

*Òàðí îí ³ëüñüéèé äãðæàáí èé ì ääè÷í èé óí ³ááðñèòáò
³ì áí ³ 2.ß. Áí ðáà÷áñüéîáí
Í àö³íí àëüí èé òàðì àöááòè÷í èé óí ³ááðñèòáò*

*ÔÀÐÌ ÀÖÁÁÒÈ×Í ÈÉ
×ÀÑÌ Í ÈÑ*

Í àóêîáî-ì ðàèèè÷í èé æóðí àè

1(9)/2009

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

*PHARMACEUTICAL
REVIEW*

Scientific-practical journal

- .. Nef oac a3f et a3-f1 aeoeaf eo ni i eoe
- .. O3oi o3i 3-f3 ai ne3aef i y
- .. Oadi aooaode-f a oaoi f et a3y, a3f Oadi a3y, ai i ai i a3y
- .. Aiaec e3eadhueeo i dai adaba
- .. 3f oi di aoe3f o3a 3f i i aao3e3f oaoi f et a3i a Oadi a3i
- .. Oadi aooaode-f ee i ai aaai af o, i adoeaf a oa et a3noea
- .. I daai 3caoy oi ai oe ai oa-f eo i 3ai de oi noa
- .. Aei i i i 3ea ai oa-f eo Oadi aooaode-f eo i 3ai de oi noa
- .. Oadi aei et a3-f3 ai ne3aef i y a3f et a3-f1 aeoeaf eo da-f aei
- .. Oadi aei e3f adoea Oadi aei aei ai 3ea e3eadhueeo can ai a
- .. Oadi aei aei i i i 3ea
- .. I oodeoi et a3y
- .. Oadi aooaode-f a caei i i aanoai
- .. Aaoadei adi a Oadi a3y
- .. Oadi aooaode-f a i na3oa
- .. 3noi d3y Oadi a3i
- .. Odi i 3ea i i a3e
- .. I ai 3f ai na3ai i

- ◆ Synthesis of biologically active compounds
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and innovational 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
- ◆ Pharmacoeconomics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

**ÔADÏ ÆÏÏÏÏÏ × Í ÊÊ × ÆÏÏ Í ÊÏ
PHARMACEUTICAL REVIEW**

*Í aoei ai -i daeoe-f ee aodi ae
Scientific-practical journal*

Çací í Æáí eé ó 2006 ðí ó³
Founded in 2006

Ná3ai ooaí i ðí aadæaai ó ðaºnoðaó³p
adoeí aai í ai caní aó i añí ai 3f oi di a3i
Çaðaºnoði aai í i 3f 3noðaºnoði i 3noeoi Óeðaí è
Cãoy ÊÃ ¹ 13308–2192 Í
Certificate of State Registration of printed mass media
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine
Series KB ¹ 13308–2192 Í

Æodi ae "Oadi aooaode-f ee aani i en" çaðaºnoðaai ee
i i noai í ai p í ðaçe3i ÆÆ Óeðaí è a3a 13.02. 2008ð.
¹ 1-0512.

Çaní í ai ee Oadi i i 3eunuee adæaai ee i aae-f ee
oi 3aadneoaº 3i ai 3.2.B. Ái daa-aanuéi ai,
Í a3f í aeúí ee Oadi aooaode-f ee oi 3aadneoaº, Oade3a
Founders Ternopil State Medical University named
after I.Ya Horbachevsky, National Pharmaceutical
University, Kharkiv

*Í adæai eadí ee 3f aæen: 98601
Subscription index: 98601*

Adæna daaeoi:
Æodi ae "Oadi aooaode-f ee aani i en"
Í aeai Ái e3, 1 i . Oadi i i 3eú, 46001 ÓÊÐÀ-Í Æ
Editorial office address:
Journal "Pharmaceutical review"
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Ôæ. (0352) 52-72-22, 52-05-18
Ôæen (0352) 52-80-09
<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Ðaeí í ai ai aai í ai aeai í y a-ai í p daai p Oadi i i 3eunuei ai
aadæaai í ai i aae-f í ai oi 3aadneoaº 3i ai 3.2.B. Ái daa-
-aanuéi ai (í ðí oi et è ¹ 9 a3a 24 e3oi ai 2009 ð.), oa a-ai í p
daai p Í a3f í aeúí í ai Oadi aooaode-f í ai oi 3aadneoaº
(í ðí oi et è ¹ 8 a3a 19 aadaci y 2009 ð).

Æ3ai í a3aeúí 3nou çà çí 3no, ai noi a3oi 3nou 3 i ðoi adao3p
ðaeai í eo i adao3æ3a í añá ðaeai í aaoú. Ðaaeoy í a
í añá a3ai í a3aeúí í no3 çà ai noi a3oi 3nou Oaeo3a, aeai eo 3i ai
oa 3f oi 3f oi di a3i, aeai ðeñoai í a i oae3eao3yó. Í ðe
i adæadoo3 aai a3oai dai í i í ai 3no3 -e aºnoeí ai i adao3æ3a
æodi aeó "Oadi aooaode-f ee aani i en" i i neai í y í a
æodi ae í ai a'yçet áá.

© Í aoei ai -i daeoe-f ee aodi ae "Oadi aooaode-f ee aani i en",
2008
© Scientific-practical journal: "Pharmaceutical review", 2008

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК

Л.М. Мосула, Д.Я. Гаврилюк, Р.Б. Лесик
(Тернопіль, Львів)
СИНТЕЗ НОВИХ 5-АРИЛІДЕН-2-(6-
МЕТИЛБЕНЗТІАЗОЛІЛІМІНО)-4-ТІАЗОЛІДОНІВ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Л.В. Мельник, Е.М. Вашкеба, П.Г. Лихацький,
Л.С. Фіра, І.Г. Пересадко (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ НАДЗЕМНОЇ
ЧАСТИНИ ХРОНУ ЗВИЧАЙНОГО

П.Ю. Шкроботко, В.С. Доля, М.С. Фурса
(Запоріжжя)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ ТА
КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ЗАМІННИХ І
НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ У ПІДЗЕМНИХ
ОРГАНАХ ДЕЯКИХ ВИДІВ ВАЛЕРІАНИ СЕКЦІЙ
VALERIANA TA TUBEROSAE

Т.М. Гонтова, О.П. Хворост (Харків)
ЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД СИРОВИНИ ТА
СУБСТАНЦІЙ З ДЕЯКИХ ПРЕДСТАВНИКІВ
РОДИНИ ШОРСТКОЛИСТІ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

Г.Д. Сліпченко, С.А. Малиновська,
О.І. Прохватило, І.М. Грубник (Харків)
ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЖУВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ
РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

П.А. Гордієнко, В.І. Чуєшов, Р.О. Пашнева
(Харків)
ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ПРОБІОТИЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ
ОБОЛОНКОЮ ТА ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

О.Р. Левицька, Г.Д. Гасюк, І.В. Любимська (Львів)
ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВОГО РИНКУ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

Тліг Мабрук, В.В. Гладисhev (Запоріжжя)
ВПЛИВ ВИДУ ОСНОВИ-НОСІЯ НА
СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НАТРІЮ
ГІПОХЛОРИТУ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО
ЗАСТОСУВАННЯ

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

L.M. Mosula, D.Ya. Havrylyuk, R.B. Lesyk
6 (Ternopil, Lviv)
SYNTHESIS OF NOVEL 5-ARYLIDENE-2-(6-
METHYLBENZOTHAZOLYLIMINO)-4-
THIAZOLIDONES

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

L.V. Melnyk, E.M. Vashkeba, P.H. Lyhatsky, L.S. Fira,
10 I.H. Peresadko (Ternopil)
STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF
ABOVE-GROUND PART OF HORSE-RADISH

P.Yu. Schkrobotko, V.S. Dolya, M.S. Fursa
(Zaporizhzhia)
12 RESEARCH OF QUALITATIVE STRUCTURE AND
QUANTITATIVE CONTENTS OF
INTERCHANGEABLE AND IRREPLACEABLE
AMINO ACIDS IN UNDERGROUND ORGANS OF
SOME VALERIANA SPECIES OF SECTIONS
VALERIANA AND TUBEROSAE

T.M. Hontova, O.P. Khvorost (Kharkiv)
17 ELEMENT COMPOSITION OF RAW MATERIAL
AND SUBSTANCES FROM SOME REPRESENTATIVES OF BORAGINACEAE FAMILY

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

H.D. Slipchenko, S.A. Malynovska, O.I. Prokhvatylo,
I.M. Hrubnyk (Kharkiv)
21 TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATION OF
CHEWING PILLS ON BASIS OF PLANT RAW
MATERIAL

P.A. Hordiyenko, V.I. Chuyeshov, R.O. Pashnyeva
(Kharkiv)
24 INTESTINE-SOLUBLE COATING OF TABLETED
PROBIOTIC PREPARATIONS AND THEIR
RESEARCH

O.R. Levytska, H.D. Hasyuk, I.Y. Lubimska (Lviv)
27 INVESTIGATION OF LOCAL MARKET OF
MEDICINES FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE
BRONCHITIS TREATMENT

Tlig Mabruk, V.V. Hladyshev (Zaporizhzhia)
32 INFLUENCE OF THE KIND OF BASIS-CARRIER
ON STRUCTURAL AND MECHANICAL
PROPERTIES OF THE SOFT MEDICINAL FORM
OF SODIUM HYPOCHLORITE FOR EXTERNAL
APPLICATION

Н.А. Бісько, П.Д. Пашнев, В.П. Попович,
Н.О. Федоритенко (Харків)
РОЗРОБКА БІОТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ
ВИРОЩУВАННЯ ГРИБІВ ШИЇТАКЕ

І.А. Зупанець, І.А. Отрішко, С.К. Шебеко,
А.П. Свобода (Харків)
ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ
РАНЬОГО ДИТЯЧОГО ВІКУ З ФУНКЦІО-
НАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТРАВЛЕННЯ

Л.В. Соколова (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ПОЛЯРИЗАЦІЙНОЇ
ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ
ПОРОШКІВ КАВУНА ЗВИЧАЙНОГО

О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ КІЛЬКІСНИХ ХАРАКТЕРИСТИК
ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ОТРИМАННІ
ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

І.В. Ярошенко, І.О. Журавель, Н.Є. Бурда,
В.С. Кисличенко, О.М. Новосел (Харків)
ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ СТЕРОЇДНИХ
СПОЛУК В СУХОМУ ЕКСТРАКТІ ХУДІЇ ТА
ТАБЛЕТКАХ З ЦИМ ЕКСТРАКТОМ

С.В. Бірюкова, В.О. Тарасенко,
О.Б. Колоколова, Л.Л. Давтян (Харків, Київ)
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ
КРЕМУ ТА ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЦЕФТРИАКСОНУ
ТА НІМЕСУЛІДУ

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

С.А. Гладишева, І.Л. Кечин (Запоріжжя)
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ГЕЛЮ З ГУСТИМ
ЕКСТРАКТОМ СТРУЧКОВОГО ПЕРЦЮ ДЛЯ
НЕВРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

М.М. Васенда, Т.А. Грошовий (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ МАГНЕВМІСНИХ
ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ

О.І. Онишків, М.Б. Демчук, Т.А. Грошовий
(Тернопіль)
АНАЛІЗ РИНКУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий
(Тернопіль)
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО СПРИЯЮТЬ

N.A. Bisko, P.D. Pashnyev, V.P. Popovych,
N.O. Fedorytenko (Kharkiv)
35 ELABORATION OF BIOTECHNOLOGICAL
SCHEME OF SHIITAKE MUSHROOMS GROWING

I.A. Zupanets, I.A. Otrishko, S.K. Shebeko,
A.P. Svoboda (Kharkiv)
38 PHARMACEUTICAL CARE OF PATIENTS OF
EARLY CHILDREN AGE WITH FUNCTIONAL
ABNORMALITIES OF DIGESTION

L.V. Sokolova (Ternopil)
43 RESEARCH OF POLARIZATION FLUORESCENCE
OF LYOPHILIZED POWDERS OF CITRULLUS
VULGARIS

O.V. Truhubchak, T.A. Hroshovy (Ternopil)
47 STUDY OF QUANTITATIVE DESCRIPTIONS OF
AUXILIARY MATTERS IS AT RECEIPT OF PILLS
OF ACID ACETYL SALICILIC

ANALYSIS OF DRUGS

I.V. Yaroshenko, I.O. Zhuravel, N.Ye. Burda,
V.S. Kyslychenko, O.M. Novose (Kharkiv)
50 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF
STEROID COMPOUNDS IN EXTRACT OF
HOODIA AND PILLS WITH THIS EXTRACT

S.V. Biryukova, V.O. Tarasenko, O.B. Kolokolova,
L.L. Davtyan (Kharkiv, Kyiv)
52 STUDYING OF ANTIMICROBIC ACTIVITY OF
CREAM AND GEL ON THE BASIS OF
CEFTRIAZONE AND NIMESULIDE

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

S.A. Hladysheva, I.L. Kechyn (Zaporizhzhia)
57 OPTIMIZATION OF STRUCTURE OF GEL WITH
THE DENSE EXTRACT OF SILICULOSE PEPPER
FOR NEUROLOGIC PRACTICE

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

M.M. Vasenda, T.A. Hroshovy (Ternopil)
61 STUDY OF PHARMACEUTICAL MARKET OF
MAGNESIUM-CONTAINING PREPARATIONS IN
UKRAINE

O.I. Onyshkiv, M.B. Demchuk, T.A. Hroshovy
(Ternopil)
64 ANALYSIS OF MARKET OF
GASTROENTEROLOGIC PREPARATIONS

M.B. Chubka, L.V. Vronska, T.A. Hroshovy (Ternopil)
70 MARKETING RESEARCHES OF MARKET OF
MEDICAL PREPARATIONS, WHICH PROMOTE
TO DISSOLVE URINARY STONES, AND

РОЗЧИНЕННЮ СЕЧОВИХ КОНКРЕМЕНТІВ, ТА
СПАЗМОЛІТИКІВ, ЯКІ ДІЮТЬ НА СЕЧОВІ
ШЛЯХИ

**ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ
ПІДПРИЄМСТВ**

А.С. Немченко, Н.В. Тетерич (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ АСПЕКТІВ
73 КОНФЛІКТНИХ СИТУАЦІЙ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ
ЗАХОДІВ ЩОДО ЇХ РОЗВ'ЯЗАННЯ В АПТЕКАХ

**ЕКОНОМІКА АПТЕЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПІДПРИЄМСТВ**

О.В. Доровський, К.С. Світлична (Харків)
РОЗРОБКА КЛАСИФІКАЦІЇ ВИТРАТ НА ЯКІСТЬ
75 В УМОВАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
ВИРОБНИЦТВА

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН**

О.М. Кириченко, В.В. Полторак (Харків)
АНТИДІАБЕТОГЕННИЙ ЕФЕКТ ПОХІДНОГО
78 СУКЦИНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ ЗА УМОВ
АБСОЛЮТНОЇ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
АВТОІМУННОГО ГЕНЕЗУ

К.О. Кравченко, В.І. Опришко, В.Й. Мамчур
(Дніпропетровськ)
82 ПРОТИСУДОМНІ ЕФЕКТИ КОМБІНАЦІЇ
КАРБАМАЗЕПІНУ З АНТАГОНІСТОМ
ГЛУТАМАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ – РИЛУЗОЛОМ

І.Я. Городецька, Г.Й. Ванюк, Ю.О. Івасюта,
О.М. Корнієнко (Львів)
86 ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СПОРТІ

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

І.Г. Мудрак, О.М. Заліська, Г.В. Крамаренко
(Вінниця, Львів)
91 АНАЛІЗ ЗАКОНОДАВЧИХ,
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИХ АСПЕКТІВ ПРИ
ВКЛЮЧЕННІ У ФОРМУЛЯРИ ЛІКАРСЬКИХ
РОСЛИННИХ ЗАСОБІВ У СВІТІ ТА УКРАЇНІ

SPASMOLYTICS, WHICH INFLUENCE ON THE
URINARY DUCTS

**ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL
STRUCTURES' WORK**

A.S. Nemchenko, N.V. Teterich (Kharkiv)
73 INVESTIGATION OF PSYCHOLOGICAL ASPECTS
OF CONFLICT SITUATIONS AND ORGANIZATION
OF MEASURES ON THEIR DECISION IN
PHARMACIES

**ECONOMICS OF PHARMACEUTICAL
STRUCTURES**

O.V. Dorovsky, K.S. Svitlychna (Kharkiv)
75 ELABORATION OF CLASSIFICATION OF
EXPENDITURES ON QUALITY UNDER
CONDITIONS OF PHARMACEUTICAL
MANUFACTURING

**PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

O.M. Kirichenko, V.V. Poltorak (Kharkiv)
78 ANTIDIABETOGENIC EFFECT OF SUCCINANYLIC
ACID DERIVATIVE IN THE ABSOLUTE INSULIN
INSUFFICIENCY OF AUTOIMMUNE GENESIS

K.O. Kravchenko, V.I. Opryshko, V.Y. Mamchur
(Dnipropetrovsk)
82 ANTICONVULSANT EFFECTS OF COMBINATION
OF CARBAMAZEPINE WITH ANTAGONIST OF
GLUTAMATE RECEPTOR RILUZOLE

I.Ya. Horodetska, H.I. Vaniuk, Yu.O. Ivasiuta,
86 O.M. Korniyenko (Lviv)
PHARMACEUTICAL ASPECTS OF MEDICAMENT
USAGE IN SPORTS

PHARMACOECONOMICS

I.H. Mudrak, O.M. Zaliska, H.V. Kramarenko
(Vinnytsa, Lviv)
91 ANALYSIS OF LEGISLATIVE,
PHARMACOECONOMIC ASPECTS AT
INCLUSION OF HERBAL MEDICINES INTO DATA
CARDS IN THE WORLD AND IN UKRAINE

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Г.А. Мазур

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ НОВИХ 5-АРИЛІДЕН-2-(6-МЕТИЛБЕНЗТІАЗОЛІМІНО)-4-ТІАЗОЛІДОНІВ

© Л.М. Мосула, Д.Я. Гаврилюк, Р.Б. Лесик

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: на основі реакцій амінування та гетероциклізації запропоновано два альтернативні методи синтезу 2-(6-метилбензтіазоліміно)-4-тіазолідону та одержано ряд 5-ариліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР спектроскопії. Проводиться вивчення протипухлинної активності сполук в Національному інституті раку (США) згідно з міжнародною програмою Developmental Therapeutic Program (DTP).

Ключові слова: синтез, 2-іміно-4-тіазолідони, реакція Кньовенагеля.

Вступ. Поєднання тіазолідинового циклу з бензтіазольним фрагментом в одній молекулі є достатньо перспективним напрямком пошуку нових біологічно активних сполук, оскільки як тіазолідини, так і бензтіазоли характеризуються значним фармакологічним потенціалом [2,11,15,16,18,19]. Бензтіазолзаміщені тіазолідини є об'єктами досліджень багатьох наукових колективів [12,14,17], причому в останні роки спостерігається зростання кількості публікацій, присвячених вивченню біологічних властивостей зазначених гетероциклічних сполук, зокрема ідентифіковано антимікробну, протигрибкову [11,15,18], протималарійну [16] та протиракову активності [19] тощо. Наші попередні дослідження дозволили одержати ряд сполук-хітів названої групи з протипухлинною, антитуберкульозною та противірусною активностями [1, 5, 6], причому аналіз зв'язку «структура-активність» дозволив встановити певний вплив присутності бензтіазольного фрагменту на прояв протипухлинної активності.

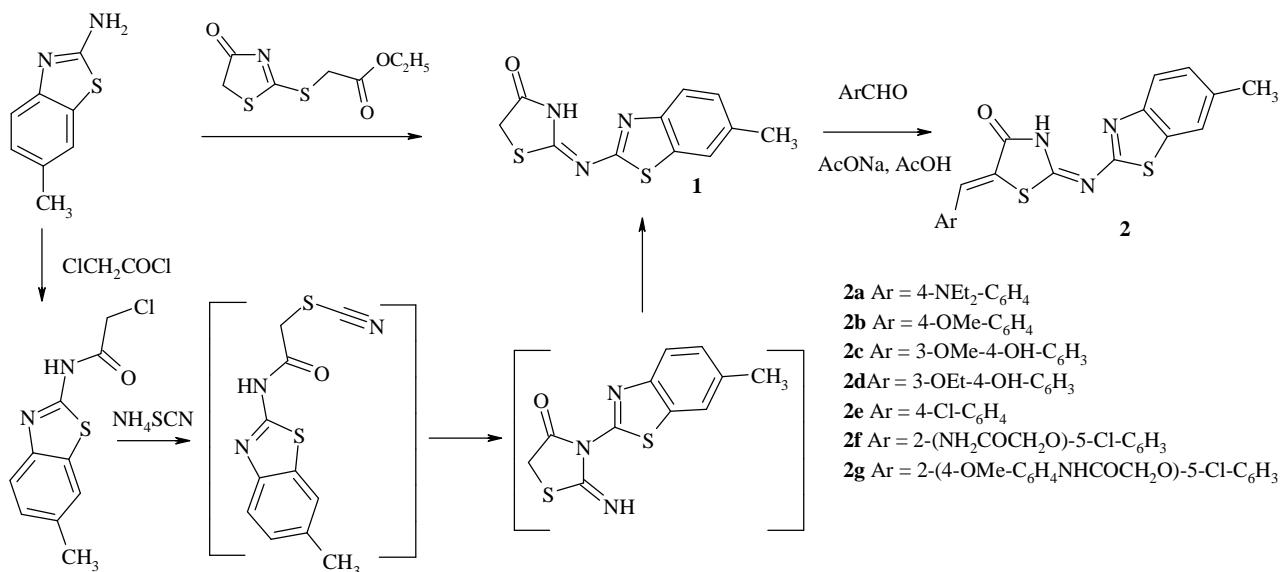
Мета роботи – синтез нових 5-ариліден-2-(6-метилбензтіазоліміно)-4-тіазолідонів для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

Методи дослідження. Синтетична частина досліджень полягала у використанні як вихідного реагенту 2-аміно-6-метилбензтіазолу, одержаного за відомою методикою [3]. Реакцією 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону з 2-аміно-6-метилбензтіазолом в середовищі етанолу одержано 2-(6-метилбензтіазоліміно)-4-тіазолідон (сполука **1**). Запропоновано альтернативний зустрічний метод синтезу. Відомо, що взаємодія хлорацетамідів з тиоціанатами не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а відбувається спонтанна циклізація з утворенням

4-тіазолідонового циклу з наступним перегрупуванням [7]. Враховуючи наведене, при взаємодії вихідного 2-аміно-6-метилбензтіазолу з хлорацетилхлоридом одержано N-(6-метилбензтіазоліл)-2-хлорацетамід, який утилізовано у реакції циклізації з роданідом амонію в середовищі ацетону з утворенням сполуки **1**. Одержаний 2-(6-метилбензтіазоліміно)-4-тіазолідон є метиленактивною сполукою, що дозволило одержати серію 5-ариліденпохідних (**2**) в умовах реакції Кньовенагеля (середовище – ацетатна кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію).

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. У спектрах ПМР 2-(6-метилбензтіазоліміно)-4-тіазолідону (**1**) та його 5-ариліденпохідних (**2**) бензтіазольний фрагмент утворює субспектр з двох дублетів та синглету у ділянці ~7,20-7,75 м.ч., який в основному накладається з сигналами протонів іліденового залишку (для сполук **2**). Необхідно відзначити, що метиліденовий протон 5-ариліденпохідних (**2**) утворює синглет при 7,66-7,82 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію 5-ариліденового фрагменту [8]. Метиленова група в положенні 5 тіазолідинового циклу (сполука **1**) у спектрі ПМР утворює синглет при ~4,00 м.ч. Сигнал протону в положенні 3 тіазолідинового циклу характерний широким синглетом в ділянці слабого магнітного поля (~12,25-12,88 м.ч.).

Протиракова активність синтезованих сполук вивчається методом високоефективного біологічного скринінгу у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США - DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [9,10,13]. Для п'яти синтезованих сполук проводиться вивчення протипухлинної актив-



ності *in vitro* на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланому, раку простати та ЦНС) при дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л, в результаті якого визначають відсоток росту клітин ліній раку порівняно з контролем [9,10,13]. На сьогодні одержано результати прескринінгу сполуки **2b**, яка не проявила протиракової активності *in vitro*: середня мітотична активність 60 ліній становила 105,63%, діапазон мітотичної активності найбільш чутливих ліній клітин 80,36-89,27%, проте конкретизація висновків стосовно активності всієї групи синтезованих сполук потребує більшого експериментального матеріалу.

Результати й обговорення. Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian Mercury VX-200", розчинник DMSO- D_6 , стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають вирахованим ($\pm 0,3\%$). 2-Карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-он [4] та 2-аміно-6-метилбензтіазол [3] синтезовані за методами, описаними раніше.

2-(6-Метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (**1**)

Метод А. Суміш 0,05 моль 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону та 2-аміно-6-метилбензтіазолу в 50 мл етанолу нагрівають протягом 1 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Після завершення реакції осад відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:2). Вихід 70%.

Метод Б. Суміш 0,02 моль N-(6-метилбензтіазолілі)-2-хлорацетаміду та роданіду амонію в 30 мл ацетону нагрівають протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Одержаний продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:2). Вихід

82%. Т.пл. >220 °С. ЯМР 1H , д, м.ч.: 2,39с (3H, CH_3), 4,02с (2H, CH_2), 7,25д, 7,64д, 7,74с (3H, C_6H_3), 12,25шс (1H, NH).

Загальна методика синтезу 5-ариліден-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідонів (2a-g). Суміш 0,005 моль 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідону (**1**), 0,005 моль безводного ацетату натрію та 0,0055 моль відповідного альдегіду в 10 мл ацетатної кислоти нагрівають протягом 3 год у колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають ацетатною кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

5-(4-Діетиламінобензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2a). Вихід 70%. Т.пл. 205-207 °С.

5-(4-Метоксибензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2b). Вихід 82%. Т.пл. 185-187 °С. ЯМР 1H , д, м.ч.: 2,41с (3H, CH_3), 3,83с (3H, CH_3), 7,16д, 7,32д, 7,63-7,82м (8H, C_6H_4 , C_6H_3 , =CH), 12,76шс (1H, NH).

5-(3-Метокси-4-гідроксибензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2c). Вихід 75%. Т.пл. 192-193 °С.

5-(3-Етокси-4-гідроксибензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2d). Вихід 71%. Т.пл. >220 °С. ЯМР 1H , д, м.ч.: 1,43т (3H, CH_2CH_3), 2,41с (3H, CH_3), 4,11кв (2H, CH_2CH_3), 6,99д, 7,14д, 7,30д, 7,66д (7H, Ar), 7,66с (1H, =CH), 12,72шс (1H, NH).

5-(4-Хлорбензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2e). Вихід 78%. Т.пл. >220 °С. ЯМР 1H , д, м.ч.: 2,42с (3H, CH_3), 7,30д, 7,58д, 7,64д, 7,71-7,74м (8H, 4-Cl- C_6H_4 , J = 8,4 Гц, C_6H_3 , =CH), 12,88шс (1H, NH).

2-{4-Хлор-2-[2-(6-метилбензтіазол-2-іліміно)-4-оксотіазол-5-іліденметил]-фе-

нокси}-Ацетамід (2f). Вихід 69%. Т.пл. 211-213 °С.

2-{4-хлор-2-[2-(6-метилбензтіазол-2-іліміно)-4-оксотіазол-5-іліденметил]-фенокси}-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід (2g). Вихід 75%. Т.топл. >220 °С.

Висновки. 1. Запропоновано два альтернативні методи синтезу 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідону, які ґрунтуються на взаємодії 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону з 2-аміно-

6-метилбензтіазолом чи N-(6-метилбензтіазоліл)-2-хлорацетаміду з роданідом амонію в середовищі ацетону.

2. Синтезований 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон є метиленактивною сполукою, що дозволило одержати серію 5-ариліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

Література

1. Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Павловський В.Ю. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідразонів бензол-2-тіоацетатних кислот // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53 - 58.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Кочінова О.Ф., Зубкова І.В., Черних В.П., Коваленко С.М.. Синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних 2-амінобензотіазолу. – Харків.: НФАУ, 2000. – 160 с.
4. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Ярмолюк С.М., Субтельна І.Ю.. Синтез та вивчення протипухлинної активності похідних 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 1. – С. 51 - 56.
5. Мосула А.М., Лесик Р.Б. Синтез та дослідження протитуберкульозної активності 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 56 - 61.
6. Патент на корисну модель №32670 Україна. С07D 277/00. 2-{2-[3-(Бензтіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-4-хлорфенокси}-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід, що виявляє протипухлинну активність / Л.М. Мосула, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, Д.Я. Гаврилюк Заявл. 11.01.2008.; Опубл. 26.05.2008.; Бюл. № 10.
7. Остап'юк Ю.В. б-функціоналізовані тіоціанати – реагенти для синтезу гетероциклів: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. – Львів, 2008. – 20 с.
8. Попов-Пергал К., Чекович Ж., Пергал М. Конденсація 2,4-тетрагідро-1,3-тіазола с ароматическими альдегидами // ЖОХ. – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112-2116.
9. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
10. Carter P.H., Scherle P.A., Muckelbauer J.A. et al. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding

of TNF- β // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2001. – Vol. 98. – P. 11879-11886.

11. Chaudhari B.R., Shinde D.B., Shingare M.S. Synthesis of some 2-imino-N-(6'-substituted benzothiazol-2-yl)-4-thiazolidinones and their bis-derivatives as antibacterial agents // Asian Journal of Chemistry. – 1995. – Vol. 7, № 4. – P. 832-836.

12. Dhal P.N., Achary T.E., Nayak A.. Studies in the synthesis of thiazolidinones. Part-II. 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2-yl-imino)-4-thiazolidinones and their brominated products // J. Indian Chem. Soc. – 1974. – Vol. LI. – P. 931-933.

13. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. The National Cancer Institute: Cancer Drug Discovery and Development Program // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622-638.

14. Knott E. B., Jeffreys R.A.. Compounds containing sulphur chromophores. Part II. Attempts to prepare sulphide analogues of merocyanines // J. Chem. Soc. – 1955. – P. 927-933.

15. Mahran A., El-Nassry S.M.F., Allam S.R. et al. Synthesis of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial and antiparasitic agents // Pharmazie. – 2003. – V. 58. – P. 527-530.

16. Pudhom K., Kassai K., Terauchi H. et al. Synthesis of three classes of rhodacyanine dyes and evaluation of their in vitro and in vivo antimalarial activity // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 14. – P. 8550-8563.

17. Ram P., Srivastva K.S.L., Lakhani R. et al. Synthesis of some 3-aryl-2-(substituted)-benzothiazol-2-ylimino-4-thiazolidinones // Indian J. Appl. Chem. – 1969. – Vol. 32, № 5. – P. 279-283.

18. Singh T., Srivastava V.K., Saxena K.K. et al. Synthesis of New Thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and Thiazolyazetidinybenzothiazoles as Potential Insecticidal, Antifungal, and Antibacterial Agents // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – V. 339. – P. 466-472.

19. Yoshida M., Hayakawa I., Hayashi N. et al. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – Vol. 15. – P. 3328-3332.

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-АРИЛИДЕН-2-(6-МЕТИЛБЕНЗТИАЗОЛИМИНО)-4-ТИАЗОЛИДОНОВ

Л.М. Мосула, Д.Я. Гаврилюк, Р.Б. Лесык

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

Резюме: на основе реакций аминирования и циклизации предложено два альтернативных метода синтеза 2-(6-метилбензтиазолимино)-4-тиазолидона и получено ряд 5-арилиденпроизводных в условиях реакции Кневенагеля. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ПМР. Проводится фармакологический скрининг на противоопухолевую активность в Национальном институте рака (США) по международной программе Developmental Therapeutic Program (DTP).

Ключевые слова: синтез, 2-амино-4-тиазолидоны, реакция Кневенагеля.

SYNTHESIS OF NOVEL 5-ARYLIDENE-2-(6-METHYLBENZOTHIAZOLYLIMINO)-4-THIAZOLIDONES

L.M. Mosula, D.Ya. Havrylyuk, R.B. Lesyk

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky
Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

Summary: two alternative synthesis methods of 2-(6-methylbenzothiazolylimino)-4-thiazolidone were based on reactions of amination and cyclization were proposed. Row of 5-arylidene derivatives in Knoevenagel condensation were synthesized. Structure of synthesized compounds was confirmed by NMR spectra. Antitumor activity screening in the National Cancer Institute (USA) according to Developmental Therapeutic Program (DTP) is carrying out.

Key words: synthesis, 2-amino-4-thiazolidones, Knoevenagel reaction.

ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРОНУ ЗВИЧАЙНОГО

©Л.В. Мельник, Е.М. Вашкеба, П.Г. Лихацький, Л.С. Фіра, І.Г. Пересадько

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати вивчення надземної частини хрону звичайного. Досліджено хімічний склад листя хрону. Встановлено високий вміст аскорбінової кислоти та флавоноїдів в даній сировині, що робить цей об'єкт перспективним для створення антиоксидантних засобів на його основі.

Ключові слова: хрін звичайний, флавоноїди, каротиноїди, аскорбінова кислота.

Вступ. Останнім часом на фармацевтичному ринку все більше уваги приділяється препаратам, виготовленим на основі лікарської рослинної сировини. В літературі з'являються роботи, в яких вивчається вплив біологічно активних речовин, виділених з рослин, на метаболічні процеси в організмі людини [1].

Перспективним стає пошук нової неофіційної сировини, запаси якої були б достатні в Україні, з метою введення в офіційну медицину та створення на її основі фітозасобів. Такою рослиною може бути хрін звичайний, підземна частина якого здавна використовується в народній медицині [2,3]. Відомості про використання надземної частини цієї рослини зовсім не чисельні.

Хрін звичайний (*Armoracia rusticana* L.) є представником родини Хрестоцвіті або Капустяні (*Brassicaceae*). Це багаторічна трав'яниста рослина з товстим, м'ясистим, білуватим коренем. Прикореневі листки довгочерешкові, круглі, подовгуваті чи ланцетні. Квітки зібрані в багатоквіткові кисті, віночок із чотирьох пелюсток білого кольору. Плоди – подовгасто-еліптичні стручечки [2].

Як сировину в народній медицині використовують свіжі корені, рідше – висушені. Корені містять аскорбінову кислоту (близько 250 мг), вуглеводи (7%), пентозани (3%), сахарозу (1,5%), глюкозу, арабінозу, ксилозу; полісахариди, білкову речовину лідоцин, яка має антимікробну активність, флавоноїди, сапоніни, гірчичну олію (0,15-0,21%), вітаміни, мінеральні солі, смолисті речовини, близько 0,05% ефірної олії.

У коренях хрону є тіоглікозиди: синігрин і глюконастурціїн. Синігрин зумовлює пекучий смак рослини. Виявлено достатній вміст макро- та мікроелементів (натрію, калію, магнію, фосфору, заліза, міді, марганцю). Корені хрону – багате джерело сірки. Останні дослідження показали наявність селену – мікроелемента-антиоксиданта.

Встановлено, що корені містять велику кількість вітамінів (РР, В₁, В₂, В₆). За вмістом аскорбінової кислоти хрін перевершує більшість овочевих культур [4, 5].

Надземна частина хрону досліджена дуже мало. Зелені листки багаті на каротиноїди, виявлено флавоноїди, алкалоїди, мінеральні солі.

Запаси цієї сировини на Україні достатні і не потребують зусиль для її вирощування. Тому метою нашого дослідження було вивчити хімічний склад надземної частини хрону звичайного, який зростає на території Тернопільської області.

Методи дослідження. Матеріалом дослідження слугувала надземна частина хрону звичайного, зібрана у вересні 2008 року.

Аскорбінову кислоту в рослинній сировині визначали за реакцією Тільманса [6], вітамін Р – за Левенталем [7].

Флавоноїди виділяли 70 % етанолом на водяній бані зі зворотним холодильником. Кількісний вміст визначали спектрофотометричним методом [8].

Каротиноїди екстрагували n-гексаном і визначали їх вміст спектрофотометрично [9].

