПЕ в ряду сполук NaF, АГФС, $(\text{L}^{1-3}\text{H})_2\text{SiF}_6$ ($\text{L}^{1-3} = 2-, 3-, 4\text{-НООССН}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) [22] свідчать, що для солі 4-заміщеного катіона піридинію значення КПЕ (45,5%) перевищує аналогічні показники для NaF (9,1%) та АГФС (27,7%) у 5 і 2 рази відповідно.

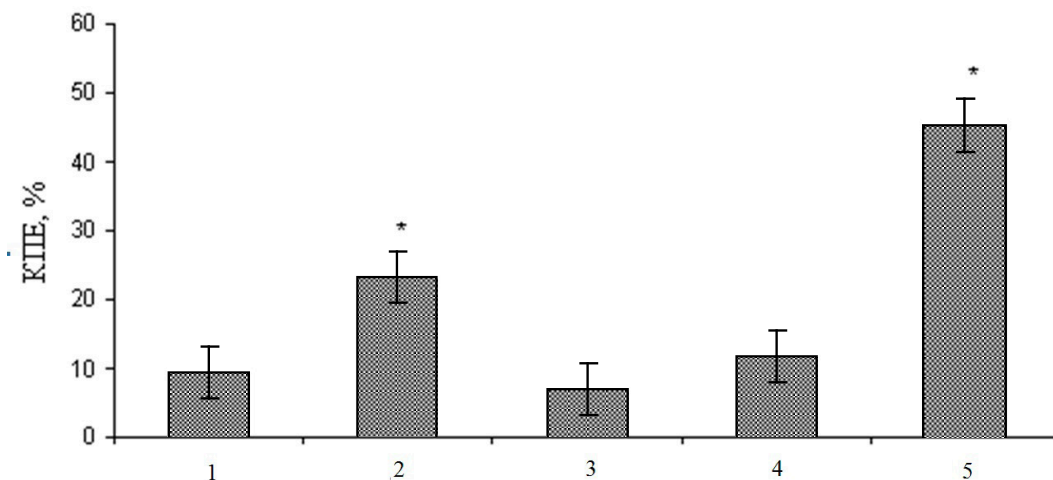


Рис. 6. Карієспрофілактична ефективність дії фторвмісних сполук:

1 – NaF; 2 – АГФС; 3 – $(\text{L}^1\text{H})_2\text{SiF}_6$; $(\text{L}^2\text{H})_2\text{SiF}_6$; 4 – $(\text{L}^2\text{H})_2\text{SiF}_6$;
5 – $(\text{L}^3\text{H})_2\text{SiF}_6$

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою 1.

Цікаво відзначити, що за даними PASS-прогнозу для похідних піридину L^{1-3} висока ймовірність прояву протизапальної активності [34] – важливого фактора у протоколах лікування та профілактики карієсу і хвороб пародонта. Для 4-заміщеного ізомера L^3 вона є максимальною, що, на думку авторів [22], могло опосередковано призводити до суттєвої антикарієсної дії сполуки $(\text{L}^3\text{H})_2\text{SiF}_6$. Однак спроба оцінити в експерименті протизапальну активність сполук $(\text{L}^{1-3}\text{H})_2\text{SiF}_6$ на каррагінановій моделі запалення [35] не призвела до виявлення зазначеного виду активності, тому для пояснення встановлених відмінностей у величинах КПЕ слід застосовува-

ти інші фактори. Зазначимо, що в ряду аналогічних амонієвих гексафторосилікатів $(L^{4-6}H)_2SiF_6$ ($L^{4-6} = 2-, 3-, 4-NOOC_5H_4N$) [33] максимальну КПЕ також виявляє сіль 4-заміщеного ізомеру L^6 , однак відмінності в антикарієсній активності цих сполук і референс-препаратів не настільки значні. Так, КПЕ солі $(L^6H)_2SiF_6$ перевищує аналогічний показник для NaF у 1,9 раза. Судячи з оцінок методом PASS-прогнозу [19], для ізомерних піридинкарбонових кислот L^{4-6} очікується висока ймовірність прояву активності стимуляції слиновиділення [36], і сполуки $(L^{4-6}H)_2SiF_6$ можуть слугувати джерелами підвищення саливації при профілактиці стоматологічних захворювань.

У вищенаведених прикладах підвищена порівняно з АГФС антикарієсна активність АГБАК пояснювалася можливим впливом фармакологічних ефектів катіона, виявлених віртуальним скринінгом без будь-якого прямого експериментального підтвердження. Виняток становить сіль складу $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$ ($C_{21}H_{38}N^+$ = катіон цетилпіридинію) [19] із суттєвою бактерицидною активністю катіона [37], для якої широкий спектр антимікробної дії встановлено мікробіологічним дослідженням [38]. Однак, при цьому значення КПЕ зразків $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$ і АГФС близькі [19], тому вплив ефекту катіона на антикарієсну активність солі цетилпіридинію не підтверджено. Аналогічна ситуація складається у разі гексафторосилікату октенідину $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$ [39], прототип якого октенідину дигідрохлорид є широко використовуваним антисептиком [40]. За даними [39], величини КПЕ сполук $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$ і АГФС практично співпадають (36,4%) та перевищують відповідне значення для NaF у 1,7 раза (рис. 7).

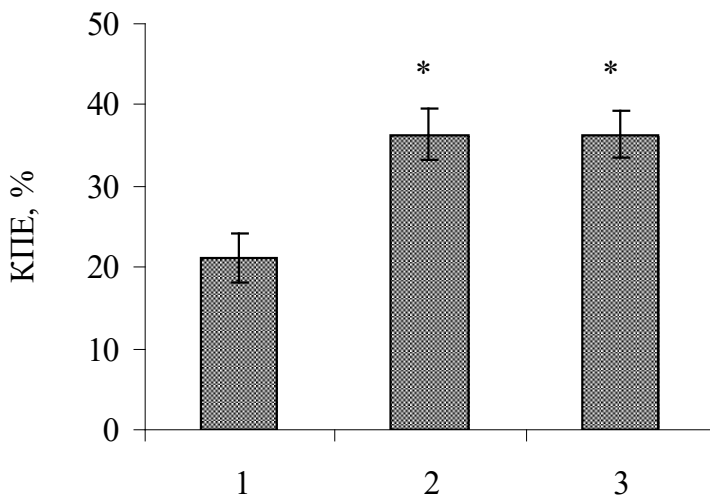


Рис. 7. Карієспрофілактична ефективність дії фторвмісних сполук:

1 – NaF; 2 – АГФС; 3 – $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою 1.

Водночас сіль $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$ має помітно більш істотну пародонтопротекторну ефективністю (ППЕ, 54,7%) порівняно з NaF і АГФС (рис. 8), що може бути результатом вкладу бактерицидного ефекту катіона.

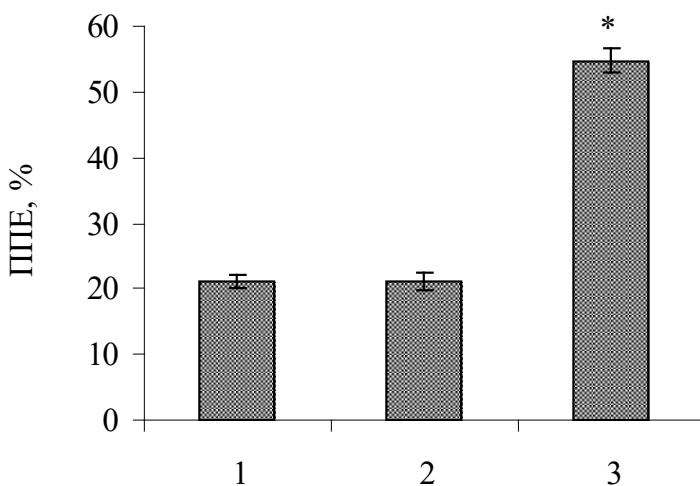


Рис. 8. Пародонтопротекторна ефективність дії фторвмісних сполук:

1 – NaF; 2 – АГФС; 3 – (C₃₆H₆₂N₄)SiF₆

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою 1.

Неважко бачити, що спроби виявлення очікуваного взаємозв'язку між антикарієсною активністю АГБАК і фармакологічною дією амонійного катіона призводять до неоднозначних результатів. З одного боку, багато вивчених АГБАК демонструють вищі величини КПЕ порівняно з NaF і АГФС, що не може бути пов'язано з фізико-хімічними ефектами катіона. Зокрема, фактори розчинності і гідролізу солей можна виключити з урахуванням низької концентрації амонієвих гексафторосилікатів у складі використовуваних в експериментах на тваринах мукоза-адгезивних гелів [4, 19, 22, 33, 39]. Водночас віднесення високої антикарієсної дії АГБАК до якогось одного певного виду фармакологічної активності катіона виявляється малопродуктивним, що, очевидно, пов'язано з більш складним механізмом впливу біологічної активності катіона на КПЕ солей. Ілюстрацією може бути сіль 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію складу [2-NH₂-4,6-(OH)₂C₄HN₂H]₂SiF₆ [5] із високим значенням КПЕ (45,5%), для катіона якої метод PASS-прогнозу не виявляє будь-яких значущих в контексті карієспрофілактики типів фармакологічної активності.

Висновки

1. Амонієві гексафторосилікати мають супрамолекулярну будову за рахунок міцних міжіонних Н-зв'язків NH⁺...F.

2. Розчинність у воді та термічна стабільність амонієвих гексафторосилікатів залежать від будови катіона і корелюють із кількістю стабілізуючих комплекси сильних і середніх Н-зв'язків, що може бути використано для контрольованої зміни зазначених властивостей у разі створення нових фармацевтичних субстанцій.

3. Нетривіальний характер зміни розчинності у воді солей із гетероциклічними і ароматичними катіонами, а саме зменшення розчинності з ростом кількості гідрофільних груп у структурі катіона, було інтерпретовано в рамках 2D QSPR моделей.

4. Амонієвий катіон може стимулювати розвиток процесу гідролізу гексафторосилікатів внаслідок ослаблення частини зв'язків Si-F аніона за рахунок ефектів Н-зв'язків.

5. Взаємозв'язок між фармакологічною активністю катіона і антикарієсною дією гексафторосилікатів проявляється у формі збільшення карієспрофілактичної ефективності АГБАК порівняно з аналогічною характеристикою АГФС. Вплив біологічної активності катіона на КПЕ солей має нелінійний, складний характер і не зводиться до дії одного домінуючого виду активності.

Список використаної літератури

1. *Peres M. A., Macpherson L. M. D., Weyant R. J. et al.* Oral diseases: a global public health challenge // *Lancet*. – 2019. – V. 394. – P. 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
2. *Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A.* Dental restorative materials. In: *A review on dental materials. Advanced Structured Materials*. Springer, Cham. – 2020. – V. 123. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. *Zhang J., Sardana D., Li K. Y. et al.* Topical fluoride to prevent root caries: Systematic review with network meta-analysis // *J. Dent. Res.* – 2020. <https://doi.org/10.1177/0022034520906384>
4. *Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю.* Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // *Фармац. журнал*. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
5. *Gelmboldt V. O., Kravtsov V. Ch., Fonari M. S.* Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications // *J. Fluorine Chem.* – 2019. – V. 221, N 5. – P. 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>
6. *Politz A. R., Scott L., Montz H.* Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride // *Undergraduate Research Scholars Program*. – 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
7. *Раков Э. Г.* Химия и технология неорганических фторидов. – М.: МХТИ, 1990. – 162 с.
8. *Zhao J., Yang D., Yang X.-J., Wu B.* Anion coordination chemistry: From recognition to supramolecular assembly // *Coord. Chem. Rev.* – 2019. – V. 378. – P. 415–444. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.002>
9. *Steiner T.* The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U)
10. *Braiek F., Elleuch S., Marzouki R., Graia M.* Experimental and theoretical studies of the structural, vibrational and optical properties of a new hybrid material (C₂H₆N₂Cl)₂SiF₆ // *J. Mol. Structure*. – 2021. – V. 1232. – P. 129990. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129990>
11. *Jouyban Abolghasem.* Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
12. *Gelmboldt V., Ognichenko L., Shyshkin I., Kuz'min V.* QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds // *Struct. Chem.* – 2021. – V. 32, N 1. – P. 309–319. <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01652-3>
13. *Freire M. G., Neves C. M. S. S., Ventura S. P. M. et al.* Solubility of non-aromatic ionic liquids in water and correlation using a QSPR approach // *Fluid Phase Equilibria*. – 2010. – V. 294. – P. 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.12.035>
14. *Tantishaiyakul V.* Prediction of the aqueous solubility of benzylamine salts using QSPR model // *J. Pharm. Biomed. Analysis*. – 2005. – V. 37. – P. 411–415. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.11.005>
15. *Гельмбольдт В. О., Шишкін І. О.* Розчинність 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів // *Фарм. часопис*. – 2019. – № 1. – С. 5–10. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877>
16. *Urbansky Ed. T.* Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 2837–2854. <https://doi.org/10.1021/cr020403c>
17. *Pevec A., Demšar A.* The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – V. 129. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
18. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // *Dent. Mater.* – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>
19. *Продан О. В.* Синтез, будова, фізико-хімічні властивості і біологічна активність «онієвих» гексафторосилікатів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Львів, 2017. – 20 с.
20. *Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Anisimov V. Yu. et al.* Bis(3-hydroxymethylpyridinium)hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and pharmacological properties // *J. Fluorine Chem.* – 2020. – V. 235. – P. 109547. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109547>
21. *Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch.* Synthesis, crystal structure and some properties of 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate // *J. Struct. Chem.* – 2019. – V. 60, N 7. – P. 1150–1155. <https://doi.org/10.1134/S0022476619070175>
22. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>

23. Kim Huynh-Ba, Dong M. W. Stability studies and testing of pharmaceuticals: An overview // LCGC North America. – 2020. – V. 38, N 6. – P. 325–336.
24. Stodghill S. P. Thermal analysis – A review of techniques and applications in the pharmaceutical sciences // Am. Pharm. Rev. – 2010. – V. 13, N 2. – P. 29–36.
25. Gelmboldt V. O. Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // Russ. J. Inorg. Chem. – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S0036023614020077>
26. Borowiak-Resterna A., Szymanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86. <https://doi.org/10.1007/BF02039750>
27. Golovanov D. G., Lyssenko K. A., Antipin M. Yu. et al. Extremely short C–H···F contacts in the 1-methyl-3-propyl-imidazolium SiF₆ – the reason for ionic “liquid” unexpected high melting point // CrystEngComm. – 2005. – V. 7. – P. 53–56. <https://doi.org/10.1039/B415742G>
28. Hummel M., Markiewicz M., Stolte S. et al. Phase-out-compliant fluorosurfactants: unique methimazolium derivatives including room temperature ionic liquids // Green Chem. – 2017. – V. 19. – P. 3225–3237. <https://doi.org/10.1039/C7GC00571G>
29. Singh S. K., Savoy A. W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview // J. Mol. Liquids. – 2020. – V. 297. – P. 112038. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038>
30. Tian C., Nie W., Borzov M. V. Bis(1,3-dimethyl-1H-imidazolium) hexafluorosilicate: the second monoclinic polymorph // Acta Cryst. – 2013. – V. E69. – P. o1218-o1219. <https://doi.org/10.1107/S1600536813018230>
31. Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al. Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // New Armenian Med. J. – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.
32. Брсилян Н. А. Обтурирующее влияние гексафторосиликатов некоторых аминокислот на дентинные каналы (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.12 – стоматология. – Ереван, 2013. – 22 с.
33. Анисимов В. Ю., Шишкин И. О., Гельмбольдт В. О., Левицкий А. П. Кариспрофилактические и пародонтопротекторные свойства гелей, содержащих гексафторосиликаты пиридинкарбоновых кислот // Вестн. фармации. – 2017. – № 4 (78). – С. 75–83.
34. Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В., Шишкін І. О. та ін. Прогноз біологічної активності і ліпофільності деяких похідних піридину як компонентів антикарієсних агентів // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 79–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.08>
35. Приступа Б. В., Шишкін І. О., Рожковський Я. В., Гельмбольдт В. О. Оцінка протизапальної активності 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосиликатів на каррагінановій моделі запалення // Фармац. журн. – 2019. – № 4. – С. 82–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.09>
36. Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E., Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management // Int. J. Med. Sci. – 2015. – V. 12, N 10. – P. 811–824. <https://doi.org/10.7150/ijms.12912>
37. Herrera D., Escudero N., Pérez L. et al. Clinical and microbiological effects of the use of a cetylpyridinium chloride dentifrice and mouth rinse in orthodontic patients: a 3-month randomized clinical trial // Eur. J. Orthodontics. – 2018. – V. 40, N 5. – P. 465–474. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx096>
38. Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П., Стрілець О. П. Удосконалення складу карієспрофілактичного гелю // Укр. біофарм. журнал. – 2018. – № 2 (55). – С. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>
39. Анісімов В. Ю., Шишкін І. О., Левицкий А. П., Гельмбольдт В. О. Карієспрофілактична і пародонтопротекторна дія октенідину гексафторосиликату у щурів, які отримували карієсогенний раціон // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 86–95. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.10>
40. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties // J. Wound Care. – 2016. – V. 25, N 3. – P. S3–S6. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup3.S3>

References

1. Peres M. A., Macpherson L. M. D., Weyant R. J. et al. Oral diseases: a global public health challenge // Lancet. – 2019. – V. 394. – P. 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
2. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials. In: A review on dental materials. Advanced Structured Materials. Springer, Cham. – 2020. – V. 123. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. Zhang J., Sardana D., Li K. Y. et al. Topical fluoride to prevent root caries: Systematic review with network meta-analysis // J. Dent. Res. – 2020. <https://doi.org/10.1177/0022034520906384>
4. Helmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amoniiivi heksaftorosylikaty: novyi typ antykariiesnykh ahentiv // Farmats. zhurnal. – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
5. Gelmboldt V. O., Kravtsov V. Ch., Fonari M. S. Ammonium hexafluorosilicates: Synthesis, structures, properties, applications // J. Fluorine Chem. – 2019. – V. 221, N 5. – P. 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>
6. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride // Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
7. Rakov E. G. Khimiya i tekhnologiya neorganicheskikh floridov. – M.: MkhTI, 1990. – 162 s.

8. Zhao J., Yang D., Yang X.-J., Wu B. Anion coordination chemistry: From recognition to supramolecular assembly // *Coord. Chem. Rev.* – 2019. – V. 378. – P. 415–444. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.002>
9. Steiner T. The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20021014\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021014)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U)
10. Braiek F., Elleuch S., Marzouki R., Graia M. Experimental and theoretical studies of the structural, vibrational and optical properties of a new hybrid material (C₅H₆N₂Cl)₂SiF₆ // *J. Mol. Structure.* – 2021. – V. 1232. – P. 129990. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129990>
11. Jouyban Abolghasem. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
12. Gelmboldt V., Ognichenko L., Shyshkin I., Kuz'min V. QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds // *Struct. Chem.* – 2021. – V. 32, N 1. – P. 309–319. <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01652-3>
13. Freire M. G., Neves C. M. S. S., Ventura S. P. M. et al. Solubility of non-aromatic ionic liquids in water and correlation using a QSPR approach // *Fluid Phase Equilibria.* – 2010. – V. 294. – P. 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.12.035>
14. Tantishaiyakul V. Prediction of the aqueous solubility of benzylamine salts using QSPR model // *J. Pharm. Biomed. Analysis.* – 2005. – V. 37. – P. 411–415. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.11.005>
15. Helmboldt V. O., Shyshkin I. O. Rozchynnist 2-, 3-, 4-karboksymetylpipyridyniiu, 2-amino-4,6-dihidroksypirydimyniiu ta oktenidynu heksaftorosylikativ // *Farm. chasopys.* – 2019. – № 1. – S. 5–10. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877>
16. Urbansky Ed. T. Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 2837–2854. <https://doi.org/10.1021/cr020403c>
17. Pevec A., Demšar A. The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – V. 129. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
18. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // *Dent. Mater.* – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>
19. Prodan O. V. Synteza, budova, fizyko-khimichni vlastyvoli i biolohichna aktyvnist «oniyevykh» heksaftorosylikativ: avtoref. dys. ... kand. farm. nauk: 15.00.02 – farmatsevychna khimiya ta farmakohnoziya. – Lviv, 2017. – 20 s.
20. Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Anisimov V. Yu. et al. Bis(3-hydroxymethylpyridinium) hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and pharmacological properties // *J. Fluorine Chem.* – 2020. – V. 235. – P. 109547. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109547>
21. Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch. Synthesis, crystal structure and some properties of 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate // *J. Struct. Chem.* – 2019. – V. 60, N 7. – P. 1150–1155. <https://doi.org/10.1134/S0022476619070175>
22. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
23. Kim Huynh-Ba, Dong M. W. Stability studies and testing of pharmaceuticals: An overview // *LCGC North America.* – 2020. – V. 38, N 6. – P. 325–336.
24. Stodghill S. P. Thermal analysis – A review of techniques and applications in the pharmaceutical sciences // *Am. Pharm. Rev.* – 2010. – V. 13, N 2. – P. 29–36.
25. Gelmboldt V. O. Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S0036023614020077>
26. Borowiak-Resterna A., Szymanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86. <https://doi.org/10.1007/BF02039750>
27. Golovanov D. G., Lyssenko K. A., Antipin M. Yu. et al. Extremely short C–H...F contacts in the 1-methyl-3-propyl-imidazolium SiF₆ – the reason for ionic “liquid” unexpected high melting point // *CrystEngComm.* – 2005. – V. 7. – P. 53–56. <https://doi.org/10.1039/B415742G>
28. Hummel M., Markiewicz M., Stolte S. et al. Phase-out-compliant fluorosurfactants: unique methimazolium derivatives including room temperature ionic liquids // *Green Chem.* – 2017. – V. 19. – P. 3225–3237. <https://doi.org/10.1039/C7GC00571G>
29. Singh S. K., Savoy A. W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview // *J. Mol. Liquids.* – 2020. – V. 297. – P. 112038. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038>
30. Tian C., Nie W., Borzov M. V. Bis(1,3-dimethyl-1H-imidazolium) hexafluorosilicate: the second monoclinic polymorph // *Acta Cryst.* – 2013. – V. E69. – P. o1218–o1219. <https://doi.org/10.1107/S1600536813018230>
31. Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al. Comparative morphology of dental tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // *New Armenian Med. J.* – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.
32. Brsikyan N. A. Obturiruyushcheye vliyaniye geksaftorsilikatov nekotorykh aminokislot na dentinnyye kanal'tsy (eksperimental'noye issledovaniye): avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.12 – stomatologiya. – Yerevan, 2013. – 22 s.

33. Anysymov V. Yu., Shyshkyn Y. O., Helmboldt V. O., Levytskyi A. P. Karyesprofylaktycheskye y parodontoprotekturnye svoistva helei, sodержashchyykh heksaftorosylykаты pyrydynkarbonovykh kyslot // Vestn. farmatsyy. – 2017. – № 4 (78). – S. 75–83.
34. Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Shyshkin I. O. Ta in. Prohnoz biolohichnoi aktyvnosti i lipofilnosti deiakyykh pokhidnykh pyrydynu yak komponentiv antykariiesnykh ahentiv // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 2. – S. 79–85.
35. Prystupa B. V., Shyshkin I. O., Rozhkovskiy Ya. V., Gelmboldt V. O. Otsinka protyzapalnoi aktyvnosti 2-, 3-, 4-karboxymetylpyrydyniiu heksaftorosylykativ na karrahinanovoi modeli zapalennia // Farmats. zhur. – 2019. – № 4. – S. 82–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.09>
36. Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E., Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management // Int. J. Med. Sci. – 2015. – V. 12, N 10. – P. 811–824. <https://doi.org/10.7150/ijms.12912>
37. Herrera D., Escudero N., Pérez L. et al. Clinical and microbiological effects of the use of a cetylpyridinium chloride dentifrice and mouth rinse in orthodontic patients: a 3-month randomized clinical trial // Eur. J. Orthodontics. – 2018. – V. 40, N 5. – P. 465–474. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx096>
38. Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P., Strilets O. P. Udoskonalennya skladu kariyesprofilaktychnoho helyu // Ukr. biofarm. zhurn. – 2018. – № 2 (55). – S. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>
39. Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O., Levytskyi A. P., Gelmboldt V. O. Kariiesprofilaktychna i parodontoprotekturna diia oktenidynu heksaftorosylykatu u shchuriv, yaki otrymuvaly kariiesohennyi ratsion // Farmats. zhurn. – 2019. – № 3. – S. 86–95. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.10>
40. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties // J. Wound Care. – 2016. – V. 25, N 3. – P. S3–S6. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup3.S3>

Надійшла до редакції 10 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 25 лютого 2021 р.

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
І. В. Литвинчук (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИКАРІЄСНІ АГЕНТИ: ПРОБЛЕМА ВИБОРУ КАТІОНА

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилкати, фізико-хімічні властивості, біологічна активність А Н О Т А Ц І Я

В останнє десятиліття як агентів антикарієсної дії активно вивчають амонію гексафторосилкат (АГФС) і амонію гексафторосилкати з біологічно активними катіонами (АГБАК), які мають певні переваги перед традиційними фторидними препаратами. Зокрема, важливою особливістю дії АГФС є його здатність спричинювати пролонговану оклюзію тубул дентину осадам кальцію фториду; при використанні АГБАК виникає можливість посилення антикарієсної активності субстанції за рахунок фармакологічного потенціалу катіона.

Мета обзору – аналіз впливу ефектів катіона на фізико-хімічні властивості і біологічну активність амонієвих гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів.

Методи дослідження – бібліосемантичний, контент-аналіз.

Звернено увагу на особливість будови АГБАК: структури солей формуються на основі систем міцних міжіонних Н-зв'язків, переважно типу $\text{NH}\cdots\text{F}$, які мають істотний вплив на властивості гексафторосилкатів у кристалічному стані і їх поведінку в розчинах. Продемонстровано нетривіальний характер зміни розчинності у воді АГБАК із гетероциклічними та ароматичними катіонами, що полягає в зменшенні розчинності зі збільшенням числа гідрофільних фрагментів у структурі катіонів. Побудовано адекватні 2D QSPR моделі для інтерпретації та віртуального скринінгу розчинності у воді АГБАК. Деталізовано облік впливу Н-зв'язків на розчинність АГБАК, виявлено структурні фрагменти катіонів, що проявляють «гідрофобний ефект». Припущено, що процес гідролізу АГБАК у водних розчинах може стимулюватися подовженням частини зв'язків Si–F аніона за рахунок ефектів Н-зв'язків. Показано, що термічна стабільність АГБАК із піридинієвими катіонами симбатно корелює з кількістю сильних і середніх Н-зв'язків у структурах солей.

Вплив фармакологічних ефектів катіона на біологічну активність АГБАК проявляється у формі збільшення карієспрофілактичної ефективності АГБАК порівняно з аналогічною дією АГФС. Спроби встановити взаємозв'язок між антикарієсною активністю АГБАК і певною фармакологічною дією катіона призвели до неоднозначних результатів. Це, очевидно, відображає складний механізм впливу біологічної активності катіона на карієспрофілактичну ефективність гексафторосилкатів, що не зводиться до якогось одного, можливо і домінуючого, виду активності.

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

И. В. Литвинчук (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Одесский национальный медицинский университет

АММОНИЕВЫЕ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИКАРИЕСНЫЕ АГЕНТЫ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА КАТИОНА

Ключевые слова: кариес, аммониевые гексафторосиликаты, физико-химические свойства, биологическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее десятилетие в качестве агентов антикариесного действия активно изучаются аммония гексафторосиликат (АГФС) и аммония гексафторосиликаты с биологически активными катионами (АГБАК), которые обладают определенными преимуществами перед традиционными фторидными препаратами. В частности, важной особенностью действия АГФС является его способность вызывать пролонгированную окклюзию тубул дентина осадком кальция фторида, при использовании АГБАК возникает возможность усиления антикариесной активности субстанции за счет фармакологического потенциала катиона.

Цель обзора – анализ влияния эффектов катиона на физико-химические свойства и биологическую активность аммониевых гексафторосиликатов как потенциальных антикариесных агентов.

Методы исследования – библиосемантический, контент-анализ.

Обращено внимание на особенность строения АГБАК: структуры солей формируются на основе систем прочных межмолекулярных Н-связей преимущественно типа $\text{NH}\cdots\text{F}$, которые оказывают существенное влияние на свойства гексафторосиликатов в кристаллическом состоянии и их поведение в растворах. Продемонстрирован нетривиальный характер изменения растворимости в воде АГБАК с гетероциклическими и ароматическими катионами, заключающийся в уменьшении растворимости с увеличением числа гидрофильных фрагментов в структуре катионов. Построены адекватные 2D QSPR модели для интерпретации и виртуального скрининга растворимости в воде АГБАК. Детализирован учет влияния Н-связей на растворимость АГБАК, выявлены структурные фрагменты катионов, проявляющие «гидрофобный эффект». Предположено, что процесс гидролиза АГБАК в водных растворах может стимулироваться удлинением части связей $\text{Si}-\text{F}$ аниона за счет эффектов Н-связей. Показано, что термическая стабильность АГБАК с пиридиниевыми катионами симбатно коррелирует с числом сильных и средних Н-связей в структурах солей.

Влияние фармакологических эффектов катиона на биологическую активность АГБАК проявляется в форме увеличения кариеспрофилактической эффективности АГБАК по сравнению с аналогичным действием АГФС. Попытки установить взаимосвязь между антикариесной активностью АГБАК и определенным фармакологическим действием катиона привели к неоднозначным результатам. Это, очевидно, отражает сложный механизм воздействия биологической активности катиона на кариеспрофилактическую эффективность гексафторосиликатов, не сводимый к какому-то одному, пусть и доминирующему, виду активности.

V. O. Gelmboldt (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

I. V. Lytvynchuk (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Odesa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES AS POTENTIAL ANTI-CARIES AGENTS: THE PROBLEM OF CATION SELECTION

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, H-bonds, physicochemical properties, biological activity
ABSTRACT

In the last decade, ammonium hexafluorosilicate (AHFS) and ammonium hexafluorosilicates with biologically active cations (AHBAC), which have certain advantages over traditional fluoride medicinal substances, have been actively studied as anti-caries agents. In particular, an important feature of the action of AHFS is its ability to cause prolonged occlusion of the dentinal tubules with a precipitate of calcium fluoride; when using AHBAC there is a possibility of strengthening the anti-caries activity of the substance due to the pharmacological potential of the cation.

The purpose of the review is to analyze the effects of the cation on the physicochemical properties and biological activity of ammonium hexafluorosilicates as potential anti-caries agents.

Research methods – bibliosemantic, content analysis.

It was drawn the attention to the peculiarity of the AHBAC structure: salt structures are formed on the basis of systems of strong interionic H-bonds, mainly of the $\text{NH}\cdots\text{F}$ type, which have a significant effect on the properties of hexafluorosilicates in the crystalline state and their behavior in solutions. It was demonstrated the non-trivial nature of the change of solubility in water of AHBAC with heterocyclic and aromatic cations, which consists in the decrease of solubility with increasing number of hydrophilic fragments in the structure of cations. Adequate 2D QSPR models for interpretation and virtual screening of AHBAC water solubility have been constructed. Accounting for the effect of H-bonds on the solubility of AHBAC was detailed. It was assumed that the process of hydrolysis of AHBAC in aqueous solutions can be stimulated by elongation of the Si–F anion bonds due to the effects of H-bonds. It is shown that the thermal stability of AHBAC with pyridinium cations symbatically correlates with the number of strong and medium H-bonds in salt structures.

The action of the pharmacological effects of the cation on the biological activity of AHBAC is manifested in the form of an increase in the caries-prophylactic efficacy of AHBAC in comparison with a similar effect of AHFS. Attempts to establish a relationship between the anti-caries activity of AHBAC and a certain pharmacological action of the cation have led to mixed results. This obviously reflects the complex mechanism of the influence of the biological activity of the cation on the caries-prophylactic efficacy of hexafluorosilicates, which is not limited to any one, albeit dominant, type of activity.

*Електронна адреса для листування з авторами: vgelmboldt@te.net.ua
(Гельмбольдт В. О.)*

Т. Г. ЯРНИХ (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>), д-р фарм. наук, проф.,

Г. М. МЕЛЬНИК (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>), канд. фарм. наук,

О. А. РУХМАКОВА (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>), д-р фарм. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ
ЗВОЛОЖУЮЧОГО КРЕМУ З КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ**

Ключові слова: валідація, технологія, крем, кислота гіалуронова

T. G. YARNYKH (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),

G. M. MELNIK (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),

O. A. RUKHMAKOVA (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

**VALIDATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS OF PREPARATION HYMODING
CREAM WITH HYALURONIC ACID**

Key words: validation, technology, cream, hyaluronic acid

На сьогодні у разі серійного виготовлення ліків як на фармацевтичних підприємствах, так і в умовах аптек, приділяють все більше уваги практиці валідації технологічного процесу. Валідація є основною із ключових умов упровадження вимог належної виробничої (GMP) та аптечної (GPP) практики, виконання стандартів яких є обов'язковим для лікарських засобів у всьому світі та в Україні [1, 2].

Інформація, одержана на етапі фармацевтичного розроблення, може бути основою для послідовної оцінки ризиків якості кінцевої продукції. Управління ризиками для якості може використовуватися на різних етапах розроблення продукту і процесу його виготовлення, а також під час упровадження у виробництво.

