

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

---

---

**3(3)/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 compounds
- ◆ 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  
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine  
Series KV № 11269–149P since May 25, 2006*

**Передплатний індекс: 98601  
Subscription index: 98601**

### **Адреса редакції:**

Журнал “Фармацевтичний часопис”  
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

### **Editorial office address:**

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 № 6 від 20 листопада 2007 р.) та вченою  
радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол № 1 від 30 серпня 2007 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

### ЕКОНОМІКА АПТЕЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К. (Харків)

НАУКОВЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ МІЖНАРОДНИХ НОРМ ДЕРЖАВНОГО РЕГУЛЮВАННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЗАКОНОДАВСТВІ КРАЇН ЄС

Посилкіна О.В., Дегальцев Д.В. (Харків)  
ІННОВАЦІЙНІ РИЗИКИ У ФАРМАЦІЇ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

Городецька І.Я., Максимюк І.В. (Львів)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕВАГ СПОЖИВАЧІВ ПРИ ВИБОРІ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Костюк Г.В., Деренська Я.М. (Київ, Харків)  
ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ ВИКОНАННЯ ПРОЄКТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

Немченко А.С., Котвіцька А.А. (Харків)  
МЕТОДОЛОГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ СОЦІАЛЬНИХ ТА РЕГУЛЯТОРНИХ ЧИННИКІВ РЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ, ЇХ СПІВВІДНОШЕННЯ ТА ВЗАЄМОДІЇ

### ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Толочко В.М., Немченко О.А.  
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РОСІЙСЬКИХ СТАНДАРТІВ ТА УКРАЇНСЬКИХ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

### СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Колесніков О.В., Русанова С.В., Коваленко С.М., Черних В.П. (Харків)  
СИНТЕЗ 2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-4,8-БІС-(4-МЕТОКСІАНИЛІНО)-ПІРИМІДО[5,4-d]ПІРИМІДИНІВ

### АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Вишневська Л.І., Пісковацький Ю.Г., Георгіянц В.А., Губарь С.М. (Харків)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ НАСТОЙКИ "БРОНХОФІТ"

## CONTENTS

### ECONOMICS OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES

Khomenko V.M., Nemchenko A.S., Yarmola I.K. (Kharkiv)

6 SCIENTIFIC SUMMARIZATION OF INTERNATIONAL NORMS OF GOVERNMENT REGULATION IN PHARMACEUTICAL LEGISLATION IN COUNTRIES OF EU

10 Posylkina O.V., Dehaltsev D.V. (Kharkiv)  
INNOVATION RISKS IN PHARMACEUTICAL BRANCH AND THEIR CLASSIFICATION

14 Horodetska I.Ya., Maksymyuk I.V. (Lviv)  
RESEARCH OF CONSUMERS' PREFERENCES AT CHOICE OF VITAMIN-MINERAL REMEDIES WHICH ARE SOLD WITHOUT RECIPE

17 Kostyuk H.V., Derenska Ya.M. (Kyiv, Kharkiv)  
PECULIARITIES OF ORGANIZATION OF CONDUCTING THE ANALYSIS OF PROJECTS' IMPLEMENTATION AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

20 Nemchenko A.S., Kotvitska A.A. (Kharkiv)  
METHODOLOGY OF DEFINITION OF SOCIAL AND REGULATORY FACTORS OF PHARMACEUTICAL ACTIVITY REGULATING, THEIR CORRELATION AND COOPERATION

### PHARMACOECONOMICS

24 Tolochko V.M., Nemchenko O.A.  
COMPARATIVE ANALYSIS OF RUSSIAN STANDARDS AND UKRAINIAN TRADITIONAL CHARTS OF BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT

### SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

27 Kolesnikov O.V., Rusanova S.V., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. (Kharkiv)  
SYNTHESIS OF 2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-4,8-BIS-(4-METHOXYANILINE)PYRIMIDO[5,4-d]PYRIMIDINES

### ANALYSIS OF DRUGS

31 Vyshnevskaya L.I., Piskovatsky Yu.H., Georgiyants V.A., Hubar S.M. (Kharkiv)  
STUDY OF THE QUALITATIVE COMPOSITION OF THE TINCTURE "BRONCHOPHYTE"

Демченко В.О., Петренко В.В. (Запоріжжя)  
ВАЛІДАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУПОЗИТОРІВ З  
КЕТОКОНАЗОЛОМ

33

Demchenko V.O., Petrenko V.V. (Zaporizhzhia)  
VALIDATION CHARACTERISTICS OF  
TECHNIQUES OF QUANTITATIVE DEFINITIONS OF  
SUPPOSITORIES WITH KETOCONAZOLE

Гончарук Н.В., Галькевич І.Й., Поляк О.Б.  
(Тернопіль, Львів)  
ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ХРОМАТОГРАФІЇ В  
ТОНКОМУ ШАРІ СОРБЕНТУ ДЛЯ  
ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТІАНЕПТИНУ

37

Honcharuk N.V., Halkevych I.Y., Polyak O.B.  
(Ternopil, Lviv)  
APPLICATION OF CHROMATOGRAPHY METHOD  
IN A THIN LAYER OF SORBENT FOR  
IDENTIFICATION OF TIANEPTINE

#### **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ І БІОФАРМАЦІЯ**

#### **PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND BIOPHARMACY**

Суберляк О.В., Скорохода В.Й., Демчук І.А.,  
Мельник Ю.А., Грошовий Т.А. (Львів, Тернопіль)  
РІДКОСТРУКТУРОВАНІ ГІДРОГЕЛІВІ  
МЕМБРАНИ ДЛЯ СИСТЕМ  
КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ

39

Suberlyak O.V., Skorokhoda V.Y., Demchuk I.A.,  
Melnyk Yu.A., Hrochovy T.A. (Lviv, Ternopil)  
CROSS-LINKED HYDROGEL MEMBRANES FOR  
THE DRUG DELIVERY SYSTEMS

Борисенко Т.А., Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С. (Київ)  
ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ  
ВИРОБНИЦТВА ГІПЕРОСМОТИЧНОГО  
РОЗЧИНУ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

43

Borysenko T.A., Gudz N.I., Korytnyuk R.S. (Kyiv)  
OPTIMIZATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS  
OF MANUFACTURING OF HYPEROSMOTIC  
SOLUTION FOR PERITONEAL DIALYSIS

Ціхоцька О.О., Коритнюк Р.С., Головкін В.О.  
(Запоріжжя, Київ)  
РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА  
ДОСЛІДЖЕННЯ ГРАНУЛ «МАГНЕЛОНГ»

46

Tsikhotska O.O., Korytnyuk R.S., V.O. Holovkin  
(Zaporizhzhia, Kyiv)  
THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION,  
TECHNOLOGY AND RESEARCH OF GRANULES  
"MAGNELONG"

#### **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН**

#### **PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

Волошин М.А., Кучеренко Л.І., Григор'єва Е.А.,  
Грошовий Т.А., Портна О.О. (Запоріжжя,  
Тернопіль)  
МОРФОЛОГІЯ ЛІМФОЇДНИХ ОРГАНІВ В  
УМОВАХ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ І  
ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬОГО ВВЕДЕННЯ  
ТІОЦЕТАМУ

50

Voloshyn M.A., Kucherenko L.I., Hryhoryeva E.A.,  
Hroshovy T.A., Portna O.O. (Zaporizhzhia, Ternopil)  
MORPHOLOGY OF LYMPHOID ORGANS UNDER  
CONDITIONS OF IMMOBILIZATION STRESS AND  
AFTER PRELIMINARY INTRODUCTION OF  
THIOACETAM

Яковлева Л.В., Бездітко К.П., Лар'яновська Ю.Б.  
(Харків)  
ВПЛИВ РЕКТАЛЬНОЇ МАЗІ "ЕСТАН" НА  
РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ САМЦІВ

56

Yakovleva L.V., Bezditko K.P., Laryanovska Yu.B.  
(Kharkiv)  
INFLUENCE OF RECTAL OINTMENT "ESTAN" ON  
REPRODUCTIVE FUNCTION OF RAT MALES

Сікорин У.Б., Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)  
ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ  
ЕКСТРАКТІВ LASERPITIUM LATIFOLIUM L.

59

Sikoryn U.B., Hrytsyk A.R. (Ivano-Frankivsk)  
STUDY OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF  
LASERPITIUM LATIFOLIUM L. EXTRACTS

Кононенко А.Г., Малоштан Л.М. (Харків)  
ВПЛИВ СУМАРНОГО ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ  
ЛИСТЯ КУКУРУДЗИ НА ЕКСУДАТИВНЕ  
ЗАПАЛЕННЯ

61

Kononenko A.H., Maloshtan L.M. (Kharkiv)  
INFLUENCE OF TOTAL AQUEOUS EXTRACT  
FROM CORN LEAVES ON EXUDATIVE  
INFLAMMATION

Рибак О.В., Платонова Ю.О. (Львів)  
ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ РОСЛИН ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Rybak O.V., Platonova Yu.O. (Lviv)  
**65** SEARCH OF PERSPECTIVE PLANTS FOR  
TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Кулагіна М.А., Радько О.В., Сербін А.Г. (Харків)  
ВИВЧЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
БІОЛОГІЧНИХ КОМПЛЕКСІВ, ОТРИМАНИХ ІЗ  
*DUSCHEKIA VIRIDIS*

Kulahina M.A., Radko O.V., Serbin A.H. (Kharkiv)  
**68** STUDY OF DIURETIC ACTIVITY OF BIOLOGICAL  
COMPLEXES OBTAINED FROM *DUSCHEKIA*  
*VIRIDIS*

Жук В.А., Гриценко І.М., Пенкін Ю.М. (Харків)  
ПРИНЦИПИ СТРУКТУРИЗАЦІЇ БАЗИ ЗНАНЬ  
ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ КОМПЛЕКСНОГО  
АНАЛІЗУ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Zhuk V.A., Hrytsenko I.S., Penkin Yu.M. (Kharkiv)  
**71** PRINCIPLES OF STRUCTURIZATION OF  
KNOWLEDGE BASIS OF INFORMATIONAL  
SYSTEM OF COMPLEX ANALYSIS OF  
RELATIONSHIP OF REMEDIES

### КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

### BRIEF REPORTS

Мнушко З.М., Преснякова В.В., Рогуля О.Ю.  
(Харків)  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
РОЗДРІБНОГО АУДИТУ У ФАРМАЦІЇ

Mhushko Z.M., Presnykova V.V., Rohulya O.Yu.  
(Kharkiv)  
**74** SCIENTIFIC AND PRACTICAL SUBSTANTIATION  
OF RETAIL AUDIT IN PHARMACY

Парамош О.В., Заліська О.М. (Львів)  
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СУЧАСНИХ  
АНТИПСИХОТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПСИХІЧНИМИ  
РОЗЛАДАМИ

Paramosh O.V., Zaliska O.M. (Lviv)  
**75** PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF  
MODERN ANTIPSYCOTROPIC REMEDIES FOR  
TREATMENT OF PATIENTS WITH PSYCHIC  
DISORDERS

Пушак К.І. (Львів)  
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ  
ВАГІТНОСТІ

Pushak K.I. (Lviv)  
**76** PHARMACOECONOMICAL RESEARCH OF  
REMEDIES FOR PREGNANCY PREVENTIO

Дьяконова Я.В., Кисличенко В.С. (Харків)  
АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД КОРЕНІВ ЕХІНАЦЕЇ  
БЛІДОЇ

Dyakonova Ya. V., Kyslychenko V.S. (Kharkiv)  
**77** AMINO ACID COMPOSITION OF ECHINACEA  
ROOTS

Зворська О.З., Бензель Л.В. (Львів)  
ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ  
У ЛИСТКАХ ЧОРНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (*VACCINIUM*  
*MYRTILLUS L.*) ФЛОРИ УКРАЇНИ ТА ПОЛЬЩІ

Zvorska O.Z., Benzel L.V. (Lviv)  
**78** COMPARATIVE RESEARCH OF FLAVONOIDS IN  
LEAVES OF BILBERRY (*VACCINIUM MYRTILLUS*  
*L.*) OF FLORA OF UKRAINE AND POLAND

Беркало Н.М., Леницька О.Б., Яковлева Л.В.  
(Харків)  
ВИВЧЕННЯ АЛЕРГІЗУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОГО  
ЗАСОБУ ГЕРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ – ТАБЛЕТОК  
“ЕЛГАЦІН”

Berkalo N.M., Lenytska O.B., Yakovleva L.V.  
(Kharkiv)  
**78** STUDY OF ALLERGIZING EFFECT OF A NEW  
GEROPOROTECTIVE REMEDY – TABLETS  
“ELGACIN”

Гращенко С.А., Яковлева Л.В. (Харків)  
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО  
ЗАСОБУ “ГІНКГОФІТ” НА РОЗВИТОК  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ  
ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ

Hrashchenkova S.A., Yakovleva L.V. (Kharkiv)  
**79** STUDY OF INFLUENCE OF COMPLEX REMEDY  
“GINKGOPHYTE” ON DEVELOPMENT OF  
EXPERIMENTAL HYPERTRIGLYCERIDEMIA

Рензяк С.Я. (Луганськ)  
ФАРМАКОДИНАМІКА НОВОГО  
АНТИГІПОКСАНТУ LES-2140 В УМОВАХ  
ГІПОКСИЧНОГО СИНДРОМУ

Renzyak S. Ya. (Luhansk)  
**80** PHARMACODYNAMICS OF A NEW  
ANTIHYPOXANT LES-2140 UNDER CONDITIONS  
OF HYPOXIC SYNDROME

Журавель І.О., Цубанова Н.А. (Харків)  
ДЕЯКІ ТОКСИКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ВЕНОТРОПІНУ

Zhuravel I.O., Tsubanova N.A. (Kharkiv)  
**81** SOME TOXICOLOGIC CHARACTERISTICS OF  
VENOTROPIN

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Б.Л. Парновським

УДК 615.1 (075.8)

## **НАУКОВЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ МІЖНАРОДНИХ НОРМ ДЕРЖАВНОГО РЕГУЛЮВАННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЗАКОНОДАВСТВІ КРАЇН ЄС**

© **В.М. Хоменко, А.С. Немченко, І.К. Ярмола**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** встановлено, що у правовому полі ЄС діють нетрадиційні для національних систем охорони здоров'я та фармацевції нормативно-правові акти, основними з яких є регламент (постанова) й директива, вони є актами загального характеру, обов'язковими до виконання й не потребують ратифікації країн-членів ЄС.

На основі аналізу міжнародних норм державного регулювання у фармацевтичному законодавстві країн ЄС проведено їх наукове узагальнення та виявлено, що більшість цих норм щодо ліцензування та сертифікації ЛЗ, їх реєстрації, постліцензійного моніторингу, фармацевтичного забезпечення населення, ціноутворення на ЛЗ та їх реімбурсацію (компенсацію вартості) є тотожними, хоча мають варіацію від жорсткого до ліберального характеру.

**Ключові слова:** державне регулювання, фармацевтичне законодавство, міжнародні норми.

**ВСТУП.** Конкретні механізми державного регулювання вітчизняної економіки та її галузей визначаються як світовими тенденціями, так і об'єктивними чинниками, які характерні для товарних ринків країни. Слід зважати на те, що функціонування фармацевтичної галузі обумовлене низкою чинників, серед яких найбільш вагомим є вплив держави. Фармацевтичні підприємства та аптечні організації мають подвійну соціально-економічну сутність, що пов'язана з двоєдиним характером фармацевтичної діяльності їх як організацій охорони здоров'я, так і підприємницьких структур, які мають високий рівень залучення інвестицій. З іншого боку, галузь має значний вплив на регуляторні органи, який буде посилюватися у процесі введення міжнародних стандартів. І саме це повинні передбачити державні органи влади, формуючи регуляторну політику розвитку вітчизняної фармацевції.

Дослідженню принципів та підходів до гармонізації українського законодавства з міжнародними нормами та стандартами присвячено багато публікацій. Напрямок останніх є вивчення особливостей впровадження міжнародних стандартів у діяльність суб'єктів фармацевтичного ринку України (наприклад, GMP, GDP, GCP та ін.), аналіз документів щодо реєстрації, ліцензування, сертифікації ЛЗ тощо. Проте проведений нами літературний огляд свідчить, що дослідження проблем державного регулювання механізмів у фармацевції не мають комплексного характеру у наукових дослідженнях вітчизняних та зарубіжних авторів.

Мета дослідження – аналіз зарубіжних норм державного регулювання у фармацевтичному законодавстві країн-членів ЄС.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Впроваджуючи у практичну діяльність суб'єктів вітчизняного фармацевтичного ринку засад міжнародного досвіду, слід враховувати, що в правовому полі Європейського Союзу діють нетрадиційні для національних систем охорони здоров'я та фармацевції закони чи підзаконні акти: наразі основними формами правового регулювання виступають регламент або постанова (regulation) і директива (directive). Ці законодавчі документи формують галузеве законодавство ЄС, вони є нормативними актами загального характеру, обов'язковими до виконання і не потребують ратифікації країнами-членами. Регламент змінює національне законодавство автоматично з моменту вступу в дію, яке відбувається одночасно, в зазначений в його тексті день в усіх країнах-членах, і є інструментом уніфікації. Директива визначає загальні принципи та основи регулювання і є засобом гармонізації законодавства. Цей документ не має універсального характеру, адресується країнам-членам ЄС і зобов'язує привести національне законодавство відповідно до її положень до строку імплементації. Рішення (decision) також є актом обов'язкового характеру; у формі індивідуальної вказівки щодо виконання певних дій завжди призначене конкретному адресату (одна чи декілька країн-членів, різні організації, приватні особи). Рекомендації (recommendations) і заключення (opinions) мають рекомендаційний характер, вони є не такими жорсткими для виконання і відображають точку зору інституту ЄС з того чи іншого питання. Рекомендації адресуються країнам ЄС або іншим суб'єктам права [2].



Наприклад, у 1998 р. у Словаччині було прийнято Закон "Про ліки й медичне обладнання", який відповідає вимогам ЄС в галузі фармацевтичного законодавства. Цей закон з урахуванням наступних доповнень, зроблених у 1999 - 2001 рр. та в грудні 2003 р., встановлює основи нової системи реєстрації ЛЗ і контролю за їх виробництвом, розповсюдженням та реалізацією. Прийнятий у 2000 р. в Болгарії Закон "Про ліки й аптеки в гуманітарній медицині" є повністю гармонізованим з європейським законодавством і затверджує також умови отримання дозволу на виробництво ліків, на вживання ЛЗ, ввозу, вивозу, торгівлі оптом і в роздріб, перелік ЛЗ, дозволених для вживання тощо [15].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати узагальнення досвіду практично усіх країн ЄС щодо державницьких засад у фармацевтичному законодавстві свідчать про тотожність більшості

підходів та впливу держави на розвиток ринкових процесів у фармацевтичній галузі. Нами проаналізовані основні засади державного регулювання у фармацевтичному законодавстві країн ЄС, а саме: ліцензування та сертифікація ЛЗ, їх реєстрація, постліцензійний моніторинг, різні норми державного регулювання в аптечному законодавстві, в т.ч. страхової рецептури, ціноутворення ЛЗ та їх реімбурсація (компенсація вартості), узагальнення яких наведено в таблиці 1. Більш детально зупинимося на деяких особливостях державного регулювання процесів ліцензування, реєстрації, стандартизації і сертифікації, ціноутворення в країнах ЄС, у зв'язку з діючими в Україні процесами євроінтеграції.

У країнах ЄС державному регулюванню підлягають такі процеси, як ліцензування та сертифікації ЛЗ (поняття ліцензування, перш за все,

**Таблиця 1.** Аналіз засад державного регулювання у фармацевтичному законодавстві країн ЄС

№ за/п	Засади Державного регулювання фармац. діяльністю	Країни															
		Велика Британія	Італія	Нідерланди	Франція	Португалія	Норвегія	Данія	Бельгія	Німеччина	Фінляндія	Австрія	Швеція	Швейцарія	Польща	Чехія	Словаччина
1	Ліцензування та сертифікація ЛЗ	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>	Л <sub>с</sub>
2	Реєстрація (реєстри, переліки)	Р	*	Р		*	Р	*	Р	*	Р	Р	Р	*	Р	*	Р
3	Моніторинг ЛЗ в пост ліцензійний період	М	*	*	*	*	М	М	*	*	*	*	*	*	*	*	*
4	Ліцензування виробництва оптової та роздрібною реалізації ЛЗ	*	Л <sub>р</sub>	*	Л <sub>р</sub>	*	Л <sub>р</sub>	Л <sub>р</sub>	*	Л <sub>р</sub>	Л <sub>р</sub>	*	*	*	Л <sub>р</sub>	*	*
5	Аптечне законод.: обмеження кількості аптек, власності та ін.	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А
6	Ціноутворення ЛЗ	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц
7	Компенсація (реімбурсація) ЛЗ	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К
8	Рецептура	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>	Р <sub>р</sub>

**Примітки:** \* – дані відсутні.

відрізняється тим, що, як правило, включає реєстрацію ЛЗ); ліцензування виробництва ЛЗ відповідно вимогам GMP; незалежний контроль якості (його проведення повинне здійснюватися як на виробництвах, так і в офіційних лабораторіях); ліцензування дистрибуції ЛЗ (відповідність вимогам GDP); фармакологічний нагляд за ЛЗ, які реалізуються на ринку; сертифікація субстанцій відповідно до європейської фармакопеї. Наприклад, в Польщі виділяють інспекторів для виробництва та окремо для оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ. Актуальною є

підготовка фахівців міжнародного рівня та експертів-аудиторів із стандартизації та сертифікації у сфері обігу ЛЗ.

В Україні необхідно створити державні інституції підготовки інспекторів, до функціональних обов'язків яких входить контроль за промисловими підприємствами та організаціями, які виробляють, реалізують та зберігають фармацевтичну продукцію. На сьогодні в країні відсутній спеціалізований орган зі стандартизації, у функції якого входила б розробка нормативної документації, гармонізованої з міжнародними вимогами

щодо сертифікації ЛЗ. Наявність законодавчо врегульованої системи стандартизації в Україні – це запорука зростання конкурентоспроможності вітчизняної фармації на світовому ринку. Нагальною є потреба введення до нового Закону України “Про лікарські засоби” положень про систему ліцензування та сертифікації з урахуванням європейського досвіду.

Ще одним важливим напрямком державного регулювання є реєстрація, яка здійснюється щодо номенклатури ЛЗ, їх ефективності, якості та безпеки, інформації для лікарів та споживачів, умов реалізації, ціноутворення тощо. Передусім, процедура реєстрації передбачає визначення якості та надійності виробничих процесів, а не препаратів. Сучасна реєстраційна система тісно пов'язана з правилами GMP. Найчастіше реєстраційним органом в розвинутих країнах є незалежне Агентство з обігу ЛЗ, функції якого визначаються законодавчо, а бюджет формує Парламент. Керівник такої структури призначається урядом країни. Незалежні агентства з контролю обігу ліків створені у Великій Британії, Франції та Швеції. Слід відмітити, що проведення реєстрації пов'язане з дотриманням конфіденційності інформації, наданої виробником. Такі вимоги роблять неможливим залучення до реєстрації співробітників фармакопейних комісій та комітетів, а при її проведенні між реєстраційним органом та незалежним експертом укладається договір. У Польщі реєстраційні процедури проводяться Департаментом (комітетом) реєстрації ЛЗ, діяльність якого регулюється спеціальним законом. Аптека чи оптова фірма зобов'язані вести реєстр отриманих ЛЗ. Видача реєстраційного свідоцтва оплачується відповідно до розміру аналогічних виплат в країнах ЄС [7, 14].

У більшості країн реєстраційна політика має ліберальний характер й передбачає загальні принципи відбору препаратів для допуску на ринок за умови ефективності, безпеки і якості без обліку цін та інших факторів. У Скандинавських країнах, особливо в Норвегії, навпаки, реєструються лише препарати, які вважаються основними лікарськими засобами (ОЛЗ). Тому фармацевтичний ринок Північної Європи представлений тисячами, а не десятками тисяч ЛЗ, як в багатьох інших країнах. У деяких країнах, що розвиваються, акцент робиться на реєстрації препаратів-дженериків. Міністерство охорони здоров'я та соціального забезпечення Норвегії здійснює нагляд за фармацевтичним сектором та встановлює правила роздрібної торгівлі. Підпорядковане йому управління з контролю над ЛЗ реєструє нові препарати і видає дозвіл на торгівлю ними.

Регулювальною функцією держави у сфері реалізації ЛЗ виступає вплив на процеси ціноутворення. В Італії застосовується середньоєвропейська ціна, основана на ціні п'яти препаратів, в тому числі й їх аналогів здебільшого в таких країнах, як Франція, Німеччина, Іспанія і Велика Британія. У Португалії при встановленні ціни на новий препарат враховують діючі ціни на препарати-аналоги: якщо на ринку є два ЛЗ аналогічної дії, то для нового препарату повинна встановлюватися ціна на 10 % нижча, ніж для існуючих (так звана штучна ціна). Основним правилом при встановленні ціни в Норвегії є вибір із трьох найнижчих ринкових цін в обраних країнах, яким найчастіше є Швеція, Фінляндія, Данія, Німеччина, Велика Британія, Нідерланди, Австрія, Бельгія та Ірландія [9,11]. Цей досвід можна використовувати в українській фармацевтичній галузі для захисту та підтримки вітчизняного виробництва. Практично це передбачає перед реєстрацією проведення попередніх фармакоекономічних та маркетингових досліджень з метою визначення доцільності просування на ринок зарубіжних препаратів-дженериків (дослідження кількості препаратів-аналогів вже зареєстрованих в Україні, їх якісні характеристики, цінні позиції тощо). У країні немає регулювання допустимого рівня ціни реалізації ОЛЗ, визначеного на підставі аналізу собівартості вітчизняних та імпортованих ЛЗ, не проводиться моніторинг цін на світовому ринку, що робить можливим завищення цін виробниками. Це обумовлює розробку відповідних державницьких засад, спрямованих на врегулювання цінової політики й юридичну відповідальність за її порушення. З метою обґрунтованості цін на ЛЗ необхідно розглянути досвід тендерних закупівель за кордоном, оскільки на даний час в Україні відсутній прозорий механізм їх проведення.

Аналізуючи зарубіжний досвід [1, 4, 5, 7-15], можна зробити висновок, що держава впливає на фармацевтичний ринок з метою усунення таких негативних тенденцій, як зростання суб'єктивного впливу промисловості на науково-дослідні підрозділи; залежність обсягів та якості досліджень від фінансових можливостей виробника (спостерігається їх обмеженість, що сприяє надходженню на ринок ЛЗ, потенційна ефективність яких менша за ризик застосування); матеріальне заохочення компаніями-виробниками лікарів в їх професійній діяльності; можливість суміщення лікарями функцій призначення та відпуску ЛЗ; недотримання належних умов зберігання фармацевтичної продукції; відсутність повної та об'єктивної інформації про ЛЗ у лікарів та споживачів; неправильне застосування та низька доступність ЛЗ для населення тощо.



Таким чином, вітчизняним фахівцям необхідно зважити на отримані результати при виробленні рекомендацій щодо удосконалення принципів державного регулювання в Україні.

**ВИСНОВКИ.** 1. Встановлено, що в правовому полі ЄС діють нетрадиційні для національних систем охорони здоров'я та фармацевції закони та підзаконні акти, що регулюють фармацевтичну діяльність, основними документами з яких є регламент (постанова) та директиви.

### Література

1. Вальгарда С. Красник А., Врангбек К. Системы здравоохранения: время перемен. Дания. – Копенгаген: Европейская обсерватория по системам здравоохранения, 2002. – 12 с.
2. Григорян С.Л. Фармацевтическое законодательство ЕС: от первой директивы по сегодняшний день // Российские аптеки. – 2004. – № 11. – С. 4-6.
3. Георгиевский В.П., Ляпунов Н.А., Безугла Е.П. О возможности гармонизации системы сертификации лекарственных средств в Украине с нормами Европейского Союза // Провизор. – № 2. – С. 18-21.
4. Рико А., Ярвельин Ю., Сетани Т. Системы здравоохранения: время перемен. Финляндия. – Копенгаген: Европейская обсерватория по системам здравоохранения, 2002. – 9 с.
5. Струк П., Маршалл Т. Системы здравоохранения: время перемен. Чешская республика. – Копенгаген: Европейская обсерватория по системам здравоохранения, 2002. – 11 с.
6. Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К. // Фармац. журн. – 2006. – № 6. – С. 20-23.
7. Хьотсберг К., Гатнекар О. Системы здравоохранения: время перемен. Швеция. – Копенгаген: Европейская обсерватория по системам здравоохранения, 2002. – 10 с.
8. Экстер А., Херманс Х., Досляк М. Системы здравоохранения: время перемен. Голландия. – Копенгаген: Европейская обсерватория по системам здравоохранения, 2005. – 12 с.

2. Результаты узагальнення досвіду країн ЄС щодо державницьких засад у фармацевтичному законодавстві свідчать про тотожність більшості підходів та механізмів впливу держав на розвиток фармацевції. Це стосується, перш за все, процесів ліцензування та сертифікації ЛЗ, їх реєстрації, постліцензійного моніторингу, фармацевтичного забезпечення (аптечне законодавство), ціноутворення на ЛЗ та їх реімбурсацію.

9. Bentes M., Dias C.M., Sakellarides C., Bankauskaite V. Health care systems in transition: Portugal. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. – 2004. – Vol. 6, № 1. – 110 p.
10. Busse R., Riesberg A. Health Systems in Transition: Germany. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. – 2000. – 128 p.
11. Donatini A., Ana Rico, Maria Giuseppina D'Ambrosio, Alessandra Lo Scalzo, Letizia Orzella, Americo Cicchetti, Silvia Profili Health Care Systems in Transition: Italy. – 2001. – Vol. 3, № 4. – 132 p.
12. Gaal P. Health care systems in transition: Hungary. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. – 2004. – Vol. 6, № 4. – 152 p.
13. Health Care Systems in Transition. Switzerland. - European Observatory on Health Care Systems. – 2000. – P. 82.
14. Healy J., Sharman E, Lokuge B. Australia: Health system review. Health Systems in Transition. – 2006. – Vol. 8, № 5. – P. 1-158.
15. Hlavacka S., Wagner R., Riesberg A. Health care systems in transition: Slovakia. – Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. – 2004. – Vol. 6, № 10. – 118 p.

## НАУЧНОЕ ОБОБЩЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ НОРМ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ СТРАН ЕС

**В.Н. Хоменко, А.С. Немченко, И.К. Ярмола**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** установлено, что в правовом поле ЕС действуют нетрадиционные для национальных систем здравоохранения и фармацевции нормативно-правовые акты, основными из которых являются регламент (постановление) и директива, они являются актами общего характера, обязательными к выполнению и не нуждаются в ратификации стран-членов ЕС.

На основе анализа международных норм государственного регулирования в фармацевтическом законодательстве стран ЕС проведено их научное обобщение и установлено, что большинство этих норм относительно лицензирования и сертификации ЛС, их регистрации, постлицензионного мониторинга,

фармацевтичного забезпечення населення, цінообразование на ЛС и их реимбурсацию (компенсацию стоимости) являются тождественными, хотя имеют вариацию от жесткого к либеральному характеру.

**Ключевые слова:** государственное регулирование, фармацевтическое законодательство, международные нормы.

## SCIENTIFIC SUMMARIZATION OF INTERNATIONAL NORMS OF GOVERNMENT REGULATION IN PHARMACEUTICAL LEGISLATION IN COUNTRIES OF EU

V.M. Khomenko, A.S. Nemchenko, I.K. Yarmola

National Pharmaceutical University, Kharkiv

**Summary:** it has been set that in the legal field of EU normatively-legal acts untraditional for national systems of health care and pharmacy are valid. The basic ones are regulation (decision) and directive. They are the acts of common character, obligatory for implementation and do not need ratification of countries-members of EU.

The scientific summarization on the basis of analysis of international norms of government regulation in the pharmaceutical legislation of EU countries had been carried out. It was revealed that most of these norms according to licensing and the drug certification, their registration, post-licensed monitoring, pharmaceutical providing of population, pricing of drugs and their reimbursement are identical, although variation is taking place from severe to liberal character.

**Key words:** government control, pharmaceutical legislation, international norms.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Б.П. Громовиком

УДК 615.1:001.89

## ІННОВАЦІЙНІ РИЗИКИ У ФАРМАЦІЇ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

© О.В. Посилкіна, Д.В. Дегальцев

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** запропоновано класифікацію інноваційних ризиків у фармації за видами прояву й причин їх виникнення. Запропоновано методи оцінки інноваційних ризиків, які доцільно використовувати у фармацевтичній галузі. Отримані результати можуть бути використані при обґрунтуванні комплексу заходів, спрямованих на запобігання, зниження або компенсацію інноваційних ризиків.

**Ключові слова:** інновація, ризики, фармація.

ВСТУП. Для фармацевтичної галузі України перехід до інноваційної моделі розвитку є тією рушійною силою, яка здатна забезпечити збереження внутрішнього фармацевтичного ринку і активне освоєння зовнішніх ринків. Одним з головних чинників, який уповільнює інноваційну діяльність фармацевтичних підприємств, поряд із недостатнім обсягом фінансування, відсутністю механізмів державної підтримки інноваційного розвитку, недосконалістю законодавчої бази і под., є значні ризики, притаманні цій діяльності. За цих умов проблема об'єктивної оцінки ризиків, притаманних інноваційній діяльності та розробка ефективних

заходів щодо їх попередження, зниження або компенсації, є дуже актуальною.

Мета роботи – систематизація ризиків, пов'язаних із здійсненням інноваційної діяльності у фармацевтичній галузі та визначення чинників, які обумовлюють ці ризики, для подальшої розробки на цій основі рекомендацій щодо їх запобігання або профілактики.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Ризики в інноваційній сфері слід досліджувати з точки зору суб'єктів інноваційного процесу, які взаємодіють на всіх його етапах та функціонують в умовах певного зовнішнього та внутрішнього середовища.

Розглянемо етапи інноваційного процесу та участь в них суб'єктів інноваційного процесу (табл. 1). У таблиці 1 позначкою "+" відмічені основні суб'єкти, які задіяні на відповідних стадіях інноваційного процесу, та інтереси яких повинні враховуватися та підлягати обов'язковому узгодженню при виконанні робіт на цих етапах.

**Таблиця 1.** Суб'єкти інноваційного процесу, інтереси яких повинні враховуватися на етапах інноваційного циклу

Суб'єкти інноваційного процесу	Етапи інноваційного циклу				
	Аналіз відповідності ресурсів фармацевтичних підприємств умовам ринкового середовища	Генерація та перевірка ідей наукового дослідження	Бізнес-аналіз	Розробка нового лікарського засобу	Комерціалізація нововведення
Розробник	+	+	+	+	+
Виробник	+	+	+	+	+
Інвестор	+	-	+	+	-
Постачальник	-	-	+	+	-
Посередник	-	-	+	+	+
Споживач	+	+	+	+	-

Другою умовою результативної інноваційної діяльності є можливість втілити досягнення наукових розробок у конкретний лікарський засіб та задовольнити потреби споживачів – тобто наявність необхідного інноваційного потенціалу розробника.

Третьою умовою є економічна здатність підприємства розробити та просунути на ринок результати наукових досліджень – тобто здійснити комерціалізацію наукової розробки, що потребує наявності певного виробничо-збутового потенціалу у підприємства виробника.

Слід відмітити, що розглядати інноваційні ризики можна з позицій будь-якого із суб'єктів інноваційного процесу. Але враховуючи те, що виробник може виконувати не лише виробничі функції, а й функції розробника та інвестора, доцільно розглядати інноваційні ризики з позицій виробника. З огляду на це, доцільно класифікувати інноваційні ризики. Загалом можна визначити наступні головні причини невизначеності та обумовлені нею ризики в інноваційній діяльності:

- недостатність інформації, на яку спирається наукове рішення;
- неочікувані випадкові зміни умов наукової діяльності та господарювання обумовлені чинниками зовнішнього та внутрішнього середовища;
- активні протидії з боку інших суб'єктів ринку.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Подальша деталізація причин виникнення та обумовлених ними видів інноваційних ризиків дозволяють запропонувати їх певну класифікацію.

Однією з головних умов ефективної інноваційної діяльності є наявність попиту фактичного або потенційного на інноваційний продукт або можливість формування цього попиту, тобто наявність ринкового потенціалу, який визначає можливості ринку сприйняти результати наукових досліджень та розробок, які здатне запровадити на ринок певне підприємство.

1. Ризики, які обумовлені впливом чинників макросередовища. Викликають формування негативних умов для наукової діяльності взагалі, а також для діяльності окремих суб'єктів інноваційної діяльності зокрема. Включають такі види ризиків:

1.1. Економічні ризики, обумовлені негативною зміною економічних умов на ринку: зниженням купівельної спроможності споживачів, зростанням цін на ресурси, інфляцією, девальвацією і т. ін.

1.2. Політико-правові ризики, які обумовлені недосконалістю політико-правового середовища: податкового законодавства, митного законодавства, кредитно-фінансової системи і т. ін.

1.3. Соціально-демографічні ризики, які викликані зниженням рівня життя населення, значним розшаруванням населення за рівням доходу, зниженням народжуваності, старінням населення і т. ін.

1.4. Технологічні ризики, які обумовлені розвитком НТП, і можуть призвести до морального старіння техніки й технологій, які використовуються при проведенні наукових досліджень та розробок.

2. Ризики, які обумовлені впливом факторів мікросередовища. Викликають погіршення умов наукової діяльності, внаслідок пасивної або активної протидії суб'єктів інноваційного процесу. Включають такі ризики:

2.1. Споживчий ризик, який виникає внаслідок невідповідності цілей споживачів та фірм-виробників.

2.2. Конкурентні ризики, які обумовлені пасивними або активними протидіями конкурентів.

2.3. Інвестиційні ризики, які виникають як наслідок високого ступеня невизначеності успіху наукового дослідження, що обумовлює сумнів інвестора щодо доцільності вкладання коштів в певний інноваційний проект.