Результати й обговорення. Нами встановлено значний вміст БАР в сухому листі хрону звичайного. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Хімічний склад надземної частини хрону звичайного

Показники	мг / 100 г сировини
аскорбінова кислота	138,0 ± 3,6
вітамін Р	4,2 ± 0,13
каротиноїди	11,6 ± 0,25
флавоноїди	290,5 ± 7,3

З таблиці видно, що в досліджуваній сировині високий вміст флавоноїдів – (290,5±7,3) мг/100 г маси. З літератури відомо, що флавоноїди підвищують стійкість капілярів, збільшують еластичність та їх пропускну здатність [10]. Вони діють як спазмолітики, проявляють гіпотензивний та бактерицидний ефекти [11]. Окремі флавоноїди проявляють антигістамінну активність, інактивують дію ферментів (сукцинатоксидази, гіалуронідази), послаблюють вплив адреналіну на організм [12]. Наявність у рослинах флавоноїдів є таксономічною ознакою, яка визначає не лише видову самостійність, але і вирішує питання внутрішнього характеру [13]. Флавоноїди беруть участь в окисно-відновних процесах, виробленні імунітету, адаптації рослин до УФ-променів та низьких температур, деякі з них захищають аскорбінову кислоту від окиснення [10].

Останнім часом з'являються публікації, в яких досліджено антиоксидантні властивості флавоноїдів.

У надземній частині хрону звичайного визначено вміст вітаміну С, який становить (138,0 ± 3,6) мг/100 г сировини. Відомо, що це єдиний з водорозчинних вітамінів, який проявляє могутні антиоксидантні властивості. Аскорбінова кислота бере участь в окисно-відновних реакціях, процесах згортання крові, регенерації тканин, утворенні стероїдних гормонів, синтезі проколагену і колагену, має протизапальні та антиалергічні властивості [14].

Тісно пов'язаний з аскорбіновою кислотою вітамін Р, який також бере участь в окисно-відновних процесах. Він є сумішшю глікозидів, з яких найважливіший – рутин. Цей вітамін забезпечує міцність стінок капілярів, гальмує дію гіалуронідази, захищає від окиснення адре-

налін, в рослинах – захищає тканини від УФ-радіації [15].

Наші дослідження показали, що вміст вітаміну Р набагато нижчий від вмісту вітаміну С і становить (4,2 ± 0,13) мг/100 г сировини.

Поряд з вищенаведеними показниками нами вивчено вміст каротиноїдів в листі хрону. Вміст цих попередників вітаміну А виявився на рівні (11,6 ± 0,25) мг/100 г сировини, що в 2,9 раза перевищує вміст вітаміну Р (рис. 1).

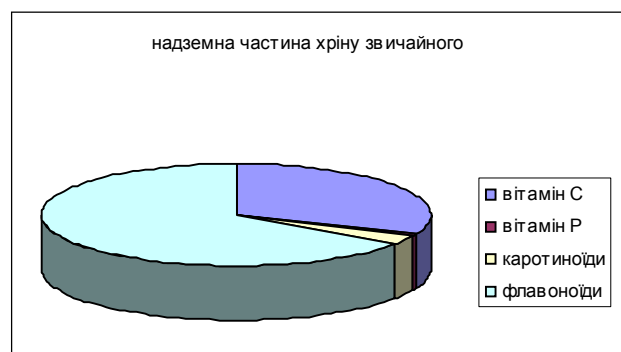


Рис. 1. Вміст біологічно активних речовин у листі хрону (%).

Всі вивчені нами сполуки можуть проявляти детоксикаційні та антиоксидантні властивості завдяки наявності в їх будові різних функціональних груп, що і робить доцільним проведення досліджень в даному напрямку.

Висновки. У надземній частині хрону звичайного виявлено комплекс біологічно активних речовин з антиоксидантними властивостями та визначено їх вміст. Це дає можливість для подальшого вивчення цієї рослини з метою введення в офіційну медицину та створення на її основі нових лікарських форм.

Література

1. Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапезинский Е.И. Антиоксидантные свойства растительных экстрактов // Биофизика. – 1998. – № 2. – С. 186-188.
2. Гродзінський А.М. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. – К., 1990. – 543 с.
3. Товстуха Є.С. Фітотерапія. – К.: Здоров'я. – 1990. – 191 с.
4. Бензель Л.В., Олійник П.В., Бабій В.Є., Бензель І.Л. Харчові лікарські рослини в медицині та кулінарії. – Львів: Галицька видавнича спілка, 2004. – 292 с.
5. Носов А. Лекарственные растения. – М.: Эксмо-пресс, 2001. – 348 с.
6. Методы биохимического анализа растений. – изд.2-е, перераб. и доп. / Под ред. А.И. Ермакова. – Л.: Колос, 1972. – 456 с.
7. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікарських

рослин. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2001. – 408 с.

8. Мусієнко М.М., Паршикова Т.В., Славний П.С. Спектрофотометричні методи в практиці фізіології, біохімії та екології рослин. – К.: Фітосоціоцентр, 2001. – 200 с.
9. Ветров П.П., Гарная С.В., Долганенко Л.Г. Определение содержания липофильных веществ и суммы каротиноидов в растительном сырье // Хим.-фарм. журнал. – 1989. – № 3. – С. 320 – 323.
10. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. – Киев: Наукова думка, 1979. – 260 с.
11. Ягодка В.С. Лекарственные растения в дерматологии и косметологии / Отв. ред. Ю.К. Скрипкин – К.: Наукова думка, 1991. – 272 с.
12. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. – 2-е вид., перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 1986. – 279 с.
13. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук

С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука, 1990. – 328 с.

14. Злобин Ю.А. Курс фізіології та біохімії рослин. –

Суми: ВТД «Університетська книга», 2004. – 464 с.

15. Медведев С.С. Физиология растений. Учебник. –

СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2004. – 336 с.

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО

Л.В. Мельник, Э.М. Вашкеба, П.Г. Лихацкий, Л.С. Фира, И.Г. Пересадько

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: приведены результаты изучения надземной части хрена обыкновенного. Исследовано химический состав листьев хрена. Установлено высокое содержание аскорбиновой кислоты и флавоноидов в данном сырье, которое делает этот объект перспективным для создания антиоксидантных средств на его основе.

Ключевые слова: хрен обыкновенный, флавоноиды, каротиноиды, аскорбиновая кислота.

STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF ABOVE-GROUND PART OF HORSE-RADISH

L.V. Melnyk, E.M. Vashkeba, P.H. Lyhatsky, L.S. Fira, I.H. Peresadko

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the results of study of above-ground part of horse-radish are adduced in the article. Chemical composition of leaves of horse-radish is investigated. High maintenance of ascorbic acid and flavonoids is set in this raw material which makes this object perspective for creation of antioxidant facilities on its basis.

Key words: horse-radish, flavonoids, carotinoids, ascorbic acid.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С.М. Марчишин

УДК 582.975:547.965

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ ТА КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ЗАМІННИХ І НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ У ПІДЗЕМНИХ ОРГАНАХ ДЕЯКИХ ВИДІВ ВАЛЕРІАНИ СЕКЦІЙ VALERIANA TA TUBEROSAE

© П.Ю. Шкроботько, В.С. Доля, М.С. Фурса

Запорізький державний медичний університет

Ярославська державна медична академія

Резюме: проведено дослідження амінокислот у підземних органах *Valeriana officinalis* L.s.str., *Valeriana collina* Wallr., *Valeriana tuberosa* L. За допомогою амінокислотного аналізатора Hitachi ідентифіковано 21 амінокислоту. Найбільше амінокислот виявлено у бульбах *Valeriana tuberosa* L.

Ключові слова: амінокислоти, амінокислотний аналізатор.

Вступ. Хімічні дослідження сполук вторинного обміну валеріани лікарської (*Valeriana*

officinalis L.s.l.) проводяться протягом тривалого часу, що зумовлено її різноманітним викори-

станням у медицині [6,7]. Проте ефективність сировини і препаратів валеріани із різних місць заготівлі не відзначається сталістю, що пояснюється, перш за все, тим, що вона є надзвичайно складним видовим циклом, із якого останнім часом визнають самостійність 9 видів [1, 2]. Так, найпоширеніша в центральних і південних областях України, наприклад, на околицях м. Запоріжжя, валеріана пагорбова (*V. collina* Wallr.), а в північних регіонах європейської частини Росії – валеріана лікарська (*V. officinalis* L.s.str.) [3,4]. На околицях м. Запоріжжя на правому скелястому березі р. Дніпра весною буйно вегетує валеріана бульбиста (*V. tuberosa* L.). Згадані валеріани належать до різних секцій роду *Valeriana* L., зокрема валеріана пагорбова та лікарська – до секції *Valeriana*, а в. бульбиста – до секції *Tuberosae*. Вони чітко різняться за морфологічними ознаками. Так, валеріана бульбиста – рослина з кореневими бульбами, в. пагорбова – рослина кистекоренева зі столонами чи без них з товстими коренями, в. лікарська – рослина кистекоренева без столонів з тонкими коренями [2].

Дослідження сполук первинного обміну видів роду валеріана знаходиться на самому початку. Із них на першорядну увагу заслуговують амінокислоти, особливо незамінні (аргінін, валін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, триптофан, фенілаланін), швидкість синтезу яких відстає від витрат, а недостатність навіть однієї амінокислоти може призвести до порушень азотистого балансу [5].

Мета дослідження – порівняти якісний склад та кількісний вміст замінних і незамінних амінокислот у бульбах валеріани бульбистої та кореневищах з коренями валеріани пагорбової і валеріани лікарської.

Методи дослідження. Для дослідження ми заготовили підземні органи валеріани пагорбової, валеріани бульбистої, які зростають на околицях м. Запоріжжя, та валеріани лікарської, яка зустрічається на околицях м. Ярославля. Їх амінокислотний склад аналізували за допомогою амінокислотного аналізатора Hitachi моделі 835 на колонці 0,26×15 см. Калібрування приладу здійснювали з використанням стандартної суміші амінокислот, яка містила по 3 наномоля кожної кислоти. Розчин надходив у колонку з сульфированим сополімером стиролу з 8 % дивінілбензолу з постійною під час експерименту температурою – 53°C. Для елювання амінокислот використовували ступінчатий градієнт із 4-х буферних розчинів з різними значеннями рН (від 3,3 до 4,9). Послідовність елюції амінокислот залежала від їх заряду в кислому середовищі буфера, ступеня гідратації, молекулярної

маси та гідрофобності. Детекцію проводили після взаємодії елюату з нінгідриним реагентом фотометрично при довжині хвилі 570 нм для всіх амінокислот, за винятком проліну і оксипроліну, вміст яких визначали при 440 нм. Кількісну оцінку проводили автоматично з вимірюванням площі піків ідентифікованих амінокислот (рис. 1-3). Розрахунок кожної з них проводили в наномолях у аліквоті, безпосередньо використаною для аналізу (табл. 1), і в подальшому перераховували на кількість мг в 100 мг (табл. 2).

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень у підземних органах кожного з трьох аналізованих видів валеріани виявлено по 20 амінокислот, із них 9 замінні (аланін, гліцин, серин, тирозин, цистеїн, аспарагінова та глутамінова кислоти, оксипролін, пролін) і 12 незамінні (аргінін, валін, гістидин, ізолейцин, лейцин, метіонін, треонін, триптофан (тільки у валеріани бульбистої), фенілаланін, лізин, оксилізін, орнітин). Аргінін і гістидин відносять до умовнозамінних амінокислот. Дані про виявлені амінокислоти показано на рисунках 1-3 та наведено в таблицях 1, 2.

Слід відзначити, що набір амінокислот у досліджуваних зразках має деякі особливості. Так, лише у бульбах валеріани бульбистої виявлено триптофан, а у кореневищах з коренями валеріани пагорбової та валеріани лікарської – цистеїн (рис. 1-3, табл. 2). Крім того, кількісний вміст амінокислот у підземних органах досліджуваних видів різнити. Значною мірою він залежав від секції, до якої відносяться валеріани. Так, найвищий вміст замінних і незамінних моноамінокарбонових, моноамінодикарбонових і гетероциклічних амінокислот виявлено в бульбах валеріани бульбистої, діамінокарбонових кислот – у підземних органах валеріани лікарської. Найрізноманітнішим якісним складом серед досліджуваних амінокислот при превалюючому їх вмісті характеризуються моноамінокарбонові незамінні кислоти (табл. 2).

Деякі особливості в накопиченні амінокислот різної хімічної структури у трьох видів валеріани наводимо нижче. Із моноамінокарбонових замінних кислот у бульбах валеріани бульбистої містилось більше аланіну, серину, тирозину, у підземних органах валеріани лікарської – гліцину та цистеїну (табл. 2).

Моноамінодикарбонові: аспарагінова та глутамінова кислоти переважали як індивідуально, так і в сумі в бульбах валеріани бульбистої, потім у кореневищах з коренями валеріани пагорбової та валеріани лікарської. Та ж тенденція спостерігалась для гетероциклічних моноамінокарбонових незамінних амінокислот при їх більш вираженому накопиченні у бульбах валеріани бульбистої (табл. 2).

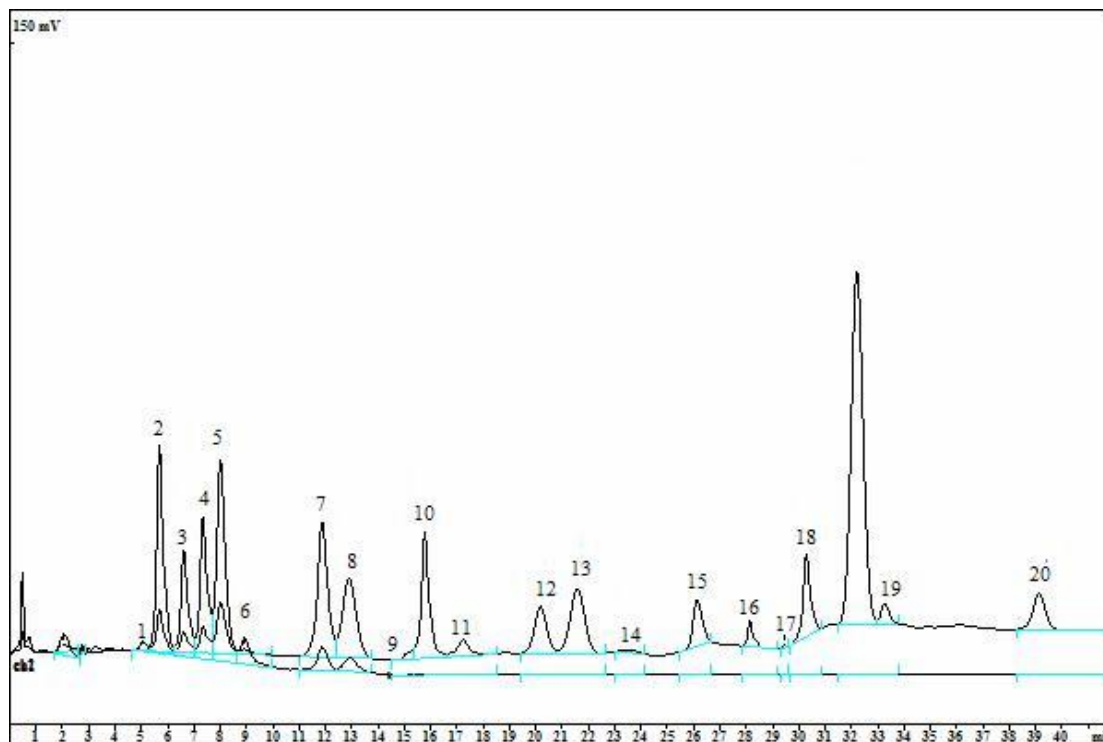


Рис. 1. Хроматограма амінокислот кореневищ з коренями валеріани пагорбової: 1 – оксипролін, 2 – аспарагінова кислота, 3 – треонін, 4 – серин, 5 – глутамінова кислота, 6 – пролін, 7 – гліцин, 8 – аланін, 9 – цистеїн, 10 – валін, 11 – метионін, 12 – ізолейцин, 13 – лейцин, 14 – тирозин, 15 – фенілаланін, 16 – оксилізін, 17 – орнітин, 18 – лізин, 19 – гістидин, 20 – аргінін.

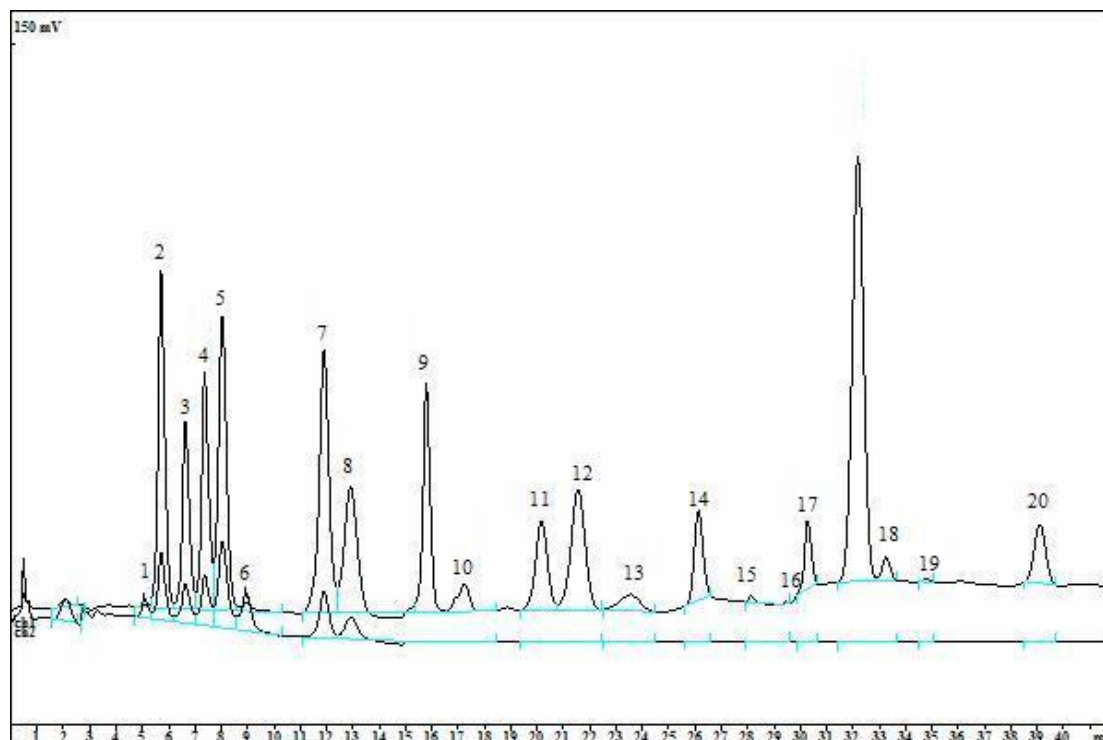


Рис. 2. Хроматограма амінокислот бульб валеріани бульбистої: 1 – оксипролін, 2 – аспарагінова кислота, 3 – треонін, 4 – серин, 5 – глутамінова кислота, 6 – пролін, 7 – гліцин, 8 – аланін, 9 – валін, 10 – метионін, 11 – ізолейцин, 12 – лейцин, 13 – тирозин, 14 – фенілаланін, 15 – оксилізін, 16 – орнітин, 17 – лізин, 18 – гістидин, 19 – триптофан, 20 – аргінін.

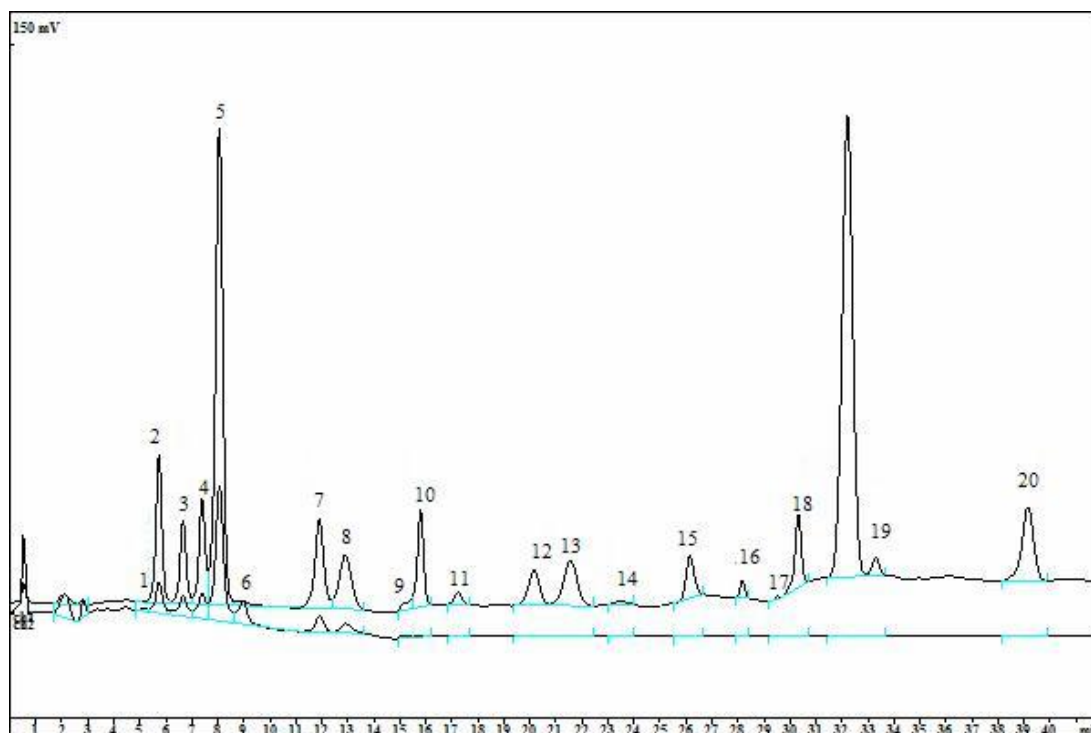


Рис. 3. Хроматограма амінокислот кореневищ з коренями валеріани лікарської: 1 – оксипролін, 2 – аспарагінова кислота, 3 – треонін, 4 – серин, 5 – глютамінова кислота, 6 – пролін, 7 – гліцин, 8 – аланін, 9 – цистеїн, 10 – валін, 11 – метионін, 12 – ізолейцин, 13 – лейцин, 14 – тирозин, 15 – фенілаланін, 16 – оксилізін, 17 – орнітин, 18 – лізин, 19 – гістидин, 20 – аргінін.

Таблиця 1. Якісний склад замісних і незамінних амінокислот у підземних органах деяких видів валеріани секцій Valeriana та Tuberosae

Замінні амінокислоти	У пробі, нмоль			Незамінні амінокислоти	У пробі, нмоль		
	1	2	3		1	2	3
Моноамінокарбонові кислоти				Моноамінокарбонові кислоти			
Аланін	1,28	1,77	0,80	Валін	1,07	1,71	0,66
Гліцин	1,48	2,72	0,87	Ізолейцин	0,63	1,16	0,44
Серин	1,05	1,79	0,73	Лейцин	1,04	1,91	0,71
Тирозин	0,05	0,37	0,05	Метионін	0,23	0,34	0,11
Цистеїн	0,07	-	0,09	Треонін	0,78	1,40	0,58
Сума	3,93	6,65	2,54	Фенілаланін	0,47	0,86	0,38
Моноамінодикарбонові кислоти				Сума	4,22	7,38	2,88
Аспарагінова	1,60	2,53	1,04	Діамінокарбонові кислоти			
Глутамінова	1,91	2,76	4,17	Аргінін	0,52	0,78	1,04
Сума	3,51	5,29	5,21	Оксилізін	0,14	0,03	0,09
Гетероциклічні кислоти				Лізин	0,62	0,46	0,49
Оксипролін	0,55	1,04	0,15	Сума	1,28	1,27	1,62
Пролін	1,59	2,22	1,09	Гетероциклічні кислоти			
Сума	2,14	3,29	1,24	Гістидин	0,19	0,20	0,14
Сума замісних амінокислот	9,58	15,20	9,00	Сума незамінних амінокислот	5,69	8,85	4,64
Загальна сума замісних і незамінних амінокислот					15,27	24,05	13,64

Примітка: 1 – кореневища з коренями валеріани пагорбової зібрані у стадії прикореневої розетки з висотою генеративного пагона до 10 см на околицях м. Запоріжжя в Канцеровській балці 25.04.07; 2 – бульби в. бульбистої – у стадії цвітіння на околицях м. Запоріжжя на правому березі р. Дніпра 25.04.07 та 3 – кореневища з коренями в. лікарської – у стадії прикореневої розетки з висотою генеративного пагона 10-20 см на околицях м. Ярославля на правому березі р. Волги 13.05.07.

Таблиця 2. Вміст замісних і незамінних амінокислот у підземних органах деяких видів валеріани секцій *Valeriana* та *Tuberosae*

Замінні амінокислоти	Вміст, мг/100 мг			Незамінні амінокислоти	Вміст, мг/100 мг		
	1	2	3		1	2	3
Моноамінокарбонові кислоти				Моноамінокарбонові кислоти			
Аланін	0,23	0,33	0,12	Валін	0,25	0,42	0,13
Гліцин	0,56	0,85	1,07	Ізолейцин	0,16	0,32	0,10
Серин	0,22	0,40	0,13	Лейцин	0,27	0,53	0,16
Тирозин	0,02	0,14	0,01	Метионін	0,07	0,11	0,03
Цистеїн	0,03	?	0,04	Треонін	0,19	0,35	0,12
Сума	1,06	1,72	1,37	Фенілаланін	0,16	0,30	0,11
Моноамінодикарбонові кислоти				Сума			
Аспарагінова	0,43	0,71	0,24	Діамінокарбонові кислоти			
Глутамінова	0,22	0,43	0,11	Аргінін	0,18	0,29	0,32
Сума	0,65	1,14	0,35	Орнітин	0,01	0,01	0,01
Гетероциклічні кислоти				Лізин			
Окспролін	0,15	0,29	0,03	Оксилізін	0,18	0,14	0,12
Пролін	0,36	0,54	0,22	Сума	0,42	0,45	0,47
Сума	0,51	0,83	0,25	Гетероциклічні кислоти			
Сума замісних амінокислот	2,22	3,69	1,97	Гістидин	0,06	0,07	0,04
				Триптофан	?	0,03	?
				Сума	0,06	0,10	0,04
				Сума незамінних амінокислот	1,57	2,58	1,16
Загальна сума замісних і незамінних амінокислот					3,80	6,27	3,13

Примітка: позначки ті ж, що й в таблиці 1.

У всіх досліджуваних зразках не лише серед замісних моноамінокарбонових кислот, а всіх аналізованих амінокислот превалюючим компонентом є гліцин; серед моноамінодикарбонових кислот – аспарагінова кислота, гетероциклічних – пролін, незамінних моноамінокарбонових – лейцин, діамінокарбонових – аргінін (рис. 1-3, табл. 2). В аспекті еволюційної біохімії заслуговують на увагу виявлені особливості у накопиченні амінокислот у підземних органах валеріан різних секцій. При цьому можливим показником для розпізнання та встановлення різниці між окремими таксонами може розглядатися вміст як загальної суми, так і окремих амінокислот.

Висновки. 1. Вивчено якісний склад та кіль-

кісний вміст 21 амінокислоти у підземних органах трьох видів валеріани (в. пагорбова, в. лікарська, секція *Valeriana* та в. бульбиста, секція *Tuberosae*).

2. Види з секції *Valeriana* ближчі між собою за набором і кількісним вмістом амінокислот порівняно з валеріаною бульбистою.

3. У видів валеріани секції *Valeriana* ідентифіковано 9 замісних і 11 незамінних амінокислот. У в. бульбистої із секції *Tuberosae* не виявлено цистеїн, проте виявлено триптофан.

4. Найбільше замісних і незамінних амінокислот встановлено у бульбах валеріани бульбистої, дещо менше цих кислот містилось у підземних органах в. пагорбової та в. лікарської.

Література

1. Ворошилов В.Н. Лекарственная валериана. – М.: АН СССР, 1959. – 160 с.
2. Горбунов Ю.Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств. – М.: Наука, 2002. – 207 с.
3. Грубов В.И. Род валериана (Маун) – *Valeriana* L. // Флора СССР. – М. – Л.: АН СССР, 1958. – Т. 23. – С. 584-640.
4. Катина З.Ф. Рід валеріани – *Valeriana* L. // Флора

- УРСР. – Київ: АН України, 1961. – Т. 10. – С. 313-330.
5. Меньшиков Ф.К. Диетотерапия. – М.: Медицина, 1972. – 269 с.
6. Фурса Н.С., Зотов А.А., Дмитрук С.Е. и др. Валериана в фитотерапии. – Томск: НТЛ, 1998. – 212 с.
7. Фурса Н.С., Григорьева Е.А., Корниевская В.Г. и др. Валерианотерапия нервно-психических болезней. – Запорожье: ИВЦ с/х, 2000. – 348 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЗАМЕНИМЫХ И НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНАХ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ВАЛЕРИАНЫ СЕКЦИЙ VALERIANA И TUBEROSAE

П.Ю. Шкроботько, В.С. Доля, Н.С. Фурса

Запорожский государственный медицинский университет

Ярославская государственная медицинская академия

Резюме: проведено исследование аминокислот в подземных органах *V. officinalis* L.s.str., *Valeriana collina* Wallr., *V. tuberosa* L. С помощью аминокислотного анализатора Hitachi в них идентифицирована 21 аминокислота. Больше всего аминокислот обнаружено в клубнях *Valeriana tuberosa* L.

Ключевые слова: аминокислоты, аминокислотный анализатор.

RESEARCH OF QUALITATIVE STRUCTURE AND QUANTITATIVE CONTENTS OF INTERCHANGEABLE AND IRREPLACEABLE AMINO ACIDS IN UNDERGROUND ORGANS OF SOME VALERIANA SPECIES OF SECTIONS VALERIANA AND TUBEROSAE

P.Yu. Schkrobotko, V.S. Dolya, M.S. Fursa

Zaporizhyan State Medical University

Yaroslavl State Medical Academy

Summary: the investigation of amino acids in underground organs of *V. officinalis* L.s.str., *Valeriana collina* Wallr., *V. tuberosa* L. was carried out. 21 amino acids were identified by means of aminoacidic analyzer Hitachi. The highest contents of amino acids was revealed in *V. tuberosa* L.

Key words: amino acids, aminoacidic analyzer.

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

УДК 615.32:577.118:54.02:582.948.2

ЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД СИРОВИНИ ТА СУБСТАНЦІЙ З ДЕЯКИХ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДИНИ ШОРСТКОЛИСТІ

©Т.М. Гонтова, О.П. Хворост

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: за допомогою емісійного спектрографічного методу проведено вивчення елементного складу коренів, трави та густих екстрактів живокосту лікарського, живокосту кавказького та синяку звичайного. В досліджених об'єктах встановлено наявність не менше 26 елементів та кількісний вміст 15 з них.

Ключові слова: елементи, трава, корені, густі екстракти, живокіст лікарський, живокіст шорсткий, синяк звичайний.

Вступ. Значна кількість наукових робіт присвячена вивченню елементного складу рослинної сировини, яка є й джерелом мінеральних сполук [2]. Елементи разом з іншими біологічно активними сполуками входять до складу

фітопрепаратів та посилюють їх фармакологічну активність. Визначення якісного складу та кількісного вмісту важких металів необхідно для визначення екологічної безпеки рослинної сировини [6].

Представники родини Шорстколисті (Boraginaceae L.) живокіст лікарський (Symphytum officinale L.), ж. шорсткий (S. asperum Lepech.) та синяк звичайний (Echium vulgare L.) – поширені рослини країн з помірним кліматом. Корені ж. лікарського є офіційною сировиною в Німеччині, Франції, Польщі, Чехії, Болгарії та Швейцарії. Корені цього виду є компонентом збору для виготовлення протипухлинної мікстури Г. Здренко. Живокіст лікарський та ж. шорсткий проявляють ранозаговальну, протизапальну, репаративну [3], протиревматичну [8], антимікробну та протигрибкову дії [7]. Синяк звичайний проявляє антигормональну, антибактеріальну та протигрибкову активність [5]. Відомостей про вивчення якісного складу та кількісного вмісту елементів в цих рослинах в доступній нам літературі не знайдено.

Метою нашої роботи було порівняльне вивчення елементного складу коренів, трави ж. лікарського, ж. шорсткого та с. звичайного, густих екстрактів з даних видів сировини.

Методи дослідження. Траву збирали в фазу масового цвітіння (червень), корені – восени (жовтень) 2006 року на території Харківської області. Сировину висушували до повітряно-сухого стану, густі екстракти отримували за загальновідомими методиками [4], як екстрагент використовували воду. Якісний склад та кількісний вміст мінералів в досліджуваних зразках визначали атомно-емісійним спектральним аналізом, заснованим на повному випаровуванні речовини в розряді дуги перемінного току (джерело збудження – ІВС-28) та реєстрації випромінювання спектрографом ДФС-8 [1].

Результати й обговорення. Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту елементів досліджуваних об'єктів наведені в таблиці 1. Згідно з даними таблиці в сировині та густих екстрактах досліджених видів макроелементи накопичуються в такій послідовності Si>K>Ca>Na>Mg>P (окрім трави ж. шорсткого, де магнію накопичується більше, ніж натрію, та

Таблиця 1. Елементний склад сировини та субстанцій з деяких представників родини Boraginaceae L.

№ за/п	Об'єкти дослідження	Вміст елементів, мг/100г *																
		Na	Mg	Al	Si	P	K	Ca	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn	Mo	Pb		
1	живокіст шорсткий	трава	570	860	430	2850	260	9120	2280	0,3	3	285	0,3	1	60	0,1	0,6	
2		густий екстракт з трави	640	350	100	930	100	464	870	0,1	0,6	1,2	0,4	0,6	0,05	0,06	0,1	
3			корені	670	330	110	940	170	2500	890	0,2	110	110	0,4	5,5	40	0,1	0,3
4			густий екстракт з коренів	290	150	2,5	380	80	1100	390	0,05	50	34	0,2	2,5	0,25	0,05	0,2
5				трава	1350	700	190	2100	190	5240	1860	0,5	230	50	0,7	0,6	4	0,2
6	живокіст лікарський	густий екстракт з трави	320	160	110	450	50	1590	410	0,2	27	10	0,2	0,2	0,3	0,03	0,05	
7		корені	480	250	80	700	110	1230	660	0,2	80	40	0,6	4	0,8	0,04	0,2	
8			густий екстракт з коренів	150	75	15	195	30	730	210	0,05	10	5	0,08	1	0,2	0,03	0,08
9			трава	2090	530	110	1600	160	5160	1780	0,2	1,2	18	0,4	0,5	3	0,2	0,09
10				густий екстракт з трави	1030	520	3	1550	120	5160	1630	0,3	0,9	17	0,3	0,45	1	0,2
11	синяк звичайний	корені	380	570	190	1550	170	2050	1890	2	2	150	0,6	0,5	190	0,09	0,4	
12		густий екстракт з коренів	1400	700	350	2100	230	6690	2330	1	2	230	0,7	1	50	0,2	0,7	
13			трава	2090	530	110	1600	160	5160	1780	0,2	1,2	18	0,4	0,5	3	0,2	0,09

Co<0,03; Cd<0,01; As<0,01; Hg<0,01; Bi<0,03; Sn<0,2; Ag<0,03; Ga<0,01; Sr< 0,01; V <0,01; Ti<0,01;

* – для трави та коренів в перерахунку на абсолютно суху сировину, для густих екстрактів в перерахунку на сухий залишок.

екстракту з трави ж. шорсткого, де кальцію і натрію міститься більше, ніж калію (див. табл.1).

У траві ж. шорсткого та ж. лікарського силіціуму накопичується більше, ніж в коренях цих рослин, а в обох видах сировини с. звичайного вміст цього елемента майже однаковий. З коренів ж. шорсткого в екстракт вилучається вдвічі менше силіціуму, з трави ж. шорсткого та коренів ж. лікарського – втричі, а з трави ж. лікарського майже в 5 разів. Екстракт коренів с. звичайного містить силіціуму 2100мг/100г, що вище від його вмісту в даній сировині в 1,4 раза. Калію й кальцію більше накопичується в траві ж. шорсткого та в траві ж. лікарського, ніж в підземних органах. Вміст цих елементів (порівняно з сировиною) нижчий вдвічі в екстрактах трави і коренів ж. шорсткого, та втричі – в екстракті трави ж. лікарського. Вміст кальцію в траві та екстракті с. звичайного майже однаковий (див. табл.). В екстракті коренів с. звичайного кальцію міститься в 1,5 раза більше, ніж в сировині. Значний вміст натрію визначено в траві ж. лікарського (1350мг/100г) і вилучається в густі екстракти трави та коренів с. звичайного (1030мг/100г та 1400мг/100г відповідно). Для сировини обох видів живокосту спостерігається така закономірність: магнію накопичується більше в траві, ніж підземних органах в 2,6-2,9 раза. В субстанції цієї сполуки вилучається менше. Так густі екстракти з ж. шорсткого містять магнію менше в 2,2-2,5 раза (порівняно з сировиною), а ж. лікарсь-

кого – менше в 3 рази в коренях та в 4 рази в траві. В траві, коренях та густому екстракті трави с. звичайного магнію міститься майже однаково (див. табл.). Вміст фосфору в траві ж. шорсткого та ж. лікарського незначно вищий, ніж в коренях цих видів, причому в екстракті трави і коренів ж. шорсткого його вилучається вдвічі, а ж. лікарського в 3,6 раза менше. В траві і коренях с. звичайного вміст фосфору досить близький і становить 160мг/100г і 170мг/100г відповідно. В екстракті трави цієї рослини міститься 120мг/100г фосфору, а коренів – 230мг/100г.