Важливість виконання валідації технологічного процесу важко переоцінити: її здійснення дає змогу оцінити ризики для якості готового продукту; при проведенні валідації відповідно до концепції GMP та GPP, контроль якості переноситься із контролю якості готового продукту на контроль якості процесу виготовлення – у такий спосіб якість «вбудовується» у продукт через суворе дотримання стадійної змістовності технологічного процесу [3, 4].

Забезпечення якості готового продукту гарантується контролем якості на всіх етапах його виготовлення. В умовах аптек оптимальним є виконання валідації технологічного процесу виготовлення для лікарських засобів, які готують «про запас». Важливо у такому разі визначати критичні стадії виготовлення препарату, які можуть вплинути на якість готового продукту.

Виникнення ризиків можливо на всіх етапах життєвого циклу продукції – від поставки сировини, під час виготовлення і контролю до процедури реалізації/відпуску [5, 6]. Одним із важливих критеріїв документального підтвердження якості слугує критична контрольна точка (ККТ) – точка, де необхідно провести контроль для попередження або ліквідації небезпеки або зменшити її до допустимого рівня. У світлі цього важливим критерієм є присутність стандартних операційних процедур (СОП) і умов, які необхідні для забезпечення стабільного й якісного виготовлення продукту.

Найкращим результатом аналізу ризиків є перелік небезпек для технологічної стадії, в якій існує якась міра, здатна поліпшити якість продукції. Таким чином, якщо до початку аналізу потрібна присутність «передумови», то після аналізу небезпек з'являться якісь нові передумови – «оперативні передумови». Залишається лише кілька ККТ, для кожної із яких необхідно установити спеціальний контроль [7, 8].

Критичними параметрами технологічного процесу є такі параметри, варіабельність яких може впливати на показники якості напівпродукту і готового препарату. Такі параметри й є об'єктом контролю та моніторингу.

Метою дослідження є валідація технологічного процесу виготовлення екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою із метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

Матеріали та методи дослідження

В основу дизайну дослідження покладено дослідження з розробки технології лікарської форми, аналіз впливу критичних точок виготовлення й оцінка їх впливу на підсумкову якість крему із урахуванням вимог GPP.

Об'єктом валідації є технологічний процес виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою. Процедуру валідації здійснювали на 3-х дослідних серіях лікарського засобу.

У роботі використовували гіалуронову кислоту (молекулярна маса – $1,2 \cdot 10^6$), яка відповідала сертифікату аналізу № SY-CM-NA 150920. Концентрацію гіалуронової кислоти у складі екстемпорального крему в 1% було обрано на підставі рекомендованих її концентрацій у складі кремів по догляду за обличчям, а також на підставі аналізу даних екстемпоральної рецептури.

Кількості допоміжних речовин, зокрема гелеутворювача та нейтралізуючого агента, було встановлено з урахуванням результатів проведених комплексних структурно-механічних (реологічних) і фізико-хімічних досліджень запропонованої лікарської форми.

Визначення зовнішнього вигляду крему робили згідно з вимогами ДФУ 2.0, С. 1098–1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Визначення однорідності – згідно з ДФУ 2.0, том 1, п. 2.9.40. Отриманий крем не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Визначення колоїдної стабільності – згідно з ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні». Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз виконували повторно із новими порціями крему. Якщо у разі повторного тесту виявляли хоча б одну пробірку із розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення термостабільності – згідно з ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні». Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

Ідентифікацію та кількісне визначення гіалуронової кислоти (натрію гіалуронату) виконано методом ВЕРХ згідно з вимогами ДФУ, вид 2, том 1, п. 2.2.29.

Для випробування на мікробіологічну чистоту використовували метод ДФУ 2.3, п. 5.1.4. Визначення рН водного витягу крему здійснювали потенціометрично (ДФУ 2.2, п. 2.2.3).

Визначення маси вмісту контейнера – згідно з вимогами ДФУ 1.1, п. 2.9.28, С. 86. Визначення герметичності контейнера – згідно з вимогами ДФУ 1.2, додаток 1, С. 315.

Результати дослідження та обговорення

З метою перевірки та оптимізації обраного технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему в умовах аптек було здійснено його валідацію. Відповідно до розрахованих кількостей компонентів досліджуваного крему, а також визначених критичних параметрів було напрацьовано три серії лікарського засобу по 100,00 г (табл. 1).

Склад серії екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою

Назва компонента	Склад на 100,00 г	Кількість на серію, г
<i>АФІ</i>		
Кислота гіалуронова	1,00 г	3,00 г
<i>Допоміжні речовини</i>		
Соева олія рафінована	5,00 г	15,00 г
Карбопол	1,00 г	3,00 г
Триетаноламін	1,00 г	3,00 г
Вода очищена	до 100,00 г	до 300,0 г

Нижче наведено технологію виготовлення крему.

Стадія 1. Підготовка та зважування компонентів

Сировину для приготування крему (кислота гіалуронова, соєва олія рафінована, карбопол, триетаноламін, вода очищена) після проведення вхідного контролю відважують на вагах у проміжні ємності та використовують на наступних стадіях.

Стадія 2. Приготування розчину кислоти гіалуронової

До проміжної ємності № 1 вміщують 1,00 г кислоти гіалуронової і розчиняють її у 10,00 мл води очищеної за кімнатної температури. Прозорість контролюють візуально. Розчин передають на стадію 4 «Отримання крему».

Стадія 3. Отримання основи крему

До проміжної ємності № 2 вміщують 1,00 г карбополу та 82,00 мл води очищеної, перемішують. Гомогенність дисперсії контролюють візуально.

Далі додають 1,00 г триетаноламіну і перемішують за кімнатної температури до отримання однорідної маси.

Після чого до компонентів ємності № 2 за кімнатної температури додають 5,00 г соєвої олії рафінованої та перемішують до однорідності.

Одержану основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 4. Отримання крему

У ємність із основою додають попередньо приготовлений розчин кислоти гіалуронової при постійному перемішуванні за кімнатної температури до одержання однорідного продукту кремоподібної консистенції.

Крем перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 5. Гомогенізація крему

Гомогенізацію здійснюють протягом $20,0 \pm 5,0$ хв за допомогою гомогенізатора Silent Crusher M зі швидкістю 100 об/хв.

Після гомогенізації відбирають контрольні зразки й аналізують продукт – готовий крем (однорідну масу білого кольору зі специфічним запахом) (табл. 2).

Результати проміжного контролю нерозфасованого крему (серія 0115022021)

Назва показника	Допустимі норми	Результати
Опис	Крем білого кольору, зі слабким специфічним запахом	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Відповідає
Колоїдна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає
Термічна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає
рН	5,20–5,70	5,45 \pm 0,05

Стадія 6. Пакування крему у контейнери

Одержаний крем пакують по $(100,00 \pm 1,00)$ г у контейнери.

За наведеною технологією здійснюють виготовлення двох наступних серій лікарського засобу. Результати аналізу готового крему наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

**Результати проміжного контролю нерозфасованого крему
(серія 0215022021, серія 0315022021)**

Назва показника	Допустимі норми	Результати	
		с. 0215022021	с. 0315022021
Опис	Крем білого кольору, зі слабким специфічним запахом	Відповідає	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Відповідає	Відповідає
Колоїдна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає	Відповідає
Термічна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає	Відповідає
pH	5,20–5,70	$5,50 \pm 0,05$	$5,35 \pm 0,05$

На серіях крему було проведено оптимізацію технологічних параметрів, відпрацювання критичних параметрів за всіма запланованими стадіями виготовлення із визначенням критеріїв прийнятності та схеми валідації.

Результати контролю 3-х серій крему подано у табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати контролю серій зволожуючого крему з гіалуроновою кислотою

Назва показника	Допустимі норми	Серія 0115022021	Серія 0215022021	Серія 0315022021
Опис	Однорідний крем білого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація гіалуронова кислота	Час утрим. натрію гіалуронату на хроматограмі випроб. розчину, одержаного за розд. «Кількісне визначення» має відповідати часу утримування СЗ на хроматограмах розчину порівняння	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення гіалуронова кислота	У межах від 9,30 до 10,70 мг в 1,00 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	5,20–5,70	$5,45 \pm 0,05$	$5,50 \pm 0,05$	$5,35 \pm 0,05$
Вміст упаковки	Не менше 100,0 г	100,42 г	100,45 г	100,43 г
Герметичність упаковки	Упаковка має бути герметичною	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота (МБЧ)* * – одразу після приготування і після 30 днів зберігання	ТАМС – критерії прийнятності 10^2 КОЕ/г ТУМС – критерії прийнятності 10^1 КОЕ/г <i>St. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> – відсутність у 1,00 г препарату	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Як видно із табл. 4, за всіма показниками якості зразки крему відповідають вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) [9].

Критерії прийнятності за усіма критичними параметрами було визначено під час оптимізації технології на серіях досліджуваного лікарського засобу (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

Контроль параметрів технологічного процесу зволожуючого крему з гіалуроновою кислотою

Критичні стадії	Критичне обладнання	Критичні параметри	Критерії прийнятності
Стадія 1 Підготовка і зважування компонентів	Ваги	Точність зважування Маса компонентів	Правильний підбір ваг, точність зважування Згідно з рецептурою
Стадія 2 Приготування розчину кислоти гіалуронової	Проміжна ємність № 1	Повнота розчинення	Візуально
Стадія 3 Одержання основи крему	Проміжна ємність № 2	Однорідність рН	Згідно з ДФУ 5,20–5,70
Стадія 4 Одержання крему	Проміжна ємність № 2	Однорідність рН	Згідно з ДФУ 5,20–5,70
Стадія 5 Гомогенізація крему	Проміжна ємність № 2	Час перемішування Однорідність	20,0 ± 5,0 хв Згідно з ДФУ
Стадія 6 Пакування крему у контейнери	–	Маса вмісту контейнера	не менше 100,00 г

Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії фармацевтичної розробки за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» задля визначення схеми валідаційних робіт на серіях препарату.

Під час проведення технологічного процесу було проконтрольовано критичні показники та заповнено відповідні форми (табл. 6).

Т а б л и ц я 6

Схема валідації технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою

Назва критичного показника	Критерії прийнятності	Результати контролю			Оцінка відповідності	
		c0115022021	c0215022021	c0315022021	Так	Ні
Контроль сировини						
Якість сировини	Документальне підтвердження якості сировини				Так	
Стадія 1. Підготовка та зважування компонентів						
Статус ваг	Свідоцтво метрологічної повірки				Так	
	Проведене калібрування ваг				Так	
Кількість сировини	Згідно з вимогами технології виготовлення				Так	
Кислота гіалуронова Соева олія рафінована Карбопол Триетаноламін Вода очищена					Так	
					Так	
					Так	
					Так	
					Так	

Назва критичного показника	Критерії прийнятності	Результати контролю			Оцінка відповідності	
		c0115022021	c0215022021	c0315022021	Так	Ні
Стадія 2. Приготування розчину кислоти гіалуронової						
У проміжну ємність № 1 вміщують	Вода очищена, кислота гіалуронова				Так	
Повнота розчинення	Візуально				Так	
Стадія 3. Отримання основи крему						
У проміжну ємність № 2 вміщують	Вода очищена, карбопол				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
У проміжну ємність № 2 вміщують	Триетаноламін				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
У проміжну ємність № 2 вміщують	Соєва олія рафінована				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Стадія 4. Отримання крему						
У проміжну ємність № 2 вміщують	Розчин кислоти гіалуронової зі стадії 2				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Стадія 5. Гомогенізація крему						
Час перемішування	20,0 ± 5,0 хв	15 хв	20 хв	25 хв	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Контроль якості готового продукту					Так	
Стадія 6. Пакування крему у контейнери						
Контроль маси вмісту контейнера	Не менше 100,00 г				Так	
Якість крему у контейнерах	Згідно з ДФУ				Так	
Контроль умов зберігання	За температури не вище 25 °С				Так	

Висновки

1. Виконано дослідження із валідації технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему з гіалуроновою кислотою в умовах аптек. Одержано документальне підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

2. Комплексний аналіз розробленого технологічного процесу виготовлення дає можливість виділити контрольні критичні точки, що дають змогу мінімізувати

виникнення можливих ризиків під час виготовлення досліджуваного зволожуючого крему.

За результатами досліджень можна зробити висновок про те, що розроблений зволожуючий крем із гіалуроновою кислотою за всіма показниками якості відповідає вимогам ДФУ, що дає змогу рекомендувати його до застосування у дерматології.

Список використаної літератури

1. Валідація процесів. Належна виробнича практика: настанова СТН МОЗ України 423.5:2016. – Київ: Морион, 2016. – 335 с.
2. PIC/S Recommendations PI 0063 «Validation master plan installation and operational qualification nonsterile process validation; Cleaning validation». – 2007. Mode of access: <http://www.picscheme.org/index.php>
3. *Kim M. E.* Валідація технології комбінованого двохкомпонентного протитуберкульозного препарату «РИЗЭФ 150/75» // The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium» – 2017. – № 19 (12). – С. 292–296. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-292-296>
4. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
5. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова СТН МОЗ України 424.0:2015. – Київ: Морион, 2015. – 315 с.
6. *Шевіна В. Л., Хохленкова Н. В., Борщевська М. І., Коноваленко В. А.* Валідація виробництва таблеток «Уронефрон» // Фармац. часопис. – 2017. – № 4. – С. 15–21. <https://doi.org/10.11603/23120967.2017.4.8343>
7. *Баранова В. В., Шевченко А. М.* Валідація технологічного процесу отримання гелеобразуючих стоматологічних таблеток // Медико-фармац. журн. Пульс. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 19–25. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-19-25>
8. *Melnik G. M., Yarnykh T. G., Rukhmakova O. A.* Pharmacopaine aspects of extemporaneous technology of soft medicines and technology // J. Advanced Pharm. Education and Res. – 2020. – N 10 (1). – P. 60–65. <https://japer.in/en/article/pharmacopaine-aspects-of-extemporaneous-technology-of-soft-medicines-and-suppositories>
9. Державна фармакопея України: М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2 вид. – Харків: PIPEP, 2014. – С. 707–710.

References

1. Validatsiia protsesiv. Nalezna vyrobnycha praktyka: nastanova STN MOZ Ukrainy 423.5:2016. – Kyiv: Moryon, 2016. – 335 s.
2. PIC/S Recommendations PI 0063 «Validation master plan installation and operational qualification nonsterile process validation; Cleaning validation». 2007. – Mode of access: <http://www.picscheme.org/index.php>.
3. *Kim M. E.* Validatsiya tehnologii kombinirovannogo dvuhkomponentnogo protivotuberkuleznogo preparata «RIZEF 150/75» // The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium» – 2017. – N 19 (12). – S. 292–296. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-292-296>
4. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Farmats. zh. – 2019. – № 1. – S. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
5. Likarski zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka: nastanova STN MOZ Ukrainy 424.0:2015. – Kyiv: Moryon, 2015. – 315 s.
6. *Shevina V. L., Khokhlenkova N. V., Borshchevska M. I., Konovalenko V. A.* Validatsiia vyrobnytstva tabletok «Uronefron» // Farmats. chasopys. – 2017. – № 4. – S. 15–21. <https://doi.org/10.11603/23120967.2017.4.8343>
7. *Baranova V. V., Shevchenko A. M.* Validatsiya tehnologicheskogo protsessu polucheniya geleobrazuyuschih stomatologicheskikh tabletok // Mediko-farmats. zh. Puls. – 2020. – T. 22, № 5. – S. 19–25. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-19-25>
8. *Melnik G. M., Yarnykh T. G., Rukhmakova O. A.* Pharmacopaine aspects of extemporaneous technology of soft medicines and technology // J. Advanced Pharm. Education and Res. – 2020. – N 10 (1). – P. 60–65. <https://japer.in/en/article/pharmacopaine-aspects-of-extemporaneous-technology-of-soft-medicines-and-suppositories>
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: Miaki likarski zasoby, vyhotovleni v aptekakh / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 2 vyd. – Kharkiv: RIREH, 2014. – S. 707–710.

Надійшла до редакції 24 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 15 березня 2021 р.

Т. Г. Ярних (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),
Г. М. Мельник (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),
О. А. Рухмакова (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ ЗВОЛОЖУЮЧОГО КРЕМУ З КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ

Ключові слова: валідація, технологія, крем, кислота гіалуронова

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні у разі серійного виготовлення ліків як на фармацевтичних підприємствах, так і в умовах аптек, приділяють все більше уваги практиці валідації технологічного процесу. Валідація є основою із ключових умов упровадження вимог належної виробничої (GMP) та аптечної (GPP) практики, виконання стандартів яких є обов'язковим для лікарських засобів у всьому світі та в Україні.

Мета роботи – валідація технологічного процесу виготовлення екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроною із метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

В основу дизайну дослідження покладено дослідження із розробки технології лікарської форми, аналіз впливу критичних точок виготовлення й оцінка їх впливу на підсумкову якість крему із урахуванням вимог GPP. Об'єктом валідації є технологічний процес виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроною. Процедуру валідації виконували на 3-х дослідних серіях лікарського засобу.

З метою перевірки та оптимізації обраного технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему в умовах аптек було здійснено його валідацію. Відповідно до розрахованих кількостей компонентів досліджуваного крему, а також визначених критичних параметрів було напрацьовано три серії лікарського засобу по 100,00 г. На серіях крему було виконано оптимізацію технологічних параметрів, відпрацювання критичних параметрів за всіма запланованими стадіями виготовлення із визначенням критеріїв прийнятності та схеми валідації. Критерії прийнятності за усіма критичними параметрами було визначено під час оптимізації технології на серіях досліджуваного лікарського засобу. Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії фармацевтичної розробки за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» задля визначення схеми валідаційних робіт на серіях препарату. Під час проведення технологічного процесу було проконтрольовано критичні показники та заповнено відповідні форми.

Проведено дослідження із валідації технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему з гіалуроною кислотою в умовах аптек. Отримано документальне підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу. Комплексний аналіз розробленого технологічного процесу виготовлення дає можливість виділити контрольні критичні точки, що дають змогу мінімізувати виникнення можливих ризиків під час виготовлення досліджуваного зволожуючого крему. За результатами досліджень можна зробити висновок про те, що розроблений зволожуючий крем з гіалуроною кислотою за всіма показниками якості відповідає вимогам ДФУ, що дає змогу рекомендувати його до застосування у дерматології.

Т. Г. Ярних (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),
Г. Н. Мельник (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),
О. А. Рухмакова (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ УВЛАЖНЯЮЩОГО КРЕМА С КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ

Ключевые слова: валідація, технологія, крем, кислота гіалуронова

А Н Н О Т А Ц І Я

На сьогоднішній день при серійному виготовленні лікарств як на фармацевтичних підприємствах, так і в умовах аптек, укладають все більше уваги практиці валідації технологічного процесу. Валідація являється основною із ключових умов впровадження вимог належної виробничої (GMP) та аптечної (GPP) практики, виконання стандартів яких є обов'язковим для лікарських засобів у всьому світі та в Україні.

Ціль роботи – валідація технологічного процесу виготовлення екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроною із метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

В основу дизайну дослідження покладено дослідження із розробки технології лікарської форми, аналіз впливу критичних точок виробництва й оцінка їх впливу на кінцеве якість крему з урахуванням вимог GPP. Об'єктом валідації є технологічний процес виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроною. Процедуру валідації виконували на 3-х серіях лікарського засобу.

З метою перевірки та оптимізації технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему в умовах аптек було здійснено його валідацію. Відповідно до розрахованих кількостей компонентів досліджуваного крему, а також визначених критичних параметрів було напрацьовано три серії лікарського засобу по 100,00 г. На серіях крему була проведена оптимізація технологічних параметрів, відпрацювання критичних параметрів за всіма запланованими стадіями виготовлення з визначенням критеріїв прийнятності та схеми валідації. Критерії прийнятності за усіма критичними параметрами було визначено під час оптимізації технології на серіях досліджуваного лікарського засобу. Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії фармацевтичної розробки за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» задля визначення схеми валідаційних робіт на серіях препарату. Під час проведення технологічного процесу було проконтрольовано критичні показники та заповнено відповідні форми.

елением критериев приемлемости и схемы валидации. Критерии приемлемости по всем критическими параметрами были определены при оптимизации технологии на сериях исследуемого лекарственного средства. Общая оценка рисков осуществлена на стадии фармацевтической разработки по процедуре «идентификация – анализ – оценка риска» для определения схемы валидационных работ на сериях препарата. Во время проведения технологического процесса проконтролированы критические показатели и заполнены соответствующие формы.

Проведено исследование по валидации технологического процесса изготовления увлажняющего крема с гиалуроновой кислотой в условиях аптек. Получено документальное подтверждение эффективного воспроизведения изготовления этого лекарственного средства. Анализ разработанного технологического процесса дает возможность выделить контрольные критические точки, позволяющие минимизировать возникновение возможных рисков при изготовлении исследуемого увлажняющего крема. По результатам проведенных исследований можно сделать вывод о том, что разработанный увлажняющий крем с гиалуроновой кислотой по всем показателям качества соответствует требованиям ГФУ, что позволяет рекомендовать его к применению в дерматологии.

T. G. Yarnykh (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),

G. M. Melnik (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),

O. A. Rukhmakova (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

VALIDATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS OF PREPARATION HYMODING CREAM WITH HYALURONIC ACID

Key words: validation, technology, cream, hyaluronic acid

A B S T R A C T

To date, in the mass production of medicines both in pharmaceutical companies and in pharmacies, more and more attention is paid to the practice of process validation. Validation is a key condition for the implementation of Good Manufacturing (GMP) and Pharmacy (GPP) practices, the standards of which are mandatory for medicines worldwide and in Ukraine.

The aim of the work – validation of the technological process of preparation extemporaneous hymoding cream with hyaluronic acid in order to obtain documentary evidence of effective reproduction of the preparation of this medicine.

The study design is based on research on the development of dosage form technology, analysis of the impact of critical manufacturing points and evaluation of their impact on the final quality of the cream, taking into account the requirements of GPP. The object of validation is the technological process of preparation hymoding cream with hyaluronic acid. The validation procedure was performed on 3 experimental batches of the medicine.

In order to check and optimize the selected technological process of preparation hymoding cream in pharmacies, its validation was carried out. According to the calculated quantities of the components of the studied cream, as well as the identified critical parameters, three batches of the medicine of 100.00 g were developed. On the series of cream, the optimization of technological parameters, testing of critical parameters for all planned stages of production with the definition of eligibility criteria and validation scheme was carried out. Acceptance criteria for all critical parameters were determined during the optimization of technology on batches of the studied medicine. The general risk assessment was carried out at the stage of pharmaceutical development according to the procedure «identification – analysis – risk assessment» to determine the scheme of validation work on batches of the medicine. During the technological process, critical indicators were checked and appropriate forms were filled out.

A study on the validation of the technological process of preparation hymoding cream with hyaluronic acid in pharmacies was performed. Documentary evidence of effective reproduction of the manufacture of this medicine has been obtained. A comprehensive analysis of the developed manufacturing process makes it possible to identify critical control points that minimize the occurrence of possible risks in the manufacture of the investigated medicine. According to the results of the research, it can be concluded that the developed cream with hyaluronic acid meets the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine in all quality indicators, which allows to recommend it for use in dermatology.

Електронна адреса для листування з авторами: rukhmakovaolga@gmail.com

(Рухмакова О. А.)

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ Й ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЗУБНОЇ ПАСТИ З АНТИМІКРОБНИМИ І ДЕЗОДОРУЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**Ключові слова:** технологія, зубна паста, галітоз, перга, прополісN. I. HUDZ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>),I. O. VLASENKO² (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv**DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE CURATIVE PREVENTIVE TOOTHPASTE WITH ANTIMICROBIAL AND DEODORATING PROPERTIES****Key words:** technology, toothpaste, halitosis, perga, propolis

Значна поширеність захворювань ротової порожнини і водночас зростаючі вигоди пацієнтів до свого стоматологічного статусу зумовлюють актуальність профілактичних заходів, спрямованих на збереження стоматологічного здоров'я населення [1, 2]. Кількість захворювань ротової порожнини, таких як гінгівіт і галітоз, зростають. Поширеність гінгівіту становить близько 50% населення [2]. Це захворювання є ранньою стадією пародонтиту, яке веде до руйнування періодонта і кісткової тканини щелепи. Галітоз (захворювання, яке супроводжується патологічним збільшенням кількості анаеробних мікроорганізмів у ротовій порожнині) вражає 50% людської популяції [3]. У 85% випадків галітоз зумовлений недостатньою гігієною ротової порожнини, пародонтитом, карієсом тощо. Але є й інші причини – наявність соматичних захворювань, особливості харчування і шкідливі звички (паління) [4, 5, 6]. Розрізняють галітоз позаоральний та внутрішньоротовий [3, 7, 8]. Останній зумовлений леткими речовинами, які продукують переважно анаеробні бактерії ротової порожнини. Серед цих сполук метилмеркаптан, сірководень, диметилсульфід, диметилдисульфід, диметилтрисульфід, піридин, індол, скатол, триметиламін, ацетон тощо. Грампозитивні *Streptococcus milleri* і анаеробні грамнегативні бактерії, такі як *Porphyromonas intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* і *Porphyromonas gingivalis*, продукують індол і скатол. Грамнегативні бактерії *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* і *Prevotella intermedia* продукують сульфурвмісні леткі сполуки, використовуючи сульфурвмісні сполуки харчових продуктів як субстрат [3, 7, 8].

Захворювання ротової порожнини зумовлюють також виникнення психологічних проблем, обмеження спілкування й розвиток депресії [9, 10].

Використання зубних паст і еліксирів із протизапальними, протимікробними й дезодорувальними властивостями поліпшує стан ротової порожнини, а також є одним із заходів профілактики і лікування захворювань пародонта й галітозу [1, 2, 7, 11, 12].

Фармацевтична енциклопедія подає класифікацію зубних паст за призначенням: гігієнічні (очищувальні, відбілювальні, дезодоруючі та ін.), лікувально-профілактичні (перешкоджають виникненню запальних захворювань слизової оболонки ротової порожнини й карієсу) і лікувальні. За формою випуску зубні паста поділяють на пас-

топодібні й гелеподібні. За наявності в складі поверхнево-активних речовин (ПАР) – зубні пасти, що піняться і не піняться; за наявності абразиву – високоабразивні, абразивні, низькоабразивні; за дією – багатоцільові (ті, що поєднують антикарієсні властивості, перешкоджають утворенню зубного каменю та ін.) і спеціальні (призначені, наприклад, лише для відбілювання). Гігієнічні пасти не вміщують компонентів із лікувально-профілактичною дією. Вони добре освіжають ротову порожнину, очищують і полірують зуби, надають їм блиску й білизни, тобто виконують виключно очищувальну й освіжаючу функції [13].

Визначення для гігієнічних, лікувально-профілактичних і дитячих паст надано в нормативному документі ДСТУ 2472-2006. Згідно з ДСТУ 2472-2006, зубна гігієнічна паста – це паста без спеціальних лікувально-профілактичних складників, водночас лікувально-профілактична зубна паста їх вміщує. За призначенням зубна паста може бути антикарієсною, протизапальною, антисептичною, відбілювальною, для дітей, курців тощо [14].

Враховуючи перспективність використання зубних паст для профілактики й лікування захворювань ротової порожнини **метою** роботи стало опрацювання складу й лабораторної технології лікувально-профілактичної зубної паста та вивчення показників її якості.

Матеріали та методи дослідження

Теоретичне обґрунтування зубної паста здійснювали на основі бібліосемантичного аналізу наукової літератури й патентного пошуку. Матеріали дослідження: карбопол, ксантанова камедь, настойка прополісу, настойка перги, ефірна олія чебрецю, ксиліт, сорбіт та зразки зубної паста. Під час розроблення складу й технології зубної паста застосовували фармакотехнологічні методи, потенціометричний і алкаліметричний методи дослідження. Для вимірювання рН композицій використовували рН-метр 150 М (Білорусь). Кількісний вміст кальцію карбонату визначали за методикою ГОСТ 7983-92 [15].

Результати дослідження та обговорення

Для розроблення складу зубної паста на першому етапі було опрацьовано вимоги чинних нормативних документів до складу і характеристики зубних паст. Згідно з ДСТУ 2472-2006, зубна паста – це косметичний засіб для догляду за зубами й ротовою порожниною, яка є суспензією абразивно-полірувальних речовин у водно-гліцериновому розчині з додаванням ароматичних, біологічно активних, смакових і поверхнево-активних, спеціальних лікувальних і профілактичних складників тощо [14].

Далі було теоретично обґрунтовано склад і кількість компонентів для лікувально-профілактичної зубної паста. Основою зубної паста було обрано кальцію карбонат, який сприяє зняттю нальоту із зубної емалі. Кальцію карбонат нейтралізує органічні кислоти, які синтезують мікроорганізми ротової порожнини і, отже, сприяє ремінералізації зубної емалі [12–14]. Таким чином, відповідно до ДСТУ 2472-2006, опрацьовані зубні пасти будуть належати до абразивних, оскільки низькоабразивні пасти не вміщують кацієвих абразивних речовин [14]. Як структуроутворювач і загущувач для основи використовували суміш карбополу й ксантанової камеді [13], саме цю суміш пропонує виробник карбополів [16, 17]. Як зволожувачі (пластифікатори) використовували такі багатоатомні спирти як сорбіт, гліцерин, ксиліт і пропіленгліколь [12, 13, 18]. Ці допоміжні речовини додавали для одержання пластичної маси зубної паста, яка має легко видавлюватися з туби. Гліцерин і пропіленгліколь додатково виконують функцію гідрофільних розчинників. Додавання сорбіту й ксиліту забезпечить солодкий приємний смак, але вони виконують не тільки функцію коригентів смаку,

а ксиліт ще й допомагає знизити число карієсогенних мікроорганізмів у ротовій порожнині і, таким чином, нормалізує мікрофлору й активізує процес ремінералізації зубів [12].

Здатність зубних паст і еліксирів усувати неприємний запах, надавати відчуття приємної свіжості досягається завдяки введенню до їхнього складу ароматичних речовин: ефірних олій, камфори і ментолу [12, 18]. Залежно від концентрації, ефірна олія чебрецю звичайного, крім коригента смаку і запаху, виконує ще і функцію протимікробного й дезодорувального засобу, зокрема щодо *Streptococcus mutans* [18].

Враховуючи антиоксидантні, протизапальні, протимікробні і радіопротекторні властивості настойки прополісу й настойки перги, їх було включено до складу зубної пасти. Настойка прополісу ще і надає приємного запаху зубній пасті і діє як протимікробний засіб. Настойка прополісу є прозора рідина від жовтувато-коричневого до червоно-коричневого кольору, із специфічним запахом. Екстракти прополісу мають антимікробну дію щодо *Streptococcus mutans*, грампозитивних коків, факультативних коків, анаеробних бактерій, які є суттєвим чинником руйнування зубів [19, 20]. Окрім того, прополіс – це складний багатоконпонентний органічно-мінеральний продукт рослинного і бджолиного походження, хімічний склад якого змінюється залежно від того, з яких рослин бджоли збирали смолисті речовини. Основними складовими прополісу є: рослинні смоли і бальзами (50–55%), віск (25–35%), квітковий пилок (5%), ефірні олії, дубильні речовини, фенольні кислоти, флавоноїди (флаволи, флавоноли, флаванони, ізофлаволи, халькони, ізофлавані й ін.), терпени, стільбени та інші ідентифіковані й неідентифіковані сполуки [19, 21, 22].

Воду очищену для досліджень отримували з установки Milli Q, виробництва Millipore Corporation (Німеччина) [23].

Узагальнену інформацію щодо компонентів зубної пасти і їх функціонального призначення наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Характеристика й функціональне призначення компонента

Компонент, торгова назва	Функціональне призначення компонента
Карбопол 980 NF	Гелеутворювач, зв'язувальний компонент синтетичного походження
Ксантанова камедь 200	Гелеутворювач, зв'язувальний компонент природного походження
Пропіленгліколь	Гідрофільний розчинник, зволожувач, пластифікатор, консервант, запобігає висиханню водної фази
Гліцерин	Гідрофільний розчинник, зволожувач, пластифікатор, запобігає висиханню водної фази
Сорбітол	Зволожувач, пластифікатор, коригент смаку
Ксилітол	Зволожувач, пластифікатор, коригент смаку, консервант
Настойка прополісу (1:10), екстрагент – 80%-й етанол	Протимікробний, антиоксидантний, радіопротекторний, протизапальний, болезаспокійливий та ранозагоєвальний засіб, дія якого зумовлена властивостями комплексу біологічно активних речовин прополісу (флавоноїди, вітаміни, амінокислоти)
Настойка перги (1:10), екстрагент – 50%-й етанол	Антиоксидантний, радіопротекторний, вітамінний засіб
Ефірна олія трави чебрецю (<i>Thymus vulgaris</i> L.) сорт Ялос (вироблена із свіжозібраної сировини)	Коригент смаку і запаху, антимікробний засіб
Вода очищена	Гідрофільний розчинник

У процесі розроблення складу зубної пасти як гелеутворювач використовували карбопол і ксантанову камедь у сумарній концентрації 1,5%, гідрофільні розчинники

– вода очищена, гліцерин і пропіленгліколь, кальцію карбонат як абразив за мінімальної концентрації. Варто зауважити, що кальцію карбонат, сорбітол, ксиліт, гліцерин, рослинні препарати з протимікробною дією, компоненти ефірних олій часто використовують у складі зубних паст або ополіскувачів [12, 24, 25].

