

*Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

1(1)/2007

*Ternopil State Medical University
named after I.Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- ◆ Синтез біологічно активних сполук
- ◆ Фітохімічні дослідження
- ◆ Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- ◆ Аналіз лікарських препаратів
- ◆ Інформаційні та інноваційні технології фармації
- ◆ Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- ◆ Організація роботи аптечних підприємств
- ◆ Економіка аптечних фармацевтичних підприємств
- ◆ Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- ◆ Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- ◆ Фармако економіка
- ◆ Нутриціологія
- ◆ Фармацевтичне законодавство
- ◆ Ветеринарна фармація
- ◆ Фармацевтична освіта
- ◆ Історія фармації
- ◆ Хроніка подій
- ◆ Обмін досвідом

- ◆ Synthesis of biologically active substances
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and innovative technologies in pharmacy
- ◆ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ◆ Organization of pharmaceutical structures' work
- ◆ Economics of pharmaceutical structures
- ◆ Pharmacological researches of biologically active substances
- ◆ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ◆ Pharmaco economics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

*Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal*

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію:
Зареєстровано Міністерством юстиції
України
серія КВ № 11269–149Р від 25.05.2006
Certificate on State Registration
Regvstred by Ministry of Juridice of Ukraine
Series KV № 11269–149P sinse May 25, 2006*

*Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601*

Адреса редакції:

Журнал “Фармацевтичний часопис”
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА
Editorial office adress:

Journal “Pharmaceutical review”
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
(протокол № 4 від 14 листопада 2006 р.)

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію
рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція
не несе відповідальності за достовірність фактів,
власних імен та іншої інформації, використаної в
публікаціях. При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу “Фармацевтичний
часопис” посилання на журнал обов’язкове.

© Науково-практичний журнал “Фармацевтичний
часопис”, 2007

© Scientific-practical journal: “Pharmaceutical review”, 2007

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Немченко А.С., Кубарева І.В., Галій Л.В. (Харків)
ДЕРЖАВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ
ЗАСОБИ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ ТА
ПЕРСПЕКТИВИ

Громовик Б.П., Мокрянин С.М., Кухар О.О.
(Одеса, Київ)
ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ НА АПТЕКУ
ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА
ПРЯМОЇ ДІЇ

Грошовий Т.А., Белей Н.М., Кучеренко Л.І.,
Васенда М.М., Марків Н.В., Тригубчак О.В.,
Паращак Н.О. (Тернопіль)
ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ
СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗА
ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОГО
ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Посилкіна О.В., Тіманюк В.М. (Харків)
ЕКОНОМІКО-ПРАВОВІ АСПЕКТИ В ОБЛАСТІ
КОМЕРЦІАЛІЗАЦІЇ ОБ'ЄКТІВ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ У ФАРМАЦІЇ

Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І.
(Запоріжжя)
ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
СЕРЕД 4-МОНО ТА 4,5-ДИЗАМІЩЕНИХ
1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ

Шкода О.С., Романенко М.І., Іванченко Д.Г.,
Самура Б.Б., Самура І.Б., Самура Б.А.,
Глущенко М.В., Белей І.М. (Запоріжжя)
СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ 8-
АМІНОПОХІДНИХ 7-β-ГІДРОКСИ-γ-(О-
МЕТИЛФЕНОКСИ)-ПРОПІЛ-3-
МЕТИЛКСАНТИНУ

Хом'як С.В., Заярнюк Н.Л., Червенцова В.Г.,
Заїченко О.С., Новіков В.П. (Львів)
ОДЕРЖАННЯ СОЛЮБІЛІЗОВАНИХ
ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДИТІОЛОІЛІДЕНІВ

Коритнюк Р.С., Власенко І.О., Руденко В.В.
(Київ)
ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ВИГОТОВЛЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК

Лелека М.В., Тихонов О.І., Ярних Т.Г.,
Грошовий Т.А. (Тернопіль, Харків)
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ КАПСУЛ
“ПОЛЛЕНТАР”

Загорій В.А., Борзунов Є.Є., Буцька В.Є.,
Перемот З.П., Стромко С.Б. (Київ)
ПРОБЛЕМИ ТАБЛЕТКОВОГО ВИРОБНИЦТВА
В УКРАЇНІ

CONTENTS

ORIGINAL INVESTIGATIONS

8 Nemchenko A.S., Kubarieva I.V., Haliy L.V.
(Kharkiv)
STATE REGULATION OF MEDICINE PRICING IN
UKRAINE: THE PROBLEMS AND
PERSPECTIVES

13 Hromovyk B.P., Mokryanyn S.M., Kukhar O.O.
(Odessa, Kyiv)
CHARACTERISTICS OF INFLUENCE OF
ENVIRONMENTAL FACTORS OF DIRECT
ACTION ON THE PHARMACY

21 Hroshovy T.A., Beley N.M., Kucherenko L.I.,
Vasenda M.M., Markiv N.V., Tryhubchak O.V.,
Paraschak N.O. (Ternopil)
OPTIMIZATION OF TECHNOLOGICAL
PROCESSES OF DRUGS CREATION BY
MEANS OF MATHEMATICAL PLANNING OF
EXPERIMENT

29 Posylkina O.V., Timanyuk V.M. (Kharkiv)
ECONOMIC AND LAW ASPECTS IN
COMMERCIALIZATION AREA OF OBJECTS OF
INTELLECTUAL PROPERTY IN PHARMACY

32 Kaplaushenko A.H., Knysh Ye.H., Panasenko O.I.
(Zaporizhzhia)
SEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE
SUBSTANCES AMONG 4-MONO AND 4,5-
DISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONS AND
THEIR DERIVATIVES

36 Shkoda O.S., Romanenko M.I., Ivanchenko D.H.,
Samura B.B., Samura I.B., Samura B.A.,
Hluschenko M.V., Belay I.M. (Zaporizhzhia)
SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTION
OF 8-AMINOSUBSTITUTES OF 7-β-HYDROXY-
γ-(O-METHYLPHENOXY-). PROPYL-3-METHYL-
XANTHINE

41 Khomyak S.V., Zayarnyuk N.L., Chervetsova V.H.,
Zaichenko O.S., Novikov V.P. (Lviv)
OBTAINING OF SOLUBILIZED PREPARATIONS
ON THE BASIS OF DITHIOLOILYDENS

44 Korytnyuk R.S., Vlasenko I.O., Rudenko V.V. (Kyiv)
WAYS OF IMPROVEMENT OF DRUG
MANUFACTURING IN CONDITIONS
OF DRUGSTORES

49 Leleka M.V., Tykhonov O.I., Yarnykh T.H.,
Hroshovy T.A. (Ternopil, Kharkiv)
OPTIMIZATION OF COMPOSITION OF
CAPSULES “POLLENTAR”

54 Zahoriy V.A., Borzunov Ye.Ye., Butska V.Ye.,
Peremot Z.P., Stromko S.B. (Kyiv)
PROBLEMS OF TABLETS MANUFACTURING IN
UKRAINE

- Паращак Н.О., Вронська Л.В., Белей С.Я. (Тернопіль)
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КОМПОНЕНТІВ “СУХОЇ МІКСТУРИ ВІД КАШЛЮ”
- Скорохода В.Й., Мельник Ю.Я., Семенюк Н.Б., Суберляк О.В. (Львів)
ПРОЛОНГАТОРИ ЛІКІВ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛІВ
- Малецький М.М. (Запоріжжя)
АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГУАНІДИНУ ТА МЕТОДИ ЇХ СТАНДАРТИЗАЦІЇ
- Гонський Я.І., Бакалюк О.Й., Підручна С.Р., Криницька І.Я., Дмухальська Є.Б., Ястремська С.О., Острівка О.І. Шершун Г.Г., Саюк Н.П., Рубіна Л.М. (Тернопіль)
КОРИГУЮЧИЙ ВПЛИВ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ “ФІБРАБЕТ” НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЛОМЕРОНЕФРИТОМ
- Климнюк С.І., Кременчуцький Г.М., Покришко О.В., Ситник І.О., Творко М.С., Ткачук Н.І., П’ятковський Т.І., Шкільна М.І., (Тернопіль)
ПРОБІОТИКИ – ПРЕПАРАТИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСБАКТЕРІОЗІВ ШКІРИ
- Самура І.Б., Романенко М.І. (Запоріжжя)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ МЕТИЛКСАНТИНІВ
- Белай С. І. (Запоріжжя)
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З ПРИЙМОЧКАМИ КУКУРУДЗИ ЗВИЧАЙНОЇ
- Кричковська А.М., Губицька І.І., Марінцова Н.Г., Новіков В.П., Федоришин О.М., Червецова В.Г. (Львів)
ОБОВ’ЯЗКОВЕ МЕДИЧНЕ СТРАХУВАННЯ : АНАЛІЗ СИСТЕМ РОСІЇ ТА ПОЛЬЩІ
- Лопатинська О.І. (Львів)
РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ХВОРИХ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ РАЦІОНАЛЬНОЇ ГОМЕОПАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
- Сметаніна К.І. (Львів)
НУТРИЦІОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
- Гоцуля А.С., Доля В.С., Мозуль В.І. (Запоріжжя)
ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОСЛИН РОДИНИ АРІАСЕАЕ
- 57** Paraschak N.O., Vronska L.V., Beley S.Ya. (Ternopil)
CHOICE OF AUXILIARY MATTERS FOR THE PURPOSE OF CREATION OF TABLETS BASED ON COMPONENTS OF “DRY MIXTURE FROM COUGH”
- 62** Skorokhoda V.Y., Melnyk Yu.Ya., Semenyuk N.B., Suberlyak O.V. (Lviv)
THE DRUG PROLONGATORS ON THE POLYMERIC HYDROGELS BASE
- 66** Maletsky M.M. (Zaporizhzhia)
ANTISEPTIC DRUGS ON THE BASE OF GUANIDINE DERIVATIVES AND METHODS OF THEIR STANDARDIZATION
- 70** Honsky Ya.I., Bakalyuk O.Y., Pidruchna S.R., Krynytska I.Ya., Dmukhalska Ye.B., Yastremska S.O., Ostrivka O.I., Shershun H.H., Sayuk N.P., Rubina L.M. (Ternopil)
CORRECTIVE EFFECT OF FOOD ADDITION “FIBRABET” ON PARAMETERS OF LIPID AND PROTEIN EXCHANGE AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHRONIC GLOMERONEPHRITIS
- 73** Klymnyuk S.I., Kremenchutsky H.M., Pokryshko O.V., Sytnyk I.O., Tvorko M.S., Tkachuk N.I., Pyatkovsky T.I., Shkilna M.I. (Ternopil)
PROBIOTICS AS PREPARATIONS FOR CORRECTION OF SKIN DYSBACTERIOSES
- 80** Samura I.B., Romanenko M.I. (Zaporizhzhia)
EXPERIMENTAL STUDY OF DIURETIC ACTIVITY AMONG 7,8-DISUBSTITUTED METHYLXANTHINES
- 84** Belay S.I. (Zaporizhzhia)
RESEARCH OF ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF VEGETABLE SPECIES WITH CORN STIGMA (STIGMATA ZEA E MAYDI)
- 87** Krychkovska A.M., Hubytska I.I., Marintsova N.H., Novikov V.P., Fedoryshyn O.M., Chervetsova V.H. (Lviv)
OBLIGATORY MEDICAL INSURANCE: ANALYSIS OF RUSSIAN AND POLISH SYSTEMS
- 91** Lopatynska O.I. (Lviv)
ROLE OF PHARMACEUTICAL CARE OF PATIENTS IN PROVIDING RATIONAL HOMEOPATHIC THERAPY
- 95** Smetanina K.I. (Lviv)
THE NUTRITIONAL APPROACH TO CARRYING OUT PROPHYLACTICS OF CARDIOVASCULAR DISEASES
- 98** Hotsulya A.S., Dolya V.S., Mozul V.I. (Zaporizhzhia)
PHARMACOGNOSTICAL AND MICROBIOLOGICAL INVESTIGATION OF THE FAMILY APIACEAE PLANTS

Смойловська Г.П., Мазулін О.В. (Запоріжжя)
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
ВІТАМІНУ К У ТРАВІ РОДУ ACHILLEA L.

101 Smoylovska H.P., Mazulin O.V. (Zaporizhzhia)
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF
VITAMIN K IN THE HERB OF ACHILLEA L.
SPECIES

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

THEMATICAL REVIEWS

Головкін В.О., Головкін В.В., Головкін А.В.
(Запоріжжя)
ОСОБЛИВОСТІ ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ
СЕЧОСТАТЄВИХ ОРГАНІВ

104 Holovkin V.O., Holovkin V.V., Holovkin A.V.
(Zaporizhzhia)
FEATURES OF VAGINAL MEDICAL MEANS FOR
THERAPY OF INFLAMMATORY INJURIES OF
UROGENITAL ORGANS

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

BRIEF REPORTS

Білоус С.Б., Патерега І.П. (Львів)
ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА
ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
МАЗІ ЕСУЛАНОВОЇ

108 Bilous S.B., Patereha I.P. (Lviv)
TOXICOLOGIC RESEARCH AND STUDY OF
SPECIFIC ACTIVITY OF AESULAN OINTMENT

Гудзь Н.І. (Львів)
ВПЛИВ рН НА ТЕРМОДЕСТРУКЦІЮ
ГЛЮКОЗИ В РОЗЧИНІ З ВМІСТОМ
МОНОГІДРАТУ ГЛЮКОЗИ 1,5 % ДЛЯ
ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

111 Hudz N.I. (Lviv)
INFLUENCE OF pH ON GLUCOSE
THERMODESTRUCTION IN SOLUTION FOR
PERITONEAL DIALYSIS, CONTAINING
GLUCOSE MONOHYDRATE 1,5 %

Данілова М.А., Парфейніков С.А., Кодзасова В.Х.,
Бучньов Б.П., (П'ятигорськ, Росія)
ФАРМАКОЕКОНОМІКА В АПТЕЧНІЙ УСТАНОВІ
ЯК ІННОВАЦІЙНА СИСТЕМА ПРИ ПОБУДОВІ
РЕГІОНАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ

114 Danylova M.A., Parfeynikov S.A., Kodzasova V.Kh.,
Buchnyov B.P. (Pyatyhorsk, Russia)
PHARMACOECONOMY IN DRUGSTORE
ESTABLISHMENT AS AN INNOVATION
SYSTEM AT CREATION OF REGIONAL MODEL
OF PHARMACEUTICAL AID TO POPULATION

Кулик В.В., Манар Р.А., Бондарєва Т.М.,
Челомбітько Е.В. (П'ятигорськ, Росія)
ДОСЛІДЖЕННЯ З РАЦІОНАЛЬНОГО
ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І
ОПТИМІЗАЦІЯ ВИРОБНИЧОЇ ДІЯЛЬНОСТІ
АПТЕК У СТАВРОПОЛЬСЬКОМУ КРАЇ

116 Kulyk V.V., Manar R.A., Bondaryeva T.M.,
Chelombitko E.V. (Pyatyhorsk, Russia)
RESEARCH OF RATIONAL USAGE OF MEDICAL
MEANS AND OPTIMIZATION OF PRODUCTIVE
FUNCTIONING OF DRUGSTORES IN
STAVROPOL REGION

Чепракова В.А., Бондарєва Т.М., Манар Р.А.,
Видяєва О.А. (П'ятигорськ, Росія)
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИТРАТ ПРИ ЛІКАРСЬКОМУ
ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ХВОРИХ З ВИКОРИСТАННЯМ
ОСНОВНИХ ЕЛЕМЕНТІВ
ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

118 Cheprakova V.A., Bondaryeva T.M., Manar R.A.,
Vydyayeva O.A. (Pyatyhorsk, Russia)
EXPENDITURE EFFICACY AT MEDICAL
MAINTANCE OF PATIENTS WITH APPLICATION
OF MAIN ELEMENTS OF
PHARMACOECONOMY



Дорогі друзі!

Сьогодні Ви тримаєте в руках перший номер науково-практичного журналу “Фармацевтичний часопис”.

Ми сподіваємося, що новий журнал стане цікавим для читача, увійде в кожний дім науковців та спеціалістів у галузі фармації, стане носієм наукової інформації, помічником для студентів, добрим порадиником для практичних працівників.

Фармацевтична галузь України інтенсивно розвивається, щороку реєструються сотні нових

лікарських засобів та виробів медичного призначення, суттєво розширилась аптечна мережа України, збільшується кількість фармацевтичних підприємств. Науковий доробок спеціалістів нашого університету та інших навчальних і науково-дослідних закладів вимагає оперативного висвітлення. Започаткований сьогодні “Фармацевтичний часопис” допоможе розвитку фармацевтичної галузі регіону і буде сприяти професійному росту наукових кадрів.

На шпальтах журналу розміщені актуальні рубрики: синтез біологічно активних сполук, фітохімічні дослідження, фармацевтична технологія і біофармація та ін. До роботи в редакційній колегії та редакційній раді залучені провідні спеціалісти Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Національного фармацевтичного університету та інших вищих навчальних закладів України, що гарантує професійність видання.

З повагою – ректор Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
член-кореспондент АМН України, професор

Л.Я. Ковальчук



Вельмишановні колеги !

На сьогодні, коли фармацевтична галузь стрімко розвивається, важко перебільшити значення професійної інформації.

Журнал “Фармацевтичний часопис”, який видають Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського разом із Національним фармацевтичним університетом, взяв на себе благородну місію консолідації сил науковців навчальних закладів, виробників лікарських препаратів, представників практичної фармації і медицини Західної та Східної України.

Зміст журналу являє собою інтегрований пакет наукової, виробничої та споживчої інформації, новин про найбільш цінний досвід у вирішенні сучасних проблем фармації.

Учені, наукові співробітники знайдуть тут сучасну інформацію про стан фундаментальних досліджень; виробники – про рівень і перспективи впровадження новітніх технологій; працівники аптек і лікувальних закладів – про питання організаційного керування, маркетингу, соціального захисту працівників галузі та населення.

Цілком природно, що на сторінках журналу будуть висвітлюватись проблеми фармацевтичної освіти, підготовки спеціалістів для фарміндустрії.

Зосередивши зусилля на вказаних питаннях, ми маємо надію на встановлення плідних контактів між виробниками, авторами та читачами, що буде сприяти активній інтеграції наукової думки і виробничої діяльності всіх спеціалістів багатопрофільної фармацевтичної галузі у вирішенні проблеми найвищого пріоритету – охорони здоров'я людини.

З повагою – ректор Національного фармацевтичного університету,
член-кореспондент НАН України, професор

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'V' followed by a long, sweeping horizontal line that curves upwards at the end.

В.П. Черних

УДК 615.1:338.5

**ДЕРЖАВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В УКРАЇНІ:
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

©А.С. Немченко, І.В. Кубарєва, Л.В. Галій

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: державна політика регулювання цін на медикаменти в сучасних умовах регламентується, насамперед, Законом України “Про ціни і ціноутворення” Актуальність та необхідність прийняття нової редакції вказаного документа не викликає сумніву у жодного оператора фармацевтичного ринку. Виходячи з досвіду країн Європи, характерними тенденціями для світового фармацевтичного ринку є: зростання цін на медикаменти; застосування додаткових заходів країнами ЄС щодо регулювання системи цін на ЛЗ. Таким чином, з метою підвищення доступності ліків для населення України на сучасному етапі розвитку ринкових відносин вітчизняна фармацевтична галузь потребує ефективної цінової політики.

Ключові слова: державне регулювання цін на лікарські засоби, цінова політика, структура роздрібних цін, доступність фармацевтичної допомоги.

Ринок і держава – важливі.
Управляти економікою за
відсутності одного з них –
все одно, що намагатися
аплодувати однією рукою.

П. Самуельсон

ВСТУП. Державна політика регулювання цін на медикаменти у сучасних умовах регламентується, насамперед, Законом України “Про ціни і ціноутворення”. Актуальність та необхідність прийняття нової редакції вказаного документа не викликає сумніву у жодного оператора фармацевтичного ринку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Неодноразово як у науковців, так і практиків виникали питання щодо неузгодженості та недоліків нормативно-правових документів з ціноутворення на лікарські засоби (ЛЗ). Так, у Постанові КМУ № 1499 від 16.11.2001 р. використовуються терміни оптова ціна виробника та митна вартість ЛЗ, Господарський кодекс України (2003 р.) у статті 189 застосовує терміни контрактна та індикативна ціна, а у статті 191 – комунальна ціна, які взагалі не визначені Законом України “Про ціни і ціноутворення”. Таким чином, сьогодні відсутній єдиний методологічний підхід до нормативно-правового визначення існуючих видів цін, до порядку формування, встановлення і застосування цін, насамперед, регульованих, що не дозволяє здійснювати ефективну державну політику з ціноутворення.

Відповідно до реалізації Програми діяльності Кабінету Міністрів України “Послідовність. Ефективність. Відповідальність” Державна інспекція з контролю за цінами та всі інші зацікавлені сто-

рони у цей час опрацьовують проект нової редакції вказаного Закону.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Рекомендована схема нового Закону “Про ціни і ціноутворення” наведена нижче.

I. Визначення термінів: ціна; роздрібна ціна; оптова ціна; вартість; плата; надбавка торговельна; реалізація.

II. Загальні положення: законодавство вітчизняне; законодавство міжнародних норм; напрямки розвитку до Європейського Союзу; та ін.

III. Цінова політика: завдання; засади; принципи (сприяння створенню та функціонуванню конкурентного середовища); відповідальний орган – Кабінет Міністрів України.

IV. Ціноутворення: засади; внутрішнє та зовнішнє; види цін; порядок ціноутворення (складання собівартості, формування, встановлення, застосування, методологія ціноутворення, у тому числі і визначення повноважень при вільному ціноутворенні та при запровадженні державного регулювання цін).

V. Державне регулювання ціноутворення: види; методи (ринкові та адміністративні); регулювання цін на продукцію природних монополій; повноваження (Кабінет Міністрів України, центральні органи виконавчої влади, місцеві органи виконавчої влади, органи місцевого самоврядування); координація; методологія; обов'язки державних органів, суб'єктів господарювання.

VI. Державний нагляд та контроль у сфері ціноутворення: завдання; засади; принципи; види контролю (моніторинг як нагляд і контроль за додержанням державної дисципліни цін); обов'язки державних органів у сфері контролю за

цінами; права і повноваження державних органів у сфері контролю за цінами (в т.ч. щодо диференціації санкцій); обов'язки і права суб'єктів господарювання.

VII. Відповідальність: загальні принципи відповідальності; норми відповідальності за порушення порядку ціноутворення; загальні засади адмінвідповідальності посадових осіб суб'єктів господарювання.

VIII. Заключні положення.

Щодо запропонованих термінів, на нашу думку, додатково необхідно визначити терміни собівартості та ціни виробника як базових складових оптової та роздрібної ціни.

Стосовно державного регулювання ціноутворення підкреслимо, що результати аналізу законодавчої бази більшості країн Європейського Союзу свідчать про те, що вони не відмовляються від впливу держави на процеси ціноутворення, а, навпаки, послідовно здійснюють такий вплив, поєднуючи важелі як ринкового, так і адміністративного характеру. Вищезазначене є можливим за умови наявності в урядових структурах відповідної об'єктивної та оперативної інформації про рівень цін та динаміку їх змін, для чого робота зі збору даних проводиться різними державними установами як електронними засобами (країни Скандинавії), так і документальними дослідженнями (Франція та ін.). У більшості європейських

країн законодавством передбачені урядові структури, які здійснюють аналітичну та координаційну роботу в галузі ціноутворення та несуть відповідальність за її наслідки.

Щодо державного нагляду та контролю у сфері ціноутворення зазначимо, що у Національному фармацевтичному університеті створено та опрацьовано методіку проведення моніторингу системи цін, яка дозволяє контролювати динаміку та варіювання цін на лікарські засоби, визначати торговельну надбавку дистриб'юторів ринку і доступність ЛЗ для населення; дає можливість отримувати об'єктивну інформацію про ціни виробників медикаментів та тенденції ціноутворення, які складаються на фармацевтичному ринку України. Державною службою ЛЗ і ВМП та Національним фармацевтичним університетом здійснюється внутрішній моніторинг системи цін на лікарські засоби, але виходячи з того, що політика України послідовно спрямовується на інтеграцію у світове співтовариство, в сучасних умовах необхідне проведення зовнішнього моніторингу цін на ЛЗ, тобто аналізу цін у країнах світу.

Викликає інтерес дослідження структури роздрібних цін на медикаменти у різних країнах, результати якого наведено на рисунку.

Так, серед сімнадцяти країн з якими порівняли, питома вага ціни виробника у структурі роздрібної вартості коливається від 62 % у Люк-

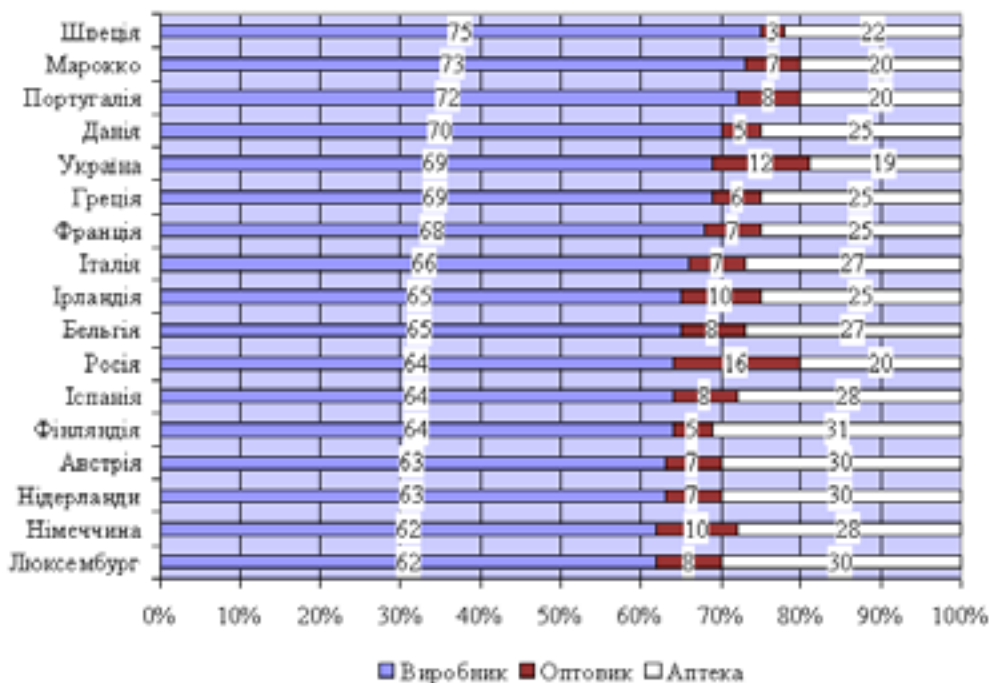


Рис. Структура вартості ГЛЗ в аптеках України, Росії, деяких країн Європи, у %.

сембурзі до 75 % у Швеції. Середнє значення у вибірці складає 66,7 %, а коефіцієнт квадратичної варіації дорівнює 6,04 %.

Щодо питомої ваги торговельної надбавки оптової мережі, то спостерігається коливання з 3 % у Швеції до 16 % у Росії, (середнє значення 7,9 %, коефіцієнт квадратичної варіації 37,5 %). Високий рівень торговельної надбавки у Росії зумовлено значними транспортними витратами, які необхідні для доставки медикаментів у віддалені регіони.

Слід зазначити, що в Україні питома вага оптової торговельної надбавки значно перевищує середньоєвропейські показники (на 4,3 %), при цьому відмічається мінімальне значення питомої ваги роздрібною торговельної надбавки (19 %), що не сприяє підвищенню ефективності роботи аптек враховуючи їх соціальні функції.

Враховуючи вищезазначені результати, структуру роздрібною ціни на ЛЗ у середньому можна уявити так: ціна виробника (66,7 %) + торговельна надбавка оптової торгівлі (7,9%) + роздрібною торговельна надбавка (25,4%).

Доцільним вважається порівняння роздрібних цін на імпортовані лікарські засоби в Україні з цінами на препарат в країні виробників та інших країнах (наприклад, Росії). У таблиці 1 наведені роздрібні ціни декількох торговельних назв препаратів, що вироблені відомими фармацевтичними фірмами Німеччини (Hexal, Schering AG, Berlin Chemie, Ankerpharm GmbH та Boehringer Ingelheim).

Зазначимо, що лише за препаратом АЦЦ-100, фірми HEXAL, ціни незначно відрізняються – в Україні вони нижчі, ніж у Німеччині на 2,5 %, а у Росії вищі на 12,9 %, ціни на інші імпортовані пре-

Таблиця. Роздрібні ціни на лікарські препарати у різних країнах порівняно з цінами у країні походження (Німеччині)

Торговельне найменування, лікарська форма, дозування, споживча упаковка	Виробник	Роздрібні ціни, \$			Відхилення, %	
		Україна	Росія	Німеччина	Україна	Росія
АЦЦ – 100 шип. табл. № 20	Hexal	3,08	3,57	3,16	- 2,5	12,9
Діане – 35 др. 0,035 № 21	Schering AG	6,95	8,49	11,87	- 41,4	- 28,5
Мезим-форте табл. № 20	Berlin Chemie	1,28	1,37	5,45	- 76,5	- 74,8
Нон-овлон др. 0,05 № 21	Schering AG	2,4	3,15	11,39	- 78,9	- 72,3
Пантенол-спрей аерозоль 130,0	Ankerpharm GmbH	4,9	5,45	8,13	- 39,7	- 33,0
Ескузан драже № 100	Schering AG	5,43	6,69	28,42	- 80,9	- 76,5
Беродуал Н аерозоль 200 доз 10 мл	Boehringer Ingelheim	7,51	12,42	23,51	- 68,1	- 47,2
Фіналгон мазь 50,0	Boehringer Ingelheim	3,01	3,69	7,44	- 59,5	- 50,4

парати порівняно з цінами у країні походження відрізняються на 39-81 %.

З метою реалізації основного принципу ефективної фармацевтичної допомоги, а саме забезпечення доступності ліків населенню, урядами розвинених європейських країн розглядається питання застосування диференційних цін на ЛЗ у країнах з нижчим ступенем розвитку економіки. [3] Але на сьогодні даний метод регулювання цін не знайшов підтримки у більшості країн ЄС. Оскільки негативним наслідком його впровадження є суттєве зростання частки па-

ралельного імпорту ліків і, як наслідок, зниження якості ЛЗ та зменшення прибутків фармацевтичних компаній. Законодавством ЄС на сьогодні не передбачено ефективних регуляторних та правових механізмів, які б перешкождали поверненню ліків на ринки розвинених країн. Тому у країнах Європи вдаються до певних заходів, які дозволяють зменшити цінову різницю на ліки у країнах-виробниках та країнах-експортерах.

Отже, спеціальні ціни на окремі ЛЗ в Україні обумовлені виключно економічними інтересами

фармацевтичних компаній як гарантія їх стратегічної присутності на вітчизняному ринку.

Поряд з зазначеними заходами, з метою стримування зростання цін на медикаменти, яке становить приблизно 5 % на рік, уряди економічно розвинених європейських країн поширюють свій вплив на фармацевтичному ринку. Так, у Німеччині, яка історично дотримується вільного ціноутворення на ліки, не застосовуючи прямого державного регулювання цін, у 2004 році непрямому регулюванню ціноутворення з боку держави шляхом встановлення опорних цін піддалися дві третини ЛЗ. Це встановлює 25000 ЛЗ за торговими назвами та 420 за INN. Крім того, у 2005 році рівень опорних цін було значно знижено. Безумовно, виробники втратили певну долю прибутку, але, за висновками фахівців, витрати страхових фондів мають скоротитися на 3 млрд євро щорічно [4].

Враховуючи пріоритетні напрямки реформування вітчизняної нормативно-правової бази відповідно до європейських вимог, окремого вивчення потребує питання сучасного стану фармацевтичної допомоги у країнах Східної Європи – недавніх членів ЄС. Для ринку медикаментів даних країн є характерним істотне підвищення цін на ліки (15-20 %), значне збільшення видатків державного бюджету та страхових фондів на лікарське забезпечення (до 25-50 % від загаль-

них бюджетів на охорону здоров'я). Усіма країнами застосовується державне регулювання системи цін на ЛЗ, основними методами якого є декларація оптових цін виробників, обмеження оптово-роздрібних торговельних надбавок (націнок), пільгове оподаткування. Додатково передбачається введення граничного рівня роздрібних цін на окремі ЛЗ в Естонії, обмеження торговельних надбавок (націнок) на екстемпоральні ліки в Латвії, зниження граничного рівня торговельних надбавок (націнок) на 3 % у Чехії тощо [2].

ВИСНОВКИ. Отже, рівень цін на лікарські засоби визначається рівнем доходів і життя населення країни, витратами на виробництво, оптову та роздрібну реалізацію у певних умовах, організацією національних систем охорони здоров'я та страхування, характером впливу держави на ціноутворення та оподаткування у фармацевтичному секторі [1].

Таким чином, введення нового Закону "Про ціни і ціноутворення" та реалізація передбачених заходів повинні забезпечити реалізацію цінової політики держави на сучасному етапі розвитку ринкових відносин, сприяти ефективному захисту економічної конкуренції, запобіганню загострення цінової ситуації на товарних ринках, здійсненню ефективного захисту малозабезпечених верств населення.

Література

1. Немченко А.С. Фармацевтическое ценообразование.— Харьков: фирма "Радар", 1999. — С. 290.
2. Европа: единства в ценах на фармпродукцию нет. // Фармацевтический вестник.— 2005.— № 39(402).
3. В обновленном Европейском союзе // Фарма-

4. цевтический вестник. — 2004.— № 39 (360).
4. Statistics 2005: The pharmaceutical Industry in Germany; Facts & Figures. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA). <http://www.vfa.de>

ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В УКРАИНЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.С. Немченко, И.В.Кубарева, Л.В. Галий

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: государственная политика регуляции цен на медикаменты в современных условиях регламентируется, в первую очередь, Законом Украины “О ценах и ценообразовании”. Актуальность и необходимость принятия новой редакции указанного документа не вызывает сомнения у операторов фармацевтического рынка. Исходя из опыта стран Европы, характерными тенденциями для мирового фармацевтического рынка являются: рост цен на медикаменты; применение дополнительных мер странами ЕС по регулированию системы цен на ЛС. Таким образом, с целью повышения доступности лекарств населению Украины на современном этапе развития рыночных отношений отечественная фармацевтическая отрасль нуждается в эффективной ценовой политике.

Ключевые слова: государственное регулирование цен на лекарственные средства, ценовая политика, структура розничных цен, доступность фармацевтической помощи.

STATE REGULATION OF MEDICINE PRICING IN UKRAINE: THE PROBLEMS AND PERSPECTIVES

A.S. Nemchenko, I.V. Kubarieva, L.V. Haliy

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the state policy of medicine price adjusting in modern terms is regulated by Law of Ukraine “About prices and pricing”. Actuality and necessity of acceptance of a new release of the indicated document does not cause doubting at the operators of pharmaceutical market. According to experience of European countries characteristic tendencies for a world pharmaceutical market are: increasing of medicine price; application of additional measures by the countries of Europe on adjusting of the system of medicine prices. Thus, with the purpose of increase of medicine availability to the population of Ukraine on the modern stage of development of market relations Ukrainian pharmaceutical industry needs an effective price policy.

Key words: state regulation of medicine pricing, pricing policy, the structure of retail price, availability of pharmaceutical aid.

УДК 615.12: 658.01

ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ НА АПТЕКУ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ПРЯМОЇ ДІЇ

©Б.П. Громовик, С.М. Мокрянин, О.О. Кухар

Одеський державний медичний університет

Медичний інститут Української асоціації народної медицини

Резюме: на основі наукознавчого аналізу здійснено теоретичне узагальнення сутності та змісту впливу на аптеку основних факторів зовнішнього середовища прямої дії, а саме: споживачів, постачальників, конкурентів, державних органів влади, законодавчих актів та інфраструктури.

Ключові слова: аптека, вплив, фактори зовнішнього середовища.

ВСТУП. Підприємницьке середовище перебуває у постійній динаміці. Змінюються не лише економічні, але й політико-правові, демографічні, соціокультурні умови, прискорюються темпи науково-технічного прогресу в державі, тому аптеки повинні удосконалювати стратегію, господарсько-фінансовий процес, організаційну структуру, корпоративну культуру, тобто змінюватися відповідно до динамічного зовнішнього середовища. Успіх адаптації аптек значною мірою залежить від розуміння ролі факторів зовнішнього середовища, які поділяють на дві групи: прямої дії (безпосередньо впливають на діяльність аптеки і залежать від цієї діяльності) та непрямої дії (впливають не безпосередньо, а через певні механізми й взаємовідносини).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Актуальність проблеми впливу факторів зовнішнього середовища на діяльність фармацевтичних підприємств широко відображена в літературних джерелах фармацевтичного профілю [1-5]. Однак до кінця не вирішеними залишаються ще багато завдань, пов'язаних, насамперед, із впливом цих факторів на функціонування аптек.

Метою роботи було на основі наукознавчого аналізу здійснити теоретичне узагальнення сутності та змісту впливу на аптеку основних факторів зовнішнього середовища прямої дії, а саме: споживачів, постачальників, конкурентів, державних органів влади, законодавчих актів та інфраструктури.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Споживачами лікарських засобів є практично все населення України. Проте для нашої держави характерна демографічна криза, оскільки чисельність населення на 1 січня 1992 р. складала 51944,4 тис. осіб, а на 1 січня 2006 р. – уже 46 929,5 тис., тобто зменшилось більше ніж на 5 млн осіб [6].

Іншою притаманною рисою є значне старіння населення (за зазначений період – з 13,1 до 14,1 млн осіб), а з віком зростає захворюваність людей, характерною ознакою якої є поліморбідність. Так, серед осіб віком понад 60 років 30 % людей мають лише одну хворобу, 40% – дві, 30% – три і більше [7].

Ще однією характерною рисою є територіальний дисбаланс між споживанням ліків і грошовими доходами населення. На основі статистичного аналізу за 1997-2003 рр. встановлено, що найвищий рівень споживання лікарських засобів на душу населення при низькому рівні грошових витрат характерний для населення м. Києва. При цьому найвища частка витрачених грошових доходів при одночасному найнижчому рівні споживання ліків на початок дослідження спостерігалася у Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Київській, Кіровоградській, Тернопільській, Хмельницькій і Закарпатській областях, на кінець періоду – лише у Закарпатській. При цьому сім областей (Київська, Вінницька, Житомирська, Миколаївська, Рівненська, Тернопільська, Чернігівська) мали низький рівень споживання і низькі грошові витрати, що характеризує обсяги регіональних фармацевтичних ринків як критичні [8].

Крім індивідуальних споживачів, на фармацевтичному ринку присутні організації-споживачі, якими є лікувально-профілактичні заклади МОЗ України та інших відомств. Їх клінічна база характеризується зменшенням кількості лікарняних ліжок з 135,2 у 1991 р. до 95,7 на 10 тис. населення у 2004 р. [6], що, з одного боку, зробило можливим зменшення навантаження на державний бюджет, з другого – обмежило доступність у медичній допомозі, особливо для сільського населення.

Постачальники забезпечують аптеку необхідними лікарськими засобами і виробами медичного призначення, сировинними, енергетичними та іншими ресурсами. На початку незалежності України виробництво лікарських засобів здійснювало майже 40 підприємств, у 2002 р. їх вже було 188, у 2005 р. – 137 [9,10]. Зменшення пояснюється значними витратами на забезпечення належної виробничої практики і посиленням контролю зі сторони Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення за виконання ліцензійних умов.

Характеризуючи специфіку національного виробництва ліків варто зазначити, що [11]:

- в останні десятиріччя головний акцент робився на генеричні препарати;
- медико-фармацевтичні дослідження проводилися недостатньо або взагалі не проводилися;
- відсутній розрахунок погодинних витрат часу для проведення маркетингових заходів, які припадають на кожного маркетолога при роботі з конкретним препаратом;
- не створюються концепції маркетингових заходів і опрацьованих для них стратегічних і тактичних дій;
- рідко здійснюється логічна послідовність впровадження нових препаратів – насамперед тих, що закуповуються за бюджетні кошти, а потім рецептурних і безрецептурних;
- часто відсутній тісний зв'язок між виробниками і споживачами ліків.

За час розвитку нашої держави кількість підприємств, що мають ліцензію на оптову реалізацію лікарських засобів, суттєво змінювалося, а саме зросло з 40 (1992 р.) до майже 4000 (1997 р.), а на початок 2005 р. зменшилась до 1181 суб'єкта господарської діяльності [10,12]. Зазначене пояснюється економічною доцільністю і посиленням контролю зі сторони Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення за виконання ліцензійних умов.

Оптові фармацевтичні підприємства різняться багатоваріантністю ціноутворення, варіабельністю щодо кількості номенклатурних позицій, обсягом діяльності, економічними і технологічними особливостями збутових процесів, спеціалізацією за лікарськими засобами певних виробників. Понад половину оптових фірм зосереджено в м. Києві, Донецькій і Харківській областях. Нерівномірність розподілу посередників за територією країни спричиняє маятниковий рух більшості лікарських засобів. Їх спочатку завозять у столицю і деякі великі обласні центри, а

потім звідти відправляють в інші регіони. При цьому з року в рік ця тенденція зростає.

Варто зазначити, що оптові фармацевтичні підприємства, крім лікарських засобів вітчизняного виробництва, постачають аптекам препарати закордонних фармацевтичних виробників. За результатами аналізу даних [13] на 1 січня 1988 р. в Україну, як складову на той час частину Радянського Союзу, лікарські засоби постачали щонайбільше 20 країн світу. Серед них були держава, що належали до соціалістичного табору (Угорщина, Німецька Демократична Республіка, Польща, Югославія, Чехословаччина, Болгарія, Румунія, В'єтнам), капіталістичні країни (їх назву не афішували), а також Фінляндія та Індія. Сьогодні український ринок забезпечує понад 300 закордонних фармацевтичних виробників з майже 60 країн світу. Найбільше ліків постачає Німеччина, Індія, Франція, Словенія та Угорщина [10].

Конкуренти заохочують аптеку вдосконалювати свою господарсько-фінансову діяльність з метою досягнення необхідного рівня конкурентоспроможності. Станом на 1 січня 1993 р. в системі МОЗ України функціонувало 6512 аптек, з них 2825 або 43,4 % – у селах, 1533 аптечних пункти I категорії, 85 аптечних кіосків, близько 16800 аптечних пунктів II категорії в сільській місцевості [14]. На 1 січня 2005 р аптечна мережа України охоплювала 8711 аптек різних форм власності, серед них 1662 аптеки (19,1%) функціонували у сільській місцевості. Лікарське забезпечення також здійснювали відокремлені структурні підрозділи, а саме 5483 аптечних пункти, з них – 920 або 16,8 % в селах, та 7206 аптечних кіосків (у сільській місцевості – 832 або 11,5%) [10]. При цьому розвиток аптечної мережі характеризується перенасиченістю аптек та їх структурних підрозділів у великих населених пунктах. Це призвело до того, що за роки незалежності нашої держави доступність лікарського забезпечення для сільського населення значно знизилась, оскільки кількість аптек на території його проживання зменшилась як в абсолютних, так відносних показниках. Так, загальне число аптечних одиниць (аптек і відокремлених структурних підрозділів) знизилось з 19625 до 3414 або до 16 % від загальної кількості в державі. Це тоді, коли у сільській місцевості проживає третина населення України [6].

Прикладом недоброросовісної конкуренції щодо аптечної мережі була поява у 2002 р. проекту спільного наказу МОЗ України та Державного комітету зв'язку та інформатики України "Правила надання транспортних та кур'єрських послуг

при просуванні лікарських засобів суб'єктами фармацевтичної діяльності через установи поштового зв'язку "Ліки на замовлення". Зазначений документ порушував ряд законів України, постанов КМ України і наказів МОЗ України [15]. Тому він не був реалізований як нормативний документ. Проте це не зупинило керівництво "Укрпошти", яке через підпорядковані підприємства і на підставі угоди з українською медичною спілкою здійснює роздрібну реалізацію ліків без дотримання вимог контролю якості та ліцензійних умов особами, які не мають фармацевтичної освіти. Даний вид діяльності "Укрпошта" аргументує Правилами надання послуг поштового зв'язку, затвердженими Постановою КМ України від 17 серпня 2002 р. № 11, згідно з якими у поштових відправленнях можна пересилати лікарські засоби і лікарську рослинну сировину [15].

Державні органи влади і законодавчі акти розробляють, формулюють та затверджують засади функціонування фармацевтичних організацій в державі та контролюють виконання та дотримання необхідних вимог. На сьогоднішній день, на нашу думку, державне управління щодо фармації не відповідає потребам розвитку аптечної мережі, оскільки ряд законодавчих актів є застарілими, а власне фармацевтична діяльність законодавчо не забезпечена. Передусім, нормативні акти Кабінету Міністрів України містять, здебільшого, контрольно-регуляторні вимоги до діяльності аптек як торговельних організацій, а не як до закладів охорони здоров'я, тобто соціального інституту, діяльність якого спрямована на профілактику і захист здоров'я населення.

Недосконалістю характеризується також підготовка нормативно-правових актів робочими групами МОЗ України. Для прикладу, 25 липня 1996 р. з'явився наказ № 226 "Про затвердження Порядку обігу наркотичних лікарських засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах системи Міністерства охорони здоров'я України", який був україномовним перекладом наказу МОЗ колишнього Радянського Союзу за № 523 від 3 липня 1968 р. "О порядке хранения, учета, прописывания, отпуска и применения ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных средств", в якому за текстом словосполучення "отруйні та сильнодіючі лікарські засоби" були замінені на "психотропані речовини і прекурсори". В іншому україномовна версія наказу кардинально не відрізнялася від російськомовного оригіналу. Наказ № 226, який повністю не відповідав реаліям розвитку

національної охорони здоров'я, втратив чинність лише з виходом наказу МОЗ України № 356 від 18.12.97.

Недовготривалими були норми наказу МОЗ України від 07.07.2004 № 344, яким був затверджений предметно-кількісний облік майже ста отруйних і сильнодіючих лікарських засобів за торговими назвами. При чому логіка постановки на предметно-кількісний облік багатьох медикаментів була поза сферою професійного розуміння. Потрібно було два місяці, щоб згідно зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 440 від 02.09.2004, на предметно-кількісному обліку було залишено лише 6 лікарських засобів за міжнародною непатентованою назвою.

Не менші вади має наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360, чинність якого у більшій частині призупинена, і виходу якого передувало обговорення протягом півроку трьох його проєктів, які кардинально відрізнялися між собою. Окремі положення нового наказу:

- покладають на Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів функції, які не визначені для неї урядовою постановою;
- не узгоджуються з чинним наказом № 356 від 18 грудня 1997 р.;
- ускладнюють для лікарів процес виписування рецептів внаслідок заміни попередньої значно простішої форми рецептурного бланка № 1 формою № 2, яка складається з корінця і власне рецепта;
- позбавляють провізорів корегувати помилкове виписування лікарями завищених разових доз, що при зменшенні числа аптек, які мають право на виготовлення ліків (до 15 %), спричинить до незадоволення серед хворих;
- не забезпечують захист прав споживачів від цілеспрямованого виписування їм більш дорогих аналогів рецептурних лікарських засобів;
- повертають до невиправданої радянської практики виписування безоплатних і пільгових рецептів у двох примірниках та ін.

Непрофесійний підхід до розробки наказів, що стосуються життєдіяльності аптек, призводить з одного боку до того, що аптечні працівники перебувають під постійним правовим і моральним тиском різноманітних контролюючих органів, з іншого – до соціального збурення серед певних категорій населення, зокрема, до ажіотажного попиту на ліки. Попередженню зазначених вище та інших нісенітниць нормативного характеру мала би посприяти фахова рецензія наказів у незалежній від розробників експертній раді з числа провідних науковців і практиків-організаторів охорони здо-

ров'я і фармацевтичної служби, необхідність створення якої обґрунтована ще в 1997 р. [17].

Інфраструктура являє собою комплекс взаємопов'язаних інституційних, матеріальних і нематеріальних елементів, які адекватно обслуговують систему обігу лікарських засобів і виробів медичного призначення та забезпечують результативність її функціонування упродовж усього шляху від виробника до кінцевого споживача. У даній роботі нами розглядаються такі складові інфраструктури, як система освіти та науки, реєстрація, ліцензування, контроль та акредитація, банківська і податкова системи.

На початку незалежності України фармацевтична освіта була представлена лише трьома інститутами (Харківським фармацевтичним та Львівським і Запорізьким медичними), а також Житомирським фармацевтичним училищем і кількома фармацевтичними відділеннями медичних училищ.

На сьогодні в Україні підготовку провізорів здійснюють за чотирма спеціальностями ("фармація", "технологія фармацевтичних препаратів", "технологія парфумерно-косметичних засобів" і "клінічна фармація") вже два десятки вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації, а саме: Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Національний фармацевтичний університет, Запорізький державний медичний університет, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського і Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Одеський, Луганський, Івано-Франківський, Донецький і Буковинський державні медичні університети, Київський медичний інститут УАНМ, Львівський медичний інститут, Національний університет "Львівська політехніка", Ужгородський національний університет, Український державний хіміко-технологічний університет, Рубіжанська філія Східноукраїнського національного університету ім. Володимира Даля, Одеський національний політехнічний університет, Дніпропетровська державна медична академія, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського.

Підготовка молодших спеціалістів (фармацевтів) здійснюється за трьома спеціальностями ("фармація", "виробництво фармацевтичних препаратів", "аналітичний контроль якості хімічних лікарських сполук") у Житомирському фармацевтичному коледжі, коледжі Національного фармацевтичного університету, медичному коледжі Кримського державного медичного університе-

ту ім. С.І. Георгієвського та у понад двадцяти відділеннях медичних закладів освіти I-II рівнів акредитації.

Важливу роль у безперервній підготовці фармацевтичних фахівців відіграє підсистема післядипломної освіти, яка для провізорів представлена Київською медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Інститутом підвищення кваліфікації спеціалістів фармації при Національному фармацевтичному університеті, факультетами післядипломної освіти Львівського національного, Запорізького, Одеського та Івано-Франківського державних медичних університетів, Українською військово-медичною академією, а для фармацевтів – окремими середніми фармацевтичними закладами (відділеннями), регіональними Державними інспекціями з контролю якості лікарських засобів та фармацевтичними управліннями.

Науковий потенціал фармації України складають учені перелічених вище навчальних закладів, Державного наукового центру лікарських засобів (м. Харків), науково-дослідних інститутів НАН і АМН України, які займаються розробленням лікарських засобів (Інститут органічного синтезу (м. Київ), Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богацького (м. Одеса), Інститут фармакології та токсикології (м. Київ) тощо).