2.4. Постачальницькі ризики, які обумовлені можливими діями постачальників. Як правило, це зміна умов постачання (термінів, цін, і т. ін.), а також можлива зміна профілю їх діяльності.

2.5. Посередницькі ризики, які викликані можливими змінами в умовах взаємодії з торговельними та збутовими посередниками, які займаються реалізацією інноваційних лікарських засобів.

Перераховані види ризиків значною мірою впливають на результати інноваційної діяльності. Ці ризики є частково керованими, їх можна частково зменшити шляхом вибору адекватної інноваційної політики фармацевтичних підприємств.

Розглянуті дві групи ризиків належать до об'єктивних, але ступінь ризику інноваційної діяльності певною мірою залежить і від суб'єктивних чинників. Суб'єктивні ризики наукової діяльності виникають внаслідок прийняття необґрунтованих управлінських рішень на певних етапах інноваційного процесу.

Ці ризики доцільно розглядати поетапно, відповідно до алгоритму прийняття рішень з управління науковою діяльністю. З огляду на це, слід виділити наступні види ризиків.

1. Ризики на етапі аналізу відповідності внутрішніх можливостей розвитку фармацевтичного підприємства зовнішнім. Ці ризики несуть загрозу вибору невідповідного зовнішнім та внутрішнім умовам напрямку інноваційної діяльності.

2. Ризики на етапі генерації ідей наукового дослідження, пов'язані із загрозою генерації ідей, які не підлягають подальшій розробці.

3. Ризики на етапі відбору ідей, які пов'язані із загрозою відбору ідей, які не підлягають подальшій реалізації, або ризики, пов'язані з ігноруванням більш прогресивних ідей.

4. Ризики на етапі розробки задуму нового лікарського засобу, які пов'язані з загрозою прояву неоднозначного трактування задуму, який неправильно можуть зрозуміти розробники й споживачі.

5. Ризики на етапі аналізу фармацевтичного ринку та розробки стратегії маркетингу, пов'язані із загрозою неефективної стратегії маркетингу з просування нової розробки на ринок.

6. Ризики на етапі розробки нового препарату (технології), які пов'язані із загрозою розроб-

ки препарату (технології), який не відповідає інтересам суб'єктів інноваційного процесу.

7. Ризики на етапі прийняття рішення щодо розгортання комерційного виробництва препарату, пов'язані з використанням неадекватних заходів комплексу маркетингу щодо просування наукової розробки.

Рівень ризиків певного виду залежить від суб'єктивних особливостей осіб, які приймають рішення на етапах інноваційного процесу. Основними чинниками ризику для всіх етапів є:

– досвід та кваліфікація осіб, які приймають рішення;

– мотивація осіб, які приймають рішення, узгодженість їх дій та інтересів;

– ступінь інформованості осіб, які приймають рішення щодо характеристик зовнішнього та внутрішнього середовища.

Ці ризики є керованими, їх можна звести нанівель або мінімізувати.

Окремо слід розглядати внутрішні ризики підприємства, розмір яких визначається особливостями організації управління та функціонування підприємства. Ці ризики містять елементи обох груп. Зокрема, вони залежать від того, яке підприємство має обладнання, виробничо-наукові площі і т. ін. Всі ці елементи виробничого процесу існують об'єктивно, але їх стан, ступінь резервування та використання залежать від суб'єктивних чинників. До основних чинників внутрішнього характеру належать:

– організаційну структуру управління та ступінь її гнучкості;

– рівень науково-виробничого потенціалу фармацевтичного підприємства;

– технології, які використовуються для проведення наукових досліджень;

– маркетинг із просування наукових розробок;

– фінансову стійкість підприємства;

– систему підготовки та перепідготовки наукових кадрів, їх структуру за рівнем освіти, кваліфікації та віком.

Ці чинники є частково керованими, їх впливом можна керувати.

Слід зазначити, що наведена класифікація інноваційних ризиків та визначення чинників, які викликають появу цих ризиків, створюють методичну основу щодо вибору методів оцінки і вимірювання цих ризиків. Кількісне визначення рівня ризику не може бути однозначним. Для оцінки інноваційних ризиків у фармацевтичній галузі можна запропонувати методи, наведені у таблиці 2.

**ВИСНОВКИ.** Слід зазначити, що запропонована класифікація інноваційних ризиків та виділення факторів, які їх викликають, представляє принципову можливість розробки процедур

Таблиця 2. Методи оцінки наукових ризиків у фармацевтичній галузі

Метод	Сутність	Переваги	Недоліки
Побудова “дерева подій”	Графічний спосіб простежування послідовності окремих можливих ризиків з оцінкою ймовірності кожної з проміжних подій та обчислення сумарної ймовірності кінцевої події, що призводить до збитків	Послідовно оцінюються наслідки кожної можливої вихідної події й обчислюється максимальна ймовірність кінцевої події	Значні витрати на проведення повного комплексу досліджень. Можлива недооцінка будь-якої ланки системи
Побудова “дерева відмов”	Визначення шляхів, за якими окремі події можуть у результаті їхнього комбінованого впливу призвести до потенційно небезпечних ситуацій	Можливість описати складні процеси або системи, відобразити й проаналізувати структуру системи з урахуванням усіх проміжних ланок	Великі витрати часу як на побудову діаграми “дерева відмов”, так і на детальне вивчення проблеми
Аналіз доцільності витрат	Метод ґрунтується на тому, що витрати за кожним конкретним напрямом не пов’язані однаковою мірою з ризиком. Стан за кожним напрямом витрат розподіляється на зони загальних витрат, де конкретні витрати не досягають меж встановленого ступеня ризику	Можливість пошуку шляхів зниження ризику через статтю витрат із максимальним ризиком	Не аналізуються джерела походження ризику, тобто ігноруються мультискладові ризику
Експертне оцінювання	Виділяється група ризиків і розглядається, яким чином вони можуть вплинути на інноваційну діяльність фармацевтичного підприємства	Дає змогу дати оцінку тим видам ризику, ймовірність генерації яких іншими методами оцінити неможливо	Суб’єктивний характер одержаних результатів

їхнього цілеспрямованого аналізу з наступною розробкою комплексу заходів, спрямованих на запобігання, зниження або компенсацію ри-

зиків в інноваційній сфері. Запропоновано методи кількісної оцінки інноваційних ризиків у фармацевтичній галузі.

#### Література

1. Райзберг Б. А. Предпринимательство и риск. – М.: Знание, 2002.
2. Хозяйственный риск и методы его измерения: Пер.

- с венг. Т. Бачкаи, Д. Месена, Д. Мико и др. – М.: Экономика, 2001
3. Хохлов Н. В. Управление риском: Учебное пособие для ВУЗов. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2001.

## ИННОВАЦИОННЫЕ РИСКИ В ФАРМАЦИИ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

**О.В. Посылкина, Д.В. Дегальцев**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** предложена классификация инновационных рисков в фармации по видам проявления и вызывающим их причинам. Предложены методы оценки инновационных рисков, которые можно использовать в фармацевтической отрасли. Полученные результаты могут быть использованы при обосновании комплекса мероприятий, направленных на предотвращение, снижение или компенсацию научных рисков.

**Ключевые слова:** инновация, риски, фармация.

## INNOVATION RISKS IN PHARMACEUTICAL BRANCH AND THEIR CLASSIFICATION

**O.V. Posylkina, D.V. Dehaltsev**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** classification of innovation risks in pharmaceutical branch by kinds of their display and the reasons causing them is offered. Methods of estimation of innovation risks which can be used in pharmaceutical branch are offered. The



received results can be used for substantiation of a complex of actions directed on prevention, decrease or indemnification of innovation risks.

**Key words:** innovation, risks, pharmaceutical branch.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. М.С. Пономаренком*

УДК 614.27:615.356

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕВАГ СПОЖИВАЧІВ ПРИ ВИБОРІ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

©**І.Я. Городецька, І.В. Максимюк**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** встановлено переваги споживачів при виборі безрецептурних вітамінно-мінеральних лікарських засобів на українському фармацевтичному ринку.

**Ключові слова:** вітамінно-мінеральні добавки.

ВСТУП. Підвищення якості життя, культури здоров'я, дієтичної освідомленості, знання загальних питань відносно вітамінів та мінералів – це частина громадянської відповідальності кожного за своє здоров'я і здоров'я своїх дітей [1]. Раціон сучасної людини не здатен забезпечити організм необхідною йому кількістю вітамінів, тому недостатнє їх споживання є масовим і постійно діючим фактором, що має негативний вплив на здоров'я, розвиток та життєздатність всієї нації [2]. Полівітамінні препарати та вітамінно-мінеральні комплекси стали невід'ємним елементом сучасного способу життя з його стресами, нераціональним харчуванням, екологічними проблемами [3]. З одного боку, відбувається потужна популяризація обов'язкового профілактичного приймання вітамінів, з іншого – у фахових виданнях почастишали випадки публікацій про гіперчутливість до вітамінів, алергічні реакції та можливість передозування вітамінів. На цьому фоні значимою тенденцією є підвищення серед населення уваги до власного зовнішнього вигляду та стану здоров'я. Бажання доповнити свій раціон корисними речовинами відображається ростом об'ємів продажів вітамінів і дієтичних добавок [4]. З іншого боку, реклама необхідності вітамінівотерапії часто побудована на страху перед можливими негативними наслідками відмови від приймання вітамінів, що обов'язково тягне за собою зниження довіри до такої реклами в цілому [5].

Мета роботи – вивчення ставлення споживачів для популяризації обов'язкового профі-

лактичного приймання вітамінів та мінералів та встановлення переваг при виборі вітамінного лікарського засобу.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Для виявлення структури переваг споживачів на ринку безрецептурних вітамінно-мінеральних комплексів була розроблена анкета. Опитано статистично достовірну кількість респондентів, з них 67 % жінок та 33 % чоловіків. 45 % опитаних були віком до 25 років, в основному студенти, які склали 31,2 % від усієї сукупності респондентів. Найбільш представленою соціальною групою були службовці (33,9 %), далі робітники (12,4 %), підприємці (9,5 %), домогосподарки (7,4 %), пенсіонери (5,6 %).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Більшість опитаних вважає рівень доходів своєї сім'ї середнім (69 % опитаних), низькими вважають доходи своєї сім'ї 19 % опитаних, 10,4 % – високими, не захотіли відповісти на це запитання 1,6 % респондентів. Тому можна вважати, що за гендерною, віковою та соціальною належністю опитування за допомогою анкети охопило певний зріз населення, достатній для репрезентативності висновків.

Важливим є, що 75 % опитуваних вказали, що приймали вітамінні препарати протягом останнього року. Основною причиною приймання була профілактика (84,6 %). При виборі препарату 50,6 % респондентів віддають перевагу вітамінним лікарським засобам зарубіжного виробництва, 41,1 % опитаних вибирають лікарські засоби вітчизняного виробництва, не надають переваг – 8,3 % респондентів.



12,7 % опитаних приймають вітамінні засоби постійно, 58,9 % – періодично, один або кілька разів на рік, 19 % – тільки за призначенням лікаря, не вважають за потрібне приймати вітаміни 9,4 % респондентів.

При виборі вітамінного засобу респондентами найбільш важливим фактором впливу, на думку опитаних, є порада лікаря, нею керуються 34 %

респондентів; для 26 % – це рекомендації провізора; 19 % керуються порадами друзів; 11 % – рекламою у засобах масової інформації, 8 % – ціною; інші відповіді дали 2 % респондентів (рис. 1).

Із числа респондентів, які приймали вітамінні лікарські засоби протягом останнього року, 23 % назвали “Дуовіт”, 12,9 % “Мульти-табс”, 10 % “Вітрум”, тобто перевага надається зарубіжним

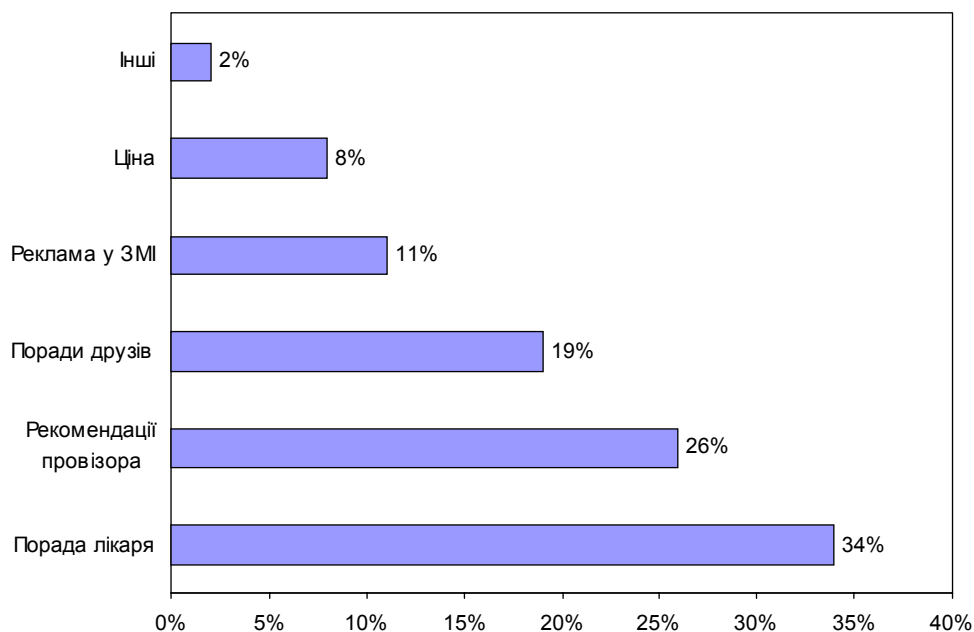


Рис. 1. Важливість факторів при виборі вітамінного засобу.

брендам. Що стосується вітчизняних вітамінних препаратів, то вони займають за популярністю 5, 6, 7 місце (аскорбінова кислота, ревіт, квадевіт, ундевіт) (рис. 2).

Популярність “Дуовіту” можна пояснити тим, що це єдиний вітамінно-мінеральний комплекс на ринку України, у якому виділено вітаміни і мінерали в окрему лікарську форму.

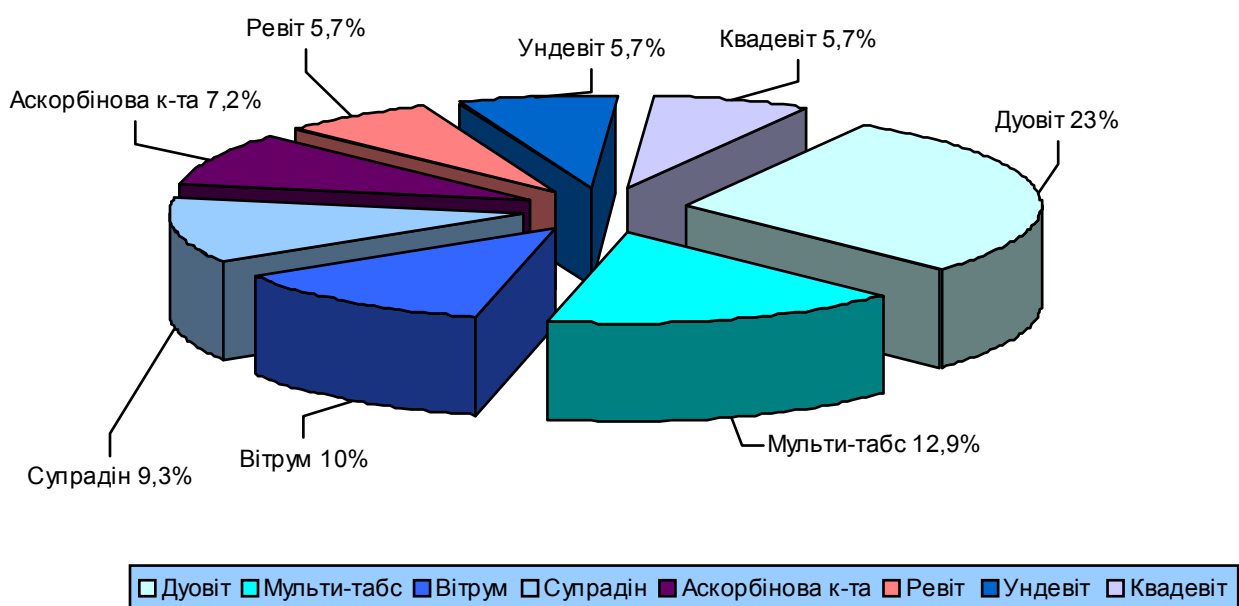


Рис. 2. Переваги респондентів відносно споживання певних вітамінних засобів.

Більшість опитаних приймали протягом року одну або дві упаковки вітамінних препаратів (66%), до 5 упаковок протягом року споживали 26,5% опитаних, 7,5% – більше 5 упаковок (в даному випадку йшлося про аскорбінову кислоту (вітамін С) та недорогі вітчизняні моновітамінні препарати). Що стосується грошового вираження витрат на споживання вітамінів протягом останнього року, то тільки 5% з тих, хто приймали ці препарати, витратили на це більше 50 грн протягом року.

Заключним питанням анкети було: “Чи спонукала Вас наша анкета задуматись про необхідність приймання вітамінів і мінералів?” Особливо цікавою для нас була реакція респондентів, які не приймали вітамінні засоби протягом останнього року. 50% респондентів задумались про необхідність приймання вітамінів, але вважають доцільним робити це періодично або тільки за призначенням лікаря. Другу поло-

вину опитуваних наша анкета не змусила задуматись про необхідність приймання вітамінів; більшість опитаних цієї групи не вважає приймання вітамінних лікарських засобів за потрібне; частина – тільки за призначенням лікаря.

**ВИСНОВКИ.** Майже дві третини проанкетованих респондентів позитивно ставляться до необхідності профілактичного приймання вітамінних лікарських засобів; найпопулярнішими брендами є “Дуовіт”, “Мульти-табс” і “Вітрум”. Незважаючи на те, що реклама у засобах масової інформації як фактор впливу на вибір вітамінного засобу знаходиться за значимістю на 4-му місці, споживачі продемонстрували неусвідомлену ними брендозалежність від найбільш рекламованих позицій серед вітамінно-мінеральних засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку. Важливість впливу реклами на вибір безрецептурних лікарських засобів та необхідність підвищення соціальної відповідальності рекламодавців нам ще належить оцінити.

#### Література

1. Громова О.А. Витаминные и микроэлементные добавки // Фармацевтический вестник. – 2003. – № 2.
2. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // <http://www.vitamini.ru>.
3. Шуванова Е.В., Панфилова А.Л. Поливитаминные средства на украинском рынке лекарств // Провизор. – 2003. – № 3. – С. 14-18.

4. Полякова Д., Властько Т. Рынок безрецептурных препаратов: маленькие успехи и большие надежды // Ежен. ед. “Аптека”. – 2006. – № 5(526). – С. 94-95.
5. Бронникова О. Перспективы развития мирового и европейского рынков витаминов и минералов // Провизор. – 2005. – № 6. – С. 7-8.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРИ ВЫБОРЕ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**И.Я. Городецка, И.В. Максимюк**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** определены преимущества потребителей при выборе безрецептурных витаминно-минеральных лекарственных средств на украинском фармацевтическом рынке.

**Ключевые слова:** витаминно-минеральные добавки.

## RESEARCH OF CONSUMERS' PREFERENCES AT CHOICE OF VITAMIN-MINERAL REMEDIES WHICH ARE SOLD WITHOUT RECIPE

**I.Ya. Horodetska, I.V. Maksymyuk**

*Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky*

**Summary:** consumers' preferences during the choice of vitamin-mineral medicines which are sold without recipe on the Ukrainian pharmaceutical market were determined.

**Key words:** vitamin-mineral additions.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.В. Трохимчуком

УДК 65.012.23:658.512(075)

## ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ ВИКОНАННЯ ПРОЕКТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

© Г.В. Костюк, Я.М. Деренська

ВАТ "Фармак"

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у процесі реалізації проекту обов'язковим елементом є організація контролю за дотриманням строків, витрат, інших запланованих параметрів проекту. Одним з сучасних методів проведення аналізу виконання проекту є метод засвоєного обсягу, який дозволяє виявити тенденції параметрів робіт у ході реалізації проекту, скоригувати їх з урахуванням впливу динаміки витрат і часу.

**Ключові слова:** фармацевтичне підприємство, проект, вартість.

ВСТУП. Сучасне фармацевтичне підприємство повсякчас стикається з широким колом проектів, кожний з яких потребує виконання певних функцій менеджменту, в тому числі й контролю. Серед багатьох параметрів, які контролюються у ході виконання проектів – вартість (витрати, бюджет). Контроль вартості проекту можна здійснити за допомогою методу засвоєного обсягу. Цей метод заснований на визначенні відношення фактичних витрат до обсягу робіт, які повинні бути виконані на визначену дату. При цьому враховується інформація про витрати, плановий і фактичний графік робіт та дається узагальнювальна оцінка за станом робіт на поточний момент. Виявлені тенденції використовуються для прогнозу майбутньої вартості проектних робіт та визначення факторів, які впливають на графік виконання робіт.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Для аналізу засвоєного обсягу використовують три показники для визначення відхилення у графіку робіт та вартості: планові (бюджетні) витрати – BCWS; фактичні витрати – ACWP; засвоєний обсяг – BCWP.

Планова вартість фактично виконаних робіт або кількість ресурсу, запланована на фактично виконаний обсяг робіт на поточну дату, розраховується за формулою:

$BCWP = \text{планова вартість (BC)} \times \% \text{ використан-}$   
ня ресурсу.

Загальні бюджетні витрати (BC) являють собою повну вартість робіт, прийняту в базовому плані.

Бюджетна вартість (BCWS) – це частина вартості роботи, яка повинна бути засвоєна на поточну дату відповідно до базового плану (вартість роботи у розрахунку за період часу за планом), розраховується за формулою [2]:

$BCWP = \text{засвоєний обсяг} \times \% \text{ планом.}$

З огляду на те, що метод засвоєного обсягу враховує фактор часу, він дозволяє визначити як реальне відхилення за витратами, так і відставання за графіком виконання робіт.

Відхилення за витратами (перевитрати грошових коштів) являють собою величину, отриману з різниці фактичної вартості виконаних робіт (ACWP) та планової вартості виконаних робіт (BCWP). Для роботи, яка знаходиться в процесі виконання, необхідно знайти відсоткову оцінку завершеності (з точки зору витрат):

$CV (\text{відхилення за витратами}) = ACWP - BCWP.$

Відставання від графіку визначається як різниця між плановою вартістю робіт за графіком (BCWS) та плановою вартістю виконаних робіт (BCWP).

Основною перевагою методики засвоєного обсягу є можливість "раннього виявлення" невідповідності фактичних показників проекту плановим, прогнозування на їх основі результатів виконання проекту та прийняття своєчасних коригувальних дій.

Прогнозування витрат передбачає оцінку кінцевої вартості проекту на основі інформації про витрати проекту на поточний момент часу.

Для оцінки кінцевої вартості проекту (EAC) використовується як традиційний метод оцінки, так і метод засвоєного обсягу. У фармацевтичному виробництві рекомендується використовувати метод засвоєного обсягу, оскільки він дозволяє точніше врахувати зміни у вартості та часі виконання проекту.

$EAC = \text{фактичні витрати на поточну дату} + \text{остаточна вартість проекту, скоригована з урахуванням індексу засвоєння витрат};$

$EAC = \text{фактичні витрати на поточну дату} + \text{оцінка вартості проекту, що залишилася (ETC).}$

Індекс засвоєння витрат (CPI) розраховується як відношення засвоєного обсягу до фактичних витрат [2]:

$$CPI = \frac{BCWP}{ACWP}$$

Паралельно розраховується індекс виконання графіку проектних робіт (SPI) [2]:

$$SPI = \frac{BCWP}{BCWS}$$

$$EAC = ACWP + ETC$$

З використанням цих показників оцінка витрат по завершенні (прогнозування витрат) розраховується наступним чином [2]:

1. Традиційний метод:

$$EAC = ACWP + ETC$$

2. Метод засвоєного обсягу  
Оптимістична оцінка:

$$EAC = \frac{BC - BCWP}{\text{Сумарний CPI}} + ACWP$$

Песимістична оцінка:

$$EAC = \frac{BC - BCWP}{\text{Сумарний CPI} \times SPI} + ACWP$$

Також доцільно використовувати показник прогнозного відхилення вартості проекту (VAC):

$$VAC = BC - EAC$$

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У ході реалізації проекту "Рідкі ліки", який реалізує ВАТ "Фармак", відбулися відхилення від раніше запланованої вартості за роботою 10 (матеріально-технічне забезпечення проекту). Так, планова вартість цієї роботи на дату контролю складала 13960035,50 грн, а фактичні витрати склали 14425127,05 грн. На цю дату відсоток використання фінансових ресурсів за роботою склав 90 %, за попередніми роботами – 100 %.

У таблиці 1 наведено розрахунок показників з аналізу виконання проекту "Рідкі ліки".

**Таблиця 1.** Показники аналізу виконання проекту на дату аналізу

Робота	Планові витрати, грн BCWS	Засвоєний обсяг, грн BCWP	Фактичні витрати, грн ACWP	Відхилення за витратами		Відхилення за розкладом	
				CV, грн	CVP, %	SV, грн	SVP, %
1	45554,86	45554,86	45554,86	-	-	-	-
2	205628,72	205628,72	205628,72	-	-	-	-
3	210729,12	210729,12	210729,12	-	-	-	-
4	90312,48	90312,48	90312,48	-	-	-	-
5	69743,63	69743,63	69743,63	-	-	-	-
6	211659,24	211659,24	211659,24	-	-	-	-
7	90709,79	90709,79	90709,79	-	-	-	-
8	265069,68	265069,68	265069,68	-	-	-	-
9	4918,46	4918,46	4918,46	-	-	-	-
10	13960035,5	12564031,95	14425127,05	1861095,1	14,8	1396003,55	10,0
Всього	15154361,48	13758357,93	15619453,03	1861095,1	14,8	1396003,55	10,0

Індекс засвоєння витрат склав:

$$CPI = 13758357,93 / 15619453,03 = 0,88.$$

Оскільки  $0,88 < 1$ , це свідчить про те, що на поточну дату виконання проекту на кожну гривню коштів витрачено на 0,12 грн більше, ніж було передбачено.

Відхилення за витратами склало:

$$CV = 15619453,03 - 13758357,93 = 1861095 \text{ грн.}$$

Оскільки  $1861095,1 > 0$ , то це свідчить про перевитрати на поточну дату в розмірі 1861095,1 грн.

Індекс виконання графіку:

$$SPI = 13758357,93 / 15154361,48 = 0,91.$$

Враховуючи індекс виконання графіку, можна визначити змінну тривалість проекту: робота 10 починається на 20 місяць реалізації проекту, тому тривалість, яка може змінитися, дорівнює:  $87 - 19 = 68$  міс. (загальна тривалість проекту за планом – 87 міс.).

Т. пр. змін. =  $19 + 68 / 0,91 = 94$  міс.

Сумарна планова вартість виконання всього проекту складає 57066784,70 грн.

Оцінка витрат по завершенні:

– за традиційним методом:

$$ETC \text{ трад} = 15619453,03 + (57066784,70 - 15154361,48) = 57531876,25 \text{ грн.}$$

– за методом засвоєного обсягу:

а) оптимістична оцінка:

$$\text{ЕАС опт.} = (57066784,7 - 13758357,93) / 0,88 + 15619453,03 = 64833574,36 \text{ грн};$$

б) песимістична оцінка:

$$\text{ЕАС пес.} = (57066784,7 - 13758357,93) / 0,88 * 0,91 + 15619453,03 = 69700905,04 \text{ грн.}$$

Розрахуємо показник прогнозного відхилення вартості проекту за наведеними методами оцінки:

$$\text{VAC трад.} = 57531876,25 - 57066784,70 = 465091,55 \text{ грн};$$

$$\text{VAC опт.} = 64833574,36 - 57066784,70 = 7766789,66 \text{ грн};$$

$$\text{VAC пес.} = 69700905,04 - 57066784,70 = 12634120,34 \text{ грн.}$$

**ВИСНОВКИ.** Розраховані показники свідчать про те, що фактичне збільшення вартості роботи 10 на 465091,55 грн призведе до аналогічного збільшення вартості проекту в цілому. За традиційним методом показник прогнозного відхилення вартості проекту розраховується як

різниця між фактичним та плановим значення, при цьому не здійснюється коригування вартості проекту, що залишилася, на індекс засвоєння витрат та індекс виконання графіку. За методом засвоєного обсягу оптимістична оцінка витрат по завершенні, яка враховує збільшення вартості проекту за рахунок збільшення витрат, становитиме 64833574,36 грн, що свідчить про збільшення вартості проекту на 7766789,66 грн. За песимістичною оцінкою показник прогнозного відхилення вартості проекту становить 12634120,34 грн. Ця оцінка враховує збільшення кінцевої вартості проекту не тільки за рахунок збільшення витрат, а й враховуючи збільшення тривалості виконання проекту.

Як показали проведенні дослідження, для оцінки кінцевої вартості проекту доцільно використовувати метод засвоєного обсягу, оскільки він є більш раціональним, тому що дозволяє точніше оцінити зміну вартості проекту. Зміни, які відбулися в ході реалізації проекту, доводять необхідність впровадження системи контролю реалізації проекту "Рідкі ліки" з метою своєчасного реагування на зміни та зниження їх негативних наслідків.

#### Література

1. Батенко Л.П., Загородніх О.А., Ліщинська В.В. Управління проектами: Навч. посіб. – К.: КНЕУ, 2003. – 231 с.

2. Мазур І.І., Шапіро В.Д., Ольдерогге Н.Г. Управление проектами: Учебное пособие / Под общ. ред. И.И. Мазура. – М.: Омега-Л, 2004. – 664 с.

## ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА ИСПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

**Г.В. Костюк, Я.М. Деренская**

ОАО "Фармак"

Национальный фармацевтический университет, Харьков

**Резюме:** в процессе реализации проекта обязательным элементом является организация контроля за соблюдением сроков, затрат, других запланированных параметров проекта. Одним из современных методов проведения анализа выполнения проекта является метод освоенного объема, который позволяет обнаружить тенденции параметров работ в ходе реализации проекта, скорректировать их с учетом влияния динамики затрат и времени.

**Ключевые слова:** фармацевтическое предприятие, проект, стоимость.

## PECULIARITIES OF ORGANIZATION OF CONDUCTING THE ANALYSIS OF PROJECTS' IMPLEMENTATION AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**H.V. Kostyuk, Ya.M. Derenska**

JSC "Pharmac", National Pharmaceutical University, Kharkiv

**Summary:** in the process of project realization the organization of control for keeping the terms, charges and other planned parameters of a project is an obligatory element. One of the modern methods of conducting the analysis of

project implementation is a method of the mastered volume which allows to find out the tendencies of work parameters during realization of project, to correct them taking into account the influence of dynamics of charges and time.

**Key words:** pharmaceutical enterprise, project, value.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Б.П. Громовиком

УДК 615.12:330.113:006.34:167

## МЕТОДОЛОГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ СОЦІАЛЬНИХ ТА РЕГУЛЯТОРНИХ ЧИННИКІВ РЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ, ЇХ СПІВВІДНОШЕННЯ ТА ВЗАЄМОДІЇ

© А.С. Немченко, А.А. Котвіцька

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** обґрунтовано визначення регуляторних та соціальних чинників регулювання фармацевтичної діяльності. Визначені основні елементи соціальної складової засад регуляторної політики та основні засоби її реалізації. Проаналізовано нормативно-правові документи, що регулюють фармацевтичну діяльність. Виділено основні тенденції, що склалися, зокрема, в напрямку бюджетного регулювання, і які впливають на соціальну ефективність і спрямованість державної політики у фармації.

**Ключові слова:** фармацевтична діяльність, регулювання.

ВСТУП. Проблематиці визначення основних напрямків та чинників регулювання фармацевтичної діяльності приділялася достатня увага з боку науковців. При цьому слід назвати роботи, в яких висвітлюються як загальні питання здійснення державного регулювання, його економічних та правових засад [8], так і наукові дослідження, в яких визначаються галузеві аспекти соціальної політики у фармації [5, 6].

Разом із цим досить актуальна та практично значуща низка проблем функціонування фармацевтичної галузі, зокрема співвідношення соціальних та регуляторних (дозвільних) чинників, що визначають національну політику в цій сфері, практично залишилася поза увагою науковців, незважаючи на свою актуальність. Актуальність та практична значущість обраної проблематики підсилюється тими змінами та тенденціями, які останнім часом спостерігаються у державній політиці, що стосується фармації. Метою нашого дослідження є наукове обґрунтування визначення соціальних та регуляторних чинників регулювання фармацевтичної діяльності, їх співвідношення та взаємодії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Фармацевтична галузь, як і охорона здоров'я в цілому, відчувають на собі різні форми і методи державного регулювання, найчастіше не завжди ефективного й адекватного. У 2003 р. в Україні був прийнятий

Закон "Про основи державної регуляторної політики в сфері господарської діяльності", що визначив правові та організаційні основи державної регуляторної політики в сфері господарської діяльності. Законом визначені принципи державної регуляторної політики, поняття і види регуляторних актів, основні етапи їх розробки і прийняття, система регуляторних органів, їх обов'язки із здійснення регуляторної політики [1]. За більш ніж дворічний період дії закону накопичилася певна практика його застосування, виявлені здобутки і прорахунки. Недоліком запровадженої цим законом процедури розробки і затвердження регуляторних актів стало те, що при здійсненні регуляторної політики на державні регуляторні органи не покладається обов'язок враховувати соціальні аспекти регуляторної політики, зокрема соціально-економічні наслідки регуляторних актів. Це не тільки не узгоджується із вимогами чинного законодавства, спрямованого на реалізацію основних соціальних гарантій, зокрема Законом України "Про державні соціальні стандарти та державні соціальні гарантії" [2], а й призводить до нівелювання соціальної складової державної політики в цілому. Тим часом ст. 2 Закону України "Про державні соціальні стандарти та державні соціальні гарантії" передбачає обов'язковість врахування державних соціальних стандартів

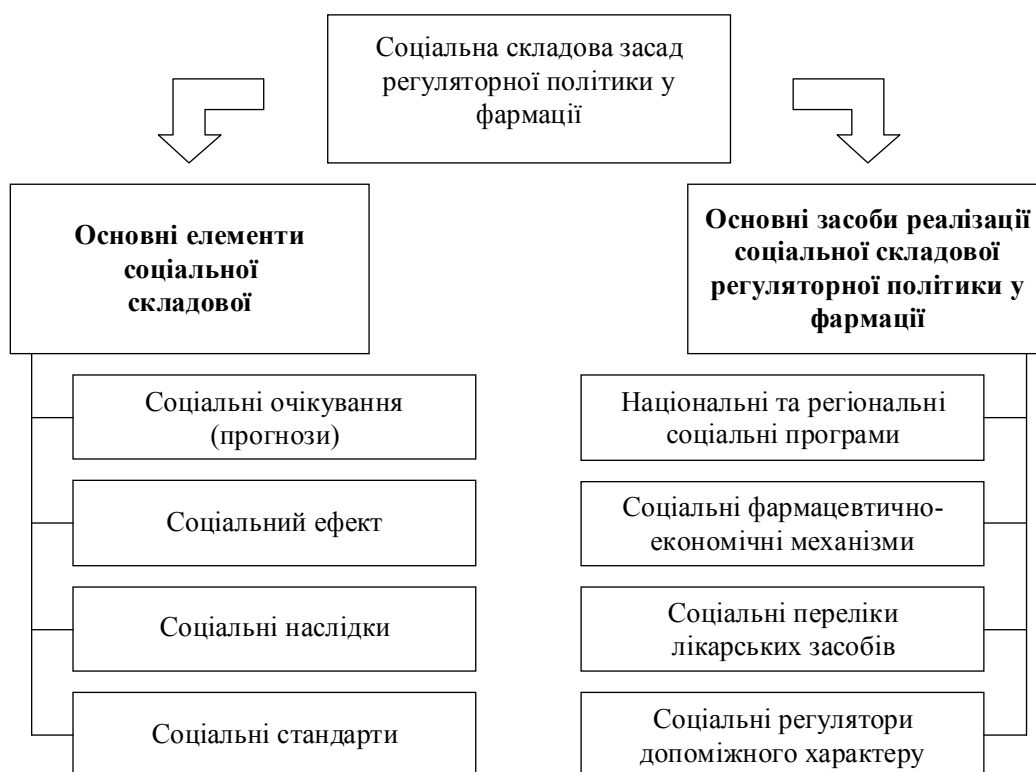


при розробці програм економічного і соціального розвитку, основні положення яких втілюються у регуляторних актах. Ігнорування соціальної складової при здійсненні державного регулювання, особливо в сфері охорони здоров'я і фармації, може призвести до негативних наслідків.

Необхідно, перш за все, вказати, що соціальна складова повинна бути невід'ємним елементом регуляторної політики у фармацевтичній галузі, причому не тільки на стадії створення. При цьому якщо соціальні прогнози, ефекти та наслідки є так би мовити засобом внутрішнього впливу на регуляторну політику, то вимоги со-

ціальних стандартів слід визнати тими принципами, прийнятими на себе державою, які підлягають виконанню при проведенні політики в тій чи іншій галузі.

В охороні здоров'я та фармації їх важливість не просто підвищується, а є іманентною ознакою відносин, що формуються в цій галузі. При цьому не можна нехтувати тією обставиною, що регуляторна політика у цій галузі обумовлюється комплексом чинників, що перебувають у системному зв'язку, варто назвати економічні, політичні, фінансові, територіальні та інші складові. Методологічно доцільним вважаємо таке визначення основних елементів соціальної складової (схема ).



**Схема.** Основні елементи та засоби реалізації соціальної складової регуляторної політики у фармації.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У досліджуваному питанні, як ні в якому іншому, важливим є пошук оптимального співвідношення різнопланових складових регуляторної політики у фармації. На жаль, практика державного регулювання лікарського забезпечення свідчить про відсутність пошуку відповідного балансу, демонструючи численні приклади соціально негативних та необачливих рішень. Прикладом таких рішень є Закон України від 19 грудня 2006 р. № 489-V "Про Державний бюджет України на 2007 рік". Не можна не назвати і норми Закону "Про бюджет" (ст. 119), якою Кабінету Міністрів України доручено затвердити перелік і граничні рівні цін на лікарські засоби, медичне обладнання та

вироби медичного призначення, що закуповуються за бюджетні кошти [3].