Кількісний вміст компонентів обрано на підставі аналізу наукових даних. У табл. 2 наведено склад опрацьованої лікувально-профілактичної зубної пасту з протимікробною дією та дезодорувальним ефектом.

Т а б л и ц я 2

Склад опрацьованої лікувально-профілактичної зубної пасту

Компоненти, одиниця виміру	Кількість
Кальцію карбонат, г	16,0
Карбопол, г	0,75
Ксантанова камедь, г	0,75
Пропіленгліколь, г	5,5
Гліцерин, г	5,5
Сорбіт, г	20
Ксиліт, г	10
Настойка прополісу ((1:10), екстрагент – 80% етанол), мл	1
Настойка перги ((1:10), екстрагент – 50% етанол), мл	1
Ефірна олія трави чебрецю звичайного, мл	0,1
Вода очищена, г	до 100

Під час розроблення косметичних засобів доцільно використовувати лабораторні серії для апробації запропонованого складу й методик контролю якості [26, 27].

Технологія лабораторних серій зубної пасту базувалася на загальних принципах одержання суспензійних гелів і паст [28].

Окремим етапом технології є виготовлення настоек, які додають до складу зубної пасту.

За Державною фармакопеею України настоек – це рідкі спиртові або водно-спиртові витяги, що одержують, звичайно, з висушеної або свіжої рослинної або тваринної сировини без нагрівання й усунення екстрагента. Настойку перги виготовляли на 50%-му етанолі у співвідношенні 1:10, тобто з 1 масової частини перги одержували 10 об'ємів готового продукту [29]. За правилами класичної фармацевтичної технології пергу настоювали таким чином: гранули перги заливали у ємкості 50%-м етанолом і настоювали за температури 15–25 °С, періодично перемішуючи упродовж 7 діб. Потім витяжку зливали й відфільтровували через фільтрувальний папір. За описом одержана настойка є жовтого кольору з приємним запахом. Як розчинник, який буде екстрагувати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини перги, було обрано 50%-й етанол. Серед гідрофільних біологічно-активних речовин перги є: водорозчинні вітаміни групи В, вітамін С, флавоноїди; гідрофобних – насичені і ненасичені жирні кислоти (олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова); вітаміни А, Е, Р [30].

Настойка прополісу ((1:10), екстрагент – 80%-й етанол) наявна на фармацевтичному ринку України як готовий лікарський засіб, тому для оптимізації технологічного процесу використовували саме готову форму.

Лабораторні серії зубної пасту запропонованого складу виготовляли за кімнатної температури в умовах аптеки, технологія яких охоплювала наступні стадії (операції):

1. Підготовка виробництва.
2. Підготовка сировини.

3. Приготування розчину сорбіту й ксиліту.
4. Одержання гелевої основи.
5. Введення кальцію карбонату в гелеву основу.
6. Введення настоек і ефірної олії.
7. Фасування у відповідну тару і маркування.

Підготовка виробництва. Перед тим як розпочати будь-яку технологічну операцію, необхідно впевнитися, що робоча площа й обладнання чисті і вільні від будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовують на цій операції. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо необхідно здійснювати відповідно до чинних нормативних документів, які регулюють виготовлення лікарських засобів. Активні речовини й проміжні продукти (концентрати, напівфабрикати) необхідно зберігати в належних умовах із недвозначним маркуванням. Після кожного відважування (відмірювання) активних речовин шийку і пробку штангласу слід витирати чистою серветкою з марлі й обов'язково ставити його на попереднє місце. Усі операції необхідно здійснювати за умови виконання технологічних прийомів і дотримання правил особистої гігієни. Після виготовлення продукту слід впорядкувати робоче місце і використовувані прилади (ваги, рН-метр та ін). Активні й допоміжні речовини відважують або відмірюють відповідно до їх визначеного порядку введення у лікарську або косметичну форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі компоненти, що входять до складу продукту, з метою запобігання їх переплутуванню. Під час виготовлення косметичного засобу необхідно заповнювати протокол [28].

Підготовка сировини для приготування зубної пасти передбачає зважування карбополу, ксантанової камеді, ксиліту, сорбіту, гліцерину, пропіленгліколю, кальцію карбонату і відмірювання необхідної кількості води очищеної.

Приготування розчину сорбіту й ксиліту. Попередньо зважені сорбіт і ксиліт переносять у ємкість, додають воду очищену й розчиняють під час постійного перемішування за допомогою мішалки в процесі нагрівання до отримання прозорого в'язкого розчину. Після повного розчинення сорбіту й ксиліту розчин охолоджують, за необхідності масу розчину доводять водою очищеною до заздалегідь розрахованої маси для зменшення втрат, зумовлених випаровуванням води під час нагрівання. Зазвичай, запропоновані кількості сорбіту і ксиліту розчиняються при досягненні температури 60 °С.

Отримання гелевої основи. Гелеву основу отримували шляхом змішування двох гелеутворювачів, змочування їх гліцерином і пропіленгліколем і додавання охолодженого розчину ксиліту й сорбіту. Одержану суміш перемішують і залишають для набухання до отримання в'язкої однорідної гелеподібної маси.

Введення кальцію карбонату в гелеву основу. У ємкість із гелевою основою поступово додавали кальцію карбонат і ретельно перемішували до отримання однорідної маси.

Введення настоек і ефірної олії. Настойки перги і прополісу й ефірну олію вводили в останню чергу. Настойки додають у порядку зростання концентрації спирту: спочатку додають настойку перги (екстрагент 50%-й етанол), потім настойку прополісу (екстрагент 80%-й етанол). В саму останню чергу додають краплями ефірну олію чебрецю. Суміш ретельно перемішують до утворення однорідної маси. Зубну пасту фасували в контейнери по 30 г.

На наступному етапі досліджень вивчали показники якості опрацьованого складу зубної пасти. Якість зубних паст перевіряють за органолептичними і фізико-хімічними показниками згідно з вимогами нормативних документів залежно від складу [15].

Одним із критичних показників якості зубних паст є величина рН [15]. Для визначення показника рН готували 25%-ву водну суспензію зубної пасти. 2,5 г зубної пасти перенесли в мірний стакан і додавали 7,5 мл води очищеної з величиною рН 5,0–7,0 (25%-ва суспензія зубної пасти). Суміш перемішували й вимірювали величину рН. Потенціометричне визначення показника рН здійснювали за методикою, представленою в Державній фармакопеї України шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними електродами, зануреними у випробовуваний розчин: один з електродів чутливий до іонів водню (скляний електрод), другий – електрод порівняння (насичений каломельний електрод). Перед початком вимірювання рН виконували калібрування шкали приладу за буферним розчином зі значенням рН 9,23 (за температури 20 °С) – значенням рН, яке перебуває в межах можливого діапазону рН 25%-ї водної суспензії зубної пасти (5,5–10,5) [15,29]. Показник рН зазначеного буферного розчину був 9,18. Вимірювання для зразка зубної пасти робили тричі. Значення рН 25%-ї суспензії зубної пасти становило $8,12 \pm 0,05$ (табл. 3).

Ще одним критичним показником якості зубних паст є кількісний вміст кальцію карбонату, який визначали за методикою, наведеною в ГОСТ 7983-92 [15]. 0,8000–1,0000 г зубної пасти зважували з точністю 0,0002 г, вміщували в колбу, додавали 25 мл 0,5 М розчину хлористоводневої кислоти і реакційну суміш нагрівали на водяній бані до зупинення виділення вуглекислого газу. Колбу з реакційною сумішшю охолоджували, додавали 3–5 крапель розчину метилового оранжевого й відтитровували надлишок кислоти хлористоводневої 0,5 М розчином натрію гідроксиду до переходу забарвлення від рожевого до жовтого. Паралельно робили контрольний дослід. 25 мл 0,5 М розчину хлористоводневої кислоти вносили в колбу для титрування, додавали 3–5 крапель розчину метилового оранжевого й відтитровували 0,5 М розчином натрію гідроксиду до переходу забарвлення від рожевого до жовтого. Масову частку кальцію карбонату в досліджуваній зубній пасті розраховують за формулою:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot K \cdot 0,02502 \cdot 100\%}{m},$$

де V – об'єм 0,5 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування 25 мл 0,5 М розчину кислоти хлористоводневої в контрольному досліді;

V_1 – об'єм 0,5 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування надлишку 0,5 М розчину кислоти хлористоводневої в пробі;

0,02502 – кількість кальцію карбонату, яка відповідає 1 мл 0,5 М розчину натрію гідроксиду;

K – коефіцієнт поправки для 0,5 М розчину натрію гідроксиду,

m – маса наважки, г.

Як титрант використовували 0,5 М розчин натрію гідроксиду, який отримували з фіксаналу шляхом перенесення відповідної кількості розчину натрію гідроксиду в мірну колбу ємністю 200 мл і доведення об'єму водою очищеною до мітки.

Розрахунок середньої масової частки кальцію карбонату в зубній пасті проводили за формулою:

$$X = \frac{(24,95 - 18,65) \cdot 0,02502 \cdot 100\%}{0,9598} = 16,42\%$$

Специфікаційні показники й результати контролю опрацьованої зубної пасти подано в табл. 3.

Органолептичні й фізико-хімічні показники якості опрацьованої зубної пасти

№ з/п	Показники якості	Норматив для зубної пасти	Результат контролю
<i>Органолептичні властивості</i>			
1	Зовнішній вигляд	Однорідна пастоподібна маса без сторонніх включень	Відповідає
	Колір	Властивий кольору пасти даного складу	Бежевий колір
	Запах	Властивий запаху пасти даного складу	Приємний сильний запах олії чабрецю з легким запахом прополісу
	Смак	Властивий смаку пасти даного складу	Солодкуватий смак із легким пощипуванням кінчика язика
<i>Фізико-хімічні властивості</i>			
2	Масова частка кальцію карбонату, % ($\pm 10\%$ від заявленого вмісту)	14,4–17,6	16,42 \pm 0,5
	Водневий показник (рН) 25%-ї водної суспензії	5,5–10,5	8,12 \pm 0,05

За результатами досліджень (табл. 3) встановлено, що лабораторні зразки опрацьованого складу та технології зубної пасти відповідають специфікаційним вимогам за величиною рН і кількісним вмістом абразиву кальцію карбонату. За величиною рН зубну пасту відносять до слабколужних зубних паст. Розроблена зубна паста має приємний сильний запах олії чабрецю з легким запахом прополісу, солодкуватий смак з легким пощипуванням кінчика язика. Кількісний вміст кальцію карбонату та величина рН опрацьованого складу зразків зубної пасти були в межах регламентованого діапазону.

Враховуючи склад і функціональне призначення компонентів, було визначено класифікаційні ознаки опрацьованої зубної пасти, які наведено в табл. 4.

Класифікаційні ознаки опрацьованої зубної пасти

Класифікаційна ознака	Визначення	
	ДСТУ 2472-2006 [14]	Фармацевтична енциклопедія [13]
За призначенням	Лікувально-профілактичні, оскільки вміщують спеціальні добавки, зокрема настойки й ефірну олію	
За формою випуску	–	Пастоподібні в'язкі
За наявністю в складі ПАР	–	Пасти, що не піняться, оскільки ПАР відсутні
За наявністю абразиву	Абразивні на основі кальцію карбонату	
Ступінь абразивності	–	Ступінь абразивності не вивчали
За дією (багатоцільові чи спеціальні)	Багатоцільові, оскільки виконуватимуть очищувальну, дезодоруючу, антикарієсну, пародонтопротекторну функцію, перешкоджатимуть утворенню зубного каменю	

Висновки

1. Наведено теоретичне й експериментальне обґрунтування складу лікувально-профілактичної зубної пасти антимікробної дії із дезодорувальним ефектом на основі карбополу, ксантанової камеді, кальцію карбонату, ксиліту, настоек продуктів бджільництва (прополісу і перги) і ефірної олії чебрецю звичайного.

2. На підставі фармакотехнологічних досліджень розроблено раціональну технологію лікувально-профілактичної зубної пасти, яка на попередньому етапі передбачає одержання настойки перги (1:10).

3. Встановлено органолептичні і фізико-хімічні показники якості опрацьованої лікувально-профілактичної зубної пасти та визначено її класифікаційні ознаки.

Список використаної літератури

1. Каськова Л. Ф., Батізі В. М., Абрамчук І. І. Стан ротової порожнини та профілактика стоматологічних захворювань у підлітків, які навчаються у різних закладах освіти за різними формами навчання // Буковинський мед. вісн. – 2017. – Т. 21, № 2 (82). – Р. 137–143. <https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.77>
2. Preethanath R. S., Ibraheem W. I., Anil A. Oral Diseases. Chapter Pathogenesis of Gingivitis. – Intech. Open, 2020. – 19 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>
3. Bicak D. A. A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review // Open Dent. J. – 2018. – N 12. – P. 322–330. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010322>
4. Дерев'яно О. Р. Поширеність галітозу серед учнів школи / Акт. питання наук.-практ. стоматології: мат. з міжнар. стоматологічної конф. студентів та молодих вчених (20–22 квітня 2017 р., м. Ужгород). – Ужгород, 2017. – С. 144–146. <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/13864>
5. Milanesi F. C., Kauer B., Wagner T. P. et al. Self-reported halitosis and associated demographic and behavioral factors // Brazilian Oral Res. – 2016. – N 30 (1). – P. e71. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0071>
6. Du M., Li L., Jiang H. et al. Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: A clinical research // BMC Oral Health. – 2016. – N 19. – P. 734–744. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0734-4>
7. Hampelska K., Jaworska M. M., Babalska Z. Ł., Karpiński T. M. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis // J. Clin. Med. – 2020. – V. 9 (8). – P. 2484. <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>
8. Mogilnicka I., Bogucki P., Ufnal M. Microbiota and Malodor – Etiology and Management // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – V. 21 (8) – P. 2886. <https://doi.org/10.3390/ijms21082886>
9. Lee D.-S., Kim M., Nam S.-H. et al. Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – N 18 (13). – P. 1143. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031143>
10. Vali A., Roohafza H., Keshteli A. H., Afghari P. The Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition // Int. Dental J. – 2015. – N 65 (3). – P. 120–126. <https://doi.org/10.1111/ijdj.12153>
11. Суянова М. Х. Все о галитозе: диагностика, лечение и профилактика // Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – № 4. – С. 68–77.
12. Sakagami H., Sheng H., Ono K. et al. Anti-Halitosis Effect of Toothpaste Supplemented with Alkaline Extract of the Leaves of *Sasasenaniensis* Rehder // *In Vivo*. – 2016. – N 2. – P. 107–111.
13. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>
14. ДСТУ2472-2006. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення. Державний Стандарт України. Вид. офіц. (чинний від 2007-07-01). – К.: Держстандарт України, 2006. – 66 с.
15. ГОСТ 7983-99. Пасты зубные. Общие технические требования. – М.: Ордена «Знак почета» изво стандартов, 1999. – 30 с. – Режим доступа: http://standartgost.ru/g/%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2_7983-99
16. The Lubrizol Corporation: Specialty Chemicals. – Режим доступу: <https://www.lubrizol.com>
17. Toiletries: Tartar Control Toothpaste by Lubrizol. – Режим доступу: <https://cosmetics.specialchem.com/formulation/toiletries-tartar-control-toothpaste-by-lubrizol>
18. Gonçalves G. M., Bottaro M., Nilson A. C. Effect of the *Thymus vulgaris* essential oil on the growth of *Streptococcus mutans* // Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. – 2011. – N 32. – P. 375–380.
19. Hudz N., Koryniuk O., Yezerska O. et al. Evaluation of the total flavonoid content and antimicrobial activity of the tinctures of propolis of Ukrainian origin // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2020. – N 77 (6). – P. 897–907. <https://doi.org/10.32383/appdr/131651>
20. Тихонов О. І., Зубченко Т. М. Вивчення можливостей розробки лікарських препаратів на основі перги // Апітерапія України: мат. V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнар. участю спеціалістів в галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості (15–16 жовтня 2015 р., м. Київ). – Харків: Оригінал, 2015. – С. 98–103.

21. Тихонов О. І., Бобро С. Г., Блажеєвський М. Є. Кількісне визначення вмісту фенольних сполук у гелі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та азелаїновою кислотою // Фармац. журн. – 2018. – № 1. – С. 45–48. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/149>
22. Tran T. D., Ogbourne S. M., Brooks P. R. et al. Lessons from Exploring Chemical Space and Chemical Diversity of Propolis Components // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – N 21 (14). – P. 4988. <https://doi.org/10.3390/ijms21144988>
23. Коритнюк П. С., Давтян Л. Л., Гудзь Н. І. та ін. Медична-біологічна функція води // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 65–75. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.08>
24. Prabhuswamy B., Mallikarjun N., Nagaraj K., Simpi B. Comparative evaluation of anticariogenic activity of commercially available herbal dentifrices // J. Res. Dental Sci. – 2018. – N 9. – P. 58–62. https://doi.org/10.4103/srmjrds.srmjrds_31_17
25. Sharma K., Acharya S., Verma E. et al. Efficacy of chlorhexidine, hydrogen peroxide and tulsi extract mouthwash in reducing halitosis using spectrophotometric analysis: A randomized controlled trial // J. Clin. Experim. Dentistry. – 2019. – N 11 (5). – P. e457–e463. <https://doi.org/10.4317/jced.55523>
26. Давтян Л. Л., Попович В. П., Малецька З. В. та ін. Декаметоксин і хлоргексидин на вітчизняному фармацевтичному ринку // Фармац. журн. – 2014. – № 1. – С. 28–33. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/313>
27. Калинюк Т. Г., Бокиан Є. В., Білоус С. Б. та ін. Практикум з технології лікарських косметичних засобів. – К.: Медицина, 2008. – 184 с.
28. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки. – К., 2015. – 109 с.
29. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. – Т 3. – 732 с.
30. Mohammad S. M., Mahmud-Ab-Rashid N. K., Zawawi N. Stingless Bee-Collected Pollen (Bee Bread): Chemical and Microbiology Properties and Health Benefits // Molecules. – 2021. – N 26 (4). – P. 957 (1–29). <https://doi.org/10.3390/molecules26040957>

Reference

- Kaskova L. F., Batih V. M., Abramchuk I. I. Stan rotovoi porozhnyny ta profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoriuvan u pidlitkiv, yaki navchaiutsia u riznykh zakladakh osvity za riznymy formamy navchannia // Bukovynskyi med. visn. – 2017. – T. 21, № 2 (82). – S. 137–143. <https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.77>
- Preethanath R. S., Ibraheem W. I., Anil A. Oral Diseases. Chapter Pathogenesis of Gingivitis. – Intech. Open, 2020. – 19 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>
- Bicak D. A. A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review // Open Dent. J. – 2018. – N 12. – P. 322–330. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010322>
- Derevianko O. R. Poshyrenist halitozu sered uchniv shkoly / Aktualni pytannia naukovo-praktychnoi stomatolohii: materialy z mizhnarodnoi stomatolohichnoi konferentsii studentiv ta molodykh vchenykh (20–22 kvitnia 2017 r., m. Uzhhorod). – Uzhhorod, 2017. – S. 144–146. <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/13864>
- Milanesi F. C., Kauer B., Wagner T. P. et al. Self-reported halitosis and associated demographic and behavioral factors // Brazilian Oral Res. – 2016. – N 30 (1). – P. e71. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0071>
- Du M., Li L., Jiang H. et al. Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: A clinical research // BMC Oral Health. – 2016. – N 19. – P. 734–744. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0734-4>
- Hampelska K., Jaworska M. M., Babalska Z. Ł. et al. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis // J. Clin. Med. – 2020. – V. 9 (8). – P. 2484. <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>
- Mogilnicka I., Bogucki P., Ufnal M. Microbiota and Malodor-Etiology and Management // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – V. 21 (8) – P. 2886. <https://doi.org/10.3390/ijms21082886>
- Lee D.-S., Kim M., Nam S.-H. et al. Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – N 18 (13). – P. 1143. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031143>
- Vali A., Roohafza H., Keshteli A. H., Afghari P. The Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition // Int. Dental J. – 2015. – N 65 (3). – P. 120–126. <https://doi.org/10.1111/idj.12153>
- Suiunova M. Kh. Vse o halytoze: dyahnostyka, lechenye y profylaktyka // Vestn. Soveta molodykh uchenykh y spetsyalystov Cheliabynskoi oblasti. – 2016. – № 4. – S. 68–77.
- Sakagami H., Sheng H., Ono K. et al. Anti-Halitosis Effect of Toothpaste Supplemented with Alkaline Extract of the Leaves of *Sasasenensis* Rehder // In Vivo. – 2016. – N 2. – P. 107–111.
- Farmatsevychna entsyklopediia. – Rezhym dostupu: <http://www.pharmacyclopedia.com.ua>
- DSTU 2472-2006. Produktsiia parfumerno-kosmetychna. Terminy ta vyznachennia. Derzhavnyi Standart Ukrainy. Vyd. ofits. [chynnyi vid 2007-07-01]. –K.: Derzhstandart Ukrainy. 66 с.

15. HOST 7983–99. Pasty zubnyie. Obshchye tekhnicheskyye trebovaniya. – M.: Ordena «Znak pocheta» yzdatelstvo standartov, 1999. – 30 s. – Rezhym dostupa: http://standartgost.ru/g/%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2_7983-99
16. The Lubrizol Corporation: Specialty Chemicals. – Rezhym dostupu: <https://www.lubrizol.com>
17. Toiletries: Tartar Control Toothpaste by Lubrizol. – Rezhym dostupu: <https://cosmetics.specialchem.com/formulation/toiletries-tartar-control-toothpaste-by-lubrizol>
18. Gonçalves G. M., Bottaro M., Nilson A. C. Effect of the *Thymus vulgaris* essential oil on the growth of *Streptococcus mutans* // Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. – 2011. – N 32. – P. 375–380.
19. Hudz N., Korytniuk O., Yezerska O. et al. Evaluation of the total flavonoid content and antimicrobial activity of the tinctures of propolis of Ukrainian origin // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2020. – N 77 (6). – P. 897–907. <https://doi.org/10.32383/appdr/131651>
20. Tykhonov O. I., Zubchenko T. M. Vyvchennia mozhlyvosti rozrobky likarskykh preparativ na osnovi perhy // Apiterapiia Ukrainy: mat. V zizdu apiterapevtiv i apikonsultantiv-bdzholiariv Ukrainy z mizhnar. uchastiu spetsialistiv v haluziakh medytsyny, farmatsii, apiterapii, bdzhilnytstva, kosmetologii ta kharchovoi promyslovosti (15–16 zhovtnia 2015 r., m. Kyiv). – Kharkiv: Oryhinal, 2015. – S. 98–103.
21. Tykhonov O. I., Bobro S. H., Blazheievskiy M. Ye. Kilkisne vyznachennia vmistu fenolnykh spolk u heli z fenolnym hidrofobnym preparatom propolisu ta azelainovoiu kyslotoiu // Farmats. zhurn. – 2018. – № 1. – S. 45–48. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/149>
22. Tran T. D., Ogbourne S. M., Brooks P. R. et al. Lessons from Exploring Chemical Space and Chemical Diversity of Propolis Components // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – N 21 (14). – P. 4988. <https://doi.org/10.3390/ijms21144988>
23. Korytniuk R. S., Davtian L. L., Hudz N. I. ta in. Medychna-biologichna funktsiia vody // Farmats. zhurn. – 2019. – № 3. – S. 65–75. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.08>
24. Prabhuswamy B., Mallikarjun N., Nagaraj K., Simpi B. Comparative evaluation of anticariogenic activity of commercially available herbal dentifrices // J. Res. Dental Sci. – 2018. – N 9. – P. 58–62. https://doi.org/10.4103/srmjdrds.srmjdrds_31_17
25. Sharma K., Acharya S., Verma E. et al. Efficacy of chlorhexidine, hydrogen peroxide and tulsi extract mouthwash in reducing halitosis using spectrophotometric analysis: A randomized controlled trial // J. Clin. Experim. Dentistry. – 2019. – N 11 (5). – P. e457–e463. <https://doi.org/10.4317/jced.55523>
26. Davtian L. L., Popovych V. P., Maletska Z. V. ta in. Dekametoksyn i khlorheksydy na vitchyznianomu farmatsevtichnomu rynku // Farmats. zhurn. – 2014. – № 1. – S. 28–33. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/313>
27. Kalyniuk T. H., Bokshan Ye. V., Bilous S. B. ta in. Praktykum z tekhnologii likarskykh kosmetychnykh zasobiv. – K.: Medytsyna, 2008. – 184 s.
28. Nastanova ST-N MOZU 42-4.5:2015. Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh apteky. – K., 2015. – 109 s.
29. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T 3. – 732 s.
30. Mohammad S. M., Mahmud-Ab-Rashid N. K., Zawawi N. Stingless Bee-Collected Pollen (Bee Bread): Chemical and Microbiology Properties and Health Benefits // Molecules. – 2021. – N 26 (4). – P. 957 (1–29). <https://doi.org/10.3390/molecules26040957>

Надійшла до редакції 10 березня 2021 р.
Прийнято до друку 25 березня 2021 р.

Н. І. Гудзь¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>),
І. О. Власенко² (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ Й ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЗУБНОЇ ПАСТИ З АНТИМІКРОБНИМИ І ДЕЗОДУРУЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Ключові слова: технологія, зубна паста, галітоз, перга, прополіс

А Н О Т А Ц І Я

Значна поширеність захворювань ротової порожнини зумовлює актуальність профілактичних заходів, спрямованих на збереження стоматологічного здоров'я населення. Використання зубних паст і еліксірів із протизапальними, протимікробними і дезодорувальними властивостями поліпшує стан ротової порожнини, а також є одним із заходів профілактики і лікування захворювань пародонта та галітозу.

Метою роботи стало опрацювання складу й лабораторної технології лікувально-профілактичної зубної пасти та вивчення показників її якості.

Матеріали дослідження: карбопол, ксантанова камедь, настойка прополісу, настойка перги, ефірна олія чебрецю, ксиліт, сорбіт і зразки зубної пасти. Застосовували фармакотехнологічні методи, потенціометричний і алкаліметричний методи дослідження.

Для розроблення складу зубної пасти було опрацьовано вимоги чинних нормативних документів до складу і характеристики зубних паст. Теоретично обґрунтовано склад і кількість компонентів для лікувально-профілактичної зубної пасти. Як гелеутворювач використовували карбопол і ксантанову камедь. Основою зубної пасти було обрано кальцію карбонат, який сприяє зняттю нальоту зі зубної емалі. Як зволожувачі (пластифікатори) використовували такі багатоатомні спирти як сорбіт, гліцерин, ксиліт і пропіленгліколь. Враховуючи антиоксидантні, протизапальні, протимікробні і радіопротекторні властивості настойки прополісу й настойки перги, їх було введено до складу зубної пасти. Технологія лабораторних серій зубної пасти базувалася на загальних принципах одержання суспензійних гелів і паст. Якість зубних паст перевіряли за органолептичними і фізико-хімічними показниками відповідно до вимог нормативних документів.

Наведено теоретичне й експериментальне обґрунтування складу лікувально-профілактичної зубної пасти антимікробної дії із дезодорувальним ефектом на основі карбополу, ксантанової камеді, кальцію карбонату, ксиліту, сорбіту, настоек продуктів бджільництва (прополісу і перги) і ефірної олії чебрецю звичайного. На підставі фармакотехнологічних досліджень розроблено раціональну технологію лікувально-профілактичної зубної пасти. Встановлено органолептичні і фізико-хімічні показники якості опрацьованої лікувально-профілактичної зубної пасти та визначено її класифікаційні ознаки.

Н. І. Гудзь¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>),

І. А. Власенко² (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЗУБНОЙ ПАСТЫ С АНТИМИКРОБНЫМИ И ДЕЗОДОРИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ.

Ключевые слова: технология, зубная паста, галитоз, перга, прополис

А Н Н О Т А Ц И Я

Значительная распространенность заболеваний ротовой полости предопределяет актуальность профилактических мероприятий, направленных на сохранение стоматологического здоровья населения. Использование зубных паст и эликсиров с противовоспалительными, противомикробными и дезодорирующими свойствами улучшает состояние ротовой полости, а также является одним из мероприятий профилактики и лечения заболеваний пародонта и галитоза.

Целью работы была разработка состава и лабораторной технологии лечебно-профилактической зубной пасты и изучение показателей ее качества.

Материалы исследования: карбопол, ксантановая камедь, настойка прополиса, настойка перги, эфирное масло чабреца, ксилит, сорбит и образцы зубной пасты. Применяли фармакотехнологические методы, потенциометрический и алкаиметрический методы исследования.

Для разработки состава зубной пасты были проанализированы требования действующих нормативных документов к составу и характеристикам зубных паст. Теоретически обоснован состав и количество компонентов для лечебно-профилактической зубной пасты. В качестве гелеобразователя использовали карбопол и ксантановую камедь. Основой зубной пасты был избран кальций карбонат, который способствует снятию налета с зубной эмали. В качестве пластификаторов использованы многоатомные спирты, такие как сорбит, глицерин, ксилит и пропиленгликоль. Учитывая антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные и радиопротекторные свойства настойки прополиса и настойки перги, они были включены в состав зубной пасты. Технология лабораторных серий зубной пасты базировалась на общих принципах получения суспензионных гелей и паст. Качество зубных паст проверяли по органолептическим и физико-химическим показателям в соответствии с требованиями нормативных документов.

Приведено теоретическое и экспериментальное обоснование состава лечебно-профилактической зубной пасты антимікробного действия с дезодорирующим ефектом на основе карбопола, ксантанової камеді, кальція карбоната, ксиліта, настоек продуктів пчеловодства (прополіса і перги) і ефірного масла чебреца. На основанні фармакотехнологічних досліджень розроблена раціональна технологія лікувально-профілактичної зубної пасти. Установлені органолептичні і фізико-хімічні показателі якості розробленої лікувально-профілактичної зубної пасти і определены ее классификационные признаки.

N. I. Hudz¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2240-0852>),

I. O. Vlasenko² (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

²*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE CURATIVE PREVENTIVE TOOTHPASTE WITH ANTIMICROBIAL AND DEODORATING PROPERTIES

Key words: technology, toothpaste, halitosis, perga, propolis

ABSTRACT

The significant prevalence of diseases of the oral cavity predetermine the relevance of preventive means aimed at maintaining the dental health of the population. The application of toothpastes and elixirs with anti-inflammatory, antimicrobial and deodorant properties improves the condition of the oral cavity, and is also one of the means for the prevention and treatment of periodontal disease and halitosis.

The aim of the work was to develop the composition and laboratory technology of curative and prophylactic toothpaste and to study the indicators of its quality.

Research materials: carbopol, xanthan gum, propolis tincture, bee bread tincture, thyme essential oil, xylitol, sorbitol, and a sample of toothpaste. Pharmacological-technical methods, potentiometric and alkalimetric study methods were used.

In order to develop the composition of a toothpaste, requirements of the current regulatory documents for the composition and characteristics of toothpastes were analyzed. The composition and quantity of components for the curative and prophylactic toothpaste have been theoretically substantiated. Carbopol and xanthan gum were used as gelling agents. Calcium carbonate was chosen as the abrasive basis of the toothpaste, which helps to remove plaque from the tooth enamel. Such polyhydric alcohols as sorbitol, glycerin, xylitol and propylene glycol were used as plasticizers. Considering the antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and radioprotective properties of propolis tincture and bee bread tincture, they were incorporated in the toothpaste composition. The technology of laboratory batches of toothpaste was based on the general principles of obtaining suspension gels and pastes. The quality of the toothpastes was controlled for organoleptic and physicochemical indicators in accordance with the requirements of the regulatory documents.

The theoretical and experimental justification of the composition of the curative and prophylactic toothpaste of antimicrobial activity with a deodorant effect. This paste contained carbopol, xanthan gum, calcium carbonate, xylitol, tinctures of bee products (propolis and bee bread) and thyme essential oil. On the basis of pharmacological-technical research, a rational technology of the curative and prophylactic toothpaste has been developed. Organoleptic and physicochemical indicators of the quality of the developed curative and prophylactic toothpaste have been established and its classification characteristics have been determined.

Електронна адреса для листування з авторами: natali_gudz@ukr.net

(Гудзь Н. І.)

О. І. БУРБАН (<http://orcid.org/0000-0003-2876-1314>),

Л. І. ВИШНЕВСЬКА (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>), д-р фарм. наук, проф.,

Т. М. ЗУБЧЕНКО (<http://orcid.org/0000-0001-7700-7559>), канд. фарм. наук, доцент

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ БІОГЕННОГО СТИМУЛЯТОРА НА ОСНОВІ ТРАВИ ТА ВИЧАВОК ОЧИТКУ ВЕЛИКОГО (*SEDUM MAXIMUM* L.)