Систему освіти та наукових досліджень характеризують такі фактори:

- випереджаючий ріст закладів освіти на фоні уповільненої підготовки науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації, що призвело до того, що найбільша кількість докторів і кандидатів фармацевтичних наук працює в чотирьох базових вищих навчальних закладах — Національному фармацевтичному університеті, Львівському національному і Запорізькому державному медичних університетах, Київській медичній академії післядипломної освіти;

- зросли масштаби витрат на освітню і наукову діяльність, їх спеціалізацію та обсяги;

- інтернаціоналізація освіти і наукових досліджень, насамперед, внаслідок входження України в Болонський процес;

- зростання ролі внутрішньогалузевих зв'язків при проведенні науково-дослідних робіт (між різними підприємствами, університетами та іншими навчальними закладами вищої освіти);

- зростання комп'ютеризації та телекомунікацій у сфері освіти і науки.

Підсистема реєстрації лікарських засобів розпочала свою діяльність з 1992 року, коли було створено Фармакологічний комітет МОЗ Украї-

ни [18], функції якого у 1996 році перейняло Бюро реєстрації лікарських засобів, яке у 1999 році було ліквідовано, а його функції делеговано знову Фармакологічному комітету, реорганізованому в Державний науково-експертний центр МОЗ України, який, у свою чергу, у 2000 році реорганізований у Державний фармакологічний центр МОЗ України. При цьому сам процес державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів почався з невизначеності оплати за неї та можливості тимчасової реєстрації медикаментів, продовжився запровадженням різних умов для вітчизняних і зарубіжних виробників. У кінцевому результаті був встановлений термін реєстрації (перереєстрації) тривалістю 5 років і однакові розцінки для ліків вітчизняних і зарубіжних виробників [19].

Підсистема ліцензування фармацевтичної діяльності спочатку структурно була представлена МОЗ України. У 1993 р. замість Українського державного концерну "Укрмедбіопром", створеному в 1991 р., організований Держкоммедбіопром, якому були делеговані повноваження щодо ліцензування виробництва та гуртової реалізації ліків [20]. На початку 1999 р. зазначений вище урядовий орган перетворено у Комітет медичної та мікробіологічної промисловості України. Майже одночасно на базі Координаційного експертного комітету з питань якості та безпеки продуктів харчування, Комітету з питань імунобіологічних препаратів, Комітету з нової медичної техніки, Комітету з питань гігієнічного регламентування, Бюро реєстрації лікарських засобів, Держінспекції з контролю за якістю ліків та Фармакопейного комітету започатковано створення Національного агентства з контролю за якістю і безпекою продуктів харчування, лікарських засобів і виробів медичного призначення. Протягом 1999 р. Комедбіопром приймав рішення щодо видачі ліцензії на виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки, промислове виробництво, а Національне агентство з контролю – на роздрібну та оптову реалізацію [21].

Проте у кінці 1999 р. Національне агентство з контролю і Комедбіопром були ліквідовані та створений єдиний національний орган управління – Державний департамент з контролю за якістю, ефективністю, безпекою та виробництвом лікарських засобів, на якого з середини 2000 р. було покладено функцію ліцензування виробництва (виготовлення), оптової та роздрібною реалізації лікарських засобів [22]. У кінці 2002 р. замість нього була організована Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення.

Підсистема державного контролю якості лікарських засобів почала функціонувати з 1992 р., коли були організовані Державна інспекція з контролю за якістю лікарських засобів і Фармакопейний комітет МОЗ України [23]. На сьогодні лікарські засоби та вироби медичного призначення допускаються до медичного застосування в Україні після їх державної реєстрації МОЗ України на підставі результатів експертизи реєстраційних матеріалів та контролю якості, проведених Державним фармакологічним центром та Державною службою лікарських засобів і виробів медичного призначення. Ліцензування і контроль підприємницької діяльності стосовно виробництва, гуртової і роздрібною реалізації лікарських засобів та акредитацію аптекних закладів проводить Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення. Державний контроль за дотриманням законодавства стосовно лікарських засобів на рівні оптової та роздрібною реалізації забезпечує Державна інспекція з контролю за якістю лікарських засобів [24].

Необхідно зазначити, що на початку незалежності в нашій країні було зареєстровано 3,2 тис. найменувань лікарських засобів, з них лише 800 або 25% вироблялися вітчизняними підприємствами [25]. Станом на 1 січня 2005 р. в Україні уже було зареєстровано близько 13 тис. медикаментів, з них 4,4 тис. од. або 33,5% вітчизняними підприємствами [26]. При цьому насичення національного ринку значна частина зарубіжних компаній здійснює не через пропозиції оригінальних ліків, а за рахунок уже відомих засобів, прихованих під різними торговими назвами, більшість з яких у достатній кількості вже виробляє українська промисловість. На думку науковців, за такої ситуації актуальною стає проблема перегляду реєстраційних критеріїв у бік використання обмеженої кількості ліків, визначеної на підставі доказової медицини [27].

Підсистема акредитації аптекних закладів розпочала свою діяльність у 1999 р. за наказом МОЗ України № 2 від 12 січня 1998 р., який не був зареєстрований у Мін'юсті України. Для його реалізації Національне агентство з контролю розпорядилося протягом липня-листопада 1999 р. в обов'язковому порядку провести державну акредитацію аптекних закладів за затвердженим графіком. У зв'язку з виявленням положень, які суперечать законодавству України та стримують розвиток підприємницької діяльності, Держкомпідприємництва у 2000 р. запропонував МОЗ України скасувати обов'язкову акредитацію ап-

течних закладів. Як наслідок – дія наказу про акредитацію оптової та роздрібною реалізації лікарських засобів і виробів медичного призначення була зупинена.

Банківська система, яка забезпечує сучасний фінансово-кредитний, інвестиційний і розрахунковий механізм, представлена Національним банком України, двома державними банками (Укресімбанком і Ощадбанком) та розгалуженою мережею (близько 180) комерційних (недержавних) банків. Варто зазначити, що за даними опитування, банківські кредити використовує лише 23% керівників аптек різних форм власності, ще 12% об'єднує свої фінансові можливості з іншими аптеками [28].

Податкова система визначає обов'язкові платежі всіх суб'єктів фармацевтичного ринку і виступає основним інструментом регулювання економіки як у масштабі країни, так і на рівні регіонів, галузі, підприємств, окремих осіб. Питання оподаткування у фармацевтичній галузі у своєму розвитку пройшли ряд драматичних моментів. Так, на початку незалежності України (у 1993 р.) лікарські засоби і виробів медичного призначення, які реалізовувалися через аптечну мережу, були звільнені від податку на додану вартість (ПДВ) [29]. Ця норма була врахована у Законі України "Про податок на додану вартість", ухваленому у 1997 р. Проте у жовтні 2002 р. був запропонований проект Закону України про відміну з 1 січня 2003 р. пільг на ПДВ з операцій стосовно продажу лікарських засобів і виробів медичного призначення. На думку розробників проекту, втрати бюджету у 2001 р. внаслідок пільгового режиму оподаткування склали 1 млрд грн, а відміна пільг на ПДВ мала забезпечити додаткові поступлення до бюджету близько 1,3 млрд грн. Однак детальні розрахунки показали, що надходження до бюджету не перевищать 400 млн грн на фоні росту цін на лікарські засоби і виробів медичного призначення щонайменше на 14%, а це, передусім, призведе до зниження якості життя хворих внаслідок зниження попиту на легальні ліки та росту споживання фальсифікованих і нелегальних препаратів [30,31].

Література

1. Менеджмент у фармації: Підручник /О.Є. Кузьмін, Б.П.Громовик, Г.Д.Гасюк та ін.; За ред. О.Є. Кузьміна і Б.П.Громовика. – Львів: Компакт-ЛВ, 2005. – 441 с.
2. Мнушко З.М., Діхтярьова Н.М. Менеджмент і маркетинг у фармації. Ч. 1. Менеджмент у фармації: Підручник для фарм. вузів і факультетів/ За ред. З.М. Мнушко. – Харків: Основа; Вид-во Укр. ФА, 1998. – 255 с.
3. Мнушко З.Н., Пестун І.В. Торговий менеджмент аптечних підприємств // Провизор. – 2001. – №4. –

Незважаючи на негативні наслідки, у червні 2003 р. зазначений вище проект був реалізований Верховною Радою України у вигляді Закону "Про внесення змін до Закону України "Про податок на додану вартість", згідно якого з січня 2004 р. мала бути введена знижена ставка ПДВ – 17%, у т.ч. на ліки і виробів медичного призначення [32]. Закон не набув чинності, тому що не був підписаний Президентом України. Проте Верховна Рада України у вересні 2003 р. реєструє, а у листопаді цього ж року приймає Закон "Про Державний бюджет України на 2004 рік", який був підписаний Президентом України і яким призупинялися на 2004 р. пільги з обкладання ПДВ з продажу лікарських засобів і виробів медичного призначення (окрім переліку, який визначає КМ України). Лише у грудні 2004 р. на численні звернення народних депутатів з Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я, материнства і дитинства, керівництва Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення, фармацевтичних асоціацій, науковців і фармацевтичної громадськості була прийнята відповідна урядова постанова, згідно з якою від обкладання ПДВ були звільнені всі лікарські засоби, що входять до Державного реєстру лікарських засобів і 114 позицій виробів медичного призначення [33].

Таким чином, проведений аналіз показав, що розвиток зовнішнього середовища прямої дії набуває ознак турбулентності і непередбачуваності, що потребує від аптек формування якісно нових напрямків адаптації до змін зовнішніх умов діяльності.

ВИСНОВКИ. На основі наукознавчого аналізу з'ясовано, що основні фактори зовнішнього середовища прямої дії знаходяться у постійній динаміці стосовно аптеки. При цьому стрімкі, не завжди позитивні і деколи кардинальні їх зміни потребують від аптек адекватного реагування на періодично виникаючі протиріччя в зовнішньому середовищі.

С. 20-21.

4. Мнушко З.Н., Скрылева Н.Н. Управление фармацевтическими организациями как открытыми системами // Провизор. – 2001. – №6. – С. 7-9.
5. Управління фармацією: Підручник / В.М.Толочко, І.В.Мищенко, Д.Л.Великий та ін.; За ред. В.М.Толочко. – Х.: В-во НФаУ "Золоті сторінки", 2004. – 388 с.
6. Офіційний сайт Державного комітету статистики України / <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
7. Буньківська А.С., Безверха І.С. Аналіз споживання

- лікарських засобів залежно від віку // Фармац. журн. - 2000. - №1. - С.50-52.
8. Громовик Б.П. Теоретико-методологічні та прикладні засади логістичного управління фармацевтичними підприємствами: Автореф. дис.... д-ра. фарм. наук: 15.00.01 / Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2005. - 41 с.
9. Про напрямки діяльності концерну "Укрмедбіопром" // Фармац. журн. - 1992. - №2. - С. 5-7.
10. Информационная справка о состоянии фармацевтического рынка Украины // Провизор. - 2005. - №18. - С. 16-19.
11. Корачев В. Роль науки в период приближающегося кризиса фарминдустрии // Вісник фармакології та фармації. - 2001. - №1-2. - С. 20-22.
12. Спіженко Ю.П. Про докорінні зміни підходів до створення, впровадження та використання лікарських засобів в Україні // Фармац. журн. - 1997. - № 2. - С. 3-19.
13. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР / Под ред. М.А.Клюева. - М.: Медицина, 1989. - 512 с.
14. Соболевський В.П. Про стан та перспективи розвитку аптечної мережі України // Фармац. журн. - 1993. - №5. - С. 7-11.
15. Обращение к фармацевтической общественности Украины // Провизор. - 2002. - №21. - С. 5.
16. Печеный О. У моря насущных проблем фармации // Провизор. - 2004. - №14. - С. 3-4.
17. Громовик Б.П. Про підготовку відомчих нормативних актів // Еженедельник Аптека. - 1997. - № 34. - С. 10.
18. Стан та заходи по забезпеченню населення України лікарськими засобами / В.І. Мальцев, В.Й. Кондратюк, В.П. Черних, С.Г. Распутняк // Фармац. журн. - 1992. - № 5-6. - С. 3-7.
19. Вигдорович Ш. Сага о регистрации: сцены из рыцарских времен // Провизор. - 2000. - № 7. - С. 9-13, № 8. - С. 7-12.
20. Спіженко Ю.П. Підсумки виробничої діяльності Держкоммедбіопрому за 1995 р. та основні напрямки роботи галузі на 1996 і наступні роки // Фармац. журн. - 1996. - № 3. - С. 5-12.
21. Официальная информация // Провизор. - 2000. - №1. - С. 13-15.
22. Коротко О.Ш. До питання реформування системи охорони здоров'я // Фармац. журн. - 2000. - №2. - С. 3-9.
23. Кашперська В.М. Про створення в Україні Державної інспекції по контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я і концептуальні основи її діяльності // Фармац. журн. - 1993. - №3. - С. 5-11.
24. Стефанов О., Варченко В., Гудзь Н. Національна політика ліків в Україні: сучасний стан та перспективи на майбутнє // Вісник фармакології та фармації. - 2003. - №1. - С. 2-11.
25. Мальцев В.І. Заходи Міністерства охорони здоров'я України щодо забезпечення населення лікарськими засобами // Фармац. журн. - 1993. - №5. - С. 3-7.
26. Концепція розвитку фармацевтичної галузі (проект) // Еженедельник Аптека. - 2005. - №30 (501). - С. 61.
27. Динаміка реєстрація лікарських засобів, рекомендованих до медичного застосування / О.В.Стефанов, Т.А.Бухтіарова, В.Т.Чумак та ін. // Ліки. - 2003. - №1-2. - С. 109-118.
28. Громовик Б.П. Моніторинг основних елементів системи постачання аптек лікарськими засобами // Провизор. - 1997. - №5. - С. 12-13.
29. Клімов О.І. Підсумки роботи об'єднання "Укрфармація" за 1993 рік та шляхи виходу з кризового становища в медикаментозному забезпеченні населення і закладів охорони здоров'я // Фармац. журн. - 1994. - №2. - С. 3-22.
30. Немченко А.С., Титенко Л.В. НДС на лекарственные средства: проблемы международные и национальные // Провизор. - 2002. - № 22. - С. 3-6.
31. Печеный О. НДС на лекарства: фармация как зеркало национальной бюджетной лихорадки // Провизор. - 2002. - № 24. - С. 5-6.
32. Москаленко В.Н. Зачем населению Украины налог на болезнь? // Провизор. - 2003. - № 14. - С. 3-4.
33. Без ПДВ всі зареєстровані ЛЗ і частина ВМП // Еженедельник Аптека. - 2003. - № 49 (420). - С. 3.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ НА АПТЕКУ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Б.П. Громовик, С. М. Мокрянин, А.А. Кухар

Одесский государственный медицинский университет

Медицинский институт Украинской ассоциации народной медицины

Резюме: на основании науковедческого анализа осуществлено теоретическое обобщение сущности и содержания влияния на аптеку основных факторов внешней среды прямого действия, а именно: потребителей, поставщиков, конкурентов, государственных органов власти, законодательных актов и инфраструктуры.

Ключевые слова: аптека, влияние, факторы внешней среды.

CHARACTERISTICS OF INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS OF DIRECT ACTION ON THE PHARMACY

B.P. Hromovyk, S.M. Mokryanyn, O.O. Kukhar

Odessa State Medical University

Medical Institute of Ukrainian Association of Folk Medicine

Summary: the theoretical summarizing of the essence and contents of influence on the pharmacy of major environmental factors of direct action (consumers, suppliers, competitors, state organs of power, legislative acts and infrastructure) is carried out.

Key words: pharmacy, influence, environmental factors.

УДК 519.87:615.1

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ

©Т.А. Грошовий, Н.М. Белей, Л.І. Кучеренко., М.М. Васенда, Н.В. Марків ,
О.В. Тригубчак, Н.О. Паращак

*Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського*

Резюме: проведено огляд літературних джерел та наведено результати власних досліджень авторів з використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів. Наведено алгоритм дії експериментатора при вивченні якісних та кількісних фармацевтичних факторів в процесі створення та вдосконалення технології лікарських засобів.

Ключові слова: математичне планування експерименту, лікарські засоби, вплив факторів, відсіюючий і порівняльний експерименти, оптимізація.

ВСТУП. Науково-технічний прогрес у фармації сьогодні нерозривно пов'язаний з інтенсифікацією наукових досліджень. На будь-якому етапі створення лікарських засобів – від скринінгу біологічно активних сполук, розробки лікарської форми, проведення доклінічних досліджень, створення аналітичної нормативної документації до проведення клінічних досліджень – необхідно використовувати певні методичні прийоми, які дозволяють отримати об'єктивну інформацію про досліджуваний об'єкт.

Зароджені в середині 30-х років минулого століття основні положення дисперсійного та регресійного аналізу стали підґрунтям нового напрямку в експериментальних дослідженнях – математичного планування експерименту (МПЕ). Довгі роки МПЕ відносилось до стратегічних наук і стало відомо вітчизняним дослідникам в 70-ті роки минулого століття. Тоді ж активно почали використовувати його при розробці оптимального складу і технології лікарських форм, оптимізації фармацевтичного аналізу, пошуку оптимальних умов синтезу лікарських засобів, проведенні біофармацевтичних досліджень тощо.

Виконувались докторські та кандидатські дисертації, в яких використовували МПЕ. Для спеціалістів різного профілю видавались монографії та посібники, де розглядалися методичні аспекти використання МПЕ для вирішення питань оптимізації. Десь тільки біля 5% наукових публікацій в галузі фармації цього часу включали елементи МПЕ. На наш погляд, причиною того, що незначна частка експериментаторів використовувала в наукових дослідженнях МПЕ, було те, що

від дослідників вимагали підвищеної підготовки із лінійної алгебри, варіаційної статистики тощо. Крім цього, обчислювальна процедура планів дисперсійного і регресійного аналізу без використання ЕОМ була тривалою. Ускладнювало використання МПЕ і те, що тут необхідні були навички щодо інтерпретації результатів дослідження, які, на відміну від традиційного однофакторного експерименту, вимагають аналізу багатфакторної моделі.

Сьогодні, коли підготовка наукових працівників з інформаційних технологій стала достатньо високою, з'явилась реальна можливість використання МПЕ при проведенні наукових досліджень.

Проведений аналіз літературних джерел показав, що МПЕ використовується при пошуку оптимального складу і технології лікарських форм, оптимізації фармацевтичного аналізу тощо.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. За допомогою дробного факторного експерименту вивчено вплив 9 кількісних фармацевтичних факторів на основні властивості таблеток-ядер екстракту валеріани і хмелю [1], 8 кількісних факторів на властивості обніжжя бджолиного і кислоти бурштинової в процесі створення капсул "Поллентар" [2]. На основі МПЕ підібраний науково обґрунтований склад і розроблена раціональна технологія таблеток сухого екстракту стевії [3]. За результатами планування експерименту встановлені оптимальні інтервали зміни режимних параметрів отримання екстрактів із жовчі [6]. При підборі оптимальної комбінації допоміжних речовин для розробки піноутворюючих вагінальних таблеток із сухим екстрактом звіробою використовували

латинський куб другого порядку, а також узагальнений критерій оптимізації – функцію бажаності [7]. Із використанням МПЕ розроблялася оптимальна технологія гранул на основі родіоли рожевої [11]. За допомогою сучасних методів МПЕ обґрунтовані оптимальні умови проведення процесу екстрагування багатокомпонентного збору лікарської рослинної сировини при розробці і стандартизації еліксирів Алтайський і Демидовський [12]. На основі МПЕ підібраний оптимальний склад і розроблена раціональна технологія таблеток “Муміфер” [1]. При використанні функції бажаності вдалося визначити параметри роботи роторного гранулятора з псевдозрідженим шаром при розробці складу і технології пеллет [20]. Створення лікувально-профілактичного антидоту досягається шляхом підбору оптимальних доз інгредієнтів в рецептурі, що здійснено за допомогою методів МПЕ [13]. Методом МПЕ визначені оптимальні умови екстракції легкої олії з капсул “Наоканглінг” [16]. Вивчено вплив ультразвуку на екстрагування гесперидину з шкірки помаранчу розчинами кальцію гідроксиду [19]. За допомогою МПЕ вдалося підібрати оптимальний емульгатор, який забезпечує тривалу стабільність водоолійної емульсії у співвідношенні олії до води 70:30 [21]. Із використанням лінійної і нелінійної математичних моделей, які враховують залежність часу дезінтеграції від вмісту компонентів, встановлено оптимальні склади таблеток ризантриптанбензоату [15]. За допомогою ортогонального планування експерименту встановлені оптимальні умови визначення лікарської речовини напроксену у фармацевтичних препаратах методом фосфориметрії [22]. Із використанням програми планування експерименту запропоновано підхід розроблених 8 нових фаз і колонки, які забезпечують найкращу ефективність розділення в газовій хроматографії [18]. Шляхом МПЕ вивчено вплив якісних факторів на хроматографічну поведінку пентаміну, диетилентріаміну і пентаметилдиетилентріаміну. Оптимізовані умови хроматографічного аналізу пентаміну методом тонкошарової хроматографії [4]. Для вибору оптимальних умов хроматографічного аналізу використовували метод послідовного сімплекс-планування, який порівнянню із класичними методами, дозволяє виявити оптимальні умови при меншій кількості дослідів [8]. На підставі алгоритмів МПЕ розроблений нетитрометричний йодометричний метод визначення пероксидного числа рослинних олій із використанням нового розчинника – н-бутилового спирту [9].

Викладаються основи курсу “Математичні методи планування експерименту” для підготовки студентів хімічного факультету [10,18]. Виданий практикум, в якому розглянуті питання організації досліджень в галузі порошкової металургії і створення композиційних матеріалів, наведені алгоритми обробки даних, які отримані із використанням ефективних методів МПЕ [5].

Методи МПЕ дозволяють представляти експериментальні дані у вигляді математичної моделі при неповному знанні механізму явищ і виявляються найбільш прийнятними на стадії синтезу лікарських речовин, який є складним і багатостадійним.

Особливостями тонкого органічного синтезу є складність хімічних перетворень, часто проміжні продукти не виділяються, невідомий їх склад і структура проміжних продуктів, не визначаються продукти, які супроводжують цільовий – ускладнення вивчення кінетики і масообміну, умов синтезу і кристалізації можуть призвести до різноманітних поліморфних форм, що веде до зміни поверхневих властивостей, від яких залежать швидкість всмоктування лікарських речовин і їх стабільність в процесі зберігання. Коли розглядаються всі стадії як єдине ціле, в експеримент доводиться включати велику кількість факторів і без спеціальних методів МПЕ тут не обійтися.

До організації і проведення досліджень з створення лікарських препаратів залучаються спеціалісти, які займаються синтезом або виділенням із відповідної сировини вихідних речовин, технологи, які розробляють оптимальні склади лікарських форм і технологічні процеси їх одержання, спеціалісти, які встановлюють біофармацевтичні показники якості і стабільність лікарських композицій, підключаються фармакологи і клініцисти, які проводять вивчення ефективності лікарського препарату.

Методи МПЕ, в основі яких лежать чітка формалізація об'єкта дослідження і системний підхід до нього, багато в чому забезпечує успішну роботу великого колективу і оптимізує процес створення лікарських препаратів.

Багато лікарських препаратів швидко старіють у зв'язку із появою більш стабільних, нешкідливих і ефективних. На детальне вивчення таких препаратів необхідно затратити роки дослідницької праці. Методи МПЕ дозволяють швидко і оперативно вирішувати задачі пошуку якісного складу багатокомпонентних композицій і оптимізації розробок лікарських препаратів.

Сучасні ліки – як правило, композиційні системи, що містять відповідно підготовленні

лікарські та допоміжні речовини. Від останніх, і це достовірно встановлено в біофармацевтичному і фармакологічному експериментах, суттєво залежить рівень прояву біологічної активності лікарського засобу. Асортимент допоміжних речовин досить широкий і постійно змінюється, що пояснюється рядом обставин, тому в процесі створення лікарської форми виникає необхідність проведення ретельного підбору серед значного розмаїття тих чи інших груп допоміжних речовин. Всі ці речовини відносяться до якісних факторів. У плануванні експерименту розроблено спеціальні методи швидкого дослідження якісних факторів і їх поєднань.

Крім якісних факторів, до яких відносяться не лише допоміжні речовини, але і багато інших факторів (наприклад, технологічних прийомів, типу обладнання), доводиться вивчати вплив великої кількості кількісних змінних: температура, тиск, значення рН, швидкість перемішування та ін. Рівень біологічної доступності лікарських речовин у великою мірою залежить від таких факторів, як дисперсність, розчинність, в'язкість, характер кристалічної структури лікарських речовин, спосіб проведення різних технологічних операцій, обладнання, що застосовується та ін. Не менше значення мають і такі фактори, як наявність оболонки в лікарській формі, ступінь чистоти, природа і якість упаковки. У фармацевтичній технології експериментатор змушений вивчати десятки таких змінних. Багатофакторність експерименту також є однією із специфічних особливостей досліджень при створенні лікарських форм. Тут не можна звести дослідження до експерименту, в якому змінюється лише один фактор, а всі інші підтримуються на основних рівнях, оскільки такий експеримент не дозволяє вивчити вплив багатьох факторів і їх взаємодій.

Результати однофакторного експерименту залежать від того, на яких фіксованих рівнях знаходилися окремі фактори. Якщо значення всіх інших факторів змінюються, то це призводить до різкої зміни впливу фактора, що вивчається. Однофакторний експеримент дає лише часткове уявлення про вплив факторів, є економічно не вигідний (принцип "змінювати фактори по одному" призводить до дуже великої кількості дослідів при вивченні багатофакторних об'єктів). Математична теорія експерименту надає досліднику методи, що дають можливість вивчати багатофакторні об'єкти і при цьому скоротити число дослідів в порівнянні з їх повним перебором. Остання обставина є дуже важливою для експериментаторів,

оскільки скорочення числа дослідів призводить до зменшення грошових ресурсів, скорочує терміни дослідницьких робіт і пришвидшує впровадження результатів досліджень у виробництво.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Прийняття рішення про вибір лікарської форми пов'язано із постановкою комплексних технологічних, біофармацевтичних і фармакологічних експериментів, з подальшим обов'язковим виявленням наявності кореляційної взаємодії результатів *in vitro* та *in vivo*. Все це ще більше ускладнює багатофакторність досліджень і вимагає широкого використання математично-статистичних методів, включаючи кореляційний аналіз.

Часто покращання одних показників викликає погіршення інших. Необхідність прийняття компромісного рішення при виборі оптимального варіанту якості і ефективності також є специфічною особливістю досліджень зі створення лікарських препаратів. Тут необхідними є методи побудови узагальнених показників і методи вирішення компромісних задач.

Після розгляду особливостей створення і дослідження лікарських препаратів стає очевидним, що успішне вирішення всього комплексу завдань, що при цьому виникають, є досить складним (а в деяких випадках просто неможливим) без широкого застосування методів МПЕ.

При вивченні якісних факторів у процесі розробки технології таблетованих препаратів вибір плану експерименту залежить від характеру завдань (схема 1).

Необхідно розрізняти порівняльний експеримент, відсіюючий експеримент і оптимізацію якісного складу таблеток. Метою порівняльного експерименту є порівняння рівнів факторів або комбінації рівнів з необхідною точністю, визначення суттєвих різниць між ними і побудова ряду переваг. Зіставлення проводиться методами парних або множинних порівнянь. Для рівного числа повторних дослідів раціонально використовувати метод Дункана або метод Тьюка, для різного – метод Шеффе.

При створенні таблетованих препаратів доводиться здійснювати складний перебір рівнів якісних факторів і їх комбінацій. При повному переборі число дослідів стає дуже великим. Завдання відсіюючого експерименту і задача оптимізації для якісних факторів полягає в тому, щоб при неповному переборі дослідити вплив багатьох факторів на багатьох рівнях, виділити перспективні комбінації і відсіяти ті, що не підходять. Ці два завдання дуже близькі, тому рекомендуються дрібні багатофакторні і багаторів-



Схема 1. Вибір плану експерименту залежно від характеру задач.

неві плани, побудовані на основі гіпер-греко-латинського квадрата і частотних конфігурацій.

Відсіюючий експеримент проводиться на самому першому етапі досліджень. Доцільно застосувати плани з невеликою дробністю: гіпер-греко-латинські квадрати, куби, комбіновані плани з частотних і гіпер-греко-латинських конфігурацій. Експеримент можна проводити без повторень, оскільки усі експериментальні умови направляються не на точність результатів, а на необхідність дослідити якомога більше різноманітних комбінацій рівнів факторів.

У задачах оптимізації рівень апріорних даних значно вищий, обов'язкові повторні дослідження, щоб підвищити надійність одержаних результатів, і є можливість дослідити ефекти взаємодії. У задачах оптимізації і відсіювання присутні майже всі етапи порівняльного експерименту, оскільки використовуються методи парних і множинних порівнянь і процедури рандомізації.

Прийняття рішення про вибір плану залежить від числа рівнів якісних факторів. При цьому необхідно врахувати чи на однаковому, чи на

різному числі рівнів варіюються фактори. Нами запропоновано схему вибору плану експерименту для однакового числа рівнів при вивченні якісних факторів. В кожному випадку експериментатор має дві можливості: повний перебір всіх варіантів умов дослідження – повний факторний експеримент (ПФЕ) або скорочений перебір – дробний факторний експеримент (ДФЕ). Якщо дослідження недорогі і не вимагають великих затрат часу, то доцільно вибирати ПФЕ. Переваги ПФЕ – можливість оцінити не лише ефект факторів, але і всі можливі взаємодії, одержання інформації про всі комбінації рівнів факторів, висока точність оцінок у зв'язку з великим числом дослідів, що економічно не вигідно і часто фізично неможливо.

Для трьох факторів оптимальними є ДФЕ латинські. Вони володіють добрими статистичними властивостями: всі порівняння проводяться з однаковою точністю, максимальною для $N = n^2$, число дослідів в n разів менше, ніж в ПФЕ – n^3 . При постановці повторних дослідів з'являється можливість висувати додаткові гіпотези і при незна-

чуцості одного з факторів оцінювати деякі взаємодії. Греко-латинські квадрати застосовуються зазвичай для чотирьох факторів. Вони володіють всіма перевагами латинських квадратів, за винятком можливості висувати додаткові гіпотези про значущість деяких взаємодій. Число дослідів в n^2 разів менша, ніж в ПФЕ n^4 . Для цього ж числа факторів можна використовувати латинський куб першого порядку, який володіє такими ж хорошими статистичними властивостями, як і латинський квадрат. Перевагою є те, що при постановці повторних дослідів з'являється можливість оцінити для них парні взаємодії.

Якщо число факторів $S = 5$ ($S \neq 6$) застосовуються гіпер-греко-латинські квадрати і гіпер-греко-латинські куби першого порядку. В гіпер-греко-латинських квадратах дробність плану підвищується і відповідно ще сильніше скорочується число дослідів порівняно з ПФЕ.

Принцип повторності має велике значення. Він робить експеримент достовірним і надійним. Важливим є не лише питання про кількість повторних дослідів, але і про характер їх розміщення в комірках плану і порядок їх реалізації. Рівномірне розміщення призводить до збалансованих планів, що забезпечує простоту обчислювальних процедур і полегшує інтерпретацію отриманих результатів.

Після реалізації плану експерименту необхідно провести дисперсійний аналіз і перевірку впливу факторів на значущість за допомогою F-критерію.

Якщо дисперсійний аналіз показав відсутність значущих елементів або більшість ефектів виявились незначущими, то необхідно спробувати з'ясувати, чому це сталося. Для ПФЕ причини може бути дві: фактори не впливають на процес або рівні факторів підібрані невдало. Для ПФЕ без повторних дослідів додається ще третя причина – залишок, за допомогою якого оцінюється похибка експерименту, значно перевищує дійсну похибку ($MS_{\text{залиш}} > MS_{\text{похиб}}$) і перевірка значущості виявилася нечутливою.

Проведення обчислювальної процедури дисперсійного аналізу є формалізованим етапом в проведенні експерименту. Однак після одержання дисперсійної моделі необхідно приймати неформалізоване рішення про подальші дії, яке часто базується на досвіді експериментатора чи його керівника, апріорних дослідженнях, інтуїції, що вже є складнішим.

Результат відсіюючого експерименту може бути позитивним (перспективні комбінації виділені) або негативним (перспективні комбінації не ви-

далені). У першому випадку можливі два рішення: закінчення досліджень або перехід до інших планів для детального дослідження перспективних комбінацій. Тут тривалість досліджень пов'язана частіше всього з оптимізацією. У другому випадку необхідно переходити до експерименту меншої дробності або до включення в планування нових рівнів факторів.

Нами запропонована схема дій експериментатора при вивченні якісних факторів в процесі створення таблетованих препаратів. Тактика проведення експериментальних досліджень включає наступні етапи:

1) вибір фармацевтичних факторів (якісних і кількісних) на підставі апріорного ранжування;

2) вибір кращих поєднань допоміжних речовин за допомогою раціонального плану дисперсійного аналізу;

3) встановлення рівнів та переліків кількісних факторів та їх вивчення за допомогою насичених планів (типу випадкового балансу);

4) вивчення та встановлення взаємозв'язку між факторами за допомогою планів регресійного аналізу другого порядку;

5) встановлення оптимального складу і технології таблеток на підставі аналізу рівнянь другого порядку та побудови графічних залежностей.

Вивчення кількісних факторів є завершальним етапом досліджень з розробки складу і технології таблеток. Вибір плану експериментатора залежить від числа факторів, мети дослідження і моделі експерименту. Кількісні фактори вивчають за допомогою планів регресійного аналізу – ПФЕ, ДФЕ або планів другого порядку. При пошуку оптимальних режимів одержання таблеток за допомогою ПФЕ або ДФЕ доцільно дотримуватися послідовності лінійної моделі. При неадекватній моделі першого порядку проводиться побудова плану експерименту і експериментальні дані представляються моделями другого порядку – параболічні моделі (табл.1).

Вказані вище прийоми апробовані при розробці оптимального складу і технології таблеток:

- кальцію цитрату з лецитином;
- тіотриазоліну з пірацетамом;
- таблеток типу сухої мікстури від кашлю;
- кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової;
- таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 та ін.

Сьогодні, коли підготовка наукових працівників з інформаційних технологій стала достатньо високою, з'явилася реальна можливість викорис-

танню МПЕ при проведенні досліджень. Щоб спростити обробку результатів досліджень з використання МПЕ нами проведено комп'ютерне програмування обчислювальної процедури в

режимі Microsoft Excel. Програмування здійснено для планів дисперсійного і регресійного аналізу, апіорного ранжування, планів відсіюючого експерименту тощо.

Таблиця 1. Алгоритм пошуку оптимального складу і режимів отримання таблеток за допомогою планів першого і другого порядку

Модель лінійна	Параболічна модель.
1. Вибір відгуків	1. Вибір відгуків
2. Вибір факторів	2. Вибір факторів
3. Вибір основного рівня факторів	3. Вибір основного рівня факторів
4. Вибір математичної моделі першого порядку	4. Вибір математичної моделі другого порядку
5. Вибір плану експерименту першого порядку	5. Вибір плану експерименту другого порядку
6. Побудова робочої матриці	6. Добудова робочої матриці
7. Проведення дослідів по плану і обчислення коефіцієнта регресії	7. Проведення дослідів і обчислення коефіцієнта регресії
8. Оцінка дисперсії відтворюваності	8. Побудова розрахункової матриці
9. Оцінка коефіцієнта регресії	9. Оцінка коефіцієнта регресії
10. Оцінка коефіцієнта похибок регресії	10. Оцінка похибки коефіцієнта регресії
11. Побудова математичної моделі першого порядку	11. Побудова математичної моделі
12. Круте сходження до оптимальної області	12. Перевірка адекватності моделі
13. Закінчення дослідження	13. Перевірка рівнянь регресії
	14. Побудова канонічного рівняння
	15. Перетворення канонічного рівняння
	16. Графічна побудова контурних кривих
	17. Аналіз та інтерпретація контурних кривих
	18. Проведення дослідів для перевірки контурних кривих і визначення оптимального складу і режимів виробництва таблеток

ВИСНОВКИ. 1. Проведено огляд літературних джерел з використання МПЕ при створенні лікарських засобів.

2. Розроблено тактику дій експериментатора при вивченні якісних та кількісних фармацевтич-

них факторів у процесі створення та вдосконалення технології лікарських засобів.

3. Здійснено комп'ютерне програмування обчислювальної процедури при використанні МПЕ.

Література

1. Бекчанов К., Усуббаєв А., Усуббаєв М. – Оптимизация состава и технологии таблеток “Мумифер” с применением метода математического планирования эксперимента // Хіміко-фармацевтичний журнал – Т.39., № 5. – 2005. – С. 46-48.
2. Вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток екстракту валеріани і хмелю / О.Ю.Григорчук, О.І.Тихонов, Т.А.Грошовий та ін. // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів Різної спрямованої дії: Матеріали науково.-практичного семінару (26 листопада 2004 р., м. Харків) – Х.: НфаУ, 2004. – С. 31-42.
3. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / Ф.Т. Холтоев, Н.С.Файзуллаева, М.У. Усуббаев и др. // Хим.-фармац. журн. – 2003 – № 6 – С. 42 - 45.
4. Дослідження впливу кількісних факторів на

властивості капсул “Поллентар” / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, М.В.Лелека та ін. // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованої дії: Матеріали. науково-практичного семінару (26 листопада 2004 р., м. Харків) –Х.: НфаУ.– 2004. – С. 46-55.

5. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П. Оптимизация условий хроматографического анализа пентамина методом „латинского квадрата” // Завод. лаб.: Диагност. матер. – 2004. – 70. – № 1. – С. 13-15, 71.
6. Кравцова Е. Д., Никифорова Э. М. Планирование научных и промышленных экспериментов в вопросах и задачах : Практикум — Красноярск : Изд-во ГАЦМиЗ, 2002. – 124 с.
7. Овсянников В. Ю. – Исследование процесса вымораживания влаги из экстрактов эндокринного и специального сырья: Автореф. дис.... канд. техн. наук – Воронеж. гос. технол. акад., Воронеж, 2003. – 23 с.

8. Определение оптимальной комбинации вспомогательных веществ при изготовлении пенообразующих вагинальных таблеток с экстрактом зверобоя / Файзиллина Р. Р., Мухамедзянов Р. М., Кудашкина Н. В. и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – Сборник научных трудов. – Вып. 59. – Пятигор. гос. фармац. Акад. – Пятигорск, 2004. – С. 130-132.
9. Печинский С.В. Использование методов математического планирования эксперимента для изучения влияния различных факторов на анализ теофиллина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: Материалы 58 межрегиональной конференции по фармации и фармакологии “Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции”. – Пятигорск. – 2003. – С. 240-241.
10. Рувинский О. Е., Шарудина С. Я., Баранова Е. И. Оптимизация редокс-потенциометрического измерения перекисного числа растительных масел на основе факторного эксперимента // Теория, методы и средства измерений, контроля и диагностики: Материалы 4 Международной научно-практической конференции, Новочеркасск, 26 сент., 2003. – Ч. 2. – Новочеркасск, 2003. – С. 19-21.
11. Смагунова А. Н. – Преподавание метрологии на химическом факультете Иркутского государственного университета // Журнал аналитической химии. – 2004. – 59. – № 2. С. – 216-218.
12. Создание биологически активных добавок, содержащих родиолу розовую / И.М.Симанова, И.И.Лядова, Е.А.Хволис и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : Сборник научных трудов. Вып. 59. Пятигор. гос. фармац. акад. – Пятигорск, 2004. – С. 123-125.
13. Соколова Л.И. Технология и стандартизация эликсиров Алтайский и Демидовский : Автореф. дисс.... канд. фармац. наук. – С.-Петербург. гос. хим.-фармац. акад.– Санкт-Петербург, 2001. – 22 с.
14. Шестова Г. В. Экспериментальные подходы к конструированию таблетированного лечебно-профилактического антидота ФОС // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты : Сборник материалов Российской научной конференции, Санкт-Петербург, 20-21 мая, 2004. – СПб, 2004. – С. 291-292.
15. Fudan xuebao. Yixue ban. – Wu Wei, Que Li, Chen Jian, Shen Xiong, Xia Hong. – Fudan Univ. J. Med. Sci. – 2003. – 30, № 4. – P. 383-387.
16. Guangzhou zhongyiyao daxue xuebao. – Wang Y., Zhou L., Zhang M., Wang Q. – J. Guangzhou Univ. Tradit. Chin. Med. – 2003. – 20, № 2. – P. 165-167.
17. Nau'czanie planowania eksperymentu. Wyklad i jwiczenia : Докл. (4 Kongres technologii chemicznej, Jdy, 8-12 wrze, 2003. Cz. 2. Ochrone ьrodowiska). – Ry'yski Cezary, Synoradzki Ludwik. – Przem. chem. – 2003. – 82, № 8-9, ч. 2. – P. 1338-1340.
18. Predicting gas chromatographic separation and stationary-phase selectivity using computer modelling / F.L.Dorman, P.D.Schettler, C.M.English, D.V.Patwardhan // Anal. Chem. – 2002. – 74, № 9. – P. 2133-2138.
19. Tang Jian-guo, Wang Qiu-an, Shan Yang Jingxi huagong // Fine Chem. – 2004. – 21, № 3. – P. 171-173.
20. Use of a 3³ factorial design and the desirability function for the characterization and optimization process / Korakianiti E., rekkas D., Dallas P., Choulis N. // (Division of Pharmaceutical Technology, School of Pharmaci, Univercity of Athens, Panepistimiopolis, Zografou, Athens 157 71, Greece.) STP pharma sci. – 2000. – 12, № 3. – P. 191-197.
21. Zhao Tian-bo, Li Feng-yan, Li Ming Shiyong huagong gaodeng xuexiao xuebao // J. Petrochem. Univ. – 2003. – 16, № 3. – P. 24-28.
22. Zhu Guanghua, Ju Huangxian Determination of naproxen with solid substrate room temperature phosphorimetry based on an orthogonal array design // Anal. Chim. Acta. – 2004. – 506, № 2. – P. 177-181.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

**Т.А. Грошовый, Н.Н. Белей., Л.И.Кучеренко, М.Н.Васенда, Н.В. Маркив,
О.В. Тригубчак, Н.О.Паращак**

*Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского*

Резюме: проведен обзор литературных источников и приведены результаты собственных исследований авторов по использованию математического планирования эксперимента при создании лекарственных средств. Приведен алгоритм действия экспериментатора при изучении качественных и количественных фармацевтических факторов в процессе создания и совершенствования технологии лекарственных средств.

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента, лекарственные средства, влияние факторов, отсеивающий и сравнительный эксперименты, оптимизация.

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGICAL PROCESSES OF DRUGS CREATION BY MEANS OF MATHEMATICAL PLANNING OF EXPERIMENT

**T.A. Hroshovy, N.M. Beley, L.I. Kucherenko, M.M. Vasenda, N.V. Markiv,
O.V. Tryhubchak, N.O. Paraschak**

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: the review of literary sources is conducted and the results of own researches of authors are presented resulted on using the mathematical planning of experiment for creation of medications. The algorithm of experimenter action is resulted at the study of qualitative and quantitative pharmaceutical factors in the process of creation and improvement of technology of medications.

Key words: mathematical planning of experiment, medications, influencing of factors, screening and comparative experiments, optimization.

УДК 347.78

ЕКОНОМІКО-ПРАВОВІ АСПЕКТИ В ОБЛАСТІ КОМЕРЦІАЛІЗАЦІЇ ОБ'ЄКТІВ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ У ФАРМАЦІЇ

©О.В. Посилкіна, В.М. Тіманюк

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті розглянуто проблеми формування ринку інтелектуальної власності у фармацевтичній галузі. Запропонована система заходів з удосконалення процесів комерціалізації об'єктів інтелектуальної власності.

Ключові слова: фармацевтична галузь, інтелектуальна власність, економіко-правові аспекти.

ВСТУП. На світовому фармацевтичному ринку в якості товару все частіше виступають права на інтелектуальну власність (ІВ), об'єктами якої є винаходи, корисні моделі, промислові зразки, торговельні марки, комерційна таємниця, наукова продукція тощо. Ці права після їх вартісної оцінки у вигляді нематеріальних активів є в промислово розвинених країнах основною складовою майнових комплексів фірм, що займаються розробкою і засвоєнням нових лікарських засобів (ЛЗ) і технологій. Ринок ІВ став однією з найважливіших сфер економіки не тільки в окремих країнах, але й у світовому загалі. На долю нових або вдосконалених технологій, продуктів, що містять об'єкти інтелектуальної власності (ОІВ), у провідних країнах світу припадає 70-85% приросту ВВП.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як показали проведені дослідження, український ринок ІВ у фармацевтичній галузі характеризується поки перевищенням пропозиції над попитом. З одного боку, це пов'язано з тим, що за багато років накопичилась велика кількість невикористаних пропозицій (кількість винаходів у галузі фармацевтичної і медичної за період 1991-2005 рр. складає більше 1 тис.). З іншого боку, впливає все ще недостатньо висока інноваційна активність галузі і суспільства в цілому, яка пов'язана з відсутністю поміркованої інвестиційно інноваційної політики держави, відсутністю стратегічних інвесторів через нестабільну економічну ситуацію в Україні. Подібний стан склався також і через відсутність вітчизняного досвіду використання ОІВ у господарській діяльності; недостатню практику і методичного інструментарію оцінювання ОІВ; слабку розвиненість фондового ринку і відсутність ринкових відносин безпосередньо в сфері науки і технологій.

В Україні перші кроки в становленні ринку ІВ були завершені в період 1993-1994 рр., коли були прийняті закони з правової охорони вик-

лючних прав, що відповідають новим умовам господарювання і закріплюють право власності на результати творчої діяльності [1, 2]. Однак до цього часу не приділяється необхідної уваги розробці економічного механізму комерціалізації ОІВ і формуванню ринку ІВ. Під комерціалізацією ІВ ми розуміємо використання ІВ у господарській діяльності підприємства, яка дозволяє отримати як підприємству, так і власнику ІВ низку практичних переваг і комерційну вигоду. Документальне оформлення комерційних операцій з ІВ повинно виконуватись у вигляді договору про створення і передачу науково-технічної продукції, договору про виконання НДДКР, авторського, ліцензійного договору, франшизи тощо.

Для реалізації економіко-правових аспектів процесу комерціалізації в фармацевтичній галузі нами була виконана така робота: проведено оцінювання стану і умов розвитку ринку ІВ у фармацевтичній галузі в розвинених країнах; проаналізовані проблеми, що гальмують процеси комерціалізації ОІВ на внутрішньому і зовнішньому ринках; обґрунтовані особливості об'єктів ІВ в фармацевтичній галузі і запропонована система заходів, спрямована на їх практичне використання в інноваційних проектах; запропоновані підходи до регулювання відносин суб'єктів ІВ на вітчизняному фармацевтичному ринку тощо.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Повний порівняльний аналіз закордонного і вітчизняного стану ринків ІВ, а також облік багатьох недопрацювань в законодавчій вітчизняній базі в галузі ІВ і інвестиційно-інноваційної діяльності, дає підставу для формування нового цілісного підходу до практичного використання ОІВ на підприємствах і організаціях фармацевтичної галузі. У попередніх своїх дослідженнях нами було доведено, що які б цілі не ставило перед собою підприємство: інтенсифікувати подальший розвиток, стабілізувати досягнений стан справ або з найменшими втратами вибратися з критичної

ситуації патентна стратегія є ефективним інструментом управління сучасним підприємством [3, 4, 5]. У зв'язку з цим, нами обґрунтовані оптимальні форми і методи передачі прав на ОІВ, виходячи з попередньо виробленої патентної стратегії підприємства. Подальші дослідження показали, що ринок ІВ характеризується такими особливостями: високим ступенем монополізації; високою нормою прибутку; багаторічними і глибокими зв'язками між продавцем і покупцем; активним ростом передачі прав на ОІВ на основі ліцензійних договорів; ефективною політикою управління ІВ на всіх стадіях інноваційного процесу.

Формуванню ринку ІВ сприяють: обґрунтована стратегія в області придбання прав на ОІВ; безперервне удосконалення системи придбання технологій для випуску нової продукції; високий ступінь делегування повноважень інноваційного менеджменту вищої ланки нижчій.

Характерним для закордонних фармацевтичних фірм є також передача прав на ОІВ не окремо, а у поєднанні з іншими правами і послугами, які забезпечують у сукупності монополію на виробництво нового продукту або на використання нової технології. Вони передаються в складі портфеля прав на ОІВ. Крім того, успіхи діяльності фармацевтичних фірм у сфері комерціалізації ОІВ обумовлені реалізацією раціональної інноваційної політики держави. Особливо слід відзначити позитивну тенденцію в системі патентного законодавства. Так, в системі патентного законодавства можна виділити такі тенденції: посилення режиму правової охорони, у тому числі розповсюдження патентної охорони на нові сфери застосування і нові об'єкти, посилення покарань за порушення виключних прав, а також спрощення процедур, необхідних для отримання патентної охорони; лібералізація відношень, пов'язаних з використанням результатів, отриманих при виконанні досліджень за рахунок держбюджету і суспільних фондів.

У наш час проблеми, пов'язані з комерційним використанням ІВ в фармацевті на вітчизняному ринку, можна поділити на такі основні групи: проблеми регулювання відносин при створенні ОІВ на підприємстві; проблеми придбання і сплати майнових прав на використання ОІВ, створених поза підприємством; проблеми забезпечення охорони і правового захисту ІВ; проблеми комерційного використання ІВ у якості майна (нематеріальних активів) підприємства; фінансово-економічні проблеми використання ІВ і організація її бухгалтерського обліку.

В якості позитивних моментів, притаманних ринку ІВ в фармацевті, слід відзначити, що виробники стали приділяти серйозну увагу такому об'єкту ІВ, як товарні знаки. Вже з'явилася ціла низка відомих українських товарних знаків: ФФ "Дарниця", ВАТ "Фармак" тощо. Це говорить про те, що українські виробники придбали новий нематеріальний актив, яким можна ефективно користуватись. Для становлення вітчизняного ринку ІВ необхідно провести реформування підприємств відповідно до інноваційних моделей розвитку, розробити механізми стимулювання розвитку процесів створення і реєстрації об'єктів інтелектуальної власності. Досягти цього можливо за наявності лише двох умов: створення надійної системи правового захисту ОІВ; реформування податкового законодавства, яке повинно сприяти інноваційній активності вітчизняних підприємств.