Такі мікроелементи, як ферум, манган, алюміній, накопичуються в досліджених зразках в значних кількостях. Вміст решти елементів нижчий (див. табл.). Вміст таких елементів, як плумбум, хром, нікель, молібден, мідь, станум, ванадій, стронцій, кадмій, кобальт, арсен, галій, аргентум, в досліджених зразках знаходиться в діапазоні концентрацій від 0,01мг/100г до 20мг/100г (див. табл.).

Висновки. 1. Вперше було досліджено елементний склад сировини та густих екстрактів ж. лікарського, ж. шорсткого та с. звичайного. Було встановлено наявність 26 елементів та кількісний вміст 15 з них.

2. У досліджених об'єктах було визначено високий вміст життєво важливих елементів: силіціуму, калію, кальцію, натрію, магнію та фосфору.

3. Отримані дані будуть використані в подальшій роботі.

Література

1. Зырин Н.Г. Спектральный анализ почв, растений и других биологических объектов. – М., 1977. – 333 с.
2. Кисличенко В.С. Лекарственные растения – источники минеральных веществ. // Провізор. – 1999. – № 20. – С. 45-48.
3. Окопник лекарственный. *Symphytum officinale* L. (Аналитический обзор) / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик, И.Р. Костюк и др. // Провізор. – 2004. – № 17. – С. 30-34.
4. Промислова технологія ліків: У II томах / В.І. Чуєшов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: Основа; Вид-во УкрФА, 1999. – Т. II. – 704 с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения,

- их химический состав, использование. Семейство Boraginaceae. – Л.: Наука, 1990. – С. 109 – 132.
6. Содержание тяжёлых металлов в некоторых видах лекарственных растений Алтайского края / И.В. Гравель, Г.П. Яковлев, Н.В. Петров и др. // Раст. ресурсы. – Вып. 1-2. – 1994. – С. 101-108.
7. Antifungal activity of aqueous extracts from the leaf of cowparsnip and comfrey / V.A. Karavaev, M.K. Solntsev, T.P. Iurina et al // Izv. Akad. Nauk Ser. Biol. – 2001. – № 4. – P. 435-441.
8. Kucera M., Kalal J., Polesna Z. Effects of *Symphytum* ointment on muscular symptoms and functional locomotor disturbances // Adv Ther. – 2000. – № 4. – P. 204-210.

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ СЫРЬЯ И СУБСТАНЦИЙ ИЗ НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА БУРАЧНИКОВЫЕ

Т.М. Гонтова, О.П. Хворост

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: при помощи эмиссионного спектрографического метода проведено изучение элементного состава корней, травы и густых экстрактов о. лекарственного, о. шерстистого, с. обыкновенного. В исследуемых объектах определено не менее 26 элементов и количественное содержание 15 элементов.

Ключевые слова: корни, трава, густые экстракты, окопник лекарственный, окопник шерстистый, синяк обыкновенный.

ELEMENT COMPOSITION OF RAW MATERIAL AND SUBSTANCES FROM SOME REPRESENTATIVES OF BORAGINACEAE FAMILY

T.M. Hontova, O.P. Khvorost

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: using the emission spectrographic method the study of element composition of roots, herb and thick extracts of *Symphytum officinale* L., *Symphytum caucasicum*, *Ehium vulgare* was conducted. Not less than 26 elements were determined in the investigated objects and quantitative content of 15 elements.

Key words: elements, herb, roots, thick extracts, *Symphytum officinale*, *Symphytum asperum*, *Ehium vulgare*.

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЖУВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

© Г.Д. Сліпченко, С.А. Малиновська, О.І. Прохватило, І.М. Грубник

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: на основі літературних джерел проведено пошук рослин з жовчогінною дією та обрано об'єктами досліджень сухі екстракти оману високого, деревію та кмину звичайного. Вивчено фізичні та фармако-технологічні властивості екстрактів та допоміжних речовин препарату. Експериментальним шляхом обрано раціональні допоміжні речовини для одержання жувальних таблеток методом прямого пресування.

Ключові слова: сухі екстракти, виробництво таблеток, пряме пресування.

Вступ. Лікарські рослини з давніх-давен викликають зацікавленість дослідників як носії біологічно активних речовин, які визначають їх цілющі властивості. Проблемою сучасної науки є створення нових препаратів рослинного походження, які мають меншу побічну дію порівняно з синтетичними препаратами.

При розробці лікарських препаратів велику увагу приділяють наявності та доступності лікарської рослинної сировини [2].

Розробка нових препаратів для лікування та профілактики жовчних хвороб є перспективною та актуальною. Предметом наших досліджень було обрано оман високий, деревій та кмину звичайний.

Оман високий росте майже на всій території України, на узліссях, лісових луках, берегах річок, також культивується. Його препарати збуджують апетит і поліпшують травлення, зменшують секреторну активність кишечника та регулюють його моторику, здійснюють стимулюючу дію на процес утворення жовчі, нормалізують обмін речовин в організмі [4].

Деревій звичайний росте на всій території України на луках, узліссях, галявинах, навколо доріг. Препарати на його основі посилюють секреторну активність шлунка, розширюють жовчні

протоки і збільшують жовчовиділення в дванадцятипалу кишку [4].

Кмин звичайний росте на всій території України на луках, узліссях, лісових галявинах, по балках та культивується. Його препарати виявляють протимікробну, спазмолітичну, відхаркувальну та жовчогінну дію [4].

Мета досліджень – розробка раціонального складу жувальних таблеток для лікування запальних захворювань жовчних шляхів.

Методи дослідження. Об'єкти досліджень – сухі екстракти оману високого, деревію та кмину звичайного. Обрали дози діючих речовин, використовуючи літературні дані та фармакологічні дослідження [1,3-5].

При виборі допоміжних речовин та технології виготовлення таблеток досліджено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарських субстанцій та допоміжних речовин [3].

Для визначення вологопоглинання отриманих таблеток використовували експрес-воломір ВТ-500 на основі торсійних ваг. Вимірювання проводили через годину та протягом доби.

Результати й обговорення. Результати вивчення основних фармакотехнологічних параметрів сухих екстрактів та їх суміші наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Фармако-технологічні властивості субстанцій та їх суміші

Найменування екстракту сухого	Зовнішній вигляд	Вологовміст %	Плинність, с/100г зразку	Насипний об'єм, г/мл	Пресувальність, Н
Корені оману високого	Порошок коричневого кольору	2,89±0,011	161±1,0	0,40±0,02	25±0,5
Трава деревію звичайного	Порошок жовтувато-бурого кольору	4,65±0,022	75,2±0,9	0,55±0,02	20±0,43
Кмин звичайний	Порошок сірувато-бурого кольору	4,25±0,017	75,2±0,85	0,52±0,02	10±0,2
Суміш діючих речовин	Порошок бурого кольору	5,5 ± 0,62	75,2 ± 0,02	0,56 ± 0,03	20 ± 0,7

Примітка: кількість вимірів n=5, P = 95 %.

Проведені дослідження свідчать, що екстракти та їх суміш мають незадовільні плинність та пресувальність і потребують введення речовин для покращення цих показників.

Допоміжні речовини та технологія отримання таблеток підбирались із урахуванням забезпечення оптимальних технологічних властивостей таблеткової маси для отримання якісних таблеток [8]. Для виготовлення таблеток методом прямого пресування до складу вводили спочатку такі допоміжні речовини, як крохмаль, цукор молочний та кремнію діоксид. Кількість кожного

компонента визначали експериментальним шляхом.

Отримані зразки таблеткової суміші мали незадовільні показники плинності (75с) та незадовільну стійкість таблеток до роздавлювання (30 Н), тому замість цукру молочного було введено фруктозу. Кількість фруктози підбирали експериментально та визначали плинність і пресувальність маси для таблетування. Отримані показники плинності наведено на рисунку 1.

Із рисунка 1 видно, що оптимальну плинність має таблеткова маса, яка містить у своєму складі

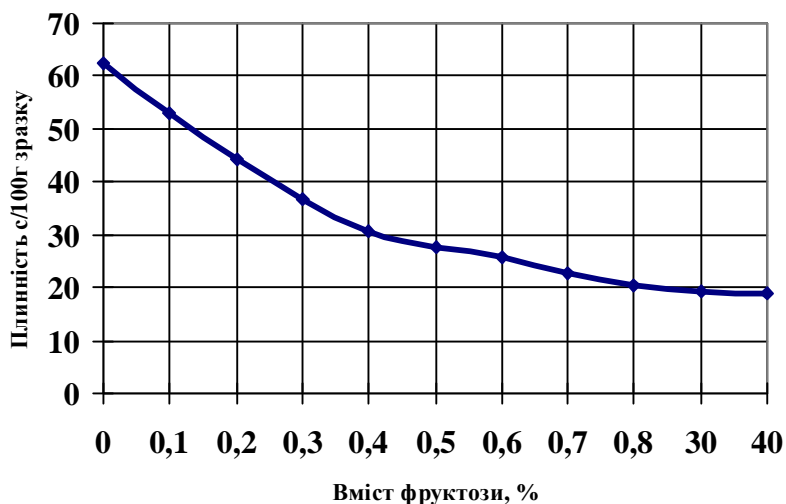


Рис. 1. Залежність плинності від вмісту фруктози у складі таблеткової маси.

близько 30% фруктози. Але обрані компоненти не дозволили отримати достатньо міцні таблетки, тому до складу таблеткової маси нами було введено мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), яка збільшує міцність таблеток, а також має незначну розпушувальну здатність за рахунок набухання [6, 7].

Оптимальну кількість МКЦ встановлювали, змінюючи її кількість в таблетці від 5 до 20 % у перерахунку на масу таблетки. Одержані таблет-

ки оцінювали за показниками: стійкість до роздавлювання та стираність. Результати досліджень наведені в таблиці 2.

З даних таблиці 2 видно, що оптимальною кількістю МКЦ в таблетці є 20% в перерахунку на одну таблетку, що забезпечує міцність таблеток до роздавлювання в межах 60 – 70 Н та відповідає вимогам ДФУ.

Жувальні таблетки не повинні мати високу міцність, що може спричинити цементацію в

Таблиця 2. Визначення стійкості до роздавлювання та стираності одержаних таблеток

Кількість МКЦ у таблетці, %	Показники якості отриманих таблеток		
	Стійкість до роздавлювання, Н	Стираність, %	Отримані результати
5,0	30±2,5	4,5±0,38	Таблетки недостатньо міцні, руйнуються краї
10,0	42±5,0	2,7±0,42	Таблетки недостатньо міцні, затирання бокової поверхні таблетки
15,0	45±5,0	1,8±0,35	Стійкість недостатня, затирання на боковій поверхні таблетки
20,0	65±5,0	0,25±0,12	Стійкість таблеток оптимальна, затирання бокової поверхні таблетки

Примітка: n=5, P=95%.

процесі зберігання, тому до складу були введені розпушуючі речовини. Доцільним є використання крохмалю кукурудзяного в комбінації із аеросилом. Кількість крохмалю та аеросилу

було встановлено експериментальним шляхом.

Слід зазначити, що препарати на основі рослинних екстрактів у більшості випадків гігрос-

копичні [1]. Нами було проведено вивчення вологопоглинання отриманих таблеток. Для цього отримані зразки таблеток поміщали в замкнутому просторі, де витримували їх при температурі 20°C та постійній вологості повітря 100, 75 та 45 %. Відносна вологість повітря створювалась, відповідно, водою та насиченим водним розчином натрію хлориду. Результати отриманих досліджень наведено на рисунку 2.

З даних рисунка 2 видно, що витримка препарату в умовах підвищеної вологості протягом де-

кількох діб не приводить до росту вологості досліджуваного препарату більш ніж на 2,5 % при 100 % відносній вологості повітря та 2,0 % при 75 % відносній вологості повітря. При 45 % вологовміст таблеток залишається практично незмінним.

Таким чином при розробці складу та технології таблеток для жування на основі рослинних екстрактів нами було експериментальним шляхом обрано такі допоміжні речовини, як фруктоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль кукурудзяний та аеросил.

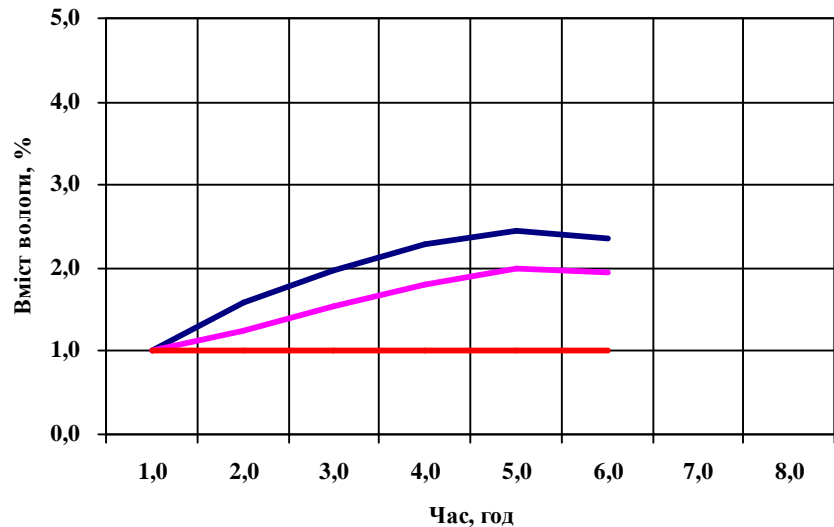


Рис. 2. Залежність вологопоглинання таблеток при відносній вологості повітря 45%, 75% та 100%.

Примітка: 1-45% , 2-75% , 3-100 %.

Проведені дослідження вологовмісту показали, що при наявності у складі таблетки близько 30% рослинних компонентів, таблетки не підлягають впливу вологості навколишнього середовища і отриманий препарат не вимагає нанесення захисного декоративного плівкового покриття.

Висновки. 1. За допомогою даних літератури було обрано композицію рослинних екстрактів з метою розробки складу жувальних таблеток для лікування та профілактики захворювань жовчних шляхів.

2. При розробці складу та технології жувальних таблеток вивчено фармакотехнологічні властивості рослинних субстанцій та допоміжних речовин.

3. Експериментальним шляхом обрано раціональні допоміжні речовини та встановлено їх кількість в перерахунку на одну таблетку.

4. Вивчено вологопоглинання отриманих таблеток та доведено недоцільність нанесення плівкового покриття.

Література

1. Альтан – новое отечественное эффективное средство ранозаживляющего, противовоспалительного антимикробного действия / А.Г. Сербин, Л.В. Яковлева, О.П. Хворост, Е.В. Гладух и др. // Провизор. – 1998. – №18. – С. 40-41.
2. Аржанов Н.П. Фальсификация лекарственных средств – истинная и мнимая. Подделка ex tempore – реликт кустарной эпохи // Провизор. – 2000. – № 16. – С. 11-14.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. – Харків: «Прапор», Видавництво НФАУ, 2000.

5. Формазюк В.И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений. Культурные и дикорастущие растения в практической медицине / Под ред. Н.П. Максютинной. – К.: Изд-во А.С.К., 2003. – 792 с.
6. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and new granulation methods. / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian et al. // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, N 6. – P. 795-799.
7. Effect of compression force, compression speed, and particle size on the compression properties of paracetamol / A.H. Garekani, L.J. Ford James, H.M. Rubinstein et al. // Drug. Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol. 27, № 9. – P. 935-942.

8. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comprissons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use /Goto Kenta, Sunada Hisakazu, Danjo Kazumi, Yon-zawa Yorinobu // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 57, N 11. – P. 869-878.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Г.Д. Слипченко, С.А. Малиновская, Е.И. Прохватило, И.М. Грубник

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: на основе литературных данных проведен поиск растений, проявляющих желчегонное действие, и в качестве объектов исследований выбраны сухие экстракты девясила высокого, тысячелистника и тмина обыкновенного. Изучены физические и фармакотехнологические свойства экстрактов и вспомогательных веществ препарата. Экспериментальным путем подобраны рациональные вспомогательные вещества для получения жевательных таблеток методом прямого прессования.

Ключевые слова: сухие экстракты, производство таблеток, прямое прессование.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATION OF CHEWING PILLS ON BASIS OF PLANT RAW MATERIAL

H.D. Slipchenko, S.A. Malynovska, O.I. Prokhvatylo, I.M. Hrubnyk

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: on the base of literary sources is organized searching the plants showing bilious action. The dry extracts of elecampane, yarrow and cumin were chosen as the objects of our researches. Physical and pharmaco-technological features of extracts and auxiliary substances of the preparation have been studied. By means of experimental way rational auxiliary material for reception of the chewing tablets, using method of the direct pressing was selected .

Key words: dry extracts, production of the tablets, direct pressing.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.А. Грошовим

УДК 54.02:661.122:579.873.13

ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБЛОНКОЮ ТА ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

© П.А. Гордієнко, В.І. Чуєшов, Р.О. Пашнєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: досліджено технологію нанесення кишковорозчинного покриття – сополімеру метакрилової кислоти типу С на таблетовані пробіотичні препарати. Оболонка, отримана з вказаного плівкоутворювача, захищає таблетки від дії кислого середовища шлунка, поглинання вологи і не чинить негативного впливу на життєздатність біфідо- та лактобактерій в препаратах.

Ключові слова: таблетовані пробіотичні препарати, нанесення кишковорозчинного покриття.

Вступ. Більшість зареєстрованих на ринку України фармакопейних пробіотичних препаратів і БАД до їжі, збагачених пробіотичними культурами, за винятком капсул біфіформу (Ferrosan, Данія) з кишковорозчинним покриттям, є нестійкими в кислому середовищі [6,10]. Внаслідок дії кислого середовища шлунка велика кількість живих мікробних культур, що містяться у препаратах, інактивується, не досягнувши кишечника, де вони в основному і чинять терапевтичну дію [1, 2].

Труднощі отримання лікарських форм з пробіотиками й їх зберігання пов'язані з їх високою гігроскопічністю, що є однією з перешкод створення стабільних препаратів [9,12].

Одним із способів підвищення стабільності є нанесення на поверхню лікарських форм покриттів, зокрема кишковорозчинних, що забезпечують захист від дії вологи (з можливістю їх тривалого зберігання), кислого середовища шлунка та здатність розчинятися у кишечнику [3, 11].

Останнім часом актуальним є нанесення кишковорозчинних покриттів з водних дисперсій полімерів, оскільки це забезпечує нормальні санітарно-гігієнічні умови праці і запобігає вогне- та вибухонебезпечній ситуації на виробництві в порівнянні з покриттями, які отримують із застосуванням органічних токсичних розчинників [3].

Одним з таких продуктів для отримання плівкового кишковорозчинного покриття є готова композиція швейцарської фірми Selectchemie AG під торговою назвою SeleCoat™.

Нами були отримані таблетовані препарати: комбінований пробіотик "Біфілак" (біомаса ліофілізованих *B.bifidum* 1 і *L.plantarum* у дозі $2,5 \cdot 10^7$ КУО кожного штаму) і на його основі, з додаванням пребіотиків інутану та лактулаксу, 3 комбінованих синбіотики: 1) "Біфілактан" (*B.bifidum* 1 і *L.plantarum* + інутан, що містить комплекс інулінів, клітковину, слиз, поліфеноли, гіркоти, вітаміни, мікро- і макроелементи), 2) "Біфілакс" (*B.bifidum* 1 і *L.plantarum* + лактулакс, що містить 95% лактулози) і 3) "Біфілак-форм" (*B.bifidum* 1 і *L.plantarum* + інутан + лактулакс).

У зв'язку з тим, що отримані препарати поглинали вологу, виникла необхідність в покритті їх кишковорозчинною оболонкою, яка б захищала пробіотики від вологи і руйнуючої дії кислого середовища шлункового соку.

Мета роботи – дослідження технології нанесення покриття на основі сополімеру метакрилової кислоти типу С на таблетовані препарати і вивчення їх кислотостійкості.

Методи дослідження. Як кишковорозчинне покриття для таблетованих препаратів використовували композицію SeleCoat™, плівко-

утворювачем у складі якої є сополімер метакрилової кислоти тип С- Kollocoat® MAE 100P [3,11].

До складу SeleCoat™ входять також діоксид титану і тальк. Тальк виконує функцію сепарації речовин, знижує клейкість лакової плівки, що сохне і сприяє утворенню гладкої поверхні. Діоксид титану додає покриттю рівномірний білий колір, робить лакову плівку непрозорою.

Покриття таблеток проводили в дражировальному котлі, наносячи водну суспензію плівкоутворювача SeleCoat™ через пневматичну форсунку із швидкістю розпилювання плівкоутворюючої суспензії 30-35 мл/хв, кут нахилу котла 45°, швидкість обертання котла 20-25 об/хв; з підігріванням та висушуванням таблеток повітрям при температурі (27±3)°С. Суспензію плівкоутворювача наносили на таблетки "Біфілак", "Біфілактан", "Біфілакс" масою 0,32 г до одержання таблеток з оболонкою масою 0,35 г, а на "Біфілак-форм" масою 0,40 г до одержання таблетки з оболонкою масою 0,43 г.

Кількість життєздатних біфідо- і лактобактерій (число колонієутворювальних одиниць – КУО) в таблетках з оболонкою визначали методом граничних розведень [6, 7]. Як еталон порівняння використовували ліофілізовані субстанції біфідумбактерину і лактобактерину.

Результати й обговорення. Життєздатність та збереження пробіотичних культур у ШКТ багато в чому залежить від лікарської форми препарату і особливо з кишковорозчинною оболонкою, яка здатна захистити його від дії низького рН шлунка [3, 13, 14].

Для оцінки плівкоутворювальних властивостей SeleCoat™ проведені дослідження на вологопоглинання, розпадання таблетованих препаратів та визначення кількості життєздатних біфідо- і лактобактерій у їх складі.

Поверхня таблеток, покритих SeleCoat™, була рівною і гладкою, не спостерігалось порушення цілісності покриття.

У ході проведених досліджень було показано, що отримані таблетки, покриті оболонкою, при зберіганні їх протягом 1 год при кімнатній температурі не змінювали масу, тоді як таблетки без покриття на 2,2 % поглинали вологу.

Отримані таблетки з кишковорозчинним покриттям на основі композиції SeleCoat™ задовільняють вимоги щодо розпадання. У 0,1М НСІ усі таблетовані препарати не розпадалися протягом 2 год, а у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 розпадалися менш ніж за 1год (табл. 1) [4].

Кількість життєздатних біфідо- і лактобактерій в таблетованих препаратах з кишковорозчинним покриттям зберігається на рівні контролю – ліофілізованих субстанцій біфідумбактерину і лактобактерину (термін спостереження 3 місяці при температурі зберігання таблеток (4±2)°С).

Таблица 1. Розпадання таблетованих пробіотиків, у хв

Препарати	У 0,1М НСІ	У фосфатному буферному розчині, рН 6,8
Біфілак	132±10	46±9
Біфілактан	133±11	45±9
Біфілакс	132±10	46±9
Біфілак-форм	129±8	43±8

Примітка: n=5.

На агарі після 8-годинної інкубації при температурі (+37±0,1)°C не спостерігали зростання сторонньої мікрофлори, а в мазках із препаратів були відсутні мікроорганізми, які відрізняються за морфологією від біфідо- і лактобактерій [8].

Таким чином, отримані нами таблетовані препарати з кишковорозчинним покриттям на основі композиції SeleCoat™ мають переваги порівняно з препаратами без покриття. Таблетки, будучи кислотостійкими, не будуть розчинятися у середовищі з соляною кислотою (у шлунку), а будуть добре розчинятися у середовищі кишечника, що забезпечить вивільнення біфідо- і лактобактерій з препаратів, практично без їх інактивації. Присутність лактулакса, що містить лактулозу як субстрат живлення, дозволить стимулювати зростання пробіотиків у кишечнику. Інутан як пребіотичне поживне середовище, що містить комплекс інулінів і клітковину, дозволить не тільки стимулювати зростання пробіотиків, але й колонізувати їх, завдяки слизу (чиннику адгезії). Вітаміни, що містяться в інутані, мікро- і макроелементи є необхідними компонентами для нормального розвитку організму і додатковим чинником, який забезпечує баланс нормальної мікрофлори кишеч-

ника. Перспективним у медичній практиці є синбіотик “Біфілак-форм”, який може проявляти біотерапевтичну активність більшою мірою, ніж “Біфілак”, “Біфілактан” і “Біфілакс”, завдяки позитивному впливу на біфідо- і лактобактерії поєднаної дії інутану і лактулаксу.

Проведені дослідження показали, що плівкоутворювальний матеріал – композиція SeleCoat™, може бути використаний для отримання кишковорозчинної оболонки, яка захищає таблетки від дії кислого середовища та поглинання вологи.

Висновки. 1. Запропоновано технологію нанесення кишковорозчинного покриття – сополімеру метакрилової кислоти (композиція SeleCoat™) на таблетовані пробіотичні препарати. Загальна маса покриття становить 7,0 та 8,6 % від маси ядер таблеток.

2. Оболонка, отримана з плівкоутворювача SeleCoat™, захищає таблетки від дії кислого середовища з рН=1,1 та поглинання вологи при відносній вологості повітря від 65 до 70 %.

3. Склад оболонки і процес покриття не чинять негативного впливу на життєздатність біфідо- та лактобактерій у таблетках.

Література

1. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Препараты пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 56-63.
2. Бондаренко В.М. Поликомпонентные пробиотики: механизм действия и терапевтический эффект при дисбиозах кишечника // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 46-54.
3. Гаврилов А.С., Гусельникова Е.В., Конева Л.А., Бахарев В.П., Петров А.Ю. Разработка метода получения и тестирования полимерных пленок с целью оптимизации пленочного покрытия таблеток // Хим. фарм. журнал. – 2003. – Т.30, – № 6. – С. 54-56.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. - 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Лекарственные препараты – пробиотики на Российском фармацевтическом рынке // Фармация. – 2000. – № 3. – С. 55-58.

6. Медицинская микробиология / Гл. ред. В.И. Покровский, О.К. Поздеев. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 1200 с.
7. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2001. – 768 с.
8. Пучнин В.С., Алюшин И.Т. Исследование влагозащитных свойств пленочного покрытия таблеток бифидумбактерина // Фармация. – 1986. – Т. 35. – № 5. – С. 29-30.
9. Смирнов В.В., Коваленко Н.К., Подгорский В.С., Сорокулова И.Б. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов // Микробиологический журнал. – 2002. – Т.64, № 4. – С.62-80.
10. Флисюк Е.Ф. Исследование процесса нанесения кишечнорастворимых покрытий на основе полиакрилатов на таблетки в псевдооживленном слое // Хим. фарм. журнал. – 2004. – Т.38, № 9. – С. 34-36.

11. Чугунова Н.Н., Сафин В.А., Попова Л.Л. и др. Исследование технологии покрытия таблеток коли- и лактобактерина // Фармация. – 1978. – Т.27, № 5. – С. 21-23.

12. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – V. 69. – N5. – P. 1052-1057.

13. Hunter J.O., Madden J.A. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics // Br. J. Nutr. – 2002. – V. 88(suppl.1). – P. 67-72.

14. Vijaya Kumar S.G., Singh S.K., Goyal P., Dilbaghi N., Mishra D.N. Beneficial effects of probiotics and prebiotics on human health // Pharmazie. – 2005. – V. 60, N 3. – P. 163-169.

ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.А. Гордиенко, В.И. Чуешов, Р.А. Пашнева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: исследована технология нанесения кишечнорастворимого покрытия – сополимера метакриловой кислоты типа С на таблетированные пробиотические препараты. Оболочка, полученная из указанного пленкообразователя, защищает таблетки от действия кислой среды желудка и не оказывает отрицательного влияния на жизнедеятельность бифидо- и лактобактерий в препаратах.

Ключевые слова: таблетированные пробиотические препараты, нанесение кишечнорастворимого покрытия.

INTESTINE-SOLUBLE COATING OF TABLETED PROBIOTIC PREPARATIONS AND THEIR RESEARCH

P.A. Hordiyenko, V.I. Chuyeshov, R.O. Pashnyeva

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: technology of intestine-soluble coating of tableted probiotic preparations with methacrylic acid copolymer (type C) has been studied. Coating obtained by means of the mentioned filming agent protects tablets from effects produced by gastric acid medium and does not affect viability of bifido- and lactobacteria contained in the preparations.

Key words: tableted probiotic preparations, intestine-soluble coating.

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

УДК 615.232:614.272

ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

© **О.Р. Левицька, Г.Д. Гасюк, І.В. Любимська**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено дослідження продуктової кон'юнктури ринку лікарських засобів для лікування хронічного обструктивного бронхіту на прикладі роздрібного сегмента фармацевтичного ринку міста Новий Розділ.

Ключові слова: хронічний обструктивний бронхіт, антихолінергічні засоби, агоністи β_2 -адренорецепторів, муколітичні засоби, ксантини.

Вступ. Здоров'я людини в сучасному світі розглядається як один із найважливіших чинників соціально-економічного розвитку країни. Сьогодні середньостатистичний споживач щодо власного здоров'я займає активну позицію. Цьому сприяє підвищення загальноосвітнього рівня населення, а також активне зростання ринку лікарських засобів [1].

Одним з основних завдань Державної програми забезпечення населення України лікарськими засобами на 2004-2010 рр., затвердженої Постановою КМУ від 25 липня 2003 р. № 1162, є забезпечення доступу населення до ефективних, безпечних і якісних лікарських засобів (ЛЗ), а, відтак, максимального задоволення потреб споживачів шляхом, зокрема, формування необхідного асортименту ЛЗ у мережі аптечних закладів. У зв'язку з цим зростає значення таких маркетингових досліджень, які дозволять аптечним закладам оптимізувати продуктивний асортимент та здійснювати адекватний вибір постачальника.

Методи дослідження. Комплексне систематичне вивчення ринку багатовекторне. Проведені в останні роки дослідження стосувались різних цільових сегментів ринку та окремих фармакотерапевтичних груп ЛЗ [1-5, 7-9, 11, 12]. Проте аналіз місцевого ринку ЛЗ для фармакотерапії хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) не проводився. Це й зумовило актуальність досліджень в цьому напрямку.

Мета роботи – аналіз продуктової кон'юнктури ринку ЛЗ для фармакотерапії хронічного обструктивного бронхіту (на прикладі роздрібного сегмента фармацевтичного ринку міста Новий Розділ).

Результати й обговорення. В останні десятиріччя у зв'язку з несприятливими екологіч-

ними факторами, розвитком хімічної промисловості збільшилася кількість захворювань органів дихання: захворюваність на хвороби органів дихання в Україні за останні роки коливалася в межах 20-22 тис. на 100 тис. населення. Спостерігається збільшення хронічної патології органів дихання [14], в структурі якої ХОБ становить 85% [13].

Аналіз стану захворюваності населення промислового району (на прикладі міста Новий Розділ та навколишніх населених пунктів) за 2004-2007 роки підтвердив загальнодержавну тенденцію: близько третини всіх захворювань в досліджуваному регіоні становлять хвороби органів дихання; серед хронічних захворювань максимальну питому вагу має ХОБ, який, за даними літератури, становить 50% серед причин інвалідності, викликані захворюваннями легень, створюючи, таким чином, не тільки медичну, а й глобальну соціальну та економічну проблему.

На сьогодні головним підходом до лікування ХОБ є постійна бронхолітична терапія з нарощуванням її інтенсивності у міру прогресування тяжкості захворювання. Основними групами лікарських засобів для базисної фармакотерапії ХОБ є: антихолінергічні засоби, агоністи β_2 -адренорецепторів та ксантини. Як допоміжні виступають муколітичні засоби [10].

У місті Новий Розділ функціонує 10 аптек різних форм власності, з них дві – державної та вісім – приватної форми власності.

Результати проведеного нами аналізу продуктового асортименту ЛЗ для фармакотерапії ХОБ за фармакотерапевтичними групами в десяти аптеках м. Новий Розділ станом на березень 2008 р. наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати аналізу продуктового асортименту аптек м. Новий Розділ

Групи лікарських засобів для лікування хронічного обструктивного бронхіту	Кількість позицій груп		Глибина продуктового асортименту, $A = \Phi / T \times 100\%$
	Теоретично, T*	Фактично, Φ	
Агоністи β_2 -адренорецепторів	29	17	58,62
Антихолінергічні засоби	4	-	-
Ксантини	12	10	83,33
Муколітичні засоби	36	31	86,11

Примітка:* – теоретичний арсенал груп лікарських засобів для лікування ХОБ встановлювали за Компендіумом 2007 [6].

Як видно з даних таблиці 1, найбільшою глибиною продуктового асортименту відзначаються муколітичні засоби (86,11%), а також ксантини (83,33%), меншою – агоністи β_2 -адренорецепторів (58,62%). У досліджуваних аптеках зовсім відсутня група антихолінергічних засобів.

Група агоністів β_2 -адренорецепторів представлена неселективними (орципреналін) та селек-

тивними засобами (сальбутамол, сальметерол, фенотерол, формотерол і комбіновані препарати). Більшість адренергічних ЛЗ призначена для інгаляційного використання.

ЛЗ неселективного агоніста β_2 -адренорецепторів *орципреналіну* Астмовент-МФ (аерозоль для інг. дозов. 750 мкг/доза, балон 15 мл, 300 доз) вітчизняної фірми "Мікрофарм" та Астмопент®

(аерозоль, 750 мкг/доза, фл. 20 мл, 400 доз) виробництва "GlaxoSmithKline" (Велика Британія) були наявні тільки в одній аптеці м. Новий Розділ – ДКП "Аптека №148".

Група ЛЗ *сальбутамолу*, який належить до селективних агоністів β_2 -адренорецепторів, є найчисленнішою серед них. Більшість цих ЛЗ імпортного виробництва. До них належать: Сальбутексал® (капсули з модиф. вивільн. 8 мг № 20 виробника "Hexal AG", Німеччина), Сальбутамол (аерозоль для інг. дозов. 100 мкг/доза, балон 200 доз, № 1, "GlaxoSmithKline Export", Велика Британія) та Сальбутамол (табл. 2 мг блістер, №15 та №30 Варшавського фармацевтичного заводу фірми "Polfa"); два ЛЗ торгової назви Вентолін: Вентолін™ не були (розчин для інг. небули 2,5 мл №10 та №40) і Вентолін™Евохалер™ (аерозоль для інг. 100 мкг/доза, балон 200 доз) фірми "GlaxoSmithKline", а також Вентилор (розчин для ін. 0,5 мг/мл амп. 1 мл, №10 виробництва "Exir Pharmaceutical", Іран) та Асталін (аерозоль для інг. дозов. 100 мкг/доза, контейнер алюмінієвий 200 доз із дозуючим клапаном фірми "Cipla", Індія), крім того, Саламол-еко (аерозоль для інг. 100 мкг /доза, балон 200 доз, "Norton Healthcare", Велика Британія) і Саламол-еко легке дихання (аерозоль для інг. 100 мкг/доза, балон 200 доз, №1 "Teva", Ізраїль). Вітчизняний виробник пропонує українському споживачеві ЛЗ Сальбутамол-МФ (аерозоль для інг. дозов. 100 мкг/доза, балон 12 мл, 200 доз, №1, фірма "Мікрофарм").

Проте із вказаної кількості ЛЗ сальбутамолу в аптеках м. Новий Розділ були наявні тільки 6 препаратів – три великобританської фірми "GlaxoSmithKline" (Вентолін™ небули, Вентолін™Евохалер™ та Сальбутамол), а також Саламол-еко ("Norton Healthcare"), Сальбутамол ("Polfa") і вітчизняний препарат Сальбутамол-МФ ("Мікрофарм"). Препарати фірми "GlaxoSmithKline" можна було придбати у трьох-шести аптеках міста, лікарські засоби іншого виробника з Великої Британії – фірми "Norton Healthcare" – у трьох аптеках, Сальбутамол фірми "Polfa" – у п'яти аптеках, а ЛЗ фірми "Мікрофарм" - у двох аптеках м. Новий Розділ.