Ключові слова: очиток великий, біогенний стимулятор, раціональна технологія, сік, екстракт, вичавки

K. I. BURBAN (<http://orcid.org/0000-0003-2876-1314>),

L. I. VYSHNEVSKA (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),

T. M. ZUBCHENKO (<http://orcid.org/0000-0001-7700-7559>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF BIOGENIC STIMULATOR FROM GRASS AND MARC OF *SEDUM MAXIMUM*

Key words: *Sedum maximum*, biogenic stimulant, rational technology, juice, extract, marc

Підвищений інтерес до фітотерапії пояснюється переважно її відносною нешкідливістю та ефективністю, а вартість лікарських препаратів, одержаних із рослинної сировини, значно нижча за вартість синтетичних засобів [1, 2]. Останнім часом спостерігається скорочення запасів, нераціональне використання, а часто й винищення багатьох цінних видів рослин через згубне ставлення до сировинного потенціалу нашої країни. Одним із напрямів раціонального використання сировинних ресурсів, підвищення ефективності використання лікарської рослинної сировини (ЛРС) і зниження собівартості лікарських засобів є технологія її комплексного перероблення, що дає змогу з одного рослинного об'єкта одержувати декілька фармакологічно активних субстанцій, також і за рахунок використання рослинних відходів [3, 4].

Науковими дослідженнями було підтверджено схему раціонального способу перероблення лікарських рослин, яка дає змогу одержувати декілька лікарських засобів з одного виду рослинної сировини. У Дослідному науковому центрі лікарських засобів (м. Харків) було розроблено технологію комплексного перероблення низьковітамінних сортів плодів шипшини зі застосуванням принципово нового підходу до одержання препаратів «Холосас», «Олія шипшини», «Каротолін». М'якоть використовують як сировину в процесі одержання холосасу, вихід якого збільшується приблизно на 40% за рахунок видалення насіння, з якого екстракцією органічним розчинником одержують олію шипшини. Із висушеного шроту після одержання холосасу органічним екстрагентом вилучають каротолін. Комплексне перероблення плодів розторопші дає змогу на першому етапі відділити олію, яку використовують у медичній та парфумерно-косметичній галузі, а з технологічного погляду вона є баластом і заважає виділенню інших груп біологічно активних речовин. На наступному етапі зі шроту одержують субстанцію силібор, на основі якої виготовляють лікарські засоби у формі таблеток і капсул. Експериментальними дослідженнями у Національному фармацевтичному університеті під час розроблення технології комплексної переробки відходів сокового виробництва визначено оптимальний режим, одержано і стандартизовано ліпофільний екстракт із вичавок м'якоти гарбуза, який виявляє антимікробну, протизапальну і простатопротекторну дію [4, 5].

Учені Регіонального інституту медичних наук і досліджень Департаменту фармацевтичних наук Університету Махатми Ганді (Індія) здійснюють наукові дослідження з рослиною папая (*Carica*), про яку відомо, що її плоди, корені, кора, шкірка, насіння та м'якоть мають лікувальні властивості за рахунок наявності фармакологічно активних фітосполук, алкалоїдів, фенольних сполук, флавоноїдів та амінокислот [6].

Ученими лабораторії молекулярної мікробіології та біотехнологій Департаменту медичних біотехнологій університету Сієни (Італія) та кафедри клінічної медицини та хірургії медичної школи Університету імені Федеріко II (Неаполь, Італія) у мікробіологічних дослідженнях *in vitro* доведено протимікробну активність спиртоводних екстрактів шкірки та соку граната (*Punica granatum* L.) щодо каріогенних бактерій зубного нальоту та доцільність його застосування як допоміжного засобу для профілактики та лікування карієсу зубів. Фактично екстракти продемонстрували інгібувальну дію на ріст та виживання ізолятів *S. mutans* ATCC 25175 та *R. dentocariosa* Rd1, яких вважають одними з найважливіших етіологічних агентів карієсу [3, 7].

Добавки алое Вера можуть забезпечити загальне зміцнення організму, прискорення процесу регенерації, ефективність гіпоглікемічної активності, зниження окислення ліпідів, профілактику з метою оптимізації когнітивного зниження у літніх людей із симптомами діабету тощо [7].

На кафедрі пародонтології та імплантології Сільського стоматологічного коледжу (Лоні, Індія) досліджували протизапальну, ранозагоювальну та імунотулювальну активність у деонтології [8].

Різні види каланхое традиційно використовують для лікування запалення, мікробної інфекції, болю, респіраторних захворювань, гастриту, виразок, діабету та ракових пухлин. За неклінічними аналізами *in vitro* оцінювали в основному антимікробну та антиоксидантну активність, за аналізами *in vivo* оцінювали лейшманіцидну, протизапальну та імунотулювальну активність [9, 10].

Рослини роду Очиток (*Sedum* L.) мають широкий спектр фармакологічних ефектів: тонізувальний, загальнозміцнювальний, ранозагоювальний, антимікробний, протизапальний та ін. (Бабенко, 1964; Кіт, Годун, 1964; Краснов та ін., 1979; Махлаюк, 1940). Про біологічну активність представників роду *Sedum* (*S.*) є нечисленні й розрізнені відомості. Описано тканинні препарати із очитку великого (*Sedum maximum*), для яких установлена стимулювальна, тонізувальна і протизапальна дія (Гнедко, 1962; Гнедко, 1967). Установлена антиоксидантна активність спиртового екстракту *S. maximum* (Меркулова і ін., 2012) [11, 12].

Відомості про потужну біологічну активність очитку великого та недостатня його вивченість спонукали нас до виконання експериментальних досліджень щодо одержання субстанцій на його основі.

Метою роботи є дослідження щодо одержання екстракту з вичавок очитку великого трави на основі її комплексної переробки.

Матеріали та методи дослідження

Під час виконання досліджень використовували бібліосемантичні, фармакотерапевтичні, фізико-хімічні та статистичні (Statistica (StatSoft, USA) методи дослідження. Дослідження здійснювали шляхом потенціометричного визначення рН (п. 2.2.3, ДФУ 2.0, Том 1) [12] на рН-метрі рН-150 МУ (Хімтест, Україна), втрати в масі під час висушування (п. 2.2.32, ДФУ 2.0, Том 1) [13], кількісних значень суми танінів у перерахунку на пірогалол – абсорбційною спектрофотометрією в ультрафіолетовій і видимій областях (п. 2.2.25, ДФУ 2.0, Том 1) [13] (спектрофотометр марки Evolution 60s, USA).

Результати дослідження та обговорення

Із метою вибору ЛРС як потужного біогенного стимулятора ми у попередніх експериментальних дослідженнях одержали свіжовичавлений сік з очитку великого трави, алое Вера листя і каланхое перистого пагонів та порівняли його за низкою показників органолептичних і фізико-хімічних. Результати досліджень наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Порівняльна характеристика свіжоодержаних соків очитку великого трави, алое деревовидного листя, каланхое перистого пагонів ($n = 5, p = 95\%$)

Показник, розмірність	Сік очитку великого трави	Сік алое деревовидного листя	Сік каланхое перистого пагонів
Опис	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом, із незначною опалесценцією	Прозорий розчин жовтого кольору з рожевим відтінком зі слабким специфічним запахом, із незначною опалесценцією	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом, із незначною опалесценцією
pH	$5,72 \pm 0,08$	$5,13 \pm 0,07$	$4,73 \pm 0,05$
Втрата в масі під час висушування, %	$2,73 \pm 0,07$	$1,84 \pm 0,06$	$1,67 \pm 0,05$
Кількісне визначення вмісту танінів, %	$0,094 \pm 0,002$	$0,085 \pm 0,002$	$0,074 \pm 0,002$

Як впливає з результатів досліджень (табл. 1), сік очитку великого трави має дещо вищі значення сухого залишку ($2,73 \pm 0,07\%$) і танінів у перерахунку на пірогалол ($0,094 \pm 0,002\%$). Тому у подальших дослідженнях як сировину ми використовували очитку великого трави.

Із метою забезпечення комплексної переробки ЛРС, вичавки, що залишилися після віджимання соку з очитку великого трави, використали для одержання екстракту в різних умовах. Враховуючи, що за умови використання екстрагента в однаковій із вичавками кількості не утворювалось «дзеркало», обрали співвідношення сировина:екстрагент 1:2 та 1:3. Температура екстракції становила 96–98 °С.

У табл. 2 наведено модельні зразки екстракту з вичавок очитку великого трави, одержані з різним співвідношенням сировина:екстрагент, за різних температур та часу екстрагування.

Т а б л и ц я 2

Модельні зразки екстракту з вичавок очитку великого трави

№ зразка	Співвідношення сировина:екстрагент		Час настоювання на водяній бані		Середня проба	Настоювання за кімнатної температури упродовж 2 год
	1:2	1:3	2 хв	15 хв		
1	+	–	+	–	–	–
2	+	–	+	–	–	–
3	+	–	+	–	–	–
4	+	–	+	–	–	–
5	–	–	–	–	+	–
6	+	–	–	+	–	–
7	+	–	–	+	–	–
8	+	–	–	+	–	–
9	+	–	–	+	–	–

№ зразка	Співвідношення сировина:екстрагент		Час настоювання на водяній бані		Середня проба	Настоювання за кімнатної температури упродовж 2 год
	1:2	1:3	2 хв	15 хв		
10	-	-	-	-	+	-
11	-	+	+	-	-	-
12	-	+	+	-	-	-
13	-	+	+	-	-	-
14	-	+	+	-	-	-
15	-	-	-	-	+	-
16	-	+	-	+	-	-
17	-	+	-	+	-	-
18	-	+	-	+	-	-
19	-	+	-	+	-	-
20	-	-	-	-	+	-
21	+	-	+	-	-	+

Одержані екстракти аналізували за органолептичними і фізико-хімічними показниками. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

**Органолептичні та фізико-хімічні показники одержаних екстрактів
(n = 5, P = 95%)**

№ зразка	Опис	pH	Сухий залишок, %	Кількісне визначення танінів, %
1	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, із незначною опалесценцією	4,82 ± 0,05	0,56 ± 0,02	0,015 ± 0,001
2		4,74 ± 0,05	0,42 ± 0,01	0,014 ± 0,001
3		4,91 ± 0,06	0,48 ± 0,02	0,018 ± 0,001
4		4,88 ± 0,05	0,51 ± 0,02	0,017 ± 0,001
5		4,84 ± 0,06	0,56 ± 0,02	0,015 ± 0,001
6	Прозорий розчин жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, із незначною опалесценцією	4,87 ± 0,04	2,54 ± 0,10	0,095 ± 0,002
7		4,71 ± 0,05	2,46 ± 0,09	0,094 ± 0,002
8		4,81 ± 0,05	2,38 ± 0,08	0,098 ± 0,002
9		4,78 ± 0,05	2,55 ± 0,08	0,087 ± 0,002
10		4,79 ± 0,03	2,56 ± 0,09	0,098 ± 0,002
11	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, із незначною опалесценцією	4,85 ± 0,04	0,38 ± 0,01	0,012 ± 0,001
12		4,94 ± 0,06	0,41 ± 0,01	0,014 ± 0,001
13		4,96 ± 0,06	0,36 ± 0,01	0,013 ± 0,001
14		4,98 ± 0,05	0,42 ± 0,01	0,014 ± 0,001
15		4,94 ± 0,05	0,39 ± 0,01	0,013 ± 0,002
16	Прозорий розчин жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, із незначною опалесценцією	4,87 ± 0,06	1,53 ± 0,06	0,075 ± 0,002
17		4,71 ± 0,05	1,49 ± 0,05	0,074 ± 0,002
18		4,81 ± 0,05	1,48 ± 0,05	0,078 ± 0,002
19		4,78 ± 0,05	1,55 ± 0,06	0,067 ± 0,002
20		4,79 ± 0,04	1,52 ± 0,06	0,072 ± 0,002
21	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, із незначною опалесценцією	4,86 ± 0,05	1,33 ± 0,05	0,052 ± 0,002

Як впливає з даних табл. 3, технологічні фактори мають суттєвий вплив на якісні показники витяжок із вичавок очитку великого трави. Кращі результати одержано під час виконання екстракції у співвідношенні вичавка:екстрагент (1:2) за температури 96–98 °С упродовж 15 хв (зразки № 6 та № 10). Для подальших досліджень обрано зразок № 6 як такий, на одержання якого витрачається значно менше часу та виробничого ресурсу.

З урахуванням фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей інгредієнтів розроблено технологічну схему одержання свіжого соку з очитку великого трави (рис. 1) та встановлено контрольні параметри процесу його виготовлення.

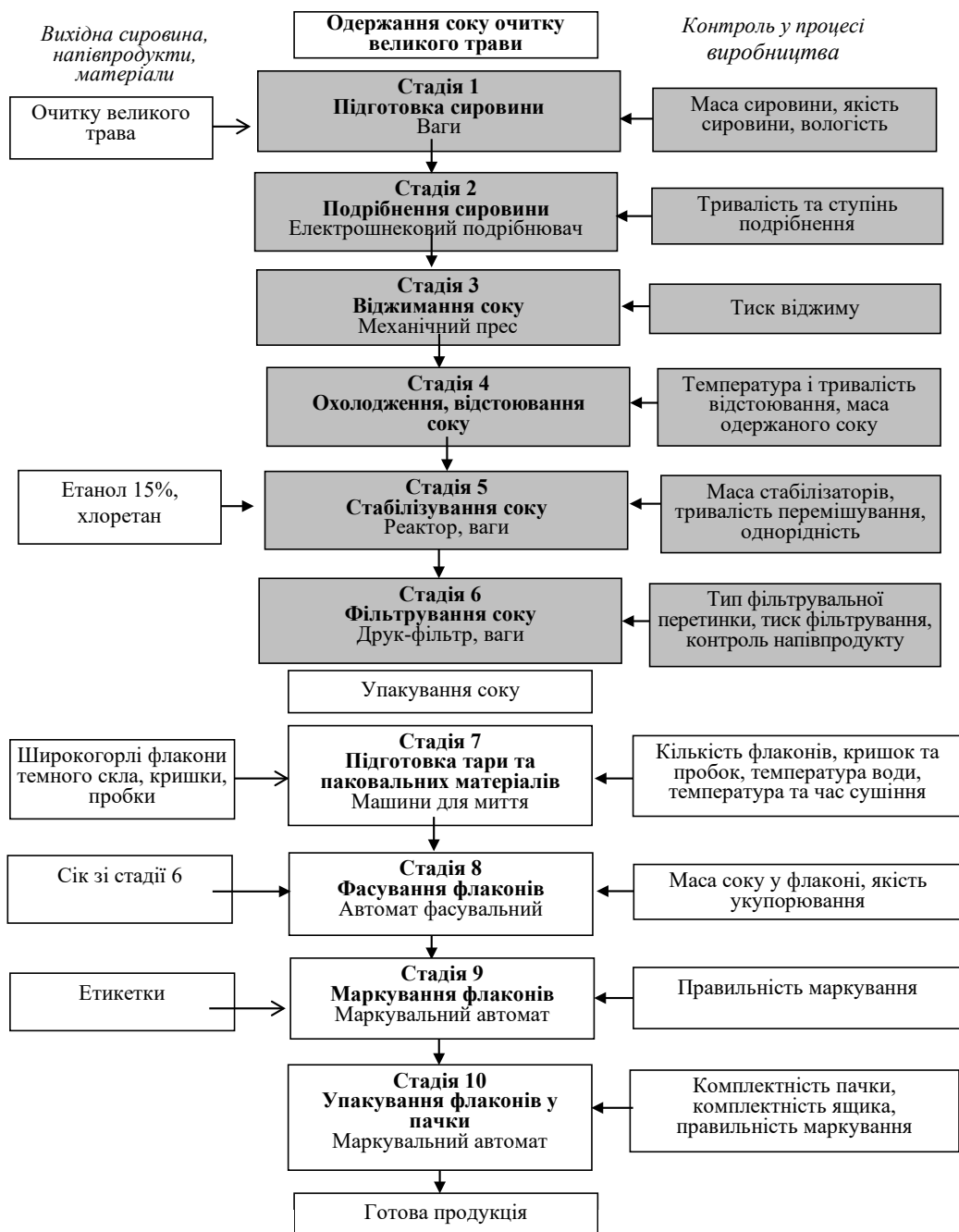


Рис. 1. Технологічна схема одержання соку з очитку великого трави

Технологічну схему одержання екстракту з вичавок очитку великого трави наведено на рис. 2.

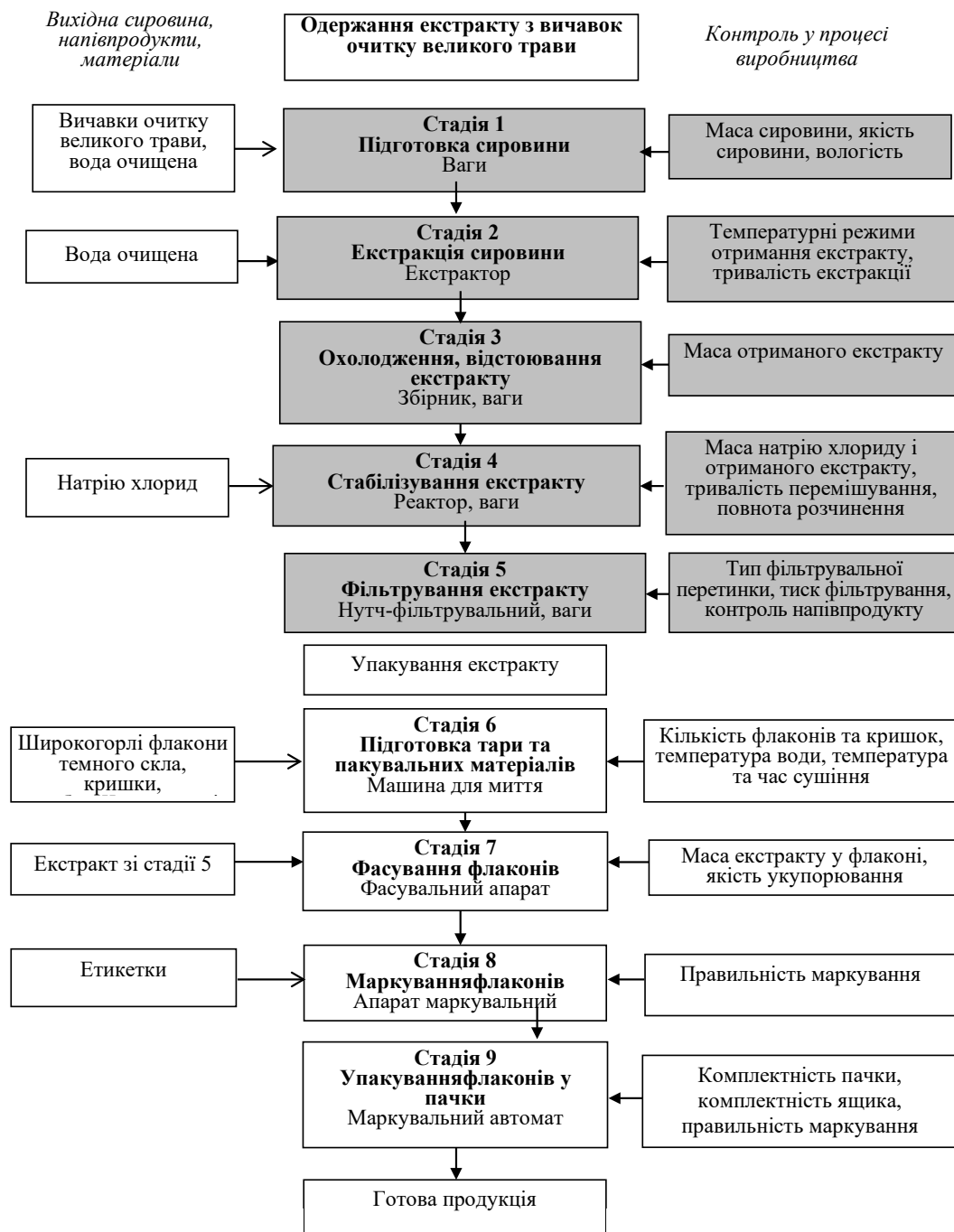


Рис. 2. Технологічна схема одержання водного екстракту з вичавок очитку великого трави

Технологія одержання соку з очитку великого трави складається з таких стадій (рис. 1): підготовка сировини, ферментація сировини, подрібнення ЛРС, віджимання соку, охолодження, відстоювання, стабілізування, фільтрування, соку, підготовки тари та пакувальних матеріалів, маркування флаконів, фасування флаконів, упакування одержаного продукту у пачки.

Вичавки, одержані на стадії 3 (рис. 1), екстрагували водою очищеною за температури 96–98 °С протягом 15 хв (рис. 2). Одержаний екстракт охолоджували, відстоювали, з метою стабілізації після визначення окиснення додавали натрію хлорид у кількості 0,7%, перемішували. Знову кип'ятили упродовж 2 хв і фільтрували крізь картон фільтрувальний. Далі робили підготовку тари та упаковальних матеріалів, маркування, фасування флаконів, упакування флаконів у пачки.

Отже, у результаті експериментальних досліджень розроблено технологію і складено технологічні схеми комплексної переробки очитку великого трави з метою одержання соку та водного екстракту з вичавок після віджимання соку, а також досліджено показники їхньої якості.

Висновки

1. У результаті експериментальних досліджень розроблено технологію комплексної переробки очитку великого трави з метою одержання соку та водного екстракту з вичавок після віджимання соку, а також досліджено показники їхньої якості.

2. Із урахуванням низки технологічних факторів визначено параметри одержання водного екстракту з вичавок очитку великого трави: співвідношення сировина:екстрагент – 1:2, температура екстракції – 96–98 °С, тривалість екстракції – 15 хв. Як стабілізатор використовували натрію хлорид у кількості 0,7%.

3. Здійснено дослідження таких показників якості соку та екстракту очитку великого трави: опис, рН – $5,72 \pm 0,08$ та $4,87 \pm 0,04$ відповідно, втрата в масі під час висушування – $2,73 \pm 0,07$ та $2,54 \pm 0,10\%$ відповідно, ідентифікація, кількісне визначення суми танінів у перерахунку на пірогалол – $0,094 \pm 0,002$ та $0,095 \pm 0,002\%$ відповідно.

4. Розроблено технологічні схеми комплексної переробки очитку великого трави, за якими одержали сік та водний екстракт з вичавок після віджимання соку.

Список використаної літератури

1. Демешко О. В., Романова С. В., Ковальов В. В. та ін. Дослідження біологічно активних сполук листя катальпи бігнонієвидної (*Catalpa bignonioides* Walt.) // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 52–58. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.05>
2. Тржецинський С. Д., Мозуль В. І., Дьяченко А. Ю. та ін. Дослідження хімічного складу айстри верболоїстої (*Aster salignus* Willd.) // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 45–48. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/242>
3. Rosas-Burgos E. C., Burgos-Hernández A., Noguera-Artiaga L. et al. Antimicrobial activity of pomegranate peel extracts as affected by cultivar // J. Sci. Food Agriculture. – 2017. – V. 97, N 3. – P. 802–810. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7799> Epub 2016 Jun 9
4. Зубченко Т. М., Тихонов О. І., Скакун Н. М. Комплексна переробка плодів розторопші плямистої з розробкою нового способу очистки та виділення субстанції силібор // Вісн. фармації. – 2006. – № 3 (47). – С. 10–14.
5. Гарна С. В. Рациональне використання лікарської рослинної сировини / Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24 (5). – С. 306–311. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24%285%29_60
6. Akhila S., Vijayalakshmi N. G. Phytochemical studies on *Carica papaya* leaf juice // Inter. J. Pharmac. Sci. Res. – 2015. – Т. 6, № 2. – С. 880–883. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(2\).880-83](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(2).880-83)
7. Ferrazzano G. F. et al. In vitro antibacterial activity of pomegranate juice and peel extracts on cariogenic bacteria // BioMed Res. Inter. – 2017. – V. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2152749>
8. Yagi A., Ataka S. Putative prophylaxes updated of placenta extract and Aloe vera as biogenic stimulants // J. Gastroenterol. Hepatol. Res. – 2014. – V. 3, N 12. – P. 1367–1387. <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/966>
9. García-Pérez P., Lozano-Milo E., Landin M., Gallego P. P. From Ethnomedicine to Plant Biotechnology and Machine Learning: The Valorization of the Medicinal Plant *Bryophyllum* sp. // Pharmaceuticals. – 2020. – V. 13. – P. 444. <https://doi.org/10.3390/ph13120444>
10. Júlia M. Fernandes, Lorena M. Cunha, Eduardo Pereira Azevedo et al. *Kalanchoe laciniata* and *Bryophyllum pinnatum*: an updated review about ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology // Revista Brasileira de Farmacognosia. – 2019. – V. 29, Iss. 4. – P. 529–558. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.01.012>

11. Райкова С. В., Дурнова Н. А., Приходько В. В., Немоляева Е. К. Антимикробная активность экстрактов очитков (*Sedum maximum* (L.) Hoffm., *Sedum telephium* (L.)), полученных разными методами // Saratov J. Med. Sci. Res. – 2017. – V. 13, N 2. – P. 213–216.
12. Lin Z., Fang Y., Huang A. et al. Chemical constituents from *Sedum aizoon* and their hemostatic activity // Pharmac. Biol. – 2014. – V. 52, N 11. – P. 1429–1434. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.895019>
13. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості засобів». – 2015.

References

1. Demeshko O. V., Romanova S. V., Kovalyov V. V. et al. Doslidzhennya biolohichno aktyvnykh spolkulystya katal'py bihnoniyevidnoyi (*Catalpa bignonioides* Walt.) // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 2. – S. 52–58. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.05>
2. Trzhetsinsky S. D., Mozul V. I., Dyachenko A. Y. et al. Doslidzhennya himichnogo skladu *Aster salignus* Willd. // Farmats. zhur. – 2015. – № 2. – S. 45–48. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/242>
3. Rosas-Burgos E. C., Burgos-Hernández A., Noguera-Artiaga L. et al. Antimicrobial activity of pomegranate peel extracts as affected by cultivar // J. Sci. Food Agriculture. – 2017. – V. 97, N 3. – P. 802–810. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7799> Epub 2016 Jun 9
4. Zubchenko T. M., Tykhonov O. I., Skakun N. M. Kompleksna pererobka plodiv roztoropshi plyamystoyi z rozrobkoju novoho sposobu ochystky ta vydilennya substansiyi sylibor // Visn. farmatsiyi. – 2006. – № 3 (47). – S. 10–14.
5. Harna S. V. Ratsional'ne vykorystannya likars'koyi roslynnoyi syrovyny / Zb. nauk. prats' spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka. – 2015. – Vyp. 24 (5). – S. 306–311. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24%285%29_60
6. Akhila S., Vijayalakshmi N. G. Phytochemical studies on *Carica papaya* leaf juice // Inter. J. Pharmac. Sci. Res. – 2015. – T. 6, № 2. – C. 880–883. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(2\).880-83](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(2).880-83)
7. Ferrazzano G. F. et al. In vitro antibacterial activity of pomegranate juice and peel extracts on cariogenic bacteria // BioMed Res. Inter. – 2017. – V. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2152749>
8. Yagi A., Ataka S. Putative prophylaxes updated of placenta extract and *Aloe vera* as biogenic stimulants // J. Gastroenterol. Hepatol. Res. – 2014. – V. 3, N 12. – P. 1367–1387. <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/966>
9. García-Pérez P., Lozano-Milo E., Landin M., Gallego P. P. From Ethnomedicine to Plant Biotechnology and Machine Learning: The Valorization of the Medicinal Plant *Bryophyllum* sp. // Pharmaceuticals. – 2020. – V. 13. – P. 444. <https://doi.org/10.3390/ph13120444>
10. Júlia M. Fernandes, Lorena M. Cunha, Eduardo Pereira Azevedo et al. *Kalanchoe laciniata* and *Bryophyllum pinnatum*: an updated review about ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology // Revista Brasileira de Farmacognosia. – 2019. – V. 29, Iss. 4. – P. 529–558. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.01.012>
11. Raykova S. V., Durnova N. A., Prikhod'ko V. V., Nemolyayeva Ye. K. Antimikrobnaya aktivnost' ekstraktov ochitkov (*Sedum maximum* (L.) Hoffm., *Sedum telephium* (L.)), poluchennykh raznymi metodami // Saratov J. Med. Sci. Res. – 2017. – V. 13, N 2. – P. 213–216.
12. Lin Z., Fang Y., Huang A. et al. Chemical constituents from *Sedum aizoon* and their hemostatic activity // Pharmac. Biol. – 2014. – V. 52, N 11. – P. 1429–1434. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.895019>
13. Derzhavna farmakopeya Ukrayiny: v 3 t. / DP «Ukrayins'kyu naukovy farmakopeynyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrayins'kyu naukovy farmakopeynyy tsentr yakosti zasobiv». – 2015.

Надійшла до редакції 11 березня 2021 р.

Прийнято до друку 25 березня 2021 р.

О. І. Бурбан (<http://orcid.org/0000-0003-2876-1314>),
Л. І. Вишнеvsька (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),
Т. М. Зубченко (<http://orcid.org/0000-0001-7700-7559>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ БІОГЕННОГО СТИМУЛЯТОРА З ТРАВИ ТА ВИЧАВОК ОЧИТКУ
ВЕЛИКОГО (*SEDUM MAXIMUM* L.)

Ключові слова: очиток великий, біогенний стимулятор, раціональна технологія, сік, екстракт, вичавки
А Н О Т А Ц І Я

Одним із напрямів раціонального використання сировинних ресурсів, підвищення ефективності використання лікарської рослинної сировини і зниження собівартості лікарських засобів є технологія її комплексної переробки, що дає змогу з одного рослинного об'єкта одержувати декілька фармакологічно активних субстанцій, також і за рахунок використання рослинних відходів.

Відомості про потужну біологічну активність очитка великого та недостатня його вивченість спонукали нас до виконання експериментальних досліджень щодо одержання субстанцій на його основі.

Метою роботи є дослідження щодо одержання екстракту з вичавок очитку великого трави на основі її комплексної переробки та дослідження показників його якості.

Під час проведення досліджень використовували бібліосемантичні, фармакотерапевтичні, фізико-хімічні та статистичні методи дослідження.

З урахуванням низки технологічних факторів визначено параметри одержання екстракту з вичавок очитку великого трави, здійснено дослідження показників якості соку і екстракту очитку великого трави: опис, рН, сухий залишок, ідентифікація, кількісний вміст суми танінів у перерахунку на пірогалол. З урахуванням фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей інгредієнтів розроблено технологічні схеми одержання свіжого соку з очитку великого трави і екстракту з його вичавок та встановлено контрольні параметри процесу їх виготовлення.

Встановлені параметри одержання екстракту з вичавок очитку великого трави: співвідношення сировина:екстрагент – 1:2, температура екстракції – 96–98 °С, тривалість екстракції – 15 хв. Як стабілізатор використовували натрію хлорид у кількості 0,7%. Виконано дослідження таких показників якості соку та екстракту очитку великого трави: опис, рН – $5,72 \pm 0,08$ та $4,87 \pm 0,04$ відповідно, сухий залишок – $2,73 \pm 0,07$ та $2,54 \pm 0,10\%$ відповідно, ідентифікація, кількісне визначення суми танінів у перерахунку на пірогалол – $0,094 \pm 0,002$ та $0,095 \pm 0,002\%$ відповідно. Розроблено технологію та складено технологічні схеми комплексної переробки очитку великого трави, за якою одержали сік та водний екстракт із вичавок після віджимання соку.

О. І. Бурбан (<http://orcid.org/0000-0003-2876-1314>),

Л. І. Вишнева (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),

Т. Н. Зубченко (<http://orcid.org/0000-0001-7700-7559>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ БИОГЕННОГО СТИМУЛЯТОРА ИЗ ТРАВЫ И ВЫЖИМОК ОЧИТКА БОЛЬШОГО (*SEDUM MAXIMUM L.*)

Ключевые слова: очиток большой, биогенный стимулятор, рациональная технология, сок, экстракт, выжимки

АННОТАЦИЯ

Одним из направлений рационального использования сырьевых ресурсов, повышения эффективности использования лекарственного растительного сырья и снижения себестоимости лекарственных средств является технология комплексной переработки лекарственного растительного сырья, что позволяет из одного растительного объекта получать несколько фармакологически активных субстанций, в том числе и за счет использования растительных отходов.

Сведения о мощной биологической активностью очитка большого и недостаточная его изученность побудили нас к проведению экспериментальных исследований по получению субстанций на его основе.

Целью работы является исследование по получению экстракта из выжимок очитка большого травы на основе ее комплексной переработки.

При проведении исследований использовали библиосемантические, фармакотехнологические, физико-химические, статистические методы.

С учетом ряда технологических факторов определены параметры получения экстракта из выжимок очитка большого травы, проведено исследование показателей качества сока и экстракта очитка большого травы: описание, рН, сухой остаток, идентификация, количественное содержание суммы танинов в пересчете на пирагалол. С учетом физико-химических и фармакотехнологических свойств ингредиентов разработаны технологические схемы получения свежего сока из очитка большого травы и экстракта из его выжимок и установлены контрольные параметры процесса их изготовления.

Установленные параметры получения экстракта из выжимок очитка большого травы: соотношение сырье:экстрагент – 1: 2, температура экстракции – 96–98 °С, продолжительность экстракции – 15 мин. С целью стабилизации к экстракту добавляли натрия хлорид в количестве 0,7%. Проведено исследование таких показателей качества сока и экстракта очитка большого травы: описание, рН – $5,72 \pm 0,08$ и $4,87 \pm 0,04$ соответственно, сухой остаток – $2,73 \pm 0,07$ и $2,54 \pm 0,10\%$ соответственно, идентификация, количественное определение танинов в пересчете на пирагалол – $0,094 \pm 0,002$ и $0,095 \pm 0,002\%$ соответственно. Разработана технология и составлены технологические схемы комплексной переработки очитка большого травы, по которой получили сок и водный экстракт из выжимок после отжима сока.