З одного боку, соціальна спрямованість даної норми є очевидною – через оптимізацію цінової політики зменшуються видатки бюджету на закупівлю лікарських засобів і виробів медичного призначення, що робить їх доступнішими для споживачів, з іншого – соціальні наслідки такого рішення не до кінця прораховані, оскільки після затвердження переліку лікарських засобів і граничних цін на них можуть з'явитися більш дешеві їх аналоги, які не можуть бути використані у закупівлях.

Важливим і досить складним видається пошук розміру граничної ціни: її заниження призведе

до "вимивання" даних препаратів з ринку, водночас надмірно висока ціна не дасть бажаного економічного результату та соціального ефекту. Крім того, перед тим, як затверджувати запропонований перелік і граничні ціни, необхідно внести зміни до низки законодавчих актів, зокрема законів про ціни і ціноутворення, державні закупівлі тощо.

Одним з механізмів функціонування системи охорони здоров'я та фармації в Україні є державні програми і централізовані заходи, які фінансуються з бюджету. На наш погляд, на сьогодні існує багато зауважень стосовно функціонування такого механізму, серед яких слід назвати їх непрозорий, неефективний й безсистемний характер, відсутність прорахунків ймовірних соціальних наслідків, відсутність звітів про виконання програм тощо.

Дослідження наведених правових норм дозволяє виділити основні засоби реалізації соціальної складової регуляторної політики у фармації (схема 1) в аспекті бюджетної політики України у 2007 р.

Що стосується переліків лікарських засобів, що існують в Україні, то вважаємо за необхідне доповнити запропонований в літературі [7] їх поділ на "економічні" та "фармацевтичні" також групою переліків "соціального призначення", куди і віднести переліки лікарських засобів, передбачених ст. 119 Закону України "Про Державний бюджет України на 2007 рік" [3].

Аналізуючи основні складові регуляторної політики у фармацевтичній галузі, особливо в аспекті бюджетного регулювання, можна визначити основні тенденції, які склалися, і які впливають на соціальну ефективність і спрямованість державної політики у фармації:

#### Література

1. Закон України "Про засади державної регуляторної політики в сфері господарської діяльності" від 11.09.2003 р. № 1160 – IV // Юридичні аспекти фармації (збірник нормативно-правових актів станом на 15 квітня 2006 р.). – Х., 2004. – Т. 1 – С. 110-118.
2. Закон України від 5 жовтня 2000 р. "Про державні соціальні стандарти та державні соціальні гарантії" // Відомості Верховної Ради України. – 2000. – № 49. – С. 409.
3. Закон України "Про Державний бюджет України на 2007 рік" від 19 грудня 2006 р. № 489-V.
4. Закон України "Про дозвільну систему в сфері господарської діяльності" від 06.09.2005 р. № 2806-IV // Юридичні аспекти фармації (збірник нормативно-правових актів станом на 15 квітня 2006 р.). – Х., 2006. – Т. 3 – С. 196-199.

- скорочення витрат (причому не тільки у грошовому виразі);
- ігнорування соціальних наслідків тих чи інших рішень;
- ігнорування негативного соціального ефекту;
- недотримання соціальних стандартів, встановлених державою.

**ВИСНОВКИ.** 1. Здійснення регуляторної політики у сфері фармації як комплексне поняття обумовлене низкою чинників, серед яких присутні чинники соціального характеру.

2. Соціальні складові регуляторної політики супроводжують весь процес її здійснення і регуляторними органами, і суб'єктами фармацевтичного ринку як на стадії створення, тобто розробки і видання регуляторних актів загального характеру, так і на стадії функціонування дозвільної системи, тобто індивідуального регулювання діяльності окремих суб'єктів фармацевтичного ринку.

3. При здійсненні перегляду нормативно-правових та інших регуляторних актів, що діють в сфері фармації, важливим є дотримання вимог не тільки законів, а й соціальних складових регуляторної політики у фармації, що втілюються зокрема у соціальних стандартах.

4. Бюджетна політика на засадах, визначених державним бюджетом на 2007 р., хоча і використовує основні засоби реалізації соціальної складової регуляторної політики у фармації, але здійснює це не повною мірою.

5. До кола основних засобів реалізації соціальної складової регуляторної політики у фармації слід віднести відповідні цільові програми, централізовані заходи, переліки лікарських засобів. До кола останніх як самостійної групи належать переліки лікарських засобів соціального призначення.

5. Котвицкая А.А., Печень О.П. Разрешительная система хозяйственной деятельности в фармации: проблемы функционирования // Провизор. – 2007. – № 1. – С. 7-10.
6. Немченко А.С., Котвицкая А.А. Дослідження проблеми створення організаційно - правового механізму забезпечення населення лікарськими засобами, обґрунтування системних підходів // Фармаком. – 2007. – № 1.
7. Печень О.П. Перечни лекарственных средств и их место в системе государственного регулирования фармацевтического рынка // Провизор. – 2005. – № 21.
8. Труш І. Закон України "Про дозвільну систему у сфері господарської діяльності": проблеми його запровадження // Право України. – 2006. – № 12. – С. 75-79.

## **МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОЦИАЛЬНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГУЛИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ИХ СООТНОШЕНИЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

**А.С. Немченко, А.А. Котвицкая**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** обосновано определение регуляторных и социальных показателей регулирования фармацевтической деятельности. Определены основные элементы социальной составляющей регуляторной политики и основные средства ее реализации. Проанализированы нормативно-правовые документы, которые регулируют фармацевтическую деятельность. Выделены основные тенденции, которые сложились в сфере бюджетного регулирования и влияют на социальную эффективность государственной политики в фармации.

**Ключевые слова:** фармацевтическая деятельность, регулирование.

## **METHODOLOGY OF DEFINITION OF SOCIAL AND REGULATORY FACTORS OF PHARMACEUTICAL ACTIVITY REGULATING, THEIR CORRELATION AND COOPERATION**

**A.S. Nemchenko, A.A. Kotvitska**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the definition of regulatory and social factors of adjusting of pharmaceutical activity has been grounded. Basic elements of social constituent of regulatory policy and basic tools of its realization have been defined. Normatively, legal documents which regulate pharmaceutical activity, have been analyzed. Basic tendencies, which were folded in the budgetary regulating sphere, and which affect social efficiency of state policy in pharmacy have been selected.

**Key words:** pharmaceutical activity, regulation.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.М. Заліською

УДК 615.22:616.1:351.84

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РОСІЙСЬКИХ СТАНДАРТІВ ТА УКРАЇНСЬКИХ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

© **В.М. Толочко, О.А. Немченко**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** розглянуто медико-соціальне значення і зміст проблеми лікування бронхіальної астми, яка в Україні визначається недосконалістю її виявлення. Проаналізовані стандарти лікування бронхіальної астми в Росії і відповідний консенсус схем в Україні. Показана їх спільність (ступеневий підхід) і визначені відмінності в профілактиці.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, стандарти лікування.

**ВСТУП.** У процесі реформування вітчизняної охорони здоров'я та фармації доцільно використовувати світовий досвід й, перш за все, Росії, котра ще з 1991 року почала впровадження обов'язкового медичного страхування (ОМС). Для України це має особливе значення, оскільки російські медичні технології є спорідненими для нашої медицини. Цей досвід дозволяє визначити суттєву роль медичних стандартів, в т.ч. фармакотерапії, для контролю якості медичної й фармацевтичної допомоги. При цьому стандарти дозволяють проводити аналіз та оцінку якості медичної й фармацевтичної допомоги. Це передбачає як внутрішній, так і зовнішній, в тому числі незалежний контроль, що важливо для систем медичного страхування. Розробка тимчасових уніфікованих стандартів медичних технологій (СМТ) в Україні була започаткована наказом МОЗУ № 226 від 27.07.1998 р., в цей час в Росії аналогічні стандарти уже були розроблені та діяли в медичній практиці [1]. В останнє десятиріччя медико-соціальна значимість бронхіальної астми (БА) значно виросла як в світі, так і в Україні. Це пов'язано з високими темпами розповсюдженості БА, швидкою інвалідизацією та смертністю за умов нераціонального лікування [3].

В Україні спеціалісти відмічають гіподіагностику БА: в загальній структурі населення захворюваність складає лише 0,3-0,5 %, але це не відповідає дійсності. У світі цей показник на порядок вищий 3,7-12 %. При безумовних географічних та популяційних відмінностях в нашій країні існує соціальна проблема недосконалості у виявленні БА. У зв'язку з цим актуальним постає закордонний досвід лікування БА і, в першу чергу, споріднених медичних технологій Росії [5].

Мета дослідження – аналіз консенсусів схем (стандартів) лікування БА в Росії та Україні.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Стандарти лікування або консенсус (узгоджене рішення) схем фармакотерапії захворювань, в т.ч. БА, приймається

колективом провідних спеціалістів (експертів) – клініцистів лікарів та фармацевтів, а також організаторів охорони здоров'я та медичного страхування. Позитивним прикладом такого узгодження та співпраці може слугувати російський консенсус лікування хворих на БА у дорослих та дітей як результат більш як шестирічного обговорення окремих аспектів фармакотерапії БА на симпозиумах та конгресах різного рівня [2, 4]. Російські стандарти лікування БА, на думку фахівців, в основному відповідають ступеневому підходу до фармакотерапії БА, які прийняті світовим співтовариством GINA (Global Initiative for Asthma) – в останній редакції консенсус 2003 р. В узагальненому вигляді ці стандарти лікування за ступенем (інтермінуюча БА) наведені у таблиці 1.

В Україні процес прийняття консенсусного рішення щодо лікування БА розпочався з 2003 року, коли був затверджений наказ МОЗ № 499 від 28.10.2003 р., що затвердив Інструкції щодо діагностики, клінічної класифікації та лікування бронхіальної астми. Постає завдання вирішити характерні для вітчизняної медицини проблеми БА, а саме:

- пізня діагностика;
- раннє призначення теофілінів;
- використання неселективних адреноміметиків.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз вітчизняних базових схем лікування БА свідчить про суттєві зміни, що вносились експертами, починаючи зі СМТ, розроблених згідно з наказом МОЗ № 226 до консенсусу, що пропонується спеціалістами Інституту терапії ім. Малої (2004 р.) (табл. 1). Ці зміни, як правило, пов'язані із впровадженням ступеневого підходу до лікування БА та міжнародних стандартів. Сучасна фармакотерапія виділяє препарати невідкладної допомоги ( $\beta_2$ -агоністи короткої дії) та препарати базисної терапії ( $\beta_2$ -агоністи тривалої дії).

Таблиця 1. Аналіз консенсусів схем (стандартів) фармакотерапії БА в Росії та Україні

Ступінь БА, шифр за міжнародною класифікацією	Російський стандарт терапії БА		Український консенсус схем терапії БА	
	Профілактичні та контролювальні препарати тривалої дії	Препарати, що купірують напад	Згідно з наказом МОЗ № 499 від 28.10.2003 р.	Прийнятого в Інституті терапії ім. Л.Т. Малої АМН України
Ступінь 1 Інтермітувальна БА, J 45 МКХ-10	Інгаляційні кортикостероїди не показані	Бронходилататори короткої дії: <b>інгаляційні</b> $\beta_2$ -агоністи при наявності симптомів, але не більше 1 разу на тиждень; • інтенсивність лікування залежить від тяжкості загострень; • інгаляційні $\beta_2$ -агоністи або кромоглікат перед фізичним навантаженням або контактами з алергенами	<b>Інгаляційні</b> $\beta_2$ -агоністи короткої дії у разі необхідності (за наявності симптомів) Профілактичний прийом інгаляційних $\beta_2$ -агоністів короткої дії перед фізичним навантаженням або перед ймовірним впливом алергену. Додатково можна використовувати кромони, модифікатори лейкотрієнів	<b>Інгаляційні</b> $\beta_2$ -агоністи короткої дії у разі необхідності (сальбутамол 200 мкг) Кромони, модифікатори лейкотрієнів (інтал 2 вдиху 4 рази на день; тайлед 2 вдихи 2 рази на день) Середня тривалість лікування 10-12 днів

Оптимальною схемою базисної терапії сьогодні визнана комбінація інгаляційних кортикостероїдів та  $\beta_2$ -агоністів тривалої (продовженої) дії. До ефективних препаратів цих груп належать флютиказону пропіонат та сальметерол, які дозволяють одночасно впливати на обидва ланцюги патогенезу БА. На фармацевтичних ринках Росії та України зареєстрований препарат серетид, що є ефективною комбінацією вищезазначених лікарських засобів.

**ВИСНОВКИ.** Детальний аналіз консенсусу схем лікування БА в Росії та Україні свідчить про таке:

• усі схеми передбачають ступеневий підхід у терапії;

• російські стандарти вписані в узагальненому вигляді з використанням міжнародних непатентованих назв; за стандартом інтермітувальної БА (ступінь 1) не показані інгаляційні кортикостероїди в якості профілактичних препаратів продовженої дії;

• українські консенсуси схем терапії БА вписані конкретно як за міжнародними непатентованими, так й за торговими назвами, для профілактики передбачають використання інгаляційних препаратів, починаючи зі ступеня 1.

### Література

1. Стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги: Збірник нормативних документів. – Київ: МВЦ “Медінформ”, 2004. – С. 35-36.
2. Белоусов Ю.Б. О создании российского Национального формуляра по лечению основных заболеваний // Лечащий врач. – 1999. – С. 7–9.
3. ХОЗЛ и бронхиальная астма: как лечим и как надо

лечить // Медицинская газета “Здоровье Украины”. – 2006. – С. 3–4.

4. Лечение бронхиальной астмы: ступенчатый подход к терапии // Русский медицинский журнал. – 2006. – С. 17–20.

5. Barnes P.I. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids // Eur. Respir. – 2002. – Vol. 19. – P. 182-191.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РУССКИХ СТАНДАРТОВ И УКРАИНСКИХ ОБЩЕПРИНЯТЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**В.М. Толочко, О.А. Немченко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** рассмотрено медико-социальное значение и содержание проблемы лечения бронхиальной астмы, которая в Украине определяется несовершенством ее выявления. Проанализированы стандарты лечения брон-

хиальной астмы в России и соответствующий консенсус схем в Украине. Показаны их общность (ступенчатый подход) и определенные отличия в профилактике.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, стандарты лечения.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF RUSSIAN STANDARDS AND UKRAINIAN TRADITIONAL CHARTS OF BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT

**V.M. Tolochko, O.A. Nemchenko**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the medical-social value and maintenance of problem of bronchial asthma treatment which in Ukraine is determined by imperfection of its discovering has been considered. The standards of treatment of bronchial asthma in Russia and the proper consensus of charts in Ukraine have been analysed. Their community (step approach) and certain differences in a prophylaxis has been shown.

**Key words:** bronchial asthma, standards of treatment.



Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Р.Б. Лесиком  
УДК 547.834:547.853.7:547.859.1

## СИНТЕЗ 2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-4,8-БІС-(4-МЕТОКСИАНІЛІНО)-ПІРИМІДО [5,4-d]ПІРИМІДИНІВ

© О.В. Колесніков, С.В. Русанова, С.М. Коваленко, В.П. Черних

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** проведено синтез 2, 4, 6, 8-тетразаміщених піримідо[5, 4-d]піримідинів, досліджено їх реакції з N-нуклеофілами при використанні надлишку нуклеофілу на кожній стадії. Проведено регіоселективне заміщення атомів галогену у 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]піримідині.

**Ключові слова:** 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]піримідин, 2,4,6,8-тетразаміщені піримідо[5,4-d]піримідини, циклінзалежні кінази.

**ВСТУП.** Раніше нами були отримані бензиламино похідні піримідо[5,4-d]піримідинів [1]. Мета даної роботи – здійснити синтез інших похідних піримідо[5,4-d]піримідинів з різноманітними амінами. Як амін ми використовували 4-метоксианілін. Піримідо[5,4-d]піримідини – недостатньо вивчені гетероциклічні системи, які викликають інтерес в контексті можливості створення препаратів, подібні за структурою до пуринів [2,16,19]. Останнім часом особливу зацікавленість викликають інгібітори циклінзалежних кіназ, до яких належить похідне пурину– 2-аміно-6-циклогексилметоксипурин, що інгібує комплекси цикліну В<sub>1</sub>/CDK<sub>1</sub> та цикліну А<sub>3</sub>/CDK<sub>2</sub> в низьких концентраціях [5]. Такі пурини є аналогами еталонних інгібіторів заміщених–2-R-аміно-6-циклогексил-метоксипуринів [2,10,11,18].

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Як вихідні сполуки для синтезу цільових продуктів використовували 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]піримідин (ТСРР) **1**, який отримували з 1,5-дигідропіримідо[5,4-d]піримідин-2,4,6,8-(3Н, 7Н)-тетраону за описаною в літературі методикою [8].

З огляду на можливість регіоселективного заміщення атомів хлору в сполуці **1**, нами було сплановано вивчення її реакційної здатності.

ТСРР **1** – класичний попередник 2,4,6,8-тетразаміщених піримідо[5,4-d]піримідинів, до яких належить відомий коронарний вазодилататор дипіридамом [13-15]. Для синтезу ТСРР **1** використовували декілька методів. Ми встановили, що найбільш придатним методом є нагрівання водного розчину 5-амінооротової кислоти при 210 °С у присутності розчину амоніаку і ціанату калію. Це приводить до утворення тетраону [8]. Тетраон було ізольовано як динатрієву сіль, яка була перетворена у ТСРР **1** обробкою сумішшю фосфору оксихлориду і фосфору пентахлориду.

Згідно з даними ТСРР вступає в реакцію з надлишком амінів постадійно [3,6]. Таке протікання реакції викликане тим, що заміщення легше відбувається за положеннями С-4 та С-8, ніж за положеннями С-2 і С-6. Реакція 4-метоксианіліну з ТСРР **1** (у молярному співвідношенні 2,1 : 1) в ТГФ при кімнатній температурі приводила до утворення 4,8-біс-(4-метоксианіліно)-2,6-дихлорпіримідо[5,4-d]піримідину **2** з гарним виходом. Подальша реакція з етаноламіном в ТГФ приводила до утворення 4,8-біс-(4-метоксианіліно)-6-хлор-2-(2-гідроксиетиламіно)піримідо[5,4-d]піримідину **4**, тоді як використання чистого етаноламіну у співвідношенні (1:2) при 120 °С дає 2,6-біс-(2-гідроксиетиламіно)-4,8-біс-(4-метоксианіліно)-піримідо[5,4-d]піримідин **3**. Відновлювальне дегалогенування **4** дає 4,8-біс-(4-метоксианіліно)-2-(2-гідроксиетиламіно)піримідо[5,4-d]піримідин **5** (схема). Фізико-хімічні та спектральні характеристики сполук (**2-5**) наведено в таблицях 1 і 2.

Регіоселективність, що спостерігається, стосується здатності делокалізувати негативний заряд, що з'являється внаслідок нуклеофільної атаки на С-2/С-6 та С-4/С-8. Атака на С-4/С-8 дає різновид, в якому негативний заряд на нітрогені (наприклад, N-3) може бути делокалізований на сусідньому CN-зв'язку, тоді як атака на С-2/С-6 не призводить до стабілізації взаємодії. При взаємодії з нуклеофільними реагентами утворюються здебільшого продукти α-заміщення. Переважний напрям заміщення в α-положенні зумовлений тим, що, по-перше, в α-положенні ТСРР електронна густина нижча, ніж у β-положенні (статичний фактор), а, по-друге, при атаці нуклеофілу в α-положенні утворюється стабільніший, а тому енергетично більш вигідний для молекули

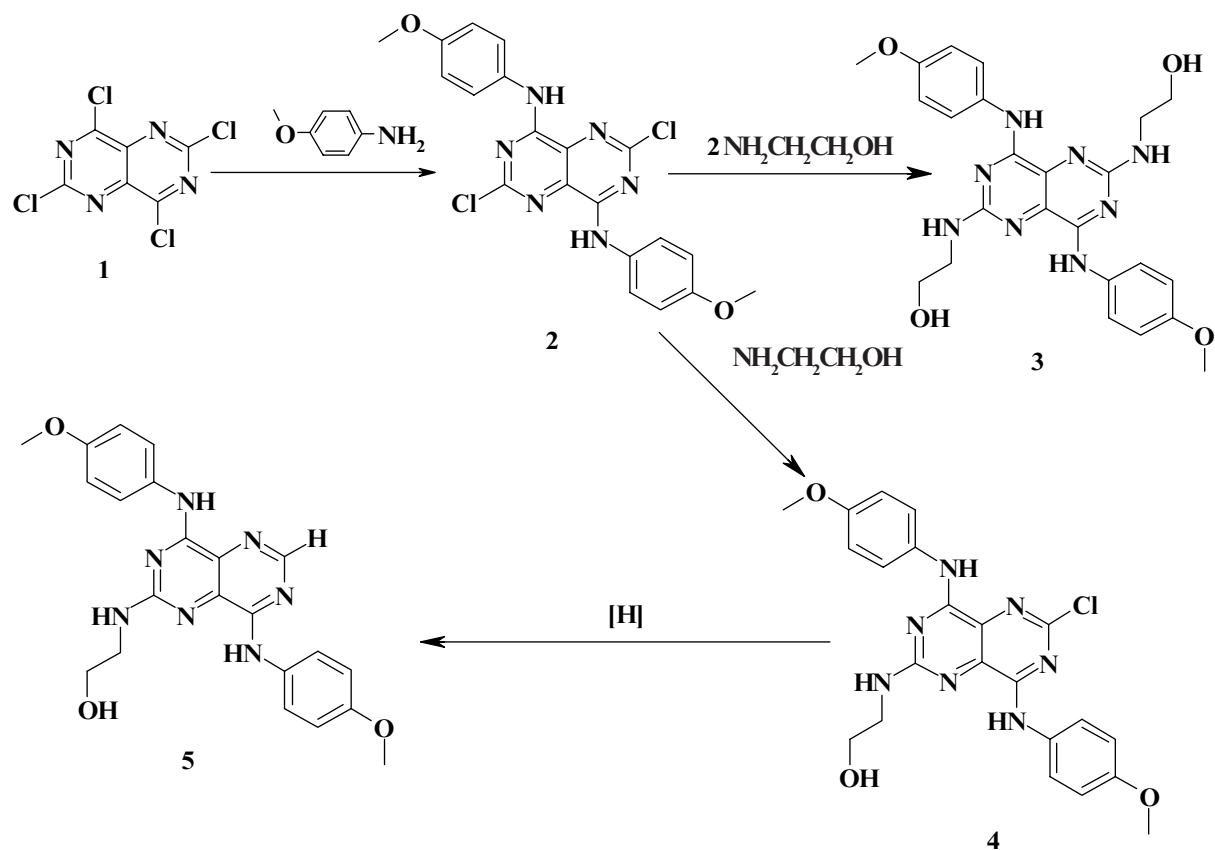


Схема 1.

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики сполук 2-5

Сполука	Вихід, %	Брутто-формула	Експерим., %	Розрахован., %	T <sub>пл.</sub> , °C
2	62	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	C 54.12 H 3.61 N 19.26	C 54.19 H 3.64 N 18.96	226-228
3	72	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	C 58.59 H 5.68; N 22.95	C 58.53 H 5.73 N 22.75	210-212
4	91	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 56.59 H 4.62 N 21.15	C 56.47 H 4.75 N 20.95	198-200
5	45	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 61.12 H 5.16 N 22.92	C 60.96 H 5.35 N 22.62	166-167

σ-комплекс, ніж при атаці в β-положення (динамічний фактор). Тому при нуклеофільному заміщенні в α-положенні утворюється σ-комплекс, в якому негативний заряд може бути делокалізований без порушення ароматичної системи сусіднього кільця, тоді як у σ-комплексі, що утворюється при заміщенні в β-положенні, делокалізація негативного заряду можлива тільки за рахунок порушення ароматичної системи сусіднього кільця, що спричиняє додаткову витрату енергії.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Спектри протонного магнітного резонансу (ПМР) виміряні в D<sub>6</sub>-диметилсульфоксиді (d6-DMSO), на спектрометрі VXR-200 з робочою частотою 200 МГц.

Вихідна сполука **4** і усі сполуки, отримані з неї, були захищені від прямого джерела світла через їхню потенційну фоточутливу природу [9, 12, 17]. Тетрагідрофуран був дистильований з натрієм і бензофеноном і використовувався негайно [4,7].

2,4,6,8-Тетрахлорпіримідо [5,4-d] піримідин **1**  
До розчину 1.06 г (6.19 ммоль) 5-амінооротової кислоти та 2.54 г (31.36 ммоль) ціанату калію додавали 25% розчин амоніаку (63.2 ммоль) і перемішували протягом 30 хв. Отриману суміш нагрівали до 140 °C до утворення густої пасти. Подальше нагрівання пасти при 210°C протягом 30 хв приводило до утворення твердої речовини бежевого кольору. Її було охолоджено,

Таблиця 2. Спектральні характеристики сполук 2-5

Сполука	Сигнали ПМР-спектра, $\delta_H$
2	3.88 (6 H, s, 2 $CH_3O$ ), 7.01-7.12 (4 H, d, J 9.0 Hz, Ar-H3/5), 7.80-7.84 (4 H, d, J 9.0 Hz, Ar-H2/6) 8.41-8.52 (2H, br s, ArNH)
3	3.60 (8 H, m, $NH(CH_2)_2OH$ ), 3.88 (6 H, s, 2 $CH_3O$ ), 4.77 (2 H, br s, $CH_2OH$ ), 7.01-7.11 (6 H, m, 2Ar-H3/5, 2 $CH_2NH$ ), 7.81-7.85 (4 H, d, J 9.0 Hz, 2Ar-H2/6)
4	3.69 (4 H, m, $NH(CH_2)_2OH$ ), 3.87 (3 H, s, $CH_3O$ ), 3.89 (3 H, s, $CH_3O$ ), 4.81 (1H, br s, $CH_2OH$ ), 7.01-7.05 (3 H, d, J 8.8 Hz, Ar-H3/5, $CH_2NH$ ), 7.09-7.14 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H3/5), 7.83-7.87 (2 H, d, J 8.8 Hz, Ar-H2/6), 7.99-8.04 (2 H, d, J 8.8 Hz, Ar-H2/6),
5	3.69 (4 H, m, $NH(CH_2)_2OH$ ) 3.88 (3 H, s, $CH_3O$ ), 3.91 (3 H, s, $CH_3O$ ), 4.81 (1 H, br s, $CH_2OH$ ), 7.01-7.11 (5 H, m, 2Ar-H3/5, $CH_2NH$ ), 7.92-7.96 (2 H, d, J 8.6 Hz, Ar-H2,6), 7.67-7.81 (2 H, d, J 8.6 Hz, Ar-H2,6), 8.43 (1 H, s, N=C-H)

подрібно з водою і відфільтровано. Після висихання речовину розчиняли в 125 мл (0.1 М) киплячого розчину гідроксиду натрію. Жовтий розчин залишали для охолодження. Утворений осад відфільтровували. Отримували 0.88 г блідих помаранчевих кристалів з виходом 73 %, які використовували в подальших експериментах.

До 1.05 г (25 ммоль) отриманого продукту додавали 250 мл (75 ммоль) оксихлориду фосфору та 30 г (50 ммоль) пентахлориду фосфору у середовищі азоту. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15 год. Оксихлорид фосфору був вилучений дистиляцією в вакуумі водоструминного насосу у вигляді твердої речовини коричневого кольору, до залишку якої додавали 350 мл подрібненого льоду. Утворений розчин з осадом відфільтровували. Осад було висушено і проекстраговано хлороформом з використанням апарату Сосклета. Після видалення розчинника отримали блідо-жовтий порошок, що використовувався безпосередньо. Вихід 3.44 г (51 %).

2,6-Дихлоро-4,8-біс-(4-метоксианіліно)піримідо[5,4-d]піримідин 2

До 0.8 г (2.96 ммоль) ТСПР 4 у 50 мл сухого ТГФ, що розмішуються під азотом при 25 °С, додавали 1.0 г (7.24 ммоль) клію карбонату і 0.76 г (6.20 ммоль) 4-метоксианіліну. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавання води (80 мл) прискорило випадання осаду. Утворений осад перекристалізували з гарячого етилацетату. Отримували сполуку у вигляді жовтого порошку, вихід якої складав 0.80 г (62 %).

2,6-Біс(2-гідроксиетиламіно)-4,8-біс(4-метоксианіліно)піримідо[5,4-d]піримідин 3

До 0.10 г (0.24 ммоль) сполуки 7 у середовищі азоту додали 2.01 г (2 мл; 33,2 ммоль) етаноламіну, нагрівали до 120 °С протягом 18 годин. Після охолодження розчину додавали (20 мл) води та екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічний розчинник був висушений над ( $Na_2SO_4$ ) і вилучений під вакуумом. Залишок перекристалізовано з етилацетату. Вихід 0.08 г (72 %).

6-Хлор-2-(2-гідроксиетиламіно)-4,8-біс-(4-метоксианіліно)піримідо[5,4-d]піримідин 4

До 0.50 г (13 ммоль) сполуки 7 у 10 мл сухого ТГФ під азотом додавали 10.12 г (10мл; 16.6 ммоль) 2-етаноламіну. Одержано розчин нагрівали до 65 °С протягом 6 годин. Після цього суспензію охолоджено та додано води (50 мл), яка осаджувала речовину і розчиняла сіль. Перекристалізували з етилацетату, та отримували жовту речовину з виходом 0.48 г (91 %).

2-(2-Гідроксиетиламіно)-4,8-біс-(4-метоксианіліно)-піримідо[5,4-d]піримідин 5

0.25 г (0.50 ммоль) 6-хлор-2-(2-гідроксиетиламіно)-4,8-біс-(4-метоксианіліно)-піримідо[5,4-d]піримідин 9, 0.24 г 10 % Pd/C, 0.13 г КОН і ТГФ (40 мл) змішували у середовищі азоту. Колба була ізольована та насичена воднем до тиску до 3 атм., реакційну суміш перемішували протягом 7 днів. Очищували перекристалізацією з етилацетату, що приводило до утворення сполуки білого кольору. Вихід 0.10 г (45 %).

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено реакції нуклеофільного заміщення 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]

піримідину з 4-метоксианіліном та з 2-етаноламіном.

2. Встановлено умови реакції для утворення 2,4,6,8-тетразаміщених піримідо[5,4-d]піримідинів з різною комбінацією замісників у різних

положеннях структури, які викликають інтерес як потенційні інгібітори ЦЗК.

Будова синтезованих сполук підтверджена фізико-хімічними методами та ПМР-спектроскопією.

### Література

1. Колесніков О.В., Черних В.П., Русанова С.В. Постадійне перетворення 2,4,6,8-тетра-хлоропіримідо[5,4-d]піримідину у 2,4,6,8-тетразаміщені піримідо[5,4-d]піримідини // Запорізький медичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 158-160.
2. Лоріє Ю.Ю. // Онкогематологія. – 2006. – Т8, №1. – С. 20-45.
3. Ambrus J.L., Stadler I., Kulaylat M., Koreshi A., Akhtar S. // J. Medicine. – 1996. – Vol. 27, – P. 21-32.
4. Armarego W.L.F., Perrin D.D.. Purification of Laboratory Chemicals // Butterworth Heinemann Press, Oxford. – 1996, 4th ed.
5. Arris C.E., Boyle F.T., Calvert A.H., Curtin N.J. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43. – P. 2797.
6. Barlow H.C., Bowman K.J., Curtin N.J., Calvert A.H., Golding B.T., Huang B., Loughlin P.J., Newell D.R., Smith P.G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2000. – Vol. 10. – P. 585-589.
7. Clegg W., Elsegood R.J., Teat S.J., Redshaw C., Gibson V.C. // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1998. – P. 3037-3040.
8. Fischer F.G., Roch J. // Liebigs Ann. Chem. – 1951. – Vol. 572. – P. 217-229.
9. Golding B.T., Mitchinson A., Clegg W., Elsegood M.R.J., Griffin R.J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1999. – P. 349-356.
10. Kaufmann H., Raderer M., Wohrer S. et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 2269-2271.
11. Kawada M., Yamagoe S., Murakami Y., Suzuki K., Mizuno S., Uehara Y. // Oncogene. – 1997. – Vol. 15. – P.629-637.
12. Kigasawa K., Shimizu S., Ohkubo K., Hayashida S., Ohkubo K. // J. Pharm. Soc. Jpn. – 1984. – Vol. 104. – P. 1191.
13. Khunti K., Baker R., Grimshaw G. // Br. J. Gen. Pract. – 2000. – Vol. 50. № 450. – P. 50-54.
14. Leppo J.A. // J. Nucl. Cardiol. – 1996. – Vol. 3. – P. 22-26.
15. Luger P., Roch J. // Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun. – 1983. – Vol. 39, № 10. – P. 1454-1458.
16. O'Connor O.A., Wright J., Moskowicz C. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P.676-684.
17. Riale V., Meijer L. // Anticancer Res. – 1991. – Vol. 11. – P. 1581.
18. Schulze-Gahmen U., Brandson J., Jones H.D., Morgan D.O., Meijer L., Vesely J., Kim S.-H. // Proteins: Struct., Funct., Genet. – 1995. – Vol. 22, – P. 378-391.
19. Tort F., Camacho E., Bosch F. // Haematologica. – 2004. – Vol. 89. – P. 314-319.

## СИНТЕЗ 2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-4,8-БИС-(4-МЕТОКСИАНИЛИНО)-ПИРИМИДО[5,4-d]ПИРИМИДИНОВ

**А.В. Колесников, С.В. Русанова, С.Н. Коваленко В.П. Черных**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** осуществлён синтез 2,4,6,8-тетразамещённых пири미до[5,4-d]пиримидинов, исследованы реакции с N-нуклеофилами при использовании избытка нуклеофила на каждой стадии. Проведено региоселективное замещение атомов галогена в 2,4,6,8-тетрахлоропиримидо[5,4-d]пиримидины.

**Ключевые слова:** 2,4,6,8-тетрахлоропиримидо[5,4-d]пириимидин, 2,4,6,8-тетразамещённые пиримидо[5,4-d]пиримидины, циклинзависимые киназы.

## SYNTHESIS OF 2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-4,8-BIS-(4-METHOXYANILINE)PYRIMIDO[5,4-d]PYRIMIDINES

**O.V. Kolesnikov, S.V. Rusanova, S.M. Kovalenko, V.P. Chernykh**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the synthesis of 2,4,6,8-tetrasubstituted pyrimido[5,4-d]pyrimidines was conducted, their reactions with N-nucleophiles using surplus of nucleophyl on each stage were researched. Regioselective substitution of halogen atoms into 2,4,6,8-tetrachloropyrimido[5,4-d]pyrimidine was carried out.

**Key words:** 2,4,6,8-tetrachloropyrimido[5,4-d]pyrimidine, 2,4,6,8-tetrasubstituted pyrimido[5,4-d]pyrimidines, cycline-dependent kinases.

Рекомендована канд. хім. наук, доц. Л.В. Вронською

УДК 615.451.16:615.074:615.322:616.233-002

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ НАСТОЙКИ “БРОНХОФІТ”**

© **Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц, С.М. Губарь**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** проведено ідентифікацію терпеноїдів та флавоноїдів і полісахаридів настойки “Бронхофіт”, призначеної для лікування захворювань бронхолегеневої системи. Доведено, що за кольором, запахом, смаком та наявністю вищезначених сполук розроблений лікарський препарат відповідає вимогам аналітично-нормативної документації.

**Ключові слова:** настойка “Бронхофіт”.

**ВСТУП.** Багатокомпонентні лікарські засоби рослинного походження містять комплекс біологічно активних сполук, які відповідають за фармакологічний ефект. Настоянка “Бронхофіт” містить три важливі, з точки зору фармакологічного ефекту, класи біологічно активних речовин – флавоноїди, полісахариди, терпеноїди. Встановлення тотожності даного лікарського засобу, на нашу думку, можна провести шляхом ідентифікації цих класів сполук.

Мета роботи – ідентифікація настойки складної “Бронхофіт”, до складу якої входять БАР кореневища аїру, коренів алтеї, квіток липи, квіток бузини чорної, кореневища і коренів оману, квіток нагідок, листя кропиви, листя м'яти перцевої, квіток ромашки, коренів солодки, трави чебрецю, листя шавлії та етиловий спирт. Настоянка є прозорою рідиною від жовто-коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом, у якій допускається наявність осаду. Склад настойки зумовлює наявність в ній сполук під назвою терпеноїди. Молекули цих вуглеводнів мають велику кількість ненасичених вуглецевих зв'язків, які обумовлюють їх високу хімічну активність. Розрізняють монотерпени, сесквітерпени і дитерпени. Для прикладу: оман містить біциклічні сесквітерпенові лактони (алантолактон, ізолактон, алантол, прозулен і т. ін.); ромашка містить сесквітерпенові вуглеводні фарназен і кадинен, сесквітерпеновий спирт бісболон, аліфатичний терпен міоцен [2-5].

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Для виділення і розділення терпеноїдів і флавоноїдів використовували екстракцію. Ідентифікацію терпеноїдів і флавоноїдів здійснювали після попереднього виділення і концентрування методом тонкошарової хроматографії. Для ідентифікації полісахаридів використали якісну реакцію.