Проте, використовуючи правову базу, яка вже існує в області ІВ, нами обґрунтована модель організації інноваційного виробництва в фармацевті. Дана модель основана на монополізмі власника ІВ, який заохочується нормами як національного, так і міжнародного права. Розроблена модель передбачає використання економічних механізмів управління виробництвом, умов для проведення НДДКР, промислового засвоєння їх результатів і розвиток маркетингових технологій. Центральною ланкою даної моделі є механізм розпізнавання і оперативного використання у промислових цілях комерційно цінних ідей або своєчасне їх придбання у третіх осіб, а також вміле використання засобів правового захисту об'єктів ІВ і наукоємної продукції, створеної за їх допомогою.

Практика досліджених нами організацій і підприємств Харкова свідчить про те, що, поперше, всі фармацевтичні виробники сьогодні розробляють переважно препарати-дженерики (понад 90%). В 2004 р. з 158 нових лікарських засобів тільки 4 - оригінальні вітчизняні лікарські засоби. По-друге, до впровадження, у насамперед, представляються розробки, проведені власними силами, незважаючи на наявність достатньо великого роками напрацьованого інтелектуального продукту, який є в спеціалізованих наукових закладах, лабораторіях, наукових відділах, навчальних закладах. Науковими відділами підприємств не проводиться глибокий аналіз інноваційних технологій з метою їх придбання. Однак навіть у випадку придбання інноваційних технологій, захищених патентами і свідоцтвами, цей процес не відрегульований відповідно до норм і правил.

Процес передання прав на ОІВ повинен здійснюватися відповідно до Цивільного кодексу України і законів із захисту і охорони прав на ОІВ.

Оскільки передання об'єктів ІВ — це, насамперед, передання прав на їх використання, актуальним є питання розподілу прав на ОІВ між їх власниками. У зв'язку з цим спеціаліст з управління ІВ повинен ретельно вивчати ОІВ, які входять до складу інноваційного проекту. Оскільки розробка ЛС процес тривалий, то необхідно враховувати раніше створені ОІВ, які продовжують використовуватися. Незалежно від виду договірних зобов'язань необхідно точно визначати об'єм прав кожної із сторін на ви-

користання попередньої ІВ, а також умови і порядок реалізації цих прав.

ВИСНОВКИ. В наш час особливо неприпустима втрата накопиченого інноваційного потенціалу в такій наукоємній галузі, як фармацевтична. Кожна розробка має моральне і фізичне зношення, а організаційно-економічний процес переходу до ринкової економіки, що затягнувся, може перетворити патенти в непотрібні папери. Розв'язання даної проблеми, як вважають автори, полягає в розробці на основі існуючої законодавчої і нормативної бази комплексного підходу до формування і передавання прав на ОІВ, використовуючи всі ефективні форми захисту ОІВ і їх комерціалізацію.

Література

1. Цивільний кодекс України. – К.: Парламентське вид-во, 2003. – 352с.
2. Законодательство Украины об интеллектуальной собственности (с изменениями и дополнениями по состоянию на 1 марта 2004г.) – Х.: ООО “Одиссей”, 2004. – 608 с.
3. Тиманюк В.М., Немченко А.С., Зверева К.Ю. Основные аспекты инновационной политики ведущих фармацевтических фирм // Вісник фармації. – 2000. – № 2. – С. 44-49.
4. Тиманюк В.Н., Посилкіна О.В. Коммерциализация результатов интеллектуальной деятельности в фармации // Врачебное дело. – Київ: “Здоров'я”, 2002. – №3. – С. 16-19.
5. Тиманюк В.М., Посилкіна О.В. Розробка патентної стратегії фармацевтичного підприємства в ринкових умовах господарювання // Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 4. – С. 17-21.

ЭКОНОМИКО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ В ОБЛАСТИ КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ ОБЪЕКТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ В ФАРМАЦИИ

О.В. Посилкіна, В.М. Тиманюк

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье рассмотрены проблемы формирования рынка интеллектуальной собственности в фармации. Предложена система мер по усовершенствованию процессов коммерциализации объектов интеллектуальной собственности и их правовой защиты.

Ключевые слова: фармация, интеллектуальная собственность, экономически-правовые аспекты.

ECONOMIC AND LAW ASPECTS IN COMMERCIALIZATION AREA OF OBJECTS OF INTELLECTUAL PROPERTY IN PHARMACY

O.V. Posylkina, V.M. Timanyuk

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the problems of forming market of intellectual property in pharmacy are considered in the article. The system of measures on the improvement of processes of commercialization of objects of intellectual property and their legal protection is offered.

Key words: pharmacy, intellectual property, economic and law aspects.

УДК 547.192:615.015.35

ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД 4-МОНО ТА 4,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ

©А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено синтез нових 4-моно та 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, на основі яких отримано ряд S-алкіл, -арил та -гетерил похідних. Для синтезованих сполук досліджено фізико-хімічні властивості. Будову отриманих речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та ПМР-спектроскопії, а їх індивідуальність за допомогою тонкошарової хроматографії. Вивчено гостру токсичність синтезованих сполук.

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, біологічна активність.

ВСТУП. Впровадження в практику нових вітчизняних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортними препаратами, — одне з найважливіших соціальних та економічних завдань фармацевтичної галузі. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю.

Аналіз науково-технічної літератури за останні роки показав, що ядро 1,2,4-триазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковим (флуконазол, ітраконазол), антидепресивним (тразодон, альпразолам), гепатопротекторним, ранозагоюючим та противірусним (тіотриазолін) ефектами [2-4].

Досить широко досліджено біологічну активність 1,2,4-триазолів, що містять різноманітні замісники при N₁(N₂)-атомі [7, 8]. Особливу увагу привертають роботи вітчизняних авторів, де на-

ведено результати фармакологічної активності S-похідних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів [4]. Але недостатньо вивчено фармакологічну активність в ряді 4-моно та 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 4-моно та 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, з нашої точки зору, мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вихідними речовинами для синтезу 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) та 4-феніл-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V б) є мурашина та 4-нітробензойна кислоти, які під дією спиртів при каталітичній кількості сульфатної кислоти перетворюються в естери (II а, б) (схема 1).

Дією гідрозину гідрату на етери (II а, б) отримують відповідні гідрозиди (III а, б). Останні вступають в реакцію з фенілізотіоціанатом, в результаті якої утворюються ацилгідрозинокарботіоам-

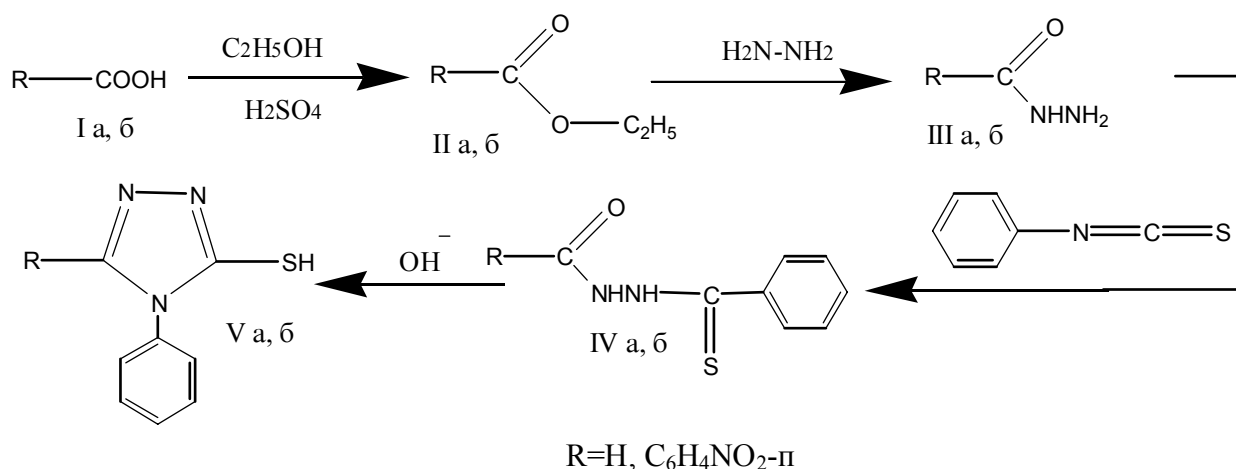


Схема 1. Синтез синтезу 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) та 4-феніл-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V б).

іди (IV а, б). Замикання триазолового циклу проходить в лужному середовищі (схема 1).

Синтезовані тіони (V а, б) (табл. 1) являють собою кристалічні речовини білого (V а) або жовтого (V б) кольору малорозчинні в воді, розчинні в водних розчинах лугів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку (V а) перекристалізовано із етанолу, сполуку (V б) із суміші диметилформамід: вода 3 : 1.

Алкілування 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) та 4-феніл-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V б) галоїдними алканами (етилйодид, ізопропілйодид, амільбромід, ізоамільйодид, гексилйодид, децилхлорид) у середовищі етанолу в присутності луку.

Отримані 3-алкілтіо-4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазоли (VI а-ж) (табл. 1) являють собою кристалічні речовини білого (VI а-д) або жовтого (VI е, ж) кольору малорозчинні в воді і водних розчинах лугів, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки VI а-ж очищені перекристалізацією із суміші етанол: вода 3 : 1.

Взаємодія 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) з арилгалогенідами (п-нітрохлорбензол, 2,4-динітрохлорбензол) та гетерилгалогенідами (2-хлорпіридин, 1-метил-4-нітро-5-хлорімідазол) проводилось нами при тривалішому, ніж при алкілуванні, нагріванні вихідних речовин в диметилформаміді також з додаванням еквімолекулярної кількості луку.

Синтезовані 3-арил(гетерил)тіо-4-феніл-5Н-1,2,4-триазоли (VII а-г) являють собою кристалічні речовини жовтого (VII а, в,г) або коричневого (VII б) кольору малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки VII а-г очищено перекристалізацією із 1,4-диоксану.

Етиловий естер метанової кислоти (II а) отримано методом [5] з константами, які відповідають літературним даним.

Етиловий естер 4-нітробензойної кислоти (II б): суміш 20,0 г (0,12 моль) 4-нітробензойної кислоти 100 мл етанолу і 5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять 10 годин, розчинник випарюють, до залишку додають насичений розчин натрію гідрокарбонату, осад фільтрують. Отримують сполуку II б з виходом 88% [6].

Гідрозид метанової кислоти (III а) отримано методом [5] з константами, які відповідають літературним даним.

Гідрозид 4-нітробензойної кислоти (III б): до розчину 22,3 г (0,1 моль) етилового ефіру 4-нітробензойної кислоти в 200 мл етанолу додають 20 мл 40% розчину гідрозину гідрату, суміш

нагрівають протягом 5 годин, розчинник випаровують. Отримують сполуку II б з виходом 84% [6].

2-Форміл-N-феніл-1-гідразинокарботіоамід (IV а): до розчину 60 г (1 моль) формілгідрозину в 100 мл етанолу додають 135 г (1 моль) фенілізотіоціанату з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 50°C. Суміш перемішують 5 годин, залишають на 19 годин, осад фільтрують. Біла кристалічна речовина малорозчинна в воді, розчинна в органічних розчинниках. Т. пл. 151-153°C (із суміші ДМФА:вода 3:1).

Знайдено, %: С 44,07; Н 2,52; N 21,17; S 16,46. $C_8H_9N_3O_1S$.

Обчислено, %: С 44,23; Н 2,56; N 21,53; S 16,41.

2-(4-нітробензоіл)-N-феніл-1-гідразинокарботіоамід (IV б): до розчину 181 г (1 моль) гідрозиду 4-нітробензойної кислоти в 100 мл етанолу додають 135 г (1 моль) фенілізотіоціанату з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 50°C. Суміш перемішують 5 годин, залишають на 19 годин, осад фільтрують. Жовта кристалічна речовина малорозчинна в воді, розчинна в органічних розчинниках. Т. пл. 204-206°C (із суміші ДМФА:вода 3:1).

Знайдено, %: С 52,98; Н 3,59; N 17,77. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$.

Обчислено, %: С 53,15; Н 3,80; N 17,72; S 10,13.

4-Феніл-1,2,4-триазол-3-тіон (V а табл. 1): у дволітрову колбу завантажують 0,195 кг (1 моль) 2-форміл-N-феніл-1-гідразинокарботіоаміду (IV а), 0,039 кг (0,465 моль) натрію гідрокарбонату і 1 кг води очищеної. Суміш кип'ятять 1 годину, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують.

4-Феніл-5-(4-нітрофеніл)1,2,4-триазол-3-тіон (V б табл. 1): у дволітрову колбу завантажують 0,316 кг (1 моль) 2-(4-нітробензоіл)-N-феніл-1-гідразинокарботіоаміду (IV б), 0,039 кг (0,465 моль) натрію гідрокарбонату і 1 кг води очищеної. Суміш кип'ятять 1 годину, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують.

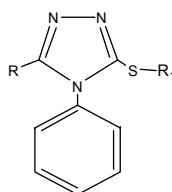
3-Алкіл(арил)(гетерил)тіо-4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазоли (VI а-ж, VII а-г табл. 1): до розчину 0,02 моль калію гідроксиду в 30 мл етанолу додають 0,02 моль відповідного 4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V а, б) та 0,02 моль перегнаного галогеналкану, п-нітрохлорбензолу, 2,4-динітрохлорбензолу, 2-хлорпіридину або 1-метил-4-нітро-5-хлорімідазолу. Суміш кип'ятять 3 години при отриманні сполук (VI а-ж), 10 годин при отриманні сполук (VII а-г). Фільтрують, розчинник випаровують.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В ІЧ - спектрах сполук V а,б наявні смуги поглинання NH-груп у межах 3550 – 3500 см⁻¹, -C=N-груп – 1600 – 1550 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1615–1600 см⁻¹, а також інтенсивні смуги при 2350 - 2300 см⁻¹, що можуть спричинятися SH-групами. Крім того, в ІЧ-спектрі сполуки Vб виявлено коливання симетричних і асиметричних ароматичних груп -NO₂ в межах 1515–1510 см⁻¹ і 1350–1335 см⁻¹. ІЧ – спектри сполук VI а-ж мають смуги поглинання при 2975–2950 см⁻¹ і 1250–1175 см⁻¹, що може свідчити про наявність відповідно метильних або метиленових радикалів. В ІЧ-спектрах сполук VII а, б, г виявлені інтенсивні смуги при 1530-1510 см⁻¹, що можуть спричинятися нітро-групами [1]. В ПМР-спектрі тіону Va вияв-

лені чіткі смуги при 7,3 м.д., що можуть вказувати на наявність протонів фенільного радикалу, а також протону SH-групи при 3,0 м.д. ПМР-спектри 3-алкілтіо-4-феніл-5Н-1,2,4-триазолів характеризуються коливаннями протонів метильних груп при 0,96 м.д., протонів метиленових груп при 1,73 м.д. і 2,93 м.д, протону 1,2,4-триазолового циклу при 8,6 м.д.

Для синтезованих сполук було вивчено гостру токсичність. При цьому встановлено, що синтезовані сполуки – похідні 4-феніл-1,2,4-триазолу, згідно з класифікацією Сидорова І.К., належить до класу малотоксичних або нетоксичних сполук. Їх LD₅₀ знаходиться в межах 300 – 1600 мг\кг при внутрішньочеревному введенні білим щурам. ВИСНОВКИ. Проведено синтез нових 4-феніл-

Таблиця 1. 3-тіозаміщені 4-феніл-5-Н-1,2,4-триазолу



№ сполук	R	R ₁	Т.пл,°С	Брутто-формула	Вихід %
V а	H	H	161-163	C ₈ H ₇ N ₃ S	95
V б	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	H	249-252	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	94
VI а	H	C ₂ H ₅	198-200	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ S	73
VI б	H	C ₃ H ₇	153-155	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ S	93
VII в	H	C ₅ H ₁₁	89-90	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ S	94
VII г	H	C ₆ H ₁₃	90-95	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ S	84
VII д	H	C ₁₀ H ₂₁	210 (розкл.)	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ S	89
VII е	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	C ₃ H ₇	160-162	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	93
VII ж	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	C ₅ H ₁₁	151-153	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	94
VII а	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	182-185	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	87
VII б	H	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -2,4	141-143	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	79
VII в	H	C ₅ H ₄ N-2	128-130	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ S	84
VII г	H	C ₃ HN ₂ CH ₃ -1-NO ₂ -4	154-156	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₂ S	91

Продовження табл. 1

№ сполук	Обчислено, %			Знайдено, %		
	C	H	S	C	H	S
V а	54,24	3,95	18,08	54,28	4,00	18,15
V б	56,38	3,36	10,74	56,24	3,35	10,76
VI а	58,53	5,36	15,60	58,71	5,39	15,39
VI б	60,27	5,93	14,60	59,99	5,82	14,67
VII в	63,15	6,88	12,95	62,96	6,84	13,01
VII г	64,36	7,27	12,26	64,37	7,29	12,37
VII д	68,13	8,51	10,09	67,97	8,59	10,04
VII е	60,00	4,71	9,41	60,02	4,77	9,37
VII ж	61,96	5,43	8,70	62,04	5,40	8,74
VII а	57,53	3,42	10,95	57,57	3,51	11,05
VII б	49,85	2,67	9,49	49,92	2,69	9,50
VII в	61,41	3,97	12,59	61,38	3,93	12,53
VII г	48,48	3,37	10,77	48,56	3,49	10,75

5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів, 3-алкіл(арил, гетерил)тіо-4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазолів. Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу ІЧ - спектроскопії, ПМР-спектро-

метрії, а їх індивідуальність за допомогою тонкошарової хроматографії. Для синтезованих сполук вивчено гостру токсичність, проводиться дослідження протимікробної, протигрибкової та діуретичної активності.

Література

1. Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высш. шк., 1971. – 264 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Х.: Торсинг, 1998. – Т. 1. – 560 с.; Т. 2. – 592 с.
3. Панасенко О.І. Вивчення впливу на дію барбітуратів S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіону та похідних тіазоло (3,2-в)-1,2,4-триазола // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 23-26.
4. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис... д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 396 с.
5. Препаративная органическая химия / Под ред. Н.С. Вульфсона. – М.: Госхимиздат, 1959. – 888 с.
6. Свойства органических соединений / Под ред. А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1984. – 520 с.
7. Kudari S.M., Sajjanshetty A.S. Synthesis of 2-alkyl-S-mercaptotriazoles and their derivatives as antibacterial and antifungal agents // Oriental Chem. – 1995. – 11, № 1. – P. 59-62.
8. Mavrova A., Wesselinova D. Synthesis and cytotoxicity of new diastereomeric 1-(2-thienyl)-2-(1,2,4-triazole-3-yl)alkanols // Докл. Болг. АН. – 2003. – №7. – С. 59-64.

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ 4-МОНО И 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ И ИХ S-ПРОИЗВОДНЫХ

А.Г. Каплаушенко, Е.Г. Кныш, А.И. Панасенко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведен синтез новых 4-моно и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазол-3-тионов, на основе которых получен ряд S-алкил-, -арил и -гетерил производных. Изучены физико-химические свойства для синтезированных соединений. Строение синтезированных веществ подтверждено с помощью элементного анализа. ИК-спектроскопии и ПМР-спектрометрии, а их индивидуальность методом тонкослойной хроматографии. Изучена острая токсичность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,2,4- триазоли, биологическая активность.

SEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG 4-MONO AND 4,5-DISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONS AND THEIR DERIVATIVES

A.H. Kaplaushenko, Ye.H. Knysh, O.I. Panasenko

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: new effective methods of synthesis 4-mono and 3,4-disubstituted 1,2,4-triazol-3-thions were worked out. We received new S-alkil-, -aril and geteril derivatives on their foundation. We researched new S-alkil-, -aril and geteril derivatives on their foundation. We researched physicochemical properties for synthesized compounds. The structure of synthesized compounds had been confirmed by ultimate analysis, IR-spectroscopy, PMR-spectrometry, their peculiarities – by thin layer chromatography. We reseached acute toxic properties of synthesized compounds.

Key words: 1,2,4-triazole, biological activity.

УДК 547.857.4:547.293

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ 8-АМІНОПОХІДНИХ 7-β-ГІДРОКСИ-γ-(О-МЕТИЛФЕНОКСИ)-ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

©О.С. Шкода, М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Б.Б. Самура, І.Б. Самура,
Б.А. Самура, М.В. Глущенко, І.М. Бєлай

Запорізький державний медичний університет

Резюме: Синтезовано ряд неописаних в літературі 8-амінозаміщеними 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропілксантину. Вивчена їх гостра токсичність, діуретична, анальгетична та протизапальна дія.

Ключові слова: синтез, фармакологічна дія, ксантини.

ВСТУП. В попередній роботі [1] нами було встановлено, що 8-заміщені ксантини виявляють значну протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність.

З метою пошуку більш активних сполук зазначеної дії, які в перспективі можуть стати лікарсь-

кими препаратами, нами синтезовані нові амінопохідні 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину та вивчена їх гостра токсичність, діуретична, протизапальна, анальгетична дії.

Синтез зазначених 8-амінопохідних здійснювали за схемою 1.

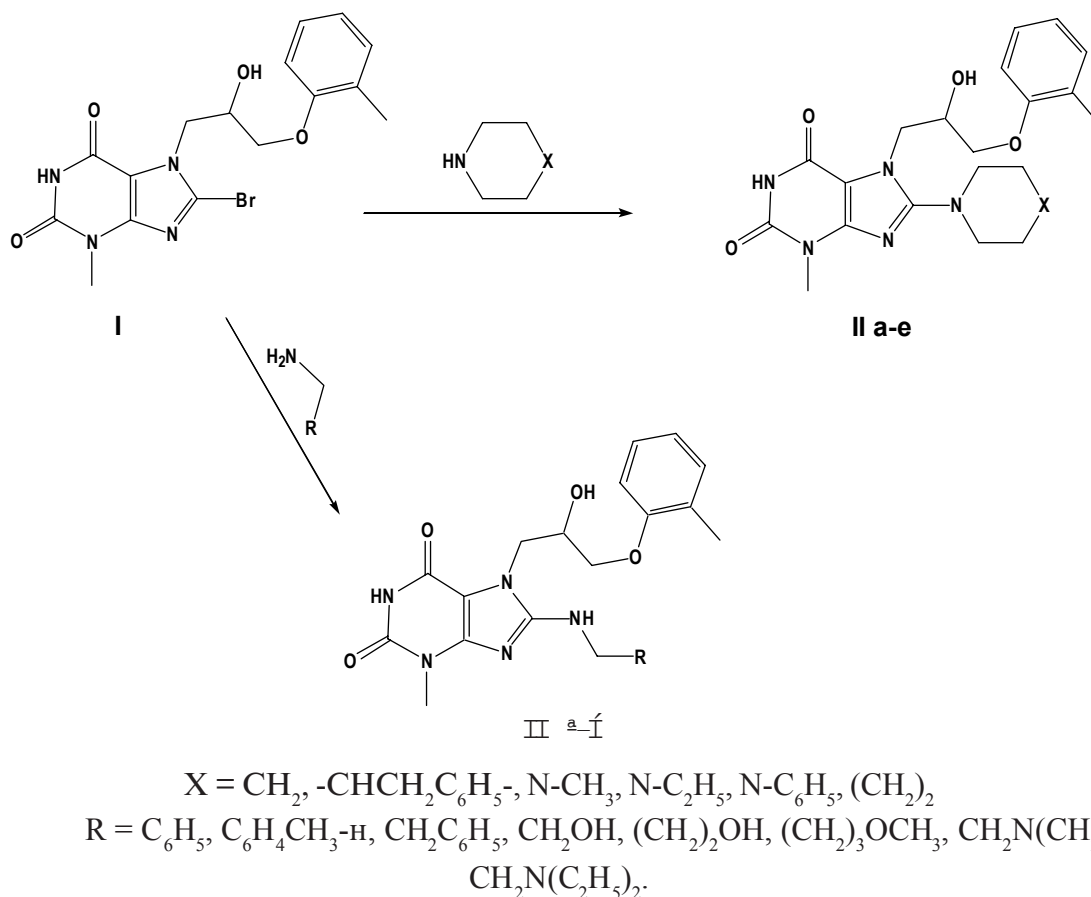


Схема 1. Синтез 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину.

Як показано на схемі, нагрівання 8-бромксантину (I) [1] з гетероциклічними амінами, фенілалкіламінами, аміноспиртами або діалкіламіноетиламінами в середовищі водного діоксану, водного диметилформаміду чи моноетилового ефіру етиленгліколю реалізується утворенням відповідних аміноксантинів (II-н), які являють собою білі кристалічні сполуки, нерозчинні у воді, розчинні в етанолі, діоксані, диметилформаміді.

Будова синтезованих речовин підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. У ІЧ-спектрах отриманих сполук спостерігаються смуги валентних коливань головних функціональних груп (C=O, OH, NH). В ПМР-спектрах сполук II а-н реєструються всі сигнали протонів відповідної інтенсивності, які повністю відповідають наведеним структурам.

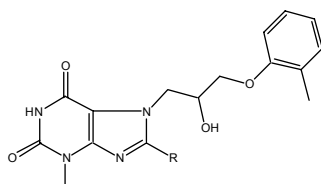
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на приладі Specord IR-75 (суспензія у вазеліновому маслі). ПМР-спектри записані на приладі SF-400 (розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають вирахованим.

3-метил-7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-8-бромксантин (I) отриманий за методом [1].

Синтез 8-амінозаміщених 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропілксантину (II-н).

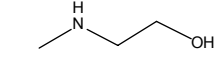
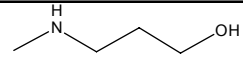
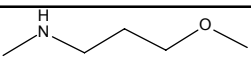
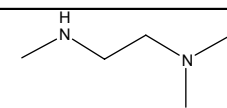
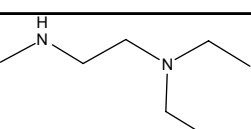
Розчин 4,1 г (0,01 моль) бромксантину I, 0,03 моль відповідного первинного чи вторинного аміну у суміші 25 мл води та 25 мл діоксану кип'ятять 2 години, охолоджують, розводять водою до 200 мл, через добу осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного діоксану. Дані про сполуки II-н наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Похідні 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину



№ сполуки	R	Брутто-формула	Т пл., °С	Вихід, %
II а		C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄	215-6	96,8
II б		C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₄	177-8	72,0
II в		C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₄	197-9	91,1
II г		C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₄	191-3	86,0
II д		C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₄	223-4	78,0
II е		C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄	180-2	89,0
II є		C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄	234-5	87,4
II ж		C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	251-2	86,8
II з		C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	164-6	75,7

Продовження табл. 1

Іі		$C_{18}H_{23}N_5O_5$	208-9	91,8
Ік		$C_{19}H_{25}N_5O_5$	218-9	93,5
Іл			134-5	83,5
Ім		$C_{20}H_{27}N_5O_5$	178-9	76,9
Ін		$C_{22}H_{32}N_6O_4$	141-2	85,6

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Гостра токсичність синтезованих була вивчена за методом Кербера [2] у дослідях на білих мишах вагою 18-24 г. Як видно з даних, наведених в таблиці 2, LD_{50} синтезованих сполук знаходиться в межах 210,0-652,0 мг/кг. При порівнянні токсичності досліджуваних сполук встановлені деякі закономірності. Більшою токсичністю відрізняються сполуки, що містять ароматичні радикали – Іб, Ід, Іе, за виключенням Із та Іж. Зміна бензильного радикала (Іе) на фенетильний (Із) приводить до падіння LD_{50} майже в півтора раза 310,0 мг/кг проти 458,0 мг/кг. Введення метильного радикала в пара-положення 8-бензиламінопохідного також зменшує токсичність в 1,75 раза. Аналогічно зміна диетиламіноетильного радикала (Ін) на диметиламіноетильний (Ім) в 1,25 раза понижує гостру токсичність. Найменшу токсичність виявляють гідроксиалкіламінопохідні Іі та Ік (652,0 мг/кг та 620,0 мг/кг відповідно). Однак етерифікація гідроксильної групи речовини Ік збільшує майже вдвічі LD_{50} (сполука Іл). В цілому можна вважати, що вивчені сполуки відносяться до категорії помірно- та малотоксичних речовин.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили на білих щурах за методом Є.Б. Берхіна [3]. Синтезовані сполуки вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/50 LD_{50} . В якості еталону порівняння використовували гіпотіазид в дозі 25 мг/кг. Як видно з даних наведених в таблиці 2, всі сполуки збільшують діурез білих щурів, причому найбільшу активність виявляє диметиламіноетильне похідне Ім, яке збільшує діурез на 57,5 % (гіпотіазид 69,1 %). Найменшу активність виявляють метіоксипропіл-

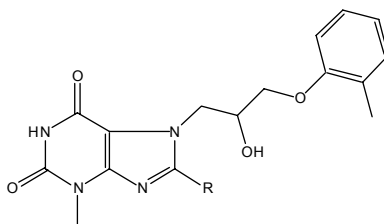
амінопохідне (Іл) 8,2 %, гідроксиетиламінопохідне (Іі) 11,3 % та гексаметилеімінопохідне (Іе) 14,4 %.

Анальгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на білих щурах вагою 160-210 г з використанням моделі “оцтових судом”, які викликають внутрішньоочеревинним введенням 0,75 % розчину оцтової кислоти. Протизапальна дія вивчена на білих щурах на моделі гострого асептичного набряку, викликаного сублантарним введенням в задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну [4].

Результати проведених дослідів наведені в таблиці 2. Як видно з наведених даних, всі сполуки зменшують кількість судом на 11,4-37,1 %, що можна трактувати як показник їх анальгетичної дії. Протизапальна дія синтезованих сполук характеризується зменшенням асептичного набряку на 3,7-32,4 %, за винятком сполуки Ін, що, навпаки, підсилює запальний процес. Потрібно зазначити, що зміна диетиламіноетиламінного радикала на диметиламіноетиламінний радикал приводить до збільшення протизапальної активності на 32,6 % (анальгетична активність майже не змінюється). Метоксипропіламінопохідне Іл в 1,5 раза активніше ніж гідроксипропіламінопохідне Ік (30,9 % проти 20,6 %). Найбільшу протизапальну дію виявляє п-метилбензиламіноксантин Іж (32,4 %), але за цим показником поступається еталону порівняння – диклофенаку (42,9 %).

ВИСНОВОК. Підбиваючи підсумок досліджень, які ми провели, можна зазначити, що пошук діуретиків, анальгетиків та протизапальних засобів серед похідних ксантину є досить перспективним та актуальним.

Таблиця 2. Біологічні властивості синтезованих сполук



№ сполуки	R	ЛД ₅₀ (M±m), мг/кг	Діурез за 4 год, в % до контролю	Анальгетична дія, %	Протизапальна дія, %
II а		344,0±17,2	154,8	14,5	23,5
II б		210,0±14,6	121,2	16,8	3,7
II в		366,0±18,8	134,2	29,2	17,4
II г		328,0±13,1	148,9	11,4	26,8
II д		295,0±14,7	124,3	33,2	5,2
II е		380,0±16,3	114,4	19,5	14,7
II є		310,0±19,7	149,6	21,6	28,6
II ж		540,0±27,6	153,4	23,6	32,4
II з		458,0±14,7	150,6	26,5	15,2
II і		652,0±34,9	111,3	25,3	23,5
II к		620,0±31,5	144,9	20,7	20,6
II л		340,0±23,8	108,2	37,1	30,9
II м		530,0±27,9	157,5	29,1	31,1
II н		427,0±21,4	143,8	27,8	-1,5
Гіпотіазид (25 мг/кг) Диклофенак натрію (8мг/кг) Метамізолу натрієва сіль(25 мг/кг)			169,1 – –	– 46,4 43,3	– 42,9 39,7

Література

1. Прийменко Б.О., Самура Б.А., Романенко М.І., Федулова І.В., Гнатов М.І. Синтез та біологічна активність 3-метил-7-(β -окси- γ -феноксипропіл)-ксантину // Фармац. журн. – 1985. – №5. – С. 40-43.
2. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
3. Гацура В.В. Методы первичного фарма-

кологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 144с.

4. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. рекомендации / Ф.П. Тринус, В.М. Клебанов, Н.А. Мохарт. – К.: Здоров'я, 1974. – 27с.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 8-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 7- β -ГИДРОКСИ- γ -(О-МЕТИЛФЕНОКСИ)-ПРОПИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

О.С. Шкода, Н.И. Романенко, Д.Г. Иванченко, Б.Б. Самура, И.Б. Самура, Б.А. Самура, М.В. Глущенко, И.М. Белай

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: синтезировано ряд неописанных в литературе 8-аминозамещенными 3-метил-7- β -гидрокси- γ -(0-метилфенокси)-пропилксантину. Изучения их острая токсичность, диуретическое, анальгетическое и противовоспалительное действие.

Ключевые слова: синтез, фармакологическое действие, ксантины.

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTION OF 8-AMINOSUBSTITUTES OF 7- β -HYDROXY- γ -(O-METHYLPHENOXY)-PROPYL-3-METHYL XANTHINE

O.S. Shkoda, M.I. Romanenko, D.H. Ivanchenko, B.B. Samura, I.B. Samura, B.A. Samura, M.V. Hluschenko, I.M. Belay

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: the way was developed to obtain early notspecified derivatives of 8-aminosubstitutes of 7- β -hydroxy- γ -(o-methylphenoxy)-propylxanthine. Their acute toxic, diuretic, analgetic and antiinflammatory activity has been researched.

Key words: synthesis, pharmacological action, xanthines.

УДК 547. 543: 547. 26. 122

ОДЕРЖАННЯ СОЛЮБІЛІЗОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДИТІОЛОЛІДЕНІВ

©С.В. Хом'як, Н.Л. Заярнюк, В.Г. Червцова, О.С. Заїченко, В.П. Новіков

Національний університет "Львівська політехніка"

Резюме: синтезовано дитіололідени з фунгіцидною активністю та одержано на їх основі водні препарати методом солюбілізації з використанням в якості солюбілізуючих агентів фізіологічно активних полімерів із заданими властивостями.

Ключові слова: солюбілізовані препарати, дитіололідени.

ВСТУП. Відомо, що водорозчинні препарати мають широкий діапазон застосування, надають можливість транспортування лікарської речовини до органа-мішені, забезпечують при потребі пролонгованість дії та максимальний терапевтичний ефект. На жаль, існує велика кількість біологічно активних речовин, нерозчинних у воді, що значно звужує діапазон їх застосування. Метод солюбілізації з використанням в якості солюбілізуючих агентів фізіологічно активних полімерів (ФАП) із заданими властивостями дозволяє одержати водні препарати таких речовин. Принципова можливість одержання таких препаратів на основі етилтіосульфанілату (есулану) була в попередніх дослідженнях.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для досліджень було обрано синтезовані на кафедрі ТБСФБ дитіололідени на основі просторово екранованих фенолів.

Дитіололідени 2,6-дитретбутил-4-[1,3]дитіоло[4,5-*b*]хіноксалін-2-іліден-2,5-циклогексадіен-1-он (3) та 2-[3,5-дитретбутил-4-окси-2,5-циклогексадіеніліден]нафто[2,3-*d*][1,3]дитіол-4,9-

діон (4) отримували взаємодією віцинальних дихлоридів 2,3-дихлорхіноксаліну, 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з дикалієвою сіллю 2,6-дитретбутилметиленхінон-4-дитіокарбонової кислоти (2). Дикалієву сіль (2) було отримано взаємодією 2,6-дитретбутилфенолу (1) з сірковуглецем та гідроксидом калію в середовищі диметилсульфоксиду (ДМСО) при охолодженні до 5°C. До одержаного розчину поступово додавали при перемішуванні розчин дихлориду в ДМСО. Через 2 год перемішування розчин вилили на лід (схема 1).

Одержані дитіололідени 3,4 – кристалічні речовини оранжевого та фіолетового забарвлення, відповідно, розчинні в органічних розчинниках і нерозчинні у воді.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дитіололідени 3,4 в своїй структурі містять фрагмент екранованого метиленхінону, завдяки чому вони можуть використовуватись як вловлювачі вільних радикалів. Одержані речовини виявились фізіологічно активними, підтверджено їх бактерицидну та фунгіцидну активність, про-

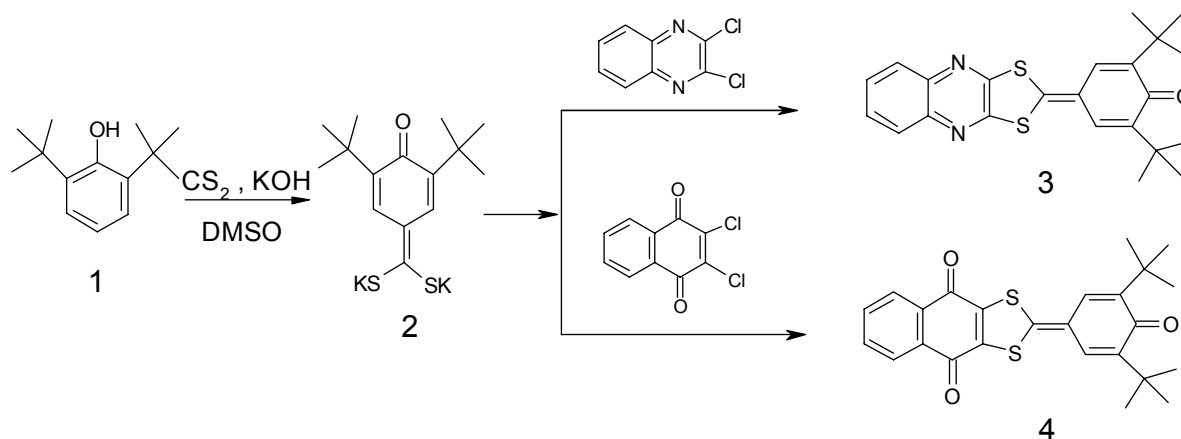


Схема1. Синтез дитіоліденів.

те практичному використанню цих біологічно активних сполук перешкоджає їх нерозчинність у воді. Перспективним напрямком одержання водорозчинних біологічно активних препаратів нового покоління є створення солюбілізованих препаратів з використанням полімерних сурфактантів як носіїв діючої речовини.

До розчинів біологічно активних сполук 3 і 4 в органічних розчинниках, забарвлених в оранжевий та зелений колір, відповідно, додавали розчин солюбілізуючого агента у воді. Як солюбілізуючі агенти використовувались кополімери такого складу: вінілпіролідон – 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін – малеїновий ангідрид, вінілацетат – (1-трет-бутилперокси-1-метил)-ізопропілбензол – бутилакрилат – малеїновий ангідрид, вінілацетат – 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін – малеїновий ангідрид, вінілпіролідон – стирол – вінілацетат – малеїновий ангідрид та інші з різним співвідношенням компонентів. Проводили інтенсивне перемішування протягом 1 год, відстоювали до повного розділення фаз. Спостерігали перехід біологічно ак-

тивної сполуки у водну фазу візуально за зміною забарвлення. Відбирали водну фазу.

Наявність солюбілізованої сполуки у водному шарі та залежність її кількості від концентрації в початковому розчині підтвердили результатами спектроскопічних досліджень у видимій області спектра при $\lambda=338$ нм, $\lambda=448$ нм для сполуки 3 та при $\lambda=434$ нм для сполуки 4, що показано на рисунку 1, 2. Спектри знімали на приладі SPECORD M-40.

Визначення фунгіцидної активності проводили методом лунок. В якості тестових культур використовували дріжджі *Candida tenuis*, цвілеві гриби *Mucor plumbeus*, *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger*.

ВИСНОВКИ. Синтезовано дитіололідени на основі хіноксаліну, нафтохінону та просторово екранованого фенолу. Методом солюбілізації отримано водні препарати дитіололіденів. Синтезований 2-[3,5-дитретбутил-4-окси-2,5-циклогексидієніліден] нафто[2,3-d][1,3]дитіол-4,9-діон (4) та солюбілізат на його основі проявили помітну фунгіцидну активність.

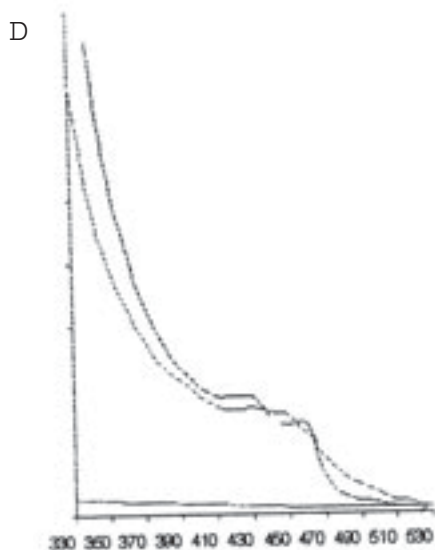


Рис 1. Результати УФ - спектроскопії, розчин порівняння аміачна вода pH = 7,2 — розчин полімеру ВА-ВЕП-МАНГ(1:1:1), концентрація 5,0 мг/ мл; — солюбілізат полімеру ВА-ВЕП-МАНГ та речовини 3 з розчину в ЕТА; — солюбілізат полімеру ВА-ВЕП-МАНГ та речовини 4 з розчину в ЕТА.

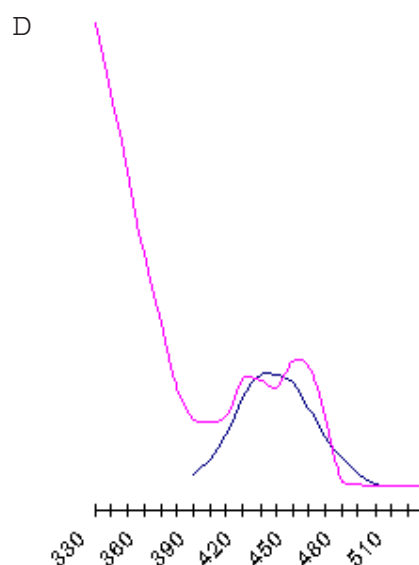


Рис 2. Результати УФ - спектроскопії, розчин порівняння розчин полімеру ВА-ВЕП-МАНГ; — солюбілізат полімеру ВА-ВЕП -МАНГ та речовини 3 з розчину в ЕТА; — солюбілізат полімеру ВА-ВЕП-МАНГ та речовини 4 з розчину в ЕТА.

Література

1. Zaichenco A.S., Voronov S.A., Kuzayev A.I., Shevchuk O.M., Vasiyev V.P., Control Of Microstructure And Molecular Weight Distribution Of Carbon-Chain Heterofunctional Oligoperoxidic Curing Agent // Jurnal Of Applied Polymer Science. – 1998. – 70. – P. 2449-2455.
2. Заярнюк Н., Солод М., Хом'як С., Червецова В.,

- Заїченко О., Лубенець В., Новіков В. Одержання нових солюбілізаторів на основі алкілестерів тіосульфанилової кислоти // Вісник НУ "ЛП" Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2005. – № 536. – С.72-77.
- 3.R.Gomper, R.Schmidt, E.Kutter, Bis-alkylmercapto-chinonmethide // Liebigs Ann. Chem. 1965. – Bd. 684. – P. 37-55.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ДИТИОЛОИЛИДЕНОВ

С.В. Хомяк, Н.Л. Заярнюк, В.Г. Червецова, О.С. Заиченко, В.П. Новиков

Национальный университет "Львовская политехника"

Резюме: синтезировано дитиолоилидены с фунгицидной активностью и на их основе получены водные препараты методом солюбилизации с использованием в качестве солюбилизирующих агентов физиологически активных полимеров с заданными качествами.

Ключевые слова: солюбилизированные препараты, дитиолоилидены.

OBTAINING OF SOLUBILIZED PREPARATIONS ON THE BASIS OF DITHIOLIOILYDENS

S.V. Khomyak, N.L. Zayarnyuk, V.H. Chervetsova, O.S. Zaichenko, V.P. Novikov

National University "Lviv Polytechnica"

Summary: dithioloilydens with fungicidal activity have been synthesized and water-soluble preparations on their basis have been obtained by means of solubilization with application of physiologically active polymers with defined features as solubilizing agents.

Key words: solubilized preparations, dithioloilydens.

УДК 614.27

ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК

©Р.С. Коритнюк, І.О. Власенко, В.В. Руденко

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Комунальне підприємство "Фармація", Київ

Резюме: розглянуто удосконалення виготовлення лікарських засобів в умовах аптек шляхом втілення концепції підвищення ефективності виготовлення екстемпоральних лікарських засобів, яке приведе до поліпшення забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів екстемпоральними лікарськими засобами та підвищить рентабельність їх виготовлення.

Ключові слова: тарифи, екстемпоральні лікарські засоби, мазі, ціна.

ВСТУП. Аптечне виробництво лікарських засобів (ЛЗ) має більш ніж 400 - річну історію і є складною та відповідальною діяльністю, яка дозволяє зберегти індивідуальний підхід у лікуванні хворих [9].

Зникнення виробничих аптек – сучасна тенденція аптечного бізнесу, який підкоряється тим же економічним законам, як і будь-який інший бізнес – товарообіг та прибуток аптечного закладу вирішує його долю. Сьогодні перспективи розвитку рецептурно-виробничих відділів не оптимістичні. Основні причини, за якими змушені адміністрації аптек закривати виготовлення, наступні:

- відсутність деяких субстанцій та дозволу на їх застосування МОЗ України для виготовлення екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) і їх висока вартість ;
- наявність площ для виробничого відділу і, як наслідок, збільшення плати за оренду та комунальні послуги;
- невеликий товарообіг екстемпоральної рецептури;
- необхідність наявності в штаті аптеки більшої кількості персоналу для роботи у виробничому відділі;
- стрімке збільшення питомої ваги готових лікарських форм як вітчизняного, так і іноземного виробництва [1].

Тобто, всі перелічені вище складові впливають на рентабельність аптеки. Реалізація ЕЛЗ (частіше всього це група препаратів самої низької вартості) не виправдовує затрат на їх виробництво.

Таким чином, в більшості випадків виробничі відділи аптек малорентабельні або збиткові, витрати на їх утримання покладаються на інші

відділи. Однак і закривати екстемпоральне виготовлення ліків не можна.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Потреба в виготовленні ліків за екстемпоральними прописами в умовах аптеки реально існує, а промисловість ці ліки не випускає. Особливо це стосується ЛЗ для лікування специфічних захворювань, ліків з обмеженим терміном придатності та багатоконпонентного складу, з індивідуальними дозами та за наявності несумісних інгредієнтів [4]. У прописах лікарем передбачається раціональне поєднання різних за фармакологічною дією речовин з урахуванням індивідуального підходу до хворого, що забезпечує зменшення небажаного побічного впливу окремих інгредієнтів. Екстемпоральні препарати дозволяють забезпечити індивідуальний підхід до лікування хворого і мають при цьому доступну для широких верств населення ціну [7].

Виробничі відділи аптеки виконують особливу соціальну функцію та являються візитною картою класичної аптеки. Екстемпоральні ліки мають ряд особливостей: вони індивідуалізовані, доступні, якісні.

Для досягнення поставленої мети необхідно враховувати всі причини, які впливають на рецептуру та об'єми її виготовлення. Залежно від профілю аптечного закладу, специфіки обслуговування населення та лікувально-профілактичного закладу, рецептура значно відрізняється [3].

Профіль обслуговування визначає рецептуру, тобто рецептура аптек відображає спеціалізацію медичного закладу, який розташований в районі обслуговування.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Об'єктом дослідження була екстемпоральна рецептура аптек комунального підприємства "Фармація" м. Києва.

Аналіз асортименту субстанцій для виготовлення екстемпоральних ліків показав, що проблему використання субстанцій необхідно вирішувати на державному законодавчому рівні. Вкрай обмежений арсенал зареєстрованих субстанцій унеможливує виготовлення багатьох ЕЛЗ, необхідних для забезпечення лікувального процесу. Аптеки на сьогодні не можуть повною мірою задовольнити потребу населення і лікувально-профілактичних закладів в ЛЗ аптечного виготовлення через відсутність зареєстрованих в Україні субстанцій [4].

В аптеках КП "Фармація" м. Києва м'які лікарські засоби МЛЗ (більше 25%) виготовляються в тих аптеках, поряд з якими розташовані спеціалізовані лікувальні заклади (шкірно-венерологічні, дерматологічні, дитячі, алергічного профілю тощо).

За класифікацією Державної фармакопеї України, в аптеках виготовляють такі види МЛЗ: мазі, креми, гелі, пасти, лініменти [2].

Досліджено ще один аспект виготовлення ЕЛЗ, а саме їх вартість. Проведено тарифікацію близько 200 МЛЗ, які виготовлялись в аптеках КП "Фармація" м. Києва протягом місяця (МЛЗ для зовнішнього застосування, назальні МЛЗ) в розрізі компонентності (одно-, дво-, три- та багатокомпонентні МЛЗ). Досліджувались також ЕЛЗ, які виготовлялись із використанням готових лікарських форм промислового виробництва, зокрема мазі.

Аналіз рецептури міжлікарняних аптек КП "Фармація" показав, що відсоток мазей складає 7,8%. Виявлено 15 приписів мазей для зовнішнього застосування однокомпонентного складу (мазі: гідрокортизона 1%, стрептоцидова 5%, 10%, димексидова 20%, фурацилінова 0,2%). Вищезазначені мазі випускаються і промисловістю, але враховуючи економічну обґрунтованість та значні обсяги використання в лікувальному процесі стаціонарів, доцільніше для лікувально-проф-

Таблиця 1. Порівняльна таблиця цін на МЛЗ промислового виробництва та екстемпоральних МЛЗ, які їх дублюють

Найменування МЛЗ	Ціна* МЛЗ промислового виробництва	Ціна МЛЗ аптечного виготовлення
Мазь фурацилінова 0,2 %	25 г – 1,0 грн	100 г – 6,3 грн
Мазь стрептоцидова 5 %	25 г – 1,5 грн	200 г – 7,6 грн
Мазь стрептоцидова 10 %	25 г – 1,5 грн	200 г – 8,2 грн
Мазь саліцилова 10 %	25 г – 1,5 грн	200 г – 6,7 грн
Мазь саліцилова 2 %	25 г – 1,80 грн	200 г – 6,8 грн
Мазь саліцилова 5 %	25 г – 1,3 грн	200 г – 6,9 грн

Примітка: * – середня ціна.

ілактичних закладів замовляти мазі аптечного виробництва різноманітного фасування (табл.1).

Дані, наведені в таблиці 1, підтверджують, що використання лікувальними закладами ліків необхідного фасування, які замовляються в аптеках, приводить до економії бюджетних коштів недофінансованих лікувально-профілактичних закладів.

За результатами проведеного аналізу рецептури МЛЗ (мазей, паст), які виготовлялись в комунальних аптек м. Києва протягом одного місяця, визначено 200 прописів МЛФ (із них 85% складають МЛФ для зовнішнього застосування і 15% назальних ЛЗ). Структура МЛФ дуже різноманітна та складна. Так, однокомпонентні мазі складають 16%, дво- і трикомпонентні – 20%, багатокомпонентні – 64% (рис. 1).