K. I. Burban (<http://orcid.org/0000-0003-2876-1314>),
L. I. Vyshnevska (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),
T. M. Zubchenko (<http://orcid.org/0000-0001-7700-7559>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF BIOGENIC STIMULATOR FROM GRASS AND MARC OF *SEDUM MAXIMUM*

Key words: *Sedum maximum*, biogenic stimulant, rational technology, juice, extract, marc

A B S T R A C T

One of the areas of rational use of raw materials, increasing the efficiency of medicinal plant raw materials and reducing the cost of medicines is the technology of its complex processing, which allows to obtain several pharmacologically active substances from one plant, also through the use of plant waste.

Information about the potent biological activity of *Sedum maximum* and its insufficient study prompted us to conduct experimental studies to obtain substances based on it.

The aim of the work is to study the production of an extract from marc of *Sedum maximum* grass on the basis of its complex processing and to study its quality indicators.

Materials and methods of the research – biblio semantic, pharmacotherapeutic, physicochemical and statistical research methods were used during the research.

Taking into account a number of technological factors, the parameters of obtaining extract from marc of *Sedum maximum* grass were determined, the quality of juice and *Sedum maximum* grass extract was studied: description, pH, dry residue, identification, quantitative content of tannins in terms of pyrogallol. Taking into account the physicochemical and pharmacotechnological properties of the ingredients, technological schemes for obtaining fresh juice from *Sedum maximum* grass and extract from its marc have been developed and control parameters of the process of their production have been established.

Taking into account a number of technological factors, the parameters of obtaining the extract from marc of *Sedum maximum* grass were determined: raw material:extractant ratio – 1:2, extraction temperature – 96–98 °C, extraction duration – 15 min. As a stabilizer used sodium chloride in the amount of 0.7%. The study of the following quality indicators of juice and extract of *Sedum maximum* grass were done and following results obtained: description, pH – 5.72 ± 0.08 and 4.87 ± 0.04 , respectively, dry residue – 2.73 ± 0.07 and $2.54 \pm 0.10\%$, respectively, identification, quantification of the amount of tannins in terms of pyrogallol – 0.094 ± 0.002 and $0.095 \pm 0.002\%$, respectively. The technology was developed and technological schemes of complex processing of *Sedum maximum* grass were drawn up, according to which juice and aqueous extract from marc were obtained after squeezing the juice.

*Електронна адреса для листування з авторами: liliiavyshnevska@gmail.com
(Вишнеvsька Л. І.)*

О. В. ГРЕЧАНА ¹ ([http:// orcid.org\ 0000-0002-1756-6372](http://orcid.org/0000-0002-1756-6372)), канд. фарм. наук, доцент,
А. Г. СЕРБІН ² ([http:// orcid.org\ 0000-0002-6247-7520](http://orcid.org/0000-0002-6247-7520)), д-р фарм. наук, проф.

¹ *Запорізький державний медичний університет*

² *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

ІНТРОДУКЦІЯ СОРТІВ ЛЮЦЕРНИ І ЇХНІ ФЛАВОНОЇДИ

Ключові слова: сорт, люцерна, флавоноїди

O. V. GRECHANA ¹ ([http:// orcid.org\ 0000-0002-1756-6372](http://orcid.org/0000-0002-1756-6372)),

A. G. SERBIN ² ([http:// orcid.org\ 0000-0002-6247-7520](http://orcid.org/0000-0002-6247-7520))

¹ *Zaporizhzhia State Medical University*

² *National Pharmacy University, Kharkiv*

THE INTRODUCTION OF ALFALFA VARIETIES AND THEIR FLAVONOIDS

Key words: variety, alfalfa, flavonoids

Широке розповсюдження відомостей щодо вивчення нових сполук із певним впливом на організм людини стартувало на початку 19 сторіччя, коли кора дуба стала джерелом виділення кристалічної речовини кверцетину вченим Шевроле, а через півсторіччя встановлено глікозидну природу цієї речовини, відкривши її аглікон. Початок двадцятого сторіччя приніс відомості щодо зміцнення стінки судин сумою флавоноїдів лимонної цедри, виявляючи Р-вітамінну активність [1].

Населенням країн із високим рівнем життя сьогодні щоденно вживається від 23 мг до 1–2 г флавоноїдів з їжею [2].

У зв'язку з широким спектром фармакодинаміки та низькою токсичністю препарати флавоноїдів як потужних антиоксидантів, імуномодуляторів та протизапальних фармакологічно активних сполук привертають увагу дослідників-фітохіміків [2, 3].

І сьогодні, при пандемії COVID-19, є відомості про сприятливий терапевтичний ефект в динаміці лікування у разі одночасного прийому препаратів протоколу надання лікування понад 85% китайськими хворими, інфікованими SARS-CoV-2, з традиційними представниками китайської медицини (дієтичні добавки рослинного походження, окремі виділені природні сполуки) [4]. І флавоноїди, і кумарини, як біосинтетично пов'язані сполуки, є предметом особливої зацікавленості вчених як інгібітори дії вірусних протеаз різних типів коронавірусів: експериментальними дослідженнями доведено інгібувальний вплив флавоноїдів на 3С-подібну (3CL^{pro}) та папаїноподібну протеази (PL^{pro}) – учасників процесу протеолізу, важливих для інфікування та репродукції SARS-CoV-2 [5–8].

Сучасними методами дослідження з'ясовано і доведено шлях біологічного утворення сполук флавоноїдної природи як продуктів вторинного біосинтезу у рослинній клітині з ідентифікацією всього набору продуктів і стадій перетворень (рис. 1) [9, 10]. Структура молекули флавоноїдів характеризується наявністю двох ароматичних циклів із різними варіаціями замісників (гідроксильних груп, залишків цукрів та органічних кислот тощо), підкреслюючи біогенетичну спорідненість рослинних флавоноїдів, структурно-біохімічну подібність (єдиний клас вторинних рослинних метаболітів з єдиним метаболічним походженням).

Доказом цього твердження (рис. 2) слугує те, що всі рослинні флавоноїди мають єдиного попередника – шикімову кислоту з вторинним перетворенням амінокислоти L-фенілаланіну (шикіматний шлях походження першого бензольного кільця) та ацетатний шлях походження другого (конденсація трьох ацетатних залишків – найпростіших продуктів вуглеводневого обміну) [11].

© О. В. Гречана, А. Г. Сербін, 2021

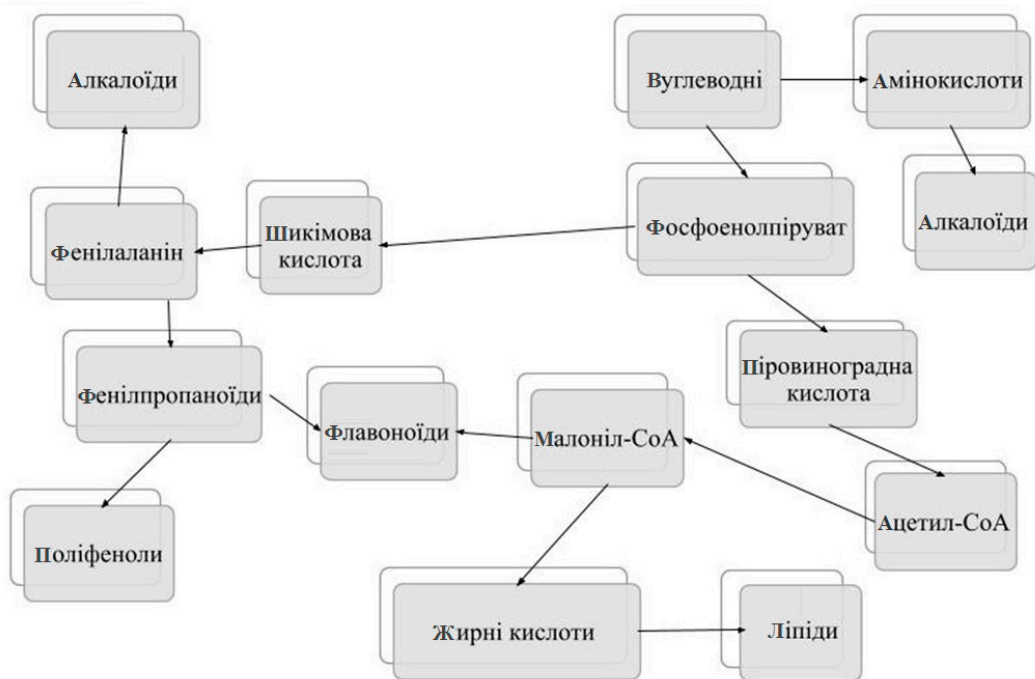


Рис. 1. Схема утворення флавоноїдів (шикіматний шлях)

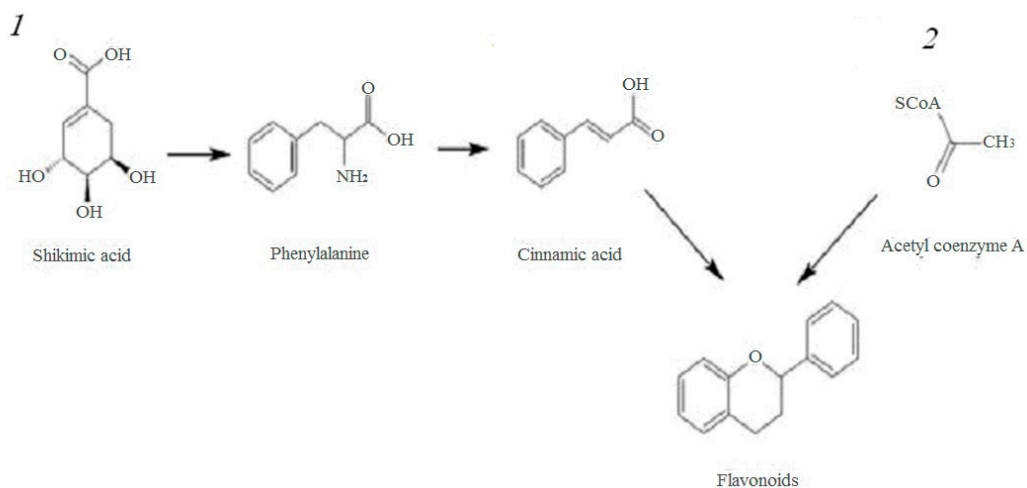


Рис. 2. Утворення флавоноїдів:
1 – шикіматний шлях; 2 – ацетатний шлях

Хоризмова кислота – наступний проміжний продукт – результат усіх цих реакцій, попередник або L-триптофану (прекурсор усіх індольних сполук), або L-фенілаланіну – для всіх подальших реакцій синтезу рослинних флавоноїдів. Всі подальші реакції пов'язані з перетворенням єдиного попередника – амінокислоти L-фенілаланіну з утворенням транскоричної і п-кумарової кислот – найпростіших фенольних сполук, бази для синтезу багатьох класів фенолів: у разі вкорочення бічного ланцюга утворюються ацетофенони, фенілоцтові та фенілкарбоніві кислоти; відновлення бічного ланцюга і полімеризація призводять до появи полімерного фенолу лігніну; приєднання додаткової гідроксильної групи призводить до спонтанної циклізації та утворення кумаринів [12, 13].

Нами за мету ставилося проведення хемотаксономічного аналізу 20 сортів люцерни посівної різних місць походження у інтродукції на Півдні України, для чого ми аналізували наявність та вміст класу флавоноїдів, генетично пов'язаних із розвитком та накопиченням похідних бензо- α -пірону.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами для проведення польових та лабораторних дослідів ми обрали 20 сортів люцерни посівної (*Medicago sativa* L.), колекційний необроблений насінневий матеріал, наданий нам Інститутом кормів та сільського господарства Поділля НААН (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Об'єкти хемотаксономічного дослідження за національним каталогом та країнами походження

№ з/п	Назва сорту	Номер національного каталогу	Країна походження
1	Комерційна 2-52-75	UJ0700195	Великобританія
2	Севані-1	UJ0700189	Росія
3	Kisvardai	UJ0700190	Угорщина
4	Vertibenda	UJ0700390	Німеччина
5	Mega	UJ0700365	Швеція
6	JJ Paso	UJ0700364	Аргентина
7	Перувіанська опушена	UJ0700414	Перу
8	Boreale	UJ0700406	Франція
9	Saladina sintetica la Banda	UJ0700354	Аргентина
10	Ферганська 700	UJ0700380	Узбекистан
11	Вахшська 233	UJ0700379	Таджикистан
12	Красноводопадська #8	UJ0700329	Казахстан
13	Nizona	UJ0700368	Куба
14	WL 508	UJ0700397	США
15	Moremmona	UJ0700344	Італія
16	Liguen	UJ0700429	Чілі
17	Tanhuato	UJ0700339	Мексика
18	Месопотамська	UJ0700428	Ірак
19	Монгольська строкатогібридна	UJ0700188	Монголія
20	Синюха	UJ0700134	Україна

Дослідження проводили у 2015–2019 рр. Обліки основних ознак та фенологічні спостереження розвитку рослин здійснювали згідно з методиками польових і лабораторних досліджень [14].

Вирощування виконували на території південної частини лівобережної України (село Приморське, Василівський район, Запорізька область, 47°37'28" п. ш., 35°17'39" с. д.) на межі лісостепової та степової зон. Грунт – середньосуглинистий, малогумусний, розпилений чорнозем. Агротехніка дослідів загальноприйнята для зони Степу. Посів робили в оптимально ранні строки (30 квітня). Розміщення ділянок без повторень. Спосіб сівби – рядковий міжрядям 70 см. Ділянка – 4 рядки завдовжки 5 м, площею 14 м². Норма висіву становила 0,5 г/м². Впродовж вегетації здійснювали фенологічні спостереження за розвитком рослин.

Сировину для аналізу (траву люцерни) заготовляли, зрізаючи рослини у стадії цвітіння, висушуючи у тіні, під наметом, періодично перегортаючи.

Вихідні розчини для визначення флавоноїдів одержували шляхом кип'ятіння наважки подрібненої сировини (1 г) із 25 мл етанолу (70% (об/об)) упродовж 1 год зі зворотним холодильником на водяній бані; після охолодження екстракт фільтрували і доводили об'єм розчину до 25 мл тим самим етанолом; відбирали 5 мл одержаного розчину у мірну колбу ємністю 100 мл і доводили до позначки фазою А.

Ідентифікацію та кількісне визначення флавоноїдів у етанольному витязі з сортів люцерни здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на рідинному хроматографі Shimadzu LC-20 Prominence (Shimadzu, Японія) у модульній системі за таких умов хроматографування: колонка Phenomenex Luna C18(2) із температурою колонки 35 °С; довжина хвилі детектування – від 270 нм до 520 нм; режим розділення – градієнтний із постійною швидкістю потоку рухомої фази 1 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл.

Порівнюючи час утримування піків флавоноїдів на хроматограмах досліджуваних зразків із часом утримування відповідних стандартних зразків представників цього класу сполук на хроматограмі розчину порівняння, визначали якісний склад флавоноїдів у етанольному витязі з подрібнених субстратів сортів люцерни [15, 16].

Кількісний вміст флавоноїдів розраховували за значеннями висоти піків досліджуваних флавоноїдів на відповідних хроматограмах. Вміст речовини (X , %) у сировині у разі екстрагування вказаним екстрагентом за даних умов для рідкого або сухого екстракту визначали, використовуючи формулу:

$$X = \frac{A_{pr} \times m_{st} \times V_{pr} \times P \times 100}{A_{st} \times V_{st} \times m_{pr} \times 100},$$

де X – вміст речовини, %;

A_{pr} – площа піка речовини на хроматограмі досліджуваного розчину;

m_{st} – маса стандартного зразка речовини в стандартному розчині, мг;

V_{pr} – розведення досліджуваного розчину (об'єм використовуваного екстрагента), мл;

P – активність стандарту, %

A_{st} – площа піка речовини на хроматограмі стандартного розчину;

V_{st} – розведення стандартного розчину, мл;

m_{pr} – маса препарату (сировини), мг.

Статистичне оброблення одержаних результатів виконували відповідно до вимог ДФУ 2.0, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Office Exel 7.0 [17].

Результати дослідження та обговорення

Етанольний витяг із подрібненої сировини сортів люцерни посівної є однорідною рідиною, жовтувато-зеленого кольору, з характерним запахом. Його одержували за відповідною технологією, використовуючи 70%-й етанол (об/об) як екстрагент.

Лютеолін 7-О-бета-D-глюкозид або цинарозид (рис. 3) – моносахарид, глікозилоксифлавоон, в якому флавоон 7-О-бета-глюкозилтрансфераза додає глюкозу до лютеоліну, і в результаті отримується лютеолін заміщений бета-D-глюкопіранозиловим фрагментом у положенні 7 за допомогою глікозидного зв'язку. Цій структурі належить роль антиоксиданта та рослинного метаболіту.

Цинарозид виявляє біологічну активність щодо грамнегативних бактерій, проявляє антимутагенну активність, пригнічує утворення біоплівки синьогнійної палички та золотистого стафілококу. Крім того, підтверджено його антиоксидантну та антирадикальну активність.

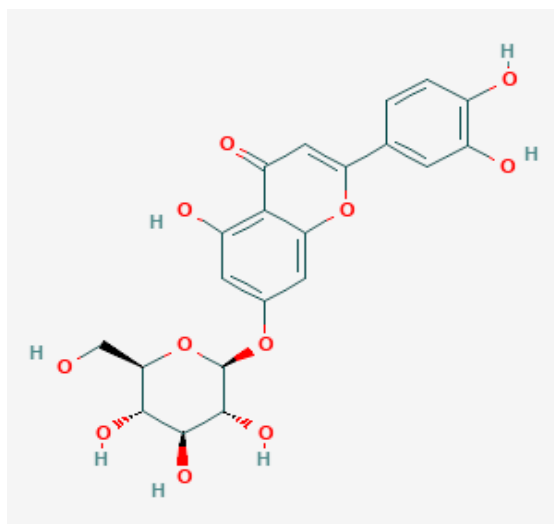


Рис. 3. Структурна формула лютеолін-7-глюкозиду

Т а б л и ц я 2

Вміст флавоноїдів у сировині сортів *Medicago sativa* L. (надземна частина), %

Сорт	Лютеолін-7-глюкозид	Рутин	Кислота корична
Комерційна 2-52-75	0,048506972	0,001995726	0,011309429
Севані-1	0,007752986	0,000712616	0,006644186
Kisvardai	0,013157005	0,004258981	0,015001372
Vertibenda	0,019785154	0,001121675	0,01528252
Mega	0,012743197	0,003230554	0,009288922
JJ Paso	0,018277416	0,00182494	0,012721767
Перувіанська опушена	0,012816436	0,001332206	0,005812986
Boreale	0,006683049	0,00101704	0,004738462
Saladina sintetica la Banda	0,032440956	0,003996929	0,017250629
Ферганська 700	0,004003573	0,000770835	0,00396366
Вахшська 233	0,131954296	0,002728351	0,021497757
Красноводопадська #8	0,0404323	0,007503827	0,017081061
Nizona	0,014125711	0,004547667	0,012096417
WL 508	0,027301922	0,050920000	0,012019814
Moremmona	0,015587273	0,001248846	0,011590794
Liguen	0,012872039	0,001077727	0,010604326
Tanhuato	0,012883961	0,019731696	0,024405503
Месопотамська	0,032729645	0,003649293	0,00522997
Монгольська строкатогібридна	0,026635922	0,001615873	0,01211601
Синюха	0,016967545	0,001505031	—

Серед сортів люцерни звертає на себе увагу безумовне лідування за вмістом лютеолін-7-глюкозиду таджицького сорту Вахшська 233 (1,31954 мг/г), далі з великим відривом від лідера йдуть сорт Комерційна 2-52-75 британського походження та казахський сорт Красноводопадська (табл. 2, рис. 4). Найменшу кількість знайдено у сорті Ферганська 700 узбецької селекції.

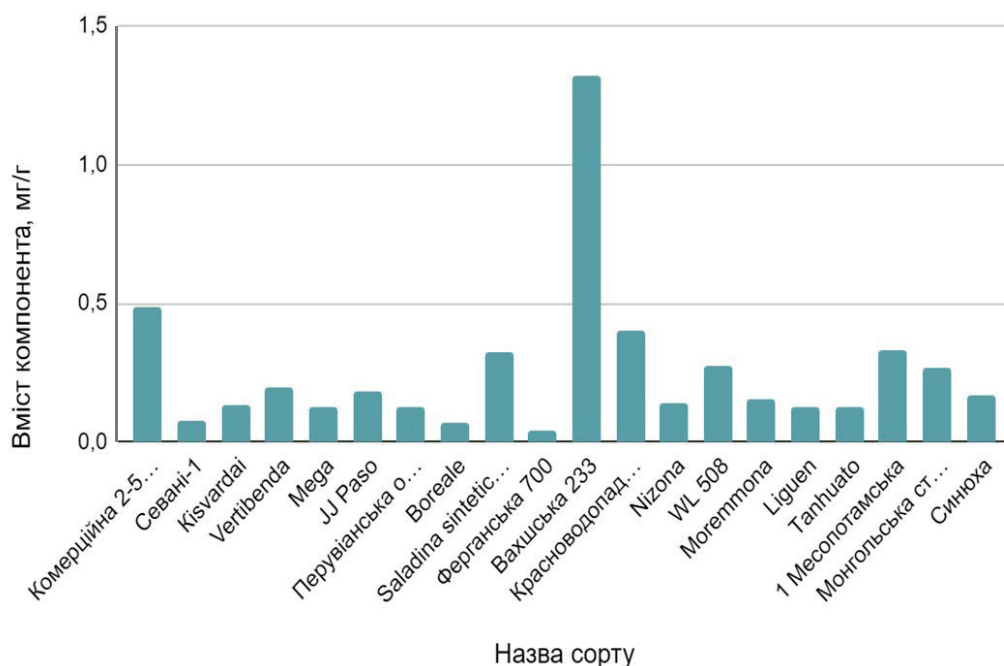


Рис. 4. Вміст лютеолін-7-глюкозиду у сировині сортів люцерни (мг/г)

Цинарозид у сорті української селекції Синюха містився у середніх кількостях, що є обнадійливим у майбутньому застосуванні його як джерела отримання лютеолін-7-глюкозиду для медичного застосування.

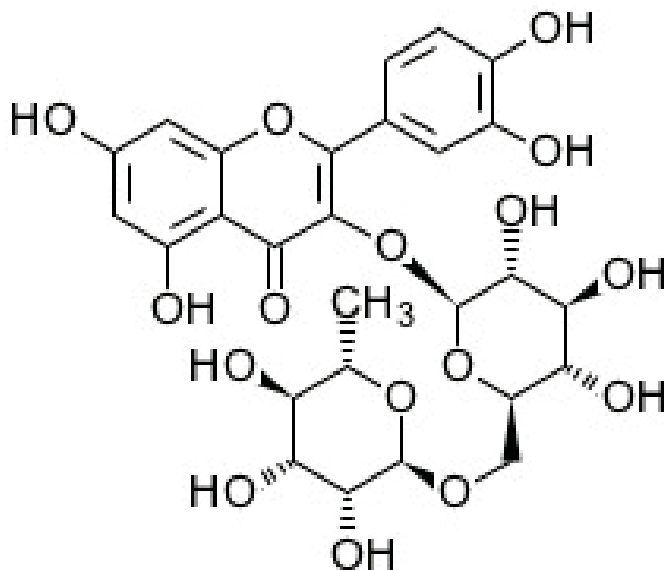


Рис. 5. Структурна формула кверцетин 3-рутозиду (рутину)

Рутин (кверцетин 3-рутозид) глікозид флавоноїду кверцетину (рис. 5) зменшує рівень прозапальних цитокінів, поліпшує активність антиоксидантних ферментів, активує мітоген-активованій каскад протеїнкінази, знижує регуляцію експресії мРНК PD-зв'язаних і проапоптотичних генів, регуляцію транспорту іонів та антиапто-

тичних генів, відновлює активність ферментів мітохондріального комплексу. У порівнянні сортів люцерни на вміст рутину можна відзначити американський сорт WL 508 (0,50920 мг/г). Трохи нижчий вміст цього дуже цінного флавоноїда виявлено у сорті Tanhuato мексиканського походження; сорт Красноводопадська № 8 казахської селекції завершує трійцю лідерів-накопичувачів рутину (табл. 2, рис. 6). У найменшій кількості знайдено рутину у сортах Севані-1 та Ферганська 700 російської та узбецької селекції відповідно.

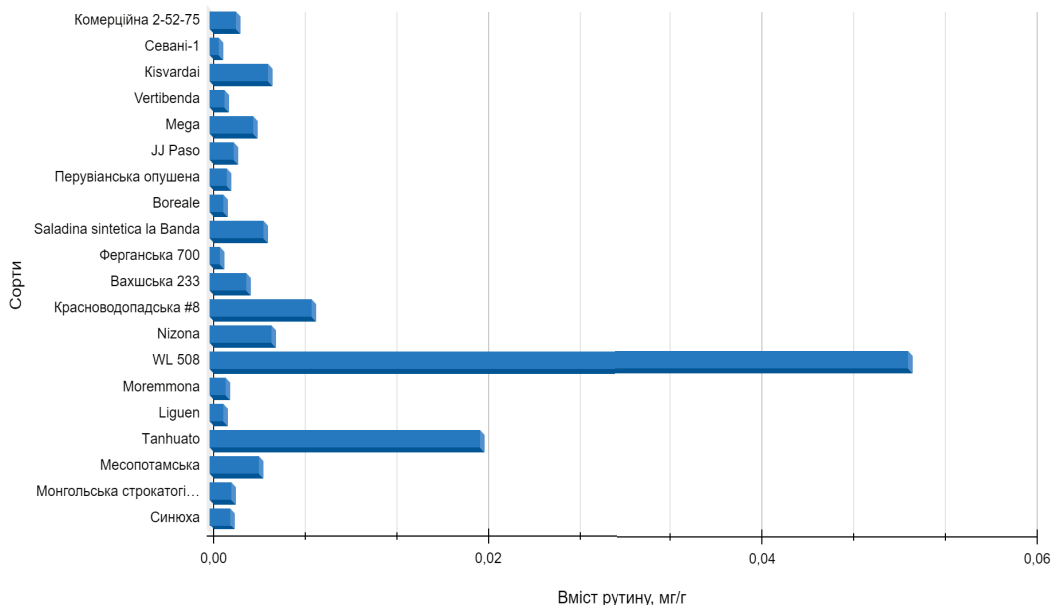


Рис. 6. Вміст рутину у сировині сортів люцерни (мг/г)

Рівень вмісту рутину у сорті Синюха вітчизняного походження також надає сподівань щодо додаткового джерела флавоноїду рутину у медичній практиці.

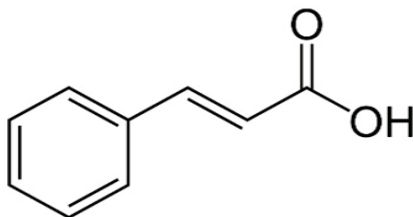


Рис. 7. Структурна формула кислоти коричної

Корична кислота (рис. 7, 8) класифікується як ненасичена карбонова кислота і є центральним проміжним продуктом у біосинтезі безлічі природних продуктів, включаючи лігноли, флавоноїди, ізофлавоноїди, кумарини, аурони, стильбени, катехін та фенілпропаноїди. Утворюється ця сполука організмів рослинного цїрства за рахунок дії ферменту фенілаланін аміак-ліази на фенілаланін. Є відомості щодо впливу кислоти коричної на пухлинні процеси, *Mycobacterium tuberculosis* і *Mycobacterium bovis*, *Plasmodium falciparum*, грибки, мікроби; сполука також є антиоксидантом або може надавати вплив на зміну фізико-хімічних властивостей (проникність, розчинність) сполук або їх фармакофорів.

ID# : 1
 Retention Time : 30.766
 Compound Name : korichnaya
 Spectrum Operation : None

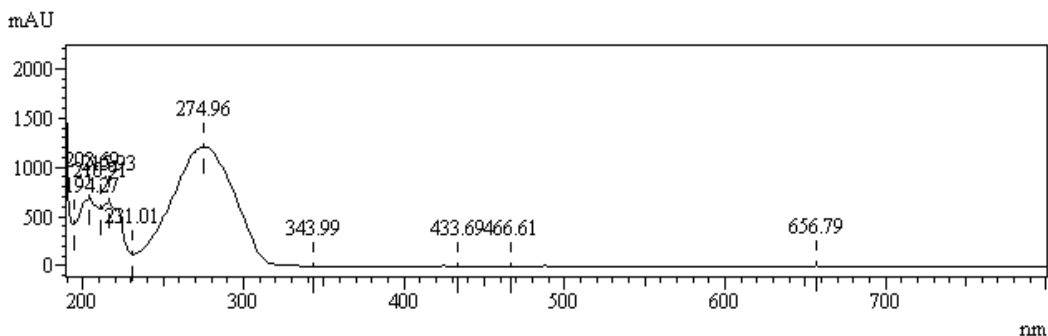


Рис. 8. Електронний спектр поглинання розчину порівняння – кислоти коричної

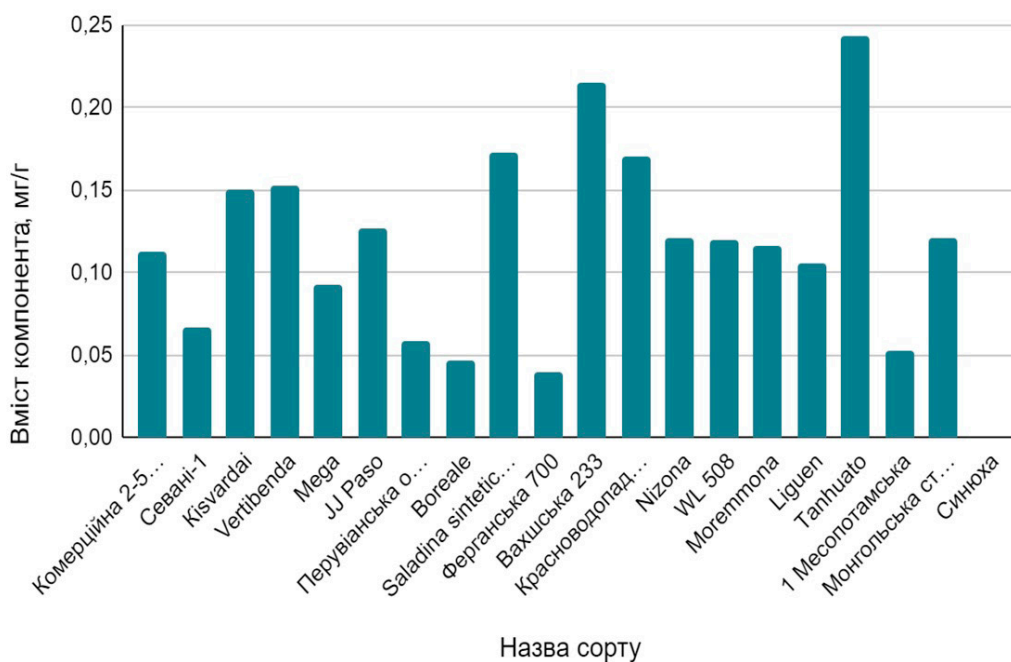


Рис. 9. Вміст коричної кислоти у сировині сортів люцерни (мг/г)

За даними табл. 2 та діаграми, що наведена на рис. 9, стан накопичення коричної кислоти також має певні коливання, де з невеликим відривом лідує сорт Tanhuato мексиканської селекції (0,24406 мг/г), поступається йому за кількістю цієї речовини таджицький сорт Вахшська 233.

Український сорт Синюха виявився вільним від цієї сполуки.

Наявність і вміст сполук в одержаних екстрактах сортів люцерни варіює у достатньо широких межах в однакових умовах посіву, обробки, вирощування. Сорт таджицької селекції Вахшська 233 лідує за вмістом лютеолін-7-глюкозиду. На рутин максимально багатий американський сорт WL 508 (0,50920 мг/г). А коричну кислоту виявлено у максимальній кількості у сорті з Мексики Tanhuato (0,24406 мг/г), і зовсім відсутній цей компонент в сорті української селекції Синюха.

Висновок

Виконано польові спостереження та дослідження щодо вмісту та накопичення різними колекційними сортами люцерни посівної сполук, характерних для представників рослинного царства, з певним впливом на фізіологічні та біохімічні процеси. Інтродуковані рослини різних місць походження виявляли різну здатність до засвоєння природних ресурсів, наслідком чого є різні рівні продуктів вторинного синтезу: рівень рутину становив від 0,000712616% до 0,050920000%. Кількість лютеолін-7-глюкозиду була у межах від 0,004003573% до 0,131954296%. Ненасичена карбонова кислота коричнева була нами ідентифікована та кількісно вирахована у проміжку 0,021497757–0,021497757%.

Таким чином, результати підтверджують можливість одержання фармакологічно важливих сполук з інтродукованих сільськогосподарських культур.

Висловлюємо глибоку вдячність директору Інституту Корнійчуку Олександрю Васильовичу, кандидату сільськогосподарських наук, Бугайову Василю Дмитровичу, старшому науковому співробітнику, завідувачу відділу селекції кормових культур, кандидату сільськогосподарських наук за надану нагоду використання колекційного насінневого матеріалу інституту у наших дослідницьких цілях.