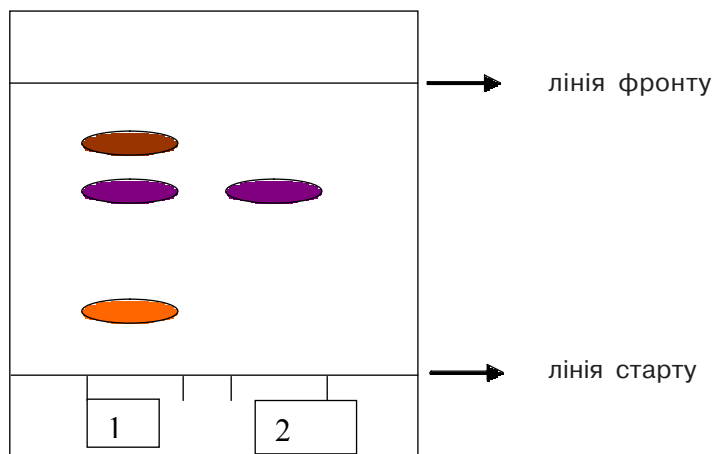
**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Для виявлення терпеноїдів методом тонкошарової хромато-

графії (ТШХ) готували наступний розчин: 10 мл препарату поміщали в ділільну лійку місткістю 50 мл, додавали 10 мл хлороформу й екстрагували протягом 1 хв. Після повного розділення шарів хлороформне вилучення збирали в круглодонній колбі місткістю 50 мл. Екстракцію хлороформом повторювали двічі порціями по 10 мл хлороформу, екстракти об'єднували. Водне вилучення залишали для ідентифікації флавоноїдів. Хлороформний екстракт упарювали на киплячій водній бані під вакуумом до злегка вологого залишку, додавали 1 мл хлороформу і перемішували (розчин А). На лінію старту хроматографічної пластинки “Сорбфіл” ПТСХ-П-А розміром 5x10 см наносили смугою близько 8 мм по 5 мкл випробуваного розчину А і розчину порівняння оману. Пластинку сушили на повітрі протягом 10 хв, потім поміщали в камеру із сумішшю розчинників: бензол Р – етилацетат Р – 96% спирт (75:5:0,5) і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходив близько 8 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, сушили на повітрі у витяжній шафі протягом 15 хв, обробляли сірчаноокислим розчином, обережно нагрівали у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С близько 1 хв і проглядали при денному світлі [1, 6].

На хроматограмі випробуваного розчину А виявлялася зона темно-фіолетового кольору на рівні зони на хроматограмі розчину порівняння оману з  $R_f$  близько 0,70 (сесквітерпеноїди оману), зона коричневого кольору з  $R_f$  близько 0,80 (терпеноїди ромашки), зона рожевого кольору з  $R_f$  близько 0,10 (тритерпеноїди солодки) (рис. 1).

Для ідентифікації флавоноїдів (похідні фенольних сполук), що входять до складу настойки, використовували водний розчин, який залишився після ідентифікації терпеноїдів. До розчину додавали 10 мл етилацетату й екстрагували протягом 1 хв. Після повного розділення шарів

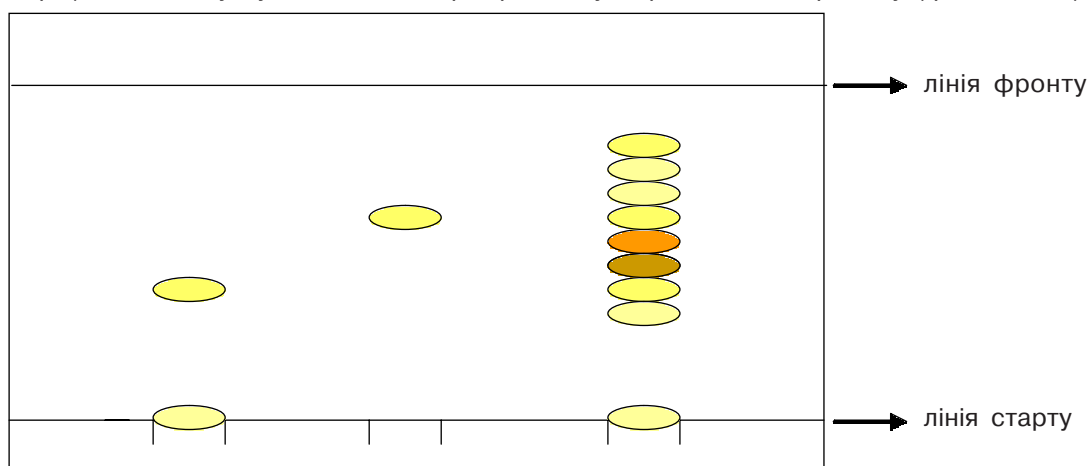




**Рис. 1.** Хроматограма розчину А: 1 – випробовуваний розчин А; 2 – розчин порівняння оману.

(нижній) водний шар переносили до іншої ділильної лійки місткістю 50 мл, (верхній) етилацетатний шар збирали в круглодонній колбі місткістю 50 мл. Екстракцію водного шару етилацетатом повторювали ще двічі, усі екстракти об'єднували у круглодонній колбі. Етилацетатне вилучення упарювали на киплячій водяній бані під вакуумом до злегка вологого залишку, вміст колби охолоджували. До залишку додавали 1 мл 96 % спирту і перемішували. На лінію старту хроматографічної пластинки "Сорбфіл" ПТСХ-П-А розміром 5x10 см наносили смугою близько 0,8 см 5 мкл випробовуваного розчину, 5 мкл розчину порівняння гіперозиду (0,02 % розчин гіперозиду в 96 % спирті), 5 мкл розчину порівняння рутину (0,02 % розчин рутину в 96 % спирті). Пластинку сушили на повітрі про-

тягом 10 хв, потім поміщали в камеру із сумішшю розчинників: етилацетат Р – кислота мурашина Р – кислота оцтова льодяна Р – вода Р (14:1:1:1) і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходив близько 8 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, сушили на повітрі протягом 10 хв, обробляли розчином алюмінію хлориду, нагрівали у сушильній шафі при температурі від 100 до 105 °С протягом 5 хв і переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину у нижній і середній частинах виявляли три зони: жовтого кольору на рівні зони порівняння рутину; темно-жовтого кольору між зонами рутину і гіперозиду; і жовтого кольору дещо вище зони на хроматограмі розчину порівняння гіперозиду (флавоноїди) (рис. 2).



**Рис. 2.** Хроматограма настойки "Бронхофіт": 1 – розчин порівняння рутину; 2 – розчин порівняння гіперозиду; 3 – випробовуваний розчин.

Для ідентифікації полісахаридів у настойці використовували якісну реакцію з етиловим спиртом при нагріванні на водяній бані протягом 5 хв, в результаті спостерігали випадання аморфного об'ємного осаду.

**ВИСНОВКИ.** У результаті дослідження методом тонкошарової хроматографії та якісними реакціями ідентифіковано біологічно активні речовини настойки складної "Бронхофіт" і доведено наявність у ній терпеноїдів, флавоноїдів та полісахаридів.



**Література**

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
  2. Руженкова И.В. Основы фитотерапии. – Ростов-на-Дону: "Феникс", 2005. – 188 с.
  3. Kolhir V.K., Vykov V.A., Teselkin Yu.O. et al. // *Phytother. Res.* – 1998. – Vol. 12, № 6. – P. 606-608.
  4. Middleton E. Biological properties of plant flavonoids: An overview // *Intern. J. Pharmacognosy.* – 1996. – Vol. 34, № 5. – P. 344-348.
  5. Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines // *Ibid.* – Geneva, 1996. – An. 11.
- Poole C.F., Poole S.R. *Chromatography today*. Ed. 5. – Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 1991. – 1026 p.

**ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА НАСТОЙКИ "БРОНХОФИТ"****Л.И. Вишневская Ю.Г. Писковацкий, В.А. Георгиянц, С.М. Губарь***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведено идентификацию терпеноидов, флавоноидов и полисахаридов настойки "Бронхофит", предназначенной для лечения заболеваний бронхолегочной системы. Доказано, что по цвету, запаху, вкусу и наличию высшеобозначенных соединений разработанный лекарственный препарат отвечает требованиям аналитико-нормативной документации.

**Ключевые слова:** настойка "Бронхофит".

**STUDY OF THE QUALITATIVE COMPOSITION OF THE TINCTURE "BRONCHOPHYTE"****L.I. Vyshnevskaya, Yu.H. Piskovatsky, V.A. Georgiyants, S.M. Hubar***National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the identification of the terpenoids, flavonoids and polysaccharides of the tincture "Bronchophyte", which is intended for the treatment of broncho-pulmonary diseases, has been carried out. It has been proved that by such characteristics as colour, odour, taste and the presence of the substances mentioned above, the developed medicine corresponds to the demands of the analytical-normative documents.

**Key words:** tincture "Bronchophyte".

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С.В. Суром*

УДК 615.454.2:615.282]:006.86

**ВАЛІДАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З КЕТОКОНАЗОЛОМ****©В.О. Демченко, В.В. Петренко***Запорізький державний медичний університет*

**Резюме:** визначені основні валідаційні характеристики методики кількісного визначення супозиторіїв з кетоконазолом, в основі якої лежить реакція взаємодії препарату з алізариним червоним С. Метод характеризується достатньою чутливістю і простотою виконання.

**Ключові слова:** кетоконазол, супозиторії, алізарин червоний С, валідаційні характеристики.

ВСТУП. Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ), методики кількісного визначення

лікарських засобів, що включені до аналітичної нормативної документації (АНД), мають бути валідовані.

Валідація аналітичної методики – це експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання передбачуваних завдань.

Основними валідаційними характеристиками методики кількісного визначення є правильність, точність, збіжність, внутрішньолабораторна точність, специфічність, лінійність, діапазон застосування. Як правило, на стадії розробки методики вивчається також валідаційна характеристика – робасність [6].

Експериментально нами було встановлено, що кетоконазол реагує з алізариновим червоним С при кімнатній температурі у водно-етаноловому середовищі з утворенням продукту реакції темно-червоного кольору з максимумом світлопоглинання при 531нм. Реакція є більш чутливою в цих умовах, а методика виконання – більш простою порівняно з літературними даними [5]. Межа виявлення для кетоконазолу, розрахована за загальноприйнятою методикою [1], становить 3,95 мкг/мл.

Мета роботи – подальше застосування реакції кетоконазолу з алізариновим червоним С для розробки методики кількісного визначення кетоконазолу у супозиторіях і проведення її валідації.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Валідація аналітичної методики “кількісне визначення” для готового лікарського засобу – супозиторії з кетоконазолом, була проведена за основними валідаційними характеристиками методом стандарту [2, 3, 4, 5, 7].

Об'єктом дослідження були супозиторії вагінальні по 0,4 г у контурній чарунковій упаковці № 5 “ЛІВАРОЛ”® (серія 50207), які мають як допоміжні речовини бутилоксіанізол, основу поліетиленоксидну.

Як стандарт застосовували фармакопейний стандартний зразок (СЗ) ДФУ кетоконазолу (с. 130902).

У роботі використовували реактиви і розчинники, що відповідають вимогам АНД: алізарин червоний С (ТУ 6-09-07-1598) кваліфікації ч.д.а., вода очищена (ДФУ), етанол 96 % (ДФУ), поліетиленоксид 400 (ДФУ), поліетиленоксид 1500 (ДФУ).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр SPECORD 200-222U214, терези АДВ-200, мірний посуд класу В.

Методика кількісного визначення кетоконазолу у супозиторіях.

1 супозиторій розчиняють в етанолі при нагріванні на гарячій водянній бані у склянці, кількісно переносять у мірну колбу ємністю 25 мл, доводять до позначки тим же розчинником і перемішують. 4,5 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу ємністю 50 мл, додають 30 мл етанолу, доводять водою очищеною до позначки, перемішують. З розведення беруть 1 мл одержаного розчину, переносять в мірну колбу ємністю 25 мл, додають 5 мл 1% водного розчи-

ну алізаринового червоного С і доводять водою очищеною до позначки, перемішують.

Паралельно проводять дослід з розчином порівняння кетоконазолу і компенсаційним розчином, який не вміщує об'єкт дослідження.

**Розчин порівняння.** 0,0325 г (точна наважка) субстанції кетоконазолу вміщують в мірну колбу ємністю 25 мл, розчиняють в 15 мл етанолу, ретельно перемішують протягом 10 хвилин, доводять цим же розчинником до позначки, 1 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25 мл, додають 5 мл 1% розчину алізаринового червоного С і доводять водою очищеною до позначки.

Оптичну густину досліджуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 531 нм в кюветах з товщиною шару 1 см.

Розрахунок вмісту кетоконазолу в грамах проводять за формулою:

$$X = \frac{A \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 25}{A_0 \cdot 4,5 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 1},$$

де: А – оптична густина досліджуваного розчину;

A<sub>0</sub> – оптична густина стандартного розчину;

C<sub>0</sub> – концентрація стандартного розчину (0,0052 г/100 мл);

l – товщина шару, см.

Вимоги: 90-110 % від номінального вмісту кетоконазолу у препараті (АНД).

Методика аналізу, що валідується, є специфічною, бо в умовах експерименту забарвлена сполука утворюється тільки з кетоконазолом.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** *Модельні розчини, вимірювання оптичної густини та розрахунки показників.*

Готували модельні розчини, в яких концентрація кетоконазолу лінійно змінюється в межах діапазону: 80-120 %, а також розчин порівняння та компенсаційний розчин. Фактичні концентрації кетоконазолу у кожному розчині розраховувалися, виходячи з фактичних наважок, а також у відсотках до фактичної концентрації кетоконазолу в розчині порівняння (X<sub>p</sub>, %). Проводили вимірювання оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) за схемою: розчини 1-9, розчин порівняння. Розраховували відношення середніх значень оптичної густини до середнього значення оптичної густини для розчину порівняння, отримуючи величини (Y<sub>p</sub>, %). Знаходили також величини Z<sub>p</sub>,%. Результати розрахунків наведено в таблиці 1.

Розрахунок параметрів лінійної залежності Y = b·X + a проводили за допомогою методу найменших квадратів. Отримана лінійна регресія характеризується у нормалізованих координатах наступними метрологічними характеристиками: b (кутовий коефіцієнт лінійної залежності) = 0,9938,

Таблиця 1. Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка

№ модельного розчину	Наважка, г ( $m_{st}=0,325$ )	Введено (%) до концентрації розчину порівняння $X_i = (C_i/C_{st}) \cdot 100$	Середні оптичні густини $A_{st} = 0,7011$	Знайдено (%) до	
				концентрації розчину порівняння $Y_i = (A_i/A_{st}) \cdot 100$	введеного $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100$
1	0,3249	89,97	0,6368	90,83	100,96
2	0,3394	93,99	0,6552	93,45	99,43
3	0,3594	99,53	0,7016	100,07	100,54
4	0,3744	103,68	0,7274	103,75	100,07
5	0,3992	110,55	0,7741	110,41	99,87
6	0,4096	113,43	0,7917	112,92	99,55
7	0,4416	122,29	0,8619	122,94	100,53
8	0,4537	125,64	0,8822	125,83	100,15
9	0,4808	133,14	0,9319	132,92	99,83
середнє, $\bar{Z}$ , %					100,10
відносне стандартне відхилення, $S_z$ , %					0,50
відносний довірчий інтервал $\Delta \% = t(95\%, 8) \cdot S_z = 1,860 \cdot S_z$					0,93
критичне значення для збіжності результатів $\Delta \% \leq$					3,2
систематична похибка $\delta =  \bar{Z} - 100 $					0,1
критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \Delta\%/3 = 0,93/3 = 0,31 > 0,1$ $\delta \leq \max \delta = 1,02 > 0,1$					виконується виконується
загальний висновок про точність методики					коректна

$s_b$  (стандартні відхилення для  $b$ ) = 0,0126;  $a$  (вільний член лінійної залежності) = 0,7840,  $s_a$  (стандартні відхилення для  $a$ );  $a = 1,4047$ : відношення,  $a \leq t(95\%, g-2) \cdot s_a = 1,89 \cdot s_a = 2,6549$ , тобто  $a$  є статистично незначущим;  $s_r$  (залишкове стандартне відхилення) = 0,5288 < 1,69 – вимоги виконуються;  $R_c$  (коефіцієнт кореляції) = 0,9994 > 0,9924 – вимоги виконуються. Отже, лінійність виконується.

#### Точність і правильність

Результати визначення збіжності та правильності наведені у таблиці 1.

Запропонована методика є точною на рівні збіжності, оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу менше критичного значення для збіжності результатів:  $\Delta\% = 0,93 \leq 3,20$ .

Виконується критерій незначущості систематичної похибки  $\delta \leq \Delta\%/3$ , отже методика аналізу визначення характеризується достатньою збіжністю та правильністю у всьому діапазоні концентрацій (80-120)%.

#### Внутрішньолабораторна точність

Дослідження внутрішньолабораторної точності проводили на 5 пробах одного зразка препарату протягом трьох різних днів ( $m$ ) різними ана-

літиками. Аналіз кожної проби проводили за вищезазначеною методикою. Всі отримані результати  $Z_i$ , % повинні належати одній генеральній сукупності. Нами були розраховані середні  $Z_i$ , % для кожного дослідження ( $m$ ); об'єднане середнє  $Z_{z-intra}$  (%) = 99,36, об'єднане стандартне відхилення  $SD_{z-intra}$  (%) = 1,31, а також відносний довірчий інтервал  $\Delta_{intra} = t [95\%, (m \cdot n - 1)] \cdot SD_{z-intra} / \sqrt{5} = 1,7613 \cdot 1,31 / \sqrt{5} = 1,03 \leq \Delta \max \Delta\% = 3,20$ . Отже, відношення  $\Delta_{intra} = 1,76 \cdot SD_{z-intra} \Delta \max \Delta\%$  виконується.

Методика відповідає вимогам внутрішньолабораторної точності.

#### Стабільність розчинів у часі (робасність)

Для визначення цього параметру проводили вимірювання оптичної густини ( $A$ ) випробуваного розчину та розчину порівняння ( $A_{st}$ ) після приготування розчинів через 15, 30, 45, 60 хв. Дані наведено у таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2,  $\Delta_i \% \leq \max \leq \% = 1,02$  %, таким чином випробований розчин та розчин порівняння є стійкими протягом не менше 1 год.

Прогноз повної невизначеності методики кількісного визначення

Таблиця 2. Результати стабільності розчинів у часі

	t, хв					Середнє	RSD <sub>t</sub> %	Δ <sub>t</sub> %	Δ <sub>ti</sub> ≤ max δ
	0	15	30	45	60				
$A_0$	0.6641	0.6655	0.6654	0.6657	0.6704	0.6662	0.363	0.642	0.941 ≤ 1.02
$A$	0.7209	0.7182	0.7154	0.7168	0.7195	0.7182	0.302	0.774	
$Y_i$ , %	108,55	107,92	107,51	107,68	107,32	107,80	0.441	0.941	

Для прогнозу невизначеності пробопідготовки методики було розраховано похибки кожної операції для розчину порівняння та випробовуваного розчину, виходячи з розрахункової формули кількісного визначення (1), а також загальну невизначеність ( $\Delta_p$ ). Для цього використовували підхід і граничні невизначеності мірного посуду, описані в [2]. Невизначеність кінцевої аналітичної операції спектрофотометричного аналізу  $\Delta_{FAO}$  відома і становить 0,70% [4], а невизначеність пробопідготовки  $\Delta_{sp}$  була розрахована для нашої методики і склала 1,31%. У нашому випадку повна невизначеність методики  $\Delta_{As} = 1,48\%$ .

Таким чином, прогнозована повна невизначеність

результатів для методики кількісного визначення не перевищує критичного значення  $\max \Delta_{As} = 3.20\%$ . Отже, методика буде давати коректні результати і в інших лабораторіях.

**ВИСНОВКИ.** 1. Опрацьована методика кількісного визначення кетоконазолу у супозиторіях за реакцією з алізариним червоним С.

2. Проведена процедура валідації методики кількісного визначення на прикладі готового лікарського засобу – супозиторіїв з кетоконазолом “ЛІВАРОЛ”® за основними характеристиками.

Запропонована методика характеризується достатньою чутливістю, простотою виконання і може бути використана при контролі якості даних лікарських засобів.

### Література

1. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. – 5-е изд. – Л.:Химия, 1986. – 432 с.
2. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 42-50.
3. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпужников Ю.В. Стандартизированная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. –

2004. – № 3. – С. 3-17.

4. Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком. – 2006. – №1-2. – С. 35-44.

5. Демченко В.О., Петренко В.О. Спектрофотометричне визначення кетоконазолу в таблетках // Фармаком. – 2006. – № 4. – С. 73-79.

6. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.

7. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

## ВАЛИДАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С КЕТОКОНАЗОЛОМ

**В.А. Демченко, В.В. Петренко**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** определены основные валидационные характеристики методики количественного определения суппозиторий с кетоконазолом, в основе которого реакция взаимодействия препарата с алizarинным красным С. Метод характеризуется достаточной чувствительностью и простотой исполнения.

**Ключевые слова:** кетоконазол, суппозитории, алizarин красный С, валидационные характеристики.

## VALIDATION CHARACTERISTICS OF TECHNIQUES OF QUANTITATIVE DEFINITION OF SUPPOSITORIES WITH KETOCONAZOLE

**V.O. Demchenko, V.V. Petrenko**

*Zaporizhyan State Medical University*

**Summary:** the basic validation characteristics of the techniques of quantitative definition of ketoconazole suppositories by means of standard method are determined. This method is based on the interaction of preparation reaction with alizarin red S. It is rather sensitive and easy executable.

**Key words:** ketoconazole, suppositories, alizarin red S, validation characteristics.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.С. Бондарем

УДК 615.07:54.062:542.61

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКОМУ ШАРІ СОРБЕНТУ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТІАНЕПТИНУ

© Н.В. Гончарук, І.Й. Галькевич, О.Б. Поляк

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** розроблені умови виявлення тіанептину за допомогою методу тонкошарової хроматографії при використанні різних хроматографічних пластинок та різних рухомих систем розчинників, визначено значення  $R_f$  для досліджуваного нами препарату.

**Ключові слова:** тіанептин, тонкошарова хроматографія, депресія.

**ВСТУП.** Серед захворювань центральної нервової системи депресія є одним з найпоширеніших психічних розладів, відомих людству. Депресивні напади можуть виникати раптово, іноді без видимих причин, іноді під дією психотравмувальних факторів. Депресія розцінюється спеціалістами як стан із характерним відчуттям туги, відчаю, пригнічення, розумової та рухової загальмованості. Результати багатьох досліджень в області нейрохімії свідчать про те, що в основі психічних розладів (в тому числі і депресій) лежать порушення синаптичної передачі, тобто іонних процесів, які відбуваються на рівні мембран нервових клітин. Було описано два типи депресій: перший, пов'язаний з виснаженням норадреналіну; другий – пов'язаний з дефіцитом серотоніну [2].

Серед сучасних антидепресантів привертає увагу тіанептин (коаксил), який проявляє специфічну нейробиологічну активність в гіпофізарно-наднирковій системі. Коаксил посилює оборотне нейрональне захоплення серотоніну, що клінічно проявляється психотропним ефектом [1, 4].

У літературних джерелах представлено визначення препаратів антидепресивної дії за допомогою методу вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та газорідинної хроматографії (ГРХ) як у лікарських формах, так і в деяких біологічних об'єктах (плазмі крові, мікродіалізаті тканин) [3]. Але методика проведення визначення препаратів за допомогою ВЕРХ та ГРХ вимагає тривалої підготовки та дорогого обладнання.

Особливої уваги заслуговує робота [6], де описано визначення тіанептину, амітриптиліну, іміпраміну та їх активних метаболітів за допомогою методу рідинної хроматографії (РХ).

Нами запропоновано визначення тіанептину за допомогою методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту. Дана методика відрізняється тим, що не потребує дорогого обладнання та багато часу для проведення дослідження, крім того, вона має досить високу чутливість та надійність.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Для ідентифікації тіанептину за допомогою ТШХ використовували три типи хроматографічних пластинок: "Silufol" (виробництво Чехії), силікагель Silpearl, широкопористий, розмір пластинки 5x15 см), пластинки для вискоєфективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ, виробництво Естонії, силікагель КСКГ, фракції 5-20 мкм, товщина шару (130±25) мкм, розмір пластинки 20x20 см). Для хроматографування було використано водний розчин тіанептину з концентрацією 20 мкг/мл. Рухомими фазами обрано системи розчинників кислого, нейтрального та лужного характеру, які запропоновані фармакопейними статтями [5]. На лінію старту на відстані 2 см від краю пластинки наносили по 10 мкл водного розчину міансерину і висушували при кімнатній температурі. Хроматографували в камері об'ємом 1000 см<sup>2</sup>, в яку вносили по 100 мл кожної системи розчинників. Після досягнення розчинником лінії фрон-

Таблиця 1. Значення  $R_f$  тіанептину у різних системах розчинників

Система розчинників	Силуфол	ВЕТШХ	Силікагель
Ацетон-оцетатна кислота (15:5)	0,53	0,50	0,47
Хлороформ-гексан-ацетатна кислота (10:10:5)	0,57	0,56	0,52
Хлороформ-етилацетат-25 % розчин аміаку (10:10:1)	0,35	0,31	0,25
Хлороформ-етилацетат (10:10)	0,34	0,28	0,28
Метанол- хлороформ (10:20)	0,31	0,31	0,32
Хлороформ-толуол-25 % розчин аміаку (10:10:1)	0,38	0,34	0,36



ту пластинки виймали з камери і висушували при кімнатній температурі [9]. Як проявники використовували також 0,2 % розчин нінгідрину.

**РЕЗУЛЬТАТИ ОБГОВОРЕННЯ.** Тіанептин проявляється у вигляді темно-фіолетових плям на рожевому фоні. Обчислені значення  $R_f$  наведені у таблиці 1.

За результатами хроматографічних досліджень оптимальними системами розчинників, які

приводять до точних і надійних значень величини  $R_f$  (0,53-57), є ацетон-ацетатна кислота (15:5) і хлороформ-гексан-ацетатна кислота (10:10:5).

**ВИСНОВКИ.** Досліджено умови виявлення тіанептину за допомогою методу ТШХ з використанням різних хроматографічних пластинок та рухомих систем розчинників, визначено значення  $R_f$  для даного препарату.

#### Література

1. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. – М.: Бином, 2001. – Т.1.–С. 54.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Х.: Торсинг, 2000. – С. 23.
3. Appleby L., Warner R., Whitton A. // BMJ. – 2006. – Vol. 314. – P. 932-936.
4. Cookson J., Duffett R. Tianeptine: therapeutic and desirable effects // J. Pharm Biomed. Anal. – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 623-630.
5. De Zeeuw J., Marinissen J.W., Zwiap D. Analysis of antidepressants by using a base deactivated HPLC packing material // Pittsburg Conf., Anal. Chem. and Appl. Spectroscopy, Chicago. – 2000. – P. 196.
6. El Yasigi A., Raines D.A. Concurrent liquid chromatographic measurement of tianeptine, amitriptyline, imipramine and their active metabolites norfluoxetine, nortriptyline and desipramine in plasma // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2005 – Vol. 1, № 5. – P. 43-45.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТИАНЕПТИНА

**Н.В. Гончарук, И.Й. Галькевич, О.Б. Поляк**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского  
Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого*

**Резюме:** разработанные условия выявления тianeптину с помощью метода тонкослойной хроматографии при использовании разных хроматографических пластинок и разных подвижных систем растворителей, определены значения  $R_f$  для исследуемого нами препарата.

**Ключевые слова:** тianeптин, тонкослойная хроматография, депрессия.

## APPLICATION OF CHROMATOGRAPHY METHOD IN A THIN LAYER OF SORBENT FOR IDENTIFICATION OF TIANEPTINE

**N.V. Honcharuk, I.Y. Galkevych, O.B. Polyak.**

*Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky,  
Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky*

**Summary:** the conditions for tianeptine identification by means of thin-layer chromatography at application of different chromatographic plates and various mobile systems of solvents were elaborated, values of  $R_f$  for investigated preparation were defined.

**Key words:** tianeptine, thin-layer chromatography, depression.



Рекомендовано д-м фармац. наук, проф. О.І. Тихоновим  
УДК 54-126:61.746:744

## **РІДКОСТРУКТУРОВАНІ ГІДРОГЕЛЕВІ МЕМБРАНИ ДЛЯ СИСТЕМ КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ**

© **О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, І.Й. Демчук, Ю.А. Мельник, Т.А. Groшовий**

*Національний університет "Львівська політехніка",  
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**Резюме:** синтезовано рідкоструктуровані кополімери на основі метакрилових естерів з полівінілпіролідом, які придатні для створення на їх основі капсульованих пролонгаторів ліків. Досліджено особливості та розроблена принципова технологічна схема формування покриттів з розроблених матеріалів та їх властивості. Запропоновано модель масоперенесення з твердої розчинної поверхні через гідрогелеву оболонку.

**Ключові слова:** кополімери, полівінілпіролідон, гідроксиметилакрилат, гідрогелі, масоперенесення.

**ВСТУП.** Відомо, що лікарські форми, які використовуються (а це таблетки, капсули, мазі, розчини для ін'єкцій), в більшості випадків не оптимальні з погляду на функції, які вони виконують [1]. Вони не забезпечують тривалого і постійного надходження ліків у кровообіг і практично не сприяють їх направленому транспортуванню до хворого органа. В організмі ця речовина розподіляється відповідно до її фізико-хімічних властивостей, і до хворого органа потрапляє лише незначна її частка. Як правило, вона не перевищує 10 % від введеної кількості. Решта ж в кращому випадку не приносить користі, а в більшості випадків шкідлива, оскільки проявляє непотрібну фізіологічну активність і викликає токсичні ефекти в інших органах. Швидке виведення ліків з організму зумовлює потребу їх повторного багаторазового введення для підтримання терапевтичної дії, що ще більше посилює їхню побічну дію.

Капсулювання ліків полімерами, які розчиняються в організмі людини чи тварини, дозволяє підвищити ефективність ліків і зменшити їх негативний вплив. Однак водорозчинні полімери, які використовуються, все ж таки є малоефективними. Після їхнього розчинення процес вивільнення речовини стає неконтрольованим, виникають проблеми з виведенням полімеру або його метаболізму з організму.

Можливим вирішенням цієї проблеми є використання для систем пролонгованого вивільнення ліків полімерних гідрогелів, які є рідкоструктурованими полімерами [2]. Такі полімери здатні обмежено набрякати у воді та фізрозчині і містять у набряклому стані до 90 % води. Перевага гідрогелів полягає в тому, що вони мають високу проникність для різних речовин, а їхні транспортні характеристики виз-

начаються структурними параметрами сітки, які можна направлено регулювати в процесі синтезу. Полімерне покриття у сухому стані виконуватиме захисну функцію, а після набрякання набуває властивостей мембрани і здатне транспортувати через простір сітки воду і розчинені компоненти.

Мета дослідження – розробити плівкові рідкоструктуровані кополімери на основі полівінілпіролідону (ПВП) та 2-гідроксиетилметакрилату (ГЕМА) для капсулювання твердих лікарських форм, дослідити їхні властивості і розробити модель масоперенесення через гідрогелеву оболонку, яка дасть змогу прогнозувати тривалість вивільнення цільового компонента в середовище дії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Гідрогелеві мембрани для дослідження параметрів масоперенесення з твердої фази модельних речовин і лікарських форм формували у вигляді плівок різної товщини полімеризацією у розчиннику полімер-мономерних композицій між двома поверхнями зі скла чи фторопласту, для покриття реальних лікарських форм – полімеризаційним нанесенням в апараті псевдозрідиженого шару фірми "Фармос". Для розроблення температурних режимів формування та вибору композиційних складів (табл. 1) були використані результати кінетичних досліджень полімеризації таких композицій та виявлені при цьому шляхи направлено формування структурних параметрів сітки кополімерів та їх складу.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як показали дослідження, використання  $\text{FeSO}_4$  замість пероксидних ініціаторів дозволяє значно скоротити тривалість і знизити температуру синтезу кополімерів. Вміст залишкового мономера, залежно від режимів синтезу, складає 1-3 мас.%. Оскільки роз-

**Таблиця 1.** Вплив режимів формування та композиційного складу на ступінь завершеності реакції\*

№ за/п	Склад вихідної композиції, мас.ч.				Режим формування	M <sub>зал</sub> , %
	ГЕМА	ПВП	розчинник	ініціатор		
1	90	10	100 H <sub>2</sub> O	0,3%ПСК	333 К – 2 год, 343 К – 2 год	1,5
2	80	20	100 H <sub>2</sub> O	0,3%ПСК	333 К – 2 год, 343 К – 2 год	2,0
3	80	20	50 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	278 К – 1 год	2,5
4	80	20	100 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	323 К – 0,5 год	1,0
5	80	20	300 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	323 К – 0,5 год	1,0
6	70	30	100 H <sub>2</sub> O	0,05% FeSO <sub>4</sub>	323 К – 0,5 год	2,0

**Примітка:** \* – за вмістом залишкового мономера M<sub>зал</sub>.

роблювані полімери передбачається використувати в медичній практиці, то для видалення непрореагованого мономера в технологічній схемі передбачено стадію промивання полімеру.

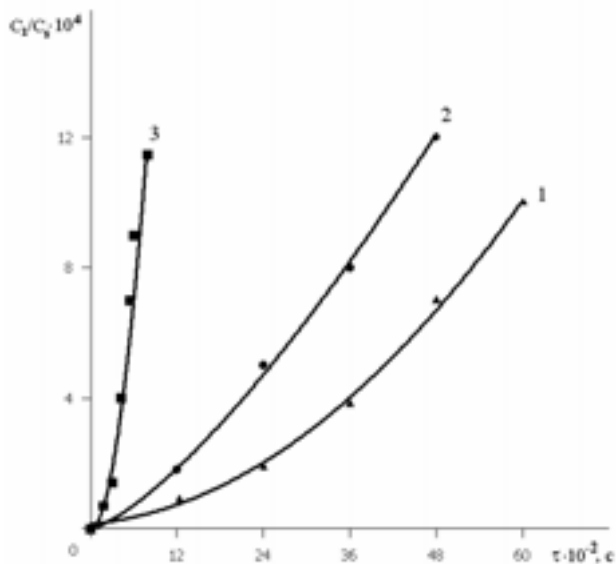
Транспортні характеристики рідкоструктурованих кополімерів, які визначаються їх складом, водовмістом та структурними параметрами сітки, досліджували як на модельних речовинах (калію, натрію та кальцію хлоридах), так і на конкретних лікарських засобах – феруму сульфату та натрію диклофенаку (рис.1, табл. 1).

Як показав аналіз одержаних результатів, час дифузії і швидкість перенесення визначаються складом гідрогелю. Найбільший час затримки (близько 5 хв.) і найменша швидкість вивільнення характерні для гідрогелю на основі поліГЕ-

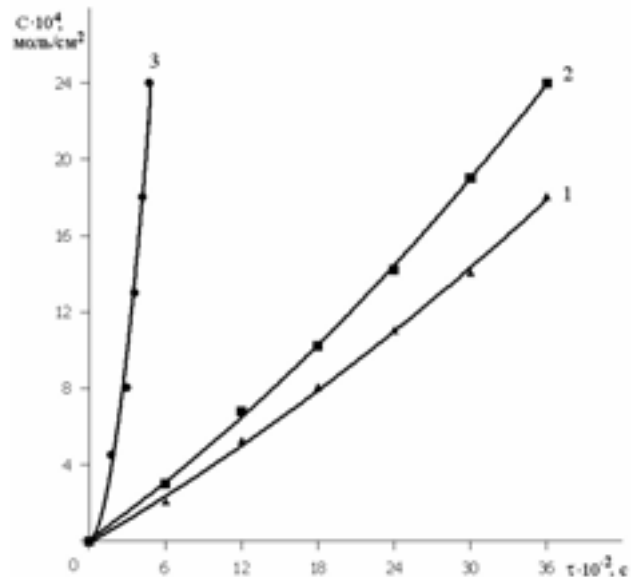
МА. Із збільшенням кількості ПВП у вихідній композиції час затримки (що визначає час дифузії розчиненої речовини через мембрану) і швидкість перенесення зростають.

Аналізуючи вплив природи і розміру електродолу на швидкість перенесення бачимо, що зі збільшенням молекулярної маси солей вона зменшується, хоча швидкість дифузії через полімерну плівку змінюється незначно (час запізнення 2-4 хв, рис. 2). Очевидно, в даному випадку, окрім розміру молекул, значний вплив має швидкість розчинення, яка для різних солей є різною.

На основі результатів досліджень вивільнення розраховані основні транспортні характеристики гідрогелів (табл. 2).



**Рис. 1.** Вплив композиційного складу гідрогелю на кінетику вивільнення NaCl (d=200 мкм)  
Склад композиції: ГЕМА:ПВП:H<sub>2</sub>O, мас.ч.: 1 – 10:0:10; 2 – 7:3:10; 3 – 5:5:10.



**Рис. 2.** Кінетичні криві вивільнення солей (d=200 мкм)  
Склад композиції: ГЕМА:ПВП:H<sub>2</sub>O=5:5:10 мас.ч.; солі: 1 – CaCl<sub>2</sub>; 2 – KCl; 3 – NaCl.

Таблиця 2. Характеристики гідрогелевих мембран

№ за/п	Склад (ко)полімеру мембран, мас.ч.		W, %	M <sub>c</sub> , кг/моль	K <sub>D</sub> · 10 <sup>13</sup> , м <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup>	V · 10 <sup>3</sup> , моль·м <sup>-2</sup> ·с <sup>-1</sup>
	поліГЕМА	ПВП				
1	100	–	38	12	5,7/0,4*	1,26/0,11
2	91	9	45	20	18,7	2,21
3	82	18	48	24	28,0/2,2	2,99/0,21
4	77	23	53	38	37,1	3,75

**Примітки:** K<sub>D</sub> – коефіцієнт дифузії через мембрану; M<sub>c</sub> – міжвузлова молекулярна маса фрагмента сітки матриці; V – швидкість масоперенесення (товщина мембрани 200 мкм); W – водовміст.

\* – в чисельнику для NaCl, в знаменнику – для натрію диклофенаку.