Як видно із таблиці 2, середня вартість екстемпоральних МЛЗ як одно-, так і багатокомпонентних складає близько 5 грн, що є доступною ціною для всіх верств населення, в тому числі і малозабезпечених. Питома вага вартості інгредієнтів складає половину ціни ЕМЛЗ, пито-

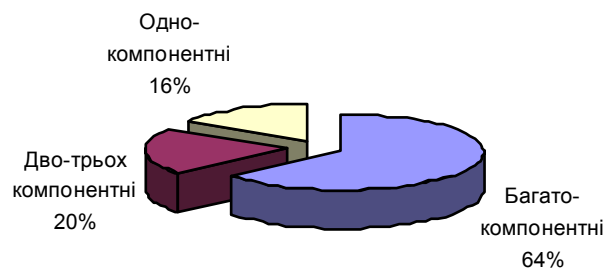


Рис. 1. Компонентність МЛФ.

ма вага вартості тарифу у вартості екстемпоральних МЛЗ до 38%. Ціна назальних ЕМЛЗ складає близько 4 грн, що пояснюється меншою масою фасування (20-30 г).

Проведено також дослідження збільшення вартості МЛФ, яка виготовлена з використанням (або на основі) готових МЛЗ промислового виробництва.

У склад дерматологічних мазей (більше ніж 60%) до вписаних рецептурних прописів входять готові ЛЗ промислового виробництва. В ос-

новному (40 %) це мазі гормональні. Найчастіше в прописах зустрічається мазь “Сінафлан”, “Флуцинар”, “Дермовейт”, “Фторокорт” (табл. 3).

Приведений аналіз показав, що в середньому ціна екстемпоральних МЛЗ, виготовлених з використанням готових ЛЗ, збільшується на 4-5 грн. Враховуючи, що розширюється спектр дії лікарсь-

кого засобу та покращується фармакотерапевтичний ефект ліків, це є виправдано.

Збереження такого виду діяльності, як екстемпоральне виготовлення ЛЗ необхідне, але в сучасних умовах цю сферу діяльності традиційної аптеки необхідно зробити рентабельною.

Таблиця 2. Економічні аспекти виготовлення екстемпоральних МЛЗ

Вид ЕМЛЗ	Одно-компонентний ЕМЛЗ	Два-трикомпонентний ЕМЛЗ	Багато-компонентний ЕМЛЗ	Назальний МЛЗ
Середня ціна екстемпоральних МЛЗ (грн)	5,3 грн (від 2,1 до 8,7%)	4,7 грн (від 2,3 до 10,2 %)	4,7 грн (від 2,6 до 6,2 %)	3,8 грн (від 2,3 до 6,3 %)
Питома вага вартості інгредієнтів у вартості екстемпоральних МЛЗ (%)	52 % (від 20 до 85 %)	56% (від 30 до 80 %)	56 % (від 37 до 78 %)	48,1 % (від 24 до 68,7 %)
Питома вага вартості тарифу в ціні екстемпоральних МЛЗ (%)	36% (від 11 до 70 %)	37% (від 20 до 50 %)	37,5% (від 21 до 57%)	42,8 % (від 23 до 65 %)

Таблиця 3. Економічні аспекти виготовлення екстемпоральних МЛЗ з використанням готових МЛЗ промислового виробництва

Найменування ГМЛЗ	Мазь “Сінафлан”		Мазь “Флуцинар”		Мазь “Фторокорт”		Мазь “Дермовейт”	
	грн	% від загальної вартості ЕМЛЗ	грн	% від загальної вартості ЕМЛЗ	грн	% від загальної вартості ЕМЛЗ	грн	% від загальної вартості ЕМЛЗ
Ціна ЕМЛЗ	8,5		11,5		13,8		27	
В тому числі:								
ціна ГМЛЗ	4,1	50	8	71	8,9	64,8	22	81
вартість інгредієнтів		27		24		17		12
тариф		18		13		11		5,5
Збільшення ціни ЕМЛЗ порівняно з ГМЛЗ	на 4,4	100	на 3,5	43	на 5	55	на 5	22

Одним із можливих шляхів розвитку виробничих відділів, окрім необхідних пільг щодо оренди приміщення, оподаткування діяльності, може бути створення базових “кустових” аптек, тобто з метою скорочення витрат можна іти шляхом концентрації виготовлення.

Для цього необхідно розробити та прийняти концепцію підвищення ефективності виготовлення ЕЛЗ, яка б базувалась на принципах рентабельності, тобто:

1. Провести оцінку економічної доцільності збереження виготовлення ЕЛЗ.

2. Провести відбір виробничих аптек відповідно до потреб лікувальних закладів та кількості населення.

3. Провести визначення базових виробничих аптек для виготовлення стерильних та нестерильних ЛЗ для населення та на замовлення лікувально-профілактичних закладів, враховуючи територіальне розташування.

4. Централізувати закупку субстанцій, допоміжних речовин та допоміжного матеріалу, виробничого обладнання та інвентарю.

5. Організувати централізоване виготовлення ЕЛЗ, в тому числі розробку взаємодії аптек з забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів продукцією аптечного виготовлення. Для забезпечення узгодженості та оперативності їх діяльності розробити ешелонізовану логістичну систему.

6. Модернізувати базові виробничі аптеки.

7. Регулювати ціноутворення на ЕЛЗ (перегляд тарифів).

8. Підвищувати кваліфікацію персоналу, який безпосередньо займається виготовленням ЕЛЗ [8].

9. Проводити постійний моніторинг фінансово-господарської діяльності базових виробничих аптек з метою швидкого реагування на зміни в діяльності.

10. Проводити фармацевтичний контроль за діяльністю виробничих аптек в рамках чинного законодавства .

11. Посилити інформаційну роботу з лікарями щодо виписування екстемпоральної рецептури.

12. Налагодити співпрацю практичних фахівців з науковцями щодо уніфікації екстемпоральної рецептури та розробки її технології.

Найважливіший елемент реалізації концепції централізованого виготовлення ЕЛЗ – регулювання ціноутворення на дану групу ЛЗ, спрямоване на забезпечення економічно ефективної виробничої діяльності аптеки. Механізм регулювання ціноутворення включає в себе розрахунок економічно обґрунтованого тарифу.

У всьому світі історично склались особливості ціноутворення на ЕЛЗ:

- таксування інгредієнтів, які входять до складу лікарської форми та посуду;

- включення в роздрібну ціну тарифу за виготовлення – Таха Laborum, яка характеризує, насамперед, трудові затрати [7] .

У дореволюційний період було опубліковано 16 друкованих тарифів, перегляд яких здійснювався в середньому один раз на 8-9 років. Прихильники відміни Таха Laborum пропонували виробничі витрати нараховувати, наприклад, у вигляді відсотка від вартості готових ЛЗ, які відпускають в аптеках, наголошуючи при цьому на спрощенні процесу таксування рецептів. Прихильники такси цілком справедливо стверджували, що Таха Laborum – це форма відшкодування витрат аптечного виробництва і відміна її призведе до порушення закону вартості: мізерна ціна складних ЕЛЗ не буде відображати необхідних

суспільних затрат на їх виготовлення. Так і відбулось в зв'язку з відміною Таха Laborum в 1953 році (в СРСР). Ціни на ЕЛЗ відображали лише незначну частину собівартості (24,5 %) інгредієнтів, які входять до складу лікарської форми та посуду. Витрати трудових, матеріальних та грошових ресурсів (до 75,5 %) до 1991 року не враховувались. Величезні збитки аптечної мережі від виробничої діяльності змусили Міністерство охорони здоров'я СРСР ввести тарифи за виготовлення ЕЛЗ [6].

У 1996 році було розроблено Методичні рекомендації, в яких представлено спеціальну методику з визначення вартості виготовлення і фасування лікарських засобів, яка затверджена наказом МОЗ України від 31.12.1996 р. № 395 [5].

З часу видання 1996 року Методичних рекомендацій з визначення тарифів відбулись значні зміни на фармацевтичному ринку. З'явилися аналогічні ЛЗ промислового виробництва, скоротилась кількість ЕЛЗ та об'єми їх продажу. В умовах ринкової економіки аптеки, виконуючи роботи з виготовлення ЕЛЗ, повинні не лише відшкодувати витрати аптечного виробництва, але й отримувати прибуток для розвитку підприємства.

Етапи визначення тарифів:

- виділення витрат виготовлення із загальних витрат аптеки відповідно до питомої ваги показників, пов'язаних з виробництвом;

- визначення загальної витратомісткості виготовлення та фасування ЛЗ в аптеці;

- визначення валового доходу аптеки від виробничої діяльності (витрати виробництва плюс прибуток);

- визначення вартості одиниці витратомісткості;

- визначення власне тарифу [10] .

Настав час переглянути існуючі тарифи за індивідуальне та серійне виготовлення і фасування ЛЗ для збереження та розвитку важливої ланки аптечної справи – виготовлення ЕЛЗ, яке є візитною карткою класичної аптеки.

ВИСНОВКИ. Таким чином, втілення концепції підвищення ефективності виготовлення ЕЛЗ включає проведення комплексу організаційно-економічних заходів з централізації та концентрації виготовлення ЕЛЗ. Доцільне застосування економічно обґрунтованого тарифу. Це підвищить рентабельність виготовлення ЕЛЗ. Впровадження чіткої логістичної схеми взаємодії базових та прикріплених аптек покращить забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів ЕЛЗ.

Література

1. Бахтина С.Ю. Что влияет на эффективную работу производственного отдела аптеки // Российские аптеки – 2004. — № 11.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – I-е вид. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – 492 с.
3. Коритнюк Р.С., Руденко В.В., Власено І.О. До питання виготовлення лікарських засобів в аптеках м. Києва // VI з’їзд фармацевтів України: Тези доп. – Харків, 2005. – С. 236-237.
4. Коритнюк Р.С., Руденко В.В., Власено І.О. Про виготовлення лікарських засобів в аптеках Києва // Фарм. журн. – 2005. – № 6. – С. 42-47.
5. Наказ МОЗ України від 31.12.1996 р. № 395 “Про затвердження Методичних рекомендацій з визначення вартості виготовлення і фасування лікарських засобів та виробів медичного призначення”.
6. Немченко А.С. Актуальные проблемы ценообразования: определение тарифов за изготовление лекарств и фасовку в аптеке // Провизор — 1999. — № 12.
7. Немченко А.С. Организационно-экономические аспекты изготовления лекарственных средств в аптеках // Провизор — 2002. — № 10. — С. 5 — 10
8. Леонтьева Ф.Р., Сафуллин Р.С., Ягудина Р.И. Повышение эффективности аптечного изготовления лекарств // www.rusvrach.ru/articles/farm
9. Тихонов О.І. Сучасний стан і перспективи екстемпорального приготування ліків в умовах аптек // Фарм. журнал.— 2004. — № 5. — С. 40-46.
10. Чернуха В.М. Фармацевтична енциклопедія // Київ: Моріон, 2005 – 845с.

ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ АПТЕК

Р.С. Коритнюк, И.А. Власенко, В.В. Руденко

Киевская медицинская академия последипломного образования

им. П.Л. Шупика

Коммунальное предприятие “Фармация”, Киев

Резюме: рассмотрено усовершенствование изготовления лекарственных средств в условиях аптек путем внедрения концепции повышения эффективности изготовления экстемпоральных лекарственных средств, которое приведет к улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений экстемпоральными лекарственными средствами и повысит рентабельности изготовления.

Ключевые слова: тарифы, экстемпоральные лекарственные средства, мази, цена.

WAYS OF IMPROVEMENT OF DRUG MANUFACTURING IN CONDITIONS OF DRUGSTORES

R.S. Korytnyuk, I.O. Vlasenko, V.V. Rudenko

Kyiv Medical Academy of Post-Graduate Education by P.L. Shupyk

Communal Enterprise “Pharmacy”, Kyiv

Summary: it is analysed the improvement of medical products manufacturing in drugstores by means of introduction a concept of manufacturing efficiency of extemporal drugs. This way will lead to improvement of maintenance of the population and medical preventive institutions with extemporal medicinal preparations and will increase profitability of their manufacturing.

Key words: prices, extemporal medicinal preparations.

УДК 615.453.4.014.21:638.138.1:547.461.4

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ КАПСУЛ “ПОЛЛЕНТАР”

©М.В. Лелека, О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, Т.А. Грошовий

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет, Харків*

Резюме: розробляли склад і технологію нового лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пилку (обніжжя бджолине) і кислоти бурштинової за назвою “Поллентар”. Фармакологічними дослідженнями підтверджена актопротекторна, церебропротекторна та антигіпоксична дія запропонованої фармакологічної композиції. З метою оптимізації процесу розробки складу порошкової суміші для заповнення капсул був використаний метод математичного планування експерименту. У роботі застосований ротабельний план як один з методів планування експерименту й отримана математична модель досліджуваних процесів.

Ключові слова: квітковий пилок (обніжжя бджолине), кислота бурштинова, капсули, технологія.

ВСТУП. Фармакологічними дослідженнями встановлена актопротекторна, церебропротекторна та антигіпоксична дія кислоти бурштинової та обніжжя бджолиного [3, 4]. Раніше нами було проведено дослідження з вивчення чотирьох груп допоміжних речовин [1], а також вивчено вплив восьми кількісних факторів на технологічні властивості сумішей обніжжя бджолиного і кислоти бурштинової [6]. На підставі цих досліджень були відібрані кращі допоміжні речовини, для яких необхідно встановити оптимальне співвідношення з метою отримання порошкової суміші обніжжя бджолиного та кислоти бурштинової з такими технологічними параметрами, які б дозволили пряме заповнення нею твердих желатинових капсул.

Раціональний підбір допоміжних речовин з метою оптимізації технологічних параметрів порошкової суміші обніжжя бджолиного та кислоти бурштинової для заповнення твердих желатинових капсул вимагає проведення широкого спектра досліджень. Використання математичного планування експерименту дає можливість

скоротити кількість дослідів та отримати найбільш детальну інформацію про вплив допоміжних речовин на плинність порошкових сумішей, кут природного відкошу, насипну густину та насипну густину після усадки [2, 6].

МЕТОЮ даного дослідження є розробка оптимального складу порошкової маси, яка складається з обніжжя бджолиного та кислоти бурштинової, для заповнення твердих желатинових капсул під умовною назвою “Поллентар”

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У процесі розробки складу капсул “Поллентар” нами було застосовано кислоту бурштинову (ТУ У 13979836. 002-99) в комбінації з квітковим пилком (ДСТУ 3127-95) як основні діючі речовини, а також допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування. Для отримання інформації про вплив кількості допоміжних речовин в складі порошкових мас, які складаються з суміші обніжжя бджолиного і бурштинової кислоти, було вирішено відібрані раніше кількісні фактори вивчити більш детально на п’яти рівнях. Перелік кількісних факторів і їх рівнів наведений в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фармацевтичні фактори, які вивчалися при створенні капсул “Поллентар”

Фактори	Рівні факторів				
	нижня “зіркова” точка „-α”	нижній “-”	основний “0”	верхній “+”	верхня “зіркова” точка „+α”
x ₁ – масова частка Prosolv, %	0,32	1,00	2,00	3,00	3,68
x ₂ – масова частка Kollidon 17Pf, %	0,66	1,00	1,50	2,00	2,34
x ₃ – масова частка аеросилу, %	0,66	1,00	1,50	2,00	2,34

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При складанні рецептури капсул “Поллентар”, згідно плану експерименту, який наведений в таблиці 2, в тих

випадках, коли середня кількість допоміжних речовин була меншою 8 %, для доведення до необхідної маси порошоків використовували Ludipress.

Для вивчення трьох кількісних факторів, які взяті на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку [5]. Матриця планування експерименту та результати дослідження капсул "Поллентар" наведені в таблиці 2.

Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі аналізу рівнянь регресії, а в тих випадках, коли проявляється значущість коефіцієнтів парних взаємодій, вплив кількісних факторів на відгуки розглядали за допомогою однофакторних рисунків.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і плинністю порошкових мас капсул "Поллентар" описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 2,92 - 0,05x_2 - 0,54x_3 - 0,07x_1x_2 - 0,03x_1x_3 - 0,04x_2x_3 - 0,09x_3^2$$

У рівняння регресії не увійшли статистично незначущі коефіцієнти b_1 , b_{11} , b_{22} .

Встановлено, що зі збільшенням кількості аеросилу в складі порошкових мас капсул "Поллентар" їх плинність зменшується. Такий тип залежностей спостерігається при будь-яких поєднаннях рівнів інших двох факторів. Зазначимо, що в тих випадках, коли в складі порошкових мас капсул "Поллентар" немає допоміжних речовин (Prosolv, Kollidon 17 PF, Ludipress), із збільшенням кількості аеросилу плинність порошкових мас суттєво збільшується. Додавання аеросилу до обніжжя бджолиного сприяє зменшенню грудкування. Однак без введення інших допоміжних речовин отримати порошкову масу, що включає обніжжя бджолине і кислоту бурштинову, яка б забезпечувала рівномірне заповнення капсул, неможливо. Присутність в складі досліджуваних порошкових мас інших допоміжних речовин приводить до зміни технологічних властивостей порошоків.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати досліджень порошкоподібних мас капсул "Поллентар"

№серії	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4	D
1	+	+	+	2,27	35	0,61	0,83	0,39
2	-	+	+	2,35	36	0,63	0,85	0,41
3	+	-	+	2,5	36	0,63	0,85	0,47
4	-	-	+	2,46	36	0,61	0,83	0,43
5	+	+	-	3,3	36	0,59	0,78	0,73
6	-	+	-	3,41	37	0,59	0,80	0,77
7	+	-	-	3,53	37	0,59	0,80	0,79
8	-	-	-	3,2	42	0,61	0,80	0,4
9	+1,682	0	0	2,78	36	0,61	0,85	0,63
10	-1,682	0	0	2,94	34	0,63	0,87	0,72
11	0	+1,682	0	2,79	32	0,63	0,82	0,66
12	0	-1,682	0	2,98	37	0,63	0,81	0,68
13	0	0	+1,682	1,55	36	0,56	0,78	0,00
14	0	0	-1,682	3,67	36	0,55	0,77	0,76
15	0	0	0	2,89	37	0,63	0,83	0,65
16	0	0	0	2,81	37	0,63	0,83	0,62
17	0	0	0	2,83	36	0,63	0,83	0,65
18	0	0	0	3,2	36	0,63	0,82	0,66
19	0	0	0	2,95	36	0,61	0,82	0,68
20	0	0	0	2,84	36	0,61	0,82	0,64

Примітки: 1. y_1 – плинність, г/с;

2. y_2 – кут природного відкосу, град.;

3. y_3 – насипна густина, г/см³;

4. y_4 – насипна густина після усадки, г/см³;

5. D – функція бажаності.

кутом природного відкосу порошкових мас капсул "Поллентар" описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 36,26 - 0,27x_1 - 1,13x_2 + 0,66x_3 + 0,37x_1x_2 + 0,62x_1x_3 + 0,62x_2x_3 + 0,27x_2^2 + 0,25x_3^2$$

В рівняння регресії не включений статистично незначущий коефіцієнт b_{11} .

При будь-яких значеннях рівнів факторів x_1 і x_3 , із збільшенням кількості Kollidon 17 PF в складі порошкових мас капсул "Поллентар" значення кута природного відкосу зменшується. Особливо помітне зменшення y_2 відбувається за умови, коли фактор x_1 вивчався на нижній "зірковій" точці, а фактор x_3 – на верхній "зірковій" точці. Kollidon 17 P із вивчених на цьому етапі досліджень виявився речовиною, яка найбільше сприяє покращенню значення y_2 .

Фактор x_1 суттєво взаємодіє з факторами x_2 і x_3 , тому залежно від того, на якому рівні вони зафіксовані, спостерігається характер залежності.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною щільністю порошкової маси капсул "Поллентар" описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,623 - 0,004x_2 + 0,009x_3 - 0,003x_1x_2 + 0,003x_1x_3 + 0,003x_2x_3 + 0,004x_2^2 - 0,023x_3^2$$

У рівняння регресії не включені статистично незначущі коефіцієнти b_2 і b_{11} .

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості Prosolv в складі порошкових мас капсул "Поллентар" значення y_3 зменшується, а із збільшенням кількості аеросилу – підвищується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною щільністю порошкової маси після усадки описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 0,825 - 0,004x_1 + 0,014x_3 - 0,007x_1x_2 + 0,003x_1x_3 + 0,003x_1x_3 + 0,003x_2x_3 + 0,013x_2^2 - 0,014x_3^2$$

Статистично незначущі коефіцієнти b_1 і b_{22} . Первинні результати для y_4 відрізняються від результатів для y_3 , тому вплив кількості Prosolv і аеросилу на насипну густину порошкових мас після усадки розглядали за допомогою однофакторних рисунків.

Аналіз показав, що при будь-яких поєднаннях рівнів факторів x_1 і x_2 , із збільшенням кількості аеросилу в складі порошкових мас від 0,66 до 1,50 % значення y_4 підвищується. При подальшому збільшенні кількості аеросилу в складі порошкових мас значення насипної щільності зростає мало, а в окремих випадках зменшується; із збільшенням кількості Prosolv в складі порошкових мас від 0,32 до 2,00 % густина порошкових мас зменшується, а при збільшенні кількості

аеросилу від 2,00 до 3,68 % – підвищується. Такий тип залежностей спостерігається при будь-яких поєднаннях рівнів факторів x_2 і x_3 .

Цікаво було прослідкувати вплив вивчених факторів на узагальнений показник – функцію бажаності. Взаємозв'язок між вивченими факторами і функцією бажаності описується наступним рівнянням регресії:

$$D = 0,65 + 0,016x_1 + 0,031x_2 - 0,166x_3 - 0,061x_1x_2 - 0,041x_1x_3 - 0,051x_2x_3 - 0,10x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості Prosolv і Kollidon 17 PF значення функції бажаності зростає, навпаки, із збільшенням кількості аеросилу – падає. Велике значення коефіцієнтів парних взаємодій вказує, що від того, на якому рівні вивчаються лінійні фактори x_1 , x_2 і x_3 , змінюється значення функції бажаності. Цю інформацію ми враховували при пошуку оптимального складу капсул "Поллентар". Це можна здійснити як на підставі окремих рівнянь регресії, так і за функцією бажаності та за рівняннями y_1 , y_2 , y_3 і y_4 . За рівняннями y_1 , y_3 і y_4 і D необхідно вести пошук максимуму, за рівнянням y_2 – мінімуму.

Згідно з рівняннями регресії, із збільшенням кількості аеросилу в порошкових масах капсул "Поллентар" погіршується їх плинність і значення функції бажаності, однак покращується значення кута природного відкосу і насипна густина після усадки. Значення x_3 доцільно стабілізувати на нижньому рівні ($x_3=1$ %) і знайти кращий результат в системі координат x_1x_2 .

Після перетворення рівнянь регресії при фіксованому значенні фактора $x_3 = 1$, будували лінії рівного виходу в системі координат x_1x_2 (рис. 1).

Аналіз рисунка показав, що високе значення плинності ($y_1=3,54$) можливе в тому випадку, коли вміст Prosolv становить 1 %, Kollidon 17 PF – 2,34 % (точка 1). Найкращих результатів кута природного відкосу ($y_2 = 33,1$) можна отримати у випадку, коли вміст Prosolv становить 3,68 %, Kollidon 17 PF – 2,34 % (точка 2). Максимальне значення насипної густини після усадки ($y_4=0,858$) спостерігається у випадку, коли вміст Prosolv становить 1 %, Kollidon 17 PF – 0,66 % (точка 3). При аналізі значень функції бажаності встановлено, що максимальне значення $D=0,953$ можна досягти у випадку, коли вміст Prosolv становить 0,32 %, Kollidon 17 PF – 2,34 % (точка 4).

Таким чином, ми отримали математичну модель досліджуваного процесу, яка дає змогу прогнозувати результати технологічних параметрів досліджуваних порошкових сумішей залежно від кількості Prosolv (x_1) і Kollidon 17 PF (x_2).

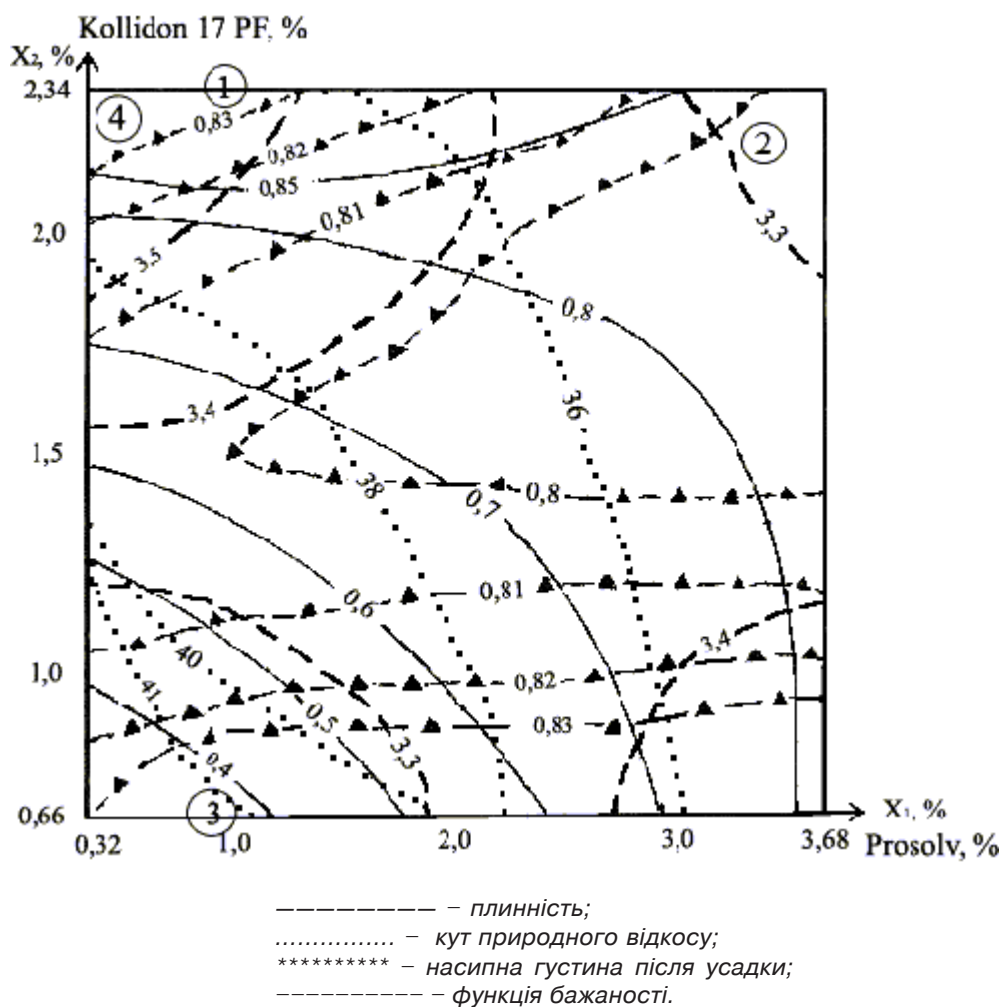


Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 .

На підставі проведених досліджень встановлено оптимальний склад капсул під умовною назвою "Поллентар", який відповідає точці 2 (рис. 1).

Обніжжя бджолиного	120,0 мг
Кислоти бурштинової	50,0 мг
Prosolv	1,9 мг
Kollidon 17 PF	4,3 мг
Аеросил	1,8 мг
Ludipress до	184,0 мг

Теоретично обґрунтований склад порошкової маси для капсулювання підлягав експериментальній перевірці. Результати показали, що плінність становить 3,53 г/с, кут природного

відкосу – 37° , насипна густина – 0,63 г/мл, насипна густина після усадки – 0,83 г/мл. Отже, дана порошкова суміш відповідає вимогам для заповнення нею твердих желатинових капсул.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено оптимальний склад капсул "Поллентар", який за технологічними характеристиками дозволяє обрати пряме наповнення.

2. Доведено можливість використання методу математичного планування експерименту при незначній кількості допоміжних речовин (до 10 %).

3. Отримано математичну модель досліджуваного процесу.

Література

1. Лелека М.В., Ярних Т.Г., Данькевич О.С. Вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології капсул "Поллентар" // Вісник фармації. – 2004. – №3. – С. 49-51.
2. Грошовый Т.А., Маркова Е.В. Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в

фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа) – К.: Вища шк., 1992. – 187 с.

3. Міщенко О.Я., Яковлева Л.В., Лелека М.В. Експериментальне вивчення впливу нового адаптивного засобу "Поллентар" на витривалість щурів // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 48 – 51.

4. Міщенко О.Я., Штриголь С.Ю., Яковлева Л.В., Садін А.В., Гришина Т.Р. Вивчення церебропротекторної дії засобу "Поллентар" // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 14 – 17.
5. Новик Ф.С., Арсов Я.Б. Оптимизация процессов технологии металлов методами планирования экспериментов. – М.: Машиностроение; София: Техника, 1980. – 304 с.

6. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Лелека М.В., Грошовий Т.А. Дослідження впливу кількісних факторів на властивості капсул "Поллентар" // Матеріали Всеукраїнського науково-практичного семінару "Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії" – Харків, 2004, – С. 46-55.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КАПСУЛ "ПОЛЛЕНТАР"

М.В. Лелека, О.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, Т.А. Грошовий

*Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: разрабатывали состав и технологию нового лекарственного препарата в виде капсул на основе цветочной пыльцы (обножка пчелиная) и кислоты янтарной под названием "Поллентар". Фармакологическими исследованиями подтверждено актопротекторное, церебропротекторное и антигипоксическое действие предложенной фармакологической композиции. С целью оптимизации процесса разработки состава порошковой смеси для заполнения капсул был использован метод математического планирования эксперимента. В работе применен рота-табельный план как один из методов планирования эксперимента и получена математическая модель исследуемых процессов.

Ключевые слова: цветочная пыльца (обножка пчелиная), кислота янтарная, капсулы, технология.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION OF CAPSULES "POLLENTAR"

M.V. Leleka, O.I. Tykhonov, T.H. Yarnykh, T.A. Hroshovy

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky
National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: it has been developed a composition and technology of a new medicinal preparation as capsules "Pollentar", containing bee pollen and amber acid. By means of pharmacological research was proved actoprotective, cerebroprotective and antihypoxic action of the offered composition. With the purpose of optimization of development of powder-like mixture composition for filling the capsules the method of mathematical planning of experiment was used. The rotative plan as one of methods of planning an experiment and a mathematical model of explored processes has been applied.

Key words: flower pollen (bee pollen), amber acid, capsules, technology.

УДК.615.453.6.012/.014 (477)

ПРОБЛЕМИ ТАБЛЕТКОВОГО ВИРОБНИЦТВА В УКРАЇНІ

©В.А. Загорій, Є.Є. Борзунов, В.Є. Буцька, З.П. Перемот, С.Б. Стромко

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика**ЗАТ Фармацевтична фірма "Дарниця"*

Резюме: у статті обговорюються проблеми удосконалення виробництва і поліпшення якості твердих лікарських форм (ТЛФ) на основі науково-експериментального обґрунтування нововведень: автоматизації технологічного процесу з застосуванням методу прямого ізостатичного і вібраційного пресування, оптимізації ТЛФ, виду і кількості допоміжних речовин, розширення асортименту з плівковими покриттями і мікрокапсульованих препаратів, застосування первинного упакування, індивідуально залежно від фізико-хімічних властивостей препаратів.

Ключові слова: виробництво, таблетки.

ВСТУП. В Україні з кожним роком збільшується асортимент і кількість вітчизняних лікарських засобів і поряд з цим посилюються вимоги якості до них.

Введення в дію Доповнення №1 ДФУ є безсумнівним доказом прагнення законодавчих органів МОЗ України довести виробництво і якість ліків до рівня міжнародних стандартів і тим самим забезпечити в майбутньому вітчизняним препаратам необхідну конкурентноспроможність і попит української лікарської продукції на світовому ринку. 50 % усіх готових лікарських засобів складають препарати твердих лікарських форм (таблетки, гранули, збори, тверді капсули і мікрокапсули та ін.).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сьогодні в аптечну мережу і до споживачів надходять якісні ліки, що пройшли всі етапи хіміко-аналітичного контролю і за даними якісного і кількісного аналізу відповідають вимогам аналітичної нормативної документації (АНД).

Однак в аптеки та у МОЗ України від хворих і медперсоналу надходять скарги на неякісні лікарські засоби і особливо у формі таблеток непокритих і покритих оболонкою. Дана інформація становить інтерес для дослідження.

Нами проведено соціологічне опитування за допомогою аналітичного центру "Социс" м. Києва завідувачів 454 аптек МОЗ України різної форми власності і підпорядкування про якість таблеток різних видів пакування.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно зі статистично обробленими даними опитування, скарги складають 60 % на неякісні таблетки з різними видами браку, запакованих у ламіновану паперову упаковку з поліетиленовим покриттям. Якщо врахувати, що при тому ж опитуванні 95 %

завідувачів аптек підтвердили, що такий вид пакування таблеток, з поміж інших, є найбільш розповсюдженим через дешевину, то високий відсоток скарг виявляє одну з причин недоброякісності таблеток – це первинне пакування. 57 % споживачів скаржилися на фізичне руйнування таблеток, 47 % – порушення цілісності первинних пакувань, 40 % на зміну кольору упакування і таблеток та інші від 100 % скарг.

Серед інших скарг відзначаються промокання, поява стороннього запаху (кислий, аміачний та ін.), зниження рівня ефективності препарату тощо. Таблетки, запаковані в блистерне упакування, у пластикові і скляні трубки і флакони, залишалися якісними в межах термінів придатності. При розгляді скарг на 53 найбільш популярніших і дешевих препарати, а також за допомогою хіміко-аналітичного аналізу нами було доведено, що лише через дешеве паперове пакування, порівняно з іншими, відбувається розкладання лікарських препаратів. Негерметичність при збереженні в підвальних приміщеннях, при транспортуванні, при зміні погодних умов, при сорбції і десорбції вологи в умовах нерегульованого вологообміну з вологістю повітря призводить до руйнування складових лікарського препарату.

З вищевикладеного випливає, що препарати в негерметичному упакуванні можуть бути не конкурентноспроможними на зовнішньому ринку, але вважатися якісними в Україні відповідно до затвердженої АНД, оскільки самі ж виробники розробляли і затверджували її в МОЗ України. Особливість такого трактування полягає в тому, що виробники вітчизняної продукції практично розділилися на виробників дешевих ліків і на виробників ліків світового рівня, але дорогих, ефек-

тивних, малодоступних для населення через його низьку купівельну спроможність. Виявилось, що перших значно більше ніж других, тому в аптечній мережі ми маємо великий асортимент препаратів генериків і одиниці вітчизняних оригіналів. А брак таблеткової продукції виявляється за межами заводів-виробників, а саме у споживачів лікарських засобів.

Відомо, що 80 % лікарських субстанцій у технологічному потоці і при збереженні готових лікарських засобів піддаються більшого або меншого ступеня впливу зовнішнього середовища (компонентів повітря, вологи, світла), механічним впливам (при обробці, упакованні, транспортуванні та ін.), тому в кожному індивідуальному випадку потрібне науково-експериментальне обґрунтування оптимальності технології препарату, щоб уникнути негативних фізико-хімічних явищ: гідролізу, окиснення; сорбції і механохімії: механолізу, піролізу, криолізу, фотолізу, радіолізу. Все це є наслідками деструкції препарату, як правило, з утворенням неактивних і небезпечних для життя людини продуктів розпаду.

Нами проведені дослідження якості таблеток відповідно до директиви ЕЕС 75/318 в умовах прискореного зберігання в кліматичній камері при температурі 40 °С і вологості 75 % протягом 3 місяців. Випробування витримали всі широко застосовувані препарати в герметичному упакованні і розклалися до токсичних продуктів. Це – анальгін, ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, цитрамон, аскорбінова кислота з глюкозою, еуфілін, аскофен і ряд інших препаратів (крім стрептоциду) [1–3].

За результатами досліджень впливає, що універсального упаковання для таблетованих препаратів не існує і тому оптимальний вибір первинного упаковання для даного препарату необхідно обґрунтувати експериментально з наступним твердженням у НТД і АНД, відповідно до ДФУ.

Література

1. Загорій В.А., Борзунов Є.Є., Буцька В.Є., Борзунов, М.С. Новоженюк В.Є., Біткіна Т.А., Кальчук В.Б. Порівняльні характеристики якості таблетованих препаратів у різній первинній упаковці при випробуванні на стабільність в умовах прискореного зберігання // Фармац. журн. – 2003. – № 5. – С. 36 – 41
2. Загорій В.А., Є.Є. Борзунов, В.Є. Буцька, М.С. Новоженюк, Ю.М. Добровольський, А.О. Кременецький. Аналіз продуктів розкладу таблетованих лікарських препаратів, упакованих у

У світовій практиці постійно ведуться дослідження з розробки твердих лікарських форм із плівковими покриттями, що виконують різні функції: захисні, маскувальні, які запобігають дегідратації і летючості, які розчиняються в різних середовищах полярності, рН середовища, іонного обміну й які забезпечують заданий фармакокінетичний ефект при модифікованому вивільненні лікарських речовин. Такий напрямок досліджень повинен розвиватися в Україні.

В теперішній час в Україні переважаючим у виробництві таблеток є метод вологого гранулювання, що за багатьма показниками поступається методу прямого пресування таблеток.

Виходячи з вищевикладеного, актуальним є дослідження фізики пресування порошкоподібних лікарських речовин для перегляду технології таблеток на економічні, естетичні методи ізостатичного, вібраційного ущільнення з застосуванням автоматичних ліній таблетування, з теоретичними розрахунками показників щільності, пористості, контролю міцності пресовок.

Відомо, що існуючі дотепер у вітчизняному виробництві препарати з цукрово-борошняним і суспензійним драже поступаються за спектром застосування плівковим полімерним покриттям. Але у всьому світі останні витісняють перших, оскільки вони кращі за своїм фармакотехнологічним, фармакотерапевтичним і економічним характеристикам.

ВИСНОВКИ. Таким чином, актуальною темою досліджень у фармацевтичній технології повинно бути створення сучасних технологій плівкових покриттів твердих лікарських засобів замість морально застарілих схем дражування, застосування науково обґрунтованої технології плівкоутворення для препаратів з різними фізико-хімічними показниками з модифікованим вивільненням лікарських речовин.

- папір з поліетиленовим покриттям, при дослідженні на стабільність в умовах прискореного зберігання // Фармац. журн. – 2004. – № 1. – С. 76 – 81
3. Перемот З.П., В.А. Загорій, Є.Є. Борзунов, В.Є. Буцька, Г.В. Загорій Соціологічний аналіз опитування фахівців аптек про якість таблетованих препаратів в паперовій упаковці з поліетиленовим покриттям: Зб. наук. пр. співроб. КПАМО ім. П.Л. Шупика. – К., 2005. – Вип. 14, кн. 2. – С. 674 – 680.

ПРОБЛЕМЫ ТАБЛЕТОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА В УКРАИНЕ

В.А. Загорий, Е.Е. Борзунов, В.Е. Буцька, З.П. Перемот, С.Б. Стромко

Киевская медицинская академия последипломного образования

им. П.Л. Шупика,

ЗАО Фармацевтическая фирма “Дарница”

Резюме: в статье рассматриваются проблемы усовершенствования и улучшения качества твердых лекарственных форм (ТЛФ) на основе научно-экспериментального обоснования нововведений: автоматизации технологического процесса с использованием метода прямого изостатического и вибрационного прессования, оптимизации ТЛФ, вида и количества вспомогательных веществ, расширения ассортимента с пленочным покрытием и микрокапсулированных препаратов, использования первичного упаковки, индивидуального зависимо от физико-химических свойств препаратов.

Ключевые слова: производство, таблетки.

PROBLEMS OF TABLETS MANUFACTURING IN UKRAINE

V.A. Zahoriy, Ye.Ye. Borzunov, V.Ye. Butska, Z.P. Peremot, S.B. Stromko

Kyiv Medical Academy of Post-Graduate Education by P.L. Shupyk,

Pharmaceutical Factory “Darnytsia”

Summary: in clause are discussed the problems of manufacturing perfection and improvement of quality of solid medicinal forms (SMF) on the basis of a scientific and experimental substantiation of innovations: automation of technological process with application of the method of direct isostatic and vibration pressing, optimization of SMF, kind and quantity of auxiliary substances, expansion of assortment with film coverings and microcapsular preparations, application of primary packing, individually, depending on physics-chemical properties of preparations.

Key words: manufacturing, tablets.

УДК 615.453.62.014.2

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КОМПОНЕНТІВ “СУХОЇ МІКСТУРИ ВІД КАШЛЮ”

©Н.О. Паращак, Л.В. Вронська, С.Я. Белей

*Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського*

Резюме: з метою створення таблеткової лікарської форми на підставі сухої мікстури від кашлю для дітей досліджено вплив 25 допоміжних речовин. На основі дисперсійного аналізу для подальших досліджень вибрані речовини-лідери, які найбільш позитивно впливають на технологічні властивості таблеток: зовнішній вигляд, однорідність маси, стираність, розпадання, поглинання вологи.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, “Суха мікстура від кашлю”.

ВСТУП. Захворювання органів дихання займає одне з перших місць серед найбільш розповсюджених захворювань. Відома велика кількість як синтетичних, так і рослинних препаратів для лікування цих патологій. Серед лікарської рослинної сировини, а також препаратів на її основі перевагу віддають алтеї лікарській, а саме: сиропу алтейному, алтеміксу, також в комбінованих лікарських препаратах, з яких давно відома “Суха мікстура від кашлю для дітей”. Вони, на відміну від синтетичних препаратів, не викликають побічної дії, відповідно через це застосовуються різними категоріями населення, а особливо користуються попитом у педіатрії [5].

“Суха мікстура від кашлю для дітей” випускається ВАТ “Тернофарм” протягом багатьох років. Не дивлячись на появу нових лікарських засобів як синтетичного, так і рослинного походження, дана мікстура має сталий фармацевтичний ринок і об’єм її реалізації є стабільним. При створенні “Сухої мікстури від кашлю для дітей” з позиції фармацевтичної технології практично не було альтернативи щодо вибору лікарської форми. В її склад входять: екстракт алтеї лікарської, екстракт солодки голої, натрію гідрокарбонат, натрію бензоат, амонію хлорид та олія анісова. Екстракти, які входять до складу мікстури, характеризуються низькою сипучістю і властивістю вбирати вологу та відносяться до середньо-пресуючих речовин, це викликає ряд недоліків. З позиції фармацевтичного маркетингу раціонально позиціонувати нову лікарську форму – у формі таблеток [4]. Це дасть можливість зробити її точно дозованою, процес виробництва більш автоматизованим тощо. Вони забезпечують зручність відпускання, зберігання і транспортування. Ця лікарська форма дозволяє маскува-

ти неприємні органолептичні властивості, поєднати лікарські властивості несумісних за фізико-хімічними властивостями речовин. Вони забезпечують локалізацію і пролонгування дії лікарських речовин [3].

МЕТОЮ нашого дослідження було підібрати допоміжні речовини для створення таблеток від кашлю на підставі “Сухої мікстури від кашлю”.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Фізико-хімічні та технологічні властивості інгредієнтів обмежують технологічні прийоми, щодо виготовлення таблеток на основі “Сухої мікстури від кашлю для дітей”. Натрію гідрокарбонат амонію хлорид і олія анісова не витримують нагрівання в процесі виготовлення таблеток. Отже, ці речовини можна вводити до складу таблеткованої маси на стадії опудрення гранул. Дрібнодисперсні порошки (алтейного кореня сухий екстракт, солодкового кореня екстракт, натрію бензоат) не сипкі, тому їх потрібно укрупнювати. Розробка технології таблеток на основі “Сухої мікстури від кашлю для дітей” можлива за умови отримання гомогенної таблеткованої маси (грануляту), досягнення її сипучості, рівномірному заповненню матриці та ін. Тому дослідження були проведені таким чином, щоб вивчити велику групу допоміжних речовин з різними технологічними властивостями (наповнювачі, розпушувачі, зв’язуючі, ковзні) і отримати таблетовану масу і таблетки з необхідними фармакопейними показниками [2].

Було вирішено натрію гідрокарбонат, амонію хлорид і анісову олію вводити до складу таблеткованої маси на стадії опудрення гранул. На стадії опудрення гранул також додавали ковзні і змазуючі речовини. Вологій грануляції підлягали сухі екстракти алтеї і солодки, а також натрію бензоат. До вказаних порошоків додавали напов-

нювачі та розпушувачі після старанного перемішування зволожували зв'язуючою речовиною.

При розробці технології таблеток необхідно здійснити вивчення цілого ряду допоміжних ре-

човин. Перелік допоміжних речовин наведений в таблиці 1.

Вивченню підлягали п'ять якісних факторів, кожний з яких взятий на рівному числі рівнів.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці технології таблеток від кашлю

Ф а к т о р и	Рівні факторів
A - наповнювачі	a ₁ – цукор a ₂ – лактоза a ₃ – фруктоза a ₄ – глюкоза a ₅ – натрій хлорид
B - розпушувачі	b ₁ – колідон СЛ b ₂ – ПВП b ₃ – поліплаздон b ₄ – крохмаль картопляний b ₅ – крохмаль куку
C – зв'язуючі	c ₁ – 3% крохмальний клейстер c ₂ – 3% р-н МЦ c ₃ – 3% р-н ОПМЦ c ₄ – 10% р-н ПВП c ₅ – 10% спиртовий ПВП
D - ковзні	d ₁ – МКЦ 101 d ₂ – МКЦ 102 d ₃ – prosolv d ₄ – аеросил d ₅ – тальк
E - змазуючі	e ₁ – кальцій стеарат 0,005 e ₂ – магній стеарат e ₃ – кислота стеаринова e ₄ – ПЕГ 4000 e ₅ – без змазуючих

Для вивчення п'яти факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – латинський квадрат третього порядку [1]. Це дало можливість реалізувати тільки 25 серій дослідів замість 3125 при повному факторному експерименті і отримати необхідну інформацію про вплив кожного із факторів.

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток на основі компонентів “Сухой мікстури від кашлю” наведені в таблиці 2.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дисперсійного аналізу даних за оцінкою зовнішнього вигляду таблеток показали, що найкращий

зовнішній вигляд мали таблетки, до складу яких входили ПВП та поліплаздон. ПВП має суттєву перевагу над крохмалем картопляним та кукурудзяним і Kollidon CL. Поліплаздон не має переваги над крохмалем картопляним та кукурудзяним, але домінує над Kollidon CL. Крохмаль картопляний та кукурудзяний майже однаково впливають на зовнішній вигляд таблеток і переважають над Kollidon CL.

Лактоза має суттєву перевагу над іншими речовинами. Однаково на зовнішній вигляд одержаних таблеток впливають натрію хлорид, глюкоза і фруктоза. Цим речовинам суттєво поступається цукор.

Таблиця 2. П'ятифакторний план на основі 5x5 латинського квадрату третього порядку та результати дослідження таблеток

№ за/п	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	3	3	2,82	2,71	1,6	2,3	6	7	14	14
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	4	3	2,27	2,34	3,14	3,05	13	12	20,4	18
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	3	4	1,75	1,86	3,54	4,02	12	12	8,2	10,4
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	4	3	1,53	1,42	3,22	2,96	8	7	12,5	12,5
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	3	3	3,28	3,11	2,29	3,15	6	8	15,2	12,8
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	3	4	1,28	1,84	2,89	2,23	6	6	1,9	3,9
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	5	5	2,28	2,76	1,7	2,01	9	8	9,4	11,5
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	4	5	1,08	1,69	2,3	3,25	14	13	7,7	12
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	4	4	1,27	1,84	3,7	3,98	10	11	13,3	8,5
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	4	3	1,81	1,73	2,59	3,05	15	14	3,7	5,7
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	4	3	1,62	1,44	2,52	2,16	7	7	12	14,2
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	4	4	1,83	1,54	0,57	0,84	8	9	12,8	8,2
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	3	4	2,74	2,81	1,39	2,06	10	11	17,4	13
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	4	3	0,98	1,1	1,34	1,17	6	7	16,7	16,7
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	4	3	1,71	1,33	2,56	3,21	14	13	14,9	17,4
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	3	3	0,56	0,94	3,16	3,74	5	5	18,4	18,4
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	5	4	1,19	1,01	0,4	0,96	15	14	21,8	1,8
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	3	4	2,97	3,02	6,63	5,97	14	13	19,6	17,3
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	3	4	1,34	1,57	4,41	4,28	13	13	17	19,2
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	4	4	2,82	2,97	1,66	2,16	7	8	9,6	9,6
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	3	3	4,97	4,72	2,71	3,04	3	4	16,7	14,5
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	3	4	2,69	2,81	4,15	3,99	8	8	5,1	5,1
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	4	4	2,14	2,44	2,84	3,06	15	14	19	19
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	4	4	8,75	4,59	8,71	7,93	6	7	16,7	14,5
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	4	4	1,86	1,79	3,28	3,08	9	8	14,3	14,3

Примітки: y_1 і y_1' – зовнішній вигляд таблеток, бали;
 y_2 і y_2' – відхилення від маси таблеток, %;
 y_3 і y_3' – стиранисть таблеток, %;
 y_4 і y_4' – розпадання таблеток, хв;
 y_5 і y_5' – поглинання таблетками вологи, %.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дисперсійного аналізу даних за оцінкою зовнішнього вигляду таблеток показали, що найкращий зовнішній вигляд мали таблетки, до складу яких входили ПВП та поліплаздон. ПВП має суттєву перевагу над крохмалем картопляним та кукурудзяним і Kollidon CL. Поліплаздон не має переваги над крохмалем картопляним та кукурудзяним, але домінує над Kollidon CL. Крохмаль картопляний та кукурудзяний майже однаково впливають на зовнішній вигляд таблеток і переважають над Kollidon CL.

Лактоза має суттєву перевагу над іншими речовинами. Однаково на зовнішній вигляд одержаних таблеток впливають натрію хлорид, глюкоза і фруктоза. Цим речовинам суттєво поступається цукор.

На показник однорідності в масі таблеток однаково впливають фруктоза, лактоза та глюкоза, що мають переваги над таблетками, до складу яких входить цукор та натрію хлорид.

10 % розчин ПВП та 3 % розчин МЦ однаково впливають на показник однорідності маси таблеток і переважають інші зв'язуючі речовини. 3 % крохмальний клейстер має суттєві переваги над 10 % спиртовим розчином ПВП та 3 % розчином ОПМЦ, які не відрізняються між собою за впливом на однорідність дозування таблеток.

Вплив зразків МКЦ на однорідність маси таблеток можна розмістити в такій послідовності: Prosolv > тальк (МКЦ 101) > аеросил (МКЦ 102).