Список використаної літератури

1. *Enogieru A. B., Haylett W., Hiss D. C. et al.* Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2018. – P. 62410–62417. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>
2. *Wiciński M., Gębalski J., Mazurek E. et al.* Influence of Polyphenol Compounds on Human Gastrointestinal Tract Microbiota // *Nutrients*. – 2020. – N 12 (2). – P. 350. <https://doi.org/10.3390/nu12020350>
3. *Куркин В. А., Куркина А. В., Авдеева Е. В.* Флавоноиды как биологические активные соединения лекарственных растений // *Фундамент. иссл.* – 2013. – № 11. – С. 1897–1901. Режим доступа: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33478>
4. *Yang Y., Islam M. S., Wang J. et al.* Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a Review and perspective // *Int. J. Biol. Sci.* – 2020. – N 16 (10). – P. 1708–1717. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>
5. *Jo S., Kim H., Kim S. et al.* Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2019. – N 94 (6). – P. 2023–2030. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13604>
6. *Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S.* Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study // *Preprints*. – 2020. Access mode: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0226/v1>
7. *Lalani S., Poh C. L.* Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71(EV-A71) // *Viruses*. – 2020. – N 12 (2). – P. 184. <https://doi.org/10.3390/v12020184>
8. *Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K.* Flavonoids: promising natural compounds against viral infections // *Arch. Virol.* – 2017. – N 162. – P. 2539–2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>
9. *Смірнов О., Косик О.* Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції. // *Вісн. Львівського ун-ту. Серія Біол.* – 2011. – № 56. – С. 3–11. Режим доступу: <http://prima.lnu.edu.ua/faculty/biologh/wis/56/0/1/1.pdf>
10. *Тржеціньський С. Д., Мозуль В. І., Дьяченко А. Ю., Власенко І. О.* Дослідження хімічного складу айстри верболистої (*Aster salignus* Willd.) // *Фармац. журн.* – 2015. – № 2. – С. 45–48.
11. *Andersen O. M., Markham K. R.* Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. – CRC Press, 2005. – 1212 p.
12. *Havsteen B. H.* The biochemistry and medical significance of flavonoids // *Pharmac Ther.* – 2002. – N 962–963. – P. 167–202. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00298-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00298-x)
13. *Nabavi S. M., Šamec D., Tomczyk M. et al.* Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering // *Biotechnol. Advanc.* – 2020. – N 38. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>
14. *Grechana O. V., Serbin A. G., Bugayov V. D. et al.* Introduction of alfalfa in the Southern Ukraine // *Ukr. J. Ecol.* – 2018. – N 1 (8). – P. 503–508. https://doi.org/10.15421/2018_242
15. *Žemlička L., Fodran P., Lukeš V. et al.* Physicochemical and biological properties of luteolin-7-O-β-D-glucoside (cynaroside) isolated from *Anthriscus sylvestris* (L.) Hoffm. // *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly*. – 2014. – V. 145. – P. 1307–1318. <https://doi.org/10.1007/s00706-014-1228-3>

16. Golembiovskaya O. I. Simultaneous determination of flavonoids and phenolic acids in different parts of *Prunella vulgaris* L. by high-performance liquid chromatography with photodiode array detection // J. Pharmacog. Phytochem. – 2014. – N 29 (1). – P. 1248–1255. Access mode: https://www.academia.edu/7666537/Simultaneous_Determination_of_Flavonoids_and_Phenolic_Acids_in_Different_Parts_of_Prunella_Vulgaris_L_by_HPLC_DAD

17. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

References

1. Enogieru A. B., Haylett W., Hiss D. C. et al. Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – P. 62410–62417. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>

2. Wiciński M., Gębalski J., Mazurek E. et al. Influence of Polyphenol Compounds on Human Gastrointestinal Tract Microbiota // Nutrients. – 2020. – N 12 (2). – P. 350. <https://doi.org/10.3390/nu12020350>

3. Kurkin V. A., Kurkina A. V., Avdeeva E. V. Flavonoids as a biologically active compounds of medicinal plants // Fundament. issl. – 2013. – № 11. – S. 1897–1901. – Rezhym dostupa: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33478>

4. Yang Y., Islam M. S., Wang J. et al. Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a Review and perspective // Int. J. Biol. Sci. – 2020. – N 16 (10). – P. 1708–1717. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>

5. Jo S., Kim H., Kim S. et al. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors // Chem. Biol. Drug Des. – 2019. – N 94 (6). – P. 2023–2030. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13604>

6. Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study // Preprints. – 2020. Access mode: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0226/v1>

7. Lalani S., Poh C. L. Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71(EV-A71) // Viruses. – 2020. – N 12 (2). – P. 184. <https://doi.org/10.3390/v12020184>

8. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections // Arch. Virol. – 2017. – N 162. – P. 2539–2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>

9. Smirnov O., Kosyk O. Flavonoids rutin and quercetin. Biosynthesis, structure, functions // Visn. Lvivskogo un-tu. Seriya Biol. – 2011. – № 56. – S. 3–11. – Rezhym dostupu: <http://prima.lnu.edu.ua/faculty/biologh/wis/56/0/1/1.pdf>

10. Tpzhetsynskiyi S. D., Mozul V. I., Diachenko A. Yu., Vlasenko I. O. The Study of the Verbena (*Aster salignus* Willd.) Chemical Composition // Farmats. Zhurn. – 2015. – № 2. – S. 45–48.

11. Andersen O. M., Markham K. R. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. – CRC Press, 2005. – 1212 p.

12. Havsteen B. H. The biochemistry and medical significance of flavonoids // Pharmac Ther. – 2002. – N 962–963. – P. 167–202. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00298-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00298-x)

13. Nabavi S. M., Šamec D., Tomczyk M. et al. Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering // Biotechnol. Advances. – 2020. – N 38. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>

14. Grechana O. V., Serbin A. G., Bugayov V. D. et al. Introduction of alfalfa in the Southern Ukraine // Ukr. J. Ecol. – 2018. – N 1 (8). – P. 503–508. https://doi.org/10.15421/2018_242

15. Žemlička L., Fodran P., Lukeš V. et al. Physicochemical and biological properties of luteolin-7-O-β-D-glucoside (cynaroside) isolated from *Anthriscus sylvestris* (L.) Hoffm. // Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly. – 2014. – V. 145. – P. 1307–1318. <https://doi.org/10.1007/s00706-014-1228-3>

16. Golembiovskaya O. I. Simultaneous determination of flavonoids and phenolic acids in different parts of *Prunella vulgaris* L. by high-performance liquid chromatography with photodiode array detection // J. Pharmacog. Phytochem. – 2014. – N 29 (1). – P. 1248–1255. Access mode: https://www.academia.edu/7666537/Simultaneous_Determination_of_Flavonoids_and_Phenolic_Acids_in_Different_Parts_of_Prunella_Vulgaris_L_by_HPLC_DAD

17. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2 вид. – Харків: ДП підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

Надійшла до редакції 05 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 09 березня 2021 р.

О. В. Гречана ¹ ([http:// orcid.org\ 0000-0002-1756-6372](http://orcid.org/0000-0002-1756-6372)),
А. Г. Сербін ² ([http:// orcid.org\ 0000-0002-6247-7520](http://orcid.org/0000-0002-6247-7520))

¹ Запорізький державний медичний університет

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків
ИНТРОДУКЦИЯ СОРТОВ ЛЮЦЕРНЫ И ИХ ФЛАВОНОИДЫ

Ключові слова: сорт, люцерна, флавоноїди

А Н О Т А Ц І Я

Флавоноїди від часу відкриття привертали увагу вчених-фітохіміків. Сьогодні, при пандемії COVID-19, є відомості про сприятливий терапевтичний ефект в динаміці лікування у разі одночасного прийому препаратів протоколу надання лікування понад 85% китайськими хворими, інфікованими SARS-CoV-2, з традиційними представниками китайської медицини (дієтичні добавки рослинного походження, окремі виділені природні сполуки).

Проаналізовано наявність та вміст флавоноїдів, як класу природних сполук, генетично пов'язаного з розвитком та накопиченням похідних бензо- α -пірону, у надземній частині 20 сортів люцерни посівної різних місць селекції у інтродукції південною частиною України. Дослідження здійснювали у 2015–2019 рр. Обліки основних ознак та фенологічні спостереження розвитку рослин виконували згідно з методиками польових і лабораторних досліджень. Вирощування здійснювали на території південної частини лівобережної України, на межі лісостепової та степової зон.

Сировину для аналізу (траву люцерни) заготовляли, зрізаючи рослини у стадії цвітіння, висушуючи у тіні, під наметом, періодично перегортаючи.

Розчини для визначення флавоноїдів одержували шляхом кип'ятіння наважки подрібненої сировини з етанолом (70% об/об).

Хроматографічне розділення здійснювали на рідинному хроматографі Shimadzu LC-20 Prominence (Shimadzu, Японія) із колонкою Phenomenex Luna C18(2) із температурою колонки – 35 °С; довжина хвилі детектування – від 270 нм до 520 нм; режим розділення – градієнтний із постійною швидкістю потоку рухомої фази 1 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл.

Наявність і вміст сполук в одержаних екстактах сортів люцерни варіює у достатньо широких межах у однакових умовах посіву, обробки, вирощування. Сорт таджицької селекції Вахшська 233 лідирує за вмістом лютеолін-7-глюкозиду. На рутин максимально багатий американський сорт WL 508 (0,50920 мг/г). А коричну кислоту виявлено у максимальній кількості у сорті з Мексики Tanhuato (0,24406 мг/г), і зовсім відсутній цей компонент в сорті української селекції Синюха.

Е. В. Гречаная ¹ ([http:// orcid.org\ 0000-0002-1756-6372](http://orcid.org/0000-0002-1756-6372)),

А. Г. Сербин ² ([http:// orcid.org\ 0000-0002-6247-7520](http://orcid.org/0000-0002-6247-7520))

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИНТРОДУКЦИЯ СОРТОВ ЛЮЦЕРНЫ И ИХ ФЛАВОНОИДЫ

Ключевые слова: сорт, люцерна, флавоноиды

А Н О Т А Ц І Я

Флавоноиды со времени открытия привлекали внимание ученых-фитохимиков. Сегодня, при пандемии COVID-19, есть сведения о благоприятном терапевтическом эффекте в динамике лечения при одновременном приеме препаратов протокола лечения более 85% китайскими больными, инфицированными SARS-CoV-2, с традиционными представителями китайской медицины (диетические добавки растительного происхождения, отдельные выделенные природные соединения).

Проанализировано наличие и содержание флавоноидов как класса природных соединений, генетически связанного с развитием и накоплением производных бензо- α -пирона, в надземной части 20 сортов люцерны посевной разных мест селекции в интродукции южной части Украины. Исследования выполняли в 2015–2019 гг. Учет основных признаков и фенологические наблюдения развития растений осуществляли по методикам полевых и лабораторных исследований. Выращивание проводили на территории южной части левобережной Украины, на границе лесостепной и степной зон.

Сырье для анализа (траву люцерны) заготавливали, срезая растения в стадии цветения, высушивали в тени, под навесом, периодически переворачивая.

Растворы для определения флавоноидов получали путем кипячения навески измельченного сырья с этанолом (70% об/об).

Хроматографическое разделение осуществляли на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с колонкой Phenomenex Luna C18 (2) с температурой колонки 35 °С; длина волны детектирования – от 270 нм до 520 нм; режим разделения – градиентный с постоянной скоростью потока подвижной фазы 1 мл/мин. Объем инъекции – 0,5 мкл.

Наличие и содержание соединений в полученных экстрактах сортов люцерны варьирует в достаточно широких пределах в одинаковых условиях посева, обработки, выращивания. Сорт таджикской селекции Вахшская 233 лидирует по содержанию лютеолин-7-глюкозида. Рутинном максимально богат американский сорт WL 508 (0,50920 мг/г). А коричная кислота выявлена в максимальном количестве в сорте из Мексики Tanhuato (0,24406 мг/г), и совсем отсутствует этот компонент в сорте украинской селекции Синюха.

O. V. Grechana ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-1756-6372>),

A. G. Serbin ² (<http://orcid.org/0000-0002-6247-7520>)

¹ Zaporizhzhia State Medical University

² National University of Pharmacy, Kharkiv

INTRODUCTION OF VARIETIES OF ALFALFA AND THEIR FLAVONOIDS

Key words: variety, alfalfa, flavonoids

ABSTRACT

Flavonoids have attracted the phytochemical scientists attention since their discovery. Today, with the COVID-19 pandemic, have been information about a favorable therapeutic effect in the treatment dynamics of simultaneously taking treatment protocol drugs with traditional Chinese medicine (dietary supplements of plant origin, separate isolated natural compounds) for more than 85% of Chinese patients infected with SARS-CoV-2.

Have been presence and content of flavonoids as a class of natural compounds genetically related to the development and accumulation of benzo- α -pyrone derivatives in the aerial part of 20 alfalfa varieties from different breeding sites in the South of Ukraine introduction. The studies were carried out in 2015–2019. Accounting for the main traits and phenological observations of plant development were carried out according to the method field and laboratory research. The cultivation has been carried out on the territory of the southern part left bank Ukraine (on the border of the forest steppe and steppe zones).

The raw material for analysis (alfalfa herb) was harvested by cutting off the plants in the flowering stage, dried in the shade, under a canopy, turned over periodically.

Solutions for the flavonoids determination were obtained by boiling a crushed raw materials sample with ethanol (70% v/v).

Chromatographic separation has been performed on a Shimadzu LC-20 Prominence liquid chromatograph (Shimadzu, Japan) with a Phenomenex Luna C18 column (2); column temperature 35 °C; detection wavelength – from 270 nm to 520 nm; the separation mode is gradient with a constant rate flow of the mobile phase 1 ml/min. The injection volume is 0.5 μ l.

The compounds presence and content in the alfalfa varieties obtained extracts vary widely enough under the same conditions of sowing, processing, and growing.

The Tajik variety Vakhshskaya 233 is the leader in the content of luteolin-7-glucoside. The American variety WL 508 is the richest in routine (0.50920 mg/g). Cinnamic acid was found in maximum quantities in the Mexican variety Tanhuato (0.24406 mg/g), and this component is completely absent in the Ukrainian variety Sinyukha.

Електронна адреса для листування з авторами: 1310grechanaya@ukr.net

(Гречана О. В.)

С. А. КОЗИРА (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>), канд. фарм. наук,
Т. М. ГОНТОВА (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.,
С. І. СТЕПАНОВА (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>), канд. фарм. наук, доцент,
В. П. ГАПОНЕНКО (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>), канд. фарм. наук, доцент,
В. В. МАШТАЛЕР (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>), канд. фарм. наук, доцент,
С. В. РОМАНОВА (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>), канд. фарм. наук
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ РОСЛИН РОДУ *GEUM* L.

Ключові слова: *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. трава, кореневище з коренями, макро- і мікроелементний склад

S. A. KOZYRA (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),
T. M. GONTOVA (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),
S. I. STEPANOVA (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
V. P. GAPONENKO (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),
V. V. MASTALER (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),
S. V. ROMANOVA (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>)
National University of Pharmacy, Kharkiv

COMPARATIVE STUDY OF THE ELEMENTAL COMPOSITION IN RAW MATERIALS OF PLANTS OF GENUS *GEUM* L.

Key words: *Geum urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L. herb, rhizomes with roots, macro- and microelement composition

Елементний склад рослин значною мірою залежить від багатьох факторів, наприклад, від біологічних особливостей виду, типу ґрунту, кліматичних умов та антропогенних чинників.

Враховуючи аварію на ЧАЕС, що відбулася 35 років тому, наслідки якої відгукуються нам дотепер, дослідження кількісного вмісту важких металів та інших потенційно небезпечних елементів у складі лікарської рослинної сировини (ЛРС) є актуальним питанням [1].

Не менш актуальним у сучасній фармації залишаються питання раціонального комплексного використання відомих лікарських рослин, а також пошук нових джерел природних біологічно активних сполук із метою розширення списку офіційних лікарських рослин та сировинної бази [2, 4]. Мінеральні елементи в рослинах здатні утворювати комплекси з речовинами органічної природи. Це характерно для заліза і таких мікроелементів і ультрамікроелементів, як мідь, кобальт, цинк, марганець і деяких інших [8]. Вони входять до складу або активують діяльність ферментів. Наприклад, мідь – компонент поліфенолоксидази, залізо – пероксидази і каталази, кобальт – вітаміну В₁₂. Відомі металоорганічні сполуки і неферментативного характеру, але з високою біологічною активністю. Це, наприклад, сполуки металів із нуклеїновими кислотами, білками, флавоноїдами. Магній входить до складу хлорофілу, мідь – до складу купропротеїну, кремній – до кремнегалактозного комплексу, бор – в комплекси з флавоноїдами та ін. [10].

До перспективних джерел лікарської рослинної сировини для виробництва препаратів антимікробної, в'язучої, протизапальної та кровоспинної дії належать види роду *Geum* L., які характеризуються наявністю низки біологічно активних речовин. Фармакологічна ефективність рослин роду *Geum* L. зумовлена їх багатим хімічним складом [3, 13].

Раніше, у рамках наукового дослідження *G. urbanum* L., з метою розширення сировинної бази лікарських рослин, було вивчено близькі за хімічним складом види *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L., розповсюджені в Україні [5].

Тому метою дослідження стало вивчення якісного складу та кількісного вмісту елементів у вітчизняній сировині рослин роду *Geum* L.

Рослини роду *Geum* належать до родини *Rosaceae* підродини *Rosoideae*. Види *G. aleppicum* Jacq. (гравілат алепський), *G. rivale* L. (г. річковий) та *G. urbanum* L. (г. міський) – поширені у дикому вигляді по всій території України. Сировину видів роду Гравілат використовують у народній медицині як протизапальний, в'яжучий, кровоспинний та ранозагоювальний засоби [6].

Елементи є важливими речовинами для нормального протікання багатьох фізіологічних процесів в організмі людини. Недостатня чи надмірна кількість їх часто є причиною того, що перебіг цих процесів стає патологічним. Важливим джерелом надходження мікроелементів у організм людини є засоби рослинного походження. Природні мінеральні комплекси фізіологічно близькі організму людини і більш повно засвоюються, ніж штучні [7, 8, 9].

У зв'язку з тим, що рослини роду *Geum* L. використовують у народній медицині як кровоспинний засіб, представляє інтерес вивчення сполучення елементів кровотворного комплексу, а саме: феруму, мангану, купруму та цинку, які крім того стимулюють функції кровотворних органів і фактори природнього імунітету [4, 5].

Мета роботи – порівняльне визначення елементного складу трави і кореневищ з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. флори України.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки трави і кореневищ з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. (висушена сировина), які заготовляли на території Харківської області у с. Руські Тишки у червні–серпні 2019–2020 рр.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту елементів здійснювали на приладі КАС-120 (АТ «Selmi», м. Суми, Україна) методом атомно-абсорбційної спектроскопії з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї [8–10].

Дослідження виконували на базі відділу аналітичної хімії функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища в Інституті монокристалів НАН України.

Підготовка проби для аналізу полягала в обережному обвуглюванні рослинного матеріалу за нагрівання в муфельній печі (температура не більше 500 °С) із попередньою обробкою проб розведеною сульфатною кислотою. Випалювання проб здійснювали із кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму (джерело збудження спектрів ІВС-28) за сили струму 16 А та експозиції 60 с. Для одержання спектрів і їх реєстрації на фотоплівках використовували спектрограф ДФС-8 із дифракційною решіткою 600 штр/мм і трилінзовою системою висвітлення щілини. Вимірювання інтенсивності ліній у спектрах аналізованих проб і градуювальних зразків (ГЗ) робили за допомогою мікрофотометра МФ-1.

Для кількісного аналізу використовували штучно виготовлені градуювальні (стандартні) зразки, специфічні для кожного виду речовин.

Використана методика призначена для визначення мікродомішок у матеріалах рослинного походження після їх озолення [10, 11].

Результати дослідження та обговорення

Результати визначення мінерального складу у траві і кореневищах з коренями рослин роду *Geum* L. подано на рис. 1, рис. 2 та в таблиці.

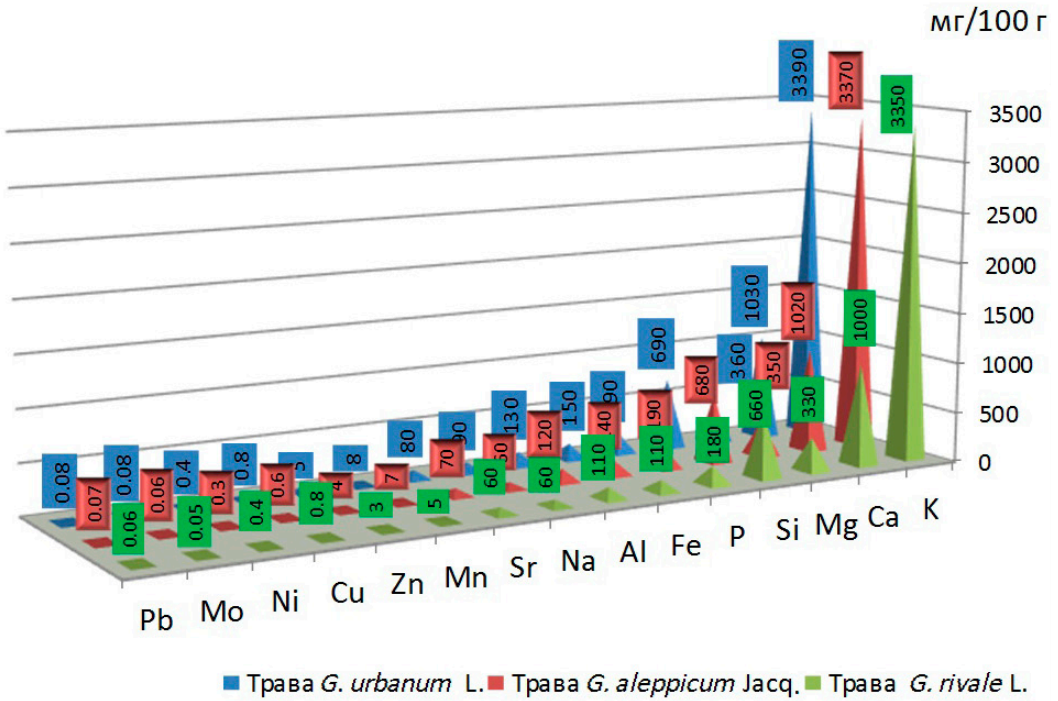


Рис. 1. Мінеральний склад трави *G. urbanum* L. *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L.

Примітка: у зразках: Co < 0,05 мг/100 г; Cd < 0,03 мг/100 г; As < 0,03 мг/100 г;
Hg < 0,03 мг/100 г.

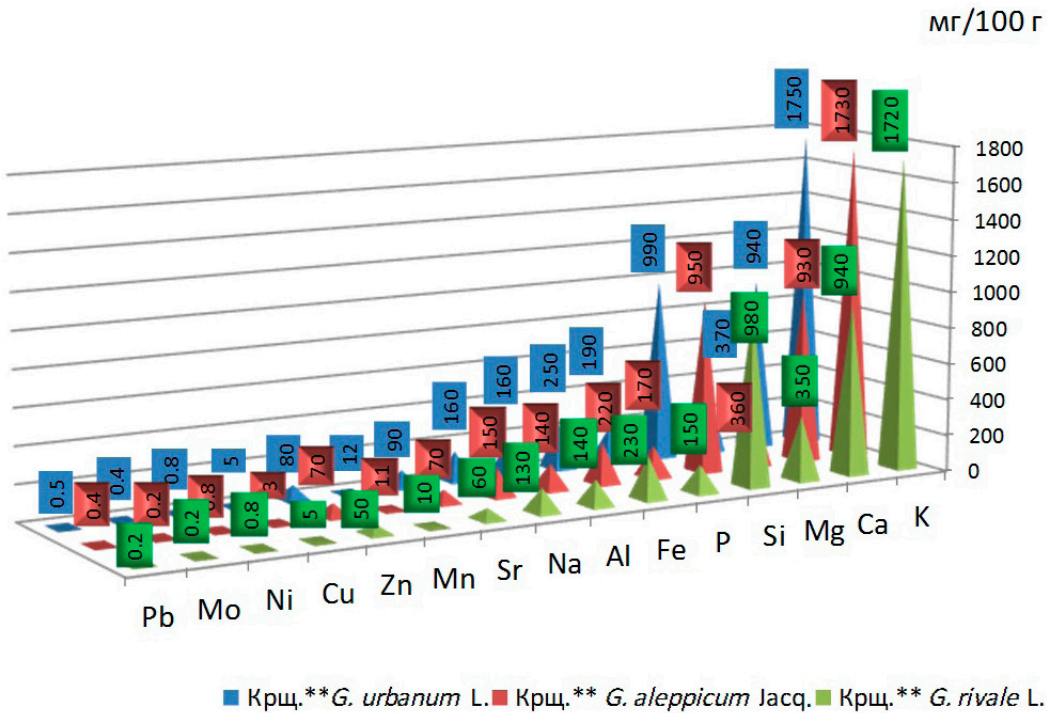


Рис. 2. Мінеральний склад кореневищ з коренями *G. urbanum* L. *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L.

Примітка: у зразках: Co < 0,04 мг/100г; Cd < 0,01 мг/100г; As < 0,01 мг/100г;
Hg < 0,01 мг/100г.

**Склад макро- та мікроелементів у вегетативних органах
G. urbanum L., *G. aleppicum* Jacq, *G. rivale* L.**

№ з/п	Елементи	<i>G. urbanum</i> L.		<i>G. aleppicum</i> Jacq.		<i>G. rivale</i> L.	
		Вміст у сировині (n = 6)*, мг/100г					
		трава	крщ.**	трава	крщ.**	трава	крщ.**
1	K	3 390	1 750	3 370	1 730	3 350	1 720
2	Ca	1 030	940	1 020	930	1 000	940
3	Mg	360	370	350	360	330	350
4	Si	690	990	680	950	660	980
5	P	190	190	190	170	180	150
6	Fe	150	250	140	220	110	230
7	Al	130	160	120	140	110	140
8	Na	90	160	60	150	60	130
9	Sr	80	90	70	70	60	60
10	Mn	8	12	7	11	5	10
11	Zn	5	80	4	70	3	50
12	Cu	0,8	5	0,6	3	0,8	5
13	Ni	0,4	0,8	0,3	0,8	0,4	0,8
14	Mo	0,08	0,4	0,06	0,2	0,05	0,2
15	Pb	0,08	0,5	0,07	0,4	0,06	0,2
16	Co	< 0,05	< 0,05	< 0,04	< 0,04	< 0,05	< 0,05
17	Cd	< 0,03	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
18	As	< 0,03	< 0,01	< 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,01
19	Hg	< 0,03	< 0,01	< 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Примітка: *n – кількість досліджених зразків сировини; крщ.** – кореневище з коренями.

У траві та кореневищах з коренями рослин роду *Geum* L. виявлено та визначено вміст 19 елементів. Одержані данні свідчать про значний вміст у траві *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L. таких елементів, як силіцій (690–680–660 мг/100 г), фосфор (190–190–180 мг/100 г), магній (360–350–330 мг/100 г), кальцій (1 030–1 020–1 000 мг/100 г), ферум (150–140–110 мг/100 г), алюміній (130–120–110 мг/100 г), цинк (5–4–3 мг/100 г) та купрум (0,8–0,6–0,8 мг/100 г) відповідно. Тоді як у підземних органах *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L. виявлено кремній (990–950–980 мг/100 г), фосфор (190–170–150 мг/100 г), магній (370–360–350 мг/100 г), кальцій (940–930–940 мг/100 г), ферум (250–220–230 мг/100 г), алюміній (160–140–140 мг/100 г), цинк (80–70–50 мг/100 г), купрум (5–3–5 мг/100 г) відповідно.

Із макроелементів у сировині рослин трьох видів роду *Geum* L., переважає калій: у траві *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L. – 3390–3370–3350 мг/100 г відповідно, у кореневищах *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L. – 1 750–1 730–1 720 мг/100 г відповідно. Спостерігається така закономірність щодо накопичення елементів: у траві *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. – K > Ca > Si > Mg > P > Fe > Al > Na > Sr > Zn; а у кореневищах з коренями – K > Si > Ca > Mg > Fe > P > Al > Na > Sr > Zn.

Відповідно до регламентації статті «Лікарська рослинна сировина» ДФУ 2.0, якщо немає інших зазначень або обґрунтувань та дозволів, то встановлено такі вимоги до граничної концентрації важких металів: кадмій – не більше 1,0 ppm (0,1 мг/100 г); свинець – не більше 5,0 ppm (0,5 мг/100 г); ртуть – не більше 0,1 ppm (0,01 мг/100 г). Згідно з одержаними даними, всі зразки трави і кореневищ із коренями рослин роду *Geum* L. відповідали вимогам ДФУ [11]. Вміст таких токсичних елементів, як кобальт, кадмій, арсен і ртуть, перебуває в межах гранично припустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів [12].

Одержані результати порівняльного вивчення якісного складу та кількісного вмісту макро- і мікроелементів трави і кореневищ з коренями трьох видів роду *Geum* L. флори України свідчать про перспективність подальшого вивчення та розробки лікарських препаратів для профілактики і лікування захворювань, що виникають внаслідок порушення мінерального балансу людського організму.

Висновки

1. Вперше виконано порівняльне дослідження макро- і мікроелементного складу трави та кореневищ з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L.

2. За допомогою методу атомно-абсорбційного спектрального аналізу ідентифіковано та визначено вміст 19 елементів, серед яких переважно накопичуються К, Са, Mg, Si, P, Fe, Al, Na, Mn, Zn.

Список використаної літератури

1. Hordiei K. R., Gontova T. M., Zolotaikina M. Yu. The study on the elemental composition of the feverfew herb (*Tanacetum parthenium* (L.)Schultz bip.) // Вісн. фармації. – 2018. – № 3 (95). – С. 25–29. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2216>

2. Naprasnikova G. S., Vladimirova I. M. Дослідження елементного складу деяких видів лікарських рослин, що застосовуються при гострих респіраторно-вірусних захворюваннях // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 98–101. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/718>

3. Пат. на винахід 49151. Україна, МПК (2009) А 61К36/73. Спосіб одержання суми поліфенолів з антимікробною, протизапальною та антиоксидантною дією / Козира С. А., Сербін А. Г., Кулагіна М. А., Радько О. В., Вороніна Л. М., Осолодченко Т. П.; Власник Національний фармацевтичний університет. – № u 200908922; Заявл. 27. 08. 2009; Опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8.

4. Шкроботько П. Ю., Круглов Д. С., Фурса М. С. Мас-спектрометричний аналіз елементного складу надземних і підземних органів валеріани закарпатської // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 85–89. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/873>

5. Козира С. А., Кулагіна М. А., Радько О. В., Сербін А. Г. Дослідження макро- і мікро елементного складу сировини *Geum urbanum* L. // Зб. наук. праць ЗДМУ. Актуальні питання фармац. мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2011. – № 3. – С. 70–75.

6. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/5785/gravilat>

7. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну). – М.: Арнебия, 2006. – 288 с.

8. Farzadfar S., Zarinkamar F., Hojati M. Magnesium and manganese affect photosynthesis, essential oil composition and phenolic compounds of *Tanacetum parthenium* // Plant Physiol. Biochem. – 2017. – V. 112. – P. 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.01.002>

9. Baranowska-Bosiacka L., Bosiacka B., Rast J. et al. Macro- and Microelement Content and Other Properties of *Chaenomeles japonica* L. Fruit and Protective Effects of Its Aqueous Extract on Hepatocyte Metabolism // Biol. Trace Elem. Res. – 2017. – V. 178, N 2. – P. 327–337. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-0931-4>

10. Asgari Lajayer B., Ghorbanpour M., Nikabadi S. Heavy metals in contaminated environment: Destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2017. – V. 145. – P. 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.07.035>

11. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е Вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

12. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е Вид. Доп. 1. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

13. The Plant List / A working list of all plant species [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Geum>

References

1. Hordiei K. R., Gontova T. M., Zolotaikina M. Yu. The study on the elemental composition of the feverfew herb (*Tanacetum parthenium* (L.)Schultz bip.) // Вісн. фармації. – 2018. – № 3 (95). – С. 25–29. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2216>

2. Naprasnikova G. S., Vladimirova I. M. Doslidzhennya elementnogo skladu deyakih vidiv likars'kih roslin, shcho zastosovuyut'sya pri gostrih respiratorno-virusnih zahvoryuvannyah // Farmats. zhurn. – 2011. – № 1. – S. 98–101. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/718>

3. Pat. na vynakhid 49151. Ukraina, MPK (2009) A 61K36/73. Sposib oderzhannia sumy polifenoliv z antymikrobnou, protyzapalnoiu ta antyoksydantnoiu dieiu / *Kozyra C. A., Serbin A. H., Kulahina M. A., Radko O. V., Voronina L. M., Osolodchenko T. P.*; Vlasnyk Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet. – № u 200908922; Zaiavl. 27. 08. 2009; Opubl. 26.04.2011, Biul. № 8.