Найбільшу густоту сітки (найменшу M<sub>c</sub>) має поліГЕМА. З введенням у композицію ПВП молекулярна маса фрагмента сітки M<sub>c</sub> зростає. Зменшення густоти сітки, очевидно, пов'язане з впливом ПВП, макромолекули якого відіграють роль своєрідного розпушувача; крім цього, частина ПВП здатна при гідратації вимиватись, що приводить до додаткового розрихлення полімерної сітки, вільний простір якої буде заповнюватись водою. Така зміна у структурі кополімера, очевидно, і буде впливати на дифузійні характеристики досліджуваних гідрогелів, зокрема, на коефіцієнт дифузії та швидкість вивільнення речовин через гідрогелеву мембрану. Таким чином, зміною умов синтезу, у т.ч. композиційного складу, можна направлено регулювати структурні параметри сітки кополімера і, відповідно, його властивості.

Як показали експериментальні дослідження, дифузійні властивості гідрогелевих оболонок можуть змінюватися в широкому діапазоні. Тому доцільним є використання математичного моделювання з метою прогнозування цих властивостей. У роботах [3, 4] описані математичні моделі масоперенесення з кулястої частинки через відповідно нерозчинну та розчинну полімерні оболонки. Однак такі моделі є непридатними для гідрогелевих оболонок, які обмежено набрякають у розчинниках, однак не розчиняються в них. Тому з метою прогнозування тривалості вивільнення лікарської речовини з капсульованої частинки, а також її кінцевої концентрації в розчині, разом з науковцями факультету прикладної математики Національного університету імені Івана Франка розроблена ускладнена і спрощена моделі масоперенесення з кулястої частинки, покритої полімерною гідрогелевою оболонкою [5], яка включає стадії:

- набрякання полімерної оболонки;
- розчинення твердого компонента, дифузія його до поверхні мембрани і через мембрану;
- масопередавання розчиненого компонента у навколишнє середовище (рис.3).

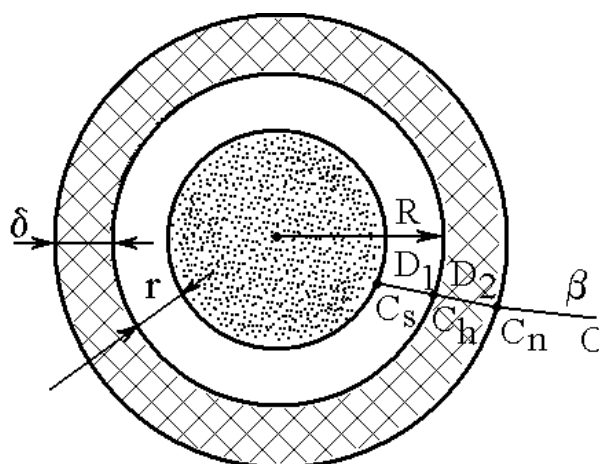


Рис. 3. Схема масоперенесення з твердої частинки, покритої гідрогелевою оболонкою

Зміна маси частинки та її радіуса після набрякання оболонки при  $\delta \ll R$

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{4\pi \cdot R^2 (c_s - c)}{(\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{R^2 (c_s - c)}{[\rho_T (R - r)^2 (\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})]}$$

Якщо  $r \ll R$ , то (2) можна записати так:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{(c_s - c)}{[\rho_T (\beta^{-1} + rD_1^{-1} + \delta D_2^{-1})]}$$

Концентрація речовини c у розчині:

$$c = \frac{4\pi \cdot (\rho_T - c_s)(r^3 - 3Rr^2 + 3R^2r)}{3W}$$

Якщо  $r = R$ , то  $c = c_{\max} = \frac{4\pi \cdot (\rho_T - c_s)R^3}{3W}$

де: M – маса частинки, кг; δ – товщина набряклої гідрогелевої оболонки, м; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> – коефіцієнт дифузії речовини в розчині всередині капсули і в полімері, м<sup>2</sup>/с; R – початковий радіус частинки, м;

$\rho_t$  – густина твердої частинки, кг/м<sup>3</sup>;  $c_s$  – концентрація речовини на поверхні частинки, кг/м<sup>3</sup>;  $r$  – зменшення радіуса частинки, м;  $b$  – коефіцієнт масовіддачі речовини, м/с;  $W$  – об'єм рідини, м<sup>3</sup>.

Адекватність моделі підтверджена на прикладі капсулювання калію хлориду. Під час її числової реалізації використовувався математичний пакет Maple v 6.01. Отримані результати дають змогу спрогнозувати час вивільнення речовини з частинки, а також її кінцеву концентрацію в розчині.

Проведені дослідження були покладені в основу розроблення принципової технологічної схеми створення капсульованих мембранних форм пролонгованого вивільнення ліків (рис. 4).

З об'ємного мірника 1 та вагового 2 відповідно ГЕМА та ПВП потрапляють у змішувач 6, розчинник та каталізатор відповідно з мірників 3 та 4 – у змішувач 7. У змішувачах компоненти перемішуються до повного розчинення, після чого обидва розчини змішуються в змішувачі 8 і подаються в апарат киплячого шару 9 для нанесення покриття на тверду лікарську форму, яка подається сюди з вагового дозатора 5.

**Рис. 4.** Принципова технологічна схема формування полімерних мембранних покриттів на основі кополімерів ПВП з гідроксиалкілметакрилатами на тверді лікарські форми.

Киплячий шар в апараті 9 створюється вентилятором 10. Тривалість формування покриття – 30-60 хв. залежно від вибраного композиційного складу. Після нанесення покриття капсульовані частинки потрапляють в апарат 11 для промивання розчинником від залишків непрореагованого мономера. Залежно від розчинності капсульованого препарату (спирто- чи водорозчинний), відповідно, вибирають такий розчинник, в якому препарат не розчиняється, відповідно, воду або етанол. Разом з тим обидва розчинники розчиняють мономер, який не прореагував і вимивають його з покриття. Після

промивання капсульовані частинки подаються для відділення від розчинника на центрифугу 12, сушіння у сушарку 13 і далі на пакування.

**ВИСНОВОК.** Таким чином, досліджено закономірності і запропоновано технологічну схему формування полімерних покриттів, придатних для створення мембранних капсульованих форм пролонгованого вивільнення ліків. Запропоновано модель масоперенесення з твердої поверхні через гідрогелеву мембрану, яка дає змогу прогнозувати кінетику і тривалість вивільнення лікарського компонента в середовище дії.

#### **Література**

1. Григорьянц И.К., Триханова Г.А. Полимерные системы управляемого выделения веществ // Химия за рубежом. – 1984. – № 9. – 64 с.
2. Скорохода В., Семенюк Н., Лукань Г., Суберляк О. Гідрофільні матриці, що містять полівінілпіролідон, для

- систем контролюваного та пролонгованого вивільнення ліків // Полімерний журн. – 2006. – № 2. – С.155-160.
3. Демчук И.А., Нагурский О.А., Гумницький Я.М. Масоперенос из твердой шарообразной частицы, покрытой нерастворимой полимерной оболочкой // Тео-

рет. основы хим. технологии. – 1997. – Т. 31, № 4. – С. 380-383.

4. Гумницкий Я.М., Демчук И.А., Федин И.М. Массоперенос из твердой фазы через растворимую полимерную оболочку // Теорет. основы хим. технологии. –

1994. – Т.28, № 1. – С. 8-13.

5. Демчук І., Скорохода В., Опанасович В., Слободян М. Массоперенесення з кулястої частинки, покритої гідрогелевою полімерною оболонкою // Экотехнологии и ресурсосбережение. – 2003. – № 1. – С.70-74.

## РЕДКОСТРУКТУРИЗИРОВАННЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ МЕМБРАНЫ ДЛЯ СИСТЕМ КОНТРОЛИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

**О.В. Суберляк, В.И. Скорохода, И.А. Демчук, Ю.А. Мельник, Т.А. Грошовый**

*Национальный университет «Львовская политехника»*

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

**Резюме:** синтезировано редкоструктурированные кополимеры на основании метакриловых эстеров с поливинилпирролидоном, которые пригодны для создания на их основании капсулированных пролонгаторов лекарств. Исследованы особенности и разработана принципиальная технологическая схема формирования покрытий из созданных материалов и изучены их свойства. Предложена модель массопереноса из твердой растворимой поверхности через гидрогелевую оболочку.

**Ключевые слова:** кополимеры, поливинилпирролидон, гидроксиметилакрилат, гидрогели, массоперенос.

## CROSS-LINKED HYDROGEL MEMBRANES FOR THE DRUG DELIVERY SYSTEMS

**O.V. Suberlyak, V.Y. Skorokhoda, I.Y. Demtchuk, Yu.A. Melnyk, T.A. Hrochovy**

*National University "Lviv Polytechnika",*

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

**Summary:** The cross-linked copolymers on the basis of methacrylic esters with polyvinylpyrrolidone, which are suitable for creation on their basis capsule drug delivery systems, are synthesized. Features are explored and principle technological scheme of forming the cover from the developed materials and their properties are investigated. The model of mass transfer from a hard soluble surface through a hydrogelic membrane is offered.

**Key words:** copolymers, polyvinylpyrrolidone, hydroxymethylacrylate, hydrogens, mass transfer.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.І. Чуєшовим*

УДК 615.454.1:616.31

## ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ГІПЕРОСМОТИЧНОГО РОЗЧИНУ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

© **Т.А. Борисенко, Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк**

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика*

**Резюме:** вивчено вплив таких технологічних факторів, як температура і рН середовища, на термостабільність глюкози у досліджуваному розчині для перитонеального діалізу. Кращі показники якості відмічені для розчинів з вихідним значенням рН від 5,3 до 5,6.

**Ключові слова:** розчин для перитонеального діалізу, продукти термодеструкції глюкози, 5-оксиметилфурфурол, світлопропускання.



ВСТУП. Однією з тяжких хвороб, які призводять до втрати працездатності, є хронічна ниркова недостатність (ХНН). У 2005 році в Україні було зареєстровано 20260 хворих на ХНН, що становить 43 особи на 100 тис. населення. З 2003 по 2005 рік кількість хворих, які потребують замісної ниркової терапії з використанням програмного гемодіалізу, збільшилась на 14,55 % [4, 5]. Пацієнти, які лікуються програмним гемодіалізом, змушені принаймні тричі на тиждень відвідувати відділення гемодіалізу. Останні переважно знаходяться в обласних центрах, приїзд в які для хворих з віддалених районів області потребує значних матеріальних витрат.

Одним з можливих шляхів вирішення ситуації, що склалася, є введення перитонеального діалізу в клінічну практику вітчизняної нефрології. Перитонеальний діаліз широко використовується в світовій медичній практиці і розчинами вибору № 1 є глюкозо-лактатні перитонеальні діалізні розчини [3], які не випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю. Тому наукові дослідження зі створення генеричних та оригінальних лікарських засобів для перитонеального діалізу є актуальними.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом нашого дослідження є гіперосмолярний глюкозо-лактатний розчин для перитонеального діалізу, який вміщує іони натрію, кальцію, магнію, хлорид-іони, лактат-іони та глюкози моногідрат.

Ми досліджували вплив температури і рН середовища на такі показники якості розчину, як світлопропускання та вміст 5-оксиметилфурфуролу (5-ОМФ) до стерилізації та через добу і через місяць після стерилізації [1, 2, 6].

Для дослідження впливу рН середовища на стабільність глюкози нами було виготовлено 6 серій розчину з різними значеннями рН від 5,0 до 6,5. Наші дослідження показали, що при розчиненні нейтральних неорганічних солей (магнію хлорид, кальцію хлорид та натрію хлорид) і глюкози у воді рН розчину становить 5,57. Для технологічних досліджень ми використовували 50 % розчин натрію лактату, рН якого становило 7,82. Після додавання натрію лактату рН розчину становило 6,46. Це значення ми прийняли як вихідне для технологічних досліджень щодо впливу рН середовища на хімічну стабільність глюкози. Для вивчення впливу значення рН розчину на ступінь термодеструкції глюкози нами було виготовлено 6 серій розчину по 6 зразків кожна з різним значенням рН. Всі серії виготовляли з вихідного розчину (рН=6,46), який ділили на 6 рівних за об'ємом частин. Шляхом додавання до кожної із п'яти частин відповідної кількості 1 М розчину хлористоводневої кислоти ми отримали 5 серій зі значенням рН 6,25;

5,90; 5,62; 5,33; 5,12. Для досягнення зміни кроку в межах 0,25 – 0,30 між серіями з різним значенням рН додавали різні кількості кислоти хлористоводневої.

Розчини стерилізували прийнятим у вітчизняній фармацевтичній промисловості методом при температурі  $(110 \pm 2)$  °С протягом 40 хв.

Одним з показників, які визначають якість глюкозо-лактатних розчинів для перитонеального діалізу, є вміст 5-ОМФ. Визначення вмісту 5-ОМФ проводили методом прямої спектрофотометрії на спектрофотометрі "Сару 50". В кювету з товщиною шару 10 мм поміщали досліджуваний розчин та вимірювали оптичну густину при 284 нм, як розчин порівняли використовували воду для ін'єкцій.

Коефіцієнт світлопропускання вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2. В кювету з товщиною шару 50 мм поміщали досліджуваний розчин і вимірювали коефіцієнт світлопропускання при довжині хвилі 400 нм (розчин порівняння – вода для ін'єкцій).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. До стерилізації у розчинах всіх серій не спостерігали поглинання при 284 нм, коефіцієнт світлопропускання дорівнював 100 %.

Відповідно до вимог Європейської Фармакопеї, яка містить статтю "Перитонеальні діалізні розчини", вміст 5-ОМФ не повинен перевищувати 1,6 мг/100 мл [7]. Концентрацію 5-ОМФ розраховували за формулою:

$$X = \frac{A}{B} = \frac{A}{1,3157},$$

де: В – коефіцієнт екстинції розчину при 284 нм, мг/100 мл

Як видно з рисунку 1, найменша кількість 5-ОМФ у процесі стерилізації утворюється при рН 5,3 – 5,6.

Залежність величини світлопропускання від значення рН розчину до стерилізації представлено на рисунку 2.

Розчини з вихідним значенням рН від 5,62 до 5,12 мають коефіцієнт світлопропускання більше 70 %. Найбільше значення світлопропускання встановлено для розчину з вихідним рН 5,12 (77 %). На основі цього можна припустити, що при такому значенні рН утворення забарвлених продуктів термодеструкції глюкози є мінімальним.

Після зберігання протягом місяця світлопропускання розчинів всіх серій, незалежно від вихідного значення рН, збільшилось. Найбільш суттєва зміна досліджуваної величини спостерігається в розчинах зі значенням рН від 5,9 до 6,46. Це свідчить про те, що в процесі зберігання відбувається зміна кількості забарвлених



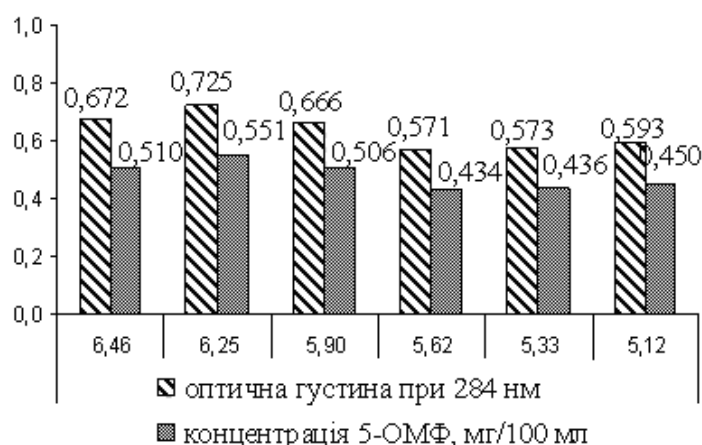


Рис. 1. Залежність оптичної густини та концентрації 5-ОМФ від значення рН розчину.



Рис. 2. Залежність величини світлопропускання при різних значеннях рН розчину.

продуктів термодеструкції глюкози. У розчинах з вихідним значенням рН 5,12 – 5,62 зміна світлопропускання менш виразна. Отже, в процесі зберігання серії перитонеального діалізного розчину зі значенням рН 5,12 – 5,62 є більш стабільними.

**ВИСНОВОК.** Вивчено вплив таких технологічних чинників, як температура та рН середовища на термостабільність глюкози в досліджуваному розчині для перитонеального діалізу. Крайні показники якості відмічені для розчинів з вихідним значенням рН 5,3 – 5,6.

#### Література

1. Андрусев А.М. Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие и клиническая патофизиология метода // Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7, № 2. – С.110 – 129.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РИРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Европейські рекомендації з кращої практики лікування методом перитонеального діалізу // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 2. – С. 68-71.
4. Основні показники нефрологічної допомоги в Україні 2002–2003 рік. (відомче видання). – Київ, 2004. – 120 с.
5. Основні показники нефрологічної допомоги в Україні 2004–2005 рік. (відомче видання). – Київ, 2006. – 206 с.
6. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов: моносахариды: Учеб. пособие для ун-тов. – М.: Высш. школа, 1977. – 224 с.
7. European Pharmacopoeia. 3<sup>rd</sup> Edition. Council of Europe. Strasbourg. – 1997. – 1799 p.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ГИПЕРОСМОТИЧЕСКОГО РАСТВОРА ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

Т.А. Борисенко, Н.И. Гудзь, Р.С. Корытнюк

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика*

**Резюме:** изучено влияние таких технологических факторов, как температура и pH среды, на термостабильность глюкозы в исследуемом растворе для перитонеального диализа. Лучшие показатели качества отмечены для растворов с исходным значением pH от 5,3 до 5,6.

**Ключевые слова:** раствор для перитонеального диализа, продукты термодеструкции глюкозы, 5-оксиметилфурфурол, светопропускание.

## OPTIMIZATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS OF MANUFACTURING OF HYPEROSMOTIC SOLUTION FOR PERITONEAL DIALYSIS

T.A. Borysenko, N.I. Gudz, R.S. Korytnyuk

*National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupyk*

**Summary:** the influence of such technological factors as temperature and pH of environment on the thermal stability of glucose in the investigated solution for peritoneal dialysis was studied. The better parameters of quality were determined for solutions with initial meaning of pH from 5,3 to 5,6.

**Key words:** solution for peritoneal dialysis, glucose thermodestruction products, 5-oxymethylfurfural, light capacity.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком*

УДК 615.453.3.012/.014

## РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГРАНУЛ “МАГНЕЛОНГ”

©О.О. Ціхоцька, Р.С. Коритнюк, В.О. Головкін

*Запорізький державний медичний університет*

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика*

**Резюме:** згідно з визначеннями експертів ВООЗ, ноотропні препарати – це засоби, що мають активувальний вплив на нервову систему, на процеси навчання, покращують пам’ять і розумову діяльність. Метою дослідження було створення нового композиційного препарату з солями магнію і амінокислотами для регуляції метаболізму центральної нервової системи у формі гранул, які з водою утворюють суспензію. Технологічні та фізико-хімічні показники запропонованого складу гранул під умовною назвою “Магнелонг” підтверджують їх відповідність вимогам ДФУ (I вид).

**Ключові слова:** гранули, солі магнію, амінокислоти, склад, технологія.

ВСТУП. Останні роки в Україні залишається високим і має тенденцію до зростання показник поширеності хвороб нервової системи у дітей [5]. Зростає дитяча інвалідність, яка зумовлена патологією нервової системи. У зв’язку з цим по-

шук оптимальних шляхів лікування та профілактики неврологічних захворювань і ускладнень у дітей є актуальною проблемою. У лікуванні багатьох патологій нервової системи застосовують ноотропні препарати, які, за визначенням екс-

пертів ВООЗ, є засобами, що мають прямий активувальний вплив на нервову систему, на процеси навчання, покращують пам'ять і розумову діяльність, а також підвищують стійкість мозку до агресивного впливу зовнішнього середовища. З огляду на те, що однією з найголовніших переваг людини є здібність до пізнання і мислення, тобто вищих інтеграційних функцій мозкової діяльності, то можливість фармакологічної регуляції таких функцій є неocenним внеском в область нейрофармакології [3, 4].

На фармацевтичному ринку України група ноотропів представлена рядом лікарських препаратів, однак для застосування у дитячій практиці їх кількість недостатня.

Мета дослідження – створення нового композиційного препарату з солями магнію, гліцином і гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК) для регуляції метаболізму центральної нервової системи у формі гранул, які з водою утворюють суспензію.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У дослідженні використовували лікарські субстанції, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ I вид.), а також допоміжні речовини, дозволені для застосування у медичній практиці. Кількість допоміжних речовин підбирали таким чином, щоб забезпечувалися стабільність, максимальна біологічна доступність і виражений терапевтичний ефект.

Аналізуючи переваги та недоліки всього різновиду існуючих лікарських форм, найбільш раціональними, з точки зору доброякісності, економічності виробництва, портативності, є гранули, що випускаються в одноразових пакетах для приготування суспензій [1].

З метою формування розчинних у воді гранул, а також покращення гірко-солоного смаку магнію хлориду і кисло-гіркого смаку амінокислот використали цукрову пудру, глюкозу, лактозу та їх суміш у співвідношенні 3:1:3.

Як зволожувальні компоненти використали воду очищену, 3 % крохмальний гель, 3 % гель метилцелюлози і 64 % цукровий сироп, які були відібрані внаслідок проведення серії попередніх експериментів. Випробувані попередньо інші допоміжні речовини як зв'язувальні та розпушувальні – натрій-карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон та інші виявилися зайвими, оскільки майже не впливали на розчинення гранул.

Як консервант використали кислоту сорбінову. Для надання прийємного запаху і смаку до кожної порошкової композиції додавали однакову кількість харчової лимонної есенції та лимонної кислоти (до 0,15 % від загальної маси).

Опрацювання рецептури гранул провели з використанням математичного планування ек-

сперименту. Згідно з схемою трифакторного дисперсійного плану експерименту на основі латинського квадрату 4 x 4 для досліджень готували шістнадцять рецептур сумішей з однаковим співвідношенням компонентів: карбонат магнію 2,0 г, гліцину 2,0 г, ГАМК 3,0 г, наповнювача (цукру, глюкози, лактози або їх суміші) 91,0 г, сорбінової кислоти 0,1 г, лимонної кислоти 0,15 г, харчової есенції 0,01 г та зволожувального компонента (води, крохмального гелю, розчину метилцелюлози або цукрового сиропу) у кількості, необхідній для утворення пластичної маси. При проведенні досліджень виявлено, що природних розпушувальних компонентів у порошкових композиціях є достатньо для отримання якісних гранул.

Виготовлення гранул включало кілька етапів: змішування (сухе) інгредієнтів, зволоження до одержання пластичної маси, гранулювання через сито 3 мм, висушування маси до постійної ваги, регрануляція крізь сито 2,5 мм для однорідності, проведення аналізу, пакування. Зразки гранул сушили у шафі при  $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$  до постійної маси.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Одержані гранули білого кольору, ароматні і солодкі на смак. Смакові властивості визначали за методикою А.І. Тенцової. Виявлено, що маскувальний потенціал гранул із задовільним смаком знаходиться у межах  $(4,8 \pm 0,2)$  бала. Масова частка вологи у виготовлених гранулах знаходилась у межах 1,5 – 2,0 %.

Згідно з вимогами ДФУ (I-ше вид.) провели визначення розміру частинок у виготовлених серіях гранул за методикою ситового аналізу, часу їх розпадання, плинності, насипної маси, щільності, кута природного нахилу, питомої поверхні. Встановлено, що розмір частинок до 2 мм складає  $(45,0 \pm 5,0)\%$ , менше 0,2 мм –  $(1,0 \pm 0,5)\%$ .

У таблиці 1 наведено результати визначення показника розпадання гранул.

З вищенаведених даних видно, що найшвидше розпадаються гранули на основі глюкози і зволожувача – води очищеної; добре розпадаються гранули з сахарозою і 3 % розчином метилцелюлози.

Результати трифакторного дисперсійного плану експерименту на основі латинського квадрату 4x4 представлені у таблиці 2.

Результати дисперсійного аналізу показали, що при наявності повторних дослідів всі досліджувані фактори суттєво впливають ( $F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$  при  $p=0,05$ ) на час розпадання гранул. Для значимих факторів проводили множинні порівняння. Згідно з аналізом ряду переваг оптимальним складом відзначаються гранули на основі

**Таблиця 1.** План експерименту з вибору складу гранул та результати визначення часу розпадання гранул

Фактор В	Фактор А				Сума у рядку
	а <sub>1</sub> - сахароза	а <sub>2</sub> - глюкоза	а <sub>3</sub> - лактоза	а <sub>4</sub> – сахароза: глюкоза: лактоза (3:1:3)	
b <sub>1</sub> – вода очищена	c <sub>1</sub> 68	c <sub>2</sub> 9	c <sub>3</sub> 34	c <sub>4</sub> 42	468
	75	12	30	45	
	69	9	27	48	
b <sub>2</sub> – 3% р-н крохмалю	c <sub>2</sub> 105	c <sub>3</sub> 47	c <sub>4</sub> 33	c <sub>1</sub> 32	681
	113	50	37	38	
	103	52	35	36	
b <sub>3</sub> – 3% р-н метилцелюлози	c <sub>3</sub> 185	c <sub>4</sub> 30	c <sub>1</sub> 25	c <sub>2</sub> 58	904
	180	31	32	63	
	176	30	33	61	
b <sub>4</sub> – 64% цукровий сироп	c <sub>4</sub> 190	c <sub>1</sub> 30	c <sub>2</sub> 28	c <sub>3</sub> 47	858
	173	30	29	43	
	179	31	32	46	
Сума у стовпці	1616	361	375	559	РАЗОМ 2911
Сума фактор С	499	622	917	873	

**Примітка:** фактор А – вид наповнювача; фактор В – вид склеювальної речовини, фактор С – коригент смаку: лимонна, аскорбінова, молочна кислоти і гліцинам.

**Таблиця 2.** Результати трифакторного дисперсійного плану експерименту на основі латинського квадрату 4x4 з вибору раціонального складу гранул

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ</sub>	F <sub>табл</sub> p = 0,05
Фактор А	3	89700,23	29900,08	2218,24	2,9
Фактор В	3	9807,06	3269,02	242,52	2,9
Фактор С	3	120293,64	3345,08	248,16	2,9
Залишок	3	10751,12	1791,85	133,00	2,38
Загальна сума	12	120725,00			

сахарози з водою очищеною і 3 % розчином метилцелюлози.

Для подальших досліджень були відібрані два раціональні склади гранул на основі сахарози і

води очищеної (№ 1) та сахарози з 3% розчином метилцелюлози (№ 9). Результати визначення технологічних і фізико-хімічних властивостей виготовлених серій гранул наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Технологічні характеристики отриманих гранул

Склад гранул	Вологість, %	Розпадання, с	Плинність, з/с	Кут природного нахилу, град	Насипна маса, з/см <sup>3</sup>	Щільність
гранули № 1	1,54 ± 0,01	90 ± 5	2,69 ± 0,01	43 ± 2	0,63 ± 0,2	0,21 ± 0,01
гранули № 9	1,54 ± 0,01	180 ± 5	3,06 ± 0,01	37 ± 2	0,71 ± 0,2	0,22 ± 0,01

**Примітка:** n = 5, P = 95 %.

Як видно з наведених даних, досліджувані гранули мають оптимальні показники плинності, кута природного нахилу і насипної маси.

**ВИСНОВКИ.** Запропоновано раціональний склад і оптимальну технологію отримання гра-

нул з солями магнію, гліцином і ГАМК під умовною назвою "Магнелонг". Технологічні та фізико-хімічні показники гранул підтверджують їх відповідність вимогам ДФУ (I вид).

### Література

1. Боровикова С.А., Власенкова С.В., Плюшкин С.А. Гранулирование лекарственных веществ // "Фармация в XXI веке: инновации и традиции: Тез. докл. междунар. науч. конф. (Санкт-Петербург, 7-8 апр., 1999 г.) – СПб, 1999. – С.49.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Лялякин П.В. Лекарства, которые вы выбираете. – М.: ТФ"Мир", 2001. – С. 342, 364-368.
4. Пикамилон – метаболический цереброваскулятор и ноотроп. Применение в лечебной практике. – М., 2002. – 48 с.
5. Моисеенко Р.А. Охрана здоровья матерей и детей в Украине: проблемы и перспективы // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 8-16.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГРАНУЛ "МАГНЕЛОНГ"

**Е.А. Цихоцкая, Р.С. Корытнюк, В.А. Головкин**

*Запорожский государственный медицинский университет*

*Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика*

**Резюме:** согласно определению экспертов ВОЗ, ноотропные препараты – средства, оказывающие прямое активирующее влияние на нервную систему, на процессы обучения, улучшают память и умственную деятельность. Целью исследований была разработка нового композиционного препарата с солями магния и аминокислотами для регуляции метаболизма центральной нервной системы в форме гранул для последующего получения суспензии. Технологические и физико-химические показатели предложенного состава гранул под условным названием "Магнелонг" соответствуют требованиям ДФУ (I изд.).

**Ключевые слова:** гранулы, соль магния, аминокислоты, состав, технология.

## THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION, TECHNOLOGY AND RESEARCH OF GRANULES "MAGNELONG"

**O.O. Tsikhotska, R.S. Korytnyuk, V.O. Holovkin**

*Zaporizhyan State Medical University*

*National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupyk*

**Summary:** according to WHO experts' definitions the term of nootropic medicines means remedies having activating effect upon the nervous system, learning capability, improve the memory and mental activity. The purpose of our research is the development of new composition of granules for preparing oral suspension with magnesium salts and amino acids for metabolism regulation of central nervous system. The results of technological and chemical research of offered composition "Magnelong" satisfy the requirements of first edition of SPhU.

**Key words:** granules, magnesium salts, amino acids, composition, technology.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 612.42:611.018]-092:613.863]:615.032:615.214

## МОРФОЛОГІЯ ЛІМФОЇДНИХ ОРГАНІВ В УМОВАХ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ І ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬОГО ВВЕДЕННЯ ТІОЦЕТАМУ

©М.А. Волошин, Л.І. Кучеренко, Е.А. Григор'єва, Т.А. Грошовий, О.О. Портна

Запорізький державний медичний університет

НВО "Фарматрон"

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**Резюме:** проведено морфологічне вивчення тимуса, селезінки лімфатичного вузла, шлунка у 136 щурів лінії Вістар, розділених на чотири групи. Перша і друга групи – інтактні і контрольні тварини, які зазнали іммобілізаційного стресу без попередньої медикаментозної корекції. Третій і четвертій групам щурів до іммобілізації з метою профілактики стресу вводили таблетки тіоцетаму. В тимусі контрольних тварин після іммобілізації розвивається картина акцидентальної інволюції II-III ступеня, що супроводжується адекватними змінами в лімфоїдних органах. Попереднє введення тіоцетаму перед іммобілізацією має антистресову дію.

**Ключові слова:** лімфоїдні органи, тимус, селезінка, таблетки тіоцетаму.

ВСТУП. Стрес як біологічне явище став невід'ємною частиною життя сучасної людини. Урбанізація, швидкий розвиток суспільства, зміна цінностей і життєвих орієнтирів, спрямованих переважно на задоволення зростаючих потреб, призведе до постійних перевантажень як на роботі, так і в побуті, що визначає життя сучасної людини в умовах постійного хронічного стресу [1, 2]. Актуальною проблемою медицини є розробка принципів адекватної медикаментозної профілактики стресу, спрямованої на зниження функціональної активності симпатичного відділу нервової системи, відновлення гормонального балансу і обмеження лімфоцитолітичного синдрому в умовах стресової дії [3, 5, 6]. Хронічний стрес є причиною розвитку імунологічного дефіциту, з чим пов'язане зростання інфекційних, алергічних і онкологічних захворювань за останні десятиліття [2, 3]. Тому здатність до обмеження лімфоцитолітичного синдрому при розвитку стресу є важливою фармакологічною властивістю стреспротективних препаратів [2, 6, 7].

Мета дослідження – вивчити особливості морфології лімфоїдних органів в умовах іммобілізаційного стресу і після попереднього введення тіоцетаму та пірацетаму.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проведено вивчення макро- та мікроструктури тимуса, селезінки, легень, брижового лімфовузла, шлунка у 136 щурів лінії Вістар чотирьох груп: перша група – інтактні щури; друга група – контрольні тварини, які зазнавали іммобілізаційного стресу без попередньої медикаментозної корекції. Третій і четвертій групам щурів до іммобілізації для профілактики іммобілізаційного стресу вводили *per os* таблетки пірацетаму і тіоцетаму (у вигляді таблеткової маси). Забій тварин і забір органів здійснювали через

2, 6, 12, 24, 48 години після закінчення іммобілізації. На нефіксованому матеріалі вивчали динаміку абсолютної маси тимуса, селезінки, лівої і правої надниркових залоз щурів. Обчислювали відносну масу цих органів. Шматочки лімфоїдних органів фіксували в рідині Буена, зневоднювали у висхідній батареї спиртів, заливали в суміш парафіну, воску і каучуку в співвідношенні 20:1:1. Гістологічні зрізи завтовшки 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Аналіз мікроструктури препаратів проводили на мікроскопі Axiolab (Німеччина) при збільшенні мікроскопа 10, 40, 90 – об'єктив, 7 – окуляр. Кількісні результати обробляли методами варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. *Макроскопія внутрішніх органів.* При зовнішньому огляді у тварин всіх груп стан шкірного покриву, шерсті, кон'юнктиви не відрізнявся від інтактних щурів. Після розкриття грудної і черевної порожнин крововиливів і некрозів не виявлено. Починаючи з другої години після іммобілізації, змінюється консистенція тимуса контрольних тварин, з'являються дрібні ділянки крововиливів, тимус стає більш м'якої консистенції порівняно з інтактними тваринами. Після попереднього введення пірацетаму і тіоцетаму подібних змін тимуса, при аналізі його макроструктури, не виявлено впродовж всього експерименту. Через 24 години тимус тварин, яким вводили пірацетам, в'яліший, порівняно з тимусом тварин, яким вводили тіоцетам. Порівняно з інтактними тваринами, у щурів контрольної і експериментальних груп виявлено незначне здуття шлунка і кишечнику. Воно найбільш виражене через 2 і 6 годин після іммобілізації. Крововиливів, стресових виразок в слизову оболонку шлунка не виявлено. Слизова шлунка блідо-рожева, добре виражена її складчастість.



*Динаміка маси лімфоїдних органів.* Безпосередньо після відміни стресової дії абсолютна і відносна маса тимуса в два рази менша, ніж у інтактних тварин ( $0,15 \pm 0,02$  % і  $0,07 \pm 0,01$  %) відповідно. Спостерігається достовірне зниження відносної і абсолютної маси селезінки (табл. 1). Зменшення відносної маси органів зумовлене масовим виходом лімфоцитів з тимуса і селезінки, що є ранньою ознакою відповіді, яка розвивається, на стресову дію і узгоджується з літературними даними [8, 9]. Абсолютна і відносна маса лівої надниркової залози трохи збільшується. Абсолютна маса правої надниркової залози істотно зменшується, а відносна незначно змінюється.

Через 2 години після закінчення іммобілізації в контрольній групі тварин визначається зменшення як абсолютної, так і відносної маси тимуса. Відносна маса селезінки практично не змінюється, а абсолютна її маса дещо зменше-

на порівняно з попереднім терміном спостереження (табл. 1). Зміни відносної і абсолютної маси обох надниркових залоз неістотні. У тварин експериментальних груп, які одержували пірацетам і тіоцетам до іммобілізації, визначається зниження відносної і абсолютної маси тимуса, надниркових залоз, проте вони перевищують значення контролю. Абсолютна і відносна маса селезінки вища, ніж в контрольній групі.

Через 6 годин після іммобілізації визначається зменшення абсолютної і відносної маси селезінки і обох надниркових залоз щурів контрольної групи. Абсолютна маса тимуса цих тварин трохи збільшується, а відносна – зменшується. У групах тварин, яким заздалегідь вводили пірацетам, виявлено різке (майже в 2 рази) зниження абсолютної і відносної маси тимуса та обох надниркових залоз. Абсолютна і відносна маса селезінки незначно змінюються в обох групах (див. табл. 1).

**Таблиця 1.** Зміна абсолютної і відносної маси тимуса і селезінки щурів на тлі попереднього застосування лікарських препаратів для корекції іммобілізаційного стресу

Група тварин	Термін після іммобілізації (год)	Маса щурів, (г)	Абсолютна маса тимуса, (мг)	Відносна маса тимуса, (%)	Абсолютна маса селезінки, (мг)	Відносна маса селезінки, (%)
Інтактні тварини		244,13±46,23	363,17±19,67	0,15±0,03	1200,00±264,54	0,49±0,02
Контрольна група	0	227,50±35,23	160,00±11,43	0,07±0,01	725,00±174,06	0,32±0,01
Контрольна група	2	220,50±34,19	263,33±27,54	0,12±0,01	708,33±151,67	0,32±0,01
Введення пірацетаму		235,00±27,33	236,67±19,67	0,11±0,01	783,33±174,06	0,33±0,01
Введення тіоцетаму		214,00±42,67	246,00±27,54	0,11±0,02	796,00±184,19	0,37±0,01
Контрольна група	6	240,83±36,56	271,67±19,67	0,11±0,02	585,00±142,67	0,24±0,01
Введення пірацетаму		236,67±42,67	150,00±14,67	0,06±0,01	733,33±151,67	0,31±0,02
Введення тіоцетаму		214,00±26,54	246,00±19,67	0,11±0,02	796,00±174,06	0,37±0,02
Контрольна група	12	238,33±34,19	258,33±27,54	0,11±0,01	825,00±174,06	0,35±0,01
Введення пірацетаму		102,50±14,67	174,00±14,67	0,17±0,02	430,00±132,34	0,42±0,02
Введення тіоцетаму		238,00±37,33	238,20±27,54	0,10±0,01	801,00±184,19	0,34±0,02
Контрольна група	24	243,50±46,23	229,00±21,33	0,09±0,01	920,00±258,33	0,38±0,01
Введення пірацетаму		158,33±26,54	207,33±19,67	0,13±0,02	796,33±151,67	0,50±0,01
Введення тіоцетаму		265,00±26,54	280,00±27,54	0,11±0,03	1070,00±258,33	0,40±0,01
Контрольна група	48	140,50±24,67	144,00±21,33	0,10±0,01	850,00±151,67	0,61±0,02
Введення пірацетаму		112,50±17,33	140,00±21,33	0,12±0,02	775,00±142,67	0,69±0,02
Введення тіоцетаму		116,67±27,33	142,67±19,67	0,13±0,03	533,33±142,67	0,46±0,02

Через 12 годин після стресової дії в контролі істотних змін з боку маси тимуса не виявлено. Визначається тенденція до збільшення маси надниркових залоз, особливо лівої. Привертає увагу явне збільшення як абсолютної, так і відносної маси селезінки. Після попереднього введення пірацетаму значно збільшується відносна маси тимуса порівняно з попереднім терміном спостереження і з контролем ((0,17±0,02) %, (0,06±0,01) %, (0,11±0,01%) відповідно. Відносна маса селезінки і надниркових залоз в цій групі тварин також збільшуються як порівняно з попереднім терміном спостереження, так і з контролем. Після введення тіоцетаму трохи збільшується відносна маса селезінки і надниркових залоз щурів порівняно з шостою годиною спостереження. Відносна маса тимуса дещо знижується.