Серед 4 зареєстрованих в Україні препаратів групи *сальметеролу* на місцевому фармацевтичному ринку був наявний лише один ЛЗ – Серевент™Евохалер™ (аерозоль для інг. дозов. 25мкг/доза, балон 120 доз, № 1) фірми "GlaxoSmithKline", який споживачі могли придбати лише у двох аптеках міста.

Щодо препаратів *фенотеролу*, то в Україні зареєстровано два ЛЗ із вказаної групи: вітчизняний Беровент-МФ (аерозоль 100 мкг/доза, балон 15 мл, 300 доз) фірми "Мікрофарм" та

німецький Беротек®Н (аерозоль дозов. 100 мкг/доза, балон 10 мл, 200 доз) фірми "Boehringer Ingelheim". Ці ЛЗ на момент дослідження були наявні у двох аптеках міста.

Єдиний зареєстрований в Україні ЛЗ іншого селективного агоніста β_2 -адренорецепторів *формотеролу* Зафірон (пор. для інг. в капсулах 12 мкг, № 60 фірми "Adamed", Польща) в аптеках міста Новий Розділ був відсутній взагалі.

Із усіх *комбінованих* препаратів фенотеролу, сальбутамолу, сальметеролу та формотеролу з іншими ЛЗ населенню міста в аналізованому періоді були доступні шість ліків. Це три ЛЗ, до складу яких входить сальбутамол, а саме: два індійських препарати – Дуолін (аерозоль для інг. дозов., контейнер 200 доз) виробник "Cipla" та Бронхофілін (табл. №40) фірми "Elegant India", а також Комбівент® (аерозоль дозов. 200 доз фл. 10 мл, №1) німецької фірми "Boehringer Ingelheim". Щодо решти комбінованих ЛЗ, присутніх на локальному фармацевтичному ринку м. Новий Розділ, то два з них містили сальметерол (препарати Серетид™Дискус™, порошок для інг. дискус 60 доз, №1 та Серетид™Евохалер™, аерозоль для інг. дозов., балон 120 доз, №1 фірми "GlaxoSmithKline", Велика Британія), а один – фенотерол (ЛЗ Беродуал®Н, аерозоль дозов., балон 10 мл, 200 доз, №1 німецької фірми "Boehringer Ingelheim"). Вказані комбіновані ЛЗ характеризувалися малою шириною каналу розподілу, оскільки їх пропонували одна-дві аптеки Нового Роздолу.

Група *ксантинів* представлена такими ЛЗ, як: похідні теофіліну, амінофіліну, доксофіліну та комбіновані препарати. Необхідно відмітити, що більшість ЛЗ із групи ксантинів – це препарати вітчизняного виробництва.

Згідно з даними Компендіуму 2007 року, в Україні зареєстровано сім торгових назв препаратів *теофіліну*. З цієї групи в аптеках м. Новий Розділ був наявний один ЛЗ іноземного виробництва – Теотард (капс. пролонг. дії по 0,2 г №40) словенської фірми "KRKA", а також 4 препарати національних виробників. Вітчизняні ліки репрезентували фармацевтична фірма "Дарниця" (препарати Неофілін, табл. пролонгованої дії по 0,3 г №50, та Еуфілін-Дарниця, р-н для ін. амп. 2,4% по 10 мл №10), Борщагівський ХФЗ (Теопек, табл. по 0,3 г №50) та ВАТ "Фармак" (Еуфілін-Н 200, р-н для ін. амп. 2% по 5 мл №10). Вказані лікарські засоби були представлені у двох-шести аптеках м. Новий Розділ.

Із препаратів *амінофіліну* вітчизняний ЛЗ Еуфілін (розчин для ін. 2,4% амп. 5 мл, №10) фірми "Здоров'я" на момент дослідження був наявний у 4-х аптеках. Єдиний зареєстрований в Україні препарат доксофіліну на локальному фармацевтичному ринку був відсутній.

Серед **комбінованих** ліків теофіліну в аптеках м. Новий Розділ були представлені два ЛЗ вказаної групи: один із них виробництва індійської фірми “Elegant India” (Т-Федрин, табл. №10), інший – Борщагівського ХФЗ (Теофедрин-нео, табл. №10). Вказані препарати споживачі могли придбати у двох аптеках м. Новий Розділ.

Група **муколітичних засобів** включає препарати ацетилцистеїну, бромгексину, карбоцистеїну, амброксолу та їх комбінації з іншими діючими речовинами. ЛЗ **ацетилцистеїну** в аптеках м. Новий Розділ були представлені 6-ма з 16-ти зареєстрованих препаратів: 5 ЛЗ німецького виробника “Hexal AG” (АЦЦ® – у вигляді порошку для пригот. р-ну для перор. заст. у пакетах і таблеток шипучих різного дозування) та препарат Флуімуцил, р-н д/ін. 10% амп 3 мл, №5, фірми “Zambon Group”, Італія. Щодо ширини каналу розподілу цих ЛЗ, то препарати АЦЦ® пропонували від 3 до 7 аптек міста, а Флуімуцил – тільки одна.

Роздрібний сегмент фармацевтичного ринку м. Новий Розділ в аналізованому періоді пропонував споживачам сім торгових назв **бромгексину** у вигляді таких лікарських форм – таблетки, драже, розчину для перорального застосування та сиропу, – більшість з яких вітчизняного виробництва. Так, ЛЗ Бронхогекс у вигляді двох форм випуску (сироп 2 мг/5 мл, та 8 мг/5 мл, фл. 100 мл) репрезентувала фірма “Вітаміни”, Бромгексин у вигляді таблеток по 8 мг – фармацевтичні фірми “Дарниця” і “Здоров’я”. Імпортні препарати бромгексину, а саме: табл. по 8 мг № 25, драже по 8 мг № 20 та розчин для перорального застосування по 4 мг/5 мл, фл. 100 мл – пропонував німецький виробник “Berlin-Chemie AG”. Ці препарати можна було придбати у 2-6 аптеках міста.

Група ЛЗ **карбоцистеїну** – малочисленна: в Україні зареєстровано тільки 2 препарати з цієї групи. При цьому споживачі Нового Роздолу тільки в одній міській аптеці могли придбати один ЛЗ – Флюдитек (сироп 2% фл 125 мл) виробницт-

ва “Lab. Innotech International”, Франція.

Група препаратів **амброксолу** є найчисленнішою серед муколітичних засобів, і, відповідно, досить повно представлена на локальному фармацевтичному ринку. Ширина каналу розподілу для них становила 2-6 аптек міста. Це таблетки по 30 мг (ЛЗ: Амброксол-Дарниця, Амброксолу гідрохлорид (Борщагівський ХФЗ), Амброгексал (“Hexal AG”, Німеччина), Амброксол (“Київмедпрепарат”), Лазолван® (“Boehringer Ingelheim”, Німеччина), Амбробене (“ratiopharm”, Німеччина), Медокс® (“Zentiva”, Словацька Республіка) та Амбросан® (“Pro. Med. CS Praha”, Чеська Республіка), крім того, таблетки пролонгованої дії по 75 мг (Амброксол-ретард, “Стиролбіофарм”, Україна) та капсули пролонгованої дії по 75 мг (Амбробене, “Ratiopharm”, Німеччина). Як бачимо, споживачі Нового Роздолу мали можливість обрати тільки тверді лікарські форми амброксолу, хоча в Україні цей ЛЗ зареєстрований також у вигляді сиропу, розчинів для інфузій, ін’єкцій, для перорального застосування та інгаляцій.

Висновки. 1. Здійснено моніторинг продуктового асортименту аптек міста Новий Розділ на прикладі лікарських засобів для лікування хронічного обструктивного бронхіту.

2. Виявлено, що частина ЛЗ для базисної та допоміжної фармакотерапії ХОБ є малодоступною (група агоністів β_2 -адренорецепторів, глибина продуктового асортименту якої складає 58,62%) або недоступною (антихолінергічні засоби) для споживачів м. Новий Розділ, незважаючи на те, що національний ринок пропонує досить їх широкий асортимент.

3. Свідченням низької доступності більшості ЛЗ для ФТ ХОБ на локальному фармацевтичному ринку є і те, що ширина каналу розподілу для них становила всього 2-4 аптеки з 10-ти функціонуючих.

4. Встановлено, що досить доступними є препарати з групи муколітичних засобів та ксантинів, глибина продуктового асортименту яких 86,11% та 83,33% відповідно.

Література

1. Гала Л.О., Волох Д.С., Бутко Л.А. Фармацевтичний ринок безрецептурних знеболювальних засобів в Україні // Фармац. журн. – 2005. – № 3. – С. 17-20.
2. Гербола Н.Л., Гром О.Л. Вивчення кон’юнктури вітчизняного ринку нестероїдних протизапальних та протиревматичних лікарських засобів // Фармац. журн. – 2005. – № 4. – С. 87-92.
3. Гром О.Л. Комплексне маркетингове вивчення ринку гастроентерологічних лікарських засобів // Фармац. журн. – 2005. – № 4. – С. 71-75.

4. Гудзенко О. П., Толочко В.М., Барнатович С.В. Аспекти фармацевтичного ринку антисептичних лікарських засобів вітчизняного виробництва // Фармац. журн. – 2005. – № 2. – С. 22-25.
5. Дмитрієвський Д.І., Юрченко Г.М. Використання методу експертних оцінок для аналізу асортименту лікарських засобів, які застосовуються для надання невідкладної лікарської допомоги при надзвичайних ситуаціях // Вісник фармації. – 2005. – № 1. – С. 54-56.

6. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.И. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морисон, 2007. – 2270 с.
7. Коритнюк Р.С. Анализ рынка инфузионных растворов в Украине // Фармац. журн. – 2007. – № 6. – С. 28-31.
8. Мнушко З.Н., Попова Ю.В. Заболеваемость гельминтозами и обеспеченность населения лекарственными средствами для их лечения // Провизор. – 2006. – № 3. – С. 3-6.
9. Немченко А.С., Жирова І.В. Маркетингове дослідження антидіабетичних лікарських засобів // Вісник фармації. – 2003. – № 1. – С. 59-61.
10. Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень: Наказ МОЗ України від 28.10.2003 року № 499. Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/>
11. Пушак К.І. Заліська О.М. Аналіз динаміки арсеналу гормональних контрацептивів та вивчення фармацевтичних аспектів контрацепції в Україні // Фармац. журн. – 2005. – № 5. – С. 22-25.
12. Сметаніна К.І. Аналіз стану фармацевтичного забезпечення аптек Львова та області антигомотоксичними лікарськими засобами // Фармац. журн. – 2005. – № 1. – С. 8-10.
13. Современные стандарты лечения в пульмонологии // Здоров'я України. – 2004. – № 92// <http://www.health-ua.com/articles/631.html>
14. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію // Український інститут громадського здоров'я МОЗ України. – 2005. – С. 44-46.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСТНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

О.Р. Левицкая, А.Д. Гасюк, И.В. Любимская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: исследована продуктовая конъюнктура рынка лекарственных средств для лечения хронического обструктивного бронхита на примере розничного сегмента фармацевтического рынка города Новый Роздол.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, антихолинэргические средства, агонисты β_2 -адренорецепторов, муколитические средства, ксантины.

INVESTIGATION OF LOCAL MARKET OF MEDICINES FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS TREATMENT

O.R. Levytska, H.D. Hasyuk, I.Y. Lubimska

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: novyj Rozdil retail market of medicines for chronic obstructive bronchitis treatment was under our research.

Key words: chronic obstructive bronchitis, anticholinergic medicines, agonists of β_2 -adrenoreceptors, mucolytic medicines, xanthines.

ВПЛИВ ВИДУ ОСНОВИ-НОСІЯ НА СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НАТРІЮ ГІПОХЛОРИТУ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

©Тліг Мабрук, В.В. Гладишев

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено дослідження впливу виду основи-носія на структурно-механічні властивості м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування з натрію гіпохлоритом. Виявлено, що вид основи-носія впливає на параметри «механічної стабільності» мазей із натрію гіпохлоритом. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальними реологічними властивостями володіє композиція з натрію гіпохлоритом на основі гліцерогелю карбополу.

Ключові слова: натрію гіпохлорит, основа-носіє, «механічна стабільність», оптимум консистенції.

Вступ. Питання профілактики й терапії мікробних інвазій шкірних покривів досить актуальні для сучасної дерматології, косметології й фармацевтичної технології. Це пов'язано з надзвичайним поширенням даних патологій, можливістю негативного їхнього результату при відсутності кваліфікованої допомоги, появою штамів мікроорганізмів, резистентних до відомих антимікробних засобів. Також підвищення інтересу до даного питання фахівці пов'язують із різким збільшенням в останні роки застосування в побуті численних миючих, чистячих засобів, що містять поверхнево активні речовини. Сприяє розширенню спектра й кількості піодермій порушення обміну речовин, гіповітаміноз, імунодефіцитні стани пацієнтів [2, 5, 9].

Вітчизняний арсенал засобів лікування й профілактики мікробних уражень шкірних покривів досить невеликий і, до того ж, його істотну частину становлять препарати, що містять антибіотики. Вони, як правило, мають вузький спектр дії й їхнє регулярне застосування може викликати появу резистентних штамів патогенних мікроорганізмів.

Розчини натрію гіпохлориту є ефективним антисептичним засобом, дія якого зумовлена прямою дією активного кисню й хлору на патогенні мікроорганізми. Розчин натрію гіпохлориту у вказаній концентрації проявляє антисептичну активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, у т.ч. серації, синьогнійної та кишкової паличок, більшості патогенних грибів, вірусів [8].

Розробка на основі натрію гіпохлориту м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування представляє науковий і практичний інтерес, дозволить розширити номенклатуру вітчизняних ефективних засобів терапії й

профілактики мікробних уражень шкірних покривів для практичної дерматології.

Метою досліджень є проведення досліджень із обґрунтування оптимальної основи-носія для м'якої лікарської форми натрію гіпохлориту для зовнішнього застосування.

Методи досліджень. Як носії для розроблювального зовнішнього препарату натрію гіпохлориту вивчені основи-носії, широко застосовувані у виробництві м'яких лікарських форм, які забезпечують легке змивання після аплікацій, не викликають алергійних і сенсibiliзувальних проявів після нанесення й описані в літературі [3, 10]. Для досліджень використовували розчин гіпохлориту (воду жавелеву), отриманий шляхом електролізу розчину натрію хлориду, призначений для використання як активний компонент з антимікробною дією у виробництві парфумерно-косметичної продукції, товарів побутової хімії й відповідно до вимог ТУ У 24.1-02010741-041-2004. Концентрація натрію гіпохлориту у всіх композиціях становила 0,06% [4]. Склад композицій представлений у таблиці 1.

Для всіх зразків виготовлених композицій встановлювали «механічну стабільність» як об'єктивний кількісний показник реологічної оцінки. «Механічну стабільність» як параметр оптимізації досліджень обрано у зв'язку з тим, що структурно-механічні властивості м'яких лікарських форм є одними з найважливіших для забезпечення високих споживчих характеристик препаратів, безпосередньо впливаючи як на їхню зручність нанесення, так і на вивільнення діючих речовин з основ-носіїв [7, 11]. Реологічну оцінку досліджуваних систем проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» із циліндричним вимірювальним пристроєм.

Таблиця 1. Склад мазевих композицій із натрію гіпохлоритом

Компоненти	Мазеві композиції (№№)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вода жавелева	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Натрій-КМЦ	2									
Гліцерин	10	7,5				15		15	5	5
Твін 80	1			2,5	2	2				
Метилцелюлоза		5								
Пропіленгліколь		7,5	10	10						
Поліетиленоксид 400				15						
Поліетиленоксид 1500			60	10						
Проксанол 268				25						
Олія соняшникова					15			15	15	
Моногліцериди дистильовані					4	8		5		
Емульгатор № 1					7,5			5		
Масло вазелінове						20				
Віск емульсійний						6				
Вазелін							10			
Ланолін							50			
Парафін							10			
Віск бджолиний								3		
Моностеарат гліцерину									5	
Олеат-ПЕГ-400									5	
Стеарат- ПЕГ-400									5	
Естер II									3	
Карбопол 940										0,75
Р-н натрію гідроксиду										40
Вода очищена до	100	100		100	100	100		100	100	100

Результати й обговорення. Дисперсійний аналіз результатів [6] показав значущий вплив виду основи-носія на “механічну стабільність” композицій із натрію гіпохлоритом (табл. 2).

Таблиця 2. Дисперсійний аналіз експериментальних даних із визначення “механічної стабільності” мазевих композицій із натрію гіпохлоритом

Джерело мінливості	Число ступенів волі	Сума квадратів	Середній квадрат	F експер.	F табл.
Вид основи	9	56,06	6,23	12460	2,75
Помилка	20	0,01	0,0005	-	-
Загальна сума	29	56,07	-	-	-

Проведено перевірку розходження середніх значень результатів «механічної стабільності» за допомогою множинного рангового критерію Дункана. При цьому встановлено, що за впливом мазевих основ на «механічну стабільність» композицій із натрію гіпохлоритом їх можна розташувати в такий ряд переваги (номери відповідають складам композицій, наведеним у таблиці 1)

$$7 > 8 > 6 > 9 > 5 > 1 > 2 > 10(4) > 3$$

Аналіз реограм композицій № 3, 4 і 10 показав, що тільки система №10 на основі карбополу повністю перебуває в ділянці реологічного оптимуму консистенції [1]. Система № 4 на основі проксанолу 268 проходить через нього лише частково, а система на основі поліетиленоксидів (№ 3) лежить повністю поза ним.

З огляду на вищевикладене, для подальших досліджень м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування з натрію гіпохлоритом нами відібрано гліцерогель на основі карбополу.

Висновки. 1. Проведено дослідження впливу виду основи-носія на структурно-механічні властивості м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування з натрію гіпохлоритом.

2. Виявлено, що вид основи-носія впливає на параметри «механічної стабільності» мазей із натрію гіпохлоритом.

3. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальні реологічні властивості має композиція з натрію гіпохлоритом на основі гліцерогелю карбополу.

Література

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 "Технология лекарств и организация фармацевтического дела" – Харьков, 1982. – 23 с.
2. Вилламо Х. Косметическая химия: Пер. с финск. – М.: Мир, 1990. – 274 с.
3. Герд Кутц Косметические кремы и эмульсии: состав, получение, методы испытаний: Пер. с немец. А.С. Филипова / Под ред. М.Ю. Плетнева, Герд Кутц. – М.: ООО "Фирма Клавель", 2004. – 272 с.
4. Гипохлорит натрия: широкие возможности в стоматологии / Г.И. Рачитский, В.П. Чуев, Р.Х. Камалов и др. // Стоматология. – 2001. – № 6. – С. 33-38.
5. Глухенький Б.Т. Гнойничковые болезни кожи – К.: Здоровье, 1993. – 126 с.
6. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. Планы дисперсионного анализа / Т.А. Грошовый, Е.В. Маркова, В.А. Головкин – Киев:Вища школа, 1992. – 187 с.
7. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии мягких лекарственных форм для терапии дерматомикозов / А.Д. Дюдюн, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2002. – № 1–2(5). – С. 13-16.
8. Виготовлення та контроль якості інфузійного розчину натрію гіпохлориту в умовах аптеки / Тліг Мабрук, В.О. Головкин, В.В. Гладышев, Г.З. Біленький // Інформ. лист МОЗ України. – 2006. – Вип. 8 із пробл. "Фармація". – №141 – 2006. – 4 с.
9. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – № 2. – С. 119-125.
10. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халева. – Харьков:Изд-во НфаУ:Золотые страницы, 2003. – 288 с.
11. Цагарейшвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм / Г.В. Цагарейшвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 261 с.

ВЛИЯНИЕ ВИДА ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ НА СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Тліг Мабрук, В.В. Гладышев

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведены исследования влияния вида основы-носителя на структурно-механические свойства мягких лекарственных форм для наружного применения с натрия гипохлоритом. Выявлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на параметры "механической стабильности" мазей с натрия гипохлоритом. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальными реологическими свойствами обладает композиция с натрия гипохлоритом на основе глицерогеля карбопола.

Ключевые слова: натрия гипохлорит, основа-носитель, "механическая стабильность", оптимум консистенции.

INFLUENCE OF THE KIND OF BASIS-CARRIER ON STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF THE SOFT MEDICINAL FORM OF SODIUM HYPOCHLORITE FOR EXTERNAL APPLICATION

Tlig Mabruk, V.V. Hladyshev

Zaporizhyan State Medical University

Summary: the research of influence of a kind of basis-carrier on structural and mechanical properties of soft medicinal forms for external application with sodium hypochlorite has been carried out. It has been revealed that the kind of a basis-carrier has significant influence on parameters of "mechanical stability" of ointments with sodium hypochlorite. Dispersion analysis of results of research has shown that optimum rheological features has the composition with sodium hypochlorite on the basis of glycerogel carbopol.

Key words: sodium hypochlorite, basis-carrier, "mechanical stability", optimum of consistence.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.С. Кисличенко
УДК 582.28

РОЗРОБКА БІОТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИРОЩУВАННЯ ГРИБІВ ШИЇТАКЕ

©¹Н.А. Бісько, ² П.Д. Пашнєв, ³В.П. Попович, ³Н.О. Федоритенко

¹Інститут ботаніки імені Н.Г. Холодного

²Національний фармацевтичний університет, Харків

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме: проведено дослідження визначення оптимальних умов для росту біомаси гриба Шиїтаке. В результаті розроблена біотехнологічна схема вирощування та визначені умови ліофільного сушіння біомаси гриба.

Ключові слова: гриб Шиїтаке, глибинне культивування, ліофільне сушіння.

Вступ. У багатьох країнах світу їстівні гриби використовуються не тільки як продукти харчування – джерела харчового білка, але і як цінна сировина для одержання речовин лікувально-профілактичної й лікарської дії.

Новим і досить перспективним напрямком у виробництві грибної біомаси є глибинне рідкофазне культивування міцелію вищих грибів на основі методів мікробіологічного синтезу [3, 4]. Використання харчової сировини, що мало утилізується, в складі рідких живильних середовищ і висока швидкість росту грибної біомаси поставили цей процес у ряд конкурентоспроможних технічних рішень промислового одержання протеїну.

Методи дослідження. Дослідження проводились на базі Інституту ботаніки імені Н.Г. Холодного НАН України (м. Київ). Мета роботи – отримати суху біомасу гриба Шиїтаке методом глибинного культивування. Вибір методу культивування базувався на тому, що швидкість росту міцелію гриба в декілька разів швидша, ніж при екстенсивному та інтенсивному способах культивування за однакових показників продуктивності. Глибинне культивування запобігає потраплянню сторонньої мікрофлори на стерильний субстрат.

Для того, щоб визначити на якому живильному середовищі найвищі показники продуктивності біомаси за певний період часу, ми висіяли на різних живильних середовищах однаковий штам гриба Шиїтаке 353. Тип посівного міцелію – рідкий інокулюм, що одержують у процесі глибинного культивування вищих їстівних базидіомицетів. У дослідах з вивчення росту гриба *Lentinus edodes* як живильні середовища використовували неохмільне пивне сусло, глюкозо-пептидне середовище, відвар крохмалю, відвар борошна в об'ємі 100 мл кожне.

Середовища розливали по 100 мл в колби, щільно закривали і простерилізували в автоклаві 30 хв при 0,7 атмосфери та 124° С.

Як посівний матеріал брали музейний штам 353 гриба Шиїтаке. Посів штаму проводили одночасно на всі середовища. Інкубацію культури здійснювали при температурі 27 °С. Облік робили на 3, 9, 15-ту добу. Спостереження за ростом колоній припинили після досягнення його максимального розміру. Максимальний ріст колоній спостерігали на 15 добу. Вивчення морфології міцелію проводили візуально на середовищах.

Результати й обговорення. Найбільш інтенсивний ріст біомаси спостерігався на середовищі пивне сусло неохмільне. Менш інтенсивний ріст спостерігали на глюкозо-пептидному середовищі, середовищі з відвару борошна, середовищі з відвару крохмалю.

Швидкість росту міцелію визначали за формулою:

$$PK=dhg/t,$$

де PK – коефіцієнт росту,

d – діаметр колонії (мм),

h – висота колонії (мм),

g – щільність колонії (бал),

t – вік колонії (доба).

Щільність колонії визначали візуально за трибальною шкалою (1 бал – рідка, 2 – середня, 3 – щільна).

Одержані результати наведені в таблиці 1.

Виходячи з одержаних результатів, як живильне середовище в подальших дослідженнях ми використовували середовище з найвищим коефіцієнтом росту – 90 – пивне сусло неохмільне в загальному об'ємі 2000 мл. Пивне сусло розливали по 100 мл в мікробіологічні матраци, щільно закривали і стерилізували. Стерилізацію проводили в автоклаві ГК-100 30 хв при 0,7 атмосфери та 124°С. Вплив рН на ріст міцелію на середовищі пивного сусла визначали потен-

Таблиця 1. Показники росту міцелію штаму 353 гриба Шіітаке на різних живильних середовищах

Живильні середовища	Показники росту міцелію				
	діаметр колонії (мм) d	висота колонії (мм) h	щільність колонії (бал) g	вік колонії (доба) t	коефіцієнт росту РК
Пивне сусло неохмільне	90	5	3	15	90
Відвар борошна	20	2	1	15	2,6
Глюкозо-пептидне середовище	30	2	1	15	4
Відвар крохмалю	15	2	1	15	2

ціометричним методом, коректуванням показника концентрації водневих іонів від 3 до 9. За допомогою рН-метра ("Ионметр универсальный" ЭВ – 74) визначили рН пивного сусла, який після стерилізації становив 5,1. Для перевірки чистоти та підготовки активного посівного матеріалу проводили розсівання міцелію на свіжий сусло-агар та вирощували міцелій 8 діб у термостаті при (27±1)°С.

Одним із факторів, що визначають високу врожайність міцелію при глибинному способі вирощування, так само, як і при екстенсивному, є якість і правильна доза внесення посівного міцелію. Кількість посівного матеріалу, необхідного для його швидкого росту й одержання гарного врожаю при глибинному способі культивування, становить 3-5% від маси субстрату. Зі збільшенням дози внесеного міцелію прискорюється вивільнення СО із субстрату й підвищується його температура. Зменшення кількості посівного матеріалу до 1-1,5% призводить до повільного освоєння поживного середовища грибом і підвищення небезпеки його заселення конкурентними мікроорганізмами.

Вирощену виробничу культуру Шіітаке подібнювали та поміщали в стерильний посуд гомогенізатора і гомогенізували 1,5 хв при 6000 об./хв. Гомогенізовану виробничу культуру переносили зі склянки гомогенізатора в колбу. З колби, за допомогою аптечної піпетки на 10 мл, переносили по 5 мл гомогенізату в мікробіологічні матраці (19 матраців) з пивним суслем неохмільним, в стерильних умовах, над спиртовою горілкою. Після цього всі матраці були щільно закриті і перенесені в термостатичне приміщення з постійною температурою 26 °С. Освітлюваність приміщення становила 200-300 люкс. Контроль проводився на 12-й, 21-й, 28-й день. На 12-й день спостерігалось збільшення біомаси на 30%. На 21-й день біомаса збільшувалась на 60%. На 28-й день біомаса збільшувалась на 100%.

На 28 день росту проводилось вилучення міцелію гриба Шіітаке з середовища. З 19 мат-

раців були придатні для подальшої роботи з міцелієм 12 матраців. Вилучення проводилось в асептичних умовах. Для цього з мікробіологічних матраців за допомогою попередньо оброблених гачка та ложки виймався міцелій і поміщався в заздалегідь підготовлену та зважену скляну банку. Культуральну рідину проціджували в іншу банку через медичну марлю. Залишки міцелію на марлі після проціджування поміщались в банку з вийнятим попередньо міцелієм. Після вилучення міцелію з усіх мікробіологічних матраців банка з міцелієм зважувалась на технічних вагах і розраховувалась маса міцелію гриба Шіітаке яка становила близько 109 г.

На основі результатів дослідження, що проведено в відділі мікології Інституту ботаніки імені Н.Г. Холодного НАН України, та випробувань на колекційному штамі вищого базидіального гриба *Lentinus edodes* розроблена біотехнологічна схема вирощування грибів Шіітаке (рис. 1)

Технологічний процес вирощування міцелію гриба Шіітаке складається з таких стадій:

- підготовка поживних середовищ та посуду;
- підготовка інокулюму:

- а) на скошеному агаризованому середовищі;
- б) на рідкому середовищі у колбах поверхневим методом:

в) гомогенізація частини виробничої культури для отримання інокулюму для наступних етапів вирощування глибинної культури;

– вирощування міцелію у мікробіологічних матрацах;

- вилучення міцелію гриба Шіітаке.

Сушіння міцелію гриба Шіітаке проводилось на базі лабораторії ПП "Букур" м. Київ (завод "Fresh Up"). Для сушіння біомаси гриба Шіітаке обрано метод ліофілізації, який дозволяє зберегти основні біологічні властивості сировини.

Для сушіння міцелію гриба Шіітаке використовувалась ліофільна сушарка моделі «ИНЕЙ – 6», яка призначена для сублімаційного сушіння в робочій камері продуктів, що містять воду і попередньо заморожені, з метою їх тривалого зберігання.

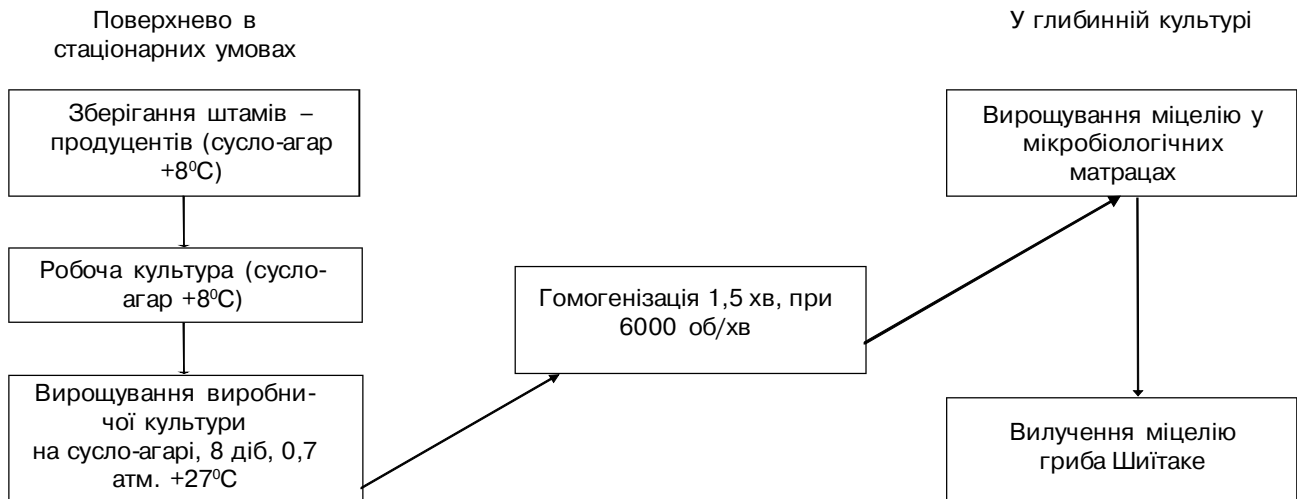


Рис. 1. Біотехнологічна схема вирощування біомаси гриба Шіітаке.

У піддон місткістю 300 мл поміщався попередньо заморожений міцелій гриба Шіітаке вагою 109 г. Піддон швидко поміщали в охолоджену камеру сублиматора, який загерметизовувався. Сушіння проводилось при температурі конденсатора 50°C. Тиск в системі становив 30 Па, ліофілізація тривала 1,5 год.

Отриманий ліофілізований порошок зважувався на терезах ВЛР 200. Маса отриманого ліофілізованого порошку становила 13,1г.

Висновок. Таким чином, глибинне культивування є новим біотехнологічним методом вирощування біомаси грибів у замкнутій системі на рідкому живильному середовищі. Цей спосіб інтенсивно розвивається в багатьох країнах як самостійна галузь біотехнологічної промисловості. Глибинне культивування спрямоване на одержання великої кількості грибної маси для отримання біологічно активних речовин.

Література

1. Ризман М. Биологически активные добавки. Неизвестное об известном. – Арт Бизнес Центр, 1998. – С. 129-136.
2. Leatham G. Cultivation of Shiitake, the Japanese forest mushroom, on logs. – USA: Forest Products Journal. – 1982. – V. 32, № 8. – P. 29-35.
3. Cotter V.T. et al. Shiitake farming in Virginia. – Blacksburg, VA: Virginia Tech. and Virginia State University,

- Virginia Cooperative Extension Service, 1987. – 438 p.
4. Boughman M. Financial analysis of Shiitake mushroom production. In Shiitake Mushrooms: Proceedings of a National Symposium and Trade Show. – St. Paul, MN: University of Minnesota, Educational Development System, 405 Coffey Hall, 1989. – P. 169-179.
5. Harris B. Growing Shiitake commercially. Madison, WI: Science Tech. Publishers 1986. p 134-136.

РАЗРАБОТКА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ВЫРАЩИВАНИЯ ГРИБОВ ШИИТАКЕ

¹Н.А. Бисько, ²П.Д. Пашнев, ³В.П. Попович, ³Н.А. Федоритенко

¹Институт ботаники имени Н.Г. Холодного

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме: проведены исследования по определению оптимальных условий для роста биомассы гриба Шіітаке. В результате разработана биотехнологическая схема выращивания и определены условия лиофильной сушки биомассы гриба.

Ключевые слова: гриб Шіітаке, биотехнологическая схема, лиофильная сушка биомассы гриба.

ELABORATION OF BIOTECHNOLOGICAL SCHEME OF SHIITAKE MUSHROOMS GROWING

¹N.A. Bisko, ²P.D. Pashnyev, ³V.P. Popovych, ³N.O. Fedorytenko

¹Institute of Botany by N.H. Kholodny

²National Pharmaceutical University, Kharkiv

³National Medical University by O.O. Bohomolets

Summary: researches of definition of optimum conditions for biomass growth of Shiitake mushroom was carried out. The biotechnological scheme of cultivation was developed and conditions for lyophilic drying of mushroom biomass were defined as a result.

Key words: shiitake mushroom, deep cultivation, lyophilic drying.

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

УДК 616.1/4:615.04

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ РАНЬОГО ДИТЯЧОГО ВІКУ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТРАВЛЕННЯ

©І.А. Зупанець, І.А. Отрішко, С.К. Шебеко, А.П. Свобода

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проблема корекції дисбіотичних порушень у пацієнтів раннього дитячого віку є досить важливою. У сучасних умовах розвитку медицини та фармації саме на фахівця-провізора покладається ряд найважливіших функцій, пов'язаних з питаннями виявлення "загрозливої" симптоматики, вибору препаратів для безрецептурного симптоматичного лікування та надання рекомендацій щодо раціонального застосування лікарських засобів. Обізнаність провізора у питаннях здійснення фармацевтичної опіки дітей перших років життя є запорукою більш обґрунтованого та обізнаного підходу до вирішення проблем раціоналізації лікарської терапії та підвищення її безпеки.

Ключові слова: фармацевтична опіка, дисбіотичні порушення, пробіотики, пребіотики.

У час високих комп'ютерних технологій, технічного прогресу та сумнівного екологічного стану неможливо стверджувати, що мікроекосистема організму людини не перебуває під загрозою. На жаль, ця теза стосується не тільки дорослого населення, але також і дітей, у тому числі й немовлят. Серед функціональних порушень травлення у дітей перших років життя вагому частку займають дисбіотичні явища в кишечнику [6, 13, 18].

Найбільш поширеною причиною дисбіотичних порушень є нераціональне застосування антибактеріальних препаратів і хіміотерапевтичних засобів [8, 15, 19, 22, 23, 25, 28].

Дисбактеріоз кишечника (ДК) ((МКХ-10: K63,8, 0) (в англомовній літературі прийнятий термін "синдром бактеріального розростання", bacterial

overgrowth) – порушення якісного та кількісного складу симбіотичної мікрофлори, пов'язані з порушенням захисних і компенсаторних пристосувань організму з відповідними клінічними проявами [1, 3, 4].

Розрізняють чотири ступені дисбактеріозу, кожен з яких характеризується різними клінічними проявами [11, 14].