4. *Shkrobotko P., Kruglov D., Fursa N.* Mas-spektrometrichnij analiz elementnogo skladu nadzemnih i pidzemnih organiv valeriani zakarpats'koi // *Farmats. zhurn.* – 2010. – № 1. – S. 85–89. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/873>

5. *Kozyra S. A., Kulahina M. A., Radko O. V., Serbin A. H.* Doslidzhennia makro- i mikro elementnogo skladu syrovyny *Geum urbanum* L. // *Zb. nauk. prats ZDMU. Aktualni pytannia farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky.* – Zaporizhzhia, 2011. – № 3. – S. 70–75.

6. Farmatsevychna entsyklopediia [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/5785/gravilat>

7. *Cimmermann M.* Mikroelementi v medicine (po Burgershtainu). – M.: Arnebiya, 2006. – 288 s.

8. *Farzadfar S., Zarinkamar F., Hojati M.* Magnesium and manganese affect photosynthesis, essential oil composition and phenolic compounds of *Tanacetum parthenium* // *Plant Physiol. Biochem.* – 2017. – V. 112. – P. 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.01.002>

9. *Baranowska-Bosiacka I., Bosiacka B., Rast J. et al.* Macro- and Microelement Content and Other Properties of *Chaenomeles japonica* L. Fruit and Protective Effects of Its Aqueous Extract on Hepatocyte Metabolism // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2017. – V. 178, N 2. – P. 327–337. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-0931-4>

10. *Asgari Lajayer B., Ghorbanpour M., Nikabadi S.* Heavy metals in contaminated environment: Destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2017. – V. 145. – P. 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.07.035>

11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e Vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 732 s.

12. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dop. 1. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2016. – 360 s.

13. The Plant List. A working list of all plant species [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Geum>.

Надійшла до редакції 11 лютого 2021 р.

Прийнято до друку 19 березня 2021 р.

C. A. Козира (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),
Т. М. Гонтова (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),
С. І. Степанова (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
В. П. Гапоненко (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),
В. В. Машталер (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),
С. В. Романова (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ РОСЛИН РОДУ *GEUM* L.

Ключові слова: *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. трава, кореневище з коренями, макро- і мікроелементний склад

А Н О Т А Ц І Я

У сучасній фармації актуальними залишаються питання раціонального комплексного використання відомих лікарських рослин, а також пошук нових джерел природних біологічно активних сполук із метою розширення списку офіційних лікарських рослин та сировинної бази. До перспективних джерел лікарської рослинної сировини для виробництва препаратів антимікробної, в'язучої, протизапальної та кровоспинної дії належать види роду *Geum* L., які характеризуються наявністю низки біологічно активних речовин. Фармакологічна ефективність рослин роду *Geum* L. зумовлена їх багатим хімічним складом, наявністю дубильних речовин, флавоноїдів, макро- та мікроелементів тощо.

Мета роботи – порівняльне визначення елементного складу трави і кореневищ з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. флори України.

Об'єктом дослідження були зразки трави і кореневищ з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. (висушена сировина), які заготовляли на території Харківської області у с. Руські Тишки у червні–серпні 2018–2019 рр.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту елементів здійснювали на приладі КАС-120 (АТ «Selmi», м. Суми, Україна) методом атомно-абсорбційної спектроскопії з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї.

В досліджуваних зразках визначено 19 елементів, з яких 5 віднесено до макро- і 14 до мікроелементів. Спостерігається така закономірність щодо накопичення елементів: у траві *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. переважають $K > Ca > Si > Mg > P > Fe > Al > Na > Sr > Zn$, а у кореневищах з коренями – $K > Si > Ca > Mg > Fe > P > Al > Na > Sr > Zn$.

Вміст таких токсичних елементів, як кобальт, кадмій, арсен і ртуть, перебуває в межах гранично припустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів.

Вперше виконано порівняльне дослідження макро- і мікроелементного складу трави та кореневищ з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. За допомогою методу атомно-абсорбційного спектрального аналізу ідентифіковано та визначено вміст 19 елементів, серед яких переважно накопичуються К, Са, Mg, Si, P, Fe, Al, Na, Mn, Sr, Zn.

С. А. Козыра (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),
Т. Н. Гонтовая (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),
С. И. Степанова (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
В. П. Гапоненко (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),
В. В. Машталер (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),
С. В. Романова (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА СЫРЬЯ РАСТЕНИЙ РОДА *GEUM* L.

Ключевые слова: *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. и *G. rivale* L. трава, корневища с корнями, макро- и микроэлементный состав

А Н Н О Т А Ц И Я

В современной фармации актуальными остаются вопросы рационального комплексного использования известных лекарственных растений, а также поиск новых источников природных биологически активных соединений с целью расширения списка официальных лекарственных растений и сырьевой базы. К перспективным источникам лекарственного растительного сырья для производства препаратов антимикробного, вяжущего, противовоспалительного и кровоостанавливающего действия относятся виды рода *Geum* L., которые характеризуются наличием ряда биологически активных веществ. Фармакологическая эффективность растений рода *Geum* L. обусловлена их богатством химическим составом, наличием дубильных веществ, флавоноидов, макро- и микроэлементов и т. д.

Цель работы – сравнительное определение элементного состава травы и кореневищ с корнями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. *G. rivale* L. флоры Украины.

Объектом исследования были образцы трава и корневища с корнями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. *G. rivale* L. (сухое сырье), которые заготавливали на территории Харьковской области, с. Русские Тишки, в июне–августе 2018–2019 гг.

Определение качественного состава и количественного содержания элементов осуществляли на приборе КАС-120 (АТ «Selmi», г. Сумы, Украина) методом атомно-абсорбционной спектроскопии с атомизацией в воздушно-ацетиленовом пламени.

В исследуемых образцах определено 19 элементов, из которых 5 отнесены к макро- и 14 к микроэлементам. Наблюдается следующая закономерность по накоплению элементов: в траве *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. и *G. rivale* L. преобладают $K > Ca > Si > Mg > P > Fe > Al > Na > Sr > Zn$, а в кореневищах с корнями – $K > Si > Ca > Mg > Fe > P > Al > Na > Sr > Zn$. Содержание таких токсичных элементов, как кобальт, кадмий, мышьяк и ртуть находятся в пределах предельно допустимых концентраций для сырья и пищевых продуктов.

Впервые выполнено сравнительное исследование макро- и микроэлементного состава травы и кореневищ с корнями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. и *G. rivale* L. С помощью метода атомно-абсорбционного спектрального анализа идентифицированы и определены 19 элементов, среди которых преимущественно накапливаются К, Са, Mg, Si, P, Fe, Al, Na, Mn, Sr, Zn.

S. A. Kozyra (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),
T. M. Gontova (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),
S. I. Stepanova (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
V. P. Gaponenko (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),
V. V. Mastaler (<https://orcid.org/0000-0001-7446-0286>),
S. V. Romanova (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

COMPARATIVE STUDY OF THE ELEMENTAL COMPOSITION IN RAW MATERIALS OF PLANTS OF GENUS *GEUM* L.

Key words: *Geum urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L. herb, rhizomes with roots, macro- and micro-element compound

А Б С Т Р А К Т

Among the relevant for the modern pharmacy problems, there is a need for the rational complex use of known medicinal plants, as well as the search for new sources of natural biologically active compounds in order to expand the list of official medicinal plants and raw material base. Species of genus *Geum* L. contain a number of biological active substances and are promising sources of raw materials for the production of antimicrobial, astringent, anti-inflammatory, and hemostatic medicines. Pharmacological activity of these plants results from their multi-component chemical composition, including tannins, flavonoids, macro- and microelements and other compounds.

The aim of the study was to compare the elemental composition of herb and rhizomes with roots of *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. and *G. rivale* L. of Ukrainian flora.

The objects of the study were the samples of herb and rhizome with roots of *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. and *G. rivale* L. (dried raw materials) which were collected in the Kharkiv region, Ruski Tishki village, in June-August 2018–2019.

The determination of the qualitative composition and quantitative content of elements was carried out by atomic absorption spectroscopy with atomization in an air-acetylene flame using a spectrometer CAS 120 («Selmi», Sumy, Ukraine).

In the studied samples, 19 elements were determined, including 5 macroelements and 14 microelements. The data about accumulation of elements in investigated herb of *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L. can be arranged in descending order as follows: $K > Ca > Si > Mg > P > Fe > Al > Na > Sr > Zn$, and in rhizomes with roots as follows – $K > Si > Ca > Mg > Fe > P > Al > Na > Sr > Zn$. The content of toxic elements such as cobalt, cadmium, arsenic, and mercury was within the permissible limits for plant raw materials and food.

For the first time, a comparative study of the macro- and microelement composition in herb and rhizomes with roots of *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. and *G. rivale* L. has been carried out. Using the method of atomic absorption spectral analysis, 19 elements have been identified and their content has been determined, among which K, Ca, Mg, Si, P, Fe, Al, Na, Mn, Zn predominantly accumulate.

Електронна адреса для листування з авторами: kozyrasofia@gmail.com
(Козира С. А.)

О. Є. ЯДЛОВСЬКИЙ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>), д-р біол. наук,
А. М. ДЕМЧЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.,
І. І. КОНВАЛЮК² (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>), канд. біол. наук,
Л. П. МОЖИЛЕВСЬКА² (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),
О. А. БЄДА³ (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>) канд. хім. наук,
В. І. МАТЮШОК³ (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),
В. А. КУНАХ² (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>), чл.-кор. НАН України, д-р
біол. наук, проф.
С. М. ЯРМОЛЮК² (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>), д-р хім. наук, проф.

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

³ Наукова установа ТОВ «Науково-сервісна фірма "ОТАВА"», м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН РАУВОЛЬФІЇ ЗМІНОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA*)

Ключові слова: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, седативна дія, тест «відкрите поле»

О. Ye. YADLOVSKYI¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),
А. М. DEMCHENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),
І. І. KONVALYUK² (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),
Л. Р. MOZHYLEVSKA² (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),
О. А. BIEDA³ (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),
V. I. MATYUSHOK³ (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),
V. A. KUNAKH² (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),
S. M. YARMOLUK² (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>)

¹ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

² Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³ Scientific service company «OTAVA», LLC, Kyiv

STUDY OF THE SEDATIVE EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA*

Key words: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, sedative effect, open field test

Тривожні стани є одними з найрозповсюдженіших. На них страждає від 12 до 21% населення промислово розвинутих країн. Негативний вплив низки соціально-психологічних та біологічних факторів (розвиток інформаційних технологій, несприятлива соціальна обстановка, умови підвищеного нервового напруження праці, хронічна втома, екологічні проблеми) може призводити до проявів розладу центральної нервової системи (ЦНС). Якщо не корегувати цей стан, то існує висока вірогідність його переростання в серйозні неврологічні та психосоматичні захворювання. Це призводить до страждань, втрати працездатності, і, як наслідок, до значних економічних втрат.

Незважаючи на наявність великої кількості сучасних заспокійливих засобів, немає анксиолітика, який би оптимально задовольняв вимоги клініки, завдяки недостатній ефективності та серйозним небажаним ефектам (толерантність, синдром віддачі, кардіотоксичність, зниження лібідо, гепатотоксичність та ін.). Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є пошук нових заспокійливих засобів серед рослинних препаратів, завдяки їхній безпеці та вираженій ефективності. Саме тому седативні засоби рослинного походження, які широко застосовують в медичній практиці, можуть слугувати альтернативним доповненням традиційних фармакологічних підходів щодо лікування безсоння, зменшення внутрішньої тривоги, збудження, дратівливості та інших невротичних станів [1, 2]. Отже, пошук нових рослинних субстанцій для створення на їх основі ефективних седативних засобів є актуальним та перспективним.

Тропічну рослину раувольфію зміїну (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz) протягом століть використовували в аюрведичній медицині під назвою sarpagandha. Відомо, що у коренях рослини накопичується загалом понад 50 різних алкалоїдів, що мають гіпотензивну, антиаритмічну, заспокійливу, психотропну дію [3]. Заспокійливий вплив цих біологічно активних сполук зумовлений впливом на кору головного мозку, гіпоталамічну область і ретикулярну формацію спинного мозку. Нейролептична та седативна дія алкалоїдів, зокрема резерпіну, проявляється у зниженні рухової активності, зменшенні нервового напруження та подовженні природного сну. Досліджено, що седативна та гіпотензивна дія резерпіну пов'язана із зменшенням кількості серотоніну і катехоламінів у ЦНС, що послаблює адренергічний вплив на периферійні органи, у тому числі адренорецептори кровоносних судин [3, 4].

Перспективним джерелом одержання дефіцитної екологічно чистої рослинної сировини, що містить цільові біологічно активні сполуки, може бути культура тканин і клітин лікарських видів рослин [3, 5]. Отримана в умовах *in vitro* клітинна біомаса є асептичною, за якістю близькою або навіть кращою за сировину, що заготовлюють у природі [5, 6].

В Інституті молекулярної біології і генетики НАН України розроблено альтернативний біотехнологічний метод одержання алкалоїдів із біомаси культури тканин раувольфії зміїної. Джерелом клітинної біомаси є високопродуктивний штам K-27 культури тканин *R. serpentina*, отриманий у результаті клітинної селекції у спеціальних умовах на спеціально розроблених живильних середовищах [5]. Виявлено, що біомаса штаму K-27 *R. serpentina* істотно відрізняється в кращу сторону за вмістом алкалоїдів від коренів диких рослин – сумарний вміст алкалоїдів у перерахунку на суху масу становить 2,8%, вміст аймаліну та аймаліноподібних алкалоїдів – 1,6%, тоді як для природної сировини (корені 5–7 річних рослин) – 0,8–1,3% [5].

Метою роботи є дослідження седативної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму K-27 культури тканин раувольфії зміїної.

Матеріали та методи дослідження

Приготування екстракту відбувалося таким способом. Висушену клітинну біомасу екстрагували метанолом із 1 краплею водного розчину аміаку (для задавання лужної реакції та гарантії переведення азотовмісних діючих речовин із сольової форми у форму вільної основи, в якій їхня розчинність в метанолі суттєво зростає), з розрахунку 10 мл на 1 г сировини, упродовж 30 хв з ультразвуковою обробкою. Таку екстракцію повторювали послідовно тричі, об'єднували метанольні екстракти, упарювали у вакуумі досуха у роторному випарювачі та одержаний сухий залишок розчиняли у воді в необхідній концентрації.

Вивчення седативної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму K-27 культури тканин раувольфії зміїної здійснювали за допомогою методу «відкритого поля», який включав оцінювання горизонтальної, вертикальної, дослідницької, психоемоційної активності, на самцях білих нелінійних мишей масою 18–25 г. [7]. Оцінювали поведінку тварин за загальноприйнятими поведінковими актами: рухова активність, орієнтовно-дослідницька реакція та психоемоційна активність.

Тварини знаходилися на стандартному раціоні і в стандартних умовах віварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Всі дослідження виконували згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою».

Установка «відкритого поля» являє собою квадратний майданчик розмірами 80×80 см, обмежений бортами висотою 60 см. Майданчик розділений розміткою на 25 рівних квадратів, на перетині яких 16 отворів діаметром 3 см, а також виділена центральна зона поля, освітленість майданчика – 90 Лк. У разі тестування тварину

розміщували в центрі поля. Реєстрували такі параметри: горизонтальна рухова активність (пересічені сегменти), вертикальна рухова активність (кількість стійок на задніх лапках), заглядання в нірки, число актів короткочасного грумінгу і фекальних болюсів. Час спостереження за твариною – 3 хв [8].

Тварин рандомізували на 3 групи по 8 особин у кожній. Екстракт біомаси раувольфії зміїної в дозах 7,5 мг/кг (група 1) або 15 мг/кг (група 2) вводили перорально у вигляді водного розчину. Тварини контрольної групи (група 3) отримували розчинник (дистильовану воду). Доза екстракту 15 мг/кг відповідала передбачуваній терапевтичній дозі людини, екстрапольована на мишей згідно з [9]. Індивідуальні дози розраховували в мг для кожної тварини, враховуючи масу її тіла в день введення і перераховували в подальшому після кожного зважування (один раз на тиждень) протягом усього терміну експерименту. Екстракт біомаси раувольфії зміїної вводили одноразово щодня протягом 28 діб за допомогою шприца об'ємом 0,5 мл через зонд. Тварини отримували їжу через 1 год після введення екстракту.

Статистичну обробку одержаних даних здійснювали методом варіаційної статистики (t-тест) OriginPro 8.0 (originLab Corporation, США). Математична обробка в себе включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) і їх похибок (m). Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей по значеннях відповідного показника виконували за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними за рівня $p < 0,05$ [10].

Результати дослідження та обговорення

Седативну дію екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної (далі – біомаси) оцінювали за його здатністю змінювати рухову активність, орієнтовно-дослідницьку та емоційну реактивність у самців мишей двох дослідних груп порівняно з контрольною групою.

У разі введення екстракту тваринам групи 1 через 10 днів спостерігали тенденцію до зниження горизонтальної рухової активності, при цьому динаміка змін не достовірно відрізнялася від контролю. На 20-й і 28-й день введення кількість пересічених сегментів достовірно зменшувалася (на 43,67% та 63,31% відповідно) порівняно з контролем (табл. 1).

У разі введення екстракту тваринам групи 2 спостерігали достовірно негативну динаміку горизонтальної рухової активності протягом всього терміну спостережень порівняно з вихідними даними та з контрольною групою. Слід зазначити, що достовірних відмінностей у відповідних показниках між дослідженими дозами екстракту біомаси (групи 1 і 2) не встановили.

Т а б л и ц я 1

Горизонтальна рухова активність самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ($M \pm m$)

Доза	Кількість пересічених сегментів, n			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	96,75 ± 6,27	84,83 ± 9,13	54,50 ± 7,56	35,50 ± 3,71
% змін відносно вихідного значення	–	-12,31	-43,67* ¹	-63,31* ¹
15 мг/кг (група 2)	128,50 ± 6,63	90,33 ± 9,02	70,00 ± 11,85	26,00 ± 3,32
% змін відносно вихідного значення	–	-29,70* ¹	-45,52* ¹	-79,76* ¹
Контроль	121,5 ± 2,27	111,37 ± 11,82	99,12 ± 7,71	108,00 ± 45,82
% змін відносно вихідного значення	–	-8,33	-18,41*	-11,11

П р и м і т к а : * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідним значенням; ¹ – $p \leq 0,05$ порівняно з контролем; ² – $p \leq 0,05$ порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

У разі введення екстракту біомаси тваринам обох дослідних груп спостерігали зниження вертикальної рухової активності протягом всього терміну спостережень (35,89–82,05% та 44,08–78,49% для групи 1 та групи 2 відповідно) порівняно з вихідним значенням. Під час дослідження седативної дії різних доз екстракту біомаси достовірних відмінностей одержаних даних не виявлено. Водночас показники вертикальної рухової активності на всіх етапах дослідження достовірно відрізнялися від таких контрольної групи (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Вертикальна рухова активність самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ($M \pm m$)

Доза	Кількість стійок на задніх лапках, <i>n</i>			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	6,50 ± 0,51	4,16 ± 0,47	1,16 ± 0,16	1,83 ± 0,27
% змін відносно вихідного значення	–	-35,89* ¹	-82,05* ¹	-71,79* ¹
15 мг/кг (група 2)	7,75 ± 0,43	4,33 ± 0,41	3,16 ± 0,50	1,66 ± 0,21
% змін відносно вихідного значення	–	-44,08* ¹	-59,13* ²	-78,49* ¹
Контроль	9,25 ± 0,52	10,00 ± 1,06	6,50 ± 0,51	6,12 ± 0,58
% змін відносно вихідного значення	–	+8,10	-29,7*	-33,78*

П р и м і т к а : * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідним значенням; ¹ – $p \leq 0,05$ порівняно з контролем; ² – $p \leq 0,05$ порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

У разі вивчення контрольної групи мишей спостерігали незначне зменшення кількості пересічених сегментів, вертикальної рухової активності з 20-го дня дослідження, що можна пояснити звиканням тварин до умов «відкритого поля» (табл. 1, 2).

Під час вивчення впливу біомаси на дослідницьку активність мишей показано приблизно однакове зниження епізодів заглядань у нірки в обох експериментальних груп тварин. При цьому спостерігали прямопропорційну залежність седативного ефекту від тривалості введення екстракту біомаси (табл. 3.). Показники дослідницької діяльності мишей на всіх термінах дослідження відрізнялися від таких контрольної групи.

Т а б л и ц я 3

Дослідницька активність самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ($M \pm m$)

Доза	Заглядання в нірки, <i>n</i>			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	3,25 ± 0,27	0,83 ± 0,19	1,16 ± 0,16	0,33 ± 0,11
% змін відносно вихідного значення	–	-74,35*	-64,10*	-89,74 ¹
15 мг/кг (група 2)	1,62 ± 0,15	0,16 ± 0,05	0,16 ± 0,05	0,67 ± 0,11
% змін відносно вихідного значення	–	-89,74* ^{2,1}	-89,74* ^{2,1}	-58,97 ¹
Контроль	1,25 ± 0,25	0,87 ± 0,14	1,62 ± 0,17	2,37 ± 0,26
% змін відносно вихідного значення	–	-30,00	+30,00*	+90*

П р и м і т к а : * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідним значенням; ¹ – $p \leq 0,05$ порівняно з контролем; ² – $p \leq 0,05$ порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

Як компонент психоемоційного стану тварин оцінювали тривалість грумінгу [7]. Введення екстракту біомаси в досліджуваних дозах збільшило тривалість грумінгу у мишей на 10-й день введення (табл. 4.). Можна припустити, що на початкових етапах введення екстракту біомаси можлива тенденція до підвищення тривожності. На 20-й день дослідження з використанням різних дозувань екстракту біомаси спостерігали до-

стовірне зменшення тривалості грумінгу (57,23 і 60,78% для групи 1 і 2 відповідно), а, отже, зниження тривожності. Слід зазначити, що для тварин контрольної групи також виявлено збільшення тривалості грумінгу 10-й день (42,85%), яке посилилось на 20-й день експерименту (71,42%), що свідчить про зростання тривоги мишей, які не отримували екстракт біомаси. На 28-й день досліджу показник тривалості грумінгу в групі 1 був близьким до вихідного значення (1,88%), а у групі 2 – скоротився на 25,49%. Одержані дані дають підставу говорити про тенденцію до зниження тривожності тварин у разі введення екстракту біомаси раувольфії зміїної.

Т а б л и ц я 4

Тривалість грумінгу самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ($M \pm m$)

Доза	Тривалість грумінгу, с			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	13,25 ± 1,78	21,5 ± 3,45	5,66 ± 0,87	13,5 ± 2,42
% змін відносно вихідного значення	–	+62,2* ¹	-57,23*	+1,88 ¹
15 мг/кг (група 2)	8,50 ± 1,24	14,83 ± 2,54	3,33 ± 0,74	6,33 ± 1,73
% змін відносно вихідного значення	–	+74,50* ¹	-60,78*	-25,49
Контроль	4,37 ± 0,83	6,25 ± 0,87	7,50 ± 1,17	2,87 ± 0,83
% змін відносно вихідного значення	–	+42,85	+71,42*	-34,28

П р и м і т к а: * – $p \leq 0,05$ порівняно з вихідним значенням; ¹ – $p \leq 0,05$ порівняно з контролем; ² – $p \leq 0,05$ порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

Ще одним показником, який характеризує психоемоційний стан, є кількість фекальних болюсів. У результаті виконаних досліджень достовірних відмінностей у кількості фекальних болюсів обох експериментальних та контрольної груп не виявлено (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

Кількість фекальних болюсів самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ($M \pm m$)

Доза	Кількість фекальних болюсів, n			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	0,375 ± 0,07	0,167 ± 0,05	0,50 ± 0,07	0,33 ± 0,11
% змін відносно вихідного значення	–	-55,5	-33,33	-11,11
15 мг/кг (група 2)	0,625 ± 0,15	0,33 ± 0,07	0,50 ± 0,78	0,66 ± 0,23
% змін відносно вихідного значення	–	-46,67	-20,00	6,67
Контроль	0,75 ± 0,14	0,25 ± 0,06	0,50 ± 0,10	0 ± 0
% змін відносно вихідного значення	–	-66,67	-33,33	-100

Слід зазначити, що під час дослідження різних доз (7,5 мг/кг і 15 мг/кг) екстракту біомаси на двох експериментальних групах мишей достовірних відмінностей у показниках не виявлено.

Отже, в результаті застосування на мишах екстракту біомаси штаму *K-27 R. serpentina* у дозах 7,5 мг/кг та 15 мг/кг встановлено його заспокійливий вплив на ЦНС, що дає експериментальні передумови для використання дослідженого екстракту з метою профілактики та лікування безсоння, фізичного і психологічного перебудження організму та невротичних станів людини. Адже відомо, що алкалоїди раувольфії зміїної, зокрема резерпін, мають гіпотензивні властивості й заспокійливу дію на ЦНС, посилюють й поглиблюють фізіологічний сон, потенціюють дію снодійних

препаратів, спричинюють низку парасимпатоміметичних ефектів: сповільнюють серцеву діяльність із подовженням діастолі, посилюють перистальтику шлунково-кишкового тракту, збільшують утворення соляної кислоти у шлунку, міоз, спричинюють гіпотермію, до деякої міри знижують обмін речовин [11, 12, 13].

Зокрема, клітинна біомаса культури тканин раувольфії зміїної стала основою для розроблення нової дієтичної добавки снодійно-седативної дії «Сонормін». З метою посилення седативного впливу, зменшення психоемоційного напруження, поліпшення якості сну, скорочення періоду засинання, підтримки діяльності серцево-судинної системи, окрім *R. serpentina* до складу цього препарату входять також корені валеріани, шишки хмелю та мелатонін, які проявляють синергізм фармакологічної дії біологічно активних сполук.

Висновок

Дослідження, виконані методом «відкритого поля», свідчать про седативний ефект екстракту клітинної біомаси штаму K-27 культури тканин *R. serpentina* у дозах 7,5 та 15 мг/кг, що проявляється у зниженні горизонтальної, вертикальної, дослідницької активності, а також зниженні грумінгу (після 20 днів) внаслідок його введення мишам. Достовірну відмінність седативного ефекту від дози не спостерігали.

Виявлена здатність екстракту чинити седативну дію дає можливість розглядати перспективу його застосування в традиційній медицині для профілактики та лікування безсоння, фізичного та психологічного перезбудження організму.

Автори статті висловлюють щире подяку Науково-виробничому центру фітопрепаратів «Добрадія» за надання консультацій та технічної допомоги під час проведення досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, що може нанести шкоду неупередженості статті.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках проєкту ¹ 0120U104577 «Розробка засад біотехнологічного виробництва нових гіпотензивних і протиаритмічних алкалоїдів раувольфії зміїної *Rauwolfia serpentina* Benth.» за конкурсом «Наука для безпеки людини та суспільства» Національного фонду досліджень України на 2020–2021рр.

Список використаної літератури

1. Sahoo S., Brijesh S. Pharmacogenomic assessment of herbal drugs in affective disorders // Biomed. Pharmacother. – 2019. – P. 1148–1162. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.135>
2. Дячок І. Л., Піняжко О. Р., Іванків О. Л. Дослідження хронічної токсичності комплексного фітополіекстракту седативної дії // Фармац. журн. – 2017. – № 5–6. – С. 42–48.
3. Lobay D. Rauwolfia in the Treatment of Hypertension // Integrative Medicine. – 2015. – N 14 (3). – P. 40–46.
4. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy and Biological Sciences. – 2013. – № 6 (2). – P. 73–78.
5. Кунах В. А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіологічно-біохімічні основи. Монографія. – К.: Логос, 2005. – 730 с.
6. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – N 103. – P. 7325–7354. <http://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
7. Лапин И. П. Стресс, тревога, депрессия, алкоголизм, эпилепсия. – СПб: ДЕАН, 2004 – 224 с.
8. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
9. Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. US Department of Health and Human Services FDA and CDER. – 2005. – 27 p.
10. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. – К.: Морион, 2002. – 640 с.

11. Singh M., Kaur R., Rajput R., Mathur G. Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina* // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – N 11 (3). – P. 132–142.
12. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007655.pub3>
13. Shah S. M. A., Naqvi S. A. R., Munir N. et al. Antihypertensive and antihyperlipidemic activity of aqueous methanolic extract of *Rauwolfia serpentina* in albino rats // Dose Response. – 2020. – V. 18, N 3. <http://doi.org/10.1177/1559325820942077>

References

1. Sahoo S., Brijesh S. Pharmacogenomic assessment of herbal drugs in affective disorders // Biomed. Pharmacother. – 2019. – P. 1148–1162. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.135>
2. Dyachok I. L., Pinyazhko O. R., Ivankiv O. L. Chronic toxicity testing complex phytopoliextraction of sedative action // Farmats. zhurn. – 2017. – № 5–6. – S. 42–48.
3. Lobay D. Rauwolfia in the Treatment of Hypertension // Integrative Medicine. – 2015. – N 14 (3). – P.40–46.
4. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy and Biological Sciences. – 2013. – № 6 (2). – P. 73–78.
5. Kunakh V. A. Biotehnolohiia likarskykh roslyn. Henetychni ta fiziologichno-biokhimichni osnovy. – Kyiv: Logos, 2005. – 730 s.
6. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – N 103. – P. 7325–7354. <http://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
7. Lapin I. P. Stress, trevoga, depressiia, alkogolizm, epilepsiia. – SPb: DEAN, 2004. – 224 s.
8. Stefanov O. V. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv metodychni rekomendatsii. – Kyiv: Avitsena, 2001. – 528 s.
9. Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. US Department of Health and Human Services FDA and CDER. – 2005. – 27 p.
10. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistika v nauke i biznese. – K.: Morion, 2002. – 640 s.
11. Singh M., Kaur R., Rajput R., Mathur G. Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina* // Inter. J. of Green Pharmacy. – 2017. – N 11 (3). – P. 132–142.
12. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007655.pub3>
13. Shah S. M. A., Naqvi S. A. R., Munir N. et al. Antihypertensive and antihyperlipidemic activity of aqueous methanolic extract of *Rauwolfia serpentina* in albino rats // Dose Response. – 2020. – V. 18, N 3. <http://doi.org/10.1177/1559325820942077>

Надійшла до редакції 05 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 23 лютого 2021 р.

О. С. Ядловський¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),
А. М. Демченко¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),
І. І. Конвалюк² (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),
Л. П. Можилевська² (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),
О. А. Беда³ (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),
В. І. Матюшок³ (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),
В. А. Кунах² (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),
С. М. Ярмолук² (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>)

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

³ Наукова установа ТОВ «Науково-сервісна фірма "ОТАВА"», м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН РАУВОЛЬФІЇ ЗМІННОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA*)

Ключові слова: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, седативна дія, тест «відкрите поле»

АН О Т А Ц І Я

Вплив низки соціально-психологічних та біологічних факторів призводить до проявів розладу центральної нервової системи, у першу чергу виникнення тривожних станів, які можуть переростати в серйозні неврологічні та психосоматичні захворювання. Седативні засоби рослинного походження, які широко застосовують в медичній практиці, можуть слугувати альтернативним доповненням традиційних фармакологічних підходів щодо лікування безсоння, зменшення внутрішньої тривоги, збудження, дратівливості та інших невротичних станів. Пошук нових рослинних субстанцій для створення на їх основі ефективних седативних засобів є актуальним та перспективним.

Метою роботи є дослідження седативної дії екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміної.

Вивчення седативного ефекту екстракту біомаси високопродуктивного штаму К-27 культури тканин *R. serpentina* здійснювали за допомогою методу «відкритого поля» з використанням 24 самців білих нелінійних мишей масою 18–25 г. Оцінювали поведінку тварин за загальноприйнятими поведінковими актами: рухова активність, орієнтовно-дослідницька реакція та психоемоційна активність. Тварин рандомізували на 3 групи по 8 особин у кожній. Екстракт біомаси раувольфії зміної в дозах 7,5 мг/кг (група 1) або 15 мг/кг (група 2) вводили перорально у вигляді водного розчину. Тварини контрольної групи (група 3) отримували розчинник (дистильовану воду).

Виявлено седативний ефект екстракту у дозах 7,5 та 15 мг/кг, що проявлявся у зниженні горизонтальної активності до 63,31% та 79,76%, вертикальної дослідницької активності – до 82,05% та 71,79%, зменшенні тривалості грумінгу – до 57,23% і 60,78% відповідно до введених доз на 20–28-й день експерименту. Під час вивчення орієнтовно-дослідницької активності мишей спостерігали прямопропорційну залежність седативного ефекту від тривалості введення екстракту. В результаті проведених досліджень достовірних відмінностей у кількості фекальних болосів обох експериментальних та контрольної груп мишей не виявлено. Достовірну відмінність седативного ефекту від дози (7,5 та 15 мг/кг) не спостерігали.

Встановлено здатність екстракту біомаси штаму К-27 *R. serpentina* чинити седативну дію, що дає можливість розглядати перспективу його застосування в традиційній медицині для профілактики та лікування безсоння, фізичного та психологічного перебудження організму.