Відхилення від маси таблеток залежить також від впливу змазуючих речовин. В цьому випадку переважаючим є дія кальцію стеарат і кислоти стеаринової, яким поступаються ПЕГ 4000 та таблетки без змазуючих речовин. Магнію стеарат найменше впливає на однорідність маси таблеток.

Первинні результати досліджень з відхилення від середньої маси таблеток показали, що в 23 серіях дослідів однорідність в масі таблеток не перевершує 3,2 %. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних при дослідженні

стираності таблеток показали, що найкращий показник стираності спостерігається в таблетках, до складу яких входить кальцію стеарат. Йому поступають таблетки без змазуючих речовин. ПЕГ 4000 має переваги над кислотою стеариною, яка поступається магнію стеарату. Лідером серед наповнювачів є фруктоза, якій однаково поступається лактоза та цукор. Друге місце займають глюкоза та натрій хлорид. Вплив розпушуючих речовин на показник стираності можна подати наступним чином: ПВП, Collidon CL, крохмаль кукурудзяний та поліплаздон, які однаково мірою впливають на показник стираності. Їм поступається крохмаль картопляний.

Зв'язуючі речовини на показник стираності впливали наступним чином: 10% спиртовий розчин ПВП є лідером серед цієї групи речовин. На відміну від нього, 10% водний розчин ПВП менше впливає на показник стираності. При введенні 3% МЦ та 3% крохмального клейстеру цей показник значно погіршується. Найгірший показник стираності спостерігався у таблетках, до складу яких входив 3% розчин ОПМЦ.

Результати порівняння показали, що найшвидше розпадаються таблетки, що містять Collidon CL і крохмаль картопляний. Вони мають перевагу над крохмалем кукурудзяним, ПВП та поліплаздоном.

Вплив структуроутворюючих речовин на розпадання таблеток має такі переваги: натрію хлорид є домінуючим відносно цукру та фруктози. Лактоза та глюкоза в однаковій мірі впливають на розпадання таблеток та поступаються іншим.

Таблетки від кашлю містять екстракти алтеї і солодки. Вони реагують на вологість як в процесі виробництва таблеток, так і в процесі їх зберігання, тому доцільно було дослідити як впливає природа допоміжних речовин на поглинання води отриманими таблетками. Дослідження проводили при 80 % відносній вологості повітря. Встановлено, лактоза переважає над цукром, натрію хлоридом, фруктозою і глюкозою, які однаковою мірою впливають на показник вологопоглинання.

Змазуючі речовини впливають на вологопоглинання таблеток таким чином: ПЕГ 4000 > кислота стеаринова (кальцію стеарат) > без змазуючих (магнію стеарат).

Література

1. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. – Киев: Вища школа, 1992. – 187 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне

Проведені дослідження дозволили встановити як впливають 24 допоміжних речовин на основні показники таблеток на основі сухої мікстури від кашлю.

Однорідність в масі таблеток в 24-х серіях знаходилась в межах норм, що регламентуються ДФУ і тільки в одній серії дослідів (№24) перевищують їх. Стирання таблеток в більшості серій дослідів перевищувало 1%.

Розпадання таблеток тільки в двох серіях дослідів (№17 і №23) наближалось до критичного. Для вибору кращих допоміжних речовин було вирішено використати узагальнений показник якості – функцію бажаності [1].

Результати дисперсійного аналізу результатів, які отримані за функцією бажаності, показали, що рівні фактора А можна проранжувати наступним чином: фруктоза > лактоза > цукор > натрію хлорид > глюкоза. Розпушуючі речовини впливають на функцію бажаності так: Collidon CL > крохмаль кукурудзяний = ПВП > крохмаль картопляний > Polyplasdon.

Ефективність впливу зв'язуючих речовин на функцію бажаності можна проілюструвати наступним чином: 10% розчин ПВП > 3% розчин МЦ > 3% розчин ОПМЦ > 10% спиртовий розчин ПВП > 3% крохмальний клейстер, а ковзних так: МКЦ 101 > Prosolv > тальк > аеросил > МКЦ 102.

Змазуючі речовини впливають на функцію бажаності наступним чином: ПЕГ 4000 > без змазуючих > кислота стеаринова > кальцій стеарат > магній стеарат.

Отже, кращими поєднаннями рівнів п'яти факторів – a_3, b_1, c_4, d_1, e_4 . Таких поєднань в плані експерименту (табл. 2) немає. Тому було вирішено експериментальними дослідженнями перевірити поєднання допоміжних речовин фруктози, Collidon CL, МКЦ 101, ПЕГ 4000 і розчину ПВП на властивості таблеток, що й стало предметом наших подальших досліджень.

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено вплив п'яти груп допоміжних речовин на властивості таблеток типу "Сухої мікстури від кашлю".

2. Встановлено, що технологічні властивості таблеток типу "Сухої мікстури від кашлю" залежать від природи допоміжних речовин.

підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр. – Вид. перше. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник:—Львів, 1996. – 96 с.

4. Мерзлікін С.І., Пашнев П.Д. Экспериментальне обґрунтування технологічних аспектів розробки таблеток діакамфу // Фармац. журн. – 2002. – №2. – С. 84-88.

5. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в фармацевтической технологии (Научн. обзор)/ Под ред. А.И. Тенцовой. – Москва: Медицина, 2001.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КОМПОНЕНТОВ “СУХОЙ МИКСТУРЫ ОТ КАШЛЯ”

Н.О. Паращак, Л.В. Вронская, С.Я. Белей

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: с целью создания таблеточной лекарственной формы на основе сухой микстуры от кашля для детей было изучено 25 вспомогательных веществ. На основе дисперсионного анализа для последующих разработок выбирались вещества, которые наиболее позитивно воздействуют на технологические свойства таблеток: внешний вид, однородность массы, стираемость, распадаемость, поглощение влаги.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, “Сухая микстура от кашля”.

CHOICE OF AUXILIARY MATTERS FOR THE PURPOSE OF CREATION OF TABLETS BASED ON COMPONENTS OF “DRY MIXTURE FROM COUGH”

N.O. Paraschak, L.V. Vronska, S.Ya. Beley

Tenopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: properties of 25 auxiliary substances have been investigated in the process of creation of tablet from of dri mixture from cough for children. The most perspective have been chosen according to disperse analysis. They influence the best on such technological properties as external view, homogeneity of mass, tablet elimination, disintegration, absorption of moisture.

Key words: tablets, auxiliary substances, “Dry mixture from cough”.

УДК 54-126:61.746:744

ПРОЛОНГАТОРИ ЛІКІВ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛІВ

©В.Й. Скорохода, Ю.Я. Мельник, Н.Б. Семенюк, О.В. Суберляк

Національний університет "Львівська політехніка"

Резюме: досліджено властивості графт-кополімерів полівінілпіролідону з метакриловими естерами. Наявність різних функціональних груп у синтезованих кополімерах дозволяє ефективно використовувати їх у вигляді гранул для іммобілізації і подальшого направлено виділення ліків. Вивчені закономірності вивільнення з твердої поверхні через гідрогелеві плівкові покриття модельних речовин і лікарських форм. Одержані результати підтвердили перспективу використання синтезованих кополімерів у системах пролонгованого і контрольованого виділення ліків.

Ключові слова: пролонгатори ліків, полімерні гідрогелі.

ВСТУП. Інтенсивний розвиток полімерної хімії і технології спричинив широке впровадження полімерів у різноманітні галузі діяльності людини, особливий інтерес серед яких викликає медицина. На кафедрі хімічної технології і переробки пластмас Національного університету "Львівська політехніка" вже більше 25 років проводяться дослідження в галузі синтезу і використання полімерів біомедичного призначення. Ці дослідження в основному спрямовані на синтез нових і модифікацію вже існуючих полімерів. Після тривалих апробацій базовим вихідним продуктом був вибраний полівінілпіролідон (ПВП). Унікальність властивостей і використання ПВП обумовлені його структурою і фізико-хімічними властивостями — наявність карбаматної групи сприяє високим селективно-сорбційним властивостям, комплексоутворенню з йодом і іншими неорганічними та органічними сполуками, утворенню іонної форми макромолекул у водному середовищі [1]. Крім цього, ПВП є речовиною нетоксичною і біологічно сумісною. Поряд з передбаченою фізіологічною активністю і його функціональною здатністю, ПВП має великий позитивний вплив на характер реакції полімеризації при синтезі його кополімерів [2]. Усе це в комплексі дало можливість обґрунтовано передбачити ефективність використання кополімерів ПВП, зокрема рідкоструктурованих з метакриловими естерами, для створення полімерних систем направлено і контрольованого вивільнення ліків.

Найвигіднішими і ефективними формами таких систем є полімерні сферичні частинки заданих розмірів та полідисперсності з селективними сорбційними і десорбційними властивостями або капсульована гідрогелевим полімером лікарська форма. Використання таких частинок забезпечує транспортування ліків до хворої ділян-

ки організму, тривале і рівномірне їх вивільнення, значне зменшення терапевтичної дози ліків [3]. Крім того, порівняно з водорозчинними полімерними системами, усувається небезпека побічного шкідливого впливу продуктів розпаду полімеру на організм, оскільки гідрогелі не розчиняються у воді та фізрозчині, а лише набухають у цих середовищах.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Оскільки у випадку використання гранульних кополімерів визначальну роль відіграють процеси сорбції-десорбції ліків, а у випадку капсульованих форм – контрольоване вивільнення через полімерну мембрану, то основний наголос був зроблений саме на такі дослідження. Проведено дослідження кінетики зв'язування води, а також лікарських препаратів — л-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) та гепарину гідрогелями на основі кополімерів гідроксіетилметакрилата (ГЕМА) з водорозчинними полімерами (ПВП, полівініловий спирт (ПВС)). Синтез гідрогелів здійснювали за попередньо встановленими режимами [2], насичення кислотою проводили з її 0,2 % водного розчину. Коефіцієнт набрякання визначали за зміною лінійних розмірів полімерних зразків з використанням катетометра КМ-8. Параметри масоперенесення через полімерну мембрану досліджували за зміною питомої електропровідності з використанням спеціально сконструйованої комірки і моста змінного струму Р5010.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У випадку ГЕМА: ПВП полімер є просторово зшитим кополімером і утворений гідрофільними блоками поліГЕМА, прищепленими на ПВП. Він містить гідрофільні групи: гідроксильну метакрилата та пептидну ПВП. Молекули води асоціюються через водневі зв'язки і з'єднуються з гідрофільними групами молекул в квазікристалічну структу-

ру, зменшуючи таким чином її рухливість у гідрогелі. Чим більше таких груп, тим більша спорідненість полімеру до води, а також його проникність для розчинних субстратів. У результаті поглинання води або гідроксилвмісного органічного розчинника в сітчастому гідрофільному полімері утворюється двофазна система, що складається з ланцюгів полімеру, хімічно і (або) фізично зв'язаних між собою і води, яка заповнює вільний простір сітки.

Гідрофільні групи, які є в кополімері, мають різну полярність. Крім того, залежно від складу вихідної композиції і умов синтезу у нього змінюються структурні параметри (густина зшивання,

розмір сегмента) та кількість дефектних областей в структурі сітки. Ці обставини суттєво впливають на дифузію та зв'язування води в полімері, внаслідок чого відсутня проста залежність між вмістом гідрофільних груп кополімеру і його водовмістом (табл.1). Разом з тим, у всіх випадках прослідковується збільшення водовмісту та зростання кінетичних параметрів набрякання із збільшенням вмісту ПВП у кополімері.

Підвищене водопоглинання кополімерів ПВП, порівняно з поліГЕМА, викликане як гідрофілізацією сітки кополімеру, так і збільшенням вільного об'єму в ньому внаслідок вимивання частини ПВП, який не вступив в реакцію прищеплення

Таблиця 1. Параметри набрякання та сорбційна здатність гранульних гідрогелів

№	Склад вихідної композиції, мас.ч.			Сорбція ПАСК, 10 ³ г/г	W, %	K _H	A _H , с ⁻¹		V _H ·10 ³ , с ⁻¹	
	ГЕМА	ПВП	ПВС				1	2	1	2
1.	100	–	–	12/49*	39	1,12	0,44	0,50	22	9
2.	90	10	–	–	43	1,20	0,48	0,52	31	26
3.	80	20	–	14/36	48	1,25	0,68	0,58	35	39
4.	70	30	–	15/33	53	1,27	–	–	–	–
5.	50	8	42	–	43	1,21	0,47	0,51	31	26

Примітки: W – рівноважний водовміст; K_H – коефіцієнт набрякання; A_H – константа швидкості набрякання; V_H – швидкість набрякання (1 – за водовмістом; 2 – за коефіцієнтом набрякання); * – у знаменнику – кількість десорбованої ПАСК (%) через 24 год.

[4]. Утворений вільний простір заповнюється водою. Гідрогелі, які містять у своєму складі суміш ПВС-ПВП, також відзначаються більшою гідрофільністю порівняно з гомополімером ГЕМА.

Наявність функціонально активних груп у досліджуваних полімерах передбачає ефективне використання їх для іммобілізації ліків. Відомо [1], що лан-

ки ПВП у водному середовищі можуть існувати у вигляді кетоформи, або у формі, що містить катіонний атом азоту. І хоча частка останніх незначна, такі ланки ефективно зв'язують лікарські препарати високої молекулярної маси, зокрема макроаніони гепарину (табл.2), який відіграє важливу роль в процесах гемофільтрування і гемодіалізу.

Таблиця 2. Іммобілізація гепарину гідрогелевими мембранами

Матеріал мембрани	Водовміст, %	M _c , кг/моль	V·10 ⁵ , моль·м ⁻² ·с ⁻¹	τ, год	Насичення, 10 ⁻³ од/м ²	Вимивання, %		
						pH=4	pH=7	pH=12
поліГЕМА	38	12	212/242*	1	45	0	1	9
				2	65	1	3	22
				3	96	2	4	38
				24	115**	5**	9**	86**
ПВП-пр-ГЕМА	48	24	848/865*	1	162	0	0	0
				2	263	0	0	1
				3	309	0	0	2
				24	550**	0	0	4**

Примітки: M_c – міжвузлова молекулярна маса фрагменту сітки матриці; V – коефіцієнт проникності для NaCl, t – тривалість процесу; * – для гепаринізованих мембран; ** – граничні значення.

Як видно з наведених результатів, кополімери, які містять ланки ПВП, відзначаються підвищеною іммобілізаційною здатністю відносно гепарину, що, на нашу думку, визначається утворенням іонних зв'язків між аніонами гепарину

(-COO⁻, -NH-SO₃⁻, -O-SO₃⁻) і катіонним атомом азоту ланки ПВП (рис.1).

Утворений в результаті взаємодії гепарин - ПВП комплекс виявився настільки міцним, що при витримуванні гепаринізованих полімерів

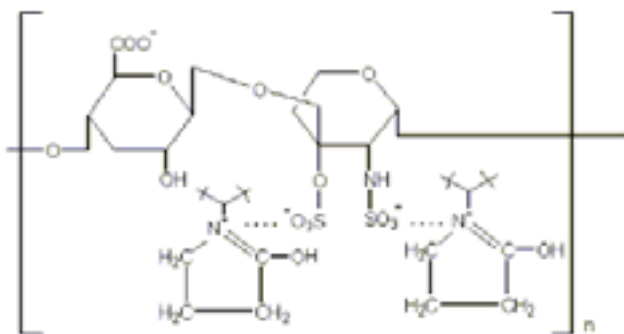


Рис. 1. Схема комплексу гепарин-ПВП.

протягом 24 год в кислому і нейтральному розчинах виділення гепарину практично не спостерігалось, а в лужному виявлене лише незначне його виділення. Разом з тим, сорбований гепарин слабо змінює величину коефіцієнта проникності для NaCl (табл.2). Імобілізаційна здатність синтезованих кополімерів у декілька разів перевищує іммобілізаційну здатність гомополімерів і, до того ж, гепарин утримується на поверхні таких полімерів у широкому діапазоні рН впродовж тривалого часу. Це не тільки підвищує їх тромборезистентність, але й, очевидно, дозволить проводити гемодіаліз у випадках, коли неможливе введення гепарину в кров. Подібні результати одержані також для низькомолекуляр-

ної ПАСК (табл.1), однак в цьому випадку вплив ПВП на іммобілізацію не такий відчутний.

Водночас синтезовані кополімери у вигляді мембран є ефективними капсулюючими агентами твердих лікарських форм. У сухому стані при зберіганні вони виконують роль захисного покриття, яке захищає ліки від зовнішніх факторів, а при експлуатації набухають у фізрозчині і стають проникними. Механізм переносу компонентів з капсульованих частинок включає в себе декілька стадій: набухання мембрани; молекулярна дифузія всередині капсули; масоперенесення через полімерну мембрану і масовіддача в оточуючий розчин (рис. 2).

Досліджені закономірності вивільнення через

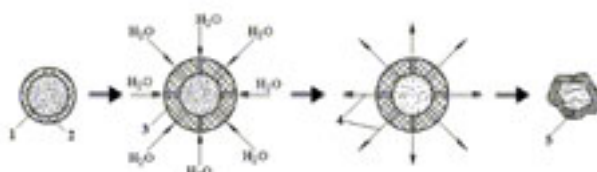


Рис. 2. Схема перенесення компонентів з капсульованих частинок. 1 – лікарська форма; 2 – тверда полімерна оболонка; 3 – набухлий поперечно зшитий гель; 4 – пролонговане вивільнення лікарської форми; 5 – використана пуста капсула.

Таблиця 3. Характеристики гідрогелевих мембран

№	Склад (ко)полімеру мембран, мас.ч.		M _c , кг/моль	K _D · 10 ¹³ , м ² /с	V · 10 ³ , моль·м ⁻² ·с ⁻¹
	поліГЕМА	ПВП			
1	100	–	12	5,7	1,26
2	91	9	20	18,7	2,21
3	82	18	24	28,0	2,99
4	77	13	38	37,1	3,75

Примітки: K_D – коефіцієнт дифузії через мембрану.

мембрану з твердої поверхні як модельних речовини (NaCl, KCl, FeSO₄), так і конкретних лікарських форм (ібупрофен, натрію диклофенак).

ВИСНОВКИ. Таким чином, регулюючи хімічну будову і структурні параметри гідрогелів, мож-

на направлено змінювати їх проникність. Проведені дослідження підтвердили перспективу використання досліджуваних гідрогелів у процесах капсулювання ліків і створення гранульних лікарських форм направленої і контрольованої дії.

Література

1. Marutamutu M. Binding of fluoride onto PVP // J.Polym.Sci. – 1984. – №10. – P. 569-573.
2. Суберляк О., Скорохода В., Мельник Ю. Гідрогелеві мембрани в процесах діалізу // Функціон. матеріали. – 1995 – Т.2, №3. – С. 354-357.
3. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. Полимерные

системы управляемого выделения веществ // Химия за рубежом.– 1984. – №9. – 64 с.

4. Суберляк О., Скорохода В., Семенюк Н. Особенности одержання гранульних співполімерів ОЕМА з ПВП // Хім. пром. України. – 2002. – №4. – С. 19-22.

ПРОЛОНГАТОРЫ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ

В.И. Скорохода, Ю.Я. Мелник, Н.Б. Семенюк, О.В. Суберляк

Национальный университет "Львовская политехника"

Резюме: исследованы свойства графт-кополимеров поливинилпирролидона с метакриловыми эстерами. Наличие разных функциональных групп в синтезированных кополимерах дает возможность эффективно их использовать в виде гранул для иммобилизации и дальнейшего направленного выделения лекарств. Изучение закономерности освобождения с твердой поверхности через гидрогелевые пленочные покрытия модельных веществ и лекарственных форм. Полученные результаты подтвердили перспективу использования синтетических кополимеров в системах пролонгированного и контролируемого выделения лекарств.

Ключевые слова: пролонгаторы лекарств, полимерные гидрогели.

THE DRUG PROLONGATORS ON THE POLYMERIC HYDROGELS BASE

V.Y. Skorokhoda, Yu.Ya. Melnyk, N.B. Semenyuk, O.V. Suberlyak

National University "Lviv Polytechnika"

Summary: the properties of polyvinylpyrrolidone (PVP) with methacrylic ethers of graft copolymers are investigated. The presence of various functional groups in the synthesized copolymers allows to use them effectively as granules for immobilization and further directed drug delivery systems. The laws of excretion from a solid surface through hydrogel film coverings of modelling substances and pharmaceuticals have been investigated. The obtained results have confirmed perspectives of usage of the synthesized copolymers in prolongation and controllable systems.

Key words: drug prolongators, polymeric hydrogels.

УДК 615.31:547.495.9]:615.27].07

АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГУАНІДИНУ ТА МЕТОДИ ЇХ СТАНДАРТИЗАЦІЇ

©М.М. Малецький

Запорізький державний медичний університет

Резюме: застосування в медичній та фармацевтичній практиці нових антисептиків похідних полігексаметиленгуанідину потребує розробки удосконалених методик стандартизації таких засобів. Наявні методики кількісного визначення не завжди задовільняють потреби аналітичних лабораторій в експрес-аналізі нових антисептиків. Особливу увагу необхідно приділити розробці методик стандартизації антисептичних лікарських засобів з полігексаметиленгуанідином.

Ключові слова: антисептик, полігексаметиленгуанідину фосфат, стандартизація.

ВСТУП. За останні роки в нашій країні відмічається значне зростання захворюваності на інфекційні хвороби серед населення. Це викликано розповсюдженням уроджених та набутих імунodefіцитних станів, пов'язаних з погіршенням екологічної ситуації. А також набуття резистентності у різних груп патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до найбільш розповсюджених груп антисептиків та антибіотиків [4]. Така ситуація потребує негайного розв'язання шляхом запровадження у медичну та фармацевтичну практику нових ефективних антисептичних засобів та дезінфектантів.

При доборі антисептичного засобу важливо враховувати його протимікробну активність, спроможність патогенних мікроорганізмів виробляти резистентність до того чи іншого антисептика, безпечність для макроорганізму, економічну доцільність використання [2, 4].

Пошук нових сполук з антисептичною дією доцільно проводити серед тих груп хімічних речовин, що мають найбільш широкий спектр протимікробної дії та є найменш шкідливими для макроорганізму.

До таких сполук належать похідні гуанідину. Залишок гуанідину є складовою частиною деяких антибіотиків (стрептоміцин, бластицидин), сульгін тощо [2]. В своєму складі його мають такі розповсюджені безпечні та ефективні ліки, як амбазон (фарингосепт), прогуаніл (бігумаль, палудрін).

Перспективними антисептиками є полімерні похідні алкіленгуанідинів, зокрема солі полігексаметиленгуанідину (ПГМГ). Ці сполуки мають широкий спектр антимікробної активності і, поряд з цим, відносяться до сполук IV класу токсичності та не накопичуються у внутрішніх органах теплокровних тварин та людини. В організмі

теплокровних відбувається повний цикл метаболізму цього полімеру з утворенням залишків сечовини, які виводяться з сечею. Речовина не виявляє ембріотоксичної та мутагенної дії на організм людини [2, 4].

Завдяки своїм унікальним властивостям поліалкіленгуанідини застосовуються у виробництві дезінфекційних та антисептичних засобів нової генерації.

У таблиці 1 наведені найбільш розповсюджені антисептичні препарати, до складу яких входить ПГМГ.

Враховуючи широке застосування похідних полігексаметиленгуанідину, виникає потреба в розробці методів стандартизації та визначення цих сполук як в готових засобах, так і його залишкових кількостей для контролю ефективності при застосуванні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. Для стандартизації та визначення похідних ПГМГ доцільно застосовувати інструментальні методи аналізу, такі як ВЕРХ, тонкошарова хроматографія тощо. Однак слід зауважити неможливість застосування газової хроматографії, оскільки полімер не переходить у стан пари у допустимому проміжку температур.

Крім того, в процесі синтезу цих полімерів утворюються молекули з різним ступенем полімеризації, що призведе до "змазування" хроматограм [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Пряма спектроскопія у видимій та УФ ділянках спектра показала, що водні розчини солей ПГМГ не мають аналітичного максимуму поглинання в діапазоні 290-800 нм.

Для якісної ідентифікації ефективним є метод ІЧ - спектроскопії, а також деякі хімічні методи [1].

Таблиця 1. Розповсюджені антисептичні препарати у формі розчинів, до складу яких входять похідні полігексаметиленгуанідину

Торгова назва	Виробник	Активні діючі речовини					
		ПГМГ	ГА	АБХ	ІС	ЕС	АПДА
Авансепт	ВАТ "МК ВИТА-ПУЛ", РФ	6%	–	4,5%	–	–	–
Акватон-10	ВАТ НВП "Біоцид", Україна	30%, 50%, 70% *	–	–	–	–	–
Аквін	ІП "Инкраслав", Республіка Беларусь	1%	–	–	–	–	–
Альфадез	ВАТ "Полисепт", РФ	6%	–	15%	10%	–	–
Біопаг-Д	ІЭТП, РФ	20%	–	–	–	–	–
Біор-1	ВАТ "БИОР", РФ	20%	–	–	–	–	–
Гембар	ВАТ НВП "Біоцид", Україна	0,1-25%*	–	–	–	–	–
Дезофран	ВАТ "МАКФЕРОН", РФ	2,5%	–	–	–	–	5%
Демокс	ВАТ "ТД "Креол", РФ	3%	–	0,75%	–	–	–
Демос	ВАТ "НПО Хим-протэкс", РФ	2,5%	–	0,5%	–	–	–
Ніка-дез	ВАТ НПФ "Геникс", РФ	8%	–	10%	–	20%	–
Полисепт	ВАТ "Фарма-Покров", РФ	25%	–	–	–	–	–
Славін	ВП "Инкраслав", Беларусь	4,5%	2,5	–	–	–	–

Примітки: ПГМГ – полігексаметиленгуанідин, ГА – глутаровий альдегід, АБХ – алкілдиметилбензилалконію хлорид, ІС – ізопропіловий спирт, ЕС – етиловий спирт, АПДА – амінопропілдодециламін, * – залежно від марки.

Так, ПГМГ взаємодіє з окисленим натрію нітроприсидом (ДФ Х вид., ст. 894) з утворенням залежно від концентрації речовини або червоно-коричневу опалесценцію, або червоно-коричневий смолоподібний осад, що не розчиняється в кислотах та лугах.

Для кількісного визначення низькомолекулярних алкілгуанідинів використовують методику з 2,4-динітробензойною кислотою та олеумом [5]. Високомолекулярні полімери в таких умовах осмолюються, що призводить до значних похибок.

При спектрофотометричному визначенні полімерних гуанідинів з масою до 5-6 кДа доцільно використовувати барвник сульфонітразо Р, що утворює з полімером комплекс з максимумом світлопоглинання при $\lambda=610$ нм. Важкі полімери утворюють з реагентом осад [2].

Реакцію ПГМГ з сульфонітразо Р проводять при рН= 3,8-4,9 у фталатному буфері без допоміжних фізичних впливів. Продукти реакції фотометрують при зазначеній довжині хвилі відносно розчину реагенту. Вміст ПГМГ в пробі знаходять за калібрувальним графіком. Методом

визначається від 25 до 700 мкг низькомолекулярного полімеру в пробі [6].

Для визначення високомолекулярних полігексаметиленгуанідинів використовують реакцію з еозинамом натрію або калію [2]. Розроблено декілька модифікацій цієї методики. Найбільш поширеною є методика, за якою готують необхідне розведення наважки препарату у воді, додають гліциновий або інший буфер до рН=3,5-4,2 та розчин еозинату натрію або калію. При цьому утворюється комплекс полімеру з барвником з максимумом поглинання при $\lambda=540\pm 2$ нм [3]. Реакції заважають домішки інших водорозчинних полімерів, молекули яких мають позитивно заряджені функціональні групи, або значні гідрофобні ділянки.

Наявність у повторюваних ланках ПГМГ гуанідинового угруповання, що містить дві заміщені та одну протонвану аміногрупу, призводить до того, що хімічні властивості ПГМГ повторюють такі поліамінів та четвертинних амонієвих сполук (ЧАС). Це дає можливість застосовувати для кількісного визначення ПГМГ методи, що використовуються при аналізі ЧАС. Найбільш при-

датним з таких методів є двофазне титрування за Ептоном. Метод базується на властивостях розчинності комплексу ЧАС-індикатор у хлороформі у водно-хлороформній системі. Отриману систему титрують лаурилсульфатом натрію. Відбувається обмін іонами, у якому аніон титранту витісняє (заміщує) аніон індикатора ЧАС-комплексу. Індикатор, що вивільнився, фарбує водну фазу наприкінці титрування [3].

Розроблено також високоспецифічний високочутливий метод кількісного визначення ПГМГ у складних багатокомпонентних системах. Цей метод базується на явищі загашення флуоресценції комплексу етидинія броміду з ДНК в при-

сутності ПГМГ. Однак методика потребує складного апаратного оформлення та специфічних реактивів [7].

ВИСНОВКИ. Таки чином, наявні методики стандартизації неповністю задовольняють зростаючу потребу в точному експрес-визначенні антисептичних препаратів ПГМГ. Особливо гостро постає питання аналізу кількісного вмісту полігексаметиленгуанідину у складних лікарських формах у присутності інших полімерних сполук. Тому необхідне подальше дослідження та розроблення вискоелективних надійних методів стандартизації антисептичних препаратів похідних полігексаметиленгуанідину.

Література

1. Аверко-Антонович І.Ю., Бикмуллин Р.Т. Методы исследования структуры и свойств полимеров. – Казань: КГТУ, 2002. – 604 с.
2. Гембицкий П.А., Винцева И.И., Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин. – Запорожье: Полиграф, 1998.
3. Крейнгольд С.У., Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. – М.: МГЦД, 1998. – 153с.
4. Гренкова Т.А., Шереметьева С.В., Круц К.Г. Перспективные комплексные дезинфицирующие средства на основе солей полигуанидина // Поликлиника. – 2005. – №4. – С. 28-30.
5. Кравченя Н.А., Степура И.И., Солодунов А.А.,

Новый способ определения гуанидина и его монозамещенных производных // Хим.-фарм. журнал. – 1993. – Т.27, № 12. – С. 51–52.

6. Малышева Л.Ф., Дедков Ю.М. Фотометрическое определение в воде некоторых фунгицидных веществ с гуанидиновой функцией // Заводская лаборатория. – 1985. – Т.51, №5. – С. 3-4.

7. Матюхина Г.П., Попков В.А., Краснюк И.И., Абрикосова Ю.Е., Тимофеева М.Ю., Задерейко Л.В. Разработка метода количественного определения солей полигексаметиленгуанидина на основе явления «гашения» флуоресценции // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – Т. 2005, №1. – С. 48-50.

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА И МЕТОДЫ ИХ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Н.Н. Малецкий

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: применение в медицинской и фармацевтической практике новых антисептиков производных полигексаметиленгуанидина требует разработки усовершенствованных методик стандартизации таких средств. Имеющиеся методики количественного определения не всегда удовлетворяют потребности аналитических лабораторий в экспресс-анализе новых антисептиков. Особенное внимание необходимо уделить разработке методик стандартизации антисептических лекарственных средств с полигексаметиленгуанидином.

Ключевые слова: антисептик, полигексаметиленгуанидина фосфат, стандартизация.

ANTISEPTIC DRUGS ON THE BASE OF GUANIDINE DERIVATIVES AND METHODS OF THEIR STANDARDIZATION

M.M. Maletsky

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: use of new antiseptics, derivatives of polyhexamethylenguanidine in medical and pharmaceutical practice requires the development of improved methods of their standardization. Existing methods of quantitative determination do not always satisfy the requirements of analytical laboratories in rapid analysis of new antiseptics. Special attention must be paid to the development of standardization methods of antiseptic drugs with polyhexamethylenguanidine.

Key words: antiseptic, polyhexamethyleneguanidine phosphate, standardization.

УДК 616.36-002:616-099]-085.322:582.998.2+615.275

КОРИГУЮЧИЙ ВПЛИВ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ “ФІБРАБЕТ” НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ХРОНІЧНИМ ГЛОМЕРОНЕФРИТОМ

©Я.І. Гонський, О.Й. Бакалюк, С.Р. Підручна, І.Я. Криницька,
Є.Б. Дмухальська, С.О. Ястремська, О.І. Острівка, Г.Г. Шершун,
Н.П. Саюк, Л.М. Рубіна

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: проведено корекцію харчовою добавкою “Фібрабет” порушень ліпідного і білкового обміну у хворих з цукровим діабетом і хронічним гломеронефритом. Отримані дані свідчать, що використання з профілактичною метою харчової добавки “Фібрабет” покращує загальний стан хворих та нормалізує показники ліпідного і білкового обміну.

Ключові слова: харчова добавка, цукровий діабет, хронічний гломеронефрит, ліпідний обмін, білковий обмін.

ВСТУП. Аптечна біла глина – каолін давно використовується в медицині з метою сорбційної дезінтоксикації. Діючою основою каоліну є силікати алюмінію та домішки силікатів кальцію та магнію. Насіння льону містить слиз, жирні олії, вуглеводи, а також клітковину і пектини. В олії знаходяться лінолева, ліноленова, арахідонова та пальмітинова жирні кислоти, більшість з яких проявляють вітамінну дію (вітамін F). В столовому буряку містяться такі компоненти: пектини, цукри (сахароза, фруктоза, глюкоза), органічні кислоти (щавлева, яблучна, лимонна), вітаміни (аскорбінова кислота, тіамін, рибофлавін, каротини), мікроелементи (мідь, залізо, цинк, марганець), макроелементи (калій, магній). В плодівих оболонках пшениці та гречки виявлені клітковина, напівклітковина, крохмаль, білок, вітаміни (тіамін, токоферол, рибофлавін, рутин).

Отже, Фібрабет складається із компонентів, які здавна використовуються в медицині, ветеринарії та харчовій промисловості.

Високий вміст клітковини в поєднанні із пектином та неорганічним сорбентом-каоліном взаємодоповнюють та підсилюють сорбцію токсичних речовин в шлунково-кишковому тракті, а наявні вітаміни, зокрема, рутин, токоферол, каротини, аскорбінова кислота, тіамін та поліненасичені жирні кислоти компенсують нестачу вітамінів, що має місце за екзо- та ендотоксикозів.

Крім того, їм притаманна антиоксидна дія, спрямована проти вільнорадикального перекисного окиснення. Важливими складниками Фібрабету є мікроелементи, що поступають у природній формі і в кількостях, які сприяють легшо-

му їх засвоєнню та компенсуванню недостатчі, викликаній токсичним станом організму або ксенобіотиками, що потрапили до нього із зовнішнього середовища.

Тому метою нашої роботи було перевірити вплив харчової добавки “Фібрабет” в клініці нефрологічної та діабетичної патології.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідженню підлягали 22 хворих з діагнозами хронічний гломерулонефрит і пієлонефрит з явищами ниркової недостатності I – III ст., а також цукровим діабетом та діабетичним гломерулонефритом з явищами ниркової недостатності. Визначення сечовини проводили з діацетилмонооксидом в присутності тіосемікарбазиду і солей заліза, інтенсивність забарвлення якої пропорційна вмісту сечовини [1], вміст молекул середньої маси (МСМ) визначали при довжині хвилі 254 та 280 нм [2]. Вміст креатиніну в сироватці крові визначали за реакцією з пікриновою кислотою [3]. Інтенсивність забарвлення визначали колориметрично. Кількість холестерину визначають за інтенсивністю забарвлення його з оцтовим ангідридом та суміші оцтової і сірчаної кислот (метод Ілька) [3]. Визначення загальних ліпідів у сироватці крові проводили за кольоровою реакцією зі сульфаніловим реактивом [4]. Вміст продуктів вільнорадикального окиснення визначали за вмістом малонного діальдегіду (МДА) [5] та гідроперекисів ліпідів (ГП) [6] в плазмі крові.

Статистичну обробку проводили з використанням критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. До застосування Фібрабету усі хворі отримували традицій-

ну терапію з урахуванням ступеня активності процесу та стадії хвороби.

Фібрабет усі хворі отримували протягом 10 днів по 1 столовій ложці 4 рази на день за півго-

дини до приймання їжі. Через декілька днів від початку вживання Фібрабету хворі відмічали покращення загального стану, зникнення головного болю, загальної слабкості, закріпив, притуп-

Таблиця 1. Зміна показників крові у хворих з хронічними гломерулонефритами з явищами ниркової недостатності I – III ст., а також цукровим діабетом та діабетичним гломерулонефритом з явищами ниркової недостатності (результати спостережень за 22 хворими)

Назви біохімічних показників	Норма (контроль)	Показники крові хворих	
		До вживання Фібрабету	Після курсу застосування
Сечовина (мМ/л)	6,20 ± 0,51	19,40 ± 0,90	10,1 ± 0,6
Креатинін (мМ/л)	0,08 ± 0,02	0,42 ± 0,25	0,18 ± 0,01
Середньомолекулярні пептиди (ум.од)	2,76 ± 0,05	3,92 ± 0,7	2,81 ± 0,4
Холестерин (мМ/л)	3,92 ± 0,31	8,92 ± 0,4	6,61 ± 0,7
Загальні ліпіди (г/л)	6,5 ± 0,4	8,82 ± 0,7	7,8 ± 0,5
Малоновий діальдегід (мкМ/л)	2,19 ± 0,09	3,26 ± 0,1	2,51 ± 0,17
Дієнові кон'югати (ум.од)	17,05 ± 0,26	27,11 ± 0,32	18,45 ± 0,27

Примітка: показники достовірні порівняно з нелікованими хворими.

лення відчуття голоду (у хворих з діабетом). Жодний хворий не проявляв скарг, які можна було б розцінювати як побічну дію Фібрабету.

В таблиці 1 наведені результати дослідження.

Біохімічні показники крові, наведені в таблиці 1, засвідчують, що під впливом Фібрабету відбулося покращання не тільки загальноклінічних, але і лабораторних проявів патологічних процесів. Зниження вмісту сечовини і креатиніну вказують на зниження ниркової недостатності та покращання фільтраційної функції нирок. На покращання загального стану та зменшення ендогенної інтоксикації хворих, що одержували Фібрабет, свідчать середньомолекулярні пептиди, рівень яких значно знизився і наблизився до норми.

Зниження вмісту показників перекисного окиснення ліпідів також дає підставу стверджувати про посилення дезінтоксикації організму під впливом Фібрабету.

Література

1. Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии. – Одесса: ОКФа, 1994. – 415 с.
2. Габриэлян Н.И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. Дело. – 1984. – №3. – С. 138-140.
3. Биологическая химия. Практикум/ Под ред.

ВИСНОВКИ. Таким чином, одержані результати показують, що біологічно активна харчова добавка Фібрабет застосована в хворих з хронічними гломерулонефритами і пієлонефритами з явищами ниркової недостатності I-III ст., а також з цукровим діабетом, діабетичним гломерулонефритом з явищами ниркової недостатності, дає покращання як загального стану, так і біохімічних показників крові, які характеризують функціональний стан нирок та загальної ендогенної інтоксикації.

На основі одержаних результатів дослідження і враховуючи нетоксичність Фібрабету, можна використовувати його з лікувально-оздоровчою метою у хворих з ознаками ендогенної інтоксикації та з профілактичною метою за умов дії шкідливих факторів на організм.

- Ю.В. Хмелевского – К. : Вища школа, 1985. –208 с.
4. Кушманова О.Д., Ивченко Г.М. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. – М.: Медицина, 1983. – 294 с.
5. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.

6. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. кисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. Спектрофотометрическое определение гидропере- – 1983. – № 3. – С. 33-35.

КОРРЕКТИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ “ФИБРАБЕТ” НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРОНЕФРИТОМ

Я.И Гонский, О.И. Бакалюк, С.Р. Пидручна, И.Я. Криницкая, Е.Б. Дмухальская, С.А. Ястремская, О.И. Остривка, Г.Г. Шершун, Н.П. Саюк, Л.М. Рубина

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: проведена коррекция пищевой добавки “Фибрабет” нарушений липидного и белкового обмена у больных с сахарным диабетом и с хроническим гломеронефритом. Полученные результаты свидетельствуют, что использование с профилактической целью пищевой добавки “Фибрабет” улучшает общее состояние больных и частично нормализует показатели липидного и белкового обмена.

Ключевые слова: пищевая добавка, сахарный диабет, хронический гломеронефрит, липидный, белковый обмен.

CORRECTIVE EFFECT OF FOOD ADDITION “FIBRABET” ON PARAMETERS OF LIPID AND PROTEIN EXCHANGE AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHRONIC GLOMERONEPHRITIS

Ya.I. Honsky, O.Y. Bakalyuk, S.R. Pidruchna, I.Ya. Krynytska, Ye.B. Dmukhalska, S.O. Yastremska, O.I. Ostrivka, H.H. Shershun, N.P. Sayuk, L.M. Rubina

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: correction of infringements of lipid and protein exchange at patients with diabetes mellitus and chronic glomeronephritis with food addition “Fibrabet” has been carried out. The data obtained prove that application of food addition “Fibrabet” with prophylactic purpose improves general condition of patients and normalizes parameters of lipid and protein exchange.

Key words: food addition, diabetes mellitus, chronic glomeronephritis, lipid exchange, protein exchange.

УДК 616.5:577.486-085.281]-093/098

ПРОБІОТИКИ — ПРЕПАРАТИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСБАКТЕРІОЗІВ ШКІРИ

©С.І. Климнюк, Г.М. Кременчуцький, О.В. Покришко, І.О. Ситник,
М.С. Творко, Н.І. Ткачук, Т.І. П'ятковський, М.І. Шкільна

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: проведено порівняльне вивчення протимікробної активності музейних штамів *Bacillus subtilis* 2896, *Bacillus licheniformis* 254, *Escherichia coli* M-17, *Aerococcus viridans* відносно бактерій, які формують мікробіоценози шкіри. Доведено, що ступінь антибактеріального ефекту залежить від індивідуальних особливостей штаму та тест-мікробів.

Підтверджено високий рівень контамінації шкіри ступні та ран у хворих на синдром стопи діабетика аеробними та факультативно-анаеробними мікроорганізмами родів *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, псевдомонадами та ентеробактеріями.

Доведено, що за умов клінічного застосування "А-бактерин" суттєво впливає на мікробіоценози шкіри ступні хворих, зменшуючи рівень колонізації топодемів і частоту зустрічальності окремих видів бактерій, викликаючи зменшення кількості золотистих стафілококів, стрептококів, представники родин *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*. Такі зміни складу мікробної спільноти мають значення у визначенні ефективності застосування пробіотичних препаратів для лікування гнійних ран.

Ключові слова: пробіотики, препарат, дисбактеріоз.

ВСТУП. Фундаментальне вивчення мікробіоценозів людини сьогодні є характерною особливістю сучасної медицини. Мікроорганізми, які заселяють різноманітні біотопи організму, виконують важливі біологічні функції, передусім забезпечуючи колонізаційну резистентність біотопів. При виникненні порушень у цих складних системах виникають дисбактеріози, які викликають серйозні клінічні наслідки. Насамперед, одним з можливих механізмів регуляції складових мікробіоценозів виступає антагоністична активність автохтонних та алохтонних бактерій, які їх формують. Можливі декілька напрямків вивчення антагоністичної активності нормальної мікрофлори шкіри людини: взаємовідношення бактерій між собою та вивчення дії музейних штамів сильних антагоністів на резидентну і особливо транзиторну мікрофлору з метою відбору найефективніших еубіотиків для корекції дисбактеріозів [1-5].

Одним із вирішальних чинників виникнення синдрому діабетичної стопи є дисбіоз шкіри стопи. Складні метаболічні порушення в організмі хворого на цукровий діабет викликають трофічні зміни, в тому числі й на шкірі. Зміни в шкірі нижніх кінцівок, особливо в зв'язку із підвищеною концентрацією глюкози в ній, приводять до наступних зрушень у складі мікробіоценозу, який характерний для шкіри в нормі [6, 7].

Одним із сучасних еубіотиків є вітчизняний препарат бінарної дії "А-бактерин". До його скла-

ду входить *A. viridans*, який за рахунок своєї антагоністичної активності витісняє патогенну й умовно-патогенну мікрофлору, не конкуруючи при цьому з представниками автохтонної мікрофлори, а після закінчення курсу лікування звільняє екологічні ніші для заселення їх нормофлорою [8]. Він виявився ефективним при лікуванні дисбіозів кишечника, гінекологічних захворювань, хвороб порожнини рота, носоглотки, інфекцій верхніх дихальних шляхів, стоматологічних захворювань, стрептодермії та при опіковій хворобі [9]. Проте дослідження щодо корекції дисбактеріозу шкіри та ран, які виникають при цукровому діабеті й спричиняють гнійно-некротичні ураження нижніх кінцівок, проводяться недостатньо [10].

З огляду на це, метою роботи було дослідити протимікробну активність *A. viridans* і його біологічний ефект щодо мікробіоценозів шкіри і ран у хворих із синдромом стопи діабетика.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З метою реалізації поставлених завдань вивчено мікробіоценоз шкіри ступні у IV міжпальцевому проміжку, на тильні поверхні та склад мікрофлори рани у 20 хворих із синдромом стопи діабетика I-II ступенів до і після місцевих аплікацій "А-бактерину". Матеріал забирали за методом змивів-зіскрібів *Williamson* і *Kligman* в модифікації *Климнюка С.І.* та *Ситника С.І.* [11]. Його засівали на елективні живильні середовища і після одно-дводобової інкубації при оптимальній температурі підраховували кількість колоній, які виростили. Ре-

зультат виражали десятковим логарифмом числа колонієутворюючих одиниць (lg КУО на 1 квадратний сантиметр площі шкіри). Виділені мікроорганізми ідентифікували згідно класифікації Bergey [12].

Явище мікробного антагонізму в умовах дослідів *in vitro* вивчено щодо представників автофлори шкіри, виділених від 102 здорових осіб. Як антагоністи використовували штами *Bacillus subtilis* 2896, *Bacillus licheniformis* 254, *Escherichia coli* M-17, *Aerococcus viridans*.

Для цього на щільне живильне середовище Гаузе-2 у чашці Петрі за її діаметром засівали петлею добову бульйонну культуру досліджуваного антагоніста, інкубували при оптимальній температурі 2 доби, потім перпендикулярно до неї підсівали штрихом тест-штами і знову інкубували в термостаті протягом 24 годин. Виз-

начали наявність (що свідчило про антагонізм) чи відсутність зони затримки росту тест-культур.

Числові результати підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами з використанням значень середньої геометричної (X_g), *t* критерія Стьюдента, рівня значущості *P*, непараметричних критеріїв за програмами Statgraf, Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведені дослідження показали, що в умовах дослідів *in vitro* всі музейні штами антагоністів, включаючи *A. viridans*, мали виражену протимікробну активність. Вони затримували ріст від 62,6 % (*Bacillus licheniformis* 254) до 97,4 % (*Bacillus subtilis* 2896) культур стафілококів. Аерококи були ефективними щодо 74,9 % стафілококів (табл. 1).

Практично до *A. viridans* і *B. licheniformis* жоден із досліджуваних стафілококів не виявляв 100 %

Таблиця 1. Протимікробна дія музейних штамів-антагоністів на стафілококи, які вегетують на шкірі здорових осіб

Вид стафілококів	Число штамів	Мікроби – антагоністи			
		<i>E. coli</i> M-17	<i>B. subtilis</i> 2896	<i>B. licheniformis</i> 254	<i>A. viridans</i>
<i>S. aureus</i>	31	28	25	17	23
<i>S. capitis</i>	53	46	52	25	42
<i>S. cohnii</i>	7	7	7	3	7
<i>S. epidermidis</i>	226	205	226	154	180
<i>S. haemolyticus</i>	87	76	86	50	71
<i>S. hominis</i>	48	43	48	31	21
<i>S. hyicus</i>	61	53	59	43	58
<i>S. saprophyticus</i>	37	32	36	20	28
<i>S. sciuri</i>	11	11	11	6	1
<i>S. simulans</i>	30	27	30	22	15
<i>S. warneri</i>	21	21	21	20	20
<i>S. xylosus</i>	30	19	24	15	15
Разом:	642	568	625	406	481

чутливості. Однак аерококи переважали за своєю активністю *B. licheniformis*, затримуючи ріст 74,2 % штамів *S. aureus*, 95,8 % *S. hyicus*, 81,61 % *S. haemolyticus*.

Мікрококи, що персистували на шкірі мали вищу чутливість до музейних культур бактерій-еубіотиків порівняно зі стафілококами. Практично всі вони були чутливими до дії штамів-антагоністів. Найчутливішими до дії аерококів були *M. sedentarius* і *M. varians*.

Результати випробовувань представників роду *Corynebacterium* показали, що вони мали приблизно однакову чутливість до *E. coli* M-17, *B. subtilis* 2896 і *A. viridans*. *B. licheniformis* поступалась їм за своєю активністю.

Як засвідчують результати експериментів, найефективнішими щодо аеробних бацил були

B. subtilis, які досить суттєво інгібували ріст *B. alvei*, *B. macerans* і гомологічні штами. Дещо меншим була дія *E. coli* M-17, яка пригнічувала ріст 68,9 % бацил, передусім *B. macerans*, *B. subtilis*, *B. licheniformis*. *A. viridans* і *B. licheniformis* були активними проти 1/3 культур. Аналіз середніх величин розмірів зон затримки росту показав, що в цілому музейні штами мали помірну антагоністичну дію, але протимікробні властивості *E. coli* M-17 переважали решту досліджуваних культур. Відзначено значні коливання індивідуальної та видової чутливості тест-бацил. *A. viridans* слабше за інших пригнічували ріст представників цієї групи.

Чутливість до антимікробної дії антагоністів грамнегативних штамів ентеробактерій і псевдомонад була нижчою порівняно з іншими пред-

ставниками мікробіоценозу шкіри. Проте понад 69 % штамів були чутливими до *B. subtilis*, 57 % – до *E. coli* M-17, 42,3% – до *A. viridans* і *B. licheniformis*.

Таким чином, вивчення пригнічуючого впливу музейних штамів-антагоністів на представників мікрофлори шкіри *in vivo* показало, що вони здатні затримувати ріст мікробів, які колонізують природні біотопи. Об'єктом подальших дос-

ліджень в умовах дослідів *in vivo* було обрано новий вітчизняний препарат "А-бактерин".

Від хворих на цукровий діабет виділено 179 аеробних і факультативно-анаеробних бактерій. Найвищий рівень обсіменіння спостерігався в рані (табл. 2).