Перший ступінь – латентна фаза, так званий компенсований дисбактеріоз, характеризується переважанням анаеробів над аеробами, при цьому рівень біфідо- і лактобактерій зберігається в межах норми. Розвивається в здорової дитини та проявляється тільки після впливу певних негативних факторів, зокрема порушення режиму або якості харчування. Дисфункція кишечнику відсутня. Клінічні прояви мінімальні.

Другий ступінь – пускова фаза. При аналізі калу на дисбактеріоз кишечника визначається стан, при якому кількість анаеробів дорівнює або перевищує кількість аеробів, при цьому рівень біфідо- і лактобактерій дуже низький. У деяких випадках виявляються гемолізуючі коки та палички. Клінічно ця фаза характеризується зниженням апетиту, повільним наростанням маси тіла, зміною характеру випорожнень.

Третій ступінь – фаза розгальмовування та агресії мікробних асоціацій. При аналізі калу на дисбактеріоз кишечника анаеробів менше, ніж аеробів. Порушуються процеси травлення та всмоктування в кишечнику, підсилюється газотворення та моторика кишечника. Загальний стан дитини порушений незначно, але при цьому з'являються часті відригування, маса тіла наростає повільно або не змінюється. Випорожнення пінисті і зеленуватого кольору, з домішками слизу. Другий і третій ступінь дисбактеріозу можна представити як субкомпенсований.

Четвертий ступінь – фаза асоційованого (декомпенсованого) дисбактеріозу. На цій стадії хвороби в аналізі калу на дисбактеріоз кишечника відсутні біфідо- і лактобактерії, відзначається значний ріст умовно-патогенних мікроорганізмів (стафілококів, протеїв, клостридій та ін.). Клінічно активно наростають диспептичні розлади, при яких у дитини спостерігається здуття живота, часті відригування, зниження апетиту, випорожнення мають різкий неприємний запах, рідкі, із зеленим відтінком.

Основними причинами виникнення дисбіозу кишечника в дитячому віці є несвоєчасний початок і неадекватне ведення лактації, ранній перехід і нераціональне штучне вигодовування, порушення режиму харчування, перенесені гострі кишкові інфекції та захворювання травної системи неінфекційного характеру, перенесені ГРВІ, невиконання гігієнічних заходів, нераціональне застосування лікарських препаратів, обтяжений алергоанамнез, зниження природної резистентності організму та ін. [5, 9, 10, 27].

Відповідно до патогенетичних аспектів дисбіотичних порушень, а також залежно від клінічних проявів захворювання, застосовують різні групи препаратів: ентеросорбенти, засоби для усунення метеоризму, проносні, вітаміни, імуностимулятори, ферментні препарати, спазмолітики, сульфаніламіді, регідранти, пробіотики, пребіотики та ін. [7, 14, 16].

Пробіотики – препарати, що складаються з живих чи вбитих мікроорганізмів або їхніх структурних компонентів, метаболітів, що проявляють лікувальний ефект через регуляцію нормальної індигенної мікрофлори кишечника. Бактерії, що оживають в кишечнику, продукують оцтову і молочну кислоти, створюючи кисле середовище, що пригнічує гнильні та газопродукуючі мікроорганізми (клостридії, протей, бактероїди та ін.) [7, 14, 19].

В основу класифікації пробіотиків, яка найчастіше використовується, покладений якісний склад препаратів (таблиця 1).

Таблиця 1. Класифікація пробіотиків

<i>Монокомпонентні</i>	
Біфидовмісні	Біфідумбактерин, біфідокапс
Лактовмісні	Лактобактерин, лактокапс, йогурт у капсулах, лацидофіл
Колібактерії	Колібактерин
<i>Спороутворюючі</i> (антагоністи, що самі елімінуються)	Ентерол, біоспорин
<i>Полікомпонентні</i>	Біфікол, лінекс, лактовіт форте
<i>Комбіновані (синбіотики)</i>	Біфідумбактерин форте, біфі-форм
<i>Рекомбінантні</i> (генно-інженерні)	Субалін

Терапевтичний ефект пробіотиків зумовлений наявністю бактерій, які продукують молочну кислоту та мають антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів і створюють сприятливі умови для формування нормального мікробіоценозу кишечника. Бактерії здійснюють ферментативне розщеплення білків, жирів і складних вуглеводів (у тому числі при дефіциті лактази у дітей) і сприяють процесам репарації слизової оболонки кишечника [14, 15, 21].

Механізм дії полікомпонентних пробіотиків обумовлений також додатковими компонентами, що входять до складу препарату. Наприклад, фолієва кислота (вітамін В₉), що входить до скла-

ду Лактовіту форте, необхідна для нормального лейко- і еритропоезу, синтезу нуклеїнових і амінокислот, пуринів і піримідинів; ціанокобаламін (вітамін В₁₂) активує обмін вуглеводів, білків і ліпідів, бере участь у синтезі нуклеїнових кислот; стимулює еритропоез, нормалізує функцію печінки та нервової системи. При одночасному застосуванні з фолієвою кислотою проявляє синергізм [7, 14].

Комплексні пробіотики (Біфі-форм, Біфідумбактерин форте) містять не тільки складові нормального мікробіоценозу кишечника, а також і середовище для гарантованого їх «приживлення» і розмноження в умовах *in vivo* [11, 16].

Пребіотики – речовини немікробного походження, які є середовищем харчування та розмноження нормальних симбіонтів кишечника [4, 14].

До числа пребіотиків відносять: препарати лактулози (лактувіт, нормазе, дуфалак, біофлоракс, лактулакс, мажилакс); препарати інших олігосахаридів (лактофільтрум); мікробні метаболіти (хілак і хілак форте).

Їхнє призначення виправдане тільки у випадках визначення у фекаліях нормального вмісту лактобацил. Взагалі пребіотики містять у своєму складі лактулозу, яка чинить проносний ефект, проте мікробний метаболіт Хілак і Хілак форте проявляють антидіарейні властивості та в основному їх призначають при ДК із переважною симптоматикою рідких випорожнень [24, 29].

Механізм дії всіх пребіотиків єдиний: не розщеплюючись у тонкій кишці ферментними системами макроорганізму, вони утилізуються мікрофлорою, переважно біфідо- і лактобактеріями, забезпечуючи їхнє зростання і активність. Крім того, у результаті бактеріального метаболізму лактози та олігосахаридів у товстій кишці забезпечується оптимальний вміст коротколанцюжних жирних кислот, необхідних для стабільного функціонування колоноцитів [26, 29].

Таким чином, для забезпечення нормального становлення кишкової мікрофлори вкрай бажане природне вигодовування, а при його неможливості рекомендується використання сумішей, які містять пребіотики.

При призначенні одночасно препаратів пробіотиків і пребіотиків говорять про симбіотичний полівалентний ефект такого сполучення.

Варто згадати, що виробники заявляють різну кількість мікроорганізмів в своїх препаратах: від десятків мільйонів (це 10^7) в одній капсулі Лінекс та Біфі-форм до мільярдів у капсулі Йогурт Розель та навіть сотень мільярдів у пакетику Симбітер (це 10^{11}).

Окрім проведення лікарської корекції важливим є дотримання принципів дієтичного харчування [12].

Тактика проведення лікувальних заходів, їхня тривалість, характер і особливості залежать від віку дитини, іноді навіть від її статі, клінічних проявів захворювання та базуються, у першу чергу, на бактеріологічному аналізі калу дітей [2, 20].

Так, при дефіциті лактобактерій у кишечнику дитини найбільш доцільне застосування пробіотиків з високим вмістом або перевагою в складі лактобактерій (лактобактерин, лактокапс, йогурт) [11, 14].

Якщо ж дисбіотичні явища характеризуються дефіцитом біфідокультур – застосовують препарати біфідобактерій (біфідумбактерин, біфідумбактерин форте, біфідокапс, біфікол та ін.) [11, 15].

Велику роль відіграє вид вигодовування дитини – якщо вона перебуває на грудному вигодовуванні та страждає від дисбіозу кишечника, то при діагностиці необхідно виключити лактазну недостатність, що має схожі із ДК симптоми, проте підходи до лікування принципово інші, у тому числі й відмова від грудного молока.

Якщо дитина перебуває на штучному вигодовуванні, то в схему лікування необхідно включити пребіотичні препарати (тому що до складу грудного молока входять компоненти-пребіотики, а це означає, що при умові грудного вигодовування можна обійтися тільки препаратами бактерійного складу).

При перевазі запорів в симптоматиці ДК у дитини найбільш доцільне застосування пребіотиків на основі лактулози, які мають проносний ефект. При перевазі діареї – пробіотиків з монокомпонентним складом (якщо точно відомо, дефіцит якої саме культури викликав ДК) або полікомпонентним (якщо діагностика ускладнена). Також ефективно при діареї застосування мікробного метаболіту Хілак і Хілак форте, що належить до групи пребіотиків [24, 29, 42].

У виборі препарату для корекції ДК у дитини перших років життя важливо враховувати: безпеку застосування препарату в даній категорії хворих; зручність прийому – вид лікарської форми (найбільш зручні сиропи, однак для пробіотиків такий вид ЛФ не забезпечує високу ефективність); при введенні в великих кількостях в організм препарат повинен мати мінімальну здатність до транслокації з просвіту травного тракту у внутрішнє середовище макроорганізму; при тривалому використанні не повинен викликати побічні ефекти; препарат повинен мати колонізаційний потенціал (бути стійкими до низьких значень рН, жовчних кислот, антимікробних субстанцій, які продукуються індигенною мікрофлорою; добре адгезуватися до епітелію відповідних слизових оболонок); препарат повинен зберігати адгезивні властивості в умовах організму людини; оптимальним є використання пробіотиків, що містять резистентні до дії антибактеріальних засобів штами; пробіотик повинен мати високу швидкість росту та розмноження в умовах, близьких до таких в кишковому тракті; до складу пробіотичного засобу повинні увійти штами, що доповнюють один одного та зумовлюють максимальну біологічну активність препарату, високу тривалість життя мікроорганізмів в умовах людського організму та їхню антагоністичну активність щодо патогенної мікрофлори [9, 13, 16].

На підставі роботи з літературними джерелами та власними експериментальними спостере-

женнями нами запропоновані нижченаведені рекомендації для лікарів дитячої практики із раціоналізації застосування пре- і пробіотиків:

1. Ефективність терапії дисбіозу зростає при з'ясуванні та усуненні причин захворювання.

2. Профілактичний прийом пробіотика повинен бути на 10 днів довшим, ніж антибактеріальна терапія.

3. Курс лікування дисбактеріозу кишечника становить не менше 14 днів.

4. При встановленні діагнозу ДК мамі необхідно продовжувати грудне вигодовування до відновлення нормальних показників мікрофлори.

5. Терапія пробіотиком монокомпонентного складу показана у випадку встановлення дефіциту певного виду бактерій (лакто-, біфідобактерій та ін.).

6. Емпіричну терапію необхідно починати з пробіотиків комплексного складу.

7. Монотерапія пребіотиком можлива лише у випадках визначення в калі нормального вмісту лактобацил.

8. Препарати лактулози протипоказані дітям з лактазною недостатністю.

9. При визначенні в калі дріжджоподібних грибів необхідно включати в курс протигрибкові препарати.

10. Призначають препарати після попереднього бактеріологічного аналізу калу.

11. Пробіотики проникають у грудне молоко, тому жінка, що лактує, може передавати дитині препарат і таким шляхом.

12. При переважній симптоматиці запорів дітям показаний на тлі пробіотика також пребіотик, що містить лактулозу.

13. У комплексному лікуванні дисбіозу повинні застосовуватися адаптогени, вітаміни, засоби, що стимулюють апетит, ентеросорбенти та ін.

14. Важливим напрямком немедикаментозного лікування є дієтичне харчування дитини та мами, якщо вона лактує; перебування на свіжому повітрі, лікувальна фізкультура, водні процедури, а найголовніше – терпіння та самоорганізованість мами дитини, що хворіє.

При проведенні бесіди з мамою дитини передусім необхідно виключити «загрозливі симптоми»: кал із прожилками крові; діарею, що супроводжується високою температурою тіла; діарею (випорожнення частіше 5 разів на день – для дітей старше 6 місяців), що виникла більше трьох днів назад і яку неможливо купірувати звичайними засобами (сметта, ентеросгель, ніфуроксазид та ін.); діарею, що супроводжується сильним блюванням; випорожнення у вигляді рисового відвару; сильний біль в животі; запор (відсутність випорожнень протягом одного дня

для дітей віком від 1 року та не більше 2-3 випорожнень для дітей молодше 1 року), що триває протягом трьох днів або супроводжується недостатнім спорожнюванням з болючими відчуттями по ходу кишечника; нещодавно перенесені гострі інфекції верхніх або нижніх дихальних шляхів, кишечника; важливо виключити явище лактазної недостатності у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, оскільки цей стан без необхідної корекції може призвести до ферментативного конфлікту і автоімунних процесів, які потім викликають патології, що важко піддаються фармакологічній корекції. Дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні та мають схожі з ДК симптоми, спочатку необхідно обстежити на активність ферменту лактатдегідрогенази.

Важливим є виділення основних напрямків здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів раннього дитячого віку:

1. Будь-яке терапевтичне втручання в організм немовляти повинне відбуватися після консультації з лікарем.

2. При відпуску антибактеріального засобу необхідно поцікавитися, кому призначений препарат і порекомендувати профілактичний прийом пробіотика.

3. Пробіотики, які приймають на тлі антибіотикотерапії повинні мати кислотостійку капсулу та містити резистентні штами (Біфі-форм, Лінекс, Симбітер).

4. Пробіотик потрібно приймати за 30 хв до їди або через 1 годину, і розмежувати із прийомом антибіотика в 2-3 години.

5. Курс лікування пробіотиком повинен становити 2-4 тижні.

6. Ефективність пробіотика, що містить лактобактерії, зростає при запиванні його молочними продуктами.

7. Не можна запивати гарячими напоями і напоями, які містять кофеїн та танін.

8. Якщо дитина не може проковтнути капсулу, її варто розчинити в теплій прокип'яченій воді.

9. Ефективність пробіотиків зростає при одночасному застосуванні із пребіотиками.

10. Зберігати пробіотики необхідно подалі від предметів, що випромінюють різні види енергії, уникати перепадів температурних режимів.

11. Якщо в схему лікування входять антациди або ентеросорбенти, то їх варто приймати ізольовано від інших засобів, у тому числі й пробіотиків.

12. Прийом пробіотиків показаний на тлі переважно діареї, а пребіотиків – запорів.

Засоби, що усувають метеоризм приймають між годуваннями, курс лікування – не більше 2 тижнів.

Література

1. Бережной В.В., Крамарев С.А., Шунько Е.Е. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции // *Здоровье женщины*. – 2004. – № 1 (17). – С. 134-139.
2. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // *Журнал микробиологии*. – 1999. – № 6. – С. 102-105.
3. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики // Приложение к журналу "Педиатрия". – 1999. – № 4. – 48 с.
4. Коршунов В.М., Иванова Н.П., Кафарская Л.И., Гладыко И.А., Ефимов Б.А., Смянов В.В. Нормальная микрофлора кишечника, дисбактериозы и их лечение: Методические разработки. – Москва, 1994. – 32 с.
5. Красноголовец В.Н. Дисбиоз кишечника. – Москва, 1989. – 104 с.
6. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. – Москва, 1991. – 164 с.
7. Лукьянова Е.М., Янковский Д.С., Дымент Г.С. и др. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии // *Современная педиатрия*. – 2005. – № 3 (8). – С. 230-240.
8. Майданник В.Г. Проблемы рациональной антибиотикотерапии в педиатрии // *Здоровье Украины*. – 2007. – № 10. – С. 5-7.
9. Маянский А.Н. Дисбактериозы: иллюзии и реальность // *Педиатрия*. – 2000. – № 4. – С.80-88.
10. Пайков В.Л. Современные представления о кишечном дисбактериозе. Сборник лекций и научных работ "Практические вопросы детской гастроэнтерологии Санкт-Петербурга". – Санкт-Петербург, 1999. – С. 133-138.
11. Парфенов А.И., Калоев Ю.К., Сафронова С.А., Федотова Н.Г. Дисбактериоз кишечника (в помощь практическому врачу) // *Український медичний часопис*. – 1998. – № 3. – С. 34-37.
12. Руководство по лечебному питанию / Под ред. С. Ладодо. – Москва: Медицина, 2000. – 194 с.
13. Тутченко Л.Л., Отт В.Д., Марушко Т.Л. та співавт. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації // *Журнал практичного лікаря*. – 2001. – № 5. – С. 23-26.
14. Урсова Н.И., Рымарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Савицкая К.И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей: Учебное пособие. – Москва: Моники, 2000. – 167 с.
15. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2004. – Том 49, №10. – С. 26-29.
16. Шостакович-Корецкая Л.П., Кривуша Е.Л., Черчинец А.В. Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата линекс // *Український медичний часопис*. – 1999. – № 2. – С. 26-29.
17. Щербakov П.Л., Кудрявцева Л.В., Зайцева С.В. и соавт. Микробиоценоз кишечника: его нарушения и коррекция с использованием бактисубтила // *Педиатрия*. – 1998. – № 5. – С. 34-39.
18. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Эра пробиотиков, дискуссии // *Коллега*. – 2005. – № 1-2. – С. 84.
19. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346 (5). – P. 334-339.
20. Corazz G.R., Sorge M., Stocchi A. et al. Non-absorbable antibiotics and small bowel bacterial overgrowth // *Ital. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 24, № 9. – P. 4-9.
21. Englund G., Nord C.E., Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* – 2001. – Vol. 47. – P. 43-50.
22. Fried M., Siegrist H., Frei R. et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole // *Gut*. – 1994. – Vol. 35, № 1 – P. 23-26.
23. Haboubi N.Y., Lee G.S., Montgomery R.D. Duodenal mucosal morphometry of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: response to antibiotic treatment // *Age-Aging*. – 1997. – Vol. 20, № 1. – P. 29-32.
24. Hrusovska F., Blanarikova Z., Ondrisova M. et al. Hylak Forte drops in the treatment of atopic eczema in children // *Cesk. Pediatr.* – 2000. – Vol. 48, № 2. – P. 94-96.
25. McFarland L.V. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea // *Ann. Med. Intern. (Paris)*. – 2003. – Vol. 149, № 5. – P. 261-266.
26. Saltzman J.R., Kowdley K.V., Pedrosa M.C. et al. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 106, № 3. – P. 615-623.
27. Saltzman J.R., Russell R.M. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth // *Compr. Ther.* – 1994. – Vol. 20, № 9. – P. 523-530.
28. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 101-114.
- Zboril V., Prokopova L., Geislerova V. et al. The effect of Hylak drops on symptomatology in persons with irritable bowel syndrome // *Vnitr. Lek.* – 2002. – Vol. 38, № 8. – P. 764-768.

Вступ. Кавун звичайний є цінним джерелом біологічно активних речовин – білків, вітамінів, пектинових речовин, фенольних сполук, – лікувальні властивості якого не використовують в повному обсязі [5-7]. Значною мірою це пов'язано з важкістю зберігання, руйнуванням біологічно активних речовин та мікробіологічним псуванням ягоди з часом, а також сезонністю проростання рослини. На кафедрі фармацевтичних дисциплін розроблена технологія отримання порошку кавуна звичайного методом сублимаційної сушки, яка дозволила зберегти темолабільні БАР, які містяться в свіжій ягоді [1].

Мета роботи – вивчення поляризаційної флуоресценції ліофілізованих порошків кавуна звичайного з метою використання отриманих даних для стандартизації отриманої фітосубстанції.

Через оптичну активність молекул з рідкокристалічними властивостями, яким притаманне повторне заломлення світлових променів, флуоресценція їх у поляризованому світлі достатньо повно відображає фізичні властивості ліофілізованих порошків кавуна на квантово-електронному рівні. Рідкі кристали – це речовини, які переходять, за певних умов, в рідкокристалічний стан, який є проміжним між кристалічним станом і рідиною. Рідкокристалічний стан часто називають також мезоморфним (мезофазою). Рідкокристалічні речовини являють собою довгі молекули з полярною групою на кінці, наприклад, -CN, -NO₂, -NH₂ і найчастіше включають фрагменти з одним чи кількома бензольними кільцями. Візуалізація процесу міграції електронів або енергії їх збудження у полі зору мікроскопа у вигляді різного за інтенсивністю та спектральним складом світіння забезпечує високий рівень точності та інформативності досліджень [2-4].

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були ліофілізовані порошки кавуна звичайного із різними структуроутворювачами – лактозою, сорбітом, натрію хлоридом і кислотою аскорбіною. Вивчення поляризаційної флуоресценції порошків кавуна звичайного проводили на поляризаційному мікроскопі (ЛЮММ 8-3М). Ліофілізовані порошки кавуна із різними структуроутворювачами наносили на скельце у вигляді моношару, спрямовували потік поляризованого світла і, обертаючи поляризатор на окулярі мікроскопа у перпендикулярній до оптичної осі площині, досягали оптимального рівня флуоресценції. Зміною площини поляризації та інтенсивності потоку світла встановлювався необхідний рівень поляризаційної флуоресценції мікрочастинок порошку біоорганічного об'єкта. Спектральний склад світіння реєстрували за допомогою фотометричної насадки ФМЕЛ-1[4].

Результати й обговорення. У результаті експерименту в усіх ліофілізованих порошках ка-

вуна звичайного виявлена наявність рідких кристалів, яка не залежить від природи структуроутворювачів, що наведено на фотографіях 1 та 2.

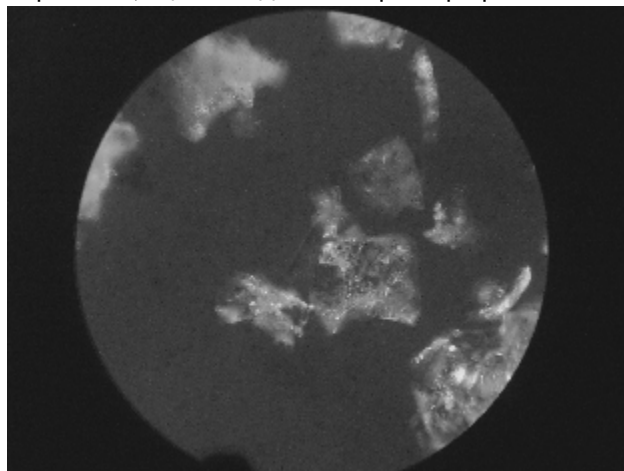


Фото 1А. Поляризаційна флуоресценція БАР ліофілізату кавуна звичайного (структуроутворювач – сорбіт).

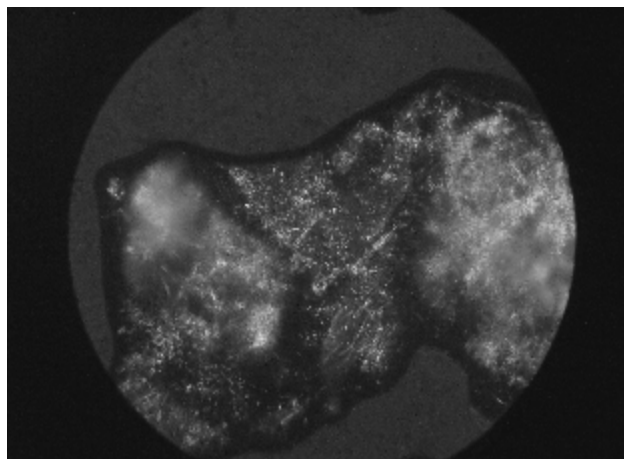


Фото 1Б. Поляризаційна флуоресценція БАР ліофілізату кавуна звичайного (структуроутворювач – сорбіт).

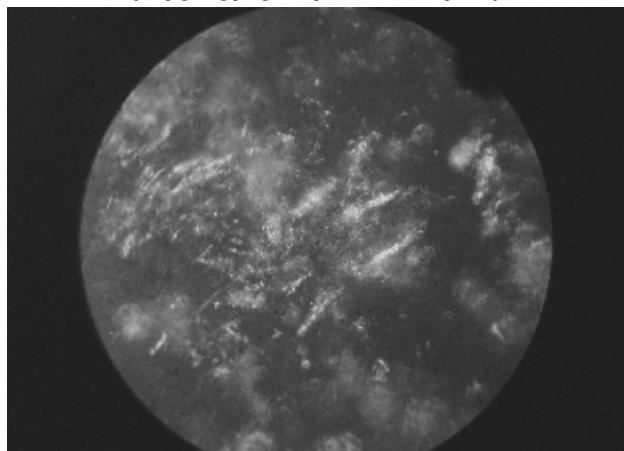


Фото 2. Поляризаційна флуоресценція БАР ліофілізату кавуна звичайного (структуроутворювач – лактоза).

Це свідчить про наявність біологічно активних речовин, яким притаманна флуоресценція такого типу. Зокрема було переглянуто зразки вітамінів групи В, наявність яких може зумовлювати флуоресценцію. Результати наведені на фотографіях 3 та 4.

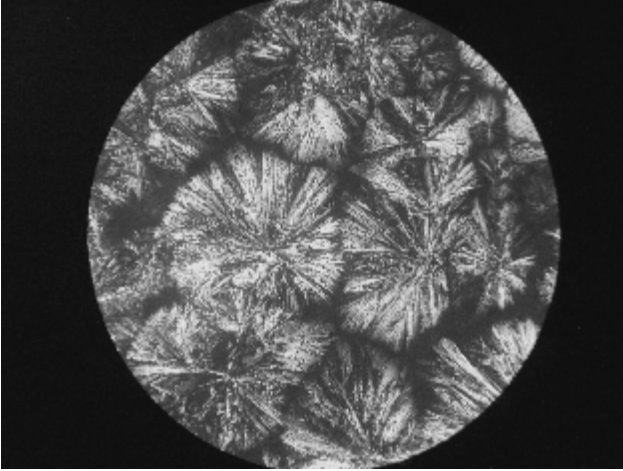


Фото 3. Поляризаційна флуоресценція висушеного розчину вітаміну В₁.

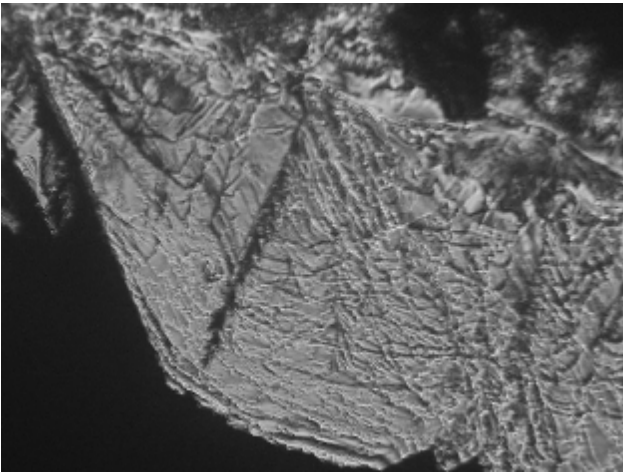


Фото 4. Поляризаційна флуоресценція висушеного розчину вітаміну В₆.

З-поміж інших, з БАР ліофілізату кавуна звичайного лише вищенаведені вітаміни дають флуоресценцію у плоскополяризованому світлі, що свідчить про саме їх флуоресцентну активність у зразках ліофілізованого порошку кавуна звичайного. Завдяки високоспецифічності утворених кристалів є можливість проведення

Література

1. Соколова Л.В., Вовчук О.О. Вивчення кристалографічних характеристик ліофілізованих порошків кавуна звичайного // Фармацевтичний часопис. – № 2. – 2007. – С. 61-64.
2. Жидкокристаллические полимеры / Под. ред. Н.А.

якісної ідентифікації за поляризаційною флуоресценцією.

Зміна форми рідких кристалів при висушуванні розчину у магнітному полі (фото 5, 6) дає змогу диференціювати у подальшому різні оптично активні речовини при поєднанні їх у одному досліджуваному зразку.

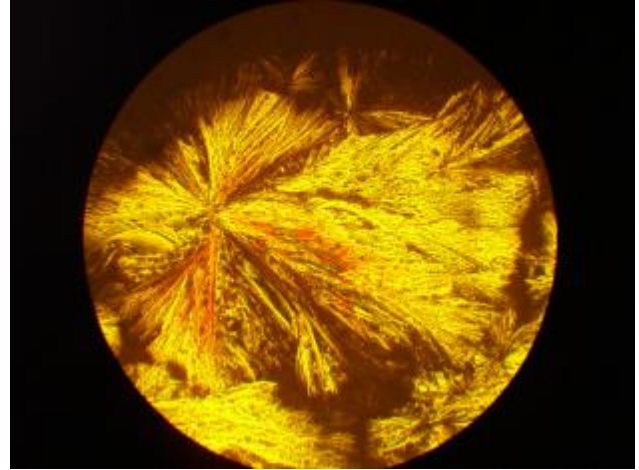


Фото 5. Висушений під дією магнітного поля розчин вітаміну В₁ у поляризаційному мікроскопі.

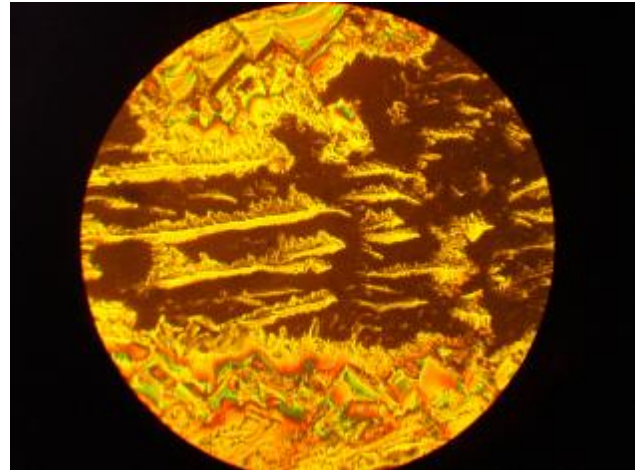


Фото 6. Висушений під дією магнітного поля розчин вітаміну В₆ у поляризаційному мікроскопі.

Висновок. Враховуючи вищенаведене, доцільність подальшого дослідження різними методами ліофілізованих порошків кавуна звичайного для створення на його основі стандартизованих лікарських засобів є незаперечною.

Платэ. – М: Химия, 1988. – 352 с.

3. Жидкие кристаллы вчера, сегодня и завтра // Бюллетень жидкокристаллического общества «Содружество». – 1998. – Вып. 7 – С. 45.

4. Дем'яненко В.В., Бігуняк Т.В., Дем'яненко С.М.,

Шкільна М.І. Перспективність дослідження рідкокристалічних властивостей біологічно активних природних сполук. Фармацевтичний часопис. – № 3. – 2008. – С. 78-81.

5. Фармацевтична енциклопедія. / Голова ред. В.П. Черних. – К.: "Моріон", Ф.24. – 2005. – 848 с.

6. Watermelon. The George Mateljan Foundation for The World's Healthiest Foods. Retrieved Jul. 28, 2005.

7. Watermelon Production and Consumption Demographics. Watermelon History. National Watermelon Promotion Board website. Retrieved Jul. 17, 2005.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛЯРИЗАЦИОННОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ АРБУЗА ОБЫКНОВЕННОГО

Л.В. Соколова

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: в статье приведены результаты изучения поляризационной флюоресценции лиофилизированных порошков арбуза (ЛПА), которая обусловлена наличием витаминов группы В, что может стать основой для разработки методов стандартизации ЛПА. Доказана целесообразность дальнейшего исследования лиофилизированных порошков арбуза для создания на его основе лекарственных средств.

Ключевые слова: поляризационная флюоресценция, лиофилизированные порошки арбуза обыкновенного.

RESEARCH OF POLARIZATION FLUORESCENCE OF LYOPHILIZED POWDERS OF CITRULLUS VULGARIS

L.V. Sokolova

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: the article adduces the results of research of polarization fluorecence of lyophilized powders of Citrullus vulgaris (LPC), which is caused by presence of vitamins of groups B, and it can be a basis for development of methods of LPC standardization. The expediency of future investigations of lyophilized powders of Citrullus vulgaris for creation of new medicines on its basis have been proved.

Key words: polarization fluorecence, lyophilized powders of Citrullus vulgaris.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П.Д. Пашнєвим
УДК 615.014.21:615.272.4

ВИВЧЕННЯ КІЛЬКІСНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ОТРИМАННІ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© О.В. Тригубчак, Т.А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: досліджено кількісні фактори допоміжних речовин при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування. Визначено при яких кількостях досліджуваних речовин досягаються необхідні фізико-технологічні параметри готових таблеток.

Ключові слова: кількість допоміжних речовин, таблетки кислоти ацетилсаліцилової, метод прямого пресування.

Вступ. Таблетки кислоти ацетилсаліцилової вже багато років користуються широким попитом. Зараз вони випускаються багатьма провідними українськими виробниками з використанням методу вологої грануляції. Однак в процесі виготовлення таблеток виникає ряд недоліків. На стадії грануляції порошок кислоти ацетилсаліцилової контактує з вологою, а при сушінні проходить небажаний гідроліз з утворенням кислоти саліцилової з більш вираженим подразнювальним ефектом. Це, в свою чергу, підвищує ульцерогенну дію готового продукту.

Уникнути ульцерогенної токсичності кислоти ацетилсаліцилової можна при зміні технології таблеток і оптимізації складу допоміжних речовин. Це досягається за рахунок використання нових високоефективних речовин, перелік яких щороку зростає [2-4, 7, 8].

Для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування раніше

нами було вивчено 25 допоміжних речовин, на основі чого відібрали речовини, які найбільш суттєво впливають на фармакотехнологічні властивості отриманих таблеток [6].

Мета дослідження – вивчення кількісних характеристик допоміжних речовин для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової за 0,5 г методом прямого пресування.

Методи дослідження. При вивченні впливу кількості допоміжних речовин на основні показники таблеток ацетилсаліцилової кислоти по 0,5 г, які отримували методом прямого пресування, використовували методики проведення фармакотехнологічних випробувань згідно з вимогами Державної фармакопеї України [1], а для відсіювання незначущих факторів і вибору найбільш суттєвих – метод випадкового балансу [5]. При цьому допоміжні речовини були згруповані в 7 кількісних факторів, перелік яких наведений в таблиці 1.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчалися при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової

	Фактори	Рівні факторів		
		-	0	+
x ₁	Кількість таблетози 80, г	0,008	0,009	0,01
x ₂	Кількість Ludipress, г	0,008	0,009	0,01
x ₃	Кількість натрію кроскармелози, г	0,008	0,009	0,01
x ₄	Кількість модифікованого крохмалю Р 0100, г	0,012	0,014	0,016
x ₅	Кількість модифікованого крохмалю Р 3500, г	0,012	0,014	0,016
x ₆	Кількість Prosolv 90, г	0,012	0,014	0,016
x ₇	Кількість МКЦ 102, г	0,012	0,014	0,016

План експерименту за методом випадкового балансу і результати визначення основних показників таблеток наведені у таблиці 2.

Результати й обговорення. Визначення суттєвих факторів проводили за допомогою

діаграм розсіювання. Різницю середніх значень на діаграмі виражали через медіани.

Отримані експериментальні результати t-критерію, що виявилися вищими від табличного значення, вказують на суттєвий вплив факторів

Таблица 2. План експерименту та результати досліджень таблеток кислоти ацетилсаліцилової

Серія	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅
1	-	-	+	+	-	+	-	1,45	63	0,08	25	0,68
2	+	+	+	+	+	-	-	0,67	78	0,09	20	0,58
3	-	+	+	-	+	-	+	0,52	83	0,17	21	0,59
4	+	-	-	+	+	+	+	0,67	80	0,26	16	0,49
5	-	+	-	+	-	-	-	0,37	73	0,25	10	0,46
6	+	+	-	-	-	-	+	0,52	77	0,17	10	0,41
7	-	-	-	-	-	+	+	0,55	77	0,17	10	0,35
8	+	-	+	-	+	+	-	0,98	69	0,25	14	0,28

x₂ і x₆ на однорідність дозування таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Із збільшенням кількості Ludipress (x₂) відхилення від середньої маси таблеток зменшується. Збільшення кількості Prosolv 90 (x₆) веде до погіршення однорідності дозування таблеток.

Із збільшенням кількості натрію кроскармелози (x₃) зростає відхилення від середньої маси таблеток. Збільшення кількості мікрокристалічної целюлози марки 102 (x₇) приводить до покращення однорідності дозування таблеток. Кількість таблетози 80 (x₁), модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) і модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅) однаковою мірою впливають на досліджуваний показник та при їх збільшенні погіршується однорідність дозування таблеток.