О. Е. Ядловский ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),

А. М. Демченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),

І. І. Конвалюк ² (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),

Л. П. Можилевская ² (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),

А. А. Беда ³ (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),

В. І. Матюшок ³ (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),

В. А. Кунах ² (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),

С. Н. Ярмолюк ² (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>),

¹ ГУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», г. Київ

² Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, г. Київ

³ НУ ООО «Научно-сервисная фирма "ОТАВА"», г. Київ

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ РАУВОЛЬФИИ ЗМЕИНОЙ (*RAUWOLFIA SERPENTINA*)

Ключевые слова: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, седативное действие, тест «открытое поле»

АННОТАЦИЯ

Влияние ряда социально-психологических и биологических факторов приводит к проявлениям расстройств центральной нервной системы, в первую очередь к возникновению тревожных состояний, которые могут перерасти в серьезные неврологические и психосоматические заболевания. Седативные средства растительного происхождения, которые широко применяют в медицинской практике, могут служить альтернативным дополнением традиционных фармакологических подходов к лечению бессонницы, уменьшению внутренней тревоги, возбуждения, раздражительности и других невротических состояний. Поиск новых растительных субстанций для создания на их основе эффективных седативных средств является актуальным и перспективным.

Целью работы является исследование седативного действия экстракта биомассы штамма К-27 культуры тканей раувольфии змеиной.

Изучение седативного эффекта экстракта биомассы высокопроизводительного штамма К-27 культуры тканей *R. serpentina* осуществляли с помощью метода «открытого поля» с использованием 24 самцов белых нелинейных мышей массой 18–25 г. Оценивали поведение животных по общепринятым поведенческим актам: двигательная активность, ориентировочно-исследовательская реакция и психоэмоциональная активность.

Животных рандомизировали на 3 группы по 8 особей в каждой. Экстракт биомассы раувольфии змеиной в дозах 7,5 мг/кг (группа 1) или 15 мг/кг (группа 2) вводили перорально в виде водного раствора. Животные контрольной группы (группа 3) получали растворитель (дистиллированную воду).

Выведен седативный эффект экстракта в дозах 7,5 и 15 мг/кг, который проявлялся в снижении горизонтальной активности до 63,31% и 79,76%, вертикальной исследовательской активности – до 82,05% и 71,79% уменьшения продолжительности груминга – до 57,23% и 60,78% соответственно введенным дозам на 20–28-й день эксперимента. При изучении ориентировочно-исследовательской активности мышей наблюдали прямо пропорциональную зависимость седативного эффекта от продолжительности введения экстракта. В результате исследований достоверных различий в количестве фекальных болосов обеих экспериментальных и контрольной групп мышей не обнаружено. Достоверное отличие седативного эффекта от дозы (7,5 и 15 мг / кг) не наблюдали.

Установлена способность экстракта биомассы штамма К-27 *R. serpentina* оказывать седативное действие, что позволяет рассматривать перспективу его применения в традиционной медицине для профилактики и лечения бессонницы, физического и психологического перевозбуждения организма.

O. Ye. Yadlovskiy ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),
A. M. Demchenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),
I. I. Konvalyuk ² (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),
L. P. Mozhylevska ² (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),
O. A. Bieda ³ (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),
V. I. Matiushok ³ (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),
V. A. Kunakh ² (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),
S. M. Yarmoluk ² (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>)

¹ *SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv*

² *Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

³ *Scientific service company «OTAVA», LLC, Kyiv*

STUDY OF THE SEDATIVE EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA*

Key words: *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, sedative effect, open field test

ABSTRACT

Several social, psychological and biological factors could be cause for central nervous system disorders, especially anxiety; the latter could lead to more serious neurological and psychosomataical disorders. Sedative medications of plant origin are widely used practically as an alternative and/or additive to traditional pharmacological treatments of anxiety, hyperexcitation and other neuroses. Thus, the search of new effective sedatives based on plant extracts is an actual and perspective task.

Aim of the present work is to investigate the sedative effect of biomass extract from cell culture of *Rauwolfia serpentina* K-27 strain.

Sedative action of biomass extract from cell culture of *Rauwolfia serpentina* high-productive strain was determined by open field method on 24 white mice males (no line). Mice weight was in 18–25 g interval. The behavior was assessed by usual behavioristic acts: motor activity, psychoemotional activity and tentative research reaction. Animals were randomized into 3 groups of 8 individuals each. *Rauwolfia serpentina* biomass extract at doses of 7.5 mg/kg (group 1) or 15 mg/kg (group 2) was administered orally as an aqueous solution. Animals of the control group (group 3) received a solvent (distilled water).

The sedative effect of extract was discovered in doses of 7.5 and 15 mg/kg, that showed a decrease in horizontal motor activity to 63.31 and 79.76% respectively, vertical activity to 82.05 and 71.79%, grooming duration to 57.28 and 60.78% at experimental days 20 to 28. Tentative research reaction demonstrated the direct dependence of sedation intensity on duration of extract administration. As a result of the conducted researches significant differences in the number of fecal bolus of both experimental and control groups of mice were not revealed. No significant difference between the sedative effect and the dose (7.5 and 15 mg/kg) was observed.

The sedative effect of biomass extract from cell culture of *Rauwolfia serpentina* K-27 strain was proven. This leads to perspective inclusion of the extract to traditional medicine in prophylaxis and treatment of insomnia and of physical and psychological overexcitation.

Електронна адреса для листування з авторами: konvalyuk.i.i@gmail.com

(Конвалюк І. І.)

ПРОТИМІКРОБНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФТОРФЕНІЛВМІСНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ**Ключові слова:** похідні 1,2,4-триазолу, протимікробна та протигрибкова активність, взаємозв'язок «будова–дія»О. А. BIHDAN (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)*Zaporizhzhia State Medical University***ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW FLUOROPHENYL-CONTAINING 1,2,4-TRIAZOLES****Key words:** 1,2,4-triazole derivatives, antimicrobial and antifungal activity, interconnection «structure–action»

Досягнення світової органічної хімії найяскравіше представлено науковими публікаціями, які доводять перспективність саме гетероциклічних речовин. Гетероциклічні сполуки являють собою найпоширеніший клас органічних речовин. Деякі з них входять до складу природних сполук, таких як нуклеїнові кислоти, хлорофіл, гем крові, алкалоїди, пеніциліни, вітаміни. Також вони відіграють важливу роль у процесах проходження метаболізму, мають високу біологічну активність. Окрім того, значна частина активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) сучасних ліків у хімічному відношенні містить у своєму складі структуру гетероциклу.

Серед гетероциклічних сполук особливу увагу привертають похідні 1,2,4-триазолу. Вони добре відомі в науковому світі як біологічно активні сполуки, маючи при цьому незначні показники токсичності [1]. Деякі з них є діючими речовинами безпечних ліків [2, 3]. Серед науковців користується популярністю можливість поєднання різних фармакофорних фрагментів та 1,2,4-триазолу в одній молекулі. Подібні структури можуть виявитись перспективними у разі розроблення нових ліків, створення засобів захисту рослин, антикорозійних компонентів тощо. У 2018 р. на ветеринарному ринку України з'явився препарат «Трифузол-НЕО» (РП АВ-07793-01-18 від 27.07.2018 р.), який зайняв гідне місце серед синтетичних імуномодуляторів для різних груп непродуктивних тварин [3]. Також на стадії реєстрації знаходиться новий оригінальний протигрибковий ветеринарний препарат у вигляді лініменту «Ветмікодерм», діюча речовина якого належить до похідних 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-тіолу [4]. Крім цього, аналіз джерел літератури свідчить, що багато досліджень присвячено пошуку протимікробних молекул на різних етапах серед похідних 1,2,4-триазолу [5, 6]. Отже, подальші дослідження нових перспективних сполук серед заміщених 1,2,4-триазолу, які можуть бути використані як об'єкти для створення нових оригінальних вітчизняних протимікробних та протигрибкових засобів, залишаються актуальними, мають теоретичну та практичну значимість.

Метою нашої роботи було дослідити протимікробну та протигрибкову активність ряду нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу та в деяких випадках простежити наявність певних закономірностей між будовою–дією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу здійснювали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету. Введення до фрагмента

1,2,4-триазолу фторфенілвмісних замісників може позитивно впливати на появу протимікробних та протигрибкових властивостей молекул. Сполуки, що досліджували, було нами синтезовано раніше [8].

Відповідно чутливість зазначених нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу вивчали за методом серійних розведень відомих методичних рекомендацій. Із вихідної концентрації нових синтезованих сполук 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюлер–Хінтона в об'ємі 1 мл. Після чого до кожної пробірки додавали по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м. к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію (МБ_цК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням параметричного критерію t – Стьюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості понад 95%, 99%, 99,99% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Експериментальна частина

Як стандартні (еталонні) штами мікроорганізмів та грибів нами на першому (скринінговому) етапі досліджень було використано найбільш типові їх види. Зумовлено це значенням їх в інфекційній патології людини та у госпітальному середовищі. За властивостями вони схожі з більшістю мікроорганізмів, але є більш чутливими до хімічних субстанцій. Тому використання саме еталонних штамів, а не клінічних, є вимогою уніфікації умов експериментів, що, в свою чергу, підвищує достовірність та порівняльність результатів подібних досліджень.

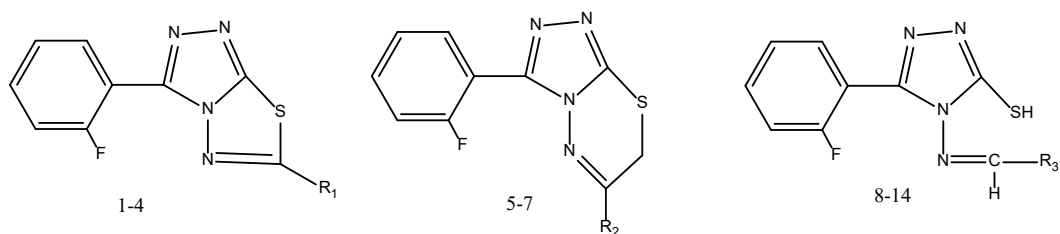
Первинні скринінгові випробування протимікробної та протигрибкової активності ряду нових похідних 1,2,4-триазолу ми виконували на еталонних тест-культурах грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans*. Паралельно скринінговим дослідженням зазначених сполук нами зроблено контроль поживних середовищ і розчинника з використанням загальноприйнятих методик [7]. Як препарат порівняння використовували Хлоргексидин-Здоров'я[®] розчин 0,5мг/мл (Україна).

Результати дослідження та обговорення

Нами раніш повідомлялось, що синтез 3-(2-фторфеніл)-6- R_1 -[1,2,4]триазол[3,4- b][1,3,4]тіадіазолів (1–4, табл. 1) може бути здійснено реакцію 5-(2-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу за присутності ароматичних карбонових кислот у середовищі $POCl_3$, а 3-(2-фторфеніл)-6- R_2 -7Н[1,2,4]триазоло[3,4- b][1,3,4]тіадіазини (5–7, табл. 1) нами було отримано реакцією 5-(2-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу з відповідними бромкетонами в спиртовому середовищі [8]. Синтез та фізико-хімічні константи відповідних 5-(2-фторфеніл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів (8–14, табл. 1) нами також було описано раніше [9].

Аналізуючи результати дослідження чутливості ряду фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу, слід зазначити, що сполуки проявляють помірну протимікробну активність та досить високі показники щодо протигрибкової дії (табл. 2).

Похідні фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів



№ сполук	R ₁	R ₂	R ₃
1	4-Фторфеніл	–	–
2	2-Бром-4-фторфеніл	–	–
3	Трет-бутилфеніл	–	–
4	Фуран-2-іл	–	–
5	–	Метил	–
6	–	Феніл	–
7	–	4-Метоксифеніл	–
8	–	–	4-Бромфеніл
9	–	–	4-Фторфеніл
10	–	–	3-Нітрофеніл
11	–	–	2-Гідроксифеніл
12	–	–	2,3-Диметоксифеніл
13	–	–	3,4-Диметоксифеніл
14	–	–	4-Нітрофуран

Особливості будови фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів (табл. 1) передбачали можливість прояву протимікробних та протигрибкових властивостей у зазначених класів сполук. Аналізуючи результати вивчення чутливості речовин до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, слід зазначити, що практично всі сполуки виявились активними до бактерій (табл. 2). Потрібно зазначити, що сполуки 3, 8, 10 та 14 (табл. 2) виявились найбільш активними щодо *Staphylococcus aureus*. Заміна ароматичних замісників за аміногрупою 1,2,4-триазолу на фрагмент нітрофурану (14, табл. 2) сприяє підвищенню показників активності в декілька разів відносно препарату порівняння (МІК 1,95 мкг/мл, МБЦК 3,9 мкг/мл) щодо *Staphylococcus aureus*.

Більшість сполук виявились досить активними до *Candida albicans* (табл. 2). Серед відповідних 5-(2-фторфеніл)-4-((арил)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів найбільшу активність щодо *Candida albicans* проявляють 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол (8) та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол (12). Заміна ароматичних фрагментів по четвертому положенню 1,2,4-триазолу на гетероциклічний призводить до незначного зниження активності – сполука 14.

Результати протимікробної та протирибкової активності фторфенілвімісних 1,2,4-триазолів

Сполука	Результати досліджень											
	Протимікробна активність						Протирибкова активність					
	<i>Escherichia coli</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Candida albicans</i>		
	МПК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл
К	62,5 ± 1,01	125 ± 3,05	62,5 ± 1,01	125 ± 2,87	62,5 ± 1,08	125 ± 2,83	62,5 ± 1,32	62,5 ± 1,32	62,5 ± 1,32	62,5 ± 1,32	62,5 ± 0,96	
1	62,5 ± 1,24**	125 ± 1,03*	31,25 ± 0,58**	31,25 ± 1,03***	31,25 ± 1,52*	62,5 ± 1,45**	15,6 ± 0,25***	15,6 ± 0,25***	15,6 ± 0,25***	15,6 ± 0,25***	31,25 ± 1,06*	
2	62,5 ± 0,98**	125 ± 2,04*	62,5 ± 1,05***	125 ± 1,15***	31,25 ± 0,55***	62,5 ± 1,33**	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,23*	
3	62,5 ± 1,31**	125 ± 2,03*	15,6 ± 0,22***	31,25 ± 1,56*	31,25 ± 0,23**	62,5 ± 1,46**	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,07***	
4	62,5 ± 1,78*	125 ± 2,16*	62,5 ± 1,11***	125 ± 2,78***	31,25 ± 1,13*	62,5 ± 1,52**	125 ± 1,05*	125 ± 1,05*	125 ± 1,05*	125 ± 1,05*	250 ± 1,03***	
5	62,5 ± 1,56*	125 ± 2,78*	31,25 ± 1,43**	31,25 ± 1,05*	31,25 ± 2,06*	62,5 ± 1,24**	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,55*	
6	62,5 ± 1,23**	125 ± 3,13**	31,25 ± 1,24**	31,25 ± 1,05*	31,25 ± 1,10*	62,5 ± 1,11*	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,013***	
7	62,5 ± 1,05***	125 ± 1,98*	31,25 ± 1,13**	31,25 ± 1,13*	31,25 ± 0,54***	62,5 ± 1,9*	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,014***	
8	62,5 ± 1,72*	125 ± 1,63*	15,6 ± 0,53**	31,25 ± 1,26*	31,25 ± 0,53***	62,5 ± 1,44**	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,012***	
9	62,5 ± 1,66*	125 ± 1,93*	31,25 ± 0,43**	31,25 ± 1,62*	31,25 ± 1,96*	62,5 ± 1,47**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,84*	
10	62,5 ± 1,35*	125 ± 2,87*	7,8 ± 0,14***	15,6 ± 0,21**	31,25 ± 1,08*	62,5 ± 1,49**	7,8 ± 0,17***	7,8 ± 0,17***	7,8 ± 0,17***	7,8 ± 0,17***	15,6 ± 0,22***	
11	31,25 ± 0,67*	62,5 ± 2,44*	31,25 ± 0,53***	31,25 ± 0,53**	31,25 ± 1,43*	62,5 ± 1,66**	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,03***	
12	62,5 ± 1,21**	125 ± 3,53*	31,25 ± 0,61**	62,5 ± 1,51**	31,25 ± 1,78*	62,5 ± 1,65**	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,008***	
13	62,5 ± 1,59*	125 ± 3,43**	31,25 ± 0,56**	31,25 ± 1,98*	31,5 ± 1,03*	62,5 ± 1,68**	1,95 ± 0,009***	1,95 ± 0,009***	1,95 ± 0,009***	1,95 ± 0,009***	3,8 ± 0,011***	
14	62,5 ± 1,17**	125 ± 1,65*	1,95 ± 0,07***	3,9 ± 0,004***	31,25 ± 1,54*	62,5 ± 1,59**	7,8 ± 0,58**	7,8 ± 0,58**	7,8 ± 0,58**	7,8 ± 0,58**	15,6 ± 0,17***	

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; ** – $p < 0,01$ відносно контролю; *** – $p < 0,001$ відносно контролю;

К – контроль, хлоргексидин.

Висновки

1. Вперше для нових фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів досліджено протимікробну та протигрибкову активність. Встановлено, що більшість сполук виявляють помірну протимікробну та досить високу протигрибкову дію.

2. Найбільш чутливим виявився штам *S. aureus* по відношенню до 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, *Candida albicans* виявилась дуже чутливою до 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу. В деяких випадках встановлено закономірності впливу замісників на показники активності.

Список використаної літератури

1. Парченко В. В. Нові S-похідні 1,2,4-триазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 42–48.
2. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості 1,2,4-триазол-3-тіону 5-фурилпохідних: Дис. д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
3. Парченко В. В., Пархоменко Л. І., Іздепський В. Й. та ін. Фармакобіохімічні характеристики піперидиний 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіоацетату // Запоріж. мед. журн. – 2013. – № 1 (76). – С. 39–41.
4. Мартинишин В. П. Фармако-токсикологічна оцінка та лікувальна ефективність препарату на основі S-похідної 1,2,4-триазолу за дерматомікозів у собак: Дис. ... д-ра філософії. – Львів, 2020. – 150 с.
5. Haihua X., Pingliang Li, Donggai G. et al. Synthesis and antibacterial activity evaluation of 2,6-bis(6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)pyridine derivatives // Med. Chem. Res. – 2014. – V. 23, N 4. – P. 1941–1949.
6. Sokmen B. B., Gumrukcuoglu N., Ugras S. et al. Synthesis, antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some new 1,2,4-triazole Schiff base and amine derivatives // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2015. – V. 175, N 2. – P. 705–714. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-1307-2>
7. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Ширококов В. П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів (Метод. реком.). – К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
8. Кarpun E. O., Parchenko V. V. Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
9. Bihdan O., Parchenko V., Zazharskyi V. et al. Studying of Physico-Chemical Properties of 5-(2-,3-Fluorophenyl)-4-((Aryl-, Geteryl) Yliden)Amino-1,2,4-Triazole-3-Thiols and Any of Their Retrievalproducts // Res. J. Pharmac., Biol. Chem. Sci. – 2019. – N 10(1). – P. 464–474. https://www.researchgate.net/publication/331100455_Studying_Of_Physico-Chemical_Properties_Of_5-2-3-Fluorophenyl-4-Aryl-Geteryl_Yliden_Amino-124-Triazole-3-Thiols_And_Any_Of_Their_Retrievalproducts

References

1. Parchenko V. V. Novi S-pokhidni 1,2,4-tryazolu, yak potentsiyni oryihalni vitchyznyani veterynarni likarski zasoby // Farmats. zhurn. – 2012. – № 3. – S. 42–48.
2. Parchenko V. V. Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tionu 5-furyl: Dis. ... Dr. of Pharm. Nauk. – Zaporizhzhya, 2014. – 361 s.
3. Parchenko V. V., Parkhomenko L. I., Izdepskyi V. Y. ta in. Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperydyniy 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioatsetatu // Zaporozh. med. zhurn. – 2013. – № 1 (76). – S. 39–41.
4. Martynishyn V. P. Farmako-toksykologichna otsinka ta likuvalna efektyvnist preparatu na osnovi S-pokhidnoyi 1,2,4-triazolu za dermatomikoziv u sobak: Dys. ... D-ra filosofiyi. – Lviv, 2020. – 150 s.
5. Haihua X., Pingliang Li, Donggai G. et al. Synthesis and antibacterial activity evaluation of 2,6-bis(6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)pyridine derivatives // Med. Chem. Res. – 2014. – V. 23, N 4. – P. 1941–1949.
6. Sokmen B. B., Gumrukcuoglu N., Ugras S. et al. Synthesis, antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some new 1,2,4-triazole Schiff base and amine derivatives // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2015. – V. 175, N 2. – P. 705–714. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-1307-2>
7. Volyanskyi Yu. L., Hrytsenko I. S., Shyrobokov V. P. Vyvchennya spetsyfichnoyi aktyvnosti protymikrobnikh likarskykh zasobiv (Metod. rekom.). – K.: DFTS MOZ Ukrayiny, 2004. – 38 s.
8. Karpun E. O., Parchenko V. V. Syntez, fizyko-khimichni vlastyvoli ta antyhipoksychna aktyvnist' deyakykh S-pokhidnykh 4-alkil-5-(((3-(pyridyn-4-il)-1N-1,2,4-tryazolu -5-il)tio)metyl)-4N-1,2,4-tryazol-3-tiol // Farmats. zhurn. – 2020. – Т. 75, № 6. – P. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
9. Bihdan O., Parchenko V., Zazharskyi V. et al. Studying of Physico-Chemical Properties of 5-(2-,3-Fluorophenyl)-4-((Aryl-, Geteryl) Yliden)Amino-1,2,4-Triazole-3-Thiols and Any of Their Retrievalproducts // Res. J. Pharmac., Biol. Chem. Sci. – 2019. – N 10(1). – P. 464–474. https://www.researchgate.net/publication/331100455_Studying_Of_Physico-Chemical_Properties_Of_5-2-3-Fluorophenyl-4-Aryl-Geteryl_Yliden_Amino-124-Triazole-3-Thiols_And_Any_Of_Their_Retrievalproducts

Надійшла до редакції 15 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 05 березня 2021 р.

О. А. Бигдан (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорізький державний медичний університет

ПРОТИМИКРОБНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФТОРФЕНІЛВІСНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, протимікробна та протигрибкова активність, взаємозв'язок «будова–дія»

А Н О Т А Ц І Я

Досить велику популярність викликає можливість поєднання різних фармакофорних фрагментів та 1,2,4-триазолу в одній молекулі. У 2018 році на ветеринарному ринку України з'явився препарат «Трифузол-НЕО», який зайняв гідне місце серед синтетичних імунomodляторів для різних груп непродуктивних тварин. Отже, подальші дослідження нових перспективних сполук серед заміщених 1,2,4-триазолу, які можуть бути використані як об'єкти для створення нових оригінальних вітчизняних протимікробних та протигрибкових засобів, залишаються актуальними, маючі теоретичну та практичну значимість.

Метою роботи було дослідити протимікробну та протигрибкову активність ряду нових фторфенілвісних похідних 1,2,4-триазолу та в деяких випадках простежити наявність певних закономірностей між будовою–дією.

Чутливість нових фторфенілвісних похідних 1,2,4-триазолу вивчали за методом серійних розведень відповідно до методичних рекомендацій. З вихідної концентрації нових синтезованих сполук 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюллер–Хінтона в об'ємі 1 мл. Після чого у кожен пробірник додавали по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м. к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію (МБ_цК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид. Дослідження здійснювали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету.

Потрібно зазначити, що ряд сполук виявились найбільш активними щодо *Staphylococcus aureus*, а 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)ен)аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол взагалі перевищив у декілька разів показники активності препарату порівняння (МІК 1,95 мкг/мл, МБ_цК 3,9 мкг/мл) щодо *Staphylococcus aureus*.

Більшість сполук виявились досить активними до *Candida albicans*. Серед відповідних 5-(2-фторфеніл)-4-((арил)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів найбільшу активність щодо *Candida albicans* проявляють 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол.

Встановлено, що більшість сполук проявляють помірну протимікробну та досить високу протигрибкову дію.

Найбільш чутливим виявився штамп *Staphylococcus aureus* по відношенню до 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)ен)аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, *Candida albicans* виявилась дуже чутлива до 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу.

А. А. Бигдан (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорожский государственный медицинский университет

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФТОРФЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, противомикробная и противогрибковая активность, взаимосвязь «строение–действие»

А Н Н О Т А Ц И Я

Достаточно большую популярность приобретает возможность сочетания различных фармакофорных фрагментов и 1,2,4-триазола в одной молекуле. В 2018 году на ветеринарном рынке Украины появился препарат «Трифузол-НЕО», который занял достойное место среди синтетических иммуномодуляторов для различных групп непродуктивных животных.

Итак, дальнейшие исследования новых перспективных соединений среди замещенных 1,2,4-триазола, которые могут быть использованы как объекты для создания новых оригинальных отечественных противомикробных и противогрибковых средств, остаются актуальными, имеют теоретическую и практическую значимость.

Целью работы было исследовать противомикробную и противогрибковую активность ряда новых фторфенілсодержащих производных 1,2,4-триазола и в некоторых случаях проследить наличие определенных закономерностей между строением–действием.

Чувствительность новых фторфенілсодержащих производных 1,2,4-триазола изучали методом серійних розведень в соответствии с методическими рекомендациями. Из исходной концентрации новых синтезированных соединений 1 мг/мл готовили ряд двократных серійних розведень в бульоне Мюллер–Хинтона в объеме 1 мл. После чего в каждую пробирку добавляли по 0,1 мл микробной взвеси (10^6 м. к./мл). Минимальную ингибирующую концентрацию (МІК) определяли по отсутствию видимого роста в пробирке с минимальной концентрацией препарата, минимальную бактерицидную концентрацию

(МБцК) – по отсутствию роста на агаре после посева из прозрачных пробирок. В качестве растворителя соединений в исследованиях использовали диметилсульфоксид. Исследования выполняли на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Запорожского государственного медицинского университета.

Нужно отметить, что ряд соединений оказались наиболее активны к *Staphylococcus aureus*, а 5-(2-фторфенил)-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол вообще превысил в несколько раз показатели активности препарата сравнения (МИК 1,95 мкг/мл, МБцК 3,9 мкг/мл) к *Staphylococcus aureus*.

Большинство соединений оказались достаточно активными к *Candida albicans*. Среди соответствующих 5-(2-фторфенил)-4-((арил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолов наибольшую активность по отношению к *Candida albicans* проявляют 5-(2-фторфенил)-4-((4-бромфенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиол и 5-(2-фторфенил)-4-((2,3-диметоксифенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиол.

Установлено, что большинство соединений проявляют умеренное противомикробное и достаточно высокое противогрибковое действие.

Наиболее чувствительным оказался штамм *Staphylococcus aureus* по отношению к 5-(2-фторфенил)-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолу, *Candida albicans* оказалась очень чувствительна к 5-(2-фторфенил)-4-((4-бромфенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолу и 5-(2-фторфенил)-4-((2,3-диметоксифенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолу.

O. A. Bihdan (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Zaporizhzhia State Medical University

ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW FLUOROPHENYL-CONTAINING 1,2,4-TRIAZOLES

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, antimicrobial and antifungal activity, interconnection «structure–action»

ABSTRACT

The achievements of the world organic chemistry are most clearly represented by scientific publications that prove the promising nature of heterocyclic substances. The possibility of combining various pharmacophore fragments and 1,2,4-triazole in one molecule is quite popular. In 2018, the drug Trifuzol-NEO appeared on the veterinary market of Ukraine, which took its rightful place among synthetic immunomodulators for various groups of unproductive animals.

So, further studies of new promising compounds among substituted 1,2,4-triazole, which can be used as objects for the creation of new original domestic antimicrobial and antifungal agents, remains relevant and has theoretical and practical significance.

The aim of our work was to investigate the antimicrobial and antifungal activity of a number of new fluorophenyl-containing derivatives of 1,2,4-triazole and, in some cases, to trace the presence of certain patterns between structure and action.

The sensitivity of new fluorophenyl-containing derivatives of 1,2,4-triazole was studied by the method of serial dilutions in accordance with the methodological recommendations. From the initial concentration of the new synthesized compounds of 1 mg/ml, a series of two-fold serial dilutions were prepared in Mueller–Hinton broth in a volume of 1 ml. Then, 0.1 ml of microbial curtain (10^6 m. c./ml) was added to each tube. MIC (MIC) was determined in the absence of visible growth in a test tube with the minimum concentration of the drug, the minimum bactericidal concentration (МБцК) – in the absence of growth on agar after inoculation from transparent tubes. Dimethyl sulfoxide was used as a solvent for the compounds in the studies. The research was carried out at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of Zaporizhzhia State Medical University.

Analyzing the results of studying the sensitivity of substances to *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, it should be noted that almost all compounds were active against the bacteria. It should be noted that a number of compounds were found to be the most active against *Staphylococcus aureus*, and 5-(2-fluorophenyl)-4-((5-nitrofurans-2-yl)methylene)amino-4Н-1,2,4-triazole-3-thiols generally exceeded several times the activity indices of the reference drug (MIC 1.95 µg/ml, МБцК 3.9 µg/ml) to *Staphylococcus aureus*.

Most of the compounds were found to be quite active against *Candida albicans*. Among the corresponding 5-(2-fluorophenyl)-4-((aryl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiols, the highest activity for *Candida albicans* exhibit 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(2-fluorophenyl)-4-((2,3-dimethoxyphenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol.

It was found that most of the compounds exhibit a moderate antimicrobial and a fairly high antifungal effect.

The most sensitive strain was *S. aureus* in relation to 5-(2-fluorophenyl)-4-((5-nitrofurans-2-yl)methylene)амино-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol, *Candida albicans* proved to be very sensitive to 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(2-fluorophenyl)-4-((2,3-dimethoxyphenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol

Електронна адреса для листування з автором: abigdana@gmail.com

(Бігдан О. А.)

16 березня ГО «Всеукраїнська фармацевтична палата» (ГО «ВФП») провела Загальні збори для підведення підсумків своєї роботи за 2014–2020 рр., обрання керівника та членів правління та визначення пріоритетних стратегічних напрямів розвитку та роботи організації на 2021–2027 рр. у ZOOM-форматі.

Голова правління ГО «ВФП» Клімов О. представив звіт роботи ГО «ВФП» в цілому за 2014–2020 рр. Він відзначив, що ГО «ВФП» стала співрозробником проекту Закону України «Про фармацевтичне самоврядування», який після опрацювання низки зауважень готовий до повторного подання. Прийняття такого закону стане каталізатором низки змін у нормативній базі, що регламентує фармацевтичну діяльність. В Україні наразі очікується прийняття доленосного для фармацевтичних працівників та й суспільства в цілому закону «Про самоврядування медичних професій». З його прийняттям з'явиться надія на запровадження вимог Належної аптечної практики (Good Pharmaceutical Practice – GPP), що стане показником для суспільства про статус аптеки як закладу охорони здоров'я та про перелік фармацевтичних послуг, які надаються, про професійну підготовку фармацевтичних фахівців.

Було зазначено, що представники ГО «ВФП» активно беруть участь у роботі різних робочих груп Верховної Ради України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (*Повний текст звіту доступний за посиланням <http://farmpalata.com.ua/novyny/chym-zhytogo-vseukrayinska-farmatsevychna-palata-u-2014-2020-rr/>*).

За результатами Загальних зборів одноголосно головою Правління ГО «ВФП» на період 2021–2027 рр. було обрано О. Клімова, на посаду першого заступника голови Правління – О. Новікова, заступника голови Правління з фармацевтичних практик – М. Півнюка та заступника голови Правління з організаційних питань – С. Хільченка.

На засіданні було створено Наглядову раду ГО «ВФП», до якої увійшли професор А. Немченко, Л. Марчук та Ю. Гришай. До департаменту освіти та науки увійшов головний редактор «Фармацевтичного журналу» професор В. Трохимчук.

Було затверджено стратегію діяльності організації на період 2021–2022 рр. Зокрема, розвиток та удосконалення співпраці ГО «ВФП» з FIP, Аптечною палатою Польщі (NIA) та Американською асоціацією фармацевтів (APhA).

Окрім того, нагальними питаннями є необхідність підготовки пропозицій для подання до державних органів України щодо:

- внесення змін до Податкового кодексу України в частині зміни ставки ПДВ на 7% на ліки аптечного виготовлення;
- прийняття Закону України «Про самоврядування медичних професій»;
- створення Робочої групи з розробки проекту закону «Про фармацевтичну діяльність»;
- відновлення робіт із розробки національних стандартів Належної аптечної практики (GPP);
- підготовки проекту змін до наказу МОЗ України від 28. 09. 2012 р. № 751 «Про створення впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України»;

- додаткової оплати роботодавцями кваліфікаційного рівня фармацевтичних працівників, що працюють в аптечних закладах різних форм власності;
- розробки проекту постанови КМУ про оплату фармацевтичної послуги щодо відпуску ліків за електронним рецептом;
- проведення конкретних заходів із тотальною монополізацією роздрібного фармацевтичного ринку (*Повний текст стратегії доступний за посиланням <http://farmpalata.com.ua/novyny/chym-zhyla-go-vseukrayinska-farmatsevychna-palata-u-2014-2020-rr/>*).

Редакція Фармацевтичного журналу вітає членів редакційної ради Фармацевтичного журналу, які увійшли до керівних структур ГО «Всеукраїнська фармацевтична палата» та бажає успіхів у діяльності

Засновники журналу: *Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

Журнал зареєстровано 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

Мова видання: статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

Електронну версію наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar, DOAJ. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 « Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 26. 03. 2021 р., протокол № 4.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 2, березень–квітень, Том 75, 2021. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 12. 04. 2021 р. Підписано до друку 22. 04. 2021 р.

Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 17772

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>