Щільність мікроорганізмів коливалася від 3,14 (тильна поверхня ступні) до 4,94 Іг КУО/см² (топодем рани). Найменший рівень колонізації спо-

Таблиця 2. Частота (%) та щільність (Іг КУО/см²) колонізації бактеріальними угрупованнями шкіри та рани у хворих на цукровий діабет

Група мікроорганізмів	Топодем					
	рана		тил ступні		міжпальцевий проміжок	
	Іг КУО/см ²	%	Іг КУО/см ²	%	Іг КУО/см ²	%
Стафілококи	5,08	38,71	3,41	36,07	4,99	46,43
Мікрококи	5,09	27,42	3,03	29,51	4,47	32,14
Аеробні бацили	3,73	11,29	2,72	24,59	3,56	7,14
Коринебактерії	4,24	12,90	3,00	8,19	4,13	12,50
Ентеробактерії та псевдомонади	5,36	4,84	3,52	1,64	-	-
Стрептококи	6,15	4,84	-	-	3,48	1,79
Разом:	4,94	100,00	3,14	100,00	4,12	100,00

стерігався на тильній поверхні стопи. Найвищий рівень колонізації був притаманний в рані популяціям стрептококів (6,15 Іг КУО/см²), а також представникам родин *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonadaceae* (5,36 Іг КУО/см²). Вони, як відомо, представляють алохтонну, додаткову флору шкіри. Такий високий рівень обсіменіння ранової поверхні можна пояснити їх безпосередньою участю у формуванні вогнища ураження. В інших групах бактерій він був на 1-2 порядки меншим.

Аеробні та факультативно-анаеробні бактерії з різною частотою колонізували досліджувані ділянки. Перше місце за чисельністю серед усіх висіваних бактерій посідали представники роду *Staphylococcus*. Вони формували від 36,07 % (тильна поверхня ступні) до 46,43 % (міжпальцевий проміжок) мікробної спільноти. Мікрококів, навпаки, найчастіше висівали з міжпальцевого проміжку (32,14 %), тоді як у рановому вмісті вони складали до 1/5 мікробіоценозу. Частка аеробних бацили в бактеріальному угрупованні коливалась в межах 7,14-24,59 %, а коринебактерій – 8,19-12,90 %. Угруповання ентеробактерій, псевдомонад, стрептококів становили від 1,79 % до 4,48 % залежно від топодему.

Аналізуючи склад відповідних угруповань відмічено, що найвищі показники щільності колонізації мали стафілококи ранового походження (5,08 Іг КУО/см²), найменші – на тильній поверхні

ступні (3,41 Іг КУО/см²). Популяції *S. aureus* формували від 1/7 (топодем тила ступні) до 1/3 (топодем рани) відповідного угруповання (табл. 3).

Автохтонні представники мікрофлори шкіри *S. epidermidis* формували від 15,38 % (міжпальцевий проміжок) до 18,18 % (тильна поверхня ступні), а *S. haemolyticus* – 11,55 % - 12,50 % мікробіоценозу.

Максимальні показники щільності колонізації рани та тилу ступні належали *S. saprophyticus* (5,97 і 4,24 Іг КУО/см²), у міжпальцевому проміжку – *S. cohnii* (5,49 Іг КУО/см²), хоча за частотою висівання вказані види не займали провідних місць у відповідних топодемах.

Другими за чисельністю в досліджуваному матеріалі були представники роду *Micrococcus* – 27,42 % до 32,14 % загальної кількості виділених бактерій. Найбільшу кількість їх висівали з міжпальцевого проміжку стопи, найменше – з рани. Їх щільність коливалась від 3,03 Іг КУО/см² до 5,09 Іг КУО/см². Рівень колонізації мікрококами досліджуваного матеріалу була найвищим в рані (5,09 Іг КУО/см²) і найнижчим на тилі ступні (3,03 Іг КУО/см²). Найчастіше висівали *M. luteus*, *M. kristinae*, *M. sedentarius*.

Різні види коринебактерій були третьою за чисельністю групою мікробів у двох топодемах: рани (12,90 %) та міжпальцевого проміжку (12,05 %). На тильній поверхні за поширеністю вони посту-

Таблиця 3. Частота (%) та щільність (lg КУО/см²) колонізації стафілококами шкіри стопи у хворих на цукровий діабет

Вид стафілококів	Топодем					
	рана		тил ступні		міжпальцевий проміжок	
	%	lg КУО/см ²	%	lg КУО/см ²	%	lg КУО/см ²
<i>S. aureus</i>	37,65	5,60	18,18	4,12	15,38	5,19
<i>S. cohnii</i>	-	-	4,55	2,78	3,86	5,49
<i>S. epidermidis</i>	16,68	5,69	18,18	3,86	15,38	5,46
<i>S. haemolyticus</i>	12,35	4,24	13,64	2,83	11,55	4,00
<i>S. hyicus</i>	-	-	-	-	7,69	-
<i>S. intermedius</i>	4,16	5,78	9,08	2,95	7,69	5,47
<i>S. saprophyticus</i>	4,16	5,97	13,64	4,24	7,69	5,27
<i>S. sciuri</i>	4,16	4,94	-	-	-	-
<i>S. simulans</i>	8,34	5,91	18,18	3,78	7,69	4,58
<i>S. warneri</i>	8,34	4,03	-	-	7,69	5,35
<i>S. xylosus</i>	4,16	3,52	4,55	2,69	15,38	4,49
Всього:	100,00	5,08	100,00	3,41	100,00	4,99

палися аеробним бацилам. Коринебактерії були представлені в основному видами *C. fermentans*, *C. pseudodiphthericum* і *C. pseudotuberculosis*. Як і для двох попередніх мікробних угруповань, щільність колонізації коринебактеріями рани була найвищою, а тильної поверхні стопи – найнижчою (табл. 2).

Аеробні спороутворюючі бацили склали 7,14 % (міжпальцевий проміжок) – 24,29 % (тил ступні) загальної кількості мікроорганізмів. Щільність колонізації бацилами різних біотопів була неоднакова: на тилі ступні – в 1,6-1,7 раза меншою, ніж у рані й міжпальцевому проміжку. Домінуючим видом у всіх біотопах були *B. cereus*.

Угруповання стрептококів формувало 1,79 % – 4,84 % мікробіоценозу. Вони висівалися тільки з рани й міжпальцевого проміжку. Щільність колонізації ними рани була вищою за стафілококову – 6,15 lg КУО/см² (табл. 2).

У незначній кількості зустрічалися представники родин кишкових бактерій та псевдомонад – 1,64 – 4,84 % випадків. Серед них з рани найчастіше висівали *P. aeruginosa* та *K. oxytosa*, на тилі стопи – *P. rettgeri*, у міжпальцевого проміжку – *K. oxytosa* та *P. rettgeri*. Хоча чисельність мікроорганізмів цих родів у мікробній спільноті була невисокою, проте щільності колонізації ними біотопів ступні вища порівняно з іншими бактеріями.

Після курсу місцевих аплікацій А-бактерину у складі мікробіоценозів ступні та рани відбувалась виражена перебудова їх структури, яка проявлялась зміною насичення видами бактерійних угруповань та щільності популяцій. Топодем рани характеризувався ще й найбільшим видовим складом. Щільність колонізації бактеріальними

угрупованнями стала практично однаковою в рані й у міжпальцевому проміжку (4,35 – 4,25 lg КУО/см² відповідно). На тилі ступні вона залишилася найменшою. Відмічено загальне зниження показників щільності порівняно з попередніми дослідженнями. У рані й міжпальцевому проміжку домінуючими за рівнем колонізації були стафілококи й мікрококи, на тильній поверхні – стафілококи і коринебактерії (рис. 1). Проте число бацил у досліджуваних топодамах дещо збільшилось.

Аналізуючи склад угруповань, відмічено зростання популяційного рівня стафілококів з 38,71 % до 48,08 % в топодемі рани, проте в інших топодамах їх зустрічальність дещо зменшилась. У той же час зросла роль коринебактерій у формуванні біоценозу шкіри. Однак самим суттєвим є відмічений факт зникнення представників родин Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae та бактерій роду Streptococcus у топодемі рани (рис. 2). Враховуючи, що ці мікроорганізми мають великий набір ферментів агресії, які зумовлюють розвиток патологічного процесу, такий вплив аерококів слід вважати позитивним.

Після лікування в усіх топодамах ступні суттєво зменшилась чисельність *S. aureus*: у рані – в 6 разів, на тильній поверхні – 5 разів і майже в 4 рази – в міжпальцевому проміжку. В стафілококовому угрупованні стали переважати *S. epidermidis*. У результаті впливу А-бактерину чисельність *S. epidermidis* зросла в 1,5 (тильна поверхня) – 2,0 (рана) рази й склала 16,00 % – 26,32 % усіх висіяних стафілококів. У рані провідні позиції стали займали також *S. saprophyticus* (24,0 %). Аналогічна ситуація формувалась і на тилі ступні (21,06 %).

Показники щільності колонізації *S. epidermidis* топодемів були вищими за середні значення по групі й коливалися від 3,48 lg КУО/см² (тильна поверхня) до 5,9 lg КУО/см² (міжпальцевий проміжок).

Показники зустрічальності роду *Micrococcus* серед мікробних угруповань практично не змінилася і дорівнювали 24,53% - 27,94%. Мінімальна їх кількість висівалась з тилу ступні, максимальна – з міжпальцевого проміжку. Серед них у рані переважали *M. lylae* і *M. varians* (35,71 % та 21,42 % відповідно).

Загальна чисельність аеробних спороутворюючих бацил після специфічної терапії зросла в 1,5 – 1,6 раза. У рані й у міжпальцевому проміжку бацили були на третьому за чисельністю в бактеріальній спільноті місці (15,38 % - 22,06 %). Щільність колонізації бацилами шкіри стопи виявилася нижче за їх середні величини у відповідних мікробіоценозах до аплікацій А-бактерину приблизно в 1,2 раза, коливаючись від 2,57 lg КУО/см² (тил) до 4,0 lg КУО/см² (рана). Домінуючим у всіх топодамах видом були *B. subtilis*, їх частка в угрупованні становила 37,5 %

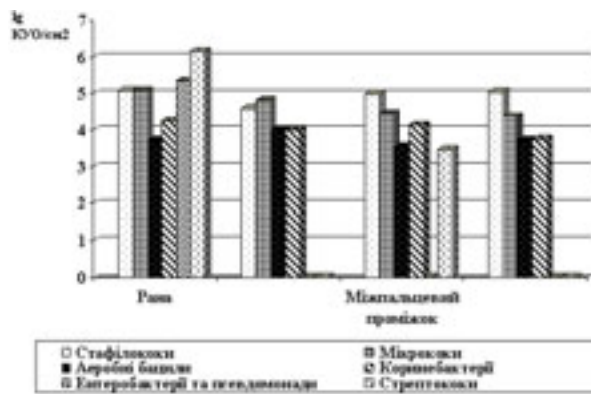


Рис. 1. Зміни щільності мікробних угруповань в процесі лікування А-бактерином (lg КУО/см²).

Micrococcus, *Corynebacterium*, *Bacillus*. Рівень колонізації шкіри неоднаковий в різних топодамах. У хворих на цукровий діабет, ускладнений синдромом діабетичної стопи, із топодему рани висівають бактерії, які представляють собою автохтонну та алохтонну мікрофлору шкіри. Спостерігається високий ступінь колонізації ентеробактеріями, псевдомонадами і стрептококами.

2. Музейні штами *E. coli* M-17, *B. subtilis* 2896, *B. licheniformis* 254 мають виражену антимікробну дію щодо бактерій, які формують мікробіоценоз шкіри людини. *A. viridans* був ефективними

- 50,0 %. У рані субдомінантним видом були *B. cereus*. Проте на тильній поверхні поширеність культур *B. cereus* після специфічної терапії зменшилася в 5,5 раза. Якщо до лікування цей вид бацил чисельно переважав у мікробному угрупованні тильного біотопу, то після застосування А-бактерину, навпаки, – штами *B. cereus* висівали в найменшій кількості.

Коринебактеріальні популяції після застосування А-бактерину склали від 9,43 % (тил ступні) до 11,76% (у міжпальцевому проміжку) загальної кількості виділених штамів. У рані, як і до застосування еубіотика, серед них домінували *C. afermentans*, хоча їх кількість зменшилася в 1,3 раза. Після застосування А-бактерину змінився й видовий склад ранового топодему: з'явилися *C. minutissimum* і зникли *C. pseudotuberculosis* та *C. pseudodiphthericum*. У міжпальцевому проміжку провідні позиції займали *C. xerosus* і *C. afermentans*, проте їх частка зменшилася майже в чотири рази.

ВИСНОВКИ. 1. На шкірі ступні людини переважають аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми родів *Staphylococcus*,

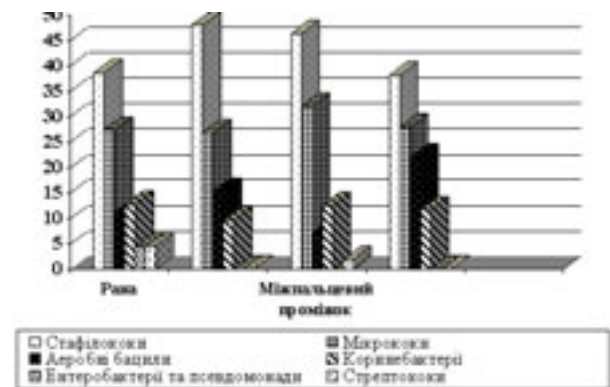


Рис. 2. Зміна складу мікробіоценозів під впливом А-бактерину (%).

проти стафілококів, ентеробактерій і псевдомонад та інших учасників мікробіоценозу.

3. За умов клінічного застосування А-бактерин суттєво впливає на мікробіоценози шкіри ступні у хворих із синдромом стопи діабетика, зменшуючи рівень колонізації топодемів і частоту зустрічальності окремих видів бактерій. Під його впливом у топодемі рани знижується кількість *S. aureus*, стрептококів, зникають представники родин *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*.

4. Такі зміни складу мікробної спільноти ма-

ють значення у визначенні ефективності застосування пробіотичних препаратів для лікування гнійних ран. Додаткова флора виконуватиме роль

індикатора ефективності пробіотика. Відсутність у мікробіоценозах її представників свідчить про ефект А-бактерину.

Література

1. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления.– К.: Эксперт ЛТД, 2005.– 362 с.
2. Климнюк С.І. Микробна екологія шкіри в різні вікові періоди в нормі та при патології: Дис... докт. мед. наук. – Тернопіль, 1995. – 444 с.
3. Г.Н. Кременчуцкий, С.А. Рыженко, С.И. Вальчук. Роль микроэкологии организма человека и принципы ее коррекции (теоретические и практические подходы к регуляции микроэкологии человека: Монография.– Днепропетровск: Пороги, 2003.– 230 с.
4. Сорокулова И.Б. Перспективы применения бактерий рода *Bacillus* для конструирования новых биопрепаратов // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 10. – С. 13-15.
5. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції “Пробіотики – ХХІ століття. Біологія. Медицина. Практика”, 20-22 травня 2004 р.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2004.– 222 с.
6. Светухин А.М., Прокудина М.В. Комплексное хирургическое лечение больных синдромом диабетической стопы // Хирургия. – 1998. – № 10. – С. 64- 66.
7. Шумейко І.А. Лікування гнійних уражень у хворих на цукровий діабет // Клінічна хірургія. – 1997. – № 11-12. – С. 26-27.
8. Кременчуцкий Г.Н., Рыженко С.А., Волянский А.Ю., Молчанов Р.Н., Чуйко В.И. А-бактерин в лечении и профилактике гнойно-воспалительных процессов: Монография.– Днепропетровск: Пороги, 2000.– 150 с.
9. Рыженко С.А. Новый пробиотик – А-бактерин: Монография.– Днепропетровск: Пороги, 2000.– 252 с.
10. Зміни мікробіоценозів шкіри під впливом А-бактерину в хворих на цукровий діабет/ Климнюк С.І., Бойчак О.І., Ляпіс М.О., Герасимчук П.О., Кременчуцький Г.М. / Вісник наукових досліджень.– 2002.– № 4.– С. 127-130.
11. А.С. 1532587 СССР МКИ А1 С 51 4 С 12 Q 3 / 00 Прибор для забора проб микрофлоры кожи / Климнюк С.И., Сытник С.И. (СССР) – 4404104 / 28-14 Заявл.: 04.04.88; Опубл.: 30.12.89 Бюл. № 48.
12. Определитель бактерий Берджи: В 2-х т.: Пер с англ. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейнли, С. Уильямса.– М.: Мир, 1997.

ПРОБИОТИКИ – ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСБАКТЕРИОЗОВ КОЖИ

С.И. Климнюк, Г.М. Кременчуцкий, Е.В. Покрышко, И.А. Ситник,

М.С. Творко, Н.И. Ткачук, Т.И. Пятковский, М.И. Шкильна

*Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского*

Резюме: проведено сравнительное изучение противомикробной активности музейных штаммов *Bacillus subtilis* 2896, *Bacillus licheniformis* 254, *Escherichia coli* M-17, *Aerococcus viridans* относительно бактерий, которые формируют микробиоценозы кожи. Доказано, что степень антибактериального эффекта зависит от индивидуальных особенностей штамма и тест-микробов.

Подтвержден высокий уровень контаминации кожи стопы и ран у больных с синдромом стопы диабетика аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами родов *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, псевдомонадами и энтеробактериями.

Доказано, что в условиях клинического применения А-бактерин существенно влияет на микробиоценозы кожи стопы и ран у больных, уменьшая уровень колонизации топодемов и частоту встречаемости отдельных видов бактерий, вызывая уменьшение количества золотистых стафилококков, стрептококков, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*. Такие изменения состава микробного сообщества имеют значение в определении эффективности применения пробиотических препаратов для лечения гнойных ран.

Ключевые слова: пробиотики, препарат, дисбактериоз.

PROBIOTICS AS PREPARATIONS FOR CORRECTION OF SKIN DYSBACTERIOSES

**S.I. Klymnyuk, H.M. Kremenchutsky, O.V. Pokryshko, I.O. Sytnyk,
M.S. Tvorko, N.I. Tkachuk, T.I. Pyatkovsky, M.I. Shkilna**

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: comparative study of antimicrobial activity of museum strains of *Bacillus subtilis* 2896, *Bacillus licheniformis* 254, *Escherichia coli* M-17, *Aerococcus viridans* against bacteria which form skin microbiocenoses has been carried out. It was proved, that the degree of antibacterial effect depends on specific features of antagonistic strain and test-microbes.

The high level of foot skin and wound contamination in diabetic patients by aerobic and facultative-anaerobic microorganisms of genera *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Pseudomonadaceae*, and *Enterobacteriaceae* has been confirmed.

It is proved, that under conditions of clinical application A-bacterinum essentially influences skin and wound microbiocenoses in patients, reducing a colonizational level biotops and frequency of occurrence of separate bacterial species, causing decrease of quantity of *S. aureus*, *Streptococcus* genus, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*. Such changes in the structure of microbial community matter in examination of efficiency of probiotics application for treatment of purulent wounds.

Key words: probiotics, drug, disbacteriosis.

УДК 615.011:547.857.4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ МЕТИЛКСАНТИНІВ

©І.Б. Самура, М.І. Романенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено експериментальне дослідження впливу на функціональну активність нирок п'яти вперше синтезованих сполук ряду 8-заміщених 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенокси) пропілксантину.

Експериментально на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження на 60,9-115,7% (p<0,05). Найбільшу активність проявила сполука 4 – 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропін-8-етиламіноксантин, яка за діуретичним ефектом переважала еталонні препарати порівняння гіпотиазид і теофілін в 1,3 та 1,5 раза відповідно.

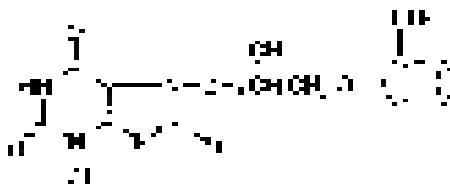
Механізм діуретичного ефекту сполуки 4 обумовлений не лише зниженням реабсорбції і збільшенням екскреції іонів натрію, але й підвищенням ниркового кровотоку та покращанням клубочкової фільтрації як результат участі простагландинової системи в реалізації його фармакодинамічних ефектів.

Ключові слова: 7,8-дизаміщені метилксантини, діуретична активність, дослідження.

ВСТУП. Пошук нових лікарських засобів, що покращують функціональну активність нирок, є однією з актуальних проблем сучасної експериментальної фармакології. Синтез модифікованих аналогів БАР природного походження є пріоритетним напрямком наукових досліджень для вирішення цього питання. Протизапальна і дезінтоксикаційна дія метилксантинів, нормалізація реологічних властивостей крові є важливими

ланками профілактики ускладнень при нирковій патології [2, 4, 6, 7].

Метою даної роботи було експериментальне дослідження впливу на функціональну активність нирок і вивчення деяких механізмів діуретичного ефекту п'яти сполук в ряду 8-заміщених 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину, синтез яких здійснений на кафедрі біохімії ЗДМУ (табл.1).

Таблиця 1. Гостра токсичність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину

Спол. № за/п	R ₁	ЛД ₅₀ (M ± m) мг/кг
1	(3,4-диметоксибенз)іліденгідразино	810,0 ± 28,6
2	Аміно	985,0 ± 33,5
3	Метиламіно	820,0 ± 28,8
4	Етиламіно	740,0 ± 24,7
5	Піролідіно	610,0 ± 34,6

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчення діуретичної активності досліджуваних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 130-170 г за методом Є.Б. Берхіна [1,3]. Для вивчення деяких сторін діуретичного ефекту відібраної сполуки № 4 були проведені дослідження його впливу

на діурез, екскрецію електролітів, рівень простагландинів у щурів з водним і сольовим навантаженням. Вміст електролітів вимірювали за допомогою методу полум'яної фотометрії [1], простагландинів – радіоімунологічним методом з використанням ізотопів Н³ [5]. Досліджувані

речовини в дозі 0,05 ЛД₅₀ та препарати порівняння гіпотіазид і теофілін вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального металевого зонда.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз отриманих результатів показує, що всі досліджувані

сполуки стимулюють видільну функцію нирок у щурів, підвищують сечовиділення за 4 години спостереження у межах від 60,9 % (p<0,05) до 115,7 % (p<0,01) (табл. 2).

Серед досліджених сполук найбільшу активність проявила сполука № 4 – 3-метил-7-β-гідрокси-

Таблиця 2. Вплив 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину на діурез у щурів (n=7)

Сполука № за/п.	Доза, мг/кг	Діурез			
		через 2 години		через 4 години	
		мл	% до контролю	мл	% до контролю
1	40,5	2,73±0,08	121,9	4,7±0,18*	160,9
2	49,3	2,86±0,06*	127,7	5,1±0,07*	174,5
3	41,0	2,54±0,10	113,4	5,4±0,12*	190,1
4	37,0	2,92±0,11*	130,4,1	6,3±0,11**	215,7
5	30,5	3,04±0,12*	135,7	5,29±0,07*	186,3
Теофілін	25	2,83±0,14*	126,3	4,23±0,15*	148,9
Гіпотіазид	50	2,97±0,10*	132,6,5	4,87±0,14*	171,5
Контроль	-	1,92±0,16	100	2,84±0,16	100

γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-етиламіноксантин, яка через 4 години підвищувала діурез у тварин на 115,7 % (p<0,01). Заміна в сполуці № 4 етиламінного радикалу на метиламінний (сполука № 3) приводило до збільшення кількості сечі за 4 години на 90,1 % (p<0,05). Найменшу діуретичну активність серед досліджуваних сполук проявила сполука № 1, яка за 4 години підвищувала діурез на 60,9 % (p<0,05). Порівняно з еталонними засобами гіпотіазидом і теофіліном, сполука № 4 проявила в 1,3 і 1,5 раза відповідно більшу активність. Для вивчення деяких сторін сечогінної дії серед досліджуваних сполук була відібрана сполука № 4, яка підлягла подальшому поглибленому дослідженню механізмів діуретичного ефекту.

Досліджено вплив сполуки № 4 на діурез у щурів і екскрецію електролітів після водного і сольового навантажень (табл. 3). Порівняльний аналіз даних, отриманих з дослідів з водним навантаженням, показав, що сполука № 4 підвищувала діурез у щурів на 120,5 % (p<0,01) і за діуретичною дією перевищувала гіпотіазид на 53,7 % (p<0,05), а теофілін – на 75,7 % (p<0,05). Екскреція натрію під впливом сполуки № 4 підвищувалась на 29,2 % (p<0,05), а екскреція калію мала лише тенденцію до підвищення на 1,9 %. Гіпотіазид підвищував екскрецію натрію на 27,7 %, калію – на 14,9 %, а теофілін – на 19,3 % і 8,4 % відповідно. Таким чином, в експерименті з водним навантаженням сполука № 4 за діуретичною активністю перевищувала гіпотіазид в 1,3 раза, а теофілін – в 1,5 раза. Перевагою сполуки № 4 є її здатність на 13 % менше виводити калій порівняно з гіпотіазидом і на 6,5 % менше порівняно з теофіліном.

Вивчення впливу сполуки № 4 на діурез і екскрецію електролітів після сольового навантаження (табл. 3) показало, що під дією сполуки № 4 діурез підвищувався на 175,6 %, під впливом гіпотіазиду – на 87 %, а під дією теофіліну – на 65,2 %. Екскреція натрію підвищувалась під впливом сполуки № 4 на 20 %, гіпотіазиду – на 32,1 % і теофіліну на 17,6 %. Рівень виведення калію мав тенденцію до підвищення під впливом сполуки № 4 – на 2,6 %; гіпотіазид підвищував його виведення на 18,7 %, а теофілін – на 7,2 %.

Беручи до уваги, що простагландин ПГЕ₂ підвищує нирковий кровобіг [4], нами були проведені дослідження впливу сполуки № 4 на рівень ПГЕ₂ в плазмі крові щурів (табл. 4). Встановлено, що після введення сполуки № 4 кількість ПГЕ₂ підвищувалось на 22,4 % у інтактних тварин; після водного та сольового навантажень рівень простагландинів підвищувався на 30,2 % і 39,3 % відповідно. Під впливом гіпотіазиду рівень ПГЕ₂

Таблиця 3. Вплив сполуки № 4, гіпотіазиду і теофіліну на екскрецію сечі і електролітів у білих щурів після водного і сольового навантажень (n=7)

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Діурез за 4 години		Екскреція Na ⁺		Екскреція K ⁺	
		(M ± m), мл	% до контролю	(M ± m), мк моль/мл	% до контролю	(M ± m), мк моль/мл	% до контролю
Водне навантаження							
Контроль	-	2,92±0,14	100	94,5±2,8	100	26,2±0,12	100
Сполука № 4	37,0	6,44±0,12**	220,5	122,1±1,4*	129,2	26,7±0,96*	101,9
Гіпотіазид	50	4,87±0,14*	166,8	120,7±3,4*	127,7	30,1±0,15*	114,9
Теофілін	25	4,23±0,15*	144,9	112,7±2,4*	119,3	28,4±0,21	108,4
Сольове навантаження							
Контроль	-	2,3±0,13	100	112,6±3,8	100	23,5±0,10	100
Сполука № 4	37,0	6,34±0,11**	275,6	135,1±1,53*	120,0	24,1±0,78	102,6
Гіпотіазид	50	4,3±0,15*	187,0	148,7±3,11*	132,1	27,9±0,08*	118,7
Теофілін	25	3,8±0,12*	165,2	132,4±1,14*	117,6	25,2±0,11	107,2

в плазмі щурів підвищувався на 17,2 %, 22,2 % і 24,6 % відповідно в групах інтактних тварин, а також після водного та сольового навантажень. Після введення теофіліну кількість ПГЕ₂ також підвищувалась у інтактних щурів – на 15,5 %, а після водного та сольового навантажень – відповідно на 19 % і 21,3 %.

Таким чином, проведені дослідження показали, що сполука № 4 підвищує вміст ПГЕ₂ у тварин і за даним ефектом перевищує гіпотіазид і теофілін. Це свідчить про участь в реалізації діуретичного фармакодинамічного ефекту сполуки № 4 простагландинової системи і, як наслідок, покращання ниркової мікроциркуляції і підвищення клубочкової фільтрації.

ВИСНОВКИ. В експериментах на щурах показано, що деякі 8-заміщені 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину проявляють діуретичний ефект, найбільший – сполука 4 – 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-етиламіноксантин, яка перевищувала еталонні препарати порівняння гіпотіазид і теофілін в 1,3 і 1,5 раза відповідно.

Механізм діуретичного ефекту сполуки № 4 пов'язаний не лише із зниженням реабсорбції і підвищенням екскреції іонів натрію, але й з підвищенням ниркового кровотоку та покращанням клубочкової фільтрації як результат участі простагландинової системи в реалізації його фармакодинамічних ефектів.

Таблиця 4. Вплив сполуки № 1, гіпотіазиду і теофіліну на рівень простагландину ПГЕ₂ в плазмі крові у щурів (n=10)

Умови експерименту	Вміст ПГЕ ₂ , нмоль/л					
	Інтактні	% до контролю	Водне навантаження	% до контролю	Сольове навантаження	% до контролю
Контроль	5,8±0,11	100	6,3±0,08	100	6,1±0,1	100
Сполука № 4	7,1±0,12*	122,4	8,2±0,13*	130,2	8,5±0,09*	139,3
Гіпотіазид	6,8±0,13*	117,2	7,7±0,12*	122,2	7,6±0,12*	124,6
Теофілін	6,7±0,08*	115,5	7,5±0,15*	119,0	7,4±0,09*	121,3

Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т.11, № 5. – С. 3-11.
2. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Авиценна; Издат. об-ние «ЮНИТИ», 1996. – 584 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
4. Штрыголь С.Ю. Новые грани фармакологии инстенона: мочегонное действие в условиях экспериментальной церебральной ишемии //

Запорож. мед. журн. – 2005. – № 2 (29). – С.124-126.
5. Jaffe B.V., Bernham H.R., Parker C.W. Radioimmunoassay measurement of prostaglandin A, E and F in human plasma //J. Clin. Invest.- 1973.- Vol. 52.- P. 398-405.
6. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation /Bahlmann

L., Pagel H., Klaus S. et al. //Resuscitation. – 2000. – V.47, № 1.-P.191-194.

7. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko et al//J.Asthma.-2002.-Vol.39.-№1.-P.21-27.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДЕ 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МЕТИЛКСАНТИНОВ

И.Б. Самура, Н.И. Романенко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведено экспериментальное исследование воздействия на функциональную активность почек пяти впервые синтезированных соединений в ряду 8-замещенных 3-метил-7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропилксантина.

В экспериментах на крысах установлено, что изучаемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 60,9-115,7 % (p<0,05). Наибольшую активность проявило соединение № 4 -3-метил-7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси)пропил-8-этиламиноксантин, которое по диуретическому эффекту превосходило эталонные препараты сравнения гипотиазид и теофиллин в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Механизм диуретического эффекта соединения 4 обусловлен не только снижением реабсорбции и увеличением экскреции ионов натрия, но также увеличением почечного кровотока и улучшением клубочковой фильтрации как результат участия простагландиновой системы в реализации его фармакодинамических эффектов.

Ключевые слова: 7,8-дизамещенные метилксантины, диуретическая активность, исследования.

EXPERIMENTAL STUDY OF DIURETIC ACTIVITY AMONG 7,8-DISUBSTITUTED METHYLXANTHINES

I.B. Samura, M.I. Romanenko

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: the experimental study of influence on kidney functional activity of 5 compounds among 8-substitutes of 3-methyl-7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propylxanthines synthesized for the first time, has been carried out.

The introduction of studied substances resulted in an increase of diuresis by 60,9-115,7 % (p<0,05) for 4 hours of observation in albino rats. The most marked diuretic action was manifested by compound 4-3-methyl-7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy)propyl-8-ethylaminoxanthine which excelled reference agents hydrochlorthiazide and theophylline by 1,3 and 1,5 times respectively.

The mechanism of diuretic effect of compound 4 is connected not only with a decrease of reabsorption and increase of excretion of sodium ions but also with renal blood flow enhancing and improvement of glomerular filtration as a result of participation of prostaglandin system in realization of its pharmacodynamic effects.

Key words: 7,8-disubstituted methylxanthines, diuretic activity, research.

УДК: 615.217.34:[615.322:633.15]:001.5

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З ПРИЙМОЧКАМИ КУКУРУДЗИ ЗВИЧАЙНОЇ

©С.І. Белай

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено дослідження з вивчення протисудомної активності настоїв лікарських зборів з приймочками кукурудзи звичайної за тестом взаємодії з аналептиками коразолом, кордіаміном і камфорою. Виявлено, що настій зі збору № 12 (глід криваво-червоний, валеріана лікарська, звіробій звичайний, суниця лісова, календула лікарська, кукурудза звичайна, ромашка аптечна) істотно збільшує латентний період появи судомних реакцій, зменшує їхню тривалість і запобігає загибелі тварин. При цьому досліджуваний фітопрепарат має ряд переваг перед еталонними засобами — настоєм собачої кропиви й валеріани, але поступається за антиконвульсивним ефектом мідокалму й фенобарбіталу.

Ключові слова: протисудомна активність, настої лікарських засобів з приймочками кукурудзи звичайної, взаємодія з аналептиками.

ВСТУП. Завдяки наявності в лікарських рослинах комплексу біологічно активних речовин — флавоноїдів, алкалоїдів, пектинів, гормонів, вітамінів, амінокислот, мінеральних солей, мікроелементів препарати з них служать своєрідними донорами ушкоджених або дефіцитних біохімічних ланок, структур, ферментів, амінокислотних блоків [5].

Рослинні засоби, на відміну від синтетичних препаратів, здатні не лише впливати на функціональну ланку хвороби, але й бути засобами метаболічної патогенетичної терапії. Ці властивості препаратів з рослин визначають доцільність їхнього використання в тривалій терапії хронічних захворювань [3].

Фітотерапевтичний арсенал народної медицини представляє досить широкий вибір лікарських рослин й їхніх комбінацій, що емпірично застосовуються для лікування порушень центральної нервової системи. Однак серйозні клінічні дані результатів емпіричної фітотерапії відсутні й у порівняльному плані заздалегідь оцінити ефективність тієї або іншої рецептури складно [4]. У зв'язку із цим проведено дослідження з вивчення протисудомної активності лікарських зборів з приймочками кукурудзи звичайної за тестом взаємодії з аналептиками.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчення антиконвульсивної активності настоїв з рослинних зборів проведено за тестом взаємодії із засобами, які збуджують центральну нервову систему [1, 2]. Як судомні моделі були використані судоми, викликані підшкірним введенням коразолу в дозі 100 мг/кг, кордіаміну – 300 мг/кг і камфори – 1,2 г/кг, після чого тварин поміщали в індивідуальні, про-

зорі, пластмасові камери й спостерігали протягом години. Реєстрували час появи судомного нападу: першого здригання, виникнення першого помилкового нападу клонічних судом, настання нападу справжніх клонічних судом, розвитку тонічних судом з екстензією передніх кінцівок і повного тоніко-екстензорного нападу з ригідністю задніх кінцівок (фаза тонічної екстензії). Досліди виконані на білих щурах масою 130 - 160 г, по 5 тварин у кожній серії. Досліджувані настої вводили внутрішньошлунково за 30 хв до підшкірного введення аналептиків.

При виготовленні настоїв використали дрібнену рослинну сировину, що відповідає вимогам відповідної нормативно-технічної документації (ГФ XI). Режим дозування досліджуваних настоїв з рослинних зборів обирався на підставі даних літератури й результатів досліджень залежно "доза-ефект".

Критерієм оцінки антиконвульсивної активності служила зміна латентного періоду настання справжніх судом й їхньої тривалості [4, 5].

Препаратами порівняння були обрані настої собачої кропиви звичайної й валеріани, мідокалм і фенобарбітал.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Досліди з вивчення антиконвульсивної активності досліджуваних рослинних зборів з приймочками кукурудзи звичайної на моделі судомного нападу показали, що настої зборів № 1, 2, 10 й 12 мають захисний ефект від судомної дії досліджуваного аналептики коразолу в дозі 100 мг/кг. Так, під впливом настою № 1 (кукурудза, береза, валеріана, календула, м'ята, петрушка, хвощ) спостер-

ігали збільшення часу появи нападу коразолових судом у середньому на 17,3 % з одночасним зменшенням їхньої інтенсивності й тривалості (на 19,9 %). Заміна в зборі № 1 листя берези бородавчастої, квіток календули лікарської й трави хвоща польового на квітки безсмертника піщаного й плоди шипшини коричневої (збір № 2) призвела до подовження латентного періоду настання перших судомних реакцій до 22,6 % і зменшення тривалості прояву клонічних судом до 23,8 % ($p < 0,05$) при взаємодії з коразолом.

Виключення зі збору № 2 квіток безсмертника піщаного, трави м'яги перцевої, петрушки городньої й додавання трави звіробою звичайного, плодів шипшини коричневої, суниці лісової, квіток ромашки аптечної й листя горобини звичайної (збір № 10) сприяло збільшенню латентного періоду настання коразолових судом на 31,5 % ($p < 0,05$) і викликало зменшення тривалості клонічних судом до 42,4 % ($p < 0,05$).

Серед вивчених зборів найбільший антиконвульсивний ефект був виявлений у рослинного збору № 12, до складу якого входили плоди глоду криваво-червоного, кореневища валеріани лікарської, трава звіробою звичайного, суниці лісові, квітки календули лікарської, ромашки аптечної й приймочки кукурудзи звичайної. Цей збір викликав зменшення латентного періоду появи судом на 44 %, а також зменшував їхню тривалість на 42,4 %. Всі досліджувані тварини цієї серії вижили.

Протисудомна активність була виявлена при вивченні взаємодії зборів № 1, 2, 10 й 12 з кордіаміном (300 мг/кг) і камфорою (1,2 г/кг). Під їхнім впливом спостерігали збільшення латентного періоду настання судом на 22,5 - 65,1 % ($p < 0,05$) з кордіаміном і на 26,3 - 57,1% ($p < 0,05$) — з камфорою. Відзначалося також зменшення тривалості прояву клонічних судом: при взаємодії з кордіаміном — на 33,3 46 % ($p < 0,05$) і з камфорою на — 37,9 - 48,5% ($p < 0,05$). Всі тварини вижили.

Заміна в рослинному зборі № 12 плодів глоду криваво-червоного, кореневищ валеріани лікарської, трави суниць лісових і квіток ромашки аптечної на листя берези бородавчастої, траву кропиви дводомної, листя мати-й-мачухи, листя горобини звичайної, траву петрушки городньої, траву хвоща польового й плоди шипшини ко-

ричної (збір № 13) привело до втрати протисудомної активності. У цій серії загинуло 40 % досліджуваних тварин.

Настої з рослинних зборів № 3, 4, 6, 7 й 14 виявили помірний антиконвульсивний ефект на тлі підшкірного введення коразолу, кордіаміну й камфори.

Аналіз залежності протисудомної активності від складу рослинних зборів показав, що антиконвульсивна дія проявлялася в тих зборах, до складу яких входили кореневища валеріани лікарської, приймочки кукурудзи звичайної (збори № 1, 2, 10 й 12).

Під дією настою з приймочок кукурудзи звичайної спостерігали збільшення латентного періоду появи коразолових судом на 26,2 % і зменшення тривалості судомних реакцій на 11,3 %.

Протисудомні властивості настоїв з досліджуваних рослинних зборів порівнювали з активністю препаратів порівняння, у якості яких використали настій з кореневищ валеріани лікарської, собачої кропиви звичайної, мідокалм і фенобарбітал. Виражену протисудомну дію робили настої з кореневищ валеріани й трави собачої кропиви звичайної. При їхній взаємодії з коразолом спостерігали збільшення латентного періоду настання перших судомних реакцій у тварин на 50,6 % й 45,8 % ($p < 0,05$), з кордіаміном — на 37,2 % й 41,1 % ($p < 0,05$) і з камфорою — на 44,6 % й 49,7 % ($p < 0,05$) відповідно. У дослідах з кордіаміном і камфорою тривалість судомних реакцій зменшилася на 25,8 % й 17,2 % ($p < 0,05$); 41,4 % й 39,4 % ($p < 0,05$); 36,5 % й 33,8 % ($p < 0,05$) відповідно. Ці настої сприяли захисту всіх тварин від загибелі. Введення мідокалму й фенобарбіталу повністю захистило від судом, викликаних підшкірним введенням аналептиків.

ВИСНОВКИ. Таким чином, найбільш істотну антиконвульсивну дію має настій зі збору № 12, що значно збільшує латентний період появи судомних реакцій, зменшує їхню тривалість і запобігає загибелі тварин. При цьому досліджуваний лікарський збір має ряд переваг перед препаратами собачої кропиви звичайної й валеріани, але поступається мідокалму й фенобарбіталу за таким ефектом. Виявлені фармакодинамічні ефекти фітопрепаратів в експерименті можуть бути використані в клініці нервових захворювань.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/ За редакцією О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Гацура В. В. Методи первинного фармакологічного

- дослідження біологічно активних речовин. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
3. Курочкин Е. И. Лікарські рослини. – Самара: Самарський дом печаті, 1994. – 448 с.

4. Табір А.А. Лікування травами (Фітотерапія). – Комисаренко Н. Ф., Прокопенко А. П. та ін. / За ред. Красноярськ: “Альком”, 1993. – 384 с. Н.П. Максютин. – К.: Здоров’я, 1985. – 280 с.
5. Рослинні лікарські засоби /Максютина Н.П.,

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СБОРОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

С.И. Белай

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведены исследования с изучения противосудорожной активности настоев лекарственных сборов с рыльцами кукурузы обыкновенной по тесту взаимодействия с аналептиками коразолом, кордиамином и камфорой. Выявлено, что настой сбора №12 (боярышник кроваво-красный, валериана лекарственная, ромашка аптечная) значительно увеличивает латентный период появления судорожных реакций, уменьшая их длительность и предотвращает гибель животных. При этом исследуемый фитопрепарат превышает эталонные средства – настой пустырника и валерианы, но уступает по антиконвульсионному эффекту медокалму и фенобарбиталу.

Ключевые слова: противосудорожная активность, настои сборов с рыльцами кукурузы обыкновенной.

RESEARCH OF ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF VEGETABLE SPECIES WITH CORN STIGMA (STIGMATA ZEAЕ MAYDI)

S.I. Belay

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: the research of anticonvulsive activity of the extracts based on medicinal species with corn stigmata has been carried out according to the test of interaction with such analeptics as corazol, cordiamin and camphor. It has been revealed that extract from the species № 12 (*Crataegus sanguinea*, *Valeriana officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Fragaria vesca*, *Calendula medicinalis*, *Zea mays*, *Chamomilla officinalis*) increases considerably latent period of appearance of convulsive reactions, decreases their duration and prevents the death of animals. Moreover, this phytopreparation exceeds all standard drugs – Motherwort extracts (*Leonurus*) and Valerian extracts, but yields to midocalm and phenobarbital in anticonvulsive effect.

Key words: anticonvulsive activity, extracts of medicinal species with corn stigmata, interaction with analeptics.

УДК 615.1:338.5

ОБОВ'ЯЗКОВЕ МЕДИЧНЕ СТРАХУВАННЯ: АНАЛІЗ СИСТЕМ РОСІЇ ТА ПОЛЬЩІ

©А.М. Кричківська, І.І. Губицька, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков,
О.М. Федоришин, В.Г. Червецова

Національний університет "Львівська політехніка"

Резюме: аналізуються літературні дані та практичний досвід функціонування системи обов'язкового медичного страхування у Росії та Польщі. Виявлені позитивні та негативні сторони застосування такої системи страхування в умовах ринкової економіки.

Ключові слова: медичне страхування, аналіз.

ВСТУП. Обов'язкове медичне страхування (ОМС) було законодавчо прийняте в Росії та Польщі в один період, відповідно у 1994 та 1998 роках. Набутий досвід функціонування систем ОМС у цих країнах являє значний інтерес для України, оскільки наша країна зможе створити свою страхову систему, базуючись на досягненнях та уникаючи помилок попередників.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Реформа системи охорони здоров'я, що була проведена у Польщі, мала яскраво виражений політичний характер. Уряд Польщі, сформований силами "Солідарності", висунув реформу способу фінансування системи охорони здоров'я як один з лозунгів. "Солідарністю" був підготовлений проект закону про загальне обов'язкове медичне страхування. З відставкою уряду у 1993 році зміни не відбулись. Лише у 1997 році був прийнятий відповідний Закон з дворічним відтермінуванням, але бажання працювати в нових умовах у медичних колах було настільки сильним, що відбулись політичні акції й заворушення. Тому реформа способу фінансування охорони здоров'я Польщі здійснилась різко і не змогла уникнути ряду проблем [1, 2]. Цікавим є той факт, що проблеми систем ОМС Росії та Польщі однакові: перепоручення третій особі права на збір та перерозподіл коштів; неможливість одержання адекватної винагороди медичним персоналом; виникнення тіньових грошових потоків.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У Росії ряд страхових організацій системи ОМС сформувались на базі вже існуючих страхових структур, які отримали самостійний юридичний статус, як того вимагав "Закон про медичне страхування". Далі відбулась консолідація страхових компаній у системі ОМС, що призвело до зменшення їх кількості. Це значно полегшило роботу структур

обласних Фондів ОМС: оптимізувалось обслуговування діючих страхових організацій; покращилась якість контролю прийнятих рішень; стало можливим використання єдиних методик з питань якості медичних послуг.

Однак практика показала, що введена у Росії система ОМС функціонує неефективно. Однією з основних причин існуючого положення є відсутність діючого механізму фінансових взаємин між лікарем і пацієнтом [3]. Фінансові розрахунки між суб'єктами маркетингових відносин – виробником і споживачем медичних послуг в існуючій системі практично виключаються. Рух фінансових засобів від пацієнта до лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) проходить по такій узагальненій схемі: страховик (підприємства й адміністрації) направляють фінансові засоби у "загальну касу" > територіальні Фонди ОМС, акумулюючи страхові внески і платежі, виступають у ролі регулятора умовного розподілу цих засобів > страхові медичні організації в остаточному підсумку проводять розрахунок з ЛПЗ за надані пацієнту медичні послуги. По суті, пацієнт і грошові потоки в системі ОМС існують у різних просторово-часових площинах. При цьому не враховується такий важливий критерій взаємовідносин медичного обслуговування, як суб'єктивна оцінка пацієнта наданих медичних послуг.

Форма охорони здоров'я у Російській Федерації є державно-муніципальною (публічною) і класично структурується на відповідні рівні:

- підсистема охорони здоров'я федерально-го рівня;
- підсистема охорони здоров'я рівня суб'єктів Російської Федерації;
- підсистема охорони здоров'я муніципальних утворень [4].

Такий поділ на рівні сприяє виникненню ще однієї проблеми, а саме обмеженню свободи вибору спеціаліста та ЛПЗ пацієнтом у рамках консервативних форм системи охорони здоров'я.

Вирішенню цих проблем, на нашу думку, може сприяти надання страховикам іменних сертифікатів фондами ОМС федерального рівня на певні медичні послуги.

Відтак, в Росії з кінця 2005 року видаються іменні сертифікати на проведення пологів. Сертифікат має два відривні талони на суми 2 і 5 тисяч рублів. Жінка як суб'єкт маркетингових відносин вільно обирає пологовий будинок, лікаря-гінеколога й акушера. Після пологів породілля може розрахуватись за послуги ЛПЗ та лікаря відривними талонами, які будуть оплачені з Фонду ОМС, але за умов: народження здорової дитини та надання кваліфікованої допомоги при пологах. У противному разі кошти повертаються у Фонд.

Іменні сертифікати можливо оформити не на всі медичні послуги. В Росії фактично виник різновид тіншової економіки, оскільки пацієнти віддячують лікарів з власних коштів. Частка тіншової участі пацієнта в оплаті медичної допомоги, згідно даних окремих авторів, складає близько третини від вартості медичної допомоги. Обговорюється можливість узаконення права пацієнта брати часткову участь в оплаті наданих йому медичних послуг, що, на нашу думку, є подвійною оплатою.

У діючому варіанті російської системи ОМС не передбачено персоніфікованого розміщення коштів на рахунках пацієнтів. Засоби ОМС акумульовані на єдиному рахунку Фонду.

Для створення таких персоніфікованих рахунків та налагодження чіткого обліку внесків і видатків громадян на медичне страхування ми пропонуємо створити державний медичний страховий фонд (ДМСФ) та використати існуючу систему ідентифікаційних номерів бази даних податкової служби України. Дублювання системи ідентифікаційних кодів податкової служби з додатковим позначенням "М" – медичний ідентифікаційний код дасть змогу швидко створити базу даних ДМСФ.

Персональні розрахункові пластикові картки застрахованих осіб дозволять нараховувати на них відраховані кошти з ДМСФ та розраховуватись за отримані медичні послуги шляхом переведення певної суми на рахунок ЛПЗ та лікаря. Сучасні технічні засоби забезпечать впровадження системи оплати медичних послуг лише з таких карток і

дозволять контролювати суми тарифів за послуги, а у разі надання неякісних послуг – повернути через судові органи зафіксовані на картках суми.

Слід зауважити, що при всіх існуючих проблемах систем ОМС Росії та Польщі, цими країнами зроблено суттєвий крок вперед для забезпечення належного рівня медичного обслуговування населення. Згідно статистичних даних [5], можна порівняти ряд показників функціонування систем охорони здоров'я Росії, Польщі та України за останні роки. Одним з таких показників є облік витрат на охорону здоров'я відносно ва-

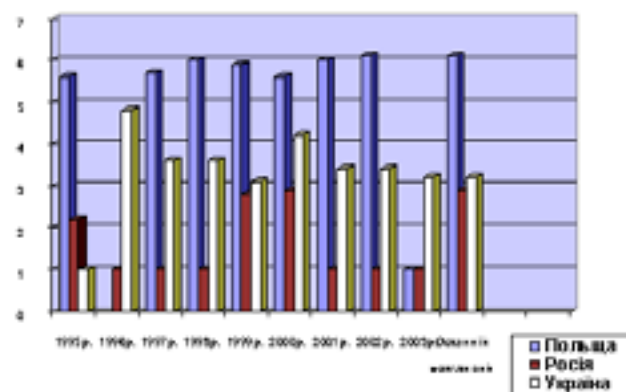


Рис. 1. Загальні витрати на охорону здоров'я, у % від ВВП.

лового внутрішнього продукту (ВВП) (рис.1).

У представленій діаграмі прослідковуються певні тенденції: поступовий ріст загальних витрат на охорону здоров'я відносно ВВП у Польщі, різкі циклічні коливання цього показника в Росії та поступове зменшення витрат на охорону здоров'я в Україні.

Також нами були проаналізовані наступні статистичні дані (ЕРБ ВООЗ, База даних ЗДВ, січень 2005р.) [5]:

- загальні витрати на охорону здоров'я, ППС \$ на душу населення;
- державні витрати на охорону здоров'я, в % від загальних витрат;
- загальні витрати на стаціонарну допомогу від загальних витрат на охорону здоров'я;
- державні витрати на стаціонарну допомогу, в % від загальних витрат на стаціонарну допомогу;
- частка витрат на медикаменти, в % від загальних витрат на охорону здоров'я;
- державні витрати на медикаменти, в % від загальних витрат.