Результати статистичної обробки даних дослідження стійкості таблеток до роздавлювання (y₂) показали статистичну значимість факторів x₂, x₆ та x₇, що доводить їх суттєвий вплив на досліджуваний процес. Збільшення кількості Ludipress (x₂) і Prosolv 90 (x₆) в складі таблеток веде до зростання їх механічної міцності. Із збільшенням кількості МКЦ 102 (x₇) в таблетках зменшується їх стійкість до роздавлювання.

Для інших факторів, статистична значимість яких в межах вивчених інтервалів не підтвердилась, на основі положень медіан діаграми розсіювання судимо про вплив кожного фактора. Так, збільшення кількості таблетози 80 (x₁) і модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅) в складі таблеток веде до зростання їх механічної міцності. Із збільшенням кількості натрію кроскармелози (x₃) та модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) знижується стійкість таблеток до роздавлювання.

Отримане експериментальне значення t-критерію виявилось вищим від табличного, тому роблять висновки про суттєвий вплив фактора x₂ на стиранисть таблеток. Із збільшенням кількості Ludipress (x₂) здатність таблеток до стирання зменшується.

Фактор x₃ статистично незначущий, однак при збільшенні кількості натрію кроскармелози (x₃) зменшується стиранисть таблеток.

Збільшення кількості таблетози 80 (x₁), модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅), Prosolv 90 (x₆) і МКЦ 102 (x₇) веде до підвищення стиранисть таблеток. Зміна кількості модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) не впливає на здатність таблеток до стирання.

Результати статистичної обробки даних дослідження розпадання таблеток (y₄) показали статистичну значимість фактора x₃, що доводить його суттєвий вплив на досліджуваний процес. Збільшення кількості натрію кроскармелози (x₃) в складі таблеток веде до збільшення часу розпадання.

Фактор x₅ виявився статистично незначущим, але із збільшенням кількості модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅) зростає час розпадання таблеток.

Для факторів, статистична значимість яких не перевірялась, на основі положень медіан діаграми розсіювання судимо про вплив кожного фактора. Так, збільшення кількості модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) веде до погіршення розпадання таблеток. Із збільшенням кількості таблетози 80 (x₁) і МКЦ 102 (x₇) в складі таблеток зменшується їх час розпадання. Зміна кількості Ludipress (x₂) та Prosolv 90 (x₆) не впливає на швидкість розпадання таблеток.

При вивченні кількості вільної кислоти саліцилової у таблетках, що зберігалися 18 місяців, (y₅) виділяємо фактори x₃ та x₄. Зменшення кількості натрію кроскармелози (x₃) і модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) приводить до повільнішого утворення вільної кислоти саліцилової та подовження терміну придатності таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Висновки. Вивчено кількісні характеристики 7 допоміжних речовин для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г методом прямого пресування. Встановлено, що найбільш суттєвий вплив на вивчені показники таблеток проявляють кількості Ludipress (x₂), модифікова-

ного крохмалю Р 3500 (x_5) і Prosolv 90 (x_6). Із збільшенням кількості Ludipress в складі таблеток зменшується їх відхилення від середньої маси, збільшується стійкість до роздавлювання

та зменшується стираність таблеток. Збільшення кількості Prosolv 90 веде до достовірного зростання відносного стандартного відхилення від середньої маси таблеток.

Література

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – 556 с.
2. Разработка состава и технологии таблеток карведилола / А.П. Зуев, Н.П. Садчикова, И.И. Тюляев и др. // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 37, № 11. – 2003. – С. 29-33.
3. Применение метода прямого прессования при разработке технологии таблетированной формы золпидема / С.В. Емшанова, Н.И. Веселова, А.П. Зуев и др. // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 41, № 12. – 2007. – С. 37-39.
4. Емшанова С.В. Методические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 42, № 2. – 2008. – С. 38-43.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
6. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Порівняльна технологічна оцінка нових допоміжних речовин при отриманні таблеток методом прямого пресування // Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд в майбутнє: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 85-річчю з дня народж. ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971-1980 рр.) д-ра фармац. наук, проф. Сала Дмитра Павловича / За ред. В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 278-283.
7. Ishikawa Tatsuya, Mukai Baku, Shiraishi Shufi et al. Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, N 2. – P. 134-139.
8. Steele D. Fraser, Tobyn Michael, Edge Stephen et al. Physicochemical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose / Drug Dev. Ind. Pharm. – 2004. – Vol. 30, № 1. – P. 103-109.

ИЗУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: исследовано количественные факторы вспомогательных веществ при получении таблеток кислоты ацетилсалициловой методом прямого прессования. Определено при каких количествах исследуемых веществ достигаются необходимые физико-технологические параметры готовых таблеток.

Ключевые слова: количество вспомогательных веществ, таблетки кислоты ацетилсалициловой, метод прямого прессования.

STUDY OF QUANTITATIVE DESCRIPTIONS OF AUXILIARY MATTERS IS AT RECEIPT OF PILLS OF ACID ACETYL SALICILIC

O.V. Tryhgubchak, T.A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: quantitative factors of auxiliary matters at the receipt of pills of acid acetyl salicilic by the method of direct pressing have been investigated. It has been defined at what amounts of the probed matters the necessary physico-technological parameters of the ready pills are achieved.

Key words: amount of auxiliary matters, pill of acid acetyl salicilic, method of direct pressing.

жували до кімнатної температури та визначали його оптичну густину на спектрофотометрі при довжині хвилі 518 нм в кюветах з товщиною шару 1 см. Як розчин порівняння використовували 5 мл розчину А та 5 мл 4н спиртового розчину хлористоводневої кислоти, який також витримували в термостаті аналогічно випробовуваному розчину [5]. Вміст суми стероїдних сполук в переліку на абсолютно суху речовину знаходили за формулою:

$$X = \frac{a * 0,0101 * 50 * F * 100 * 100}{m * (100 - W)}$$

де: а – кількісний вміст кобальту хлориду, виявлений за калібрувальним графіком;

0,0101 – коефіцієнт перерахунку концентрації кобальту хлориду;

50 – початковий об'єм витягу;

F – коефіцієнт розведення;

m – наважка сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні сировини, %.

III. Кількісне визначення стероїдів в таблетках з екстрактом худії.

Брали 3 розтерті таблетки, поміщали в плоскодонну колбу місткістю 100 мл, додавали піпеткою 50 мл 96% спирту та проводили холодне настоювання протягом 1 години. Потім розчин перемішували та фільтрували крізь паперовий фільтр. Далі виконували аналогічно з методикою для екстракту.

Вміст стероїдів розраховували за формулою:

$$X = \frac{a * 0,0101 * 50 * F * m_{сер}}{m}$$

де: а – кількісний вміст кобальту хлориду, виявлений за калібрувальним графіком (рис. 1);

0,0101 – коефіцієнт перерахунку концентрації кобальту хлориду;

50 – початковий об'єм витягу;

F – коефіцієнт розведення;

m – наважка сировини, г;

$m_{сер}$ – середня маса таблетки.

Література

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Кареева Е.Н. Механизмы действия прогестерона / Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – № 2. – 2003. – С. 3-10.
3. Рой Маккалистер. Все о суккулентах. – СПб: ООО "СЗКЭО "Кристалл"", 2007. – 208 с., ил.

Результати й обговорення. Якісний аналіз екстракту худії та таблеток дозволив встановити методом тонкошарової хроматографії наявність стероїдних сполук. Кількісний аналіз методом спектрофотометрії при довжині хвилі 518 нм дозволив встановити в екстракті (0,14±0,003) % стероїдів, в таблетках – (0,002±0,0008) г/1табл. Ці дані дають змогу стандартизувати екстракт худії та таблетки з цим екстрактом за якісним складом та кількісним вмістом стероїдних сполук (рис. 1).

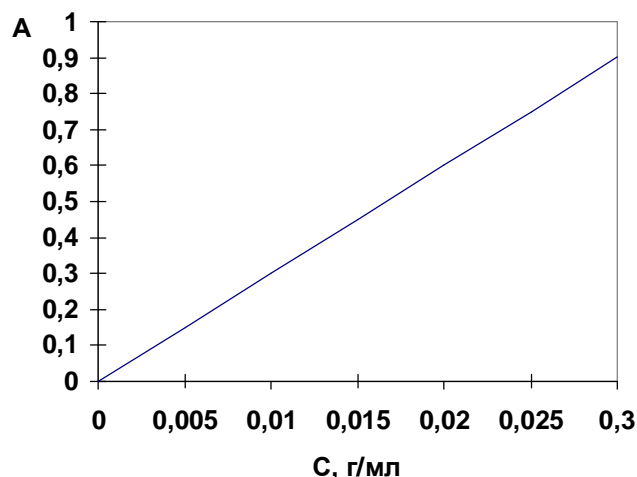


Рис. 1. Калібрувальний графік залежності оптичної густини розчинів кобальту хлориду від концентрації

Висновки. 1. Методом тонкошарової хроматографії в системі розчинників хлороформ-оцтова кислота (10:1) встановили наявність стероїдів в екстракті та таблетках, отриманих з м'якоті стебла худії Гордонії.

2. Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст стероїдів в екстракті худії та таблетках з цим екстрактом.

3. Отримані дані використані для стандартизації екстракту та таблеток з екстрактом худії та розробки відповідних АНД.

4. Тодоров И.Н., Митрохин Ю.И., Ефремов О.И. и др. Влияние экидистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышей // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 34. № 9. – 2000. – С. 3-5.
5. ФС 42-1521-80.
6. Шаршунова М., Шварц В., Михалец И. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2 частях. – М.: Мир, 1980. – С. 621.

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СТЕРОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ ХУДИИ И ТАБЛЕТКАХ С ЭТИМ ЭКСТРАКТОМ

И.В. Ярошенко, И.А. Журавель, Н.Е. Бурда, В.С. Кисличенко, Е.Н. Новосел

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) разработана методика определения стероидов в экстракте худии и таблетках с этим экстрактом. При помощи спектрофотометрического метода количественно определили содержание стероидов в экстракте худии и таблетках. Для таблеток была модифицирована методика количественного определения стероидных соединений.

Ключевые слова: стероиды, сухой экстракт, таблетки, худия.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF STEROID COMPOUNDS IN EXTRACT OF HOODIA AND PILLS WITH THIS EXTRACT

I.V. Yaroshenko, I.O. Zhuravel, N.Ye. Burda, V.S. Kyslychenko, O.M. Novosel

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the methods of qualitative analysis of steroid compounds in extract of Hoodia and pills with this extract have been developed by means of thin-layer chromatography (TLC). Through a spectrophotometric method the of quantitative composition of steroid combinations in extract of Hoodia has been studied. Procedures of the quantitative analysis of steroid combinations in pills with extract of Hoodia have been modified.

Key words: steroids, dry extract, pills, Hoodia.

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

УДК 515.012/.0.14:615

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ КРЕМУ ТА ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЦЕФТРИАКСОНУ ТА НІМЕСУЛІДУ

© **С.В. Бірюкова, В.О. Тарасенко, О.Б. Колоколова, Л.Л. Давтян**

Харківська медична академія післядипломної освіти

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме: проведено мікробіологічні дослідження методом дифузії в агар щодо визначення антимікробної активності досліджуваних лікарських засобів (крем, гель) з метою встановлення оптимальної концентрації діючих речовин.

Ключові слова: мікроорганізми, тест-культури, поживне середовище, лікарський засіб, цефтріаксон, німесулід, плівка, крем, гель.

Вступ. Сучасні концепції етіопатогенезу захворювань пародонта ґрунтуються на провідній ролі мікробного фактора в розвитку генералізованого пародонта і пов'язаного з ним запального процесу [5].

Мікробіологічні дослідження відіграють важливу роль для вивчення етіології різноманітних захворювань порожнини рота, їх профілактики та лікування. Патогенні мікроорганізми, що домінують в зубному нальоті, є першопричиною за-

пальних процесів в тканинах пародонта [3]. Вплив на патогенетичні ланцюги запалення в тканинах пародонта передбачає використання антибактеріальних та протизапальних засобів в комплексному лікуванні даної патології. Корекція дисбіотичного зсуву спрямована на ліквідацію надлишкового бактеріального обсіменіння порожнини рота шляхом застосування поєднання препаратів таких груп в одній лікарській формі. Тому предметом наших досліджень є встановлення концентрацій обраних нами лікарських засобів мікробіологічним методом [4, 5].

На кафедрі технології ліків та клінічної фармації розроблені м'які лікарські засоби для стоматології на основі цефтріаксону та німесулід, зокрема, крем та гель. Вибір діючих речовин обґрунтовано актуальністю проблеми та соціальним замовленням професорсько-викладацького складу кафедри терапевтичної стоматології НМАПО імені П.Л. Шупика (під керівництвом проф. Г.Ф. Білоклицької).

Мікробіологічні дослідження були проведені на кафедрі мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом проф. С.В. Бірюкової та доц. О.Б. Колокової згідно з вимогами ДФУ та методичними рекомендаціями [1].

Методи дослідження. Матеріалами досліджень є гель та крем, що містять німесулід та цефтріаксон. У всіх зразках концентрація німесуліді складає 1,0 % (згідно з аналізом літератури). Нами проведені мікробіологічні дослідження щодо визначення оптимальної концентрації цефтріаксону. При цьому кількість цефтріаксону варіювала від 0,025 % до 0,1 %. Крок збільшення концентрації склав 2 рази (табл.1). Через відсутність препаратів, що містять похідні цефалоспоринов, як препарат порівняння використовували препарат Офлоксин (виробництво "Дарниця") з концентрацією офлоксацину 0,1 %.

Таблиця 1. Концентрація діючих речовин в досліджуваних зразках

№ зразка	Основа	Лікарський засіб	Концентрація, %	
			Німесулід	Цефтріаксон
1	Суспензійно-емульсійна основа м/в	крем	1,0	0,025
2			1,0	0,05
3			1,0	0,1
4		гель	1,0	0,025
5			1,0	0,05
6			1,0	0,1

Як тест-культуру, що рекомендовані ДФУ, використовували як музейні штами (*E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 10031), так і штами тих самих мікроорганізмів, що були виділені у хворих із патологічними вогнищами запалення.

У дослідженні використовували стерильне поживне середовище, яке мало відповідні ростові властивості. Поживними середовищами слугували агар АГВ (агар Гвинталя-Ведьминой) для *E. coli*, а для *K. pneumoniae* – соєво-казеїновий агар (СКА). Поживні середовища перевіряли на стерильність та на ростові властивості згідно з вимогами ДФУ.

При проведенні мікробіологічних досліджень важливим моментом є товщина агарового шару в чашці Петрі. Дотримання цих вимог необхідне в зв'язку з тим, що розмір та форма зони пригнічення росту тест-культур залежать від глибини та рівномірності агарового шару. Встановлено, що оптимальна товщина агарового шару повинна дорівнювати $(4,0 \pm 0,5)$ мм, що досягається при внесенні в чашку Петрі діаметром 90 мм 20 мл агару, діаметром 100 мм – 25 мл агару та діаметром 150 мм – 60 мл агару.

Суспензію мікроорганізмів готували за допомогою приладу Денситометр "Densimat", який вимірює густину в одиницях Мак Фарланда. Відбирали гладкі, або рівномірно пігментовані колонії, з характерним ростом і тинкторіальними властивостями при зафарбовуванні за Грамом, пересіювали їх на щільне живильне середовище того ж складу та інкубували залежно від виду мікроорганізмів: протягом 18 – 24 год або 24 – 48 год, відповідно, для аеробних та анаеробних бактерій.

Мікробіологічні дослідження включали такі етапи: підготовлену суспензію (1 мл) з невідомою бактеріальною концентрацією вносили в підготовлену ампулу API (з 5 мл 0,85 % розчином NaCl) та перемішували, потім поміщали ампулу в зчитувачий блок і реєстрували цифрове значення Мак Фарланда. Якщо дане значення було менше 0,5, виймали ампулу з прибору та додавали необхідну кількість бактеріальної суспензії. Якщо кількість інокуляту перевищувала найбільше значення 7, то розбавляли суспензію і повторювали ще раз, використовуючи іншу ампулу. Причому ампула повинна бути чис-

№ за/п зразка	Діаметр зони пригнічення росту тест-штаму (мм)		Середнє статистичнє	
	10 ⁷ КУО/мл в верхньому шарі поживного середовища			
6	27,3	25,5	27,7 ± 0,2	25,7 ± 0,2
	27,9	26,1		
	28,1	25,8		
	27,5	25,4		
	27,7	25,7		
Препарат порівняння	23,3	24,9	23,4 ± 0,1	24,1 ± 0,1
	24,1	25,3		
	23,6	23,4		
	22,9	22,7		
	23,0	24,4		

Аналіз отриманих даних показав, що при збільшенні концентрації цефтріаксону від 0,025 до 0,1 % призводить до поступового, але незначного збільшення зон пригнічення росту тест-культур. Так, при концентрації цефтріаксону 0,025 % діаметр зон пригнічення складає 24,2 мм (зразок 1) та 28,2 мм (зразок 4) для *E. coli* і 25,7 і 26,5 мм для *K. pneumoniae* відповідно. Збільшення концентрації цефтріаксону в 2 рази (від 0,025 до 0,05 %) призводить до збільшення зон пригнічення росту, відповідно, для крему та гелю в 1,3 та 1,1 рази для *E. coli* та в 1,2 і 1,1 рази для *K. pneumoniae*. При цьому зони пригнічення змінюються від 24,2 до 30,9 мм (крем) та від 28,2 до 31,5 мм (гель) для *E. coli* та від 25,7 до 27,8 мм (крем) і від 26,5 до 30,0 мм (гель) для *K. pneumoniae*. Подальше збільшення концентрації цефтріаксону від 0,05 до 0,1% не призводить до значного збільшення антимікробної активності лікарського засобу. При цьому діаметри зон затримки росту складають 28,7 мм (зразок 3) та 25,9 мм (зразок 6) для *E. coli* та 25,9 мм і 25,7 мм для *K. pneumoniae* відповідно. Отже,

нами обрана концентрація цефтріаксону у кількості 0,05 % у складі крему та гелю.

Необхідно відмітити, що зразки 2 та 5 виявляють значно більшу антимікробну активність, ніж препарат порівняння. Так, зона пригнічення росту тест-культур складає 23,4 для *E. coli* та 24,1 для *K. pneumoniae*, що відповідає зонам пригнічення зразків з концентрацією цефтріаксону 0,025 %. Аналізуючи даний результат, можна зробити висновок, що поєднання в одній лікарській формі субстанцій антибактеріальної та протизапальної дії призводить до потенціуючої антимікробної дії лікарського засобу. Отже, зразки 2 та 5 з концентрацією цефтріаксону 0,05 % виявляють більш виражену антимікробну активність, ніж препарат порівняння.

Для більш точного встановлення оптимальної концентрації цефтріаксону нами проведені подальші дослідження щодо деталізації концентрації. Нами обрані зразки ЛЗ 2 та 5 із вмістом цефтріаксону від 0,03 до 0,1 % з кроком збільшення цефтріаксону 0,01 %.

Отримані результати наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Зони пригнічення росту тест-мікроорганізмів (n=6)

Лікарський засіб	Концентрація цефтріаксону, %	Діаметр зони пригнічення росту тест-штаму (мм)	
		АГВ (<i>E. coli</i>)	СКА (<i>K. pneumoniae</i>)
10 ⁷ КУО/мл у верхньому шарі поживного середовища			
крем	0,03	23,2 ± 0,1	26,6 ± 0,1
	0,04	27,3 ± 0,2	26,9 ± 0,1
	0,05	31,2 ± 0,3	28,5 ± 0,2
	0,06	30,8 ± 0,2	27,8 ± 0,2
	0,07	29,8 ± 0,3	27,1 ± 0,1
	0,08	28,9 ± 0,2	26,9 ± 0,3
	0,09	28,4 ± 0,2	26,4 ± 0,1
гель	0,1	27,9 ± 0,1	25,5 ± 0,1
	0,03	28,8 ± 0,1	26,2 ± 0,2
	0,04	29,3 ± 0,2	27,3 ± 0,2
	0,05	31,5 ± 0,2	30,9 ± 0,4
	0,06	31,0 ± 0,4	29,4 ± 0,3
	0,07	29,3 ± 0,2	28,9 ± 0,2
	0,08	28,7 ± 0,3	28,0 ± 0,3
	0,09	28,0 ± 0,2	27,6 ± 0,2
0,1	27,4 ± 0,2	25,1 ± 0,1	

Αναλύοντας τα αποτελέσματα, που αναφέρονται στο πίνακα 4, φαίνεται, ότι οι ζώνες αναστολής ανάπτυξης των μικροοργανισμών σε διάφορες συγκεντρώσεις των δοκιμασθέντων φαρμάκων (κρέμα και γέλη) για *E. coli* και *K. pneumoniae* είναι μεγαλύτερες για την κρέμα (23,2 έως 31,2 για *E. coli* και 26,6 έως 28,5 για *K. pneumoniae*) και για το γέλη (28,8 έως 31,0 για *E. coli* και 26,2 έως 30,9 για *K. pneumoniae*). Με την αύξηση της συγκεντρώσεως του κεφτριαξόνου παρατηρείται σταδιακή μείωση των ζώνων αναστολής ανάπτυξης των μικροοργανισμών, και συγκεκριμένα έως 27,9 για *E. coli* και 25,5 για *K. pneumoniae* στην κρέμα, και έως 27,4 για *E. coli* και 25,1 για *K. pneumoniae* στο γέλη.

Επομένως τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν επιβεβαίωση των προηγούμενων μελετών για ΜΛΣ (κρέμα και γέλη), που αναστολή της συγκεντρώσεως του κεφτριαξόνου 0,05 %.

Συμπεράσματα. Με τον τρόπο αυτό, πραγματοποιήθηκαν μικροβιολογικές μελέτες σχετικά με την αναστολή της αποτελεσματικής θεραπευτικής συγκεντρώσεως της σύνθεσης κεφτριαξόνου – νιμεσουλίδης στο σύνθετο φάρμακο για τη θεραπεία των παροδοντικών ασθενειών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σύνθεση με κεφτριαξόνου και νιμεσουλίδης 0,05 % και 1,0 %, αντίστοιχα, έχει βέλτιστη αντιμικροβιακή δραστηριότητα.

Λίραταρα

1. Οπρέρλεση ευαισθησιότητας μικροοργανισμών κ αντιβακτηριακών φαρμάκων (Μεθοδικές οδηγίες ΜΥΚ 4.2.1890-04). – Σ. 314-316.
2. Κλινική μικροβιολογική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. – 2004. – Τόμος 6, Νό 4.
3. Δράση φαρμακοπείας Ουκράινας – Χ.: ΡΙΡΕΓ, 2001.

– 556 σ.

4. Kornman K.S. di Giovine F.S. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis // Ann. Periodontol. – 1998. – Ρ. 327-338.
5. Kreici S.B., Bissada N.F. Periodontitis – The risks of its development // Gen. Dent. – 2000. – Ν 2. – Ρ. 430-436.

ΙΖΥΧΕΙΟ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΡΕΜΑΣ ΚΑΙ ΓΕΛΟΣ ΣΕ ΒΑΣΙΣ ΤΗΣ ΚΕΦΤΡΙΑΞΟΝΗΣ ΚΑΙ ΝΙΜΕΣΟΥΛΙΔΗΣ

Σ.Β. Βιρυκόβα, Β.Ο. Ταράσενκο, Ο.Β. Κολοκόλοβα, Λ.Λ. Δαβτιάν

Χαρκόβσκα ιατρική ακαδημία μεταπτυχιακής εκπαίδευσης

Νασιονάλεια ιατρική ακαδημία μεταπτυχιακής εκπαίδευσης ονόματι Π.Λ. Σχυπικά

Άνατομα: πραγματοποιήθηκαν μικροβιολογικές μελέτες μεθοδού διφύσεως σε άγαρ σχετικά με την αναστολή της αντιμικροβιακής δραστηριότητας των δοκιμασθέντων φαρμάκων (κρέμα, γέλη) με σκοπό την αναστολή της βέλτιστης συγκεντρώσεως των ενεργών ουσιών.

Κλειδιά λέξεις: μικροοργανισμοί, τεστ-κουλτούρες, θρεπτική μέση, φάρμακο, κεφτριαξόνου, νιμεσουλίδης, μεμβράνη, κρέμα, γέλη.

STUDYING OF ANTIMICROBIC ACTIVITY OF CREAM AND GEL ON THE BASIS OF CEFTRIAXONE AND NIMESULIDE

S.V. Biryukova, V.O. Tarasenko, O.B. Kolokolova, L.L. Davtyan

Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education

National Medical Academy of Post-Graduate education by P.L. Shupyk

Summary: microbiological research by method of diffusion into agar, regarding the definition of antimicrobial activity of explored medical products (cream, gel) with the purpose of establishment of optimum concentration of active substances has been carried out.

Key words: microorganisms, test-cultures, nutrient medium, medical product, ceftriaxone, nimesulide, film, cream, gel.

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ГЕЛЮ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ СТРУЧКОВОГО ПЕРЦЮ ДЛЯ НЕВРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ

© С.А. Гладишева, І.Л. Кечин

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено дослідження з оптимізації складу гелю з густим екстрактом перцю стручкового й ксантинолу нікотинатом із використанням математичної моделі повного факторного експерименту 2³, що дозволяє провести спільну оцінку впливу кількісного складу лікарської форми на її основні біофармацевтичні й фармакологічні властивості. Комплексна оцінка впливу зміни досліджуваних факторів на параметри оптимізації, проведена за допомогою функції бажаності, дозволила виявити раціональний склад гелю для неврологічної практики з оптимальним рівнем специфічної активності, високими реологічними й споживчими властивостями.

Ключові слова: екстракт стручкового перцю густий, ксантинолу нікотинат, гель, основа-носій, адгезія, "механічна стабільність".

Вступ. Міжнародна класифікація хвороб Х видання в класі захворювань кістково-м'язової системи й сполучної тканини (клас XIII) містить не тільки численні інфекційні й реактивні артрити, запальні й дегенеративні поліартропатії, системні захворювання сполучної тканини, але й хвороби м'язів тканин (м'язів, зв'язок, сумок та ін.), а також остеопатії й хондропатії. Ревматичні хвороби являють собою різноманітні за походженням захворювання переважно системного характеру, що перебігають зі стійким або мінущим суглобним синдромом. Це ревматизм і дифузні хвороби сполучної тканини, різноманітні артрити, хвороби хребта запального й дегенеративного характеру й так звані хвороби м'язів (позасуглобних і навколосуглобних) тканин [6, 8].

Ревматичні захворювання соціально обтяжені й характеризуються високою поширеністю, їх статистика за останні роки постійно росте. До симптоматики цієї групи хвороб належать: повільний, поступовий початок захворювання; обмеження рухливості суглобів й їхня ригідність; болі, що підсилюються при русі й послаблюються в спокої; випоти й інші запальні прояви, у тому числі запальні зміни м'язів тканин і зв'язкового апарату [5].

Через поширеність цієї групи хвороб особливої актуальності набувають засоби, що дозволяють полегшити стан пацієнта. Першою стадією для лікування будь-якого хронічного болю, за рекомендацією ВООЗ, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що роблять ефективну аналгезію при слабкому й помірному болю. Вони різняться за перевагою антипіретичного, протизапального й аналгетичного ефекту, а також за індивідуальною чутливістю й переносимі-

стю пацієнтами, що зумовлює їхній вибір. Однак їхнє тривале застосування призводить до розвитку цілого ряду серйозних побічних ефектів відносно шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, нервової системи пацієнтів [1].

У зв'язку із цим вважають за доцільне й раціональне використання фармакотерапевтичних засобів локальної дії, які створюють максимум концентрації біологічно активних речовин у місці ураження й виключають розвиток побічних реакцій, притаманних для системного прийому [11].

Одним із таких ефективних біологічно активних речовин є капсаїциноїди, що містяться в плодах червоного перцю стручкового (*Capsicum annuum*, сем. *Solanaceae*). Капсаїциноїди – це група аналогів капсаїцину, які являють собою ваніліламіди ряду карбонових кислот (ізодецилової, ізодецилової, нонанової, каприлової та ін.) і мають подібні хімічні властивості. При порушенні капсаїцином рецепторів відкриваються невідборчі катіонні канали, збільшується проникність для іонів натрію й кальцію, що приводить до деполаризації мембрани нейрона й виділення нейропептидів. Крім того, порушення шкірних больових рецепторів як С-волокон, так і тонких мієлінових волокон, стійка деполаризація мембрани призводять до виснаження запасів нейромедіаторів, зокрема норадреналіну й повної блокади проведення стимулів болю, що сприймається як аналгезія. Лікарські форми для зовнішнього застосування на основі капсаїциноїдів ефективні як у сполученні із призначенням НПЗП, так і в монотерапії [10].

При цьому відомо, що комбінування в лікарських формах місцевої дії капсаїциноїдів із похідними ніотинової кислоти потенціює аналгетичний

ефект лікарської форми, викликає безпосереднє розширення капілярів, поліпшуючи мікроциркуляцію. Така комбінація місцевоподразнювальних й ангіотрофічних лікарських речовин забезпечує стійке розширення кровоносних судин, гіперемію, посилення кровотоку, збільшення розтяжності сполучної тканини й м'язів при зниженні м'язового тону. Це сполучення ефективно реалізується, зокрема, у такій відомій зовнішній лікарській формі, як мазь «Фіналгон», діючі речовини якої являють собою сполучення синтетичного аналога капсаїцину нонівамідю й похідного ніотинової кислоти нікобоксилу [4].

Найбільш удаюю лікарською формою для локального застосування практичні фахівці вважають гель, наявність легких розчинників у якому забезпечує оптимальне усмоктування лікарської речовини через шкірний бар'єр [7]. При цьому відзначають, що після нанесення гелю концентрація діючої речовини максимальна в жировій тканині, значно нижча в синовіальній рідині й мінімальна в крові [9].

Україна має потужну сировинну базу для виробництва основного джерела капсаїциноїдів – густого екстракту стручкового перцю (ГЕСП), що виробляється на ВАТ «Лубнифарм». Таким чином, розробка лікарської форми для зовнішнього застосування (гелю) в неврологічній практиці на основі доступної вітчизняної сировини й технологій актуальна для практичної медицини й фармації України.

Результатами попередніх досліджень встановлено, що поєднання густого екстракту стручкового перцю й ксантинолу нікотинату в концентраціях 5% і 0,2% на основі 4% натрій карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю, відповідно, з додаванням 1% рицинової олії забезпечує оптимальний фармакологічний ефект після нанесення на шкіру лабораторних тварин. При цьому між рівнем фармакологічного ефекту й концентрацією густого екстракту стручкового перцю й ксантинолу нікотинату в лікарській формі виявлена наявність статистично достовірного взаємозв'язку, що можна описати у вигляді адекватного рівняння другого порядку. Однак модельна основа гелю, використовувана в попередніх дослідженнях, для оптимізації реологічних характеристик лікарської форми вимагала подаль-

шої корекції її складу й біофармацевтичних досліджень із доцільності додаткового введення допоміжних речовин [2].

Мета досліджень – оптимізація складу гелю з ГЕСП і ксантинолу нікотинатом, що забезпечує високу ефективність м'якої лікарської форми, структурно-механічні й споживчі властивості.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження служили експериментальні зразки гелів, що містять як діючі речовини ГЕСП (5%) і похідне ніотинової кислоти – ксантинолу нікотинат (0,2%). Як основу використовували 4% натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель із додаванням 1% олії рицинової, що забезпечує легке змивання після аплікацій, не викликає алергічних і сенсibiliзуючих проявів після нанесення [7]. У процесі досліджень встановлено, що для поліпшення змішуваності компонентів і оптимізації пружно-гнучко-пластичних характеристик гелю в його склад доцільно вводити спирт етиловий.

Установлення раціонального сполучення олії рицинової, спирту етилового й гліцерину в гелі, що забезпечує належну його адгезію до шкіри пацієнта, високі реологічні властивості й специфічну активність, проводили відповідно до плану математичної моделі повного факторного експерименту 2³, що є оптимальним для проведення спільної оцінки впливу зазначених параметрів оптимізації на досліджувані фактори [3].

Адгезію лініменту (параметр оптимізації У₁) установлювали на модифікованому пластометрі, фіксуючи масу, що забезпечує відрив плексигласової пластини площею 36 см² від плексигласової кювети з гелем. Реологічні характеристики гелів оцінювали за величиною їх «механічної стабільності» (У₂), що встановлювали за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» із циліндричним пристроєм.

Підвищення температури шкіри щурів, що перебували під каліпсоловим наркозом (параметр оптимізації У₃), оцінювали через 60 хвилин після нанесення гелю за допомогою електротермометра поліграфа «Салют».

Результати й обговорення. Матриця планування експерименту й отриманих результатів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Матриця планування повного факторного експерименту 2³ і результати визначення адгезії, «механічної стабільності» гелю

Фактори та їхні рівні (%)	Верхній рівень +1	Основний рівень 0	Нижній рівень -1
X ₁ – концентрація олії рицинової в гелі	4	3	2
X ₂ – концентрація етанолу в гелі	30	20	10
X ₃ – концентрація гліцерину в гелі	7	6	5

Продовження табл. 1

№ за/п	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (г)	Y ₂ (ум.од.)	Y ₃ (°C)
1	+	+	+	394,33	1,29	1,40
2	-	+	+	355,00	1,29	0,96
3	-	-	+	346,67	1,17	0,05
4	+	-	+	367,33	1,20	0,97
5	+	+	-	349,00	1,19	0,76
6	-	+	-	318,33	1,23	0,67
7	+	-	-	362,33	0,89	1,00
8	-	-	-	343,33	0,85	0,96
9	0	0	0	351,67	0,58	0,97

Комплексну оцінку впливу зміни досліджуваних факторів на параметри оптимізації проводили за допомогою функції бажаності [3], переводячи числові показники результатів експерименту в показники функції D. Сукупну взаємодію

показників оцінювали як квадратний корінь із добутку відповідних показників функції для всіх параметрів оптимізації. Результати проведеної оптимізації математичної моделі представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати проведення оптимізації повного факторного експерименту 2³ за допомогою функції бажаності

№ за/п	X ₁	X ₂	X ₃	d ₁	d ₂	d ₃	D = d ₁ x d ₂ x d ₃
1	+	+	+	0,97	0,40	0,94	0,6
2	-	+	+	0,69	0,40	0,96	0,52
3	-	+	+	0,57	0,50	0,05	0,12
4	+	-	-	0,80	0,47	0,97	0,60
5	+	-	-	0,60	0,49	0,76	0,47
6	-	-	-	0,20	0,45	0,67	0,25
7	+	-	-	0,79	0,70	1,00	0,74
8	-	-	-	0,51	0,74	0,96	0,60
9	0	0	0	0,64	0,81	0,97	0,71

Оптимізація повного факторного експерименту 2³ за допомогою функції бажаності дозволяє описати сполучений вплив усіх параметрів оптимізації на досліджувані фактори рівнянням:

$$y = 4,61 + 0,92X_1 - 0,22X_2 - 0,23X_3$$

Отримане рівняння наведено в канонічній формі. Взаємозв'язок між концентраціями олії рицинової й спирту етилового в гелі описується рівнянням першого порядку:

$$y = 4,61 + 0,92X_1 - 0,22X_2$$

Побудова ліній рівного виходу за сукупністю параметрів оптимізації (D) показала, що оптимум плану перебуває в точці, якій відповідають такі рівні факторів:

X₁ (рівень +1), що відповідає 4% концентрації олії рицинової в гелі;

X₂ (рівень -1), що відповідає 10% концентрації спирту етилового в гелі.

Аналіз впливу концентрації гліцерину (X₃) на параметри оптимізації показав, що найбільш раціональним є введення до складу гелю 5% гліцерину.

Таким чином, установлений оптимальний склад гелю:

Екстракту стручкового перцю густого	5%
Ксантинолу нікотинату	0,2%
Олії рицинової	4%
Спирту етилового	10%
Гліцерину	5%

3% розчину натрію карбоксиметилцелюлози до 100%.

Висновки. 1. Проведено дослідження з оптимізації складу гелю з густим екстрактом перцю стручкового й ксантинолу нікотинату з використанням математичної моделі повного факторного експерименту 2³, що дозволяє провести спільну оцінку впливу кількісного складу лікарської форми на її основні біофармацевтичні й фармакологічні властивості.

2. Комплексна оцінка впливу зміни досліджуваних факторів на параметри оптимізації, проведена за допомогою функції бажаності, дозволила виявити раціональний склад гелю для неврологічної практики, що має оптимальний рівень специфічної активності, високі реологічні й споживчі властивості.