До кінця першої доби після закінчення іммобілізації відносна маса тимуса контрольних тварин зменшується порівняно з 12-ю годиною спостереження. Відносна маса селезінки трохи збільшується, а надниркових залоз практично не змінюється порівняно з попереднім терміном спостереження. Після введення лікарських препаратів визначається тенденція до зменшення відносної маси тимуса і надниркових залоз і до збільшення відносної маси селезінки в обох експериментальних групах порівняно з 12-ю годиною спостереження (див. табл.1).

Через 48 годин після стресової дії відносна маса тимуса в контрольній групі і після введен-

ня пірацетаму нижча, ніж у інтактних щурів ((0,10±0,01) %, (0,12±0,02) % і (0,15±0,03 %) відповідно, а після профілактичного введення тіоцетаму – на рівні інтактних щурів. Відносна маса селезінки вища, ніж у інтактних щурів (0,61±0,02) % і 0,49±0,02) %, відповідно, і більше, ніж на 24-й годині спостереження. Відносна маса обох надниркових залоз збільшується, порівняно з попереднім терміном спостереження, і досягає значення інтактних тварин.

При мікроскопії в контрольній групі тварин, починаючи з моменту відміни іммобілізації і до 12-ї години спостереження, відзначається поступове зменшення відносної площі кірки на фоні збільшення відносної площі мозкової речовини і сполучнотканинних міжчасточкових перегородок. Виявляються вогнища жирової тканини. На 6-й годині після іммобілізації спостерігається повнокров'я судин тимуса, більшість з яких розширена. З 6-ї і до 48-ї години спостереження продовжується розширення міжчасточкових перегородок. У мозковій речовині виявляються дрібні тільця вилочкової залози, більша частина яких визначається з 6-ї по 12-ту годину спостереження. У цей період контури кортико-медулярної межі непомітні. У тканині тимуса зменшується густина розподілу лімфоцитів, яка найбільш виражена в кірковій речовині (табл. 2, 3). Зниження абсолютної кількості лімфоцитів спостерігається до 12-ї години експерименту. Починаючи з 24-ї години, виявляється тенденція до відновлення цього показника. У мозковій речовині тимуса до

**Таблиця 2.** Динаміка абсолютної кількості клітин на умовній одиниці площі (1430 мкм<sup>2</sup>) кіркової речовини тимуса щурів після іммобілізаційного стресу та його профілактики

№ за/п	Вид експерименту	Термін закінчення іммобілізаційного стресу, год					
		0	2	6	12	24	48
1	Інтактні тварини	82,5±5,74					
2	Контрольна група тварин	66,67±6,07	60,6±6,15	54,1±3,69	57,8±4,01	70,2±6,15	72,33±6,07
3	Введення пірацетаму до іммобілізації		60,90±14,34	54,66±4,09	55,19±4,43	56,52±6,33	57,39±5,45
4	Введення тіоцетаму до іммобілізації		72,0±3,69	68,43±7,29	57,39±3,89	74,19±5,45	81,05±6,19

12-ї години експерименту визначається збільшення щільності розподілу лімфоцитів. До кінця експерименту абсолютна кількість лімфоцитів в мозковій речовині практично відповідає інтактним тваринам (табл. 3). Лімфоцито-епітеліальний індекс кіркової речовини інтактних тварин дорівнює 17, а мозкової речовини – 7,78. Безпосередньо після відміни іммобілізації визначається зменшення лімфоцито-епітеліального індексу кори і збільшення його в мозковій речовині. Ця динаміка зберігається до 6-ї години спостереження. Починаючи з 12-ї години спостере-

ження, відмічена тенденція до відновлення співвідношення між лімфоцитами і епітеліальними клітинами як в кірковій, так і в мозковій речовині. Протягом перших діб після іммобілізації в кірковій речовині виявляється велика кількість макрофагів і зруйнованих лімфоцитів. Описані зміни відповідають картині акцидентальної інволюції 2-3 ступеня, яка розвивається при стресовій дії на організм [3, 8].

У тимусі після попереднього введення лікарських препаратів динаміка зміни відносної площі морфофункціональних зон у всіх експе-

риментальних групах тварин ідентична контролю. Проте, на відміну від контрольних тварин, відносна площа кори і мозкової речовини відновлюється раніше, до кінця перших діб спостереження. Також в експериментальних групах виявлені менш виразні зміни з боку сполучної тканини порівняно з контролем. З 2-ї по 12-ту годину спостереження у щурів всіх експериментальних групах в тимусі судини повнокровні.

Введення пірацетаму до іммобілізації приводить до значного зменшення абсолютної кількості клітин на умовній одиниці площі кіркової речовини. Динаміка зміни цього показника збігається з контролем, проте до кінця експерименту абсолютна кількість клітин на умовній одиниці площі залишається низькою  $57,39 \pm 5,45$ , як порівняно з інтактними тваринами  $82,5 \pm 5,74$ , так і порівняно з контролем  $72,33 \pm 6,07$ . Введення тіоцетаму приводить до повного відновлення щільності розподілу лімфоцитів кірки до закінчення експерименту  $81,05 \pm 6,19$ . Зміни розподілу клітин мозкової речовини після введення пірацетаму збігаються з контролем. Введення тіоцетаму приводить до збільшення абсолютної кількості клітин в мозковій речовині на другій годині експерименту. До 6-ї години вміст клітин в мозковій речовині цих груп тварин продовжує збільшуватися (табл. 3). Надалі, до кінця експерименту, цей показник зменшується.

Введення пірацетаму перед іммобілізацією пролонгує період відновлення співвідношення між лімфоцитами і епітеліоретикулоцитами кіркової речовини тимуса, проте до кінця експерименту лімфоцито-епітеліальний індекс кірки відповідає інтактним тваринам. Введення тіоцетаму призвело до збільшення лімфоцито-епітеліального індексу в кінці експерименту. Введення пірацетаму викликає також зміни в співвідношенні лімфоцитів і епітеліоретикулоцитів мозкової речовини, подібні з контролем, але менш виражені. У мозковій речовині тимуса лімфоцито-епітеліальний індекс після дії тіоцетаму збільшується на 2-й годині експерименту, а з 6-ї години спостереження практично не

змінюється. З 2-ї по 12-ту годину експерименту у щурів всіх експериментальних груп визначається макрофагальна реакція, яка менш інтенсивна після дії тіоцетаму.

У селезінці контрольних щурів визначається гіпоплазія білої пульпи селезінки, що виявляється зменшенням відносної площі, яку займають лімфоїдні вузлики, порівняно з інтактними тваринами. Ці зміни найбільш виражені на 6-12-ту годину після закінчення іммобілізації. Починаючи з другої години спостереження, виявляється відкладення гемосидерину в червоній пульпі селезінки. До 48-ї години визначається збільшення розмірів лімфоїдних вузликів, в яких виявлені розширені центри розмноження. Відкладення гемосидерину зберігаються. Після попереднього застосування лікарських препаратів визначається менш виразна гіпоплазія білої пульпи через дві години після відміни іммобілізації. Введення пірацетаму практично не впливає на морфологію селезінки, яка подібна до контролю. На 6-й годині спостереження також мінімальні зміни білої пульпи виявлені після введення тіоцетаму. Після призначення пірацетаму гіпоплазія білої пульпи виражена яскравіше, ніж після застосування тіоцетаму, але менше, ніж в контролі. Через 12 годин після відміни іммобілізації в групах тварин, яким заздалегідь вводили тіоцетам, визначається тенденція до зменшення відносної площі, яку займають лімфоїдні вузлики. У групі тварин, яким вводили пірацетам, відзначається значне збільшення частки білої пульпи порівняно з попереднім терміном спостереження і контрольними тваринами. Починаючи з кінця першої і до кінця другої доби після припинення іммобілізації, виявлено тенденцію до збільшення відносної площі білої пульпи селезінки у тварин всіх експериментальних груп. Як в контрольній групі, так і після попереднього застосування пірацетаму це збільшення приводить до гіперплазії селезінки, в якій відмічено ріст відносної площі лімфоїдних вузликів порівняно з інтактними тваринами. На цьому тлі також виявлено відкладення

**Таблиця 3.** Динаміка абсолютної кількості клітин на умовній одиниці площі ( $1430 \text{ мкм}^2$ ) мозкової речовини тимуса щурів після іммобілізаційного стресу та його профілактики

№ за/п	Вид експерименту	Час після закінчення іммобілізаційного стресу					
		0 год	2 год	6 год	12 год	24 год	48 год
1	Інтактні тварини	$51,7 \pm 6,15$					
2	Контрольна група тварин	$45,5 \pm 2,89$	$48,7 \pm 6,15$	$56,33 \pm 6,69$	$63,6 \pm 5,45$	$59,1 \pm 6,15$	$50,23 \pm 4,43$
3	Введення пірацетаму до іммобілізації		$49,52 \pm 5,45$	$54,33 \pm 4,73$	$50,43 \pm 5,73$	$48,0 \pm 2,89$	$48,26 \pm 3,69$
4	Введення тіоцетаму до іммобілізації		$58,85 \pm 9,09$	$61,0 \pm 4,86$	$58,17 \pm 4,34$	$47,33 \pm 4,09$	$44,50 \pm 4,67$

гемосидерину в червоній пульпі. До 48-ї години після попереднього введення тіоцетама частка білої пульпи практично відповідає інтактним тваринам. Відкладень гемосидерину не виявлено.

У брижових лімфатичних вузлах контрольної групи тварин на 2-й годині визначається зменшення відносної площі кіркової речовини (загальна кількість лімфоїдних вузликів практично не змінюється, порівняно з інтактними тваринами, проте спостерігається зменшення їх розмірів). Відповідно, збільшується відносна площа мозкової речовини. Подібні зміни описані в раніше в роботах [3, 8]. До 6-ї години зменшується кількість лімфоїдних вузликів. До закінчення експерименту кількість лімфоїдних вузликів та їх розміри поступово збільшуються. Попереднє введення тіоцетама викликає менш виражені зміни морфології лімфатичних вузлів, що проявляється у незначному зниженні кількості лімфоїдних вузликів, незважаючи на зменшення відносної площі кіркової речовини. До 24-ї години в лімфоїдних вузлах визначаються розширені гермінативні центри, проте структура лімфатичного вузла практично відповідає інтактним тваринам. Попереднє введення пірацетама викликає зміни, подібні до контролю.

Гормони кори надниркових залоз належать до стреслімітувальних чинників і відіграють важливу роль у розвитку стрес-реакції [1, 3, 8]. У тварин контрольної групи на 2-й годині після закінчення іммобілізації межа між морфофункціональними зонами кірки надниркових залоз виражена чітко. Відмічається просвітлення пучкової зони. Спонгіоцити пучкової зони гіпертрофовані, зустрічаються зруйновані клітини. Судини кіркової речовини розширені та повнокровні. У мозковій речовині переважають світлі клітини. Синусоїдні капіляри мозкової речовини також розширені і повнокровні. Вогнищ крововиливів не виявлено. Впродовж 12 годин після нерухомості кіркова речовина залишається розширеною, відзначається поступове збільшення відносної площі, що займає пучкова зона. Збільшується кількість зруйнованих спонгіоцитів, ряди клітин пучкової зони порушені, судини повнокровні. В цей період у мозковій речовині надниркових залоз визначається вакуолі-

зація цитоплазми світлих спонгіоцитів, а темних клітин стає менше. У просвіті розширених синусоїдних капілярів відзначається велика кількість секрету. Починаючи з 24-ї години, після іммобілізації починається відновлення структури надниркових залоз шурів. У пучковій зоні переважають темні клітини і різко збільшено число гігантських клітин, що відображає реактивні зміни надниркових залоз на стрес [5, 9]. Синусоїдні капіляри мозкової речовини залишаються розширеними. У мозковій речовині переважають світлі клітини.

Попереднє застосування тіоцетама до іммобілізації сприяє зменшенню змін структури надниркових залоз шурів в ранні терміни після іммобілізації, що проявляється менш виразною гіпертрофією пучкової зони кіркової речовини, в якій незначно збільшується кількість вакуолізованих клітин, через 2-6 годин після закінчення іммобілізації. Починаючи з 12-ї години експерименту, морфологія надниркових залоз у цієї групи тварин подібна до інтактних шурів. Попереднє введення пірацетама незначно обмежує реактивні зміни в кірковій і мозковій речовині надниркових залоз і структура органа подібна до виявленої в контролі.

Таким чином, описана функціональна і морфологічна характеристика стреспротективної дії пірацетама узгоджується з даними, які наведені в роботах [4, 6]. Попереднє введення лікарських препаратів перед іммобілізаційним стресом показало, що стреспротективний ефект більш виражений у тіоцетама, оскільки зміни морфології лімфоїдних органів на його тлі мінімальні порівняно з контролем та іншою експериментальною групою. Відновлення структури лімфоїдних органів в умовах стресу після введення тіоцетама починається раніше, ніж після застосування з профілактичною метою пірацетама.

**ВИСНОВКИ.** 1. У тимусі контрольних тварин після іммобілізації розвивається картина акцидентальної інволюції II-III ступеня, що супроводжується адекватними змінами в селезінці і брижових лімфатичних вузлах.

2. Попереднє введення тіоцетама перед іммобілізацією проявляє більш виражену антистресову дію порівняно з пірацетамом.

### Література

1. Горизонтов П.Д., Белоусова О.М., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
2. Бурчинский С.Г. Ноотропы как фармакологические средства: новые стратегии, новые возможности. – Журн. практ. врача. – 2003. – №1. – С.63-68.
3. Юрина Н.А. Антиген-зависимые морфологические изменения в лимфоидных органах в условиях стрес-

са и изменения гормонального фона // В кн.: Функциональная морфология иммунной системы. Новосибирск: Наука, 1987.

4. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В. Особенности процессов перекисного окисления липидов в различных тканях при остром стрессе и его коррекции пирацетамом и церебролизином // Эксперимен-

тальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т.63, № 4. – С. 38-41.

5. Киричек Л.Т., Бобков Ю.Г. Действие бемитила на состояние систем саморегуляции при кратковременной иммобилизации // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, № 6. – С. 42-44.

6. Виноградов В.М., Клишов А.А., Катков В.Ф. Функциональная и морфологическая характеристика стресс-протективного действия пираретама // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – № 4. – С. 14-16.

7. Петров В.И., Григорьев И.А., Аджиенко В.Л. Стресс-протекторные свойства новых аналогов медиаторных аминокислот // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – № 5. – С.6-8.

8. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М: АПП „Джангар”, 2000. – 184 с.  
9. Волошин Н.А., Вовченко М.Б. Морфологические особенности фетальной коры надпочечников в раннем постнатальном периоде в норме и после внутриутробного введения антигенов // Вісник морфології. – 2002. – №1-2. – С. 40-42.

## МОРФОЛОГИЯ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ТИОЦЕТАМА

**Н.А. Волошин, Л.И. Кучеренко, Е.А. Григорьева, Т.А. Groshovy, Е.О. Портная**

*Запорожский государственный медицинский университет  
НПО “Фарматрон”*

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

**Резюме:** проведено морфологическое изучение тимуса, селезенки, лимфоузла, желудка у 136 крыс линии Вистар, разделенных на четыре группы. Первая и вторая группы – интактные и контрольные животные, подвергавшиеся иммобилизационному стрессу без предварительной медикаментозной коррекции. Третьей и четвертой группам крыс до иммобилизации для профилактики стресса вводили per os таблетки пираретама и тиоцетама. В тимусе контрольных животных после иммобилизации развивается картина акцидентальной инволюции II-III степени, что сопровождается адекватными изменениями в лимфоидных органах. Предварительное введение тиоцетама перед иммобилизацией оказывает выраженное антистрессовое действие.

**Ключевые слова:** лимфоидные органы, тимус, селезенка, таблетки тиоцетам.

## MORPHOLOGY OF LYMPHOID ORGANS UNDER CONDITIONS OF IMMOBILIZATION STRESS AND AFTER PRELIMINARY INTRODUCTION OF THIOCETAM

**M.A. Voloshyn, L.I. Kucherenko, E.A. Hryhoryeva, T.A. Hroshovy, O.O. Portna**

*Zaporizhyan State Medical University SMU “Pharmatron”  
Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the morphological study of 136 Wistar rats' thymus, spleen, lymphatic node and stomach was carried out in conditions of immobilization stress. The control intact groups of animals were the 1st and the 2nd. Before immobilization the 3rd and the 4th groups of animals were given pyracetam and thioacetam orally. The results of this study demonstrate that control animals were characterized by II-III stage of thymus' accidental involution. Preliminary introduction of thioacetam before immobilization renders highly protective and antistress effect on lymphoid organs.

**Key words:** lymphoid organs, thymus, spleen, tablets of thioacetam.



## ВПЛИВ РЕКТАЛЬНОЇ МАЗІ “ЕСТАН” НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ-САМЦІВ

©Л.В. Яковлева, К.П. Бездітко, Ю.Б. Лар’яновська

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** досліджено вплив нової комбінованої мазі “Естан” на основі екстракту насіння кінського каштана і екстракту кори дуба, яка призначена для лікування геморою та інших проктологічних захворювань, на репродуктивну функцію щурів-самців. Встановлено, що ректальне введення мазі в дозі 1 г/кг не проявляє гонадотоксичної дії. Отримані результати підтверджені даними експерименту в тесті доміантних летальних мутацій. Зроблено висновок про доцільність подальшого фармакологічного вивчення мазі “Естан” з метою впровадження її в практику медицини.

**Ключові слова:** ректальна мазь “Естан”.

**ВСТУП.** В останній час відмічається значне збільшення частоти виникнення геморою, колітів та анальних тріщин серед усіх верств населення, в тому числі серед осіб працездатного та репродуктивного віку [3, 4, 11, 12]. Тяжкість уражень, часте рецидивування та обмежений вибір ефективних, низькотоксичних та доступних медикаментозних засобів обумовлюють актуальність пошуку та створення нових лікарських препаратів для використання в проктологічній практиці. З цієї точки зору привертають увагу засоби природного походження. Відомо, що рослинні препарати завдяки широкій фармакологічній дії та низькій токсичності виявляють м'яку комплексну дію і рідше викликають побічні реакції, ніж синтетичні засоби, що дозволяє проводити тривале лікування при хронічних захворюваннях [1, 5]. Співробітниками ВАТ “ХФЗ “Червона зірка” під керівництвом заступника директора канд. фармац. наук І.В. Трутаєва була створена нова комбінована мазь “Естан” на основі екстракту кори дуба та екстракту з насіння гіркокаштан, призначена для лікування геморою та інших проктологічних захворювань. Нова мазь пропонується для використання у осіб різного віку та статі, в тому числі у чоловіків репродуктивного віку. З метою виключення гонадотоксичної дії нового лікувального засобу “Естан” при його медичному застосуванні, доцільним є проведення дослідження впливу мазі на репродуктивну функцію в експерименті.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Вивчення гонадотоксичної дії мазі “Естан” проведено на 14-ти безплідних статевозрілих щурах-самцях масою 245-255 г. Мазь вводили ректально в умовнотерапевтичній дозі 1 г/кг ( $\approx 0,2$  мл на тварину) протягом одного періоду сперматогенезу (48 діб) [2]. Наприкінці досліду тварин декапітували, ви-

лучали сім'яники, визначали їх макрометричні показники: масу, довжину, розраховували їх масові коефіцієнти. У суспензії, що отримували з хвостового придатку сім'яника, досліджували показники функціонального стану сперматозоїдів: їх концентрацію, відносну кількість нерухомих та патологічних форм сперматозоїдів, їх осмотичну та кислотну резистентність [2]. На серійних зрізах сім'яників проводили оцінку стану сім'яродного епітелію за такими кількісними показниками: індекс сперматогенезу; відносна кількість звивистих канальців зі злуценом сім'яродним епітелієм; відносна кількість звивистих канальців у метафазі 2-го поділу дозрівання (з 12-ю стадією мейозу); кількість нормальних сперматозоїдів у одному звивистому сім'яному канальці. Для гістологічного дослідження зразки тканини обробляли традиційними методами [7]. Чутливість статевих клітин до досліджуваного об'єкту також вивчено в тесті доміантних летальних мутацій (ДЛМ) в клітинах змішаної генерації сперматогенного епітелію щурів [9]. Для проведення тесту ДЛМ використовували 30 щурів-самців масою тіла 180-240 г, яких розподіляли на контрольну та дослідну групи по 15 тварин у кожній. Тваринам дослідної групи протягом 70-ти днів ректально вводили мазь “Естан” у дозі 1г/кг, а тваринам групи контролю – в той же термін відповідну кількість основи мазі. Після закінчення введення мазі та її основи кожного самця парували з трьома інтактними віргінальними самицями з попередньо встановленим нормальним естральним циклом. Спаровування проводили в індивідуальних клітках (1 самець на 3 самиці). Запліднення реєстрували за наявністю сперматозоїдів у вагінальному мазку. На 20-й день вагітності самиць виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу.



Отримані експериментальні дані статистично обробляли з використанням t-критеріїв Стьюдента, Манна-Уїтні, Ньюмана-Кейлса [6,8]. Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм "Statistica 6,0".

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати проведених досліджень гонадотоксичних властивостей мазі "Естан" показали наступне. Тривале ректальне введення мазі у дозі 1 г/кг не впливало на макрометричні показники сім'яників щурів. Їх довжина та масовий коефіцієнт у дослідній групі тварин не мали відмінностей відносно інтактного контролю та не виходили за межі фізіологічної норми для даного виду тварин [10]. Також було встановлено, що після тривалого введення мазі "Естан" функціональний стан сперматозоїдів в досліджуваній групі тварин не має

статистично значущих відмінностей від тварин інтактної групи за такими показниками, як концентрація, час рухливості, кількість нерухомих сперматозоїдів, кількість їх патологічних форм, осмотична та кислотна резистентність.

Дослідження морфологічних показників процесу сперматогенезу у щурів після застосування мазі "Естан" протягом одного періоду сперматогенезу не виявило будь-якого негативного впливу на гістологічну структуру сім'яників щурів, ніяких порушень якісних та кількісних показників процесу сперматогенезу (табл. 1). Звивисті сім'яні каналці були розвинутими, статеві клітини розташовані концентричними шарами згідно зі стадіями сперматогенного циклу. У стрічці сперматогенного епітелію клітинна популяція статевих клітин була подана у повному обсязі.

**Таблиця 1.** Морфологічні та функціональні показники сім'ятворного епітелію у щурів після ректального введення мазі "Естан" у дозі 1 г/кг

Показники	Мазь "Естан"	Контрольна група
Кількість тварин	6	7
Морфологічні показники		
Концентрація сперматозоїдів млн, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$	34,17±3,00	37,29±3,39
Відносна кількість нерухомих сперматозоїдів, %, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$	44,33±3,53	37,71±1,70
Відносна кількість патологічних форм сперматозоїдів, %, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$	8,83±0,60	7,00±0,69
Час рухливості сперматозоїдів, хв, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$	275,00±19,62	218,57 ± 19,33
Осмотична резистентність сперматозоїдів, %, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$	3,70±0,04	3,74±0,06
Кислотна резистентність рН, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$	3,22±0,08	3,22±0,05
Функціональні показники сім'ятворного епітелію		
Кількість нормальних сперматогоній, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$	61,43±0,62	59,84±1,54
Індекс сперматогенезу (J), бали $(\bar{X} (\bar{X}_{\min} \div \bar{X}_{\max}))$	3,33 (3,28±3,35)	3,32 (3,28±3,37)
Кількість каналців зі злущеним епітелієм, % $(\bar{X} (\bar{X}_{\min} \div \bar{X}_{\max}))$	0,17 (0÷1)	0,28 (0÷2)
Кількість каналців з 12-ю стадією мейозу, % $(\bar{X} (\bar{X}_{\min} \div \bar{X}_{\max}))$	5,00 (4÷6)	4,71 (4÷5)

Відсутність у мазі "Естан" у дозі 1г/кг гонадотоксичних властивостей було підтверджено результатами, одержаними в тесті доміантних летальних мутацій. Тривале ректальне введення мазі "Естан" не впливало на фертильність тварин: відсоток самок, вагітних від дослідних та контрольних самців, практично не відрізнявся та був на рівні 80 %.

**ВИСНОВОК.** Нова комбінована мазь "Естан" (виробництво ВАТ "ХФЗ "Червона зірка") для лікування геморою та інших проктологічних захворювань на основі екстракту кори дуба та екстракту з насіння гіркокаштана не впливає на репродуктивну функцію у щурів. Доцільно подальше фармакологічне вивчення мазі "Естан" з метою впровадження її в практику медицини.

#### Література

1. Блюхер Л.В., Колосова Т.И. Лечебное применение лекарственных растений. – С.-Петербург: "Руди-Барс", 1992. – 377 с.

2. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин (Методичні рекомендації). – К., 2000. – 24 с.

3. Едвардз К.Р.В., Бавчер І.А.Д. Основи медичних знань та методи лікування за Девідсоном. – К.: УКСП “Кобза”, 1994. – Т. 1. – 596 с
4. Иофе А.Ю., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 2. – С. 92 – 95
5. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. проф. В.М. Ковальова. – Х.: Прапор, 2000. – 704 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. – 2001. – 320 с.
7. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние. – 1969. – 424 с.
8. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.
9. Оценка мутагенности новых лекарственных средств (Методические рекомендации). – М., 1991. – 36 с.
10. Трахтенберг И.М., Сова Р.В., Шефтель В.О. Проблема нормы в токсикологии. – М.: Медицина, 1991. – 204 с.
11. Buckshee K., Takkar D., Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1997. – Vol. 57. – P. 145-151.
12. Carey M.P., Johnson B.T. // Arch. Sex. Behav. – 1996. – Vol. 25, № 4. – P. 431-460.

## **ВЛИЯНИЕ РЕКТАЛЬНОЙ МАЗЫ “ЭСТАН” НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС-САМЦОВ**

**Л.В. Яковлева, К.П. Бездитко, Ю.Б. Ларьяновская**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** исследовано влияние новой комбинированной мази “Эстан” на основе экстракта семян конского каштана и экстракта коры дуба, предназначенной для лечения геморроя и других проктологических заболеваний, на репродуктивную функцию крыс самцов. Установлено, что ректальное введение мази в дозе 1 г/кг не оказывает гонадотоксическое действие. Полученные результаты подтверждены данными эксперимента в тесте доминантных летальных мутаций. Сделан вывод о целесообразности дальнейшего фармакологического изучения мази “Эстан” с целью внедрения ее в практику медицины.

**Ключевые слова:** ректальная мазь “Эстан”.

## **INFLUENCE OF RECTAL OINTMENT “ESTAN” ON REPRODUCTIVE FUNCTION OF RAT MALES**

**L.V. Yakovleva, K.P. Bezditko, Yu.B. Laryanovska**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** influence of the new combined ointment “Estan” on the basis of horse chestnut extract and an oak bark extract, intended for treatment of hemorrhoid and other proctologic diseases, has been investigated on reproductive function of rat males. It has been revealed that the rectal administration of ointment in a dose 1 g/kg does not render gonadotoxic action. The received results are confirmed by the data of experiment in the test of dominant lethal mutations. It is drawn a conclusion about expediency of the further pharmacological studying of ointment “Estan” with the purpose of its introduction into practice of medicine.

**Key words:** rectal ointment “Estan”.

Рекомендована д-м мед. наук, проф. К.А. Посоховою

УДК 616-092.8.+615.451.1+582.89

**ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ LASERPITIUM LATIFOLIUM L.**

© У.Б. Сікорин, А.Р. Грицик

Івано-Франківський державний медичний університет

**Резюме:** у статті представлено результати дослідження протизапальної активності екстрактів коренів та листків *Laserpitium latifolium* L. на моделі набряку лапки щура, викликаного субплантарним введенням флогогенного агента.

**Ключові слова:** корені, листки, протизапальна активність, набряк.

**ВСТУП.** Досягнення сучасної фармацевтичної хімії, біології, клінічної та експериментальної медицини сформували нові погляди на терапевтичні можливості щодо використання лікарських рослин. Актуальним є питання фармакологічних досліджень окремих лікарських рослин. Особливий інтерес представляють рослини, які здавна використовуються в народній медицині і мають достатню сировинну базу. До таких рослин належить стародуб широколистий (*Laserpitium latifolium* L.) [1].

Нами було одержано водні та водно-спиртові екстракти з листків та коренів стародуба широколистого (*Laserpitium latifolium* L.) та проведено дослідження протизапальної активності.

Мета роботи – вивчення антиексудативних властивостей екстрактів коренів та листків стародуба широколистого за умов експериментального набряку.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження протизапальної активності екстрактів підземних та надземних органів стародуба широколистого проводили за методикою Ф.П. Тринус та співавт. [2, 3]. Досліди проводили на білих лінійних щурах масою 180-220 г. Нами використовувалась модель набряку лапки щура, викликана субплантарним введенням флогогенного агента [2,

3]. З цією метою під апоневроз підошви задньої лапки вводили 0,1 мл 2 % водного розчину формаліну. Вимірювання об'єму лапки здійснювали онкометрично до початку експерименту, через 1 год, через 3 год і в момент найбільшого розвитку набряку, через 5 год [2, 3].

Тварин було розділено на 6 груп по 6 тварин у кожній. За 2 год і відразу після введення флогогенного агента щурам 2-5 груп перорально вводили водні та водно-спиртові екстракти листків та коренів стародуба широколистого в дозі 100 мг/кг. Як рослинний препарат-еталон з відомою протизапальною дією використовували настоянку горіха волоського [4, 5].

Вплив екстрактів надземних та підземних органів стародуба широколистого оцінювали за здатністю пригнічувати набряк лапки щурів. Протизапальну ефективність розраховували за формулою:

Процент пригнічення запалення =  $(V_k - V_0) / V_k \cdot 100 \%$ ,

де:  $V_k$  – середнє збільшення об'єму набряклої лапки в контролі;

$V_0$  – середнє збільшення об'єму набряклої лапки у лікованих тварин.

Антиексудативна активність екстрактів стародуба широколистого на моделі формалінового запалення лапи щура наведена у таблиці 1 і 2.

**Таблиця 1.** Вплив екстрактів стародуба широколистого на розвиток набряку кінцівки щурів

№ групи за/п	Об'єкт дослідження	Приріст об'єму лапки, %		
		через 1 год	через 3 год	через 5 год
1	Контроль	38,9 ± 3,2	72,3 ± 5,1	99,0 ± 2,4
2	Водний екстракт листків	37,2 ± 1,8	55,8 ± 3,7*	63,4 ± 2,9*
3	Водно-спиртовий екстракт листків	31,35 ± 3,5*	53,7 ± 1,2	72,5 ± 3,5*
4	Водний екстракт коренів	33,1 ± 2,1	50,2 ± 2,8*	72,8 ± 2,5*
5	Водно-спиртовий екстракт	29,24 ± 2,0	41,7 ± 2,3	63,0 ± 1,4
6	Настоянка горіха	27,5 ± 2,7*	36,0 ± 2,1	60,9 ± 3,4*

**Примітка:** \* – достовірність відхилень відносно даних контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 2. Антиексудативна активність екстрактів стародуба широколистоого

№ групи за/п	Назва препарату	Показник пригнічення запальної реакції, %		
		через 1 год	через 3 год	через 5 год
1	Водний екстракт листків	14,3	22,8	35,9
2	Водно-спиртовий екстракт листків	19,4	25,7	26,7
3	Водний екстракт коренів	14,8	30,6	26,4
4	Водно-спиртовий екстракт коренів	24,8	42,3	36,3
5	Настоянка горіха	29,3	50,2	38,5

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати проведених досліджень (табл. 1, 2) свідчать, що досліджувані екстракти проявляють протизапальну активність. Протинабрякова дія екстрактів стародуба широколистоого спостерігалась вже через 1 год після початку лікування, досягла максимуму на 3 і 5 год залежно від виду екстракту.

Найкращу протизапальну активність проявив водно-спиртовий екстракт коренів стародуба широколистоого, який зменшував набряк протягом 1 години, порівняно з контролем, на 24,8 %. Через 3 години набряк продовжував знижуватись у всіх групах. Через 5 годин спостерігалось

максимальне пригнічення запалення у тварин, яким вводили водно-спиртовий екстракт коренів (36,3%) та водний екстракт листків (35,9 %).

Найкращу протизапальну активність проявляв водно-спиртовий екстракт коренів стародуба широколистоого, який пригнічував запальну реакцію, порівняно з настойкою горіха на рівні 94,3 %.

ВИСНОВКИ. 1. Результати проведених досліджень показали, що екстракти з коренів та листків стародуба широколистоого проявляють протизапальну активність.

2. Найбільш виражену антиексудативну активність проявляє водно-спиртовий екстракт коренів стародуба широколистоого.

#### Література

1. Сікорин У.Б., Грицик А.Р. Перспективи використання стародуба широколистоого в медицині // Фітотерапія. Часопис. – 2005. – № 4. – С. 56-58.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. чл.-кор. АНУ України О.В. Стефанова. – Київ, 2001. – С. 334 – 339.
3. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев.: Здоров'я, 1975. – 240 с.

4. Яловенко О.І., Кисельова Н.П., Казакова В.С., Петровська Л.С. Вивчення безпеки настойки листа горіха грецького // Клінічна фармація. – 1998. – Т. 2, № 3. – С. 92-94.
5. Малоштан Л.М., Башура О.Г., Ковальова Т.М. Дослідження специфічної активності густого екстракту листа горіха волоського // Клінічна фармація. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 71-73.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ LASERPITIUM ATIFOLIUM L.

У.Б. Сикорин, А.Р. Грицик

Ивано-Франковский государственный медицинский университет

**Резюме:** в статье представлены результаты исследования противовоспалительной активности экстрактов корней и листьев *Laserpitium latifolium* L. на модели отека ножки крысы, вызванного субпланетарным введением флогогенного агента.

**Ключевые слова:** корень, листья, противовоспалительная активность, отек.

**STUDY OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF LASERPITIUM LATIFOLIUM L. EXTRACTS****U.B. Sikoryn, A.R. Hrytsyk***Ivano-Frankivsk State Medical University*

**Summary:** the results of research of antiinflammatory activity of extracts of roots and leaves of *Laserpitium latifolium* L. on the model of edema of rat paw, caused by subplantary introduction of phlogogenic agent are presented in the article.

**Key words:** roots, leaves, antiinflammatory activity, edema.

*Рекомендовано д-м фармац. наук, проф. В.В. Шманько*

УДК 615.322:615.276:615.451.16

**© ВПЛИВ СУМАРНОГО ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ КУКУРУДЗИ НА ЕКСУДАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ****А.Г. Кононенко, Л.М. Малоштан***Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** подано результати вивчення впливу сумарного водного екстракту листя кукурудзи на ексудативне запалення. Показано виражену протизапальну дію сумарного водного екстракту листя кукурудзи на моделях карагенінового, зимозанового та формалінового запалення. На моделі карагенінового набряку сумарний водний екстракт листя кукурудзи проявив найбільш виражену протизапальну дію в дозах 30 та 40 мг/кг, на моделі зимозанового набряку – в дозах 30 та 50 мг/кг та на моделі формалінового набряку – 30 та 40 мг/кг. З огляду на це, ми зробили висновок, що найбільш активно сумарний водний екстракт листя кукурудзи впливає на різні механізми запального генезу і не поступається препаратам порівняння за активністю (альтану та вольтарену) в дозі 30 мг/кг. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення сумарного водного екстракту листя кукурудзи як протизапального засобу рослинного походження.

**Ключові слова:** сумарний водний екстракт листя кукурудзи, ексудативне запалення, альтан, вольтарен.

**ВСТУП.** Запалення – складний процес, який регулюється багатьма ендogenous речовинами. Останні продукуються різноманітними клітковими елементами, які беруть участь в запаленні (опасисті клітини, поліморфоядерні лейкоцити, моноцити/макрофаги, клітини ендотелію, тромбоцити). Вони виділяють такі біологічно активні речовини, як простагландини, лейкотрієни, NO-фактор, гістамін, деякі інтерлейкіни та ін.

Для фармакологічної корекції запалення здебільшого використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) [2, 5, 12]. Незважаючи на постійно зростаючий асортимент НПЗП, останнім часом спостерігається значний інтерес до пошуку і створення нових рослинних засобів з протизапальною дією [13]. На відміну від синтетичних лікарських засобів, рослинні препарати мають м'яку, комплексну дію та низьку токсичність, що робить можливим їх тривале застосування.

Широкий спектр біологічно активних речовин, наявність достатньої сировинної бази слугували приводом для створення сумарного водного екстракту листя кукурудзи (СВЕЛК) та вивчення його фармакологічних властивостей.

Мета дослідження – вивчення впливу СВЕЛК на ексудативне запалення на моделях карагенінового, зимозанового та формалінового набряків [3].

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди проводили в умовах *in vivo* на безпородних щурах масою 180-200 г та нелінійних білих мишах масою 18-22 г.