Останній з наведених вище показників викликає особливий інтерес, тому що яскраво висвітлює основну проблему системи охорони здоро-

в'я України: конституційне право на безкоштовне лікування у стаціонарі порушується [6], оск-

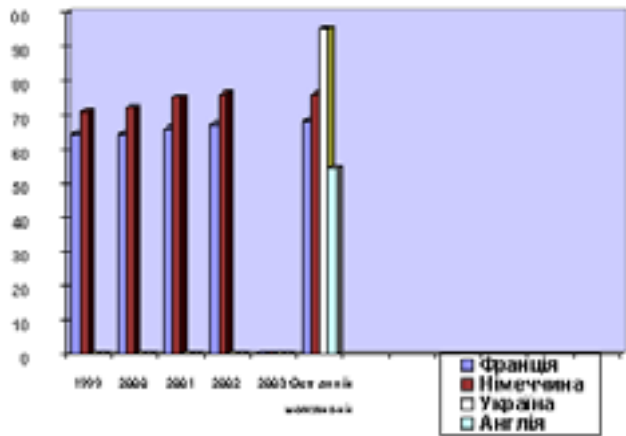


Рис. 2. Державні витрати на медикаменти, в % від загальних витрат.

Література

1. Kolarska-Bobinska Lena. Cztery reformy. Od koncepcji do realizacji. – Warszawa: Oficyna Naukowa, 2000. – 392 с.
2. Kolarska-Bobinska Lena. Druga faza polskich reform. – Warszawa: Oficyna Naukowa, 2000. – 209 с.
3. Финансирование здравоохранения: альтернативы для Европы / Под ред. Э. Моссиалоса. – Москва: ООО Изд-во “Весь Мир”, 2002. – 354 с.

ільки хворі левову частку медикаментів змушені придбати за власні кошти. При цьому державні витрати на медикаменти в Україні одні з найвищих (рис. 2).

Витрати на медикаменти в Росії та Польщі проводяться із спеціалізованих страхових фондів, тому показник “державні витрати на медикаменти, в % від загальних витрат” в базі даних відсутній. Для порівняння приведені статистичні дані таких країн, як Франція, Німеччина та Англія.

ВИСНОВКИ. Створення системи загального обов'язкового медичного страхування в Україні вимагає досконалого вивчення досвіду та проблематики систем ОМС ближнього зарубіжжя.

Нами запропонована модель функціонування персональних медичних ідентифікаційних кодів при створенні системи державного медичного страхування в Україні, що дає змогу уникнути двох основних проблем систем ОМС Росії та Польщі.

4. Найговзина Н.Б., Ковалевский М.А. Система охраны здоровья в Российской Федерации: организационно-правовые аспекты. – М.: Классик-Консалдинг, 1999.

5. Www.medstat.com.ua.

6. Конституція України, 1996 рік, ст. 49. – К.: Преса України, 1997. – С. 21.

ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ: АНАЛИЗ СИСТЕМ РОССИИ И ПОЛЬШИ

А.М. Кричковская, И.И. Губицкая, Н.Г. Маринцова, В.П. Новиков, О.М. Федоришин, В.Г. Червецова

Национальный университет “Львовская политехника”

Резюме: анализируются литературные данные и практический опыт функционирования системы обязательного медицинского страхования в России и Польше. Выявлены позитивные и негативные стороны применения такой системы страхования в условиях рыночной экономики.

Ключевые слова: медицинское страхование, анализ.

OBLIGATORY MEDICAL INSURANCE: ANALYSIS OF RUSSIAN AND POLISH SYSTEMS

A.M. Krychkovska, I.I. Hubytska, N.H. Marintsova, V.P. Novikov,

O.M. Fedoryshyn, V.H. Chervetsova

National University "Lviv Polytechnica"

Summary: literature data and practical experience of obligatory medical insurance systems functioning in Russia and in Poland have been analyzed. Positive and negative sides of using such insurance systems under market economy circumstances have been revealed.

Key words: medical insurance, analysis.

УДК 615.015.32.072.012

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ХВОРИХ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ РАЦІОНАЛЬНОЇ ГОМЕОПАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

©О.І. Лопатинська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: через різнобічний вплив на організм, високу ефективність, відсутність побічних та токсичних ефектів, економічну доступність гомеопатичні препарати займають значне місце у сучасній системі охорони здоров'я як профілактичні та лікувальні засоби. На сьогоднішній день в умовах підвищених вимог до сучасної фармакотерапії особливої актуальності набуває запровадження елементів фармацевтичної опіки хворих, які вживають гомеопатичні препарати.

Ключові слова: фармацевтична опіка, гомеопатична терапія.

ВСТУП. Раціональне використання лікарських препаратів, зокрема гомеопатичних, є важливою проблемою сучасної системи охорони здоров'я, яка вимагає вирішення цілого ряду законодавчих, організаційних та методологічних питань. Чисельні фармацевтичні фірми інтенсивно працюють над просуванням на фармацевтичних ринках нових лікарських засобів.

За останні роки значну увагу привертають нетрадиційні методи лікування з використанням лікарських рослин, зокрема гомеопатія. Сьогодні зацікавлення гомеопатичним методом лікування зросло практично у всьому світі.

Про це свідчать результати дослідження проведеної FDA, у яких зазначено, що обсяг продажу гомеопатичних препаратів у США за останні 5 років зріс на 25%. Аналогічна ситуація спостерігається і в інших країнах. У своїй практичній діяльності гомеопатичні препарати використовують близько 50% лікарів в Індії, 40 % — у Великій Британії, 32 % — у Франції, 25 % — у Німеччині, 22 % — у Австрії. Ефективність гомеопатії при багатьох захворюваннях, індивідуальний підхід до хворого, відсутність побічних ефектів та економічна доступність гомеопатичних препаратів зумовили необхідність інтеграції гомеопатії у сферу медичних та фармацевтичних дисциплін та у практичну охорону здоров'я.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. За останні десятиріччя в ряді країн світу (Німеччині, Франції, США, Канаді, Росії, Польщі) гомеопатія стала необхідною і важливою структурною одиницею системи охорони здоров'я. Це створило передумови для інтенсивного та динамічного розвитку світового фармацевтичного ринку гомеопатичних засобів.

На сьогоднішній день у вітчизняній гомеопатичній практиці використовується 684 гомеопатичних препарати.

Серед них лише 158 комплексних гомеопатичних препаратів (22,13%), кількість яких щороку постійно зростає (рис. 1)[1-2].

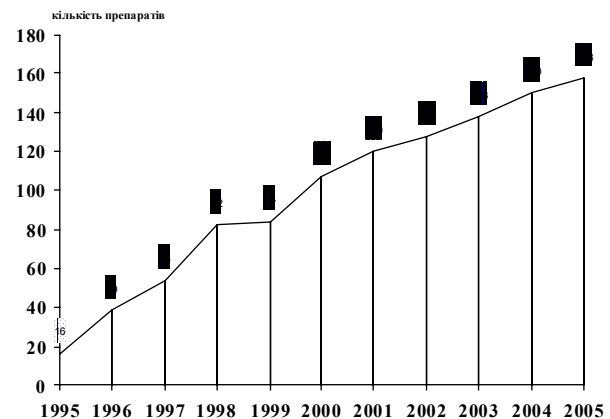


Рис. 1. Динаміка арсеналу комплексних гомеопатичних препаратів на фармацевтичному ринку України.

Класичні однокомпонентні гомеопатичні препарати переважно використовуються для лікування хронічних патологічних процесів. Такі лікарські засоби призначаються та прописуються лікарями-гомеопатами і реалізуються через спеціалізовану аптечну мережу – спеціалізовані гомеопатичні аптеки або відділи аптек.

Комплексні гомеопатичні препарати використовуються пацієнтами з метою лікування та профілактики захворювань. Лікарські препарати розповсюджуються через мережу аптек загального профілю. При цьому слід відзначити, що останнім часом спостерігається тенденція самостійного вибору та призначення пацієнтами комплексних гомеопатичних лікарських препаратів і придбання їх в аптеках без рецепта [4-5].

Директивою Ради ЄС 92/26 ЄЕС встановлено, що в обов'язковому порядку за рецептами лікарів відпускаються лікарські препарати, які:

- виявляють пряму або непряму загрозу для здоров'я пацієнтів, навіть при правильному вживанні;

- виявляють загрозу при тривалому прийманні або при порушенні умов раціонального вживання;

- виявляють загрозу для пацієнтів через наявність недостатньо вивчених компонентів комплексного лікарського засобу;

- призначені для парентерального введення.

Директивою передбачено, що лікарські препарати, які потенційно можуть бути включені до категорії безрецептурних препаратів, не повинні бути токсичними, генотоксичними, канцерогенними, не впливати на репродуктивну функцію, мати невисокий ступінь виникнення побічних реакцій типу А, дуже невисокий ступінь ризику виникнення побічних реакцій типу В, не взаємодіяти із широкоживаними лікарськими засобами [4, 6].

Слід зазначити, що комплексні гомеопатичні препарати, які інтенсивно впроваджуються у вітчизняну лікувальну практику, повністю відповідають усім переліченим вище вимогам, тому належать до групи безрецептурних препаратів і використовуються хворими, у більшості випадків, з метою самолікування та профілактики різноманітних захворювань [2-3].

У 2003 р. Кабінетом Міністрів України затверджена "Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 роки", яка передбачає комплекс заходів щодо підвищення якості, ефективності та безпечності фармакотерапії конкретного пацієнта через всебічне задоволення його потреб [4]. В основі раціонального використання комплексних гомеопатичних препаратів лежить освітня діяльність стосовно фахівців, пацієнтів та оточуючих осіб, яка успішно може реалізовуватися у системі гомеопатичної терапії через елементи фармацевтичної опіки.

Фармацевтична опіка – це комплексна програма співпраці провізора з лікарем протягом усього періоду фармакотерапії, від моменту відпуску лікарського засобу до повного закінчення його дії. Такий комплекс заходів пов'язаний з індивідуалізацією фармакотерапії і скерований на безпечне, раціональне та ефективне використання гомеопатичних препаратів [5].

Концепція фармацевтичної опіки хворих передбачає консультування фахівців з питань, по-

в'язаних з використанням комплексних гомеопатичних засобів, розробку основних напрямків подальшого розвитку медикаментозної допомоги населенню, аналіз використання комплексних гомеопатичних препаратів з метою усунення проблем нераціонального призначення лікарських засобів, сприяння плануванню та проведенню заходів щодо покращення використання лікарських препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На основі всебічного вивчення інформаційних матеріалів щодо раціонального використання гомеопатичних засобів нами опрацьована модель фармацевтичної опіки хворих, суть якої полягає у наданні інформації щодо раціонального вибору та призначення гомеопатичного препарату, правильного узгодження фізико-хімічних та фармакологічних властивостей засобу з індивідуальними особливостями організму та характером захворювання; рекомендацій щодо оптимального вибору дози (розведення) та лікарської форми; у роз'ясненні правил та особливостей вживання, зберігання гомеопатичних препаратів, а також у контролі рівня засвоєння хворими одержаної інформації.

Як свідчать статистичні дані та результати соціологічного опитування, пацієнти, які звертаються до аптек за гомеопатичними препаратами, недостатньо володіють інформацією про гомеопатичний метод лікування. Пацієнтів також цікавить інформація про можливість використання гомеопатичних препаратів для лікування хворих різних вікових категорій; час досягнення фармакотерапевтичного ефекту; імовірність виникнення побічних ефектів; можливі проблеми при застосуванні гомеопатичних препаратів (пропуск прийому, загострення симптомів захворювання та ін.); гомеопатичні препарати, їх склад, походження компонентів; спосіб вживання гомеопатичних препаратів; можливість поєднання з іншими лікарськими препаратами та харчовими продуктами; умови зберігання і терміни придатності гомеопатичних препаратів.

Слід зазначити, що фармацевтична опіка хворих є важливим елементом раціональної, ефективною та безпечною фармакотерапії як при безрецептурному відпуску комплексних гомеопатичних препаратів, так і при забезпеченні пацієнтів класичними однокомпонентними гомеопатичними засобами за рецептурними прописами.

Незважаючи на те, що після консультації із лікарем-гомеопатом пацієнт є достатньо проінформований про хід лікування, для забезпечення якості гомеопатичної терапії, уникнення

можливих помилок у процесі лікування, при відпуску рецептурних гомеопатичних препаратів дії провізора повинні бути спрямовані та доведення до відома хворого можливих проблем щодо застосування гомеопатичних препаратів, шляхи їх попередження або вирішення та контроль рівня засвоєння інформації.

Слід відзначити, що інформація, одержана пацієнтом у процесі здійснення фармацевтичної опіки, має пріоритетний характер. Від її повноти, достовірності та характеру доведення залежить ставлення пацієнта до фармакотерапії; ефективність, безпечність, якість та успіх фармакотерапії; раціональне використання гомеопатичних та інших лікарських засобів; ризик виникнення небажаних проявів фармакотерапії; досягнення стану комплаєнсу.

Необхідною умовою реалізації ефективної та максимально повної фармацевтичної опіки є наявність методичних та інформаційних ресурсів.

Література

1. Лопатинська О.І. Основні тенденції розвитку гомеопатичної фармації в Україні // Вісник фармації. – № 3. – 2005. – С. 32-36.
2. Лопатинська О.І. Сучасний стан та перспективи удосконалення технології, стандартизації та забезпечення населення гомеопатичним засобами: Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Львівський державний медичний університет ім. Д. Галицького. – Львів. – 2002. – 203 с. + дод.
3. Тихонов О.І., Осипенко С.Ю., Буднікова Т.Н. Гомеопатія як перспективний напрямок сучасної медицини та фармації // Клінічна фармація. – 1998.

Сучасне та адресне одержання та доведення інформації ефективно може вирішуватися шляхом різноманітних інформаційних ресурсів – друкованих видань, комп'ютерних технологій. Для розширення наукового інформаційного потенціалу гомеопатичної практики є можливість використання телекомунікативних ресурсів та систем. На сьогодні важливим джерелом інформації про можливість використання гомеопатичних препаратів стали фармакоепідеміологічні дослідження.

ВИСНОВКИ. Таким чином, враховуючи специфіку гомеопатичного методу лікування, фармацевтична опіка хворих є невід'ємною складовою частиною діяльності аптек, спеціалізованих лікувально-профілактичних закладів, фармацевтичних фірм та компаній, і суттєво впливає на ефективність лікування та профілактику багатьох захворювань за допомогою гомеопатичних препаратів.

– № 2. – С. 55-58.

4. Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М., Грем О.Ю. Участь клінічного провізора в організації та впровадженні раціонального фармацевтичного менеджменту у багатопрофільній лікарні: Методичні рекомендації – Київ, 2005. – 54 с.

5. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.В. Попов и др.; Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца, В.А. Усенко. – Харьков: Мегаполис, 2003. – 608 с.

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКИ БОЛЬНЫХ В ОБЕСПЕЧЕНИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

О.И. Лопатинская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: из-за разностороннего влияния на организм, высокую эффективность, отсутствие побочных и токсических эффектов, экономическую доступность гомеопатические препараты занимают значительное место в современной системе охраны здоровья как профилактические и лекарственные средства. Сегодня в условиях повышенных требований к современной фармакотерапии особенной актуальности приобретает внедрение элементов фармацевтической опеки больных, которые употребляют гомеопатические препараты.

Ключевые слова: фармацевтическая опека, гомеопатическая терапия.

ROLE OF PHARMACEUTICAL CARE OF PATIENTS IN PROVIDING RATIONAL HOMEOPATHIC THERAPY

O.I. Lopatynska

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: taking into account different action on the organism, high effectivity, absence of adverse and toxic reactions, economical accessibility, homeopathic preparations take an important place in modern system of public health as prophylactic and medical means. The using of pharmaceutical care elements is very important for optimal and rational pharmacotherapy with homeopathic preparations.

Key words: pharmaceutical care, homeopathic therapy.

УДК 616.1-084-085.359

НУТРИЦІОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

©К.І. Сметаніна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: стаття висвітлює основні аспекти використання біологічно активних добавок у профілактичній кардіології. Закцентовано увагу на негативних наслідках споживання конкретної групи препаратів. Показано роль фармацевта в даному профілактичному процесі.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, профілактика, біологічно активні добавки.

ВСТУП. Патологія серцево-судинної системи превалює в структурі загальної захворюваності населення нашої країни. Найчастіше серед серцево-судинної патології діагностується ішемічна хвороба серця – ІХС (більше 50% від усіх серцево-судинних захворювань) [8].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На даний момент в кардіологічній пратиці з метою профілактики та лікування серцево судинних захворювань застосовують нетрадиційні нутриціологічні підходи, тобто використання біологічноактивних добавок (БАД). Наявні дані [1, 8] про широке використання БАД при таких захворюваннях, як атеросклероз, ІХС, гіпертонічна хвороба тощо.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Переважають БАД з антиоксидантною активністю груп нутрицевтиків (вітамінно-мінеральні комплекси з аскорбіновою кислотою (вітаміном С), каротином (вітаміном А), токоферолом (вітаміном Е) та селеном, цинком, калієм, магнієм тощо; парафармацевтиків (БАД з рослинним компонентом) – з екстракційними формами, порошками і соками зі спаржі, астрагалу, капусти білокачанної, грибів рейши, лимоннику китайського, елеутерококу, зародків пшениці, смол мірра тощо; еубіотиків (пре- та пробіотиків, що покращують обмін речовин та стимулюють фізіологічні процеси в шлунково-кишковому тракті) [1, 2].

БАД займають близько 20% усього асортименту ЛЗ аптеки [3]. Переважна більшість їх використовується хворими з метою самолікування. Це недопустимо, оскільки біологічно активні добавки при їх видимій простоті, доступності у нечітко вибраних дозах, невірному режимі споживання можуть завдати шкоди організму і спричинити розвиток негативних реакцій на введення конкретного ЛЗ. Наприклад, при частому або надлишковому споживанні БАД з харчовими волокнами (полісахаридами, що не засвоюються

організмом), за рахунок адсорбції ферментів і вітамінів, які відповідають за засвоєння основних харчових речовин (білків, жирів, вуглеводів), може відбуватися розлад цього процесу [4]. Окрім того, БАД з вмістом пшеничних висівок можуть вибірково знижувати вміст в крові іонів цинку, з гуаровою камідю – міді і заліза, з целюлозою – кальцію. Добавки з вмістом ефедрину можуть викликати смертельні порушення роботи серця [5]. Частим ускладненням від споживання БАД є розвиток диспепсичних явищ та алергічних реакцій, що обумовлені підвищеною чутливістю організму на конкретний препарат. Небажана дія БАД безпосередньо може бути пов'язана із передозуванням, коли вміст діючих речовин в крові перевищує порогову концентрацію. При гіпервітамінозі вітаміну А розвиваються нападоподібні головні болі, втрата апетиту, похудання, випадання волосся, біль у кістках та м'язах, кровотечі, дерматологічні проблеми; при передозуванні вітаміну Е можливий розвиток гіпертонічних кризів; передозуванні вітаміну К – знижується згортання крові; зловживання вітаміном С може призвести до зниження капілярної міцності і порушення діяльності серця [4]. Не всі добавки з антиоксидантами, що спрямовані на попередження інфаркту міокарда, є абсолютно безпечними. Доведено, що добавки з бета-каротином не лише не позбавляють від ІМ, але й сприяють його розвитку [1].

Враховуючи той факт, що асортимент БАД щороку поновлюється, а самі вони є складовою аптечного асортименту або маркетингової дистрибуції (що неприпустимо), і на сьогодні характеризуються невизначеністю статусу, більшість з них не проходять стадії клінічної апробації (особливо вітчизняного виробництва), обмеженою та неповною інформацією щодо основних суб'єктів ринку даної продукції, все це вимагає

від провізора не лише належного рівня підготовки, але і постійного вдосконалення своїх знань шляхом підвищення рівня інформаційної освіченості щодо такого специфічного продукту. Постійні зміни в законодавстві і непрозорість ринку справляють негативний вплив не тільки на споживачів цієї продукції, які ризикують придбати неякісну або фальсифіковану продукцію, а і на сумлінних виробників БАД. Незважаючи на кілька прийнятих в Україні нормативно-правових актів, серед яких акти "Про затвердження Порядку проведення державної реєстрації спеціальних харчових продуктів і висновків державної санітарно-епідеміологічної експертизи на продовольчу продукцію" і "Про затвердження Порядку проведення експертизи щодо віднесення харчових продуктів до категорії спеціальних та експертизи спеціальних харчових продуктів для потреб державної реєстрації (перереєстрації)" [6, 8], регулювання і контроль за обігом БАД залишаються ще на відносно низькому рівні.

Тому використання БАД на сучасному етапі в кардіопрактиці можливе лише як засобів профілактики певних захворювань, а не лікування. Весь процес фармакотерапевтичного використання біологічно активних добавок має відбуватися з суворим дотриманням норм фармацевтичної опіки, яку можна розглядати як комплекс заходів, спрямованих на покращання рівня фармацевтичного обслуговування хворих, інформаційної забезпеченості населення про конкретні препарати, що досягається збільшенням тісного зв'язку лікар (фітотерапевт, нутриціолог) – пацієнт–провізор з покладанням на останнього у цій ланці суттєвих обов'язків [7].

У цьому аспекті провізор повинен: вміти визначати тип захворювання, розпізнавати його серед інших форм; враховуючи індивідуальні особливості хворого, підбирати оптимальну ЛФ з рослинним або іншим компонентом, дозу, режим прийому; визначати особливості взаємодії конкретного біологічно активного комплексу з іншими ЛЗ, їжею, алкоголем та нікотинном; надавати консультативну допомогу хворому при виборі БАД, про можливий негативний вплив його на функції органів і систем; турбуватися про стан здоров'я хворого, активно співпрацювати з ліка-

рем; вміти знайти заміну засобу вибору іншою ЛФ; надавати хворому необхідну довідкову інформацію про конкретний препарат; проводити фармакоекономічний аналіз очікуваної терапії.

Лише в такому випадку можливе проведення якісної профілактичної допомоги з застосуванням БАД на всіх рівнях фармакотерапевтичного процесу – від призначення препарату лікарем до відпуску його з аптеки провізором.

ВИСНОВКИ. На даний момент, коли відбувається активне залучення до процесів фармакотерапії, обґрунтованих відповідними стандартами лікування, неофіційних (нетрадиційних) методів лікування, зокрема і за допомогою біологічно активних добавок, актуально звучить питання фармацевтичної опіки при лікуванні тої чи іншої патології. Сучасний ринок БАД характеризується недосконалістю нормативно-правової бази, технічної документації, невідповідністю європейським умовам сертифікації, стандартизації тощо. В нашій країні досі немає чіткого визначення природи і властивостей БАД (недосконалість законодавчої дефініції БАД, відсутність законодавчого визначення лікарських домішок до харчових продуктів як виду лікарських засобів, різні дані про властивості БАД у різних нормативно-правових актах); законодавчо не визначені види інгредієнтів (вітаміни, мінеральні речовини, рослинні композиції тощо) та форми виготовлення (капсули, таблетки, гранули, розчини та ін.) БАД; недостатньо чітко сформульовані умови включення компонентів до складу БАД та не зазначені максимально допустимі безпечні дози; недосконалі механізми підтвердження ефективності БАД; нечітко визначені суб'єкти та методи реалізації БАД; не налагоджена система інформування споживачів про властивості і можливості БАД. Водночас сучасна наукова фармація характеризується гострою, складною та суперечливою проблематикою – встановленням межі між біологічно активними добавками та лікарськими засобами. Тому в даному ракурсі використання БАД в клінічній практиці можливе лише як засобів профілактичної допомоги, в тому числі і при лікуванні серцево-судинних захворювань.

Література

1. Вахтерова Т.В., Сбоева С.Г., Давыдова О.Н., Бардин-Денисов И.Н. Исследование БАД с антиоксидантной активностью // Фармація. – 2005. – № 2. – С. 46-48.
2. ВОЗ определила свою принципиальную позицию по отношению к фитотерапии // Провізор. – 2004. –

№ 7. – С. 35.

3. Мнушко З.М. Сотнікова Н.В. Пріоритети регулювання національного ринку біологічно активних добавок // Фарм. журнал. – 2005. – № 6. – С. 21-25.

4. Омаров Ш. Осторожно: биологически активные добавки! <http://www.antibad.nm.ru/v10.html>

5. Терещенко Н.М. Зворотний бік біологічно активних добавок. – Черкаси: Брама, 2004. – 40 с.

6. Трахтенберг І., Гуліч М. Проблема біологічно активних добавок: поняття, термінологія, аспекти дискусії // Вісн. фармакол. та фармації. – 2001. – № 9.

– С. 26-29.

7. Фармацевтическая опека – важнейший аспект клинической фармации / И.Зупанец, В.Черных, С.Попов и др. // Провизор. – 2000. – № 11. – С. 6-7.

8. www.likar.info

НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.И. Сметанина

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: статья освещает основные аспекты использования биологически активных добавок в профилактической кардиологии. Сделан акцент на нежелательных последствиях использования конкретной группы препаратов. Показана роль фармацевта в данном профилактическом процессе.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, биологически активные добавки.

THE NUTRICOLOGICAL APPROACH TO CARRYING OUT PROPHYLACTICS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

K.I. Smetanina

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: the article presents contemporary principles of usage of biologically active additions in prophylactic cardiology. The negative effects of usage this grup of are accented. The role of pharmacist in this prophylactics procces is shown.

Key words: cardiovascular diseases, prophylactic, biologically active additions.

УДК 615.322.582.893.6

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОСЛИН РОДИНИ АРІАСЕАЕ

©А.С. Гоцуля, В.С. Доля, В.І. Мозуль

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено вивчення біологічно активних речовин в надземних частинах представників родини селерові (*Arium graveolens* L., *Vupleorum rotundifolium* L., *Foeniculum vulgare* Mill.). Встановлено кількісний вміст ефірної олії рослин родини селерові. Методом газорідинної хроматографії в ефірних оліях цих рослин ідентифіковано від 11 до 19 компонентів. Основними з яких є: мірцен, лімонен та терпінеол. У складі ліпідів тригліцеридів виявлено 11-13 жирних кислот. Серед них головними є: олеїнова, міристинова, петрозелинова та ейкозанова кислоти. Проведено фармакологічне дослідження ефірної олії на антимікробну активність.

Ключові слова: жирні кислоти, ефірна олія, газорідинна хроматографія.

ВСТУП. Родина Аріасеае нараховує 235 родів, приблизно 3000 видів, які поширені на всій земній кулі, але, головним чином, в північній помірній зоні [3].

Рослини роду *Arium* L., *Foeniculum* Mill. і *Vupleorum* L. широко застосовуються в медичній практиці як антисептичні, протизапальні, рано-загоювальні, сечогінні, жовчогінні, відхаркувальні, спазмолітичні та гіпотензивні засоби [2, 4, 5]. Така різностороння дія обумовлена наявністю в сировині цих рослин різних груп біологічно активних речовин.

Жирні та ефірні олії, що входять до складу плодів рослин родини селерові, виявляють антиаритмічну, антисклеротичну, імуностимулювальну та протизапальну дії, беруть участь у функціонуванні клітинних мембран, мають судинорозширювальну та антикоагулянтну дії [2, 4, 5].

Проте склад жирної та ефірної олій рослин цієї родини до теперішнього часу вивчено недостатньо, тому пошук рослинних джерел для їх отримання є актуальним.

Метою наших досліджень було вивчення якісного складу та кількісного вмісту жирної та ефірної олій рослин родини селерові. Для фітохімічного дослідження використовували надземні органи видів родів *Arium* L., *Vupleorum* L., *Foeniculum* Mill.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами дослідження слугували плоди селери листової, ласкавцю круглолистого та фенхелю звичайного. Жирну олію екстрагували з подрібненого насіння петролейним ефіром в апараті Сокслета [1]. Для визначення фізико-хімічних констант використовували загальноприйняті методи [1].

Фракції жирних кислот розділяли методом

газорідинної хроматографії на хроматографі "Цвет-5" з полум'янно-іонізаційним детектором ДІП-1. Умови хроматографування: твердий носій – Chromaton N-AW; рідинна фаза – поліетиленглікольсукцинат (10 %), газ-носіє – аргон (швидкість потоку 60 мл/хв), температура термостату – 195 °С, температура випарювача – 300 °С, довжина колонок – 200 см, діаметр колонок – 0,4 см. Об'єм введеної проби – 0,02 – 0,1 мкл. Для підтримання полум'я в детектор подавали водень (2 л /год) і повітря (20 л /год). Жирні кислоти ідентифікували порівнянням часу їх утримання на хроматограмі з часом утримання відомих зразків методом внутрішньої нормалізації [6].

Ефірну олію з плодів фенхелю звичайного, селери листової та ласкавцю круглолистого отримували методом гідродистиляції з наступним визначенням її якісного складу. Компонентний склад ефірної олії визначали на хроматографі "Сром – 5" з полум'янно-іонізаційним детектором.

Для дослідження антимікробної активності ефірних олій використовували диско-дифузний метод з індикаторними тест-штамами наступних мікроорганізмів: *Echerichia coli* 675, *Staphilococcus aureus* 209 p, *Bacillus anthracoides* 1312, *Proteus vulgaris* 216 III, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, а також дріжджоподібні гриби *Candida albicans*.

Бактерії культивувались у бульйоні Хоттінгера (рН 7,2-7,4). В досліді використовували добові культури мікроорганізмів.

На поверхню щільного поживного середовища (м'ясо-пептонний агар) наносили культуру мікроорганізмів в концентрації $5 \cdot 10^7$. Стерильні

диски фільтрувального паперу діаметром 6 мм, змочені розчином ефірних олій, за допомогою пінцету накладали на поверхню зараженого поживного середовища й поміщали для інкубування в термостат на 18-20 годин при температурі 37 °С.

Оцінку результатів дослідження проводили вимірюванням зон затримки росту мікроорганізмів навколо диска, включаючи діаметр самих дисків.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В результаті проведених досліджень в ефірній олії фенхелю виявлено 24 компоненти, 19 з яких ідентифіковано. Головними є: транс-анетол ($51,57 \pm 0,01\%$), метилхавікол ($10,64 \pm 0,01\%$), α -пінен ($9,50 \pm 0,10\%$). На хроматограмах ефірної олії селери листової було зареєстровано 35 компонентів. Основними з яких є: мірцен ($37,81 \pm 0,14\%$),

лімонен ($18,85 \pm 0,09\%$), терпінеол ($10,12 \pm 0,07\%$), цис-оцимен ($7,18 \pm 0,01\%$). Основними компонентами ефірної олії ласкавцю круглолистого є: лімонен, мірцен, γ -терпінен.

Результати якісного вмісту вищих жирних кислот представлені в таблиці 1.

У складі жирної олії фенхелю звичайного ідентифіковано 13 компонентів. Найбільше містилося петрозелинової ($58,25 \pm 0,03\%$), та лінолевої ($22,48 \pm 0,02\%$) кислот. Основними компонентами жирної олії селери запашної є петрозелинова ($51,7 \pm 0,04\%$), міристинова ($18,93 \pm 0,12\%$) та ліолева ($7,68 \pm 0,02\%$) кислоти. До складу ліпідних тригліцеридів ласкавцю круглолистого найбільше входить петрозелинової кислоти ($70,25 \pm 0,03\%$).

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що ефірні олії фенхелю звичайного, селе-

Таблиця 1. Жирно-кислотний склад та кількісний вміст жирних кислот рослин родини *Ariaceae* Lindl. (% від загального вмісту кислот)

№ п/п	Кислоти	Селера листова	Ласкавець круглолистий	Фенхель звичайний
1	Капринова	-	-	$0,24 \pm 0,01$
2	Лауринова	$1,23 \pm 0,01$	-	-
3	Міристинова	$18,93 \pm 0,12$	-	-
4	Пентадеканова	-	-	$0,05 \pm 0,01$
5	Пальмітинова	$2,94 \pm 0,02$	$5,12 \pm 0,02$	$5,12 \pm 0,02$
6	Пальмітоолеїнова	$2,31 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,01$
7	Стеаринова	$0,11 \pm 0,01$	$1,35 \pm 0,01$	$1,31 \pm 0,01$
8	Олеїнова	$7,56 \pm 0,09$	-	$6,50 \pm 0,03$
9	Ліолева	$7,68 \pm 0,02$	$23,16 \pm 0,02$	$22,48 \pm 0,02$
10	Ейкозанова	$4,12 \pm 0,09$	-	$3,01 \pm 0,02$
11	Ейкозадієнова	$0,61 \pm 0,01$	-	$2,02 \pm 0,02$
12	Ерукова	$0,54 \pm 0,01$	-	-
13	Ліноленова	$1,98 \pm 0,08$	-	$0,38 \pm 0,08$
14	Маргарінова	-	-	$0,12 \pm 0,01$
15	Бегенова	$0,29 \pm 0,01$	-	$0,12 \pm 0,01$
16	Петрозелинова	$51,7 \pm 0,04$	$70,25 \pm 0,03$	$58,25 \pm 0,03$

ри листової та ласкавцю круглолистого мають антимікробну активність. Найбільш широкий спектр дій виявлено в ефірній олії фенхелю звичайного. До нього чутливі всі індикаторні культури тест-мікроорганізмів (діаметр зони затримки росту 26-30 мм).

ВИСНОВКИ. 1. Методом газорідинної хроматографії в ефірній олії фенхелю звичайного ідентифіковано 19 компонентів; найбільше міститься транс-анетолу ($51,57 \pm 0,01\%$) і метилхавіколу ($10,64 \pm 0,01\%$). В ефірній олії селери листової знайдено 35 компонентів, головні з яких: мірцен

($37,87 \pm 0,14\%$), лімонен ($18,85 \pm 0,09\%$), терпінеол ($10,12 \pm 0,07\%$).

2. Основними компонентами жирної олії фенхелю є: петрозелинова ($58,25 \pm 0,03\%$) і ліолева ($22,48 \pm 0,02\%$) кислоти; селери листової – петрозелинова ($51,7 \pm 0,04\%$) і міристинова ($18,93 \pm 0,12\%$) кислоти; ласкавцю круглолистого – петрозелинова ($70,25 \pm 0,03\%$) і ліолева ($23,16 \pm 0,02\%$) кислоти.

3. Встановлено антимікробну активність ефірної олії фенхелю звичайного, селери листової та ласкавцю круглолистого.

Література

1. Алимова Е. К., Аствацатурьян Г. Исследование жирных кислот и липидов методом хроматографии. – М.: Медицина, 1967. – 243 с.
2. Иорданов Д., Николов П., Бойчинов А. Фитотерапия. Лечение лекарственными травами. – София: Медицина и физкультура, 1968. – 504 с.
3. Определитель высших растений Украины / Доброчаева Д. Н., Котов М. И., Прокудин Ю. Н. – Киев: Наук. думка, 1987. – 547 с.
4. Павлов М. Энциклопедия лекарственных растений. – М.: Мир, 1998. – 467 с.
5. Соколов С. Я., Замотаев И. К. Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия. – Х.: Основа, 1993. – С. 395 – 396.
6. Столяров Б.В., Савинов И.М. Руководство к практическим занятиям по газовой хроматографии. Л.: Наука, 1973. – 283 с.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА АРИАСЕАЕ

А.С. Гоцуля, В. С. Доля, В.И. Мозуль

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведено изучение биологически активных веществ надземных органов представителей семейства сельдерейных (*Apium graveolens* L., *Bupleorum rotundifolium* L., *Foeniculum vulgare* Mill.). Установлено количественное содержание эфирного масла растений семейства сельдерейные. Методом газожидкостной хроматографии в эфирных маслах этих растений идентифицировано от 11 до 19 компонентов. Основными из которых есть: мирцен, лимонен, терпинеол. В составе липидных триглицеридов обнаружено 11-13 жирных кислот. Среди них главными являются: олеиновая, миристиновая, петрозелиновая и ейкозановая кислоты. Проведено фармакологическое исследование эфирного масла на антимикробную активность.

Ключевые слова: жирные кислоты, эфирное масло, газожидкостная хроматография.

PHARMACOGNOSTICAL AND MICROBIOLOGICAL INVESTIGATION OF THE FAMILY APIACEAE PLANTS

A.S. Hotsulya, V.S. Dolya, V.I. Mozul

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: the biologically active substances in the aboveground organs of the representatives of Apiaceae family (*Apium graveolens* L., *Bupleorum rotundifolium* L., *Foeniculum vulgare* Mill.) have been studied. Quantitative content of ether oil in plants of Apiaceae family has been determined. From 11 to 19 components in ether oils of these plants have been identified by means of gas-liquid chromatography method. Myrcen, limonene, terpineol are main components of ether oils. The lipid triglycerides contain 11-13 fatty acids. The major components are oleinolic, myristic, petroselinic and eicosanic acids. The pharmacological investigation of antimicrobial activity of ether oil has been carried.

Key words: ether oil, fatty acids, gas-liquid chromatography.

УДК 615.322:582.998.2:581.192:577.161.5]:543.42.062

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ К У ТРАВІ ВИДІВ РОДУ *ACHILLEA L.*

©Г.П. Смойловська, О.В. Мазулін

Запорізький державний медичний університет

Резюме: метою дослідження є вивчення вмісту вітаміну К у траві деревію щетинистого (*Achillea setacea* Waldst. et Kit) та деревію майже звичайного (*Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka). Кількісний вміст вітаміну визначали спектрофотометричним методом. Накопичення вітаміну К під час цвітіння у траві деревію майже звичайного складає до $(4,30 \pm 0,070) \%$, у траві деревію щетинистого – до $(3,58 \pm 0,065) \%$.

Ключові слова: деревій майже звичайний, деревій щетинистий, вітамін К, спектрофотометричні дослідження.

ВСТУП. Деревій споконвіку застосовувався в медичній практиці для лікування шлунково-кишкових, маткових, гемороїдальних, легеневих кровотеч. У сучасній медицині він використовується у формі настою, рідкого екстракту та в комплексних препаратах (збір шлунковий, чай протигемороїдальний, Ротокан та ін.). У гомеопатії деревій рекомендують при головному болю з носовою кровотечею; кровотечах з носа і горла на ґрунті застійних явищ, пов'язаних з розладом серцевої діяльності; варикозному розширенні вен; варикозних виразках, що кровоточать, та ін. [4, 5].

З лікарських рослин, які мають кровоспинні властивості, найбільш часто застосовуються кропива дводомна, грицики звичайні, кукурудзяні приймочки. Менше вивчено накопичення вітаміну К у різних видах роду *Achillea L.*, які ростуть на території України.

Кровоспинна активність роду деревій, насамперед, пов'язана з вмістом в ньому вітаміну К (2-метил-3-феніл-1, 4-нафтохінон). Стрімкий розвиток хімії сприяв створенню синтетичних препаратів, похідних нафтохінону. Проте останнім часом збільшується номенклатура лікарських засобів антигемороїдальної дії рослинного походження, до складу яких входить комплекс біологічно активних речовин, які проявляють різноманітну дію на клітинному рівні [1, 3, 6].

Мета нашої роботи: вивчення накопичення вітаміну К у траві деревію щетинистого (*Achillea setacea* Waldst. et Kit) та деревію майже звичайного (*Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В якості досліджуваної сировини використовували траву деревію щетинистого (*Achillea setacea* Waldst. et Kit) і деревію майже звичайного (*Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka) (верхівки рослин до 15 см), зібрану

у 2004 р. під час масового цвітіння на території Запорізької області. Сушіння проводилось повітряно-тіньовим способом в провітрюваних приміщеннях при температурі 35-40 °С.

Точну наважку висушеної і подрібненої рослини сировини (0,5 г) переносили до колби місткістю 100 мл. Для проведення екстрагування додавали 25 мл 70 % етилового спирту, нагрівали на водяній бані до 80-90 °С. Витяг з даної лікарської рослинної сировини проводили тричі, використовуючи свіжі порції екстрагенту. Витяжки фільтрували в колбу на 100 мл, уникаючи попадання сировини на фільтр, промивали 10 мл етилового спирту, нагрітого до 80°C. Після цього додавали 4 мл 10% розчинів ацетату свинцю, нагріваючи на водяній бані до коагуляції осаду, охолоджували і фільтрували в мірну колбу місткістю 100 мл, доводили етиловим спиртом до мітки.

Підтвердження присутності вітаміну К у сировині проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках сілуфол-254 у системі розчинників циклогексан : ефір (8:2). Для цього отриманий розчин наносили мікропіпеткою на лінію старту на відстані 15 мм між пробами. Як зразок застосовували вікасол. Після проходження рухомою фазою 15 см, хроматографічні пластинки сушили та проявляли 5% розчином фосфорно-молібденової кислоти. Ідентифікацію проводили візуально, порівнюючи одержані плями розчину та стандартного зразка [2].

Для кількісного визначення вітаміну К 5 мл одержаного екстракту переносили в мірну колбу на 50 мл і доводили до мітки 70 % етиловим спиртом. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі Specord UV-VIS при довжині хвилі 265 нм.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Визначення кількісного вмісту вітаміну К проводили в перера-

хунку на питомий показник поглинання, значення якого за Міжнародною фармакопеєю – 420. Результати дослідження представлені в таблиці 1.

Одержані дані показують, що найбільший вміст вітаміну К у період цвітіння у траві деревію майже звичайного складає до $(4,30 \pm 0,070)$ %, а в траві

деревію щетинистого – до $(3,58 \pm 0,065)$ %.

Метрологічні характеристики методики наведені в таблиці 2.

Дані таблиці свідчать, що відносна помилка одиничного визначення вітаміну К не перевищує $\pm 2,5$ %.

Таблиця 1. Кількісний вміст вітаміну К у траві деревію майже звичайного (*Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka) та деревію щетинистого (*Achillea setacea* Waldst. et Kit), $n = 6$

№ з/п	Вид, що вивчається, місце та термін збору	Кількісний вміст вітаміну К, % + $E_{0,95}$
1.	Деревій майже звичайний (<i>Achillea submillefolium</i> Klok. et Krytzka) р. Запоріжжя, о. Хортиця, серпень 2004 р.	$4,30 \pm 0,070$
2.	Деревій майже звичайний (<i>Achillea submillefolium</i> Klok. et Krytzka) Запорізький район, с. Плавні, липень 2004 р.	$4,15 \pm 0,056$
3.	Деревій щетинистий (<i>Achillea setacea</i> Waldst. et Kit) Запорізький район, с. Бабурка, липень 2004 р.	$3,11 \pm 0,073$
4.	Деревій щетинистий (<i>Achillea setacea</i> Waldst. et Kit) Запорізький район, с. Великий Луг, липень 2004 р.	$3,58 \pm 0,065$
5.	Деревій щетинистий (<i>Achillea setacea</i> Waldst. et Kit) р. Запоріжжя, балка Червона, червень 2004 р.	$3,32 \pm 0,081$

Таблиця 2. Метрологічні характеристики спектрофотометричного методу визначення вітаміну К в лікарській рослинній сировині деревію, $n = 6$

Вид сировини	\bar{x}	$S_{\bar{x}}$	$E_{0,95}$	$A_{\text{відн}}$
Деревій майже звичайний	4,30	0,0418	0,070	$\pm 2,5$ %
Деревій щетинистий	3,58	0,0320	0,065	$\pm 2,3$ %

ВИСНОВКИ 1. Запропоновано спектрофотометричний метод кількісного визначення вітаміну К в траві лікарської рослинної сировини видів роду *Achillea* L. 2. Накопичення вітаміну К під час цвітіння в траві деревію майже звичайного скла-

ло до $(4,30 \pm 0,070)$ %, в траві деревію щетинистого – до $(3,58 \pm 0,065)$ %. 3. Відносна помилка одиничного визначення не перевищувала $\pm 2,5$ % для деревію майже звичайного та $\pm 2,3$ % для деревію щетинистого.

Література

1. Брутко Л.И., Даргаева Т.Д., Николаева Т.П. Количественный анализ лекарственных препаратов растительного происхождения. – Улан-Уде, 1985. – 148 с.
2. Державна фармакопея України. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 41-44.
3. Кавтарадзе Н.В., Алания М.Д. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения витамина К₁ в листьях *Urtica dioica* L. // Растительные ресурсы. – 2002. – № 4. – С. 118 – 120.
4. Куцук Р.В., Зузук Б.М. Тысячелистник обыкновенный

Achillea millefolium L. (аналитический обзор) // Провизор. – 2002. – № 14. – С. 28 – 33.

5. Лякина М.Н. Изучение состава суммы терпеноидов настоек гомеопатических милефолиум, полученных из свежего и высушенного сырья // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – № 8. – С. 37 – 39.

6. Мазулин О.В., Калашина Н.О. Стандартизація лікарської сировини рослин роду деревій за вмістом вітаміну К // Фармац. журн. – 1997. – № 5. – С. 69 – 72.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНА К В ТРАВЕ ВИДОВ РОДА ACHILLEA L.

Г.П. Смойловская, А.В. Мазулин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: целью нашего исследования является изучение накопления витамина К в траве тысячелистника щетинистого (*Achillea setacea* Waldst. et Kit) и тысячелистника субобыкновенного (*Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka).

Количественное содержание витамина К определяли спектрофотометрическим методом. Накопление витамина К во время цветения в траве тысячелистника субобыкновенного составляет до $4,30 \pm 0,070$ %, в траве тысячелистника щетинистого – до $3,58 \pm 0,065$ %.

Ключевые слова: тысячелистник субобыкновенный, тысячелистник щетинистый, витамин К, спектрометрический анализ.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF VITAMIN K IN THE HERB OF ACHILLEA L. SPECIES

H.P. Smoylovska, O.V. Mazulin

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: the aim of our research is the study vitamin K contents in the herb of *Achillea setacea* Waldst. et Kit. and *Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka. The quantitative contents of vitamin K was determined by means of spectrophotometric method. The accumulation of vitamin K during blooming in the herb of *Achillea submillefolium* is to $4,30 \pm 0,070$ % and in the herb of *Achillea setacea* – to $3,58 \pm 0,065$ %.

Key words: *Achillea submillefolium*, *Achillea setacea*, vitamin K, spectrophotometric researches.

УДК 615.45.032.671

ОСОБЛИВОСТІ ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ СЕЧОСТАТЕВИХ ОРГАНІВ

©В.О. Головкін, В.В. Головкін, А.В. Головкін

Запорізький державний медичний університет

Резюме: вагінальні лікарські засоби забезпечують безпосередній вплив препаратів на вогнище запального процесу і є невід'ємною частиною комплексної терапії інфекційних урогенітальних захворювань. Пошук високоефективних лікарських препаратів і вибір фармацевтичних (змінних) факторів з урахуванням особливостей динамічної екосистеми урогеніталії є основним напрямком досліджень при створенні вагінальних лікарських форм.

Ключові слова: вагінальні лікарські засоби, зональні ураження, сечостатеві органи.

ВСТУП. Фармакотерапія запальних захворювань сечостатевих органів базується на цілеспрямованому, патогенетично і етіотропно обґрунтованому призначенні лікарських препаратів [1, 3, 24]. Вагінальні лікарські засоби (Vaginalia) залишаються найважливішою складовою частиною комплексної терапії вульвітів, вестибулітів, кольпітів, цервіцитів, уретритів та інших запальних уражень сечостатевих органів.

Інтравагінальне введення лікарських препаратів забезпечує їх безпосередню дію на вогнище запального процесу, сприяє значному зниженню частоти небажаних побічних ефектів. Висока проникність активних речовин до важкодоступних вивідних проток залоз, а також крипт, лакун з запальними явищами разом з простотою введення без медичного персоналу свідчать про переваги вагінальних аплікацій у формі супозиторіїв, кремів, гелів тощо [3, 13, 14].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Основними напрямками досліджень для створення вагінальних лікарських засобів є пошук високоефективних лікарських препаратів і вибір фармацевтичних факторів з урахуванням морфолого-фізіологічних особливостей сечостатевих органів і їх динамічної екосистеми [5, 6, 25].

Серед лікарських препаратів для вагінальних засобів найчастіше застосовують похідні азолів – метронідазол, тинідазол, клотримазол, кетоназол та інші. Відзначається, що порівняно з відомими антибіотиками (ністатин, амфотерицин, натаміцин тощо), такі препарати забезпечують надійніше та безпечніше лікування жінок з запальними ураженнями, викликаними грибовою, протозойною та іншими інфекціями [11, 22, 23].

При змішаних інфекційних ураженнях сечостатевих органів застосовують поєднання в одній

вагінальній лікарській формі препаратів, похідних імідазолу з антибіотиками (гентаміцину сульфат, натаміцин, амфотерицин тощо) [1, 14, 24]. Алкільні та арильні похідні бензохінону, різні органічні кислоти, деякі поверхнево-активні речовини вводять до складу вагінальних засобів не лише із-за сперматоцидної, але й властивої їм протимікробної дії [3, 4, 23].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У зв'язку із зростанням захворювань, які передаються статевим шляхом (гонорея, сифіліс, трихомоніаз та інші), виникає потреба пошуку препаратів з широким спектром протимікробної активності, які водночас не викликають значних порушень природного мікробіоценозу сечостатевих органів.

Особливого значення надається антисептичним речовинам, які містять гуанідинові угруповання [4, 12]. В Україні інтенсивно розробляється новий клас полімерних алкільно- і оксиалкільно-гуанідинових сполук, які проявляють широкий спектр протимікробної активності [4, 18]. Одна з цих сполук – полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМФ) містить у структурі повторювані ланцюги гуанідинових угруповань, які сприяють адсорбції на фосфоліпідних фрагментах клітинної мембрани мікроорганізму, блокують дію ферментів і викликають загибель мікроорганізму. Перспективність використання ПГМФ як бактерицидної речовини зумовлена також здатністю утворювати після нанесення його розчинів на поверхню шкіри чи слизової оболонки стійку полімерну плівку. Речовина належить до IV класу практично не токсичних сполук і застосовується для дезінфекції та передстерилізаційного очищення інструментів у медичних закладах (ТУ-У 25274537.003-98). На кафедрі технології ліків

ЗДМУ розробляються м'які лікарські форми з ПГМФ для зовнішнього застосування [16, 21].