Література

1. Ананьева Л.П., Балабанова Р.М. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костномышечной системы // *Consilium medicum*. – 2001. – Т.3, № 9. – С. 428-432.
2. Гладышева С.А., Головкин В.А. Пути оптимизации исследований по созданию эффективных лекарственных форм для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата // *Приоритеты фармацевтической науки и практики: Мат. заочн. международн. конф.* – Москва, 2005. – С. 185-187.
3. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. Планы дисперсионного анализа – Киев:Вища школа, 1992. – 187 с.
4. Лесиовская Е.Е., Коноплева Е.В. Финалгон в борьбе с болью // *Рус. мед. журн.* – 2001. – Т. 9, №7-8. – С. 277-278.
5. Михеев С.М. Применение местных средств в ревматологии // *Рус. мед. журн.* – 2006. – № 6. – С. 5-6.
6. Насонова В.А., Амирджанова В.Н., Фоломеева О.М. Ревматические болезни в свете международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр) // *Тер. арх.* – 1998. – № 5. – С. 5-8.
7. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чушов, Е.Л.Халеева. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
8. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. Являются ли ревматические болезни проблемой для современной России? // *Рус. мед. журн.* – 1997. – Т.5, № 7. – С. 415-417.
9. Чичасова Н.В. Место локальной терапии суставов, периартикулярных тканей и позвоночника в клинической практике // *Consilium medicum*. – 2001. – Т 3, № 9. – С. 426-427.
10. Deal C. L. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double blind trial / C. L. Deal, T.J. Schnitzen // *Clin. Ther.* – 1991. – №13. – P. 383-395.
11. Moore R.A. Quantative systemic review of topically applied NSAIDs / R.A. Moore, M.R. Tramer, D. Caroll [et al.] // *Brit. Med. J.* – 1998. – №316. – P. 333-338.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ГЕЛЯ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ СТРУЧКОВОГО ПЕРЦА ДЛЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С.А. Гладышева, И.Л. Кечин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведены исследования по оптимизации состава геля с густым экстрактом перца стручкового и ксантинола никотинатом с использованием математической модели полного факторного эксперимента 2^3 , позволяющей провести совместную оценку влияния количественного состава лекарственной формы на ее основные биофармацевтические и фармакологические свойства. Комплексная оценка влияния изменения изучаемых факторов на параметры оптимизации, проведенная при помощи функции желательности, позволила выявить рациональный состав геля для неврологической практики, обладающий оптимальным уровнем специфической активности, высокими реологическими и потребительскими свойствами.

Ключевые слова: экстракт стручкового перца густой, ксантинола никотинат, гель, основа-носитель, адгезия, “механическая стабильность”.

OPTIMIZATION OF STRUCTURE OF GEL WITH THE DENSE EXTRACT OF SILICULOSE PEPPER FOR NEUROLOGIC PRACTICE

S.A. Hladysheva, I.L. Kechyn

Zaporizhyan State Medical University

Summary: researches on optimization of structure of gel with a dense extract of pepper siliculose and Xantinoli nicotinas with use of mathematical model of the full factorial experiment 2^3 has been carried out. They allow to lead a joint estimation of influence of quantitative structure of the medicinal form on its basis biopharmaceutical and pharmacological properties. The complex estimation of influence of change of studied factors on parameters of the optimization, lead by means of function of desirability, has allowed to reveal rational structure of gel for the neurologic practice with optimum level of specific activity, high rheologic and consumer properties.

Key words: dense extract of siliculose pepper, Xantinoli nicotinas, gel, basis-carrier, adhesion, “mechanical stability”.

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

УДК 615.453,62:546,46:547.466,6

ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ МАГНЕВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ

©М.М. Васенда, Т.А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: проведено вивчення фармацевтичного ринку препаратів магнію. Проаналізовані дані щодо застосування лікарських препаратів, що містять солі магнію. Обґрунтована доцільність розширення вітчизняного ринку магневмісних препаратів шляхом створення нових препаратів на основі солей магнію українськими товаровиробниками.

Ключові слова: препарати магнію, фармацевтичний ринок.

Вступ. Магній відіграє важливу роль в енергетичному і електролітному обміні, бере участь в обміні фосфору, синтезі АТФ, побудові кісткової тканини [4]. Добова потреба в магнію складає 350-400 мг для чоловіків і 280-300 мг для жінок, в період вагітності та лактації, під час стресів, гіпертензії потреба в магнію підвищується до 700 мг і вище [1, 9]. За даними деяких авторів, у 25-30 % населення проявляється недостатнє надходження магнію в організм.

Протягом багатьох років магній (у формі аспарагінату, лактату, оротату, цитрату, сульфату, хлориду) використовується у медичній практиці для лікування різних форм патологій: серцево-судинної (артеріальна гіпертензія, аритмії, ішемічна хвороба серця) [5], ендокринної (цукровий діабет) [8], психоневрологічної (тревога, депресії, запаморочення) та при вагітності [4] тощо. Крім того, сполуки магнію мають і в'язучу та обволакуючу дію.

Мета нашої роботи вивчення ринку магневмісних препаратів України та деяких зарубіжних країн світу.

Методи дослідження. Об'єктом нашої роботи буда інформація про лікарські препарати, що містять солі магнію, які зареєстровані в Україні, а також про магневмісні лікарські засоби деяких зарубіжних країн (Німеччини, Польщі, Росії та Швейцарії).

Результати й обговорення. Було досліджено український фармацевтичний ринок магневмісних лікарських засобів. Встановлено, що на сьогодні їх асортимент представлений 64 лікарськими засобами, серед них 21,87 % – лікарські засоби вітчизняного виробництва, решта – 78,12 % імпортного.

Лікарські засоби, що містять солі магнію, відносять до різних груп [3] - полівітамінні препарати (Береш магній плюс В₆, Активал, Вітрум бюті, Оліговіт та ін.), полівітаміни з мікроелементами та

мінералами (Пренатал, Центрум сільвер, Центрум дитячий), препарати калію (Аспаркам, Панангін, калій і магній аспарагінат), препарати магнію (Магвіт В₆, Магне В₆); в'язучі, обволакуючі та антацидні засоби (Алюмаг, Альма-Гал, Алмагель). Асортимент вітчизняних препаратів солей магнію у більшості випадків дублюється. Наприклад, Аспаркам випускають у вигляді таблетованої лікарської форми п'ять вітчизняних фармацевтичних підприємств (фармацевтична компанія "Здоров'я", "Галичфарм", Луганський хімфармзавод, "Лубнифарм", ХФЗ "Червона зірка"), у вигляді ін'єкційного розчину – три фармацевтичні фірми ("Фармак", "Галичфарм", "Дніпрофарм"). Створюються сприятливі умови для розширення частки імпорту на ринку за рахунок нових або вже відомих магневмісних препаратів у різних формах та комбінаціях, оскільки українські виробники випускають тільки препарати, що містять солі магнію у поєднанні з калієм аспарагінатом у вигляді розчинів для ін'єкцій та інфузій та у формі таблеток, при цьому частка вітчизняних товаровиробників складає 81,8 % від загальної кількості препаратів калію, що зареєстровані в Україні [3].

Найбільша частка магневмісних препаратів належить до полівітамінних препаратів та полівітаміни з мікроелементами та мінералами, які виробляються лише зарубіжними фірмами-виробниками.

На сьогодні на ринку України полівітамінні препарати імпортного виробництва, що містять солі магнію, надходять із 10 країн світу (Німеччини, США, Данії, Польщі, Канади, Франції, Угорщини та інших країн) (рис.1).

Передові позиції в їх імпорті займає США, частка яких становить на вітчизняному ринку понад 30 %.

На українському ринку полівітамінні препарати представлені досить широким асортиментом

лікарських форм – тверді, рідкі, м'які. Найбільша частка, близько 85 %, належить твердій лікарській формі (таблетки, капсули, порошки,

драже). Розподіл препаратів досліджуваної групи за видом лікарської форми наведений на рисунку 2.

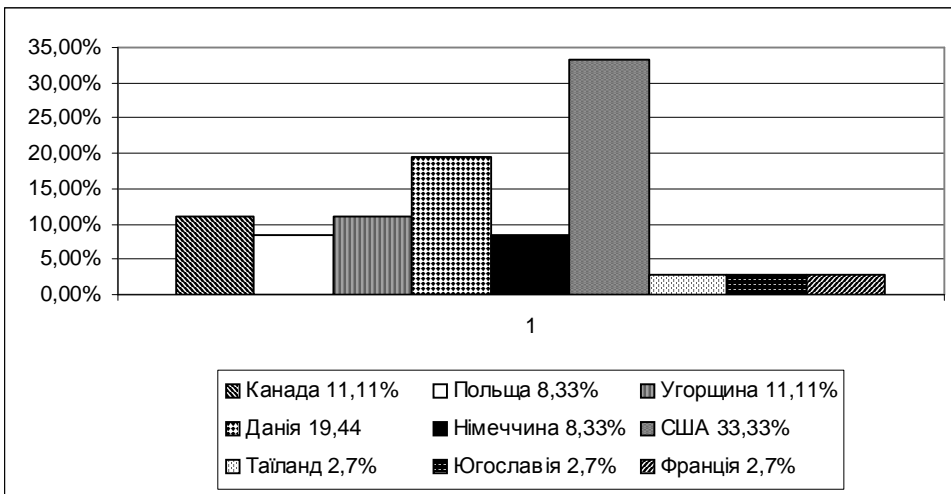


Рис. 1. Частка зареєстрованих препаратів магнію за країнами-виробниками в Україні.

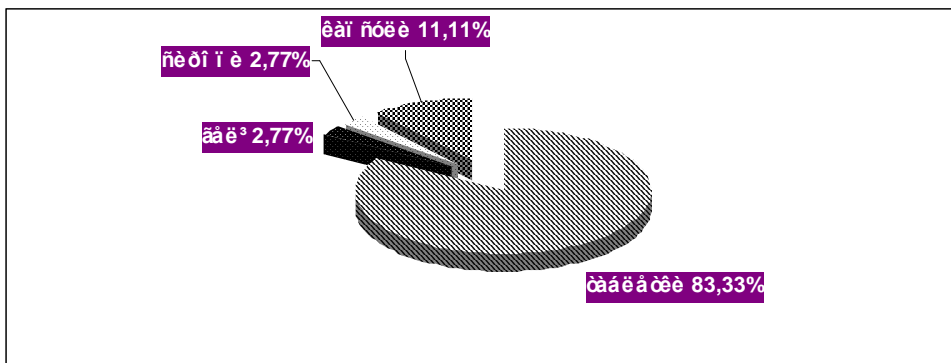


Рис. 2. Розподіл магневмісних препаратів, які належать до полівітамінних препаратів за видом лікарської форми.

Згідно з зарубіжними літературними джерелами, препарати магнію, крім відомих солей магнію – лактату, цитрату, оротату, карбонату, – містять і сіль магнію аспарагіату. Наприклад, у Польщі на фармацевтичному ринку є більше десяти препаратів магнію, майже 50 % цих препаратів містять магній аспарагіат як в поєднанні з вітамінами (Філомаг В₆, Провітіна магнію + В₆, Магневіт, Лактомаг В₆), з мікроелементами (Аспаргін, Кальцій-магній, Магнокал), так і монопрепаратами.

(Асмаг-форте, Пол-маг). Препарати Аспаргін, Асмаг-форте, Лактомаг В₆ та інші показані при дефіциті магнію, неврозах, для правильного функціонування організму. Вміст магнію аспарагіату в даних препаратах коливається від 0,3 до 1,8 г.

Аналізуючи швейцарський реєстр лікарських засобів, препарати магнію, що містять магній аспарагіат (Mag-Min 40, Magnesiocard, Magnesium Biomed та інші), використовують також при дефіциті магнію, при розумовому та фізичному виснаженні [7].

Згідно з реєстром лікарських засобів Німеччини [10], за 2006 р. зареєстровано понад 60 препаратів магнію, які згідно з німецькою класифікацією належать до групи препаратів мінералів.

Дана група містить 75,41 % твердих лікарських форм. На ін'єкційні препарати припадає 18,03 %, на інфузійні лікарські препарати та суспензії – 3,27 %. Тверда лікарська форма представлена таблетками, гранулами, капсулами та порошками. Найбільше припадає на таблетки – 60,8%

Аналізуючи одержані дані, 50 % препаратів магнію, що зареєстровані у Німеччині, містять сіль магнію аспарагіату як в комбінації (з магнієм цитратом – Mg- Sandoz-forte, з калієм аспарагіатом – Tromcardin, Trohicard, Galacordin), так і як монопрепарати (Magium, Basti-Mag, Magnaspart, Magnesiocard, Mg-nor та інші). Ці препарати також представлені у вигляді таблеток, порошків, драже та у вигляді ін'єкційних розчинів.

У Росії [6] зареєстрована лише невелика кількість препаратів магнію (Магне В₆, Магнерот, Магній карбонат, Магній цитрат, Аспаркам та ін.) порівняно із Польщею, Німеччиною та Швейцарією.

На основі магнію аспарагіату випускається тільки "Аспаркам", тому в цій країні синтезовано

АНАЛІЗ РИНКУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

©**О.І. Онишків, М.Б. Демчук, Т.А. Грошовий**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: у статті наведено результати маркетингових досліджень ринку гастроентерологічних лікарських засобів, зареєстрованих на території України. Проведено аналіз вітчизняного ринку гастроентерологічних лікарських засобів та цінової кон'юнктури препаратів даної фармакологічної групи.

Ключові слова: гастроентерологічні лікарські засоби, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок.

Вступ. Проблема лікування ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони зберігає свою актуальність як у теоретичному, так і в практичному відношенні. Згідно зі статистичними даними, у світі від виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки страждає 10-20 % усього дорослого населення. Висока захворюваність, часті рецидиви, тривала непрацездатність хворих – все це дозволяє віднести проблему виразкової хвороби до найбільш актуальних у сучасній медицині [2, 5, 6].

Патогенез виразкової хвороби шлунка та кишечнику веде до розвитку деструктивних процесів, які мають тенденцію до прогресивного розвитку від ерозій до глибоких виразок. Саме тому велика увага приділяється лікуванню захворювань травного тракту, і потреби вітчизняного фармацевтичного ринку в цих препаратах постійно ростуть, незважаючи на наявність широкого арсеналу лікарських засобів [1–6].

Мета роботи – провести маркетингові дослідження українського фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Методи дослідження. Загальноприйняті статистичні та маркетингові дослідження паперових і електронних джерел інформації щодо препаратів даної фармакологічної групи.

Результати й обговорення. Для досягнення даної мети нами проводилося комплексне маркетингове вивчення вітчизняного ринку гастроентерологічних лікарських засобів (ГЕЛЗ) згідно з класифікацією системи АТС. Лікарські засоби (ЛЗ) для лікування пептичної виразки належать до групи А02 “Препарати для лікування кислотозалежних захворювань”, які, в свою чергу, поділяються на 3 групи: А – антациди, В – засоби для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та Х –

інші засоби для лікування кислотозалежних захворювань [8].

Станом на січень 2009 р. в Україні зареєстровано 168 ЛЗ групи А02В “Засоби для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби”. Основну частку ЛЗ (57 %), в аналізованій групі становлять інгібітори протонної помпи – 96 позицій, найменшу кількість – це моно та комбіновані ЛЗ для ерадикації *Helicobacter pylori* – 29 препаратів або 17 % від загальної кількості найменувань [10].

Слід відмітити, що на сьогодні основний асортимент ГЕЛЗ формується за рахунок ЛЗ закордонного виробництва: на їх частку припадає близько 82 %, вітчизняні препарати займають на ринку, відповідно, 18 % асортименту, який налічує, відповідно, 138 і 30 торгових найменувань [8–10].

Противиразкові препарати постачають на український ринок фірми-виробники із 24 країн світу. Аналіз державного реєстру ЛЗ дозволив визначити частку кожної із країн-виробників в товарному асортименті на ринку ГЕЛЗ. Найбільш активні позиції серед країн-імпортерів займають Індія, Словенія, Німеччина, які зареєстрували на українському ринку, відповідно, 43 %, 10 % і 6 % від загальної кількості найменувань; решта країн, які присутні на ринку, займають низьку частку – в межах 2 – 5 %. Частка українських препаратів для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби становить 21 % (близько 30 ЛЗ). Вітчизняне виробництво препаратів даної фармакологічної групи забезпечують 14 підприємств (рис.1.) [8–10].

Антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів поставляє на ринок близько 20 іноземних фармацевтичних підприємств, в тому числі 8 фірм з Індії – “Ranbaxy”, “Umedica Laboratories”, “Unique Pharmaceutical Laboratories”, “Kusum Healthcare”, “Allied Chemicals & Pharmaceuticals”, “Elegant India”, “New Life Pharmaceuticals”, “Stedman

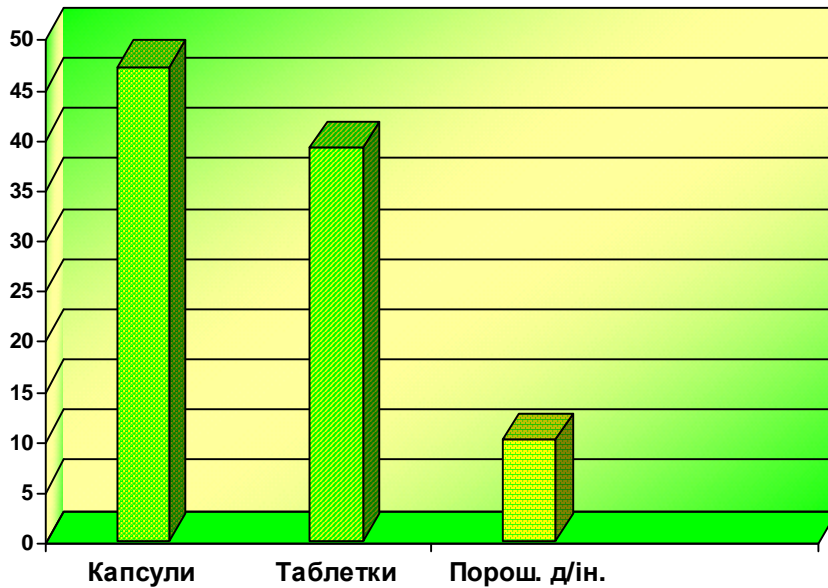


Рис. 3. Діаграма розподілу інгібіторів протонної помпи залежно від лікарської форми.

Laboratories”, “Unique Pharmaceutical Laboratories”, “Kusum Healthcare”, “Allied Chemicals & Pharmaceuticals”, “Elegant India”, “New Life Pharmaceuticals”, “Stedman Pharmaceuticals”, “Synmedic”. Серед інших закордонних виробників присутні препарати таких іноземних фірм: “Yamanouchi Europe” (Нідерланди), “Boehringer Ingelheim Espana” (Німеччина), “KRKA” (Словенія). Загалом препарати даної групи імпортуються на український фармацевтичний ринок із 5

країн. Україна ж в даному сегменті посідає друге місце за чисельністю препаратів аналізованої групи. ЛЗ для ерадикації *Helicobacter pylori* випускають такі вітчизняні виробники: ЗАТ “Дарниця”, ВАТ “Фармак”, ВАТ “Галичфарм”, ВАТ “Монфарм”.

В асортименті груп A02BD і A02BX лідируюче місце займають таблетки (16 позицій) та капсули (6 позицій). Розподіл лікарських форм у даних групах представлено на рисунку 4.

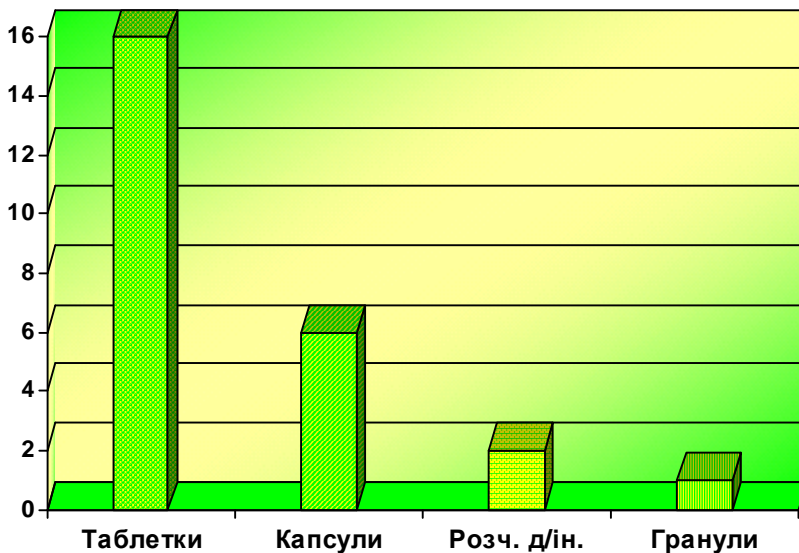


Рис. 4. Діаграма розподілу ЛЗ для ерадикації *Helicobacter pylori* залежно від лікарської форми.

На українському ринку є досить багато препаратів іноземного виробництва, які не мають вітчизняних аналогів. Зокрема, з групи езомепразолу – “Нексіум” (Швеція), із групи ЛЗ для ерадикації *Helicobacter pylori* – “Вентер” (Словенія), “Орністат” (Великобританія), “Клатінол” (Індія), “Пілобакт – Нео” (Індія) та ін. Необхідно відмітити, що розширення асортименту вітчизняних фармацевтичних виробників за останні

роки здійснюється, головним чином, за рахунок модифікації препаратів традиційної номенклатури, випуску препаратів-генериків.

Ціноутворення на будь-якому ринку є одним з визначальних моментів його життєздатності. Щоб визначити попит та доступність ГЕЛЗ для українського споживача, необхідно вивчити цінову кон’юнктуру ринку. Для цього проводили аналіз динаміки цін виробників та посередників опубліко-

ваних в прайсах щотижневика “Аптека”, а також вивчали коефіцієнти ліквідності та доступності [8].

Аналізуючи цінові пропозиції ГЕЛЗ, представлених на ринку, за останній квартал 2008 р. ми провели умовний поділ препаратів на три цінові ніші: високовартісну (більше 50 грн), середньовартісну (від 20 до 50 грн), і низьковартісну (до 20 грн) [5].

У низьковартісній ніші основну частку становлять препарати-генерики інгібіторів H₂-гістамінових рецепторів (ЛЗ групи ранітидину та фамотидину) як вітчизняних, так і іноземних виробників. Також сюди увійшли препарати омепразолу та ЛЗ для ерадикації *Helicobacter pylori* вітчизняного виробництва.

Високовартісну нішу значною мірою формують ГЕЛЗ іноземного виробництва. Як правило, це інноваційні препарати інгібіторів протонної помпи, до складу яких входить пантопрозол, рабепразол та езомепразол, а також ЛЗ для ерадикації *Helicobacter pylori*. Так, найбільш дорогими препаратами для лікування пептичної виразки і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на українському фармацевтичному ринку в IV кварталі 2008 р. є Нексіум (пор. д/п р-ну д/ін. і інф. 40 мг № 10 „AstraZeneca”) та Паріет (табл. 20 мг № 14 „Janssen Pharmaceutica”) [2]. Отримані результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Номенклатура ГЕЛЗ, які формують високовартісну нішу

Назва препарату	Серед. опт. ціна в IV кв. 2006 р., грн	Серед. опт. ціна в IV кв. 2007 р., грн	Серед. опт. ціна в IV кв. 2008 р., грн
Препарати на основі омепразолу			
Гасек - 40 капс. 40 мг №14 Мерха (Швейцарія)	59,3	63,8	73,44
Лосід 20 капс. 20 мг № 100 Flamingo Pharmaceuticals (Індія)	46,1	46,2	57,9
Омепразол капс. 0,02 г контурн. ячейк. уп., №120 Стиролбіофарм (Україна)	55,4	57,6	57,8
Препарати на основі пантопрозолу			
Контролок пор. д/п ін. р-ну 40 мг у флаконах №1 Altana Pharma (Німеччина)	51,5	52,05	65,7
Контролок табл. 20 мг № 14 Altana Pharma (Німеччина)	81,2	94,5	101,3
Контролок табл. 40 мг № 14 Altana Pharma AG(Німеччина)	133,0	150,5	171,4
Контролок пор. д/п ін. р-ну 40 мг у флаконах №1 Nycomed (Норвегія)	–	53,1	67,6
Пульцет табл. 40 мг № 28 Nobel Ilac Sanayiive Ticaret (Туреччина)	–	71,3	68,3
Препарати на основі рабепразолу			
Велоз табл. 10 мг № 20 Torrent Pharmaceuticals (Індія)	–	94,5	84,8
Велоз табл. 20 мг № 20 Torrent Pharmaceuticals (Індія)	–	129,9	123,9
Паріет табл. 10 мг № 14 Janssen Pharmaceutica (Бельгія)	104,6	102,4	109,4
Паріет табл. 20 мг № 14 Janssen Pharmaceutica (Бельгія)	134,3	141,5	157,3
Рабізол табл. 20 мг № 28 Meditech (India) (Індія)	57,2	57,6	65,4
Рабелок табл. 20 мг № 100 Cadila Pharmaceuticals (Індія)	–	477,4	525,2
Разо табл. 10 мг № 20 Dr.Reddy`s Laboratories (Індія)	–	–	52,3
Разо табл. 20 мг № 20 Dr.Reddy`s Laboratories (Індія)	–	–	76,5
Препарати на основі езомепразолу			
Нексіум пор. д/п р-ну д/ін. і інф. 40 мг № 10 AstraZeneca (Швеція)	418,4	546,5	730,7
Нексіум табл. 20 мг № 14 AstraZeneca (Швеція)	95,3	96,5	131,95
Нексіум табл. 40 мг № 14 AstraZeneca (Швеція)	134,5	136,2	132,4
ЛЗ для ерадикації <i>Helicobacter pylori</i>			
Де-нол табл. по 120 мг № 56 Astell Pharma Europe (Нідерланди)	–	–	63,5

Продовження табл. 1.

Назва препарату	Серед. опт. ціна в IV кв. 2006 р., грн	Серед. опт. ціна в IV кв. 2007 р., грн	Серед. опт. ціна в IV кв. 2008 р., грн
Де-нол табл. по 120 мг №112 Astel Pharma Europe (Нідерланди)	–	103,6	119,8
Де-нол табл. по 120 мг № 56 Yamapouchi Europe (Нідерланди)	46,5	57,4	61,5
Де-нол табл. по 120 мг №112 Yamapouchi Europe (Нідерланди)	87,5	95,8	114,2
Орністат табл №42 Mili Healthcare (Великобританія)	92,8	108,1	103,3
Пілобакт –Нео табл № 42 Ranbaxy (Індія)	71,7	68,6	101,8
Клатинол табл №42 Synmedic (Індія)	61,4	59,4	76,6

Останній квартал 2008 року ознаменувався значними коливаннями курсу валют та “ручним” регулюванням урядом ситуації, яка склалася на внутрішньому ринку України. Це призвело до поступового зникнення ряду препаратів із полиць аптек, а також до різкого зростання цін на препарати іноземного виробництва. Цю ситуацію чітко відображає динаміка зміни коефіцієнта ліквідності ціни (K_{liq}).

Протягом вересня 2008 р. для 50 % препаратів даної групи K_{liq} знаходився в межах до 0,16, що згідно з концепцією соціально-етичного маркетингу є етичним та коректним щодо споживача. У жовтні частка ЛЗ із аналогічним значенням K_{liq}

зросла і становила 66 %, при цьому кількість пропозицій ГЕЛЗ іноземного виробництва зменшилася на 36 %. У листопаді тенденція щодо зменшення кількості пропозицій препаратів на ринку зберігалася, крім того, спостерігалось і значне зменшення частки ГЕЛЗ (42 %) із значенням K_{liq} до 0,16 порівняно з вереснем цього року. У грудні для 32 % ЛЗ, як правило, вітчизняного виробництва, значення K_{liq} не перевищувало число 0,16, а кількість препаратів іноземного виробництва продовжувала поступово зменшуватися [6].

Найбільш варіабельні значення K_{liq} ГЕЛЗ іноземних фірм-виробників протягом IV кварталу 2008 р. зображено на рисунку 5.

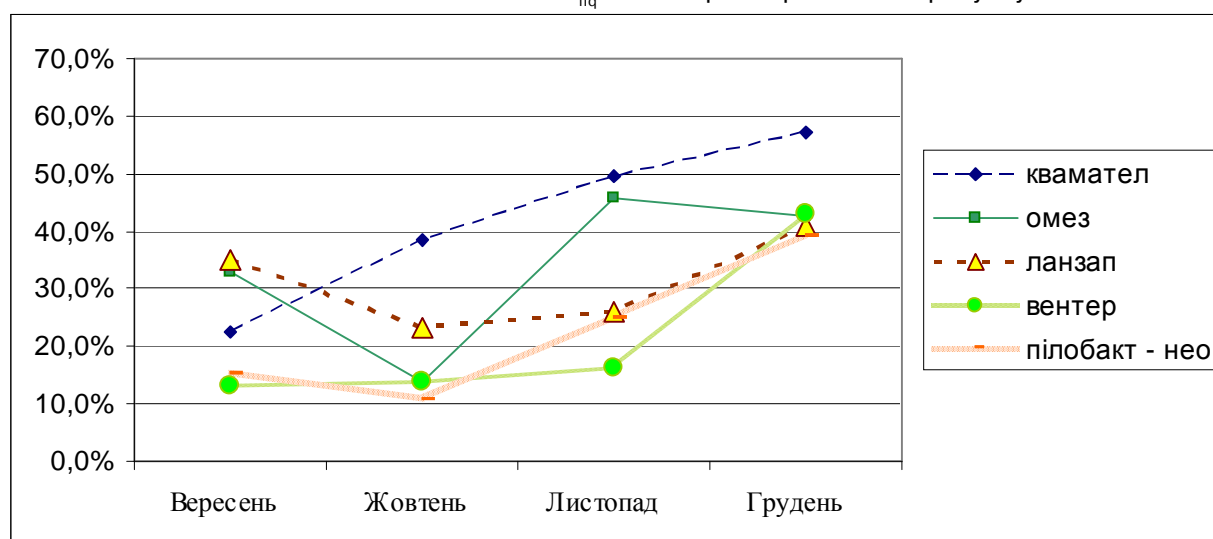


Рис. 5. Динаміка коефіцієнта ліквідності в IV кварталі 2008 р.

Також слід відмітити, що ціни на ГЕЛЗ протягом останнього кварталу 2008 р. значно зросли, особливо динамічність зростання спостерігалася для препаратів іноземних фірм-виробників, яка зрозуміло пов'язана із загальною нестабільністю світової та української економіки.

Аналіз цінової кон'юнктури ринку ГЕЛЗ в IV кварталі 2008 р проводили і за таким показником, як коефіцієнт доступності (K_d). Значення коефіцієнта

доступності для препаратів даної фармакологічної групи є досить високим, що вказує на доступність цих препаратів українському споживачеві. K_d для іноземних препаратів, аналогів яким немає в Україні, є досить низьким, зокрема такі препарати, як Контролок (табл. 40 мг, Німеччина), Нексіум (пор. д/п р-ну д/ін. і інф. 40 мг № 10 (Швеція), Рабелок (табл. № 100, Індія) для пересічного українського споживача є малодоступними.

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО СПРИЯЮТЬ РОЗЧИНЕННЮ СЕЧОВИХ КОНКРЕМЕНТІВ, ТА СПАЗМОЛІТИКІВ, ЯКІ ДІЮТЬ НА СЕЧОВІ ШЛЯХИ

©М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: проведено маркетингові дослідження ринку лікарських засобів, що сприяють розчиненню сечових конкрементів, та спазмолітиків, що діють на сечові шляхи, в розрізі країн-виробників, лікарських форм, складу, походження та доступності, показано їхню номенклатуру.

Ключові слова: маркетингові дослідження, спазмолітики, сечові конкременти.

Вступ. Сечокам'яна хвороба (СКХ) в структурі урологічних захворювань займає одне з провідних місць. Хворі, які страждають від уролітіазу, потребують як високотехнологічних малоінвазивних хірургічних методів лікування, так і високоефективного консервативного лікування. Від сечокам'яної хвороби у нашій країні страждає понад 3 % дорослих, а серед пацієнтів, які звертаються до уролога, камінці в нирках спостерігаються у 40 % випадків. На жаль, навіть після видалення конкрементів частота рецидивів сягає 50-60 % [1].

Проблема лікування цього захворювання є дуже актуальною в сучасній урології. Ця проблема, поперше, пов'язана саме з поліетіологічністю та великою кількістю клінічних варіантів проявів СКХ [4].

Лікування повинно бути, насамперед, комплексним: медикаментозне, оперативне, інструментальне, санаторно-курортне, дієтичне. Але в будь-якому випадку необхідно якомога раніше діяти на етіологічний фактор (етіотропне лікування) та на механізми, що зумовлюють утворення камінців (патогенетичне лікування) [4].

Сьогодні фармацевтичний ринок України характеризується присутністю різноманітних лікарських форм препаратів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва. Маркетинговими службами постійно проводяться дослідження із вивчення насиченості лікарськими препаратами певних груп. Саме тому маркетинговий аналіз ринку лікарських препаратів певної групи є дуже актуальним на сьогодні, адже визначити сильні та слабкі сторони тієї чи іншої групи лікарських засобів можна лише таким чином.

Мета наших досліджень – вивчення ринку лікарських препаратів, які сприяють розчиненню сечових конкрементів, та спазмолітиків, що діють на сечові шляхи, які виготовляють вітчизняні та іноземні виробники.

Методи дослідження. Загальноприйняті методи дослідження (маркетингові, статистичні) різноманітних джерел інформації.

Результати й обговорення. Номенклатура лікарських препаратів даних груп (G04B C, G04B D), зареєстрованих в Україні станом на кінець 2008 року, нараховує понад 20 найменувань [6]. Частина цих лікарських засобів виробляють вітчизняні виробники (39 %), а більшість – імпорتنі виробники. Серед вітчизняних фірм-виробників лікарські засоби даних груп виготовляють такі фармацевтичні фірми, як АТ "Галічфарм" корпорації "Артеріум", ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", ЗАТ "Фармацевтична фабрика "Віола", ЗАТ "Ліктрави", ВАТ "Фармак", ВАТ "Київський вітамінний завод", ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод". Основними країнами-імпортерами лікарських препаратів даних груп є Німеччина (13 %), Індія (13 %), Франція (4,35 %), США (4,35 %), Польща (4,35 %) (рис. 1.).

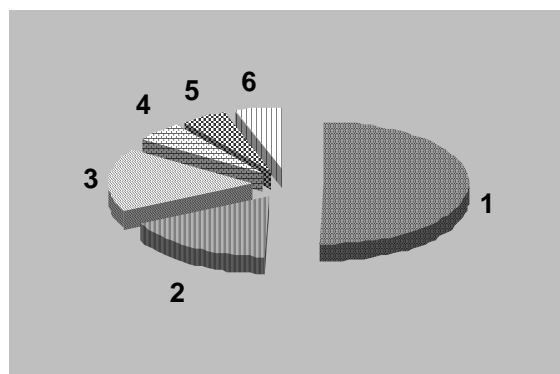


Рис. 1. Аналіз ринку ЛЗ за країною-виробником.

12,5 % лікарських засобів груп G 04BC і G 04BD виробляють два і три виробники, а відповідно 87,5 % – лише один виробник.

З рисунка 2 видно, що 61,0 % лікарських препаратів цих груп є імпортного виробництва, інші – вітчизняного.

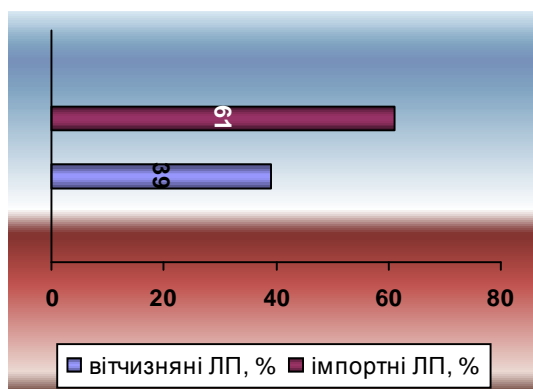


Рис. 2. Порівняльна гістограма ЛП закордонного та вітчизняного виробництва.

Аналіз зареєстрованих лікарських препаратів цих груп показав, що більшість цих лікарських засобів на ринку представлені у вигляді таблеток, що забезпечують, у свою чергу, точність дозування лікарської речовини, можливість маскування неприємних органолептичних властивостей речовини, пролонгування дії лікарської речовини, поєднання несумісних за їхніми фізико-хімічними властивостями, зручність в зберіганні і транспортуванні [7]. Значно меншою є частка гранул, ЛРС, крапель і сиропів (рис.3).