Для дослідження впливу СВЕЛК та препаратів порівняння на ексудативне запалення була використана модель карагенінового набряку стопи у щурів. Набряк викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в кількості 0,1 мл [6, 7, 9] через 1 годину після перорального введення досліджуваної субстанції. Про роз-

виток набряку судили за збільшенням об'єму лапи, який вимірювали у динаміці до і через 1, 2 і 3 години після введення флогогену за допомогою механічного онкометра за Захаревським [4]. Активність досліджуваних речовин виражали в відсотках і визначали за здатністю зменшувати набряки в піддослідних тварин порівняно з контрольними [3].

Також для уточнення впливу СВЕЛК на ексудативне запалення використовували 2 % суспензію зимозану з розрахунку 0,1 мл на тварину. Об'єм стоп вимірювали до і через 0,5, 1, 2 і 3 години після введення флогогену [3, 11].

Для визначення антиексудативної дії СВЕЛК також використовували модель формалінового

набряку. Формалін вводили субплантарно у вигляді 2 % розчину в кількості 0,05 мл [3]. Через 3 години тварин виводили з експерименту і на рівні тазостегнових суглобів ампутували набряклі і ненабряклі задні стопи.

Контрольні групи тварин отримували дистильовану воду.

Препаратами порівняння для всіх експериментальних моделей слугували препарати "Вольтарен" та "Альтан" у дозах 8 мг/кг і 1 мг/кг відповідно. Активність СВЕЛК вивчали в дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг та 50 мг/кг.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати вивчення антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку представлені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Атиексудативна активність СВЕЛК на моделі карагенінового набряку у щурів

Умови досліджу		Години розвитку запалення, год		
		1	2	3
Контрольна патологія	$\Delta V$ , ум. од.	12,60±0,38	20,00±0,96	25,40±1,34
СВЕЛК, 10 мг/кг	$\Delta V$ , ум. од.	9,00±1,15*	15,00±0,38*	18,00±0,38*
	Активність, %	28,57	25,00	29,13
СВЕЛК, 20 мг/кг	$\Delta V$ , ум. од.	9,20±0,38*	14,60±0,57*	18,00±0,38*
	Активність, %	26,98	27,00	29,13
СВЕЛК, 30 мг/кг	$\Delta V$ , ум. од.	8,40±0,77*	12,40±1,15*	16,20±0,77*
	Активність, %	33,33	38,00	41,73
СВЕЛК, 40 мг/кг	$\Delta V$ , ум. од.	8,20±0,96*	13,20±1,53*	15,60±0,77*
	Активність, %	34,92	34,00	38,58
СВЕЛК, 50 мг/кг	$\Delta V$ , ум. од.	8,80±0,57*	13,40±0,77*	15,80±1,34*
	Активність, %	30,16	33,00	37,79
Вольтарен, 8 мг/кг	$\Delta V$ , ум. од.	6,80±0,57*	10,20±0,38*	11,00±0,38*
	Активність, %	46,03	49,00	56,69
Альтан, 1 мг/кг	$\Delta V$ , ум. од.	10,00±1,15	14,80±1,92	15,20±1,92*
	Активність, %	20,63	26,00	40,16

**Примітка:**  $\Delta V$  – величина набряку;

\* – відхилення показника достовірно стосовно групи контрольної патології ( $P \leq 0,05$ ).

Згідно з даними літератури, у патогенезі розвитку карагенінового запалення провідна роль належить біогенним амінам, простагландинам і калікреїн-кініновій системі [1].

У результаті експерименту було встановлено, що СВЕЛК виявив виражену протизапальну активність на моделі гострого карагенінового запалення та достовірно зменшував набряк порівняно з контрольними тваринами. Найбільш вираженою протизапальною дією СВЕЛК мав в експериментальній дозі 30 мг/кг на протязі всього експерименту.

Порівняльний аналіз референс-препаратів та СВЕЛК свідчив, що в дозі 30 мг/кг СВЕЛК не

поступався за активністю альтану та поступався за активністю синтетику – вольтарену. Таким чином, можна зробити висновок, що найбільш оптимальною експериментальною дозою на даній моделі запалення є 30 мг/кг.

У таблиці 2 представлені результати досліджень антиексудативної дії СВЕЛК на моделі зимозанового набряку.

Флогоген зимозан специфічно сприяє утворенню та виділенню лейкотрієнів і провокує гостру запальну реакцію [3].

У результаті експерименту встановлено, що СВЕЛК в дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг і 50 мг/кг виявляє антиексудативний



**Таблиця 2.** Атиексудативна активність СВЕЛК на моделі зимозанового набряку у щурів

Умови досліджу		Години розвитку запалення, год			
		0,5	1	2	3
Контрольна гтологія	DV, ум. од.	18,60±0,76	21,80±0,96	25,00±0,76	27,20±0,96
СВЕЛК, 10 мг/кг	DV, ум. од.	15,80±1,15	18,40±1,15	19,00±0,96*	20,00±0,57*
	Активність, %	15,05	15,60	24,00	26,47
СВЕЛК, 20 мг/кг	DV, ум. од.	15,60±1,53	17,20±0,96*	18,00±0,57*	18,80±0,57*
	Активність, %	16,13	21,10	28,00	30,90
СВЕЛК, 30 мг/кг	DV, ум. од.	15,20±2,11	15,40±1,92*	15,40±1,53*	15,00±0,96*
	Активність, %	18,28	29,36	38,40	44,85
СВЕЛК, 40 мг/кг	DV, ум. од.	16,00±1,34	16,00±1,34*	16,60±1,15*	17,00±1,15*
	Активність, %	13,98	26,61	33,60	37,50
СВЕЛК, 50 мг/кг	DV, ум. од.	15,60±0,96	15,40±1,15*	15,60±1,34*	15,60±0,96*
	Активність, %	16,13	29,36	37,60	42,65
Вольтарен, 8 мг/кг	DV, ум. од.	16,00±0,38*	18,80±0,96	19,60±1,15*	20,60±1,15*
	Активність, %	13,98	13,76	21,60	24,26
Альтан, 1 мг/кг	DV, ум. од.	15,2±1,15*	17,4±0,76*	19,6±0,96*	20,2±1,15*
	Активність, %	18,28	20,18	21,60	25,74

**Примітка:** DV – величина набряку;

\* – відхилення показника достовірно стосовно групи контрольної патології (P<0,05).

ефект на всіх стадіях експерименту (табл. 2) та достовірно зменшує набряк на протязі другої та третьої години розвитку запалення порівняно з контролем. Найбільш виражену дію на даній моделі запалення СВЕЛК мав в дозах 30 мг/кг та 50 мг/кг протягом першої, другої та третьої годин експерименту і не поступається за рівнем активності альтану та дещо перевищує за активністю вольтарен. Тому можна зро-

бити висновок, що СВЕЛК має протизапальну активність на моделі зимозанового набряку та найбільш виражена дія виявляється в дозах 30 мг/кг та 50 мг/кг.

Модель гострого формалінового запалення викликає деструкцію мембранних білків у клітині [3].

Результати антиексудативної дії СВЕЛК на моделі формалінового набряку відображене у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Атиексудативна активність СВЕЛК на моделі формалінового набряку у мишей

Найменування сполуки	Доза, мг/кг	Середнє значення величини набряку, г	Антиексудативна активність, %
Контроль	-	0,195±0,035	-
СВЕЛК	10	0,133±0,010	31,79
СВЕЛК	20	0,125±0,057*	35,90
СВЕЛК	30	0,111±0,010*	43,08
СВЕЛК	40	0,115±0,026*	41,03
СВЕЛК	50	0,127±0,033*	34,87
Альтан	1	0,123±0,043*	36,92
Вольтарен	8	0,127±0,010*	34,87

**Примітка:** \* – відхилення показника достовірно стосовно групи контрольної патології (P<0,05).

Як показав експеримент, СВЕЛК проявив протизапальну активність на даній моделі в дозах 10, 20, 30 і 50 мг/кг, при цьому дозами, при яких була зафіксована найбільш виражена дія, є 30 і 40 мг/кг. Варто зазначити, що СВЕЛК проявив в дозі 30 мг/кг найбільш виражену активність, ніж референс-препарат: альтан та вольтарен.

Таким чином, можна зробити висновок, що СВЕЛК проявляє антиексудативний ефект за рахунок пригнічення медіаторів гострої форми запалення білкового походження.

**ВИСНОВКИ.** 1. Сумарний водний екстракт листя кукурудзи проявляє протизапальну дію на моделі гострого карагенінового запалення та

не поступається за активністю альтану та вольтарену у дозі 30 мг/кг.

2. У дозі 30 мг/кг СВЕЛК проявляє протизапальну дію на моделі зимозанового набряку та не поступається за активністю альтану та перевищує вольтарен.

3. На моделі гострого формалінового набряку СВЕЛК виявив виражену протизапальну дію

в дозі 30 мг/кг та перевищував за активністю альтан і вольтарен.

СВЕЛК є перспективним протизапальним засобом, який впливає на різні ланки ексудативного запалення та може бути використаний для подальшого вивчення в дозі 30 мг/кг в якості фітопрепарату.

### **Література**

1. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
2. Дзик Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. – 112 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 292-306.
4. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: Дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1962. – С. 78-80.
5. Компендиум. Лекарственные препараты 2000/2001 гг. / Под. ред. проф. В.Н. Коваленко и проф. А.В. Викторова. – К.: Морион, 2000. – 1200 с.
6. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске про-

- тивновоспалительных средств. – Х., 1987. – Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. №1908. – Ук. 87.
7. Brandi K.D. // J. Rheum. – 1995. – Vol. 22. №1, Suppl. 43. – P. 149-151.
8. Devillier P., Millart H., Advenier C. // Clin. Exp. Allergy. – 1997. – Vol. 27, № 310. – P. 1219-1296.
9. Dr. Rosa M., Giround J.P., Willoughby D.A. // J. Pathol. – 1971. – Vol. 104, № 15. – P. 29.
10. Ford-Hutchenson A.W., Gresser M., Young R.N. // Annu. Rev. Biochem. – 1994. – Vol. 63. – P. 383-417.
11. Gado K., Gigler G. // Agent and Actions. – 1991. – Vol. 32, № 1-2. – P. 119-121.
12. Neu Harold C. // Infect. Diseases. Suppl. – 1993. – № 91. – P. 7-13.
13. Who monographs on selected medicinal plants. – World Health Organization. – Geneva, 2002. – Vol. 2. – P. 77-78.

## **ВЛИЯНИЕ СУММАРНОГО ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ КУКУРУЗЫ НА ЭКССУДАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ**

**А.Г. Кононенко, Л.Н. Малоштан**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** представлены результаты изучения влияния суммарного водного экстракта листьев кукурузы на экссудативное воспаление. Показано выраженное противовоспалительное действие суммарного водного экстракта листьев кукурузы на моделях каррагенинового, зимозанового и формалинового отеков. На модели каррагенинового отека суммарный водный экстракт листьев кукурузы проявил наиболее выраженное противовоспалительное действие в дозах 30 и 40 мг/кг, на модели зимозанового отека – в дозах 30 и 50 мг/кг и на модели формалинового отека – в дозах 30 и 40 мг/кг. Исходя из этого, мы сделали вывод, что наиболее активно суммарный водный экстракт листьев кукурузы влияет на разные механизмы воспалительного генеза и не уступает по активности препаратам сравнения (альтану и вольтарену) в дозе 30 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения суммарного водного экстракта листьев кукурузы в качестве противовоспалительного средства растительного происхождения.

**Ключевые слова:** суммарный водный экстракт листьев кукурузы, экссудативное воспаление, альтан, вольтарен.

## **INFLUENCE OF TOTAL AQUEOUS EXTRACT FROM CORN LEAVES ON EXUDATIVE INFLAMMATION**

**A.H. Kononenko, L.M. Maloshtan**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** results of study of influence of total aqueous extract from corn leaves on exudative inflammation are submitted. Expressed antiinflammatory action of total aqueous extract from corn leaves on the models of carragenine, zymozane and

formalin inflammation models is shown. In carragenine inflammation model of total aqueous extract from corn leaves has shown the most expressed anti-inflammatory action in doses 30 and 40 mg/kg, in zymozane inflammation model – in doses 30 and 50 mg/kg and in formalin inflammation model – in doses 30 and 40 mg/kg. Proceeding from this, we have drawn a conclusion that the most active total aqueous extract from corn leaves influences on different mechanisms of inflammatory genesis and does not concede on activity to preparations of comparison (altan and voltaren) in a dose 30 mg/kg. The received data testify to perspectivity further studying of total aqueous extract from corn leaves as an anti-inflammatory medication of plant origin.

**Key words:** total aqueous extract from corn leaves, exudative inflammation, altan, voltaren.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Л.С. Фірою

УДК 615.32.:616-056.3

## © ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ РОСЛИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

О.В. Рибак, Ю.О. Платонова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** проведено інформаційний аналіз 79 фітотерапевтичних рецептів, які застосовуються для лікування алергічних захворювань за методикою Б.П. Громовика “природної” технології пошуку рослинних зборів. Встановлено рослини, які використовують найчастіше, а також їх комбінації, відмічено найцікавіші види рослин з метою подальшого вивчення. Розроблено блок-схему повторень рослин у досліджуваних рецептах, що дасть можливість створювати оригінальні лікарські збори з антиалергічною дією.

**Ключові слова:** алергічні захворювання, антиалергічна дія, інформаційний пошук, лікарські рослини.

ВСТУП. Щороку в Україні зростає рівень поширення алергічних захворювань, як і в інших країнах світу, з набагато вищим економічним рівнем. Алергії є вельми поширеними. За даними різних авторів, на алергічні захворювання (алергічний риніт, дерматит, харчова алергія, бронхіальна астма) хворіє 20-45 % населення різних країн. Голова комісії ЕААСІ (Європейської асоціації фахівців з алергії) професор Пол Ван Каувенберге вважає, що до 2015 року половина мешканців Європи буде страждати від алергій.

На даний час найпоширенішим методом лікування алергій є медикаментозна терапія. Фітотерапія при алергічних захворюваннях не є його альтернативою і може використовуватись як допоміжний метод профілактики і лікування алергічних реакцій сповільненого типу.

Комплексне лікування алергій включає такі етапи: 1) поліпшення обміну речовин (жовчогінні, сечогінні, вітамінні рослини); нормалізація стану імунітету (рослини-імуномодулятори); симптоматичне лікування алергічних проявів (риніти, пінози, дерматити, кропивниці, кон'юнктивіти). Для цього використовують зовнішньов'

яжучі, протимікробні, протизапальні, регенерувальні фітозасоби [5].

Разом із використанням значного ряду синтетичних лікарських засобів в Україні існує невелика кількість ліків на основі лікарської рослинної сировини: гліцирам, глюкокортикоиди, фітосан, хамовім, гіпоалергін, чиста шкіра плюс, вітодерм, трав'яний чай №15 доктора Селезньова, фітоконцентрати “Світанок”, “Алергіл”. Застосовують також енерготон, сапарал. Для симптоматичного лікування алергічних проявів, особливо дерматологічних, використовують такі препарати: гопіпол, ротокан, сангвіритрин, фіторен, фітосан (біотонік), фітосан-1, хлорофіліп (здебільшого як зовнішнє) [7, 13, 14].

Мета роботи – провести інформаційний пошук лікарських рослин та їх зборів з протиалергічною дією та визначити серед них найбільш перспективні для подальшого фармакогностичного вивчення.

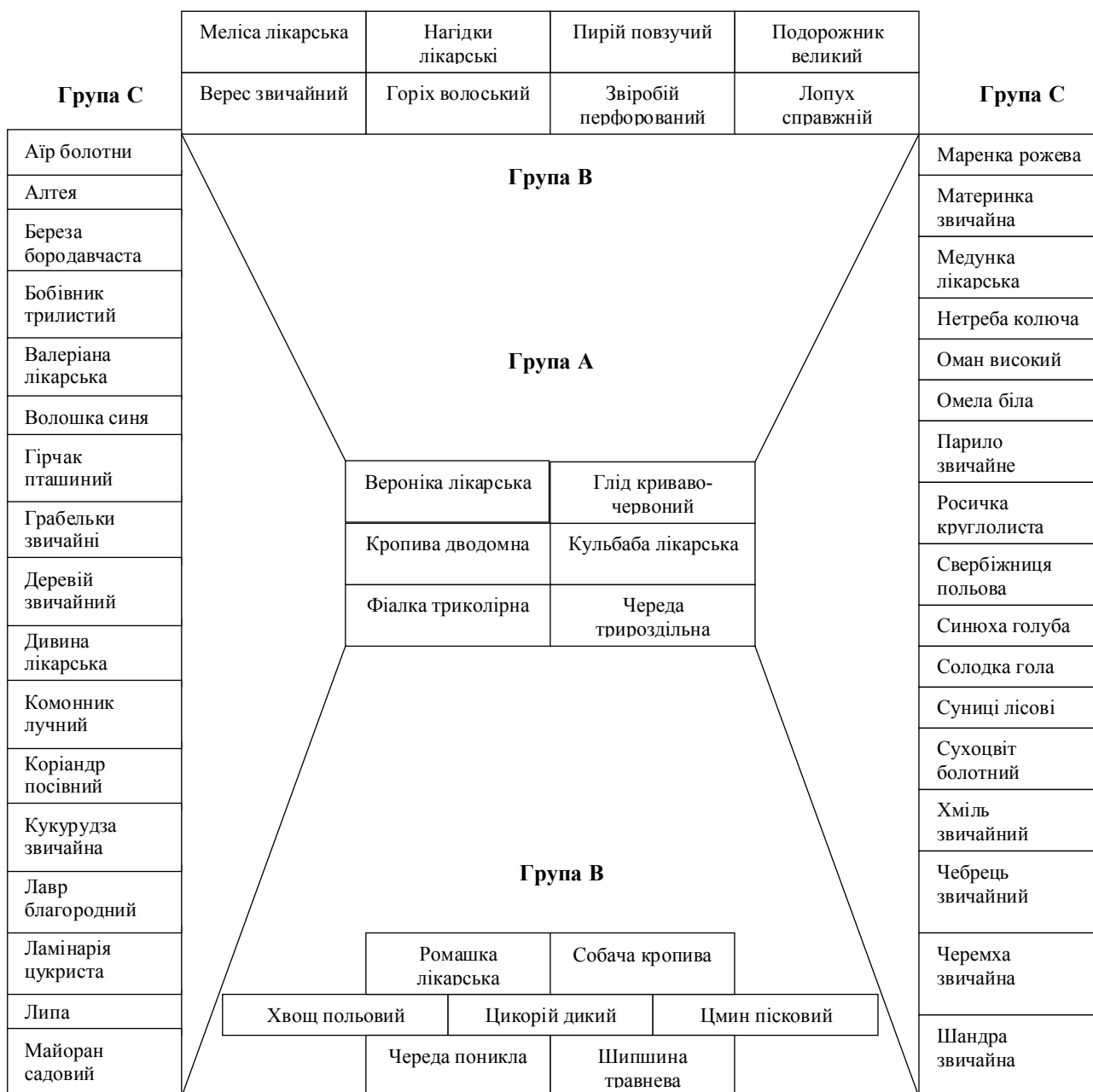
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для цього нами було обрано методику “природної” технології пошуку рослинних зборів [9, 10], що використовується фармацевтичними виробниками при створенні нових лікарських засобів.

Нами проаналізовано 79 фітотерапевтичних прописів з протиалергічною дією [1-8, 12, 13]. З них одно- – 7 (8,86 % від загальної кількості прописів), дво- – 14 (17,72 %), три- – 15 (18,98 %), чотири- – 13 (16,46 %), п'яти- – 15 (18,98 %), шести- – 9 (11,4 %), семикомпонентні і більше – 6 (7,6 %). Більш детальне вивчення прописів дозволило встановити, що до складу зборів входить 84 види рослин з 44 родин. Сукупний індекс їх поєднань становить 306 одиниць. У проаналізованих прописах найчастіше зустрічаються рослини п'яти родин, а саме: ай-строві (27,8 %), розові (10,13 %), ясноткові

(8,8 %), ранникові (4,9 %), кропивові (4,57 %), які складають “ядерну” групу родин, що використовуються в рецептах.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Найчастіше у зборах використовують вероніку лікарську (4,2 %), глід криваво-червоний (4,58 %), кропиву дводомну (4,58 %), кульбабу лікарську (3,92 %), фіалку триколірну (3,92 %), череду тироздільну (4,2 %), верес звичайний (2,61 %), звіробій перфорований (2,28 %), лопух справжній (2,94 %), мелісу лікарську (2,61 %), нагідки лікарські (2,29 %), ромашку лікарську (2,94 %), собачу кропиву п'ятилопатеву (2,61 %), хвоц польовий (2,61 %),

Блок-схема поєднань рослин в прописах



горіх волоський (1,96 %), пирій повзучий (1,96 %), подорожник великий (1,96 %), цикорій дикий (1,96 %), череду пониклу (1,96 %) та шипшину травневу (2,29 %), що в сумі становить 58,38 % від сукупного індексу.

Крім офіційних видів рослин, які часто застосовують як в науковій, так і в народній медицині (череда трироздільна, кропива дводомна, ефедра хвощова, фіалка триколірна, айр болотний, хвощ польовий), у проаналізованих нами рецептах використовують інші види рослин таких родин, як Asteraceae, Lamiaceae, Primulaceae, Rosaceae та ін. Найбільш уживаними є курячі очка польові, миколайчики польові, нетреба звичайна, огірочник лікарський, цикорій дикий, пирій повзучий, верес звичайний, парило звичайне, жабрій звичайний, вербена лікарська, гравілат річковий та міський, вероніка лікарська, grindelia розчепірена, лопух звичайний, росичка круглолиста.

Наступним етапом дослідження було вивчення поєднання рослин в проаналізованих зборах. Встановлено, що найбільшу кількість поєднань мають такі рослини: вероніка та глід – 7 (10 % від кількості прописів), кропива та глід – 6 (8,6 %), верес та глід – 5 (7,1 %), вероніка та кропива – 5 (7,1 %), кульбаба та шипшина – 5 (7,1 %).

На основі частоти повторювань та поєднань рослин їх було поділено на три групи, що зображено на блок-схемі поєднань рослин.

1. Група А – “ядерна” група, рослини шести видів (вероніка лікарська, глід криваво-червоний, кропива дводомна, кульбаба лікарська, фіалка триколірна, череда трироздільна), які найчастіше зустрічаються і поєднуються між собою.

2. Група В – рослини 15 видів, що рідше поєднуються, але доволі часто зустрічаються. Серед них нашу увагу привертають такі види: меліса лікарська, верес звичайний, пирій повзучий, лопух справжній, цикорій дикий, череда поникла.

3. Група С – 34 рослини, що поєднуються з першою та другою групами, але мало поєднуються між собою. Серед них найбільш цікавими для подальшого дослідження є: грабельки звичайні, комонник лучний, майоран садовий, медунка лікарська, нетреба колюча, росичка круглолиста, свербіжниця польова, шандра звичайна, парило звичайне. Більшість з них малодосліджені. Виявлення в них біологічно активних речовин з протиалергічною дією дасть можливість створення нових ефективних фітопрепаратів.

ВИСНОВКИ. 1. Проведено інформаційний аналіз літератури, відібрано та проаналізовано 79 рослинних прописів для лікування алергічних захворювань, які використовують як в традиційній, так і в народній медицині.

2. Встановлено, що переважну сукупність за частотою повторювань складають рослини п'яти родин, а саме: айстрових, розових, ясноткових, ранникових, кропивових. Серед рослин найчастіше використовують вероніку лікарську, глід криваво-червоний, кропиву дводомну, кульбабу лікарську, фіалку триколірну, череду трироздільну.

3. Складена блок-схема повторювань рослин у досліджуваних прописах дасть можливість створювати оригінальні збори, що можуть застосовуватися для профілактики і лікування алергічних проявів.

## Література

1. Ковалев В.Н., Зупанец І.А., Кисличенко В.С., Журавель І.А., Павлій А.І., Шмараева І.Э., Криворучко Е.В., Красникова Т.А. Основы практической фитотерапии: Учебное пособие. – Харьков: Укр ФА, 1999. – 304 с.
2. Фітотерапія алергічних проявів / Автори-упорядники: В.С. Кисличенко, Л.В. Яковлева, В.О. Заболотний, В.М. Ковальов, Е.В. Сорокіна. – Харків: Видавництво “Харків”, 1998. – 112 с.
3. Корсун В.Ф., Кубанова А.А., Соколов С.Я. и др. Фитотерапия аллергических заболеваний кожи. – Мн.: Полум'я, 1998. – 426 с.
4. Фитотерапия в клинике внутренних болезней: Учебн. пособие для студентов вузов / Б.А. Самура, В.Ф. Черных, И.П. Банний и др.; Под редакцией Б.А. Самуры. – Харьков: Изд-во НФа У: “Золотые страницы”, 2003. – 416 с.
5. Михайлевський О. Енциклопедія народної медицини. – Львів: “Сполом”, 2005. – Т.1. – 2530 с.
6. Лікарські рослини: Фітотерапевтичний довідник / Авт. упоряд. П.В. Олійник та ін. – К.: В-во “Рідний

край”, 1999. – 320 с.

7. Передрий В.А. Рецептурный справочник фитотерапевта.–К.: А.О “Обереги”, 1995. – 432 с.
8. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н. и др. Практическая фитотерапия. – М.: “ОЛМА – ПРЕСС”; СПб.: Издательский дом “Нева”, “Валерии СПД”, 1998. – 640 с.
9. Громовик Б.П., Ярмо Н.Б., Бензель И.Л., Рожковський Я.В., Трохимчук В.В., Садовник О.В. Поиск новых растительных сборов для коррекции артериальной гипертензии на основании технологии “естественного” преимущества // Провизор. – 2006. – № 7. – С. 28-31.
10. Громовик Б.П., Зузук Б.М., Пашковська Р.Л. Інформаційний пошук перспективних рослин для лікування цукрового діабету // Фармацевтичний журнал. – 1996. – № 3. – С. 91-92.
11. [www.health-ua.com/article/...htm](http://www.health-ua.com/article/...htm)
12. [www.nau.com.ua/ukr-web/...htm](http://www.nau.com.ua/ukr-web/...htm)
13. [www.lib.ua-ru.net/inode/...htm](http://www.lib.ua-ru.net/inode/...htm)
14. <http://www.dt.ua/3000/3450/31184>

## ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.В. Рыбак, Ю.О. Платонова

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** проведено информационный анализ 79 фитотерапевтических рецептов, которые применяются для лечения аллергических заболеваний по методике Б.П. Громовика "природной" технологии поиска растительных сборов. Установлены растения, которые применяются наиболее часто, а также их комбинации, отмечены наиболее интересные виды растений с целью их последующего изучения. Разработана блок-схема повторений растений в исследуемых рецептах, что даст возможность создавать оригинальные лекарственные сборы с антиаллергическим действием.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, антиаллергическое действие, информационный поиск, лекарственные растения.

## SEARCH OF PERSPECTIVE PLANTS FOR TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

O.V. Rybak, Yu.O. Platonova

*Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky*

**Summary:** informational analysis of 79 phytotherapeutical collections, used in allergic diseases treatment, was carried out according to the B.P. Hromovyk's method of so called "natural" technology of herbal collections search. The checklist of plants used most often and their combinations were determined, including the most interesting plant species for their further investigation. It was elaborated the block-scheme of repeating plants in investigated collections that gives an opportunity to create original medicinal herbal collections with anti-allergic action.

**Key words:** allergic diseases, anti-allergic action, informational search, medicinal plants.

*Рекомендована д-м мед. наук, проф. Я.І. Гонським*

УДК 615.322:615.254:582.632.1

## ВИВЧЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ БІОЛОГІЧНИХ КОМПЛЕКСІВ, ОТРИМАНИХ ІЗ DUSCHEKIA VIRIDIS

©М.А. Кулагіна, О.В. Радько, А.Г. Сербін

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** з кори, листя і суплідь *Duschekia viridis* отримано біологічні комплекси та вивчено їх діуретичну активність. Встановлено, що субстанція душекін проявляє виражену діуретичну дію, яка перевищує активність спиртово-водного екстракту та полісахаридів.

Порівнянно із настоєм хвоща польового та гіпотіазидом діуретична активність душекіну вища на 27,8 % та 15,5 % відповідно. Отримані дані свідчать про перспективність подальшої розробки діуретичного лікарського засобу на основі душекіну.

**Ключові слова:** душекія зелена, біологічні комплекси, діуретична активність.

ВСТУП. На сьогодні у медичній практиці широко використовують антибактеріальні, протизапальні та діуретичні препарати природного по-

ходження. Лікарські засоби на основі рослинної сировини виглядають привабливими завдяки цілому ряду позитивних властивостей.



До перспективних джерел лікарської рослинної сировини для виробництва препаратів антимікробної, протизапальної, імуностимулювальної та діуретичної дії належать види роду *Duschekia* Opiz, які характеризуються наявністю ряду біологічно активних речовин (БАР), в тому числі поліфенольних сполук [7]. Душекія зелена – *Duschekia viridis* (Chaix) Opiz належить до секції *Alnobetula* родини *Betulaceae*. Поширена в Західній Україні, де займає від 4 % до 6 % загальної площі високогір'я Українських Карпат [6]. Настої та відвари з кори, листя і суплідь рослин роду *Duschekia* використовують в народній медицині як в'язучий, діуретичний, кровоспинний, бактерицидний, протизапальний та інші засоби [4, 5, 7]. Тому метою роботи є отримання біологічних комплексів із сировини *Duschekia viridis* та вивчення їх діуретичної дії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Об'єктами дослідження було обрано кору, листя та супліддя душекії зеленої. За методикою С.А. Вічканової [2] із цієї сировини нами отримано спиртово-водний, етилацетатний екстракти (під умовною назвою душекін) та полісахариди. Для виділення та очистки полісахаридів використовували відомі методики [3, 8], а саме: для очищення від ліпофільних речовин сировину обробляли хлористим метиленом та фракціонували залежно від властивостей. Спирторозчинні цукри (СЦ) екстрагували 82 % етиловим спиртом; водорозчинні полісахариди (ВРПС) – водою; пектинові речовини (ПР) – сумішшю 0,5 % розчинів кис-

лоти оксалатної та амонію оксалату; геміцелюлозу (ГЦ) – 7 % розчином калію гідроксиду.

Вивчення діуретичної активності проводили на білих щурах-самцях масою 120-170 г за методом Е.Б. Берхіна [1]. Для дослідження впливу досліджуваних екстрактів на функцію нирок у кожній серії було використано по 7 щурів. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. У цей період тварин годували тільки зернами пшениці. До водного навантаження (3% від маси тіла) білих щурів протягом 2-3 годин позбавляли води та їжі. Досліджувані екстракти вводили перорально. Одночасно проводили контрольні дослідження на тваринах з аналогічним водно-харчовим раціоном, яким замість екстрактів вводили розчинник у тому ж об'ємі. Після цього тваринам до шлунку за допомогою зонда вводили водне навантаження в кількості 3% від маси тіла. Відразу ж після водного навантаження білих щурів поміщали до індивідуальних кліток, пристосованих для збору сечі. Кількість сечі враховували щогодини протягом 4 годин. Кількість сечі, виділеної контрольною групою тварин, приймали за 100 %.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати визначення діуретичної активності душекіну та полісахаридних фракцій із сировини душекії зеленої у зіставленні з еталонними діуретичними препаратами – гіпотіазидом та настоєм із трави хвоща польового [9, 10] наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Діуретична активність душекіну та полісахаридних фракцій із сировини душекії зеленої (n = 7)

Джерело та отримані фракції	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 години		4 години	
		мл	% до контролю	мл	% до контролю
Душекін	25	5,18±0,08*	151,0	6,41±0,09*	165,2
	50	5,74±0,06*	167,3	6,97±0,08**	179,6
	75	5,98±0,10*	174,3	7,24±0,05*	186,6
	100	5,19±0,11*	151,1	6,41±0,09*	165,2
ПР (із листя)	50	6,31±0,08*	183,9	7,00±0,09*	180,4
ПР (із кори)	50	5,58±0,09	162,7	6,11±0,10	157,5
ВРПС (із листя)	50	3,00±0,10*	87,50	3,75±0,07**	96,7
ВРПС (із суплідь)	50	5,71±0,08**	166,5	6,90±0,10*	177,8
ГЦ (із кори)	50	4,42±0,09*	128,8	4,91±0,13*	126,5
30% ВС (із кори)	50	4,62±0,07*	134,7	5,77±0,13*	143,7
Гіпотіазид	50	4,97±0,10*	144,9	6,64±0,09*	171,1
Настій хвоща	3мл/100 г	5,20±0,12	151,6	6,16±0,14*	158,8
Контроль	3мл/100 г	3,43±0,11	100	3,88±0,10	100

**Примітка:** \* і \*\* – вірогідність результатів при  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  порівняно з контрольною групою; ВРПС – водорозчинні полісахариди; ВС – водно-спиртовий екстракт; ПР – пектинові речовини; ГЦ – геміцелюлоза.

Аналіз представлених експериментальних даних показує, що всі екстракти виявляють діуретичну дію. Найбільш активними виявилися фракції пектинових речовин із листя душекії зеленої і водорозчинні полісахариди із суплідь, що збільшували діурез за 4 години на 80,4 % ( $p < 0,01$ ) і 77,8 % відповідно. Тоді як водорозчинні полісахариди із листя душекії зеленої – пригнічують діурез на 96,7 %.

Як видно із даних експерименту, при введенні 25, 50 та 75 мг/кг душекіну за 4 години діурез збільшувався на 65,2 %, 79,6 % та 86,6 %, відповідно, а при введенні 100 мг/кг душекіну на 65,2 %. Таким чином, очевидно, що максимальна ефективність досягається при введенні дози близько 75 мг на кг маси тварини. Під впливом ПР із листків та ВПРС з суплідь душекії зеленої за 4 години діурез збільшувався на 80,4 % ( $p < 0,01$ ) та 77,8 % відповідно.

Найменшу діуретичну активність виявили ВРПС із листків душекії зеленої, діурез яких за

4 години склав 96,7 % ( $p < 0,05$ ). Після введення гіпотіазиду кількість виділеної тваринами сечі збільшувалась на 71,1% ( $p < 0,05$ ), а під впливом настою трави хвоща польового – на 58,8 % ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ.** У результаті порівняння отриманих експериментальних даних встановлено, що розроблена субстанція душекін в дозі 75 мг/кг проявляє виражену діуретичну активність, яка перевищує активність інших досліджених фракцій, таких як пектинові речовини із листя та кори, водорозчинні полісахариди із листя та суплідь, геміцелюлози та водно-спиртового екстракту на 6,2, 29,1, 89,9, 8,8, 60,1 та 42,9 % відповідно. Порівняно із настоем хвоща польового та гіпотіазидом діуретична активність душекіну вища на 27,8 % та 15,5 % відповідно.

Отримані дані свідчать про перспективність подальшої розробки діуретичного лікарського засобу на основі душекіну.

#### Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. Вичканова С.А. Ингибиторы микроорганизмов среди природных веществ растительного происхождения: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Москва, 1981. – 48 с.
3. Углеводы вегетативных та генеративных органов *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn / О.В. Радько, О.П. Хворост, В.М. Чушенко, А.Г. Сербин // Вісник фармації. – 1995. – № 1-2. – С. 111-113.
4. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесновская. – СПб.: Из-во СПХФА, 2001. – 663 с.
5. Кулагіна М.А., Сербін А.Г., Радько О.В. Вивчення антимікробної активності полісахаридів вегетативних та

генеративних органів *Duschekia viridis* (Chaix) Opiz // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 4, – С. 24-28.

6. Малиновський К.А., Крічфалушій В.В. Рослинні угруповання високогір'я Українських Карпат. – Ужгород: Карпатська вежа, 2002. – 243 с.

7. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. – Ч. 1. – СПб: Мир и семья, 1995. – 571 с.

8. Углеводы корней *Symphytum officinale* L / В.Н. Чушенко, Т.С. Прокопенко, Н.Ф. Комиссаренко и др. // Химия природ. соедин. – 1990. – № 4. – С. 542-543.

9. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. – К.: Вид-во А.С.К., 2003. – 552 с.

10. Englert J., Harnischfeger G. Diuretic action of aqueous *Orthosiphon* extract in rats // Planta Med. – 1992. – Vol. 58, № 3. – P. 237-238.

## ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ DUSCHEKIA VIRIDIS

**М.А. Кулагина, Е.В. Радько, А.Г. Сербин**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** из коры, листьев и соплодий *Duschekia viridis* получены биологические комплексы и изучена их диуретическая активность. Установлено, что субстанция душекин обладает выраженным диуретическим действием, которая превышает активность спиртово-водного экстракта и полисахаридов.

В сравнении с настоем хвоща полевого и гипотіазидом диуретическая активность душекина выше на 27,8 % и 15,5 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки диуретического лекарственного средства на основе Душекина.

**Ключевые слова:** душекия зеленая, биологические комплексы, диуретическая активность.

**STUDY OF DIURETIC ACTIVITY OF BIOLOGICAL COMPLEXES OBTAINED FROM DUSCHEKIA VIRIDIS****M.A. Kulahina, O.V. Radko, A.H. Serbin***National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the biological complexes from the bark, leaves and infructescence of *Duschekia viridis* were isolated and their diuretic action was studied. It was higher than activity of aqua-alcohol extract and polysaccharides.

As compared to Equisetum arvense tincture and hypotiazide, diuretic action of *Duschekia viridis* is 27,8 % and 15,5 % accordingly higher. The data obtained prove the perspective of further development of medication based on *Duschekia*.