Серед природних засобів, перспективних для включення до вагінальних лікарських форм, вирізняються ефірні олії. Більшість відомих ефірних олій проявляють антисептичну, дезінфікуючу, а також спазмолітичну, протизапальну, регенеруючу дію. Антисептична активність ефірних олій поширюється на грампозитивні і грамнегативні бактерії, різні види грибів, простіших і вірусів. Причому "агресивність" ефірних олій відносно патогенних мікроорганізмів поєднується з практично повною нешкідливістю для людини [13, 19]. Якщо при тривалому застосуванні антибіотиків і деяких синтетичних антисептиків формується резистентність до них мікроорганізмів, то ці небажані прояви повністю відсутні при застосуванні ефірних олій [9, 13]. Механізм антисептичної дії більшості ефірних олій полягає у руйнуванні периферичної цитоплазматичної мембрани мікроорганізму, що призводить до зменшення виділення енергетичних ресурсів, необхідних для життєдіяльності мікробної клітини і загибель останньої. Таким чином, ефірні олії запобігають утворенню мікроорганізмами власних механізмів захисту та адаптації до агресивного агента. Природні ефірні олії не викликають змін у генетичному апараті клітини, тобто не проявляють мутагенних властивостей.

Особливого значення надається ефірним оліям у вагінальних засобах для комплексної терапії запальних захворювань сечостатевого органу дітей і підлітків [7, 8]. На основі відомих і апробованих у ароматерапії ефірних олій та фітопрепаратів нами опрацьована рецептура і технологія вагінальних супозиторіїв, гелів, кремів, паличок для екстемпорального виготовлення в умовах аптечного виробництва [7, 8, 9].

Для проявлення фармакологічної активності активніюча речовина повинна спочатку вивільнитись з вагінального засобу та вступити у взаємодію з клітинною мембраною та іншими органідами патогенного мікроорганізму. Суттєвий вплив на ці процеси мають фармацевтичні фактори – природа основи-носія та інших допоміжних речовин (ПАР, консервантів, загущувачів тощо), вид вагінальної аплікації (вагінальні супозиторії, таблетки, капсули, мазі тощо) та способи виготовлення лікарської форми (пресування, виливання, диспергування тощо). Науково обґрунтований вибір факторів з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей сечостатевого органу, їх динамічного біоценозу, а також особливостей па-

тогенезу захворювань сприяють ефективності створюваних вагінальних лікарських засобів.

Основи-носії становлять основну масу більшості м'яких вагінальних лікарських форм (супозиторіїв, гелів, мазей тощо). Вони тісно контактують як з активніючим препаратом, так і з слизовою оболонкою сечостатевого органу. Хімічна індиферентність, стабільність до зміни рН середовища, відсутність подразнюючої та сенсибілізуючої активності, зрештою, економічна доступність і нескладність технологічної переробки зумовлюють доцільність вибору основи для вагінальних засобів [5, 10]. Серед ліофільних основ гідрогенізовані рослинні олії з додатками неіоногенних ПАР відзначаються добрими емульгуючими властивостями, здатністю рівномірно розподілятися при температурі тіла на шкірі та слизовій оболонці зовнішніх геніталій. Однак такі основи погано змішуються з вагінальними чи уретральними виділеннями, які супроводжують ряд запальних інфекційних уражень сечостатевого органу.

Желатин-гліцеринові і колагенові основи забезпечують підсушуючу дію при значних вагінальних виділеннях і описані в багатьох фармакопеях країн. Однак при виготовленні вагінальних засобів на цих основах необхідне додаткове введення консервантів. Поліетиленоксидні основи, завдяки бактеріостатичним властивостям, не потребують введення таких додатків, відзначаються хімічною індиферентністю, пролонгуванням дії багатьох речовин у вагінальних лікарських формах. До недоліків відносять тимчасове зневоднення поверхні слизових оболонок у процесі розчинення супозиторіїв на цих основах, що може викликати дискомфорт у пацієнта, який однак швидко минає. Для уникнення цього недоліку у складі гідрофільних основ для вагінальних супозиторіїв рекомендують використовувати проксанол-268 замість ПЕО-1500 [17]. Проксанол-268 відноситься до практично нетоксичних полімерних сполук (ЛД₅₀ для білих щурів 6100 мг/кг), використовується також як стабілізатор у деяких інфузійних розчинах, відома його здатність покращувати мікроциркуляцію у тканинах, взаємодіяти з гідрофобними ділянками клітинних мембран. Пропіленгліколь, який входить до складу основ з проксанолом-268, забезпечує помірну penetрацію включених лікарських речовин, завдяки чому може підвищуватись ефективність вагінальних засобів на таких основах.

Гідрофільно-ліпофільні основи-носії містять у своєму складі у різних співвідношеннях желатин, колаген, гліцерин, пропіленгліколь, проксанол-268

та ліпофільні компоненти – твердий жир, моногліцериди дистильовані, високомолекулярні жирні спирти тощо. Такі основи поєднують всі позитивні властивості гідрофільних і ліпофільних основ [5,7]. Лікарські речовини до їх складу можна вводити у вигляді молекулярного розчину, емульсії чи суспензії залежно від очікуваного ефекту (негайна або пролонгована дія) вагінального засобу.

Для надання основам і вагінальним засобам оптимальних реологічних властивостей, покращання вивільнення чи пролонгування дії вводять до їх складу бентоніти, вуглеводні, похідні целюлози тощо. Такі компоненти забезпечують також однорідність дозування деяких лікарських речовин, оптимізують технологічний процес формування вагінальних супозиторіїв, таблеток, капсул тощо [5].

ПАР (поверхнево-активні речовини) суттєво впливають на реологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні характеристики вагінальних засобів. Вид і кількість їх, як і інших допоміжних речовин, науково обґрунтовується і чітко регламентується при виробництві вагінальних лікарських форм [5, 6, 7].

Біофармацевтичними дослідженнями, проведеними ще у 70-і роки минулого століття [20],

доведена необхідність наукового пошуку носіїв та інших допоміжних речовин для кожного лікарського препарату у складі лікарської форми. Розробка вагінальних лікарських засобів здійснюється за певним алгоритмом досліджень [5], складовим блоком якого є проведення науково обґрунтованого підбору носія та інших допоміжних речовин. При створенні вагінальних лікарських форм необхідно обов'язково врахувати анатоμο-фізіологічні властивості та динамічний мікробіоценоз сечостатевої системи у різні вікові періоди [7, 24, 25].

ВИСНОВКИ. 1. Вагінальні лікарські форми поповнюють арсенал високоефективних засобів для комплексного, етіопатогенетичного лікування запальних інфекційних захворювань сечостатевої системи.

2. Антисептики (природні та синтетичні) у складі вагінальних засобів розширюють можливості профілактики і лікування інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом.

3. Науково обґрунтований добір компонентів вагінального засобу, включаючи основи-носії та інші допоміжні речовини, проводиться з урахуванням анатоμο-фізіологічних особливостей та динамічного мікробіоценозу сечостатевої системи.

Література

1. Адашкевич В.П. Инфекции передаваемые половым путем. – М.: Мед. книга; Н.-Новгород, 1999. – 413 с.
2. Антисептика у профілактиці й лікуванні інфекцій / Палій Г.К., Когед Г.О., Палій В.Г. та ін.; За ред. Г.К. Палія. – К.: Здоров'я, 1999. – 201 с.
3. Баранов А.Н., Санникова А.Л., Банникова Р.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщины. – Архангельск: Изд-во АГМА, 1997. – 177 с.
4. Гембицкий П.А., Волинцева И.И. Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидина. – Запорожье: Полиграф, 1998. – 44 с.
5. Головкин В.А., Головкин В.В., Головкин А.В. Вагинальные лекарственные средства. – Запорожье: РИП "Видавец", 2000. – 271 с.
6. Головкин В.А., Головкин А.В., Головкин В.В. Лекарственные средства для наружной терапии воспалений мочеполовых органов. – Запорожье: ЗГМУ, 2003. – 152 с.
7. Головкин В.В., Головкин А.В., Головкин В.А. Лекарственные средства для местной терапии в детской и подростковой гинекологии. – Запорожье: Просвіта, 2004. – 180 с.
8. Головкин В.В. Растительный мир и фитосредства для детей и подростков: Монография. – Запорожье: Просвіта, 2005. – 428 с.
9. Головкин А.В., Кащенко Г.Ф., Головкин В.А. Эфирные масла при воспалительных поражениях дыхательных путей и легких. – Запорожье: Просвіта,

2005. – 52 с.

10. Дослідження в галузі супозиторних основ і нової номенклатури супозиторіїв різної спрямованості дії / Н.Г. Козлова, І.М. Довга, О.Е. Замараєва та ін. // Фарм. журн. – 1995. – № 5. – С. 60-63.

11. Дюдюк Л.Д., Головкин А.В., Светашов О.М. Местная терапия урогенитальных заболеваний передаваемых половым путем: Методические рекомендации. – Днепропетровск: ДГМА, 1998. – 27 с.

12. Ефимов К.М., Гембицкий П.А., Снежко А.Г. Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия // Дезинфекционное дело. – 2000. – № 4. – С. 37-39.

13. Кащенко Г.Ф., Головкин В.А., Лысенко Л.К. Эфирные масла и фитопрепараты в интимной жизни. – Симферополь: Таврида, 2000. – 172 с.

14. Мавров И.И. Половые болезни. – К. – М.: Аст-пресс, 1994. – 360 с.

15. Мороз В.М., Палій Г.К., Волянський Ю.Л. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів // Вісник Вінницького медичного університету. – 2000. – № 2. – С. 260-264.

16. Перспективи створення м'яких лікарських форм з полігексаметиленгуанидину фосфатом для місцевого застосування / В.В. Гладишев, В.В. Федорчук, А.В. Головкин та ін. // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 66-68.

17. Разработка вагинальных суппозиториев

антимикробного действия на новых гидрофильных основах / Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. и др. // Фармаком. – 2001. – №3. – С. 1-7.

18. Современный пути поиска и создания новых лекарственных средств / Ю.В. Губин, А.Н. Александров, Е.В. Бухарина и др. // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Мат. наук. сесії вуд-хім. НАН України, 1998. – Х.: Основа. – 1998. – С. 453-455.

19. Солдатченко С.С., Кащенко Г.Ф., Головкин В.А. Полная книга ароматерапии. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами. – Симферополь: Таврида, 2005. – 480 с.

20. Тенцова А.И., Агигихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974. – 264 с.

21. Федорчук В.В. Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для місцевого застосування з полігексаметиленгуанідину фосфатом: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – К.: КМАПО, 2005. – 19 с.

22. Чайка В.К., Матыцина Л.А. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у девочек и девушек. – Донецк, 1996. – 137 с.

23. Abbot J. Clinical and microscopic of vaginal mixt infection; a prospective analysis // Ann. Emerg. Med. – 1995. – V. 25, № 5. – P. 587-591.

24. Krieger I. IV., Alderete I.F. Trichomonas vaginal and Trichomoniasis // Sexual. Transmitted Diseases. – 1999, – 3-d Ed., – P. 587-604.

25. Mardh P.A. The vaginal ecosystem // Amer. Obstet. Gynecol. – 1991. – V. 165, № 4. – P. 1163-1168.

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: вагинальные лекарственные средства обеспечивают непосредственное воздействие препаратов на очаг воспалительного процесса и являются неотъемлемой частью комплексной терапии инфекционных урогенитальных заболеваний. Поиск высокоэффективных лекарственных препаратов и выбор фармацевтических (переменных) факторов с учетом особенностей динамической экосистемы урогениталий являются основными направлениями исследований при создании вагинальных лекарственных форм.

Ключевые слова: вагинальные лекарственные средства, воспалительные поражения, мочеполовые органы.

FEATURES OF VAGINAL MEDICAL MEANS FOR THERAPY OF INFLAMMATORY INJURIES OF UROGENITAL ORGANS

V.O. Holovkin, V.V. Holovkin, A.V. Holovkin

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: vaginal drugs influence directly on the inflammation focus and they are integral part of purposeful complex therapy of infectious urogenital diseases. Search of highly effective drugs and choice of pharmaceutical (variable) factors taking into account the peculiarities of dynamic ecosystem of urinogenital organs are the main directions of investigations concerning the development of vaginal drugs.

Key words: vaginal drugs, inflammatory injuries, urogenital organs.

ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ ЕСУЛАНОВОЇ

©С.Б. Білоус, І.П. Патерега

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок*

Резюме: в роботі наведено основні результати вивчення гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізуючої дії субстанції есулану і мазі есуланової 1%. Доведена низька токсичність есулану і лікарської форми та підтверджена специфічності мазі есуланової при трихофітії і мікроспорії.

Ключові слова: мазь есуланова, токсикологічне дослідження, специфічна активність.

ВСТУП. Важливими вимогами, що ставляться до лікарських засобів, є безпечність їх застосування і ефективність дії [6, 7].

Метою нашої роботи було проведення дослідження гострої токсичності, шкірно-резорбтивної, місцевоподразнювальної та алергізуючої дії, а також вивчення специфічності мазі есуланової 1% з антибактеріальною і протимікробною речовиною – есуланом, який належить до похідних тіосульфанілової кислоти. Мазь есуланова 1% містить як допоміжні речовини поліетиленоксидну основу [3, 5].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження лікарської форми проведені у лабораторії фармакологічних досліджень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок.

З метою визначення ступеня нешкідливості опрацьованої лікарської форми визначали гостру токсичність мазі есуланової при нашкірному застосуванні. Дослідження проводили на трьох видах тварин (щури, миші, кролі) при одноразовому нашкірному нанесенні. Проявів інтоксикації у тварин, яким наносили мазь есуланову, не виявлено.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Шкірні покриви і рефлекторна збудливість у всіх тварин були без видимих змін. Дослідження токсичності есулану субстанції та опрацьованої м'якої лікарської форми проводили також при внутрішньому введенні в експериментах на білих щурах. Попередньо, з метою виявлення діапазону летальних доз, проводили досліди з широким інтервалом доз (50, 500, 5000 мг/кг). Виходячи з даних попереднього етапу, проводили заключний дослід, в якому доза препарату становила – 5000 мг/кг живої маси тіла. Враховували такі показники: зовнішній вигляд і поведінку тварин, стан шер-

стяного покриву і видимих слизових оболонок, реакція на корм, рухливість, ритм і частоту дихання, час виникнення і характер інтоксикації, строки загибелі тварин або їх одужання. В результаті проведених досліджень з вивчення гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні як есулану субстанції, так і мазі есуланової загибелі лабораторних тварин не було. Пригнічений стан тварин протягом 8-12 годин пов'язаний, в першу чергу, з введенням високих доз препарату дослідним тваринам. На наступну добу і протягом всього часу спостереження (14 днів) різниці в поведінці і зовнішньому вигляді дослідних і контрольних тварин не спостерігали. Отже, в результаті проведених досліджень встановлено, що препарат належить до IV класу токсичності – малотоксичних речовин [1].

Вивчення шкірнорезорбтивної дії опрацьованого лікарського засобу проводили у дослідах на білих щурах. Облік проводили за наявністю гіперемії, набряку, некрозу шкіри, а також за загальною реакцією зі сторони організму. При епікутанному поступленні препарату виявлено, що на місці нанесення мазі не виникали будь-які видимі зміни після чотиригодинної аплікації. Шкірно-оральний коефіцієнт для мазі есуланової (менший 1) свідчить про те, що даний засіб належить до відносно нешкідливих лікарських засобів [1, 4].

Оцінку місцевоподразнювальної дії проводили шляхом виявлення появи та вираженості подразнення, поверхневого дерматиту, набряку або еритеми, виразки, тріщин на вистриженій ділянці шкіри білих щурів, на яку наносили мазь есуланову протягом 14 днів. Оцінку реакції в балах проводили за схемою: нема видимої реакції – 0, вогнищева еритема по всій ділянці нанесення препарату – 1, суцільна блідо-рожева пляма або чер-

вони плями на рожевому фоні – 2, суцільна еритема з яскраво-рожевим або червоним кольором шкіри – 3, інфільтрація і набряк шкіри (повищення шкірної складки) при наявності або відсутності еритеми – 4, еритема, виражена інфільтрація, утворення кірочок – 5. У результаті спостережень встановлено, що як на початку застосування (до 48 год), так і при тривалому застосуванні лікарської форми з есуланом поверхня шкіри тварин залишалась чистою, еластичною у контрольній та дослідній групах тварин. Не виявлено ознак гіперемії, набряку. Дослідження місцевоподразнювальної дії відносно слизових оболонок проведено на кроликах, яким мазь есуланову протягом трьох днів вносили у кон'юнктивальний мішок. При проведенні дослідження враховували появу і вираженість гіперемії, набряк, стан судин склери і рогівки, ширину зіниці, наявність подразнення, також звертали увагу на стан повік. Виявлено, що після нанесення лікарської форми з есуланом у перші години спостерігаються явища блефароспазму та помірної гіперемії, які досить швидко зникали. У подальшому через 24 години незначна сльозотеча та слизові виділення зникали безслідно. Така реакція може розглядатись як фізіологічна на введення до кон'юнктиви механічного додатку [2, 7].

Визначення сенсibiliзуючих властивостей лікарських форм проводили методом комплексної сенсibiliзації. Спостереження показали, що у дослідних морських свинок, сенсibiliзованих лікарською фор-

мою есулану, не реєструються алергічні реакції негайного та уповільненого типу [7].

Специфічну активність мазі есуланової визначали в дослідях на собаках, уражених трихофітією, та котах, уражених мікроспорією. Для визначення терапевтичної ефективності було відібрано і сформовано дослідні і контрольні групи тварин. Мазь есуланову застосовували відносно тварин дослідної групи 1 раз на добу, наносячи мазь тонким шаром на уражені ділянки, змащуючи додатково ще 3-4 см навколо границі ураження, і злегка втирали її в шкіру. Тваринам контрольної групи наносили мазь "Ям". У результаті проведених досліджень встановлено, що у тварин на 4-5 добу відділялись кірочки ураженої шкіри, а з 6-7 дня не виявлялись клінічні прояви захворювання. Лікування проводили 7 днів (до повного зникнення ознак дерматопатології). Оудження тварин підтверджено мікробіологічними дослідженнями. За результатами дослідження можна зробити висновок про високу терапевтичну ефективність мазі есуланової. Час лікування тривав 7 днів, проте стан хворих тварин покращувався вже з другого дня лікування.

ВИСНОВОК. Таким чином, проведені дослідження засвідчили, що субстанція есулану і мазь есуланова 1% належать до класу малотоксичних речовин, не виявляють місцевоподразнювальної та алергізуючої дії, виявляють протигрибкову активність в дослідях на тваринах, уражених трихофітією та мікроспорією.

Література

1. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – ГОСТ 12.1007-76. – М.: Госкомитет СССР по стандартам, 1981. – 6 с.
2. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М., 1980. – 18 с.
3. Обґрунтування складу та дослідження м'яких лікарських форм з есуланом / С.Б. Білоус, Н.К. Федущак, Т.А. Грошовий та ін. // Вісн. фармації. – 2001. – № 3. – С.64.
4. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи:

Метод. указания. – М., 1980. – 23 с.

5. Перспективи створення нових лікарських засобів на основі тіосульфатних субстанцій / В.І. Лубенець, Д.Б. Баранович, Н.С. Стадницька та ін. : Зб. матеріалів IV Семінару при Координаційній раді з проблеми "Наукові основи створення лікарських засобів". – 2003. – С. 49-52.
6. Побочное действие противомикробных средств / И.М. Станковская. Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. – М.: НПО Союзмединформ, 1991. – 53 с.
7. Commission Regulation (EEC) № 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ ЭСУЛАНОВОЙ

С.Б. Билоус, И.П. Патерега

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
Государственный научно-исследовательский контрольный институт
ветеринарных препаратов и кормовых добавок*

Резюме: в работе приведены основные результаты изучения острой токсичности, местнораздражительного и аллергического действия субстанции эсулана и мази эсулановой 1%. Доказана низкая токсичность эсулана и лекарственных форм и подтверждена специфическая активность мази эсулановой при трихофитии и микроскопии.

Ключевые слова: мазь эсулановая, токсикологическое исследование, специфическая активность.

TOXICOLOGIC RESEARCH AND STUDY OF SPECIFIC ACTIVITY OF AESULAN OINTMENT

S.B. Bilous, I.P. Patereha

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky
State Scientific-Research Institute of Veterinary Drugs and Food Additions*

Summary: the article adduces main results on studying of acute toxicity, local-irritative, allergic activity of aesulan and ointment with aesulan 1%. Low toxicity of aesulan and medicinal form with aesulan has been established and specific activity of aesulan ointment at trichomycosis and microspory has been confirmed.

Key words: ointment with aesulan, toxicologic research, specific activity.

УДК 615.456.014.24:616-073.27

**ВПЛИВ рН НА ТЕРМОДЕСТРУКЦІЮ ГЛЮКОЗИ В РОЗЧИНІ З ВМІСТОМ
МОНОГІДРАТУ ГЛЮКОЗИ 1,5 % ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ**

©Н.І. Гудзь

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено результати досліджень з впливу рН на термодеструкцію глюкози в глюкозалактатному розчині для перитонеального діалізу. Встановлено, що при рН 5,3-5,9 глюкоза найменше піддається термодеструкції.

Ключові слова: розчин глюкози, перитонеальний діаліз.

ВСТУП. Розчини для перитонеального діалізу (ПД) являють собою стерильні апірогенні рідини, які використовуються у великих об'ємах [2, 4]. У процесі стерилізації цих розчинів і їх зберігання відбувається деструкція глюкози. Глюкоза піддається деструкції, в основі якої лежить внутрішньомолекулярна дегідратація з утворенням 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) та споріднених йому сполук, окиснення, руйнування зв'язків С-С з одночасним окисненням з утворенням низькомолекулярних сполук [5, 6]. Як свідчать літературні дані, 5-ГМФ є малотоксичною сполукою. За характером розвитку інтоксикації і термінах смерті білих мишей 5-ГМФ, ймовірно, схильний до кумуляції. Підсилення і пролонгація ефектів апоморфіну і фенаміну свідчать про вплив 5-ГМФ в дозі 1% і 10% від LD_{50%} на дофамінергічну і адренергічну системи. 5-ГМФ має центральну м- і н-холінергічну дію. Комбінації 5-ГМФ з гексаналом дозволяють зробити припущення про інгібуючу дію 5-ГМФ на активність мітросомальних оксидаз печінки [1].

Метою нашого дослідження є розробка складу і науково обгрунтованих методів стабілізації і технології розчину з пониженим вмістом йонів кальцію для перитонеального діалізу у скляних пляшках, що вміщує 1,5 % глюкози моногідра-

ту. Електролітний склад розчину в ммоль/л наступний: йони натрію 132, йони кальцію 1,25, йони магнію 0,25, хлорид-йони 95, лактат-йони 40.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проаналізувавши дані літератури про шкідливий вплив продуктів термодеструкції глюкози на перитонеальну мембрану [3], ми прийшли до висновку, що при розробці технології глюкозовмісних розчинів для ПД необхідно, передусім, звернути увагу на процеси деструкції глюкози і вивчити вплив різних факторів, які впливають на її деструкція і стабільність.

Для вибору оптимального значення рН як для досягнення хімічної та біологічної стабільності розчину для перитонеального діалізу, так і зменшення термодеструкції глюкози, необхідно було дослідити вплив рН середовища і режиму стерилізації на стабільність розчину для перитонеального діалізу. Для цього було виготовлено 6 серій цього розчину з різним значенням рН: рН 5,04, 5,31, 5,60, 5,91, 6,21, 6,50. Розчини піддавалися стерилізації при 111°C протягом 45 хвилин.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Фізико-хімічні показники розчину до стерилізації та через 1 добу після стерилізації наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Фізико-хімічні показники розчину для перитонеального діалізу залежно від рН до стерилізації

рН до стерилізації	рН після стерилізації	Зміна рН	Довжина хвилі в максимумі, нм	Оптична густина в максимумі і після стерилізації
6,50	5,81	0,79	273	0,304
6,21	5,79	0,42	276	0,257
5,91	5,69	0,22	279	0,240
5,60	5,53	0,07	280	0,235
5,31	5,30	0,01	281	0,249
5,04	5,04	0	285	0,324

До стерилізації розчини були прозорі, безбарвні, поглинання в УФ-ділянці спектра практично не спостерігалася.

Як свідчать експериментальні дані, найбільша зміна рН відбувається у розчинах, які мають рН до стерилізації 6,21 і 6,50. Зменшення рН розчинів вказує на термодеструкцію глюкози з утворенням низькомолекулярних кислот [5, 6]. Однак зменшення різниці рН в розчинах з рН від 6,5 до 5,0 не дає підстави говорити про зменшення ступеня термодеструкції глюкози.

Продукти термічної деструкції глюкози детектувалися у всіх серіях після стерилізації спектрофотометричним методом незалежно від вихідного значення рН. УФ-спектри розчинів підтверджують утворення 5-ГМФ і споріднених йому сполук у всіх серіях після стерилізації. При зніманні УФ-спектрів розчинів з різним значен-

ням рН до стерилізації спостерігалася така залежність: при підвищенні рН від 5,04 до 6,50 відбувається зміщення максимуму поглинання від 285 до 273 нм, причому для розчинів з рН 6,21 і 6,50 характерне значне зміщення в короткохвильову область, що свідчить про значну нестабільність глюкози в розчині при рН вище за 5,9. Варто зауважити, що згідно літературних даних, для 5-ОМФ характерний максимум поглинання від 278 до 286 нм [5].

Щодо оптичної густини в максимумі, то як свідчать дані таблиці, глюкоза у серіях з рН від 5,3 до 5,9 найменше піддавалася деструкції під час термічної стерилізації.

ВИСНОВКИ. Подальші дослідження будуть також спрямовані на підбір газової фази та оптимального режиму стерилізації для ще більшого зменшення ступеня термодеструкції глюкози.

Література

1. Волкова Л.И., Березовская И.В. Биологическая активность оксиметилфурфура // Хим.-фарм. журнал. – 1991. – № 5. – С. 14-17.
2. Гудзь Н.І. Перитонеальний діаліз у світовій медичній практиці (огляд літератури) // Ліки України. – 2003. – № 5. – С. 59-61.
3. Колесник І.М. Перитонеальний діаліз сьогодні та тенденції його розвитку // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 2. – С. 53-56.
4. Лужников Е.А, Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г.

Детоксикационная терапия: Руководство для врачей. – Серия “Мир медицины”. – СПб.: Издательство “Лань”, 2000. – 192 с.

5. Титова А.В., Терешкина О.И., Исаева И.В. Пути деструкции глюкозы // Фармация. – 1988. – № 4. – С. 84-88

6. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: У 3 кн. Кн. 3. Гетероциклічні та природні сполуки. – Х.: Основа, 1997. – 256 с.

ВЛИЯНИЕ рН НА ТЕРМОДЕСТРУКЦИЮ ГЛЮКОЗЫ В РАСТВОРЕ С СОДЕРЖАНИЕМ МОНОГИДРАТА ГЛЮКОЗЫ 1,5 % ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

Н.И. Гудзь

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: приведены результаты исследований по влиянию рН на термодеструкцию глюкозы в глюкозолактатном растворе для перитонеального диализа. Установлено, что при рН 5,3-5,9 глюкоза менее всего поддается термодеструкции.

Ключевые слова: раствор глюкозы, перитонеальный диализ.

INFLUENCE OF pH ON GLUCOSE THERMODESTRUCTION IN SOLUTION FOR PERITONEAL DIALYSIS, CONTAINING GLUCOSE MONOHYDRATE 1,5 %

N.I. Hudz

Lviv National Medical Universiti by Danylo Halytsky

Summary: the article shows the results of investigations concerning the pH influence on thermodestruction of glucose-lactational solution for peritoneal dialysis. It was ascertained that at pH 5,3-5,9 glucose yields to thermodestruction the least.

Key words: glucose solution, peritoneal dialysis.

УДК 614.27:658.6

ФАРМАКОЕКОНОМІКА В АПТЕЧНІЙ УСТАНОВІ ЯК ІННОВАЦІЙНА СИСТЕМА ПРИ ПОБУДОВІ РЕГІОНАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ

©М.А. Данілова, С.А. Парфейніков, В.Х. Кодзасова, Б.П. Бучньов

П'ятигорська державна фармацевтична академія, Росія

Резюме: пропонуються нові інноваційні системи з використанням основних принципів фармакоекономіки з метою найбільш ефективної організації лікарського забезпечення населення й лікувально-профілактичних установ із профілактичною спрямованістю через аптечні установи.

Ключові слова: фармакоекономіка, аптечна установа

ВСТУП. У вирішенні проблеми надання кваліфікованої, своєчасної, доступної фармацевтичної допомоги (ФД) учені, практичні працівники орієнтуються головним чином на задоволення потреби в лікарських засобах (ЛС) і пошуку ефективних, ресурсозберігаючих технологій, у зниженні витрат на фармакотерапію і їх увагу усе більше привертає проблема підвищення якості життя споживачів ЛС.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Питання поліпшення надання ФД населенню повинні займати важливе місце в лікарській системі охорони здоров'я, спрямованої на досягнення більш ефективної роботи в лікувальному й профілактичному процесі. На більшість питань раціональної й ефективної фармакотерапії дає відповіді фармакоекономіка. Саме поняття "фармакоекономіка" може бути визначене як "аналіз вартості лікарської терапії для системи охорони здоров'я й суспільства".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Фармакоекономіка в Росії розвивається й використовується в охороні здоров'я 4 основним напрямком: 1) розробка лікарських формулярів (федеральних, територіальних, медичних лікувально-профілактичних установ); 2) створення системи раціональної фармакотерапії; 3) розробка й впровадження протоколів (стандартів) ведення хворих; 4) стандартизація в охороні здоров'я, рішення питань фармакоекономіки й фармакоепідеміології.

У цей час для охорони здоров'я РФ робиться не мало. У країні всерйоз стали займатися проблемами охорони здоров'я, якісно змінилося

відношення до профілактики й вона стає реально придбаним напрямком, як це відбулося в багатьох інших країнах.

Медичні й фармацевтичні працівники повинні виступати каталізаторами цих процесів, розробниками науково обґрунтованих заходів щодо профілактики захворювань, а створювати умови для їхньої реалізації — справа уряду.

На профілактику захворювань виділяється значно менше коштів, ніж на лікування. В основному виділені кошти витрачаються на проведення диспансеризації працюючого населення без визначення параметрів обстеження. Необхідно чітко визначити для яких верств населення, якого віку найбільш необхідний той або інший набір обстежень і призначень лікарських препаратів. З метою виявлення донозологічних проявів хвороби необхідно скласти список профілактичних ЛС для кожної нозологічної форми, розробити ряд обов'язкових фармакоекономічних досліджень профілактичного і лікувального спрямування, підготувати медичних і фармацевтичних працівників до вищеназваних досліджень профілактичного напрямку, раціонального й ефективного використання ЛС з цією метою.

ВИСНОВКИ. Аптечні установи, на основі перерахованих вище напрямків інноваційної системи, повинні на базі стандартів ведення хворих різних нозологічних груп (або донозологічних) у найближчі роки організовувати персоніфікований облік призначення, придбання ЛС незалежно від форм оплати, побічних дій ЛС, що викликають додаткове придбання інших ЛС.

Література

1. Лоскутова Е. Фармакоэкономика для аптечных организаций / Е. Лоскутова, А. Шнейдер, А. Хаджиева // Російські аптеки. – 2002. – № 10. – С. 12-14.
2. Удосконалювання системи ціноутворення на лікарські засоби в Ставропольському краї / С.А. Парфейников, В.В. Кулик, Е.М. Сотникова, Т.М. Петригина // Розробка, дослідження й маркетинг нової фармацевтичної продукції: Межрегион. конф. по фармації й фармакології (58; 2003; Пятигорск): – Пятигорск, 2003. — С. 480-481.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА В АПТЕЧНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ КАК ИННОВАЦИОННАЯ СИСТЕМА ПРИ ПОСТРОЕНИИ РЕГИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ**М.А. Данилова, С.А. Парфейников, В.Х. Кодзасова, Б.П. Бучнев***Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Россия*

Резюме: предлагаются новые инновационные системы с использованием основных принципов фармакоэкономики с целью наиболее эффективной организации медицинского обеспечения и лечебно-профилактических заведений с профилактической направленностью через аптечные заведения.

Ключевые слова: фармакоэкономика, аптечное заведение.

PHARMACOECONOMY IN DRUGSTORE ESTABLISHMENT AS AN INNOVATION SYSTEM AT CREATION OF REGIONAL MODEL OF PHARMACEUTICAL AID TO POPULATION**М.А. Danylova, S.A. Parfeynikov, V.Kh. Kodzasova, B.P. Buchnyov***Pyat'yorsk State Academy of Pharmacy, Russia*

Summary: there are proposed new innovation systems with the use of basic principles of pharmacoeconomy aimed to achieve the most effective organization of medical supply to the population and therapeutic-prophylactic establishments with prophylactic direction through pharmacy establishment.

Key words: pharmacoeconomy, pharmacy establishment.

УДК 615.45.014:614.27

ДОСЛІДЖЕННЯ З РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ОПТИМІЗАЦІЯ ВИРОБНИЧОЇ ДІЯЛЬНОСТІ АПТЕК У СТАВРОПОЛЬСЬКОМУ КРАЇ

©В.В. Кулик, Р.А. Манар, Т.М. Бондарєва, Е.В. Челомбїтько

П'ятигорська державна фармацевтична академія, Росія

Резюме: у наш час у багатьох країнах проблема раціонального використання лікарських засобів (ЛЗ) вирішується на основі проведених маркетингових досліджень, що дозволяють розробити науково обґрунтовані методичні рекомендації з удосконалення лікарського забезпечення як амбулаторних, так і стаціонарних хворих.

Ключові слова: аптеки Ставропольського краю, лікарські засоби, виробнича діяльність.

ВСТУП. Основними факторами, що впливають на споживання ЛЗ у регіоні, є демографічна ситуація і захворюваність населення. Нами вивчені медико-соціальні показники Ставропольського краю за 2001-2005 рр. із застосуванням методів експертного ранжирування і статистичного аналізу. Встановлено, що захворювання серцево-судинної системи є одним з найбільш розповсюджених класів хвороб, тому що в жителів, які страждають від цієї патології, спостерігаються найвищі показники смертності (62 % від загальної кількості) і інвалідності (26 %).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У числі ЛЗ, які використовуються для лікування хвороб серцево-судинної системи, найбільш високі рейтинги за обсягами продажу у РФ припадають на продукцію відомих французьких фірм "Санofi-Синтелабо" і "Лабораторія Сервье". Із застосуванням методів порівняння та групування встановили, що в регіоні найбільшим попитом користуються 3 найменування ЛЗ, виготовлених фірмою "Санofi-Синтелабо" (Фраксіпарин, Магне-В₆, Кордарон), і 3 найменування ЛЗ, що випускаються фірмою "Лабораторія Сервье" (Предуктал, Арифон, Еспераль).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Однак у загальному обсязі реалізації ЛЗ для лікування захворювань серця і судин питома вага лікарських препаратів виробництва вищезгаданих французьких фірм склала не більше 18%, що пояснюється низькою купівельною спроможністю жителів Ставропольського краю. Тому у цій ситуації актуальним завданням є призначення лікарями найбільш ефективних дженериків. Мотивації при виборі дженериків проміжними споживачами ЛС виявляли з використанням колективних експертних оцінок. Усього було опитано 20 лікарів-кардіологів з великим досвідом роботи в кардіології (виробничий стаж 90 %

експертів у даній області медицини перевищив 5 років). Статистична обробка досліджень лікарів-кардіологів полягала в розрахунку "середньозваженої оцінки" з урахуванням компетентності учасників опитування. Як альтернативну заміну оригінальним лікарським засобам досліджуваної фармакологічної групи визначено 9 найменувань дженериків (Трентал, Індап, Периндоприл, Амінокордин та ін.). Проведене дослідження дозволить аптекам, що здійснюють роздрібну реалізацію, формувати оптимальні поточні запаси з урахуванням досліджень лікарів-кардіологів, що буде сприяти підвищенню якості фармацевтичної допомоги населенню Ставропольського краю.

З метою подальшого підвищення доступності лікарської допомоги незаможним верствам населення регіону розроблені методичні рекомендації з оптимізації виробничої діяльності аптек Кавказьких Мінеральних Вод.

ВИСНОВКИ. Проведений аналіз номенклатури ЛЗ аптечного виготовлення дозволив встановити, що 55 % прописів не мають промислових аналогів. Це дозволяє зробити висновок про необхідність збереження виробничих функцій в аптеках. Крім того, індивідуально виготовлені лікарські форми в 48 % випадків дешевші від аналогів промислового виготовлення. Для підвищення економічної ефективності виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки нами запропонована методика калькуляції тарифу, заснована на обліку реального часу, який затрачається на визначену технологічну операцію і розподілі витрат відповідно до трудозатрат на виготовлення тієї або іншої лікарської форми. При цьому не спостерігається істотного підвищення ціни на надані фармацевтичні послуги (ріст цін склав не більше 20 %).

Література

1. Досвід керування централізованими закупками лікарських засобів і виробів медичного призначення для державних і муніципальних потреб / С.А. Парфейніков, М. Абделькрим, С.Ю. Кондратов: Тез. докл. Рос. нац. конгр. 19-24 апр. // Люди і ліки: — 2003 р. — М., 2003. — С. 51.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕК В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ**В.В. Кулик, Р.М. Манар, Т.М. Бондарева, Э.В. Челомбитко***Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Россия*

Резюме: на сегодня во многих странах проблема рационального использования лекарственных средств (ЛС) решается на основе проведения маркетинговых исследований, что позволяет сделать научно обоснованные рекомендации с усовершенствования медицинского обеспечения как амбулаторного, так и стационарных больных.

Ключевые слова: аптеки Ставропольского края, лекарственные средства, производственная деятельность.

RESEARCH OF RATIONAL USAGE OF MEDICAL MEANS AND OPTIMIZATION OF PRODUCTIVE FUNCTIONING OF DRUGSTORES IN STAVROPOL REGION**V.V. Kulyk, R.A. Manar, T.M. Bondaryeva, E.V. Chelombitko***Pyatyhorsk State Academy of Pharmacy, Russia*

Summary: nowadays the problem of rational usage of medicinal preparations is solved on the basis of marketing researches. They allow to develop scientifically substantiated methodical recommendations dealing with improvement of medical providing of both out-patients and in-hospital patients.

Key words: drugstores of Stavropol Region, medicinal preparations, manufacturing activity.

УДК 615.45:614.27:658.7'8

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИТРАТ ПРИ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ХВОРИХ З ВИКОРИСТАННЯМ ОСНОВНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

©В.А. Чепракова, Т.М. Бондарєва, Р.А. Манар, О.А. Видяєва

П'ятигорська державна фармацевтична академія, Росія

Резюме: у системі охорони здоров'я Російської Федерації гостро стоїть питання мінімізації витрат для оптимізації лікарського забезпечення хворих. Поняття фармакоекономіка співзвучне з економією на ЛЗ. Зовсім не враховується аналіз ефективності і вигідності витрат – тобто, що ж вийде в результаті застосування того або іншого препарату, це і є завданням фармакоекономіки.

Ключові слова: лікарське забезпечення, витрати, фармакоекономіка.

ВСТУП. Формулярна система, як і будь-який адміністративний інструмент, має свої певні обмеження. Виконання розпоряджень формуляра може спотворюватися неефективним забезпеченням лікувального і діагностичного процесу. Формуляр не може визначити і підказати лікареві терапію вибору, але для ухвалення рішення лікар повинен мати у своєму розпорядженні досить обґрунтовану інформацію про ефективність ЛЗ. У зв'язку з цим, в останні роки все частіше проводяться дослідження ринку ЛЗ із використанням фармакоекономічного аналізу, насамперед, для встановлення конкурентоспроможності ЛЗ серед великої кількості аналогів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Однією з найважливіших проблем охорони здоров'я є раціональне використання ЛЗ. У РФ зареєстровано близько 40 тис. ЛЗ у різних формах, представлені виробники практично з усіх країн світу. Лікарям важко орієнтуватися в такому розмаїтті МНН під різними торговельними назвами. Так, у РФ зареєстровано більш 200 ЛЗ із МНН диклофенак. Вони відрізняються лише вартістю і мають різний стандарт якості. Тому на допомогу лікареві при призначенні ефективної і безпечної фармакотерапії приходять фахівці з клінічної фармакології. Розробляються стандарти лікування основних захворювань у терапії, хірургії, гінекології, педіатрії з обліком діючих нормативних документів уряду РФ, Міністерство охорони здоров'я РФ.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Основна мета створення формуляру — підвищити якість лікарської терапії, раціоналізувати витрати на ЛЗ, не знижуючи ефективності лікування. Формуляр переглядається з обліком клінічної й економічної ефективності включених у нього ЛЗ. Так, по Рос-

товській області лікарняний формуляр включає 359 найменувань ЛЗ, систематизованих за терапевтичним застосуванням і фармакологічною дією. ЛЗ, що входять у лікарняний формуляр, поділяються на 3 групи: V — життєво важливі; E — необхідні ефективні з позицій доказової медицини; N — другорядні засоби.

Наприкінці року необхідно робити аналіз лікарняного формуляра, що дозволяє оцінити раціональність фармакотерапії в ЛПУ і шляхи оптимізації лікування. При цьому фармакоекономічно обґрунтованим є дженерикові заміни. Як правило, дженерик дешевший від оригінального препарату, але для реєстрації дженерика в нашій країні необхідне надання порівняльних фармакокінетичних даних. Якщо ЛЗ виготовляло з дотриманням стандартів GMP, то переплачувати за оригінальний препарат не варто.

Впровадження формулярної системи дозволяє вирішити питання нераціонального медикаментозного лікування, вдається перебороти політерапію і поліпрагмазію в призначеннях лікарів за рахунок переважно етіотропного і патогенетичного лікування, лікування основного захворювання або синдрому, а не всіх наявних у хворого захворювань. Крім того, можливе обмежене використання симптоматичних засобів, ЛЗ із сумнівною ефективністю.

ВИСНОВКИ. Фармакоекономічні обґрунтування повинні стати однією з найважливіших і надійних платформ для науково обґрунтованого вибору ЛЗ при формуванні переліку життєво необхідних і найважливіших ЛЗ, а також для впровадження формулярної системи як на регіональному рівні, так і на рівні окремих лікувально-профілактичних установ.

Література

1. Удосконалювання системи ціноутворення на лікарські засоби в Ставропольському краї / С.А. Парфейников, В.В. Кулик, Е.М. Сотникова, Т.М. Петригіна // Розробка, дослідження і маркетинг нової фармацевтичної продукції: Міжрегіон. конф. з фармації і фармакології (58; 2003; П'ятигорськ): – П'ятигорськ, 2003. – С. 480-481.
2. Чепракова В.А. Дослідження ринку нестероїдних протизапальних засобів на прикладі Ставропольського краю // Молоді вчені – медицини: Тез. докл. IV наук. конф. – Владикавказ, 2005. – С. 84-85.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ ПРИ МЕДИЦИНСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОСНОВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ**В.А. Чепракова, Т.М. Бондарева, Р.А. Манар, О.А. Видяева***Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Россия*

Резюме: в системе охраны здоровья Российской Федерации остро стоят вопросы минимизации затрат для оптимизации медицинского обеспечения больных. Понятие фармакоэкономика созвучно с экономией на ЛС. Совсем не берётся до внимания анализ эффективности и полезности затрат – то есть, что же получится в результате использования того или иного препарата, это и есть задание фармакоэкономики.

Ключевые слова: медицинское обеспечение, затраты, фармакоэкономика.

EXPENDITURE EFFICACY AT MEDICAL MAINTANCE OF PATIENTS WITH APPLICATION OF MAIN ELEMENTS OF PHARMACOECONOMY**V.A. Cheprakova, T.M. Bondaryeva, R.A. Manar, O.A. Vydyayeva***Pyatyhorsk State Academy of Pharmacy, Russia*

Summary: the problem of expenditure minimization for optimization of medical maintance of patients in the system of healthcare in Russian Federation is highly important. Pharmacoeconomy is concordant with economy on medicines. Analysis of efficacy and expenditure use isn't taken into account. Effectiveness and price are basic tasks of pharmacoeconomy.

Key words: medical maintance, expenditure, pharmacoeconomy.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку та підписом керівника установи і експертний висновок про можливість відкритої публікації, які завірені печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів та наукового керівника роботи. Окремо необхідно вказати науковий ступінь і вчене звання кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, адресу, телефон і факс автора, з яким можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати на одному боці аркуша формату А4 (210x297 мм), 1800-2000 друківаних знаків на сторінці, українською мовою. Надсилати необхідно 2 примірники статті.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок.

4. Матеріал необхідно готувати на комп'ютері за стандартом IBM. Електронний варіант статті надсилати на дискеті 3,5". Текст треба набирати у програмі WORD 6,0 або будь-якої вищої версії, рисунки готувати у форматах JPG, TIF, CDR. Для формул бажано використовувати вбудований у WORD редактор формул.

5. Статті треба писати за такою схемою: УДК, назва роботи (великими літерами), ініціали і прізвища авторів, повна назва установи (великими літерами), резюме українською мовою, ключові слова українською мовою, вступ, методи дослідження, результати й обговорення, висновки, література, назва статті російською мовою (великими літерами), ініціали і прізвища авторів російською мовою, повна назва установи російською мовою (великими літерами), резюме російською мовою, ключові слова російською мовою, назва статті англійською мовою (великими літерами), ініціали і прізвища авторів англійською мовою, повна назва установи англійською мовою (великими літерами), резюме англійською мовою, ключові слова англійською мовою.

Текст статті (опис оригінальних та експериментальних досліджень) має бути побудований таким чином:

- постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
 - аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які опирається автор; виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
 - формулювання цілей статті (постановка завдання);
 - виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
 - висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку;
- Кожен із цих розділів потрібно виділити.

6. Ілюстрації до статті (діаграми, графіки, фотографії) треба надсилати у двох примірниках. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) необхідно подавати відповідно до міжнародної системи одиниць (СІ) згідно вимог групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

8. В описі експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

9. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначити її номер згідно списку літератури у квадратних дужках.

10. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші. Джерела друкують за алфавітом.

Приклади бібліографічних посилань.

– посилання на книги:

1. Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калинський М. І. Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 744 с.

Якщо кількість авторів книги, статті, тез доповідей п'ять і більше, то подавати належить лише три прізвища з наступним "та ін.", "и др.", "et al."

2. Мазур І. А., Волошин Н. А., Чекман І. С. и др. Тиотриазолин: фармацевтические аспекты и клиническое применение. – Запоріжжя, 2005. – 156 с.

3. Фармацевтична хімія: Навчальний посібник / За загальною редакцією П. О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 552 с.

4. Halliwell B. Free Radical Biology Medicine. – Oxford Press, 1999. – 248 p.

5. David G. Watson. Pharmaceutical Analysis. Second edition. – Churchill Livingstone, 2005. – 383 p.

Перекладні видання:

6. Мавров І. І. Статеві хвороби: Пер. з рос. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 716 с.

– посилання на статті:

1. Ісаєв С. Г. Методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів 4,6-дихлор 2-карбоксисукцинанілової килоти // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 63-69

2. Бондар В. С., Бур'ян Г. О., Полуян С. М. та ін. ТШХ – скринінг деяких токсичних речовин при їх сумісній присутності // Вісник фармації. – 2005. – № 4 (44). – С. 20-23.

3. Armutcu F., Coskun O., Gurel A., et al. Altinyazar C. Vitamin E protects against acetone induced oxidative stress in ret blood cells // Cell., Biol. Toxicol. – 2005. – 21, № 1 - p. 53-60.

– посилання на доповіді, тези доповідей:

1. Павх О. І., Соколова Л. В. Біофармацевтичні дослідження назальних гелів: Матеріали ІХ Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 190

2. Sada A., Petillo O., Cara F. et al. The role of tissue transglutaminase in cellular morphology and adhesion // 24-th Meeting of FEBS: Abstracts. – Barcelona, 1996. – P. 121.

– посилання на патенти, авторські свідоцтва:

1. Пат. 62577 Україна 7А61К35/78. Фармацевтична композиція адаптогенної дії „Поллентар”/Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Яковлева Л. В., Міщенко О. Я., Лелека М. В., Данькевич О. С. (Україна). Заявл. 11.04.2003; Опубл. 15.12.2003.

2. Пат. 2251411 Россия, МПК⁷ А 61К 9/08, А 61К 9/19, А 61К 38/12, А 61Р 31/10. Стабілізована фармацевтична композиція в ліофілізованій формі / Савай Сейдзи, Касай Акихиро, Отото Казуми. – № 2001108569 15; Заявл. 2000.06.29; Опубл. 2005.05.10

– посилання на дисертації і автореферати дисертацій:

1. Гудзенко О. П. Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2004. – 335 с.

2. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пілкул та бурштинової кислоти: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харків, 2005. – 20 с.

11. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

12. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У, насамперед, друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

13. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених в статті і у списку літератури.

14. Публікація статей платна. Вартість – 20 грн. за 2000 знаків. Оплата здійснюється після рецензування статті.

15. Статті треба відсилати за адресою: Редакція журналу "Фармацевтичний часопис", видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – *Грошовий Т.А.*
Заступник головного редактора – *Гриценко І.С.*
Відповідальний секретар – *Фіра Л.С.*
Відповідальний редактор – *Лелека М.В.*

Ковальчук Л.Я. – науковий консультант
Черних В.П. – науковий консультант

Башура О.Г.
Волков К.С.
Вороніна Л.М.
Георгіянець В.А.
Зіменковський Б.С.
Кисліченко В.С.
Кліщ І.М.
Колесник Ю.М.
Коробко Д.Б.
Малоштан Л.М.
Марценюк В.П.
Марчишин С.М.
Мисула І.Р.
Немченко А.С.
Посохова К.А.
Соколова Л.В.
Тихонов О.І.
Яковлева Л.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д.С. (Київ)
Вронська Л.В. (Тернопіль)
Господарський І.Я. (Тернопіль)
Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)
Громовик Б.П. (Одеса)
Гудзенко О.П. (Луганськ)
Доля В.С. (Запоріжжя)
Загорій В.А. (Київ)
Калинюк Т.Г. (Львів)
Квасницька Г.М. (Тернопіль)
Климнюк С.І. (Тернопіль)
Коваленко С.М. (Харків)
Комісаренко А.М. (Харків)
Коритнюк Р.С. (Київ)
Криницька Г.Г. (Тернопіль)
Лесик Р.Б. (Львів)
Мазур І.А. (Запоріжжя)
Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ)
Новіков В.П. (Львів)
Парновський Б.Л. (Львів)
Пономаренко М.С. (Київ)
Сур С.В. (Київ)
Сятиня М.Л. (Київ)
Трохимчук В.В. (Одеса)
Хоменко В.М. (Донецьк)
Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 12.12.2006. Формат 60×84/8.
Гарнітура *Pragmatica*. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 13,95. Обл.-вид. арк. 12,84.
Наклад 300. Зам. № 181.

Редагування і коректура
Технічний редактор
Комп'ютерна верстка
Художник

Мельник Лариса
Демчишин Світлана
Матлах Ігор
Кушик Павло

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної
верстки Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Надруковано в друкарні
Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