**Key words:** *Duschekia viridis*, biological complexes, diuretic action.

*Рекомендована д-м техн. наук, проф. В.П. Марценюком*

УДК 615.1/2

**ПРИНЦИПИ СТРУКТУРИЗАЦІЇ БАЗИ ЗНАТЬ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ  
КОМПЛЕКСНОГО АНАЛІЗУ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ****© В.А. Жук, І.С. Гриценко, Ю.М. Пенкін***Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** проблеми сумісності двох та більше лікарських препаратів являють собою складне та багатопланове завдання. Наявність фармацевтичних спеціалізованих комп'ютерних програм чи систем змогли б знизити до мінімуму ризик виникнення проблем сумісного приймання препаратів. У роботі запропоновано принципи та порядок побудови баз знань системи аналізу взаємодії препаратів з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

**Ключові слова:** база даних, лікарські препарати, взаємодія.

**ВСТУП.** За останні десятиріччя вживання ліків зросло у 8-10 разів, що спричинило розвиток різноманітних ускладнень, які називають лікарською хворобою. Мільйони людей сьогодні змушені лікуватися з приводу побічної дії ліків. Основними причинами, що сприяють цьому, вважають:

а) фактори, пов'язані з особливостями організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергії, шкідливі звички);

б) зовнішні фактори (неправильна схема лікування, навколишнє середовище, умови життя та праці тощо);

в) фактори, пов'язані з побічною дією ліків (клініко-фармакологічна характеристика, умови життя та праці, адекватність вибору препарату, спосіб застосування препарату, взаємодія ліків при поліпрагмазії).

У будь-якому випадку наявність фармацевтичної спеціалізованої інформаційної системи, принципи структуризації бази знань якої запропоновані в цій роботі, змогли б зводити до мінімуму ризик появи визначених проблем.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Загальна база знань інформаційної системи (ІС), структура якої представлена в таблиці 1, повинна включати спеціальні бази знань і основні інформаційні бази даних, які сформовані відповідно до міжнародної класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) лікарських препаратів (ЛП).

Спеціальні бази знань ІС визначаються відомими видами несумісності ЛП [1]: фармацевтичної (фізичної або фізико-хімічної і хімічної) і фармакологічної (фармакокінетичної, фармакодинамічної і метаболічної).

До фізичних несумісностей належать ті, які залежать від різного ступеня розчинності препаратів, коагуляції колоїдних систем і розшарування емульсій, зволоження та розплавлення порошків, адсорбційних явищ. Хімічна несумісність виникає в результаті реакцій, які відбуваються при сполученні розчинів в одному об'ємі. На даний час відомості про фізичну і хімічну несумісність ЛП включені в рецептурні довідники, бюлетені, таблиці, комп'ю-

терні бази даних і вимагають одноманітної структури представлення даних, що дозволить, перш за все, аналізувати несумісність ЛП за їх активними (що діє) інгредієнтами.

Таблиця 1. Структура бази знань інформаційної системи

Загальна база знань ІС	Спеціальні бази знань ІС	БЗ за фізичною (фізико-хімічною) несумісністю ЛП
		БЗ за хімічною несумісністю ЛП
		БЗ за фармакокінетичною сумісністю ЛП
		БЗ за фармакодинамічною несумісністю ЛП
		БЗ за метаболічною несумісністю ЛП
		БЗ із взаємодії ЛП з вітамінами
		БЗ із взаємодії ЛП з основними харчовими продуктами
		БЗ за відповідністю ЛП індивідуальним особливостям пацієнта
	Основні бази даних	БД ЛП, що зареєстровані в Україні, структурована відповідно до класифікаційної системи АТС
		БД ЛП, обов'язкових для рецептурного відпуску

Фармакодинамічна несумісність має різні причини і форми. Антагоністична (або абсолютна) несумісність можлива в тих випадках, коли препарати мають різноспрямований вплив на процеси, що протікають в клітині, тканині, органі або в організмі в цілому, і ефект одного препарату пригнічується ефектом дії іншого. Фармакокінетична несумісність виникає через ті зміни, які один з препаратів вносить в умови всмоктування, виведення або циркуляції в організмі інших препаратів. На даний час виділяють метаболічну несумісність ЛП, яка виявляється в прискореному метаболізмі окремих препаратів і різкому ослабленню їх дії. У інших випадках в основі метаболічної несумісності лежать пригнічення процесів руйнування лікарської речовини, зниження кліренсу, підвищення концентрації в плазмі крові. Найвні в літературі відомості про фармакологічну несумісність повинні бути представлені в базах знань ІС продукційними правилами відносно до групових прототипів ЛП.

Оскільки часто лікування хвороби характеризується активним вітамінним супроводом, загальна база знань ІС повинна включати окрему базу знань із взаємодії ЛП з вітамінами. База знань із взаємодії ЛП з основними харчовими продуктами необхідна для складання дієтичного столу пацієнта, найбільш сприятливого для курсу його лікування. База знань, відповідно, ЛП індивідуальним особливостям пацієнта повинна, перш за все, визначати обмеження в застосуванні ЛП з урахуванням віку хворого, статі, генетичних особливостей, часу і умов приймання препарату, загального стану організму (наприклад, вагітності), існування тих або інших форм лікарської або іншої залежностей та професійних обмежень.

Основний принцип побудови баз знань повинен дозволяти проводити паралельний

аналіз фармацевтичної несумісності ЛП (на підставі порівняльних процедур відносно їх діючих речовин) і фармацевтичної несумісності ЛП (на підставі порівняльних процедур відносно до прототипів ЛП [2], що представляють окремі групи препаратів, які мають аналогічні діючі речовини). Найефективніше ця вимога може бути задоволена, якщо як основну БД використовувати базу даних ЛП, структуровану відповідно до класифікаційної системи АТС. У системі АТС ЛП розподілені за групами залежно від їх дії на певний анатомічний орган або систему і відповідно до їх терапевтичних показників і хімічних характеристик. Головний принцип полягає в тому, що для кожної готової лікарської форми визначений тільки один код АТС [3]. Насправді ЛП може мати і більше одного коду, якщо він містить різні дози активної речовини або представлений в декількох лікарських формах, терапевтичні показники, для застосування яких різні. У таких випадках питання про те, які показники слід враховувати як основні, вирішує технічна група ВООЗ і цьому ЛП привласнюється єдиний код. При включенні нових препаратів в офіційний індекс кодів АТС Центр ВООЗ, в першу чергу, розглядає прості ЛП (що містять одну активну речовину). Разом з тим коди АТС присвоюються і фіксованим комбінаціям активних речовин найвживаніших ЛП. Важливо, що коди АТС використовуються в Міжнародній програмі ВООЗ із контролю за якістю ЛП. Ці коди також рекомендовані при проведенні статистичних досліджень ЛП.

ВИСНОВКИ. На кафедрі інформаційних технологій НФаУ спільно з Українською асоціацією комп'ютерної медицини розпочато роботу зі створення спеціальних баз знань ІС комплексного аналізу взаємодії ЛП, які розглядаються як перший і необхідний етап реалізації комплекс-

ної експертної системи. Ці бази знань структуровані за розглянутими принципами, які є найбільш доцільними як з точки зору фахівців,

що розробляють і будуть надалі супроводжувати інформаційну систему, так і з точки зору майбутніх користувачів.

#### Література

1. Бертрам Г.К. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т: Пер. с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский диалект, 1988. – Т. 1. – 612 с.
2. От субстанции к лекарству: Учебное пособие / П.А. Безуглий, В.В. Болотов, И.С. Гриценко и др.; Под

- ред. В.П. Черных. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
3. Компендиум 2003 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2003. – 1388 с.

### ПРИНЦИПЫ СТРУКТУРИЗАЦИИ БАЗЫ ЗНАНИЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**В.А. Жук, И.С. Гриценко, Ю.М. Пенкин**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проблемы совместимости двух и больше лекарственных препаратов представляют собой сложную и многоплановую задачу. Наличие фармацевтических специализированных компьютерных программ или систем смогли бы свести к минимуму риск возникновения проблем совместного приема препаратов. В работе предложены принципы и порядок построения баз знаний системы анализа взаимодействия препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента.

**Ключевые слова:** база данных, лекарственные препараты, взаимодействие.

### PRINCIPLES OF STRUCTURIZATION OF KNOWLEDGE BASIS OF INFORMATIONAL SYSTEM OF COMPLEX ANALYSIS OF RELATIONSHIP OF REMEDIES

**V.A. Zhuk, I.S. Hrytsenko, Yu.M. Penkin**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** problems of compatibility of two or more medical products are complex and multidimensional concept. Availability of pharmaceutical specialized computer programs or systems would cause the decrease of risk of appearance of problems at combined taking of medicines up to the minimum. The principles and rules in medical products compatibility analysis systems, which take into account patient's personal characteristics, are suggested in the paper.

**Key words:** data base, remedies, relationship.



**НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗДРІБНОГО АУДИТУ У ФАРМАЦІЇ****©З.М. Мнушко, В.В. Преснякова, О.Ю. Рогуля***Національний фармацевтичний університет, Харків*

Сучасні ринкові умови обумовлюють необхідність вибору адекватних методів аналізу ринку, його фірмової структури, співвідношення попиту та пропозиції. Очевидна необхідність встановлення визначальних критеріїв, які сприяють повноцінному проведенню аналізу макро- і мікросередовища, плануванню діяльності аптечних підприємств в умовах високої конкуренції тощо. Тому управління системою лікарського забезпечення повинне базуватися на результатах маркетингових досліджень, одним із яких є панель торгових точок (роздрібний аудит).

Наукове обґрунтування роздрібного аудиту полягає у визначенні, який саме вид панелі буде використовуватися. У зв'язку з цим нами проведені дослідження, метою яких є визначення ефективності використання панелей у фармацевтичній галузі. Важливого значення для маркетингу серед торгових панелей має панель роздрібної торгівлі. Встановлено, що використання роздрібного аудиту у фармацевції передбачає моніторинг змін різних параметрів товару (ціна, асортимент, рівень представленості в торговельних точках, обсяги продажу) в умовах динамічної ринкової ситуації та обліку діяльності конкурентів. Цей метод дозволяє провести розрахунок показників запасу, збуту, закупівлі за кожним підприємством, яке входить до панелі; є ефективним для оцінки та контролю діяльності медичних і торговельних представників, фірмових консультантів тощо.

Виконані нами дослідження проводилися послідовно за такими напрямками: аналіз ринку гормональних препаратів за результатами роздрібного аудиту; оцінка асортименту роздрібної аптечної мережі; прогнозування обсягів реалізації ліків на основі жіночих статевих гормонів.

Проведення панельних досліджень у фармацевції є одним із джерел надходження оперативної та достовірної ринкової інформації. На підставі отриманих даних визначено препарати, які вже є

лідерами продажу на національному ринку, і які знаходяться на етапі росту. Встановлено, що у структурі роздрібної реалізації перші позиції належать препаратам Дюфастон, Діане-35, Логест, Жанін і Постинор. Нами запропоновано перелік препаратів, можливих до введення в асортимент, зокрема таких, що надійшли на ринок останні роки і мають тенденцію до зростання обсягів реалізації. Отже, панельні дослідження є якісним засобом оцінки достовірності звітів власних структурних підрозділів продажу про стан роздрібних чи оптових каналів збуту і здійснення обґрунтованої логістики запасів.

Розроблені підходи щодо моделювання асортименту гормональних препаратів, основані на проведенні інтегрованого ABC-XYZ-аналізу, рекомендовані для планування раціональної структури асортименту. Враховуючи, що основною вимогою щодо прогнозування ринкових процесів є комплексність, нами використані методи короткострокового прогнозування на основі побудови лінійного тренду і згладжування за експонентою.

В цілому використання результатів дає повноцінне уявлення про динамічність ринкових процесів, їх взаємозв'язок та закономірності, а отже, отримані результати спрямовані на удосконалення асортиментної політики аптечних підприємств і позиціонування продукції на ринку.

**ВИСНОВКИ.** Систематизировано види панельних досліджень як одного із актуальних інструментів вивчення ринку. Проведено маркетинговий аналіз ринку гормональних препаратів, який визначив, що в структурі роздрібної реалізації перші позиції належать препаратам Дюфастон, Діане-35, Логест, Жанін і Постинор. Запропоновано використання логістичного підходу на основі класифікації товарообігу (ABC-аналіз) та швидкості реалізації (XYZ-аналіз). Розраховані короткострокові прогнози обсягів продажу препаратів із вмістом жіночих статевих гормонів.

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СУЧАСНИХ АНТИПСИХОТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

© О.В. Парамош, О.М. Заліська

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

За останні 15 років тільки враховане поширення психічних розладів зросло в 1,2 раза на 100 тис. населення. На початок 2006 р. 1176 тис. жителів України потребували допомоги психіатра. Тому актуальними є фармакоеконімічні дослідження, зокрема, нових антипсихотичних засобів, які використовуються у вітчизняній практиці (О.М. Заліська, Б.Л. Парновський, Т.Г. Калинюк, 1998; О.М. Заліська, Б.Л. Парновський 2000; О.В. Посилкіна, С.Б. Попов, Г.В. Зайченко, 2000; О.М. Заліська, 2002).

Мета роботи – проведення фармакоеконімічного аналізу двох психотропних лікарських засобів – оланзапіну та рисперидону, які з початку 90-х років дозволені до медичного застосування. За даними рандомізованих досліджень, встановлено їх терапевтичні переваги, порівняно з галоперидолом, проте ці препарати є більш вартісними на курс лікування. Рисперидон і оланзапін виявились більш ефективними при шизофренії, бо зменшують кількість екстрапірамідних розладів. Також встановлено, що за даними мета-аналізу, в яких було включено більше 80 досліджень, при використанні рисперидону ймовірність розвитку діабету становить 1,5 %, для оланзапіну – 2,3 %, збільшення ваги при тривалому прийомі рисперидону становить – до 2,5 кг, при прийомі оланзапіну – 4,5 кг. Отже, рисперидон має менш виражені побічні ефекти при тривалому застосуванні.

Проведений аналіз вітчизняного ринку показав, що в Україні зареєстровано 3 препарати оланзапіну у різних лікарських формах (зіпрекса табл. по 5 мг № 28, по 10 мг № 28, фл. по 10 мг № 1). Рисперидон представлений 4 лікарськими засобами у 14 препаратів (рилептид табл. по 2 мг № 20, по 3 мг № 20, по 4 мг № 20; риспетрил

табл. по 1 мг № 60, по 4 мг № 60, по 6 мг № 60; риссет табл. по 2 мг № 20, по 2 мг № 60, по 3 мг № 20 і № 60, по 4 мг № 20 і № 60; нейриспін-здоров'я табл. по 2 мг № 20, по 4 мг № 20.

Нами проведено обчислення прямих витрат на схеми 14-тижневого лікування препаратами оланзапіну і рисперидону (за даними “Еженедельника Аптека”, “Провізор” на 01.06.07 р.), які показали, що найнижчі витрати характерні для препарату “Риссет”, табл. по 4 мг № 60 (Пліва, Хорватія) – 377,55 грн. Слід відзначити, що при використанні препарату вітчизняного виробництва “Нейриспін-Здоров'я” у табл. по 4 мг № 20 витрати на курс є вищими в 1,6 раза. Найвищі витрати характерні для препарату “Риспетрил” у табл. по 1 мг № 60 (Фармасье, Канада), складає 1552,45 грн, що є в 4,0 раза. Результати аналізу дозволяють зробити фармакоеконімічно обґрунтований вибір економічно вигідного препарату рисперидону.

При використанні альтернативного лікарського засобу оланзапіну у дозі 10 мг найнижчі витрати на 14-тижневий курс лікування мають препарати “Зіпрекса” у табл. по 5 мг № 28 та по 10 мг № 28 (Елі Ліллі, США) – 5049,90 грн. При використанні лікарської форми для ін'єкційного введення витрати становлять 6517,00 грн, з урахуванням витрат на внутрішньом'язове введення, що є в 1,29 раза дорожче.

**ВИСНОВКИ.** Фармакоеконімічний аналіз альтернативних антипсихотичних засобів показав, що економічно вигідними є препарати рисперидону, зокрема риссет у табл. по 4 мг № 60, які мають меншу кількість побічних реакцій та забезпечують нижчі витрати на курс лікування, порівняно з оланзапіном, в 4,2-13,4 раза, що є доступним для лікарського забезпечення пацієнтів.

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ

©К.І. Пушак

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Фармакоєкономічні дослідження контрацептивів в Україні є особливо актуальними в контексті Державної програми “Репродуктивне здоров'я нації” на період до 2015 року (27.12.2006 р.) та медичних критеріїв ВООЗ прийнятності використання методів контрацепції (2004). Фармакоєкономічна оцінка засобів для запобігання вагітності сприятиме раціональному формуванню асортименту аптек, що забезпечить організацію належного лікарського забезпечення населення.

Опрацьована методика фармакоєкономічного аналізу за методом “вартість-ефективність” з урахуванням показника комплаєнтності препаратів. Об'єкти аналізу – гормональні контрацептиви прогестогенового ряду у різних лікарських формах: мірена (внутрішньоматкова система), екслютон (таблетки для перорального вживання), депо-провера (ін'єкційний препарат).

Обчислені витрати на п'ятирічний курс контрацепції для однієї жінки. Враховувалися вартість лікарського засобу та вартість медичних послуг. Роздрібну вартість препаратів визначили з граничною державною націнкою (35 %) до мінімальної ціни оптового постачальника (станом на 15.06.2007 р.). Перелік належних медичних послуг встановлено відповідно до Клінічного протоколу з планування сім'ї (27.12.2006 р.).

Так, витрати на п'ятирічний курс контрацепції для однієї жінки системою мірена – 1741,11 грн, препаратом екслютон – 2220,15 грн, препаратом депо-провера – 1378,2 грн. Ефективність контрацептивів наступна: мірена – 99,7 %, депо-провера – 97,0 %, екслютон – 92 %. Коефіцієнт витрати/ефективність – КВЕ (англ. CER) розрахований за відповідною методикою як співвідношення витрат і ефективності препа-

ратів:  $KBE_{\text{мірена}} = 17,46$  грн/%,  $KBE_{\text{депо-провера}} = 14,21$  грн/%,  $KBE_{\text{екслютон}} = 24,31$  грн/%.

Фармакоєкономічний аналіз дозволив встановити витрати на п'ятирічний курс контрацепції і виявити перспективні для включення до формулярів при запровадженні страхової медицини в Україні препарати з оптимальним показником КВЕ: депо-провера (КВЕ – 14,21 грн/%), система мірена (КВЕ – 17,46 грн/%).

Опрацьована методика фармакоєкономічного аналізу за методом “вартість-ефективність” з урахуванням показника ефективності препаратів. Об'єкти аналізу – гормональні контрацептиви комбінованого складу (естроген-гестагенного) у різних лікарських формах: новарінг (вагінальне кільце), пластир евра (трансдермальна терапевтична система), ярина (таблетки для перорального вживання).

Як показник ефективності визначили комплаєнтність контрацептивів. За результатами експертної оцінки жінок комплаєнтність препаратів така: евра – 96,7%, новарінг – 96,0%, ярина – 69,0%. Витрати на контрацепцію включали вартість лікарського засобу та необхідних медичних послуг. Обчислення проводилися для однієї жінки на один рік контрацепції.

Встановлено, що витрати на контрацепцію пластирем евра – 1418,59 грн, кільцем новарінг – 1220,34 грн, таблетками ярина – 1029,76 грн. КВЕ розрахований за відповідною методикою як співвідношення витрат і комплаєнтності контрацептивів. Так  $KBE_{\text{евра}} = 14,67$  грн/%,  $KBE_{\text{новарінг}} = 12,71$  грн/%,  $KBE_{\text{ярина}} = 14,92$  грн/%.

У результаті фармакоєкономічного аналізу “вартість-ефективність” визначено оптимальний з досліджуваних контрацептивів – кільце новарінг (КВЕ – 12,71 грн/%).

## АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД КОРЕНІВ ЕХІНАЦЕЇ БЛІДОЇ

© Я.В. Дьяконова, В.С. Кисличенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Останнім часом все більше уваги приділяють пошуку нових джерел біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження, які можна було б використовувати для розробки та створення лікарських препаратів. Особливе значення для організму людини мають незамінні амінокислоти, які не синтезуються тваринними організмами, але синтезуються в вищих рослинах і потрапляють до організму людини з їжею або у вигляді лікарських препаратів та біологічно активних добавок – спеціальних харчових продуктів. Найширше використання в медичній практиці мають глютамінова та аспарагінова кислоти, метіонін, триптофан, гістидин, цистеїн. Амінокислоти мають широкий спектр фармакологічної дії, беруть участь в процесах нервової, судинної та інших видах регуляції функцій організму.

Мета роботи – вивчення амінокислотного складу коренів ехінацеї блідої. Ехінацея бліда (*Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. род. Asteraceae) багаторічна рослина, родом з Північної Америки. На сьогодні представники роду ехінацея широко культивуються в країнах Європи, завдяки своїм різноманітним властивостям. Ехінацея здавна застосовується в народній медицині північно-американських індіанців, завдяки вмісту різних груп біологічно активних речовин, які виявляють різнобічну фармакологічну дію.

Сировиною для нашого дослідження були корені ехінацеї блідої сорту "Красуня прерій". Сировина була заготовлена співробітниками Полтавської державної аграрної академії восени 2006 року.

Якісний та кількісний аналіз вільних та зв'язаних амінокислот у досліджуваній сировині здійснювали за допомогою амінокислотного аналізатора T339M Mikrotechna-Praha. Для цього наважки (100 мг) розчиняли у спирті та поміщали у реакційну посудину об'ємом 50 мл, додавали рівну кількість концентрованої хлористоводневої кислоти, продуваючи нітрогеном для видалення повітря, закривали герметично при-

тертою пробкою та тримали у термостаті 24 години при температурі 120 °С.

Потім пробу фільтрували, переносили до фарфорової чашки, в якій розчин упарювали у струмі нітрогену до видалення хлористоводневої кислоти та встановлення рН розчину в межах 1,6-2,0.

Пробу ще раз фільтрували крізь паперовий фільтр і доводили розчином їдкового натру до рН 2,2. До амінокислотного аналізатора вводили 50 мкл проби.

Якісний аналіз проводили шляхом порівняння часу виходу відомих стандартних амінокислот з амінокислотами у пробі. Кількісне визначення амінокислот (С, мкг) у пробах проводили за формулою:

$$C = \frac{C_1 \cdot S}{S_1},$$

де:  $C_1$  – концентрація амінокислот у стандарті;  $S$  – площа піку амінокислоти в пробі;  $S_1$  – площа піку амінокислоти в стандарті.

У результаті дослідження амінокислотного складу коренів ехінацеї блідої встановлено наявність 16 вільних та 16 зв'язаних амінокислот, з яких дев'ять є незамінними (треонін, валін, ізолейцин, лейцин, лізин, гістидин, метіонін, фенілаланін і аргінін). Визначено, що серед вільних амінокислот домінують пролін, треонін, валін, тірозин, фенілаланін, аспарагінова та глютамінова кислоти. Їх кількісний вміст (мкг /100 мг), відповідно: 145, 136,5, 123, 159, 147,5, 180, 540. Серед зв'язаних амінокислот домінують аргінін, аспарагінова та глютамінова кислоти. Їх кількісний вміст (мкг /100 мг), відповідно, 135,5; 330,5; 316.

Таким чином, вперше досліджено амінокислотний склад коренів ехінацеї блідої, культивованої в Україні. Ідентифіковано 16 вільних та 16 зв'язаних амінокислот, та встановлено їх кількісний вміст. Отримані дані будуть враховані при розробці лікарських препаратів та біологічно активних добавок – спеціальних харчових продуктів на основі коренів ехінацеї блідої.

## ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ У ЛИСТКАХ ЧОРНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (*VACCINIUM MYRTILLUS L.*) ФЛОРИ УКРАЇНИ ТА ПОЛЬЩІ

©О.З. Зворська, Л.В. Бензель

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Мета роботи – провести порівняльне фітохімічне вивчення флавоноїдів у листках чорниці звичайної флори України та Польщі.

Зібрану сировину попередньо висушували повітряно-тіньовим способом і піддавали наступному подрібненню.

Для якісного аналізу флавоноїдів готували метанольні екстракти, які розділяли на фракції (хлороформна, ефірна, етилацетатна, водна).

Якісний аналіз проводили за допомогою таких методів:

– аналітичної паперової хроматографії – (Watman 1, система розчинників оцтова кислота – вода (15:85), проявник реактив Натурштофа (Naturstoffreagenz A фірми Carl/Roth);

– препаративної хроматографії – (Watman 3, елюент – метанол, система розчинників оцтова кислота – вода (15:85), проявник реактив Натурштофа (Naturstoffreagenz A фірми Carl/Roth);

– порівняльної хроматографії в тонкому шарі сорбенту (целюлоза- alufolien Cellulose, Merks) із достовірними зразками (система розчинників оцтова кислота – вода (15:85), етилацетат – мурашина кислота – вода (10:2:3), проявник – суміш діазотованої сульфанілової кислоти і 20 % розчин карбонату натрію);

– кислотного гідролізу.

У результаті проведених досліджень ідентифіковано 6 флавоноїдних сполук.

Будову виділених сполук флавоноїдного характеру підтверджено за допомогою спектрального аналізу в УФ-світлі при довжині хвилі 200-500 нм в апараті Lambda 35 (UV/VIS Spektrometr) за методикою Mabry.

Виявлені флавоноїдні сполуки належать до глікозидів (3-арабінозид кверцетину, 3-глюкозид кверцетину, 3-галактозид кверцетину, 3-глюкозид кемферолу, 3-рамнозид кверцетину).

Кількісне визначення вмісту флавоноїдів проводили спектрофотометричним методом Christa-Mullera в перерахунку на кверцетин в апараті SPECOL-11. Вимірювання проводили при довжині хвилі 425 нм, в кюветах товщиною 1 см. Результати досліджень показали, що вміст флавоноїдів у листках чорниці звичайної флори України складає 4,5%, а у листках чорниці звичайної флори Польщі – 1,5%.

Проведенні дослідження показали, що за якісним складом флавоноїди досліджуваних рослинних зразків обох регіонів є ідентичні. Загальний вміст флавоноїдів у листках чорниці звичайної флори України вищий, ніж в аналогічній сировині флори Польщі, що вказує про вплив кліматичних умов та місця зростання.

## ВИВЧЕННЯ АЛЕРГІЗУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОГО ЗАСОБУ ГЕРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ – ТАБЛЕТОК “ЕЛГАЦИН”

©Н.М. Беркало, О.Б. Леницька, Л.В. Яковлева

*Національний фармацевтичний університет (ЦНДЛ), Харків*

Актуальність досліджень алергізувальної дії нових лікарських засобів пояснюється неухильним зростанням частоти алергічних захворювань населення України за рік в середньому на 5%. Особливого значення набуває ця проблема у зв'язку з тим, що багато препаратів мають такий побічний ефект, як алергічна реакція. Тому проведення досліджень з метою визначення можливих алергізувальних властивостей є обов'язковою вимогою ДФЦ МОЗ

України при доклінічному вивченні нових лікарських препаратів.

Мета роботи – дослідження алергізувальної дії нового препарату – таблеток “Елгацин” – геропротектора рослинного походження, виробництва ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”.

Здатність елгацину індукувати алергічні реакції вивчали на моделях негайного та повільного типів – в тесті “Кон'юнктивальна проба” та на моделі непрямой дегрануляції гладких клітин.



Таблетки “Елгацин” вивчали в умовно-терапевтичній дозі 1 мг/кг та в дозі, яка в 10 разів її перевищує – 10 мг/кг. Оскільки препарат проявляє геропротекторну дію, для проведення експерименту використовували старих тварин, віком 15 місяців.

Кон’юнктивальна проба поставлена на мурчаках, сенсibilізованих елгацином внутрішньошлунково протягом 14 днів. Облік результатів кон’юнктивального тесту, який проводили на 21-й день від початку сенсibilізації, свідчив про те, що у всіх дослідних тварин була відсутня алергічна запальна реакція слизової оболонки ока.

Здатність таблеток “Елгацин” індукувати появу гомоцитотропних антитіл вивчали в тесті непря-

мої дегрануляції гладких клітин. При внутрішньошлунковій сенсibilізації щурам вводили препарат щоденно протягом 14-ти днів у тих самих дозах, що і в попередньому експерименті. Результати проведеного експерименту свідчать про те, що таблетки “Елгацин” в дозах 1 та 10 мг/кг не викликає накопичення в крові гомоцитотропних антитіл і, як наслідок, не викликають сенсibilізації організму.

Таким чином, на основі вищенаведених даних можна стверджувати, що при внутрішньошлунковій сенсibilізації новий геропротекторний препарат – таблетки “Елгацин” у дозах 1 та 10 мг/кг не проявляє алергізувальної дії на моделі кон’юнктивальної проби та непрямої дегрануляції гладких клітин.

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСОБУ “ГІНКГОФІТ” НА РОЗВИТОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ

© С.А. Гращенкова, Л.В. Яковлєва

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

В останні роки суттєво змінилася структура захворюваності населення. Відомо, що атеросклероз є невід’ємною частиною формування і розвитку всіх серцево-судинних захворювань. Атеросклероз обумовлений не тільки порушенням ліпідного складу крові, але й станом судинної стінки. На базі ЦНДЛ під керівництвом проф. І.Ф. Макаревича розроблено новий комбінований засіб “Гінкгофіт”, до складу якого входять: таурин, гінкго дволопадне, дипіридамола. За фармакологічною дією таурин сприяє нормалізації функції клітинних мембран, оптимізує енергетичні та обмінні процеси; екстракт гінкго дволопадне проявляє вазопротекторні та антиоксидантні властивості; дипіридамола розширює коронарні судини. У зв’язку з вищевикладеним, метою роботи стало експериментальне вивчення нової композиції на ряд показників ліпідного обміну на моделі з вуглеводіндукованою гіпертригліцеридемією. Досліди проводили на щурах-самцях масою 180-220 г. Експериментальну гіпертригліцеридемію викликали шляхом заміщення питної води 20 % розчином сахарози протягом 7-ми днів з додатковим додаванням в їжу жирів. З метою виявлення ефективної дози, тварин розподілили на групи, які отримували композицію у дозах 1, 5, 10 та 15 мг/кг. Для порівняння результатів дослідження використовували інтактний контроль (ІК) та тварин

нелікованого контролю (КП). У групі КП спостерігали підвищення рівня ЗХ у 1,9 раза, ЗЛ – у 1,8 раза, ТГ – у 1,8 раза, ЛПНЩ – у 1,6 раза, глюкози – у 1,3 раза, масовий коефіцієнт печінки (МКП) підвищувався в 1,5 раза щодо показників ІК.

Вивчення “Гінкгофіт” у дозах на тлі сахарози привело до нормалізації більшості досліджуваних показників. Виразну активність препарат виявив у дозах 5, 10 та 15 мг/кг. Застосування “Гінкгофіт” у дозі 5 мг/кг проявив значну гіпохолестеринемічну активність. У цій групі тварин відбувалося значне зниження показників ЗХ, ЗЛ, ТГ, ЛПНЩ та МКП. Так, у групах тварин, що отримували дози 1 та 10 мг/кг, спостерігали достовірне зниження у сироватці крові вмісту ЗХ. Гінкгофіт у дозі 15 мг/кг також впливав на показники ліпідного обміну: знижував у сироватці крові рівень ЗХ, ЗЛ, ЛПНЩ, залишаючи незмінним вміст ТГ. Наведені позитивні зміни відбувалися з відновленням показника МКП. Але слід зазначити, що “Гінкгофіт” у дозі 10 мг/кг достовірно знижував рівень глюкози, а у дозах 1,5 та 15 мг/кг – проявив тенденцію до його зниження.

Отже, проведені дослідження дозволили встановити виразні гіполіпідемічні властивості “Гінкгофіт” у дозах 5 та 15 мг/кг, а гіпоглікемічні – у дозі 10 мг/кг.

## ФАРМАКОДИНАМІКА НОВОГО АНТИГІПОКСАНТУ LES-2140 В УМОВАХ ГІПОКСИЧНОГО СИНДРОМУ

©С.Я. Рензяк

Луганський державний медичний університет

Кількість аварій і катастроф у глибоких вугільних шахтах Донбасу, що постійно зростають, які виникають в умовах швидко прогресуючої гіпоксії замкнутого простору, є однією з найбільш важливих соціально-економічних і медичних проблем, що вимагають невідкладного рішення.

Раніше проведеними нами скринінговими дослідженнями на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії в сполученні з гіпертермією на тлі перегріву, виявлена висока протекторна активність знов синтезованого похідного тiazолідину Les-2140. Це стало підставою для подальшого поглибленого вивчення фармакологічних властивостей Les-2140.

Встановлено, що введення Les-2140 попереджає зниження активності СОД у сироватці крові на тлі гіпоксичного синдрому на 58,0 й 49,0 % через 3 й 6 годин, відповідно, з моменту реоксигенації. Крім того, Les-2140 у досліджуваних умовах експерименту сприяє практично повному збереженню резерву відновленого глутатіону й деякому збільшенню його кількості до 24 годинного дослідження. При цьому через 6 годин після реоксигенації зміст глутатіону в аналізованому біосубстраті тварин досвідченої групи в 2,01 раза перевищує величини відповідного показника в контрольній групі. Введення Les-2140 тваринам приводить і до достовірного ( $p < 0,001$ ) підвищення рівня вільних SH-груп.

Отримані дані біохемілюмінесценції вказують, що протигіпоксична активність Les-2140 реалізується зниженням показника  $I_1$  у сироватці

крові вже в ранній термін дослідження (3 години) вірогідно ( $P < 0,01$ ), порівняно зі значеннями  $I_1$ , зафіксованими в контрольних тварин, а також вірогідніше, ніж у щурів референтної групи. Профілактичне застосування Les-2140 також характеризується й нормалізацією показника  $I_2$  в усі строки дослідження: уже через 3 години після реоксигенації значення  $I_2$  практично не відрізняється від рівня, що реєструється в інтактних тварин. Варто помітити, що у тварин референтної групи цей показник у середньому (1,6 раза) вищий, ніж в інтактних тварин.

Аналіз зміни величини ( $I_k$ ) сироватки крові щурів з гіпоксичним синдромом на тлі застосування Les-2140 вказує на істотне зниження цього параметра, порівняно з контрольною групою тварин, уже через 3 години з початку моделювання патологічного стану, а через 24 години рівень ( $I_k$ ) уже практично не відрізняється від рівня реєструючого в інтактних щурів.

Крім цього, встановлено, що досліджуване похідне тiazолідину досить істотно зменшує показник загальної світлосуми, що вірогідно ( $p < 0,01$ ) знижується порівняно з контрольною серією в усі строки дослідження.

Таким чином, застосування Les-2140 в умовах гіпоксичного синдрому реалізується попередженням змін кінетики вільнорадикальних реакцій, значною мірою попереджаючи виснаження ендogenous антиоксидантів, що можна розглядати як одну зі сторін механізму антигіпоксичної дії досліджуваного похідного тiazолідину.

## ДЕЯКІ ТОКСИКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЕНОТРОПІНУ

© І.О. Журавель, Н.А. Цубанова

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

Вченими НФаУ розроблено новий венотонічний препарат – венотропін. Позитивною відмінністю препарату від відомих венотонічних засобів на основі гіркокаштана звичайного є застосування нативного порошку плодів гіркокаштана, до складу якого входять такі БАР, як кумарини, кверцетинові глікозиди, дубильні речовини, а також введення до складу гранул пшеничних висівок, які утримують рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В та мікроелементи. Доклінічні дослідження венотропіну проведені у ЦНДЛ НФаУ, під керівництвом проф. Л.В. Яковлевої. Поряд з вираженою фармакологічною ефективністю до нових лікарських препаратів висувають високі вимоги щодо їхньої нешкідливості. У зв'язку з цим завданням дослідження було вивчення токсичних властивостей венотропіну.

Дослідження гострої токсичності показало, що препарат за класифікацією токсичності речовин К.К. Сидорова належить до групи "відносно нешкідливих" ( $LD_{50} > 15000$  мг/кг, щури, внутрішньошлункове введення). Дослідження специфічних видів токсичності показало відсутність впливу на шлунково-кишковий тракт, а також встановлено відсутність алергізувальної, імунотоксичної, ембріотоксичної і гонадотоксичної дії венотропіну в умовно-терапевтичній дозі 1,7 мг/кг за есцином. При тривалому застосуванні венотропіну встановлено, що рівень гемоглобіну, число еритроцитів та лейкоцитів, показники лейкогра-

ми не зазнавали суттєвих змін та були у межах фізіологічних коливань, не пов'язаних з прийманням препарату. Встановлено відсутність токсичної дії препарату на печінку, реакції вуглеводного та ліпідного обміну при тривалому введенні. Венотропін не чинить несприятливого впливу на функціональний стан нирок; підтвердженням нетоксичності препарату в досліджуваних дозах на концентраційну, реабсорбційну та азотовидільну функцію нирок є відсутність компенсаторної гіпертрофії органа. З боку серцево-судинної системи не виявлено патологічних змін під впливом препарату. За даними гістологічних досліджень, у дослідних тварин більш виражена поперечна покресленість міофібрил у кардіоміоцитах. Візуально ядра більш соковиті і чисельніші, що може бути пов'язано з набагато кращим кровопостачанням міокарду під дією венотропіну. Функціональні показники зберігались на рівні фізіологічної норми у тварин обох статей. Результати різнобічного дослідження впливу венотропіну на окремі органи та системи й організм у цілому в хронічному експерименті на щурах показали, що тривале приймання препарату не впливає на функції життєво важливих органів, що підтверджується даними біохімічних та фізіологічних досліджень. Відсутність токсичних проявів венотропіну при дослідженні гострої, специфічної та хронічної токсичності дозволяє рекомендувати препарат для клінічних випробувань.

## 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. Особливо 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 друкованих 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 невідомих 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 умертвння їх. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

9. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати 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-карбоксібуксиданілової кислоти // 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. 625777 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 Росія, МПК<sup>7</sup> А 61К 9/08, А 61К 9/19, А 61К 38/12, А 61Р 31/10. стабилизированная фармацевтическая композиция в лиофилизированной форме / 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 пилку 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.*

**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.  
Кисличенко 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)  
Чекман І.С. (Київ)  
Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 22.11.2007. Формат 60x84/8.  
Гарнітура Pragmatica. Друк офсетний.  
Ум. др. арк. 9,53. Обл.-вид. арк. 9,63.  
Наклад 300. Зам. № 235.

Редагування і коректура  
Технічний редактор  
Комп'ютерна верстка  
Художник

Мельник Лариса  
Демчишин Світлана  
Бенько Наталія  
Кушук 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