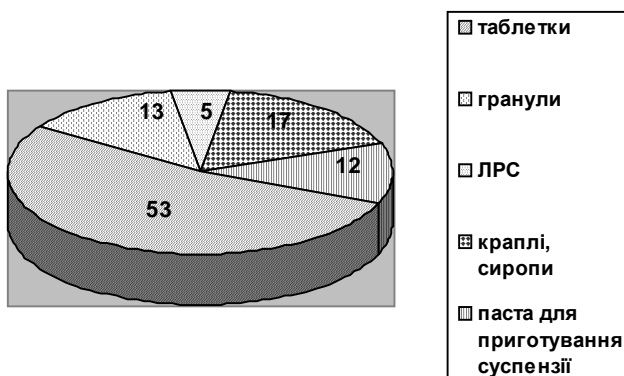


Рис. 3. Розподіл ЛЗ за видом ЛФ.

Комплексним препаратам на рослинній основі належить важливе місце серед ЛЗ цієї групи [7]. Лікарські засоби рослинного походження мають менш виражену побічну дію, краще сприймаються хворими, а тому краще підходять для профілактики захворювань сечовивідної системи і запобігання виникненню рецидивів цих хвороб [1,3]. З-поміж спазмолітиків, що діють на сечові шляхи, препаратами рослинного походження є лише 25 % препаратів, а щодо лікарських засобів, які сприяють розчиненню сечових конкрементів, то 58 % препаратів цієї групи є рослинними.

У цілому лікарські препарати рослинного походження займають вагомую частку ринку ЛЗ (45,5 %) від загальної кількості препаратів (рис.4.).

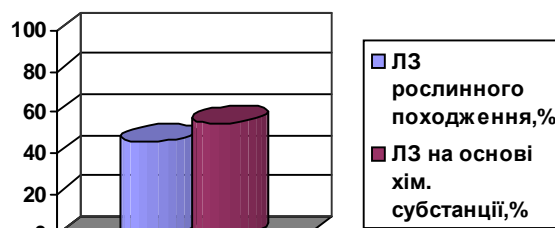


Рис. 4. Розподіл ЛЗ за походженням.

Лікарські засоби, що сприяють розчиненню сечових конкрементів, і спазмолітики, що діють на сечовивідні шляхи, за складом діючих речовин поділяються на однокомпонентні (45 %) і багатокомпонентні (55 %) (рис. 5).

Необхідно зауважити, що багатокомпонентні фітопрепарати даної дії переважають над однокомпонентними лікарськими засобами.

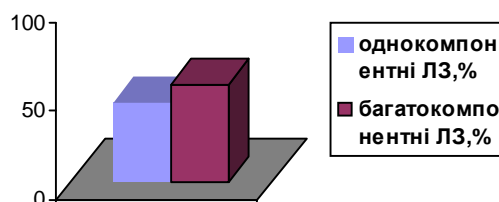


Рис. 5. Розподіл ЛЗ за складом.

Проведений нами аналіз ринку лікарських засобів, що сприяють розчиненню сечових конкрементів, та спазмолітиків, які діють на сечові шляхи, стосувався вітчизняного фармацевтичного ринку [6].

Паралельно ми ознайомилися з номенклатурою цих ЛЗ на німецькому, російському та польському фармацевтичних ринках. У Німеччині станом на початок 2006 р. зареєстровано більше 35 препаратів такої дії, з-поміж них лікарським засобам рослинного походження належить 29 % ринку цих препаратів [9].

На ринку ЛЗ Росії зареєстровано більше 10 препаратів досліджуваних груп, третина з яких є ЛЗ рослинного походження [5].

Асортимент лікарських засобів групи G04BC в Польщі представлений препаратами Debelizyna, NeoFitolizyna, Rowatinex, аналогів яких в Україні немає. Аналізуючи фармацевтичний ринок Польщі щодо номенклатури спазмолітиків, які діють на сечові шляхи, слід відзначити, що на ньому присутні практично всі зареєстровані в Україні представники цієї групи [10].

Враховуючи результати проведених досліджень, розвинуте фітовиробництво, вітчизняним виробникам потрібно змінити та удосконалити номенклатуру лікарських засобів за рахунок

досягнень сучасної технології та фармації з метою більш глибокого насичення ринку ЛЗ досліджуваної групи.

Висновки. 1. Проаналізовано фармацевтичні ринки лікарських засобів, що сприяють розчи-

ненню сечових конкрементів, та спазмолітиків, які діють на сечові шляхи, в Україні, Польщі, Росії та Німеччині.

2. Встановлено, що лідером з-поміж країн-виробників препаратів даних груп є Україна.

Література

1. Возіанов С.О., Бухалов Ю.В., Шевчук О.О. Патогенетичне обґрунтування застосування препарату уролесану у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу // Медицина сьогодні. – 2005. – № 5 (165). – С. 6-7.
2. Громовик Б.П. Логістичні рішення у збутовій діяльності фармацевтичних фірм // Фармац. журн. – 2001. – № 5. – С. 12-23.
3. Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 464 с.: іл., табл.
4. Денисов А. Мочекаменная болезнь // Фармаскоп. – 2005. – № 1 (22). – С. 21-23.
5. Энциклопедия лекарств. – 12-й вып. / Гл. ред. Г.Л.

Вышковский. – М.: РЛС, 2006. – 1440 с. (Серия РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ РЛС)

6. Комpendіум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 2270 с.

7. Промышленная технология лекарств / Под ред. В.И. Чушова. – Харьков: "Основа", изд. УкрФА, 1999. – 700 с.

8. Товстуха Є.С. Фітопрепарати – лікарські засоби майбутнього // Фітотерапія в Україні. – 1998. – № 2-3. – С. 20-21.

9. ROTE LISTE' 2006. - Frankfurt / Main : ROTE LISTET Servis GmbH, 2006. – 535 s.

10. <http://baza.pharminindex.pl>

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ СПОСОБСТВУЮТ РАСТВОРЕНИЮ МОЧЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ, И СПАЗМОЛИТИКОВ КОТОРЫЕ ДЕЙСТВУЮТ НА МОЧЕВЫЕ ПУТИ

М.Б. Чубка, Л.В. Вронская, Т.А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: проведены маркетинговые исследования рынка лекарственных средств, которые содействуют растворению мочевого конкрементов и спазмолитиков, которые действуют на мочевые пути в разрезе стран-производителей, лекарственных форм, состава, происхождения и доступности, показано их номенклатуру.

Ключевые слова: маркетинговые исследования, спазмолитики, мочевые конкременты.

MARKETING RESEARCHES OF MARKET OF MEDICAL PREPARATIONS, WHICH PROMOTE TO DISSOLVE URINARY STONES, AND SPASMOLYTICS, WHICH INFLUENCE ON THE URINARY DUCTS

M.B. Chubka, L.V. Vronska, T.A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: marketing research have been led in Ukrainian market of the medical preparations, that are used to help to dissolve urinary stones, and spasmolytics, which influence on the urinary ducts. The comparative analysis of the pharmaceutical market includes investigation of classification of medical forms, origin, country-manufactures and price references.

Key words: marketing researches, spasmolytics, urinary stones.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ АСПЕКТІВ КОНФЛІКТНИХ СИТУАЦІЙ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ЗАХОДІВ ЩОДО ЇХ РОЗВ'ЯЗАННЯ В АПТЕКАХ

© А.С. Немченко, Н.В. Тетерич

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: обґрунтовано соціально-психологічні аспекти конфліктних ситуацій в аптеках. Надана характеристика факторів, що спричиняють конфлікти в аптечних закладах. Наведено основні правила поведінки у конфліктах, що виникли в аптеках.

Ключові слова: конфліктні ситуації; соціальна психологія; психологічні аспекти.

Вступ. Спілкування між провізором і відвідувачами аптек часто пов'язане з таким явищем, як конфлікт. При здійсненні фармацевтичної опіки в аптеці завжди існує імовірність виникнення конфлікту. В соціальній психології не існує загальноприйнятого визначення конфлікту. Деякі фахівці розглядають конфлікт як протиріччя між людьми, які виникають через несумісність їх потреб, мотивів і цілей діяльності, відносин і поглядів, психологічної складової. Існує багато класифікацій конфліктів, але найбільш часто їх розділяють на конструктивні і деструктивні. Провізор, перетворивши деструктивний конфлікт на конструктивний, перестає бути його учасником. Така тактика дозволяє перестати емоційно реагувати на випадки клієнта і проаналізувати причини конфлікту, що в кінцевому результаті дає можливість запропонувати конструктивне рішення, завдяки якому конфлікт буде вичерпано [5-7].

Методи дослідження. Для аналізу зазначеної проблеми застосовувались: основний метод психологічного дослідження – спостереження, та додаткові – узагальнення незалежних характеристик та самооцінка.

Результати й обговорювання. З точки зору людської фізіології, конфлікт – це стрес. Початкова фаза стресу супроводжується емоційним підйомом. Цілком очевидно, що конфліктні клієнти дуже емоційні люди. Працівникам аптек для згладження конфліктних ситуацій треба вчитися їх розпізнавати. Як показує статистика, приблизно 25% клієнтів аптек – приємні, доброзичливі і миролюбні люди, останні ж 75% клієнтів аптек здатні спровокувати конфлікт [1]. Треба пам'ятати, що люди за характером, темпераментом і багатьма іншими критеріям неоднакові, тому по-різному сприймають ситуацію, в котрій опинились. Провізор не в змозі постійно уникати суперечностей з відвідувачами. Різниця у сприйнятті часто

призводить до того, що фахівець і відвідувач не погоджуються одне з одним. Аптечні фахівці повинні пам'ятати, що конфлікт виникає лише в тому випадку, коли всі потенційні учасники готові його підтримати. Також важливими умовами для виникнення конфлікту є наявність конфліктогенів, тобто факторів, які спричиняють конфлікт. Існує декілька типів конфліктогенів:

- пряме негативне ставлення (накази, погрози, критика, обвинувачення, кепкування, сарказм);
- зневажливе ставлення (принизливе втішання, принизлива похвала, докір, кепкування);
- менторське ставлення (категоричні оцінки, судження, висловлювання, нав'язування своїх порад, точок зору, повчання);
- порушення етики (спричинені неподобства без вибачення, перебивання співрозмовника);
- регресивна поведінка (наївні запитання, прирікання) [10].

Провізор повинен пам'ятати, що чим більше конфліктогенів, тим більша вірогідність конфлікту. Конфлікт зростає згідно з відповідним законом. Якщо хоча б один з людей, які сперечаються, усвідомлює себе учасником конфлікту і буде відкрито переживати, тоді суперечка неминуха. Конфлікт розвивається хвилеподібно: за початковою фазою йде підйом, котрий досягнувши піку, йде на спад. Після того, як ситуація дещо розрядиться, знов настає підйом, пік і спад. Вірогідність розв'язання конфлікту, на думку спеціалістів, залежить від фази розвитку конфліктної ситуації. Так, на початковій фазі імовірність розв'язання конфлікту дорівнює 92%, на фазі підйому – 46%, на піку дорівнює 5%, та в фазі спаду – 20% [12].

Таким чином, в разі виникнення конфліктної ситуації в аптеці робітникам аптек слід дотримуватись таких основних правил:

- усвідомлення конфлікту;
- намагання уникнення від участі у конфлікті,

а при неможливості цього формування рішучої позиції та швидкого реагування ;

- розробка конструктивного плану ліквідації самого конфлікту та його наслідків;
- прийняття профілактичних заходів щодо запобігання конфліктних ситуацій.

Висновки. Вірогідність конфліктних ситуацій

в аптеці вимагає впровадження в практичну роботу провізорів відповідних правил з метою виявлення факторів, які спричиняють конфлікт. Використання рекомендованих правил сприяє поліпшенню роботи аптек, формуванню позитивного іміджу аптеки та дозволяє вирішувати основну задачу аптечних закладів в повному обсязі.

Література

1. Бандурка А.М., Бочарова С.П., Землянская Е.В. Основы психологии управления. – Харьков, 1999.
2. Консультация пациента в аптеке // Провизор. – 2004. – № 9. – С. 3-4.
3. Котлер Ф., Маркетинг, менеджмент. – Санкт-Петербург, 1998.
4. Карнеги Дейл. Язык убеждения. – Эксмо, 2003.
5. Максименко С.Д. Загальна психологія. – Київ, 2004.
6. Маклаков А.Г. Общая психология. – Санкт-Петербург, 2006.
7. Немов Р.С. Психология. – М., Владос, 2004.
8. Носс И.Н. Руководство по психодиагностике. – М., 1989.
9. Бороздина Г.В. Психология общения. – Москва: ИНФРА-М, 2001. – С. 208–210.
10. Ребрик Сергей. Тренинг профессиональных продаж. – Эксмо, 2002.
11. Рубинштейн С.П., Основы общей психологии. Санкт-Петербург, 2005.
12. Усенко В.А. Фармацевтический маркетинг, политика фармацевтических фирм по продвижению продукции // Провизор. – 2000. – № 9.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕРОПРИЯТИЙ ИХ РЕШЕНИЯ В АПТЕКАХ

А.С. Немченко, Н.В. Тетерич

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: обоснованы социально-психологические аспекты конфликтных ситуаций в аптеках. Предоставлена характеристика факторов, которые провоцируют конфликты в аптечных учреждениях. Приведены основные правила поведения в конфликтах, произошедших в аптеке.

Ключевые слова: конфликтные ситуации, социальная психология, психологические аспекты.

INVESTIGATION OF PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF CONFLICT SITUATIONS AND ORGANIZATION OF MEASURES ON THEIR DECISION IN PHARMACIES

A.S. Nemchenko, N.V. Teterich

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: psychological aspects The social-psychological aspects of disagreement situations were approached. Characteristic of factors that make disagreements in the pharmacy was given. Whole rules how to behave in the conflict situations in the pharmacy were given.

Key words: conflict situations, social psychology, psychological aspects.

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

УДК 661.12:33

РОЗРОБКА КЛАСИФІКАЦІЇ ВИТРАТ НА ЯКІСТЬ В УМОВАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

© **О.В. Доровський, К.С. Світлична**

ФФ «ФК» «Здоров'я»

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: в умовах насиченого фармацевтичного ринку саме якість лікарських засобів стає головним системоутворювальним фактором їх конкурентоспроможності. В зв'язку з цим актуальним є організація об'єктивного обліку витрат на якість, а також організація систематичного контролю за їх рівнем та оцінка їх ефективності.

Ключові слова: класифікація, витрати, фармацевтичний ринок, облік.

Вступ. Відправною точкою у розрахунку витрат на якість на фармацевтичних підприємствах (ФП) повинна стати їх класифікація, тобто визначення складу і структури цих витрат. Від обґрунтованості класифікації залежить точність

визначення складу витрат і вимоги до організації їх обліку, аналізу та оцінки.

На етапі виробництва за допомогою функцій системи якості (СЯ) на ФП вирішуються два найважливіші завдання: забезпечення заданого рівня

Таблиця 1. Класифікація витрат на якість на ФП

Витрати на якість				
Витрати на поліпшення якості	Витрати на забезпечення якості		Втрати внаслідок невідповідної якості	
	Витрати на досягнення заданого рівня якості	Витрати на підтримку заданого рівня якості	Зовнішні втрати	Внутрішні втрати
Одноразові (капітальні) витрати		Поточні витрати		
<ul style="list-style-type: none"> •на поліпшення клінічної ефективності та безпечності ЛЗ; •на поліпшення якості упаковки ЛЗ; •на поліпшення якості зберігання діючих речовин, допоміжних речовин та пакувальних матеріалів; •на поліпшення якості виробництва ЛЗ (змiana обладнання, зміна технології виробництва та ін.); •на поліпшення якості контролю якості ЛЗ; •на поліпшення якості зберігання готових ЛЗ; •підвищення кваліфікації персоналу 	<ul style="list-style-type: none"> •на методологічне, нормативне та інформаційне забезпечення СЯ; •на створення відповідних умов зберігання сировини, матеріалів та готової продукції; •на проведення кваліфікації та валідації виробничих приміщень; •на оснащення виробничих дільниць відповідним обладнанням; •на проведення кваліфікації та валідації обладнання; •на проведення валідації процесу виробництва; •на оснащення контрольних лабораторій; •на проведення кваліфікації та валідації приміщень для контролю якості; •на провадження статистичних методів контролю; •на створення бюро моніторингу робочого середовища; •на підготовку персоналу відповідно до вимог СЯ. •на сертифікацію виробничої дільниці; •на сертифікацію ЛЗ; •на сертифікацію СЯ 	<ul style="list-style-type: none"> •на проведення аудиту постачальників; •на проведення аудиту дистриб'ютерів; •на проведення самоінспекцій (внутрішніх аудитів); •на вхідних контроль сировини та пакувальних матеріалів; •на міжопераційний контроль; •на контроль готової продукції; •на проведення моніторингу робочого середовища; •на проведення статистичних методів контролю; •на підвищення кваліфікації персоналу; •на валідацію процесу виробництва 	<ul style="list-style-type: none"> •витрати на відгук продукції невідповідної якості; •витрати на задоволення рекламаций; •втрата іміджу підприємства (втрата лояльності споживачів); •втрата частки ринку, обсягів продажів 	<ul style="list-style-type: none"> •на управління сировиною та пакувальними матеріалами невідповідної якості; •на управління ЛЗ невідповідної якості (на виправлення браку); •на утилізацію неоправного браку; •недоотриманий прибуток внаслідок виробництва браку

якості лікарських засобів (ЛЗ) та планомірне поліпшення якості ЛЗ. Потрібно виділяти дві групи витрат: витрати на дотримання та підтримку заданих параметрів якості ЛЗ і витрати на поліпшення якості ЛЗ. Необхідність такого розподілу визначається різним економічним змістом цих витрат і різним впливом їх на результати діяльності ФП.

Методи дослідження. Основною ознакою класифікації повинно бути розподілення витрат, по-перше, за їх цільовою ознакою, оскільки основною метою створення класифікації є отримання за її допомогою найбільш повної характеристики витрат на якість, а по-друге, розподілення витрат за періодичністю, що обумовлено використанням певних методів для оцінки ефективності цих витрат.

Тому, узагальнюючи досвід існуючих підходів до класифікацій витрат на якість [1-6], а також враховуючи вимоги міжнародних стандартів якості та виходячи із реального стану діяльності, пов'язаної з якістю, на ФП нами була розроблена класифікація витрат на якість, яка, крім розподілення витрат за функціональною ознакою та за періодичністю, розподіляє витрати за видами робіт, заходів, які здійснюються в рамках діяльності ФП з забезпечення та поліпшення якості (табл. 1).

Результати й обговорення. Першу групу складають одноразові (капітальні) та поточні витрати ФП, які безпосередньо пов'язані з роботами та заходами із забезпечення випуску ЛЗ

заданого рівня якості. Виходячи з цього, можливо сформулювати, що забезпечення якості ЛЗ – це цільова виробнича діяльність, спрямована на досягнення, підтримку заданого рівня якості, а також на виявлення, своєчасну компенсацію і відповідну протидію систематичним та випадковим порушенням, що перешкоджають нормальному ходу виробничого процесу виробництва ЛЗ заданої якості. Процес забезпечення якості ЛЗ розглядається нами як елемент процесу управління виробництва ЛЗ відповідно до діючої нормативно-технологічної та нормативно-технічної документації на ЛЗ.

До другої групи відносять одноразові витрати, які безпосередньо пов'язані з процесами поліпшення якості як самих ЛЗ (поліпшення властивостей ЛЗ, поліпшення упаковки та ін.), так і поліпшення всіх або деякого фактора виробництва (зміна обладнання, використання нової технології, матеріалів, підвищення кваліфікації персоналу тощо).

Висновки. Планування та облік витрат на якість, відповідно до такої класифікації, дає можливість оцінити їх абсолютну величину, вирішувати завдання з обґрунтованості збільшення або зниження цих витрат, визначати напрямки їх найбільш ефективного використання, дозволяє аналізувати і вдосконалювати їх структур. І, навпаки, відсутність такого планування і обліку призводить до нераціонального використання коштів в процесі побудови СЯ.

Література

1. Конарева Л.А. Структура затрат на обеспечение качества продукции и услуг в компаниях стран с развитой рыночной экономикой // Методы менеджмента качества. – 2001. – № 10. – С. 12-18.
2. Мищенко С., Пономарев С. Экспертные оценки затрат на качество на предприятиях Тамбовской области // Стандарты и качество. – 2001. – № 7-8. – С. 79-81.
3. МС ИСО серии 9000: как окупаются затраты на сертификацию? // Методы менеджмента качества. – 2003. – № 4. – С. 35-39.

4. Рахлин К.М., Скрипко Л.Е. Состав затрат на обеспечение качества // Стандарты и качество. – 1998. – № 8. – С. 51-54.
5. Фомичев С.К., Старостина А.А., Скрыбина Н.И. Основы управления качеством: Учебное пособие. – К: МАУП, 2000. – 196 с.
6. Шотмиллер Дж. Затраты на качество стимулируют процессы // Методы менеджмента качества. – 2003. – № 2. – С. 4-9.

РАЗРАБОТКА КЛАССИФИКАЦИИ РАСХОДОВ НА КАЧЕСТВО В УСЛОВИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.В. Доровский, Е.С. Свитлична

ФФ «ФК» «Здоровье»

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в условиях насыщенного фармацевтического рынка именно качество лекарственных средств становится системообразующим фактором их конкурентоспособности. В связи с этим актуальным становится

организация объективного учета затрат на качество, а также организация систематического контроля за их уровнем и оценка их эффективности.

Ключевые слова: класификация, расходы, фармацевтический рынок, учет.

ELABORATION OF CLASSIFICATION OF EXPENDITURES ON QUALITY UNDER CONDITIONS OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

O.V. Dorovsky, K.S. Svitlychna

PF «PK» «Zdorovia»

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the quality of medicines becomes the systematical factor of their competitiveness in the conditions of the saturated pharmaceutical market. In this connection organization of objective account of expenditures on quality as well as organization of systematic control of their level and estimation of their efficiency become topical.

Key words: classification, expenditures, pharmaceutical market, account.

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

УДК 615.252.349:616.379-008.64

АНТИДІАБЕТОГЕННИЙ ЕФЕКТ ПОХІДНОГО СУКЦИНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ ЗА УМОВ АБСОЛЮТНОЇ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ АВТОІМУННОГО ГЕНЕЗУ

© О.М. Кириченко, ¹В.В. Полтораєк

Національний фармацевтичний університет, Харків

¹Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського АМН України, Харків

Резюме: вивчено вплив профілактичного введення фенілетиламіду сукцинанілової кислоти на розвиток абсолютної інсулінової недостатності автоімунного генезу (модель низькодозового стрептозотоцинового діабету у мишей). Встановлено, що застосування сполуки сприяє поліпшенню глюкозного гомеостазу і зниженню ступеня лімфоцитарної інфільтрації в панкреатичних острівцях експериментальних тварин.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, фенілетиламід сукцинанілової кислоти, антидіабетогенні властивості.

Вступ. Цукровий діабет I типу (інсулінозалежний) є хронічною хворобою, яка пов'язана з високим ризиком інвалідизації та потребує значних соціальних витрат, оскільки 50 % хворих складають діти [8]. Він належить до автоімунних захворювань, що характеризується поступовим руйнуванням бета-клітин підшлункової залози з наступним розвитком абсолютної недостатності інсуліну. Зрозуміло, що в клінічній практиці діагноз цукровий діабет 1 типу може бути встановлений лише на останній стадії хвороби, коли зруйновано понад 80 % бета-клітин і недостатність інсуліну стає явною. Численні спроби захистити бета-клітини від деструкції і тим самим запобігти розвитку самого захворювання донедавна були малоуспішними.

Однак досягнення останніх років у діабетології та імунології намітили нові технології і підходи, які дозволяють, принаймні за експериментальних умов, практично цілком пригнічувати реакції автоагресії і зберігати функціонуючий пул бета-клітин [5].

Останнім часом з'явилися повідомлення про захисну дію метилового ефіру бурштинової кислоти відносно бета-цитотоксичної агресії інтерлейкіну-1 та стрептозотоцину. Цей ефект пов'язують зі здатністю бурштинової кислоти метаболізуватися в циклі Кребса з наступним відновленням рівня АТФ, що був знижений внаслідок автоімунного та токсичного втручання [4]. Але введення метилового ефіру бурштинової кислоти може призводити до небажаного утворення токсичної речовини метанолу, що обмежує перспективність його клінічного застосування і стимулює подальший пошук ефективних і разом з тим нешкідливих сполук серед похідних бурштинової кислоти.

Раніше нами було показано, що низькотоксичне похідне бурштинової кислоти – фенілетиламід сукцинанілової кислоти (ФС), який на сьогодні проходить стадію клінічних випробувань, виявляє виразний антиоксидантний ефект та стимулює регенерацію панкреатичних бета-клітин у тварин із експериментальним цукровим діабетом [3, 7, 2]. Мета даної роботи – дослідження впливу профілактичного застосування ФС на розвиток абсолютної інсулінової недостатності автоімунного генезу у мишей.

Методи дослідження. Абсолютну інсулінову недостатність автоімунного генезу відтворювали внутрішньоочеревинним введенням низьких доз стрептозотоцину (СТЦ) (40 мг на кг маси тіла) самцям мишей СВА протягом 5 діб [9]. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали через 1, 5, 8, 10, 12 та 15 діб після першої ін'єкції СТЦ, а також під час внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (2 мг на кг маси тіла). Площу під глікемічними кривими (ППКг) розраховували за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». ФС вводили перорально в дозі 25 мг на кг маси тіла, щоденно протягом одного тижня до- та двох тижнів після першої ін'єкції СТЦ. Як препарат порівняння використовували нікотинамід (250 мг/кг маси тіла), який на сьогодні залишається єдиним клінічно апробованим препаратом для стимуляції ендогенного росту та збереження функціональної активності панкреатичних бета-клітин. Контрольна група отримували за аналогічною схемою фізіологічний розчин. Вміст глюкози в крові визначали за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г". Базальну інсулінемію оцінювали, використовуючи радіоімунологічний метод "подвійних антигін". Коефіцієнт функції панкреатичних бета-клітин (ФБК) роз-

раховували за допомогою алгоритму НОМА [10]. Гістологічний аналіз порушень морфоструктури ендокринної частини підшлункової залози експериментальних тварин проводили з використанням напівкількісного методу градації інсулітів [11]. Характеристика визначалась за допомогою чотирибальної шкали, де: (0) – норма, без ознак запалення; (1) – лімфоцитарна інфільтрація тільки в протоці; (2) – периінсуліт (лімфоцитарна інфільтрація по краях острівця); (3) – інсуліт (лімфоцитарна інфільтрація заповнює весь острівець); (4) – тяжкий інсуліт (масивна лімфоцитарна інфільтрація з порушенням острівця).

Дослідження проводилися відповідно до національних “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (Україна, 2001), що відповідають положенням “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики. Для визначення характеру розподілу отриманих результатів дослідження використовували критерій Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу проводили дисперсійний аналіз ANOVA, для множинного порівняння використовували критерій Н'юмана-Кайлса. У разі розподілу, яке відрізняється від нормального, використовували непараметричний метод Крускала-Уолліса та непараметричний варіант критерію Данна для

множинного порівняння [1].

Результати й обговорення. Антидіабетогенний ефект ФС вивчали на моделі низькодозового СТЦ діабету, яка за клінічною картиною та генезом абсолютної інсулінової недостатності подібна до цукрового діабету I типу у людини [6]. П'ятиразове введення субдіабетогенних доз СТЦ через два тижні призводить до розвитку лімфоцитарного інсуліту та аутоімунного діабету. Механізм еволюції цього патологічного процесу включає декілька основних етапів: експресія неоантигенів через порушення бета-клітин СТЦ; потік активованих макрофагів в острівець (“одноклітинний інсуліт”) посилює його пошкодження через продукцію вільних радикалів та інтерлейкінів; процесинг та презентація фрагментів бета-клітин активованими макрофагами; активація Т-хелперних клітин; лімфоцитарна інфільтрація [12]. Слід відзначити, що острівці дуже чутливі до пошкоджувальної дії вільних радикалів, тому що мають низьку активність антиоксидантних ферментів. У зв'язку з цим продукція вільних радикалів активованими макрофагами збільшує кількість пошкоджених бета-клітин, що, в свою чергу, стимулює посилення потоку макрофагів в острівець і таким чином індукує ланцюгову реакцію.

Як свідчать отримані результати, вже через вісім діб після першої ін'єкції стрептозотоцину у тварин, які отримували плацебо, достеменно підвищує базальна глікемія (рис.1) та порушується толерантність до глюкози (рис. 2) порівняно

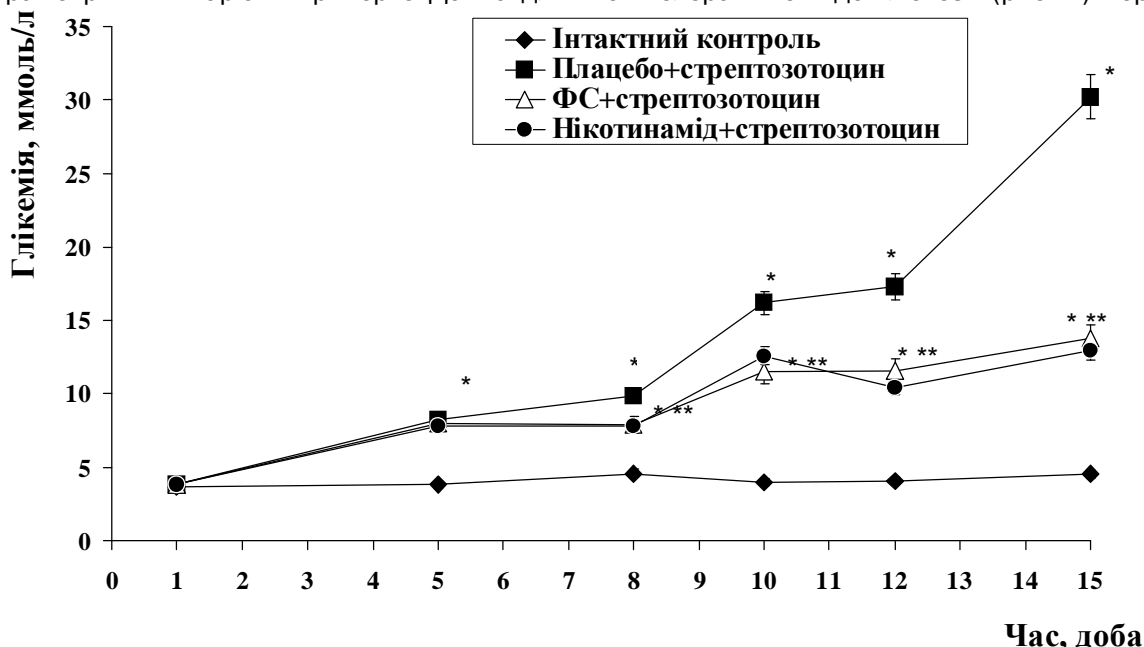


Рис. 1. Вплив ФС та нікотинаміду на динаміку глікемії у мишей СВА протягом 15 діб від початку індукції низькодозового стрептозотоцинового діабету, ($X \pm S_x$), $n=7$.

* – Вірогідність змін порівняно з групою “інтактний контроль”, ($P < 0,05$);

** – вірогідність змін порівняно з групою “плацебо+стрептозотонин”, ($P < 0,05$).

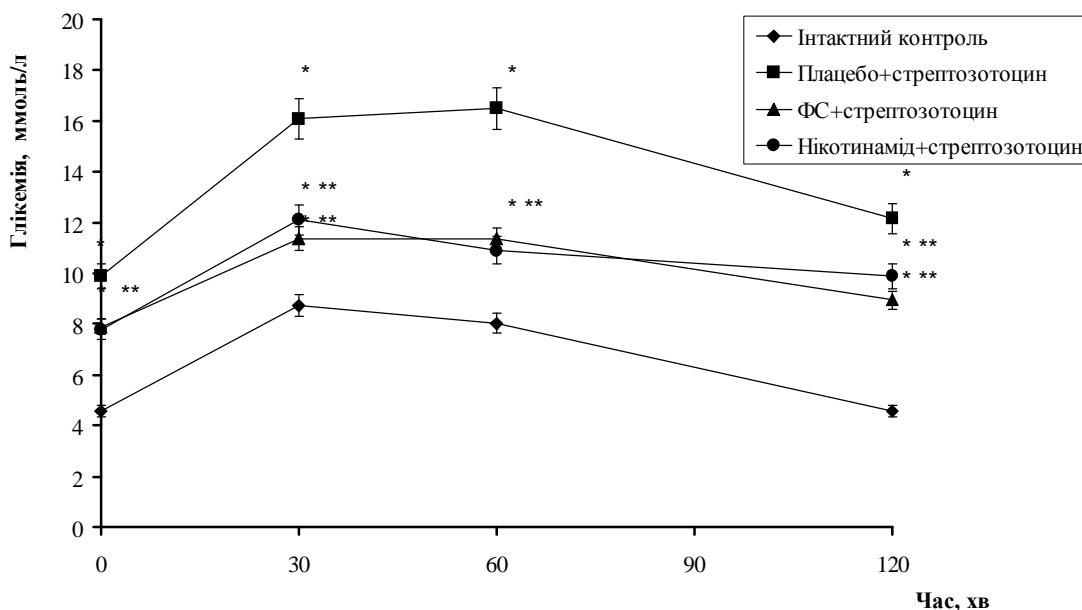


Рис. 2. Вплив ФС та нікотинаміду на динаміку глікемії під час ВЧТТГ (2 г/кг) у мишей СВА через 8 діб від початку індукції низькодозового стрептозотозинового діабету, ($X \pm S_x$), $n=7$.

* – Вірогідність змін порівняно з групою “інтактний контроль”, ($P < 0,05$);

** – вірогідність змін порівняно з групою “плацебо+стрептозотозин”, ($P < 0,05$).

з інтактним контролем.

У період з 12 до 15 доби від початку індукції діабету у них продовжується стрімке зростання базальної глікемії та суттєве зниження базальної інсулінемії відносно показників в інтактній групі, що характерно для формування абсолютної інсулінової недостатності (табл. 1). Разом з тим профілактичне введення фенсукциналу запобігало розвитку інтолерантності до глюкози вже на восьму добу експерименту (див. рис. 2) та знижувало виразність базальної гіперглікемії та гіпоінсулінемії порівняно з діабетичним контролем через два тижні після першої ін'єкції стрептозотозину (див. табл. 1). Слід зазначити, що коефіцієнт

функції панкреатичних бета-клітин у тварин, які отримували фенсукцинал, в п'ять разів перевищував аналогічний показник в групі діабетичного контролю, хоча і залишався значно нижчим порівняно з мишами без діабету (див. табл.1).

На даному етапі експерименту при використанні ФС також відзначали суттєве поліпшення толерантності до вуглеводів, про що свідчили значно нижчі показники площини під глікемічними кривими при проведенні навантажувального тесту з глюкозою відносно діабетичного контролю (див. табл. 1). До того ж, за впливом на глюкозний гомеостаз ФС був подібним до препарату порівняння – нікотинаміду, який використовували в дозі,

Таблиця 1. Вплив ФС та нікотинаміду на показники глюкозного гомеостазу у мишей з низькодозовим стрептозотозинним діабетом через 14 діб після першої ін'єкції стрептозотозину, ($X \pm S_x$)

Група тварин	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, пмоль/л	Коефіцієнт ФБК	ППКг, ммоль/л/хв
Інтактний контроль (n=7)	4,55±0,10	82,86±8,53	264,45±36,30	830,0±10,1
Плацебо + стрептозотозин (n=7)	30,23±1,72 $P_1 < 0,001$	42,71±6,29 $P_1 < 0,01$	5,15±0,79 $P_1 < 0,001$	1744,0±82,8 $P_1 < 0,001$
ФС+ стрептозотозин (n=7)	13,76±1,64 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	69,57±10,08 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	26,15±6,28 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	1239,1±39,7 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$
Нікотинамід + стрептозотозин (n=7)	13,01±0,99 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	68,43±8,95 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	25,51±6,65 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	1260,7±24,3 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$

Примітки: 1) P_1 – вірогідність змін порівняно з групою “інтактний контроль”; 2) P_2 – вірогідність змін порівняно з групою “плацебо+ стрептозотозин”; 3) P_3 – вірогідність змін порівняно з групою “нікотинамід+ стрептозотозин”.

що в 10 разів переважала дозу ФС.

Гістологічний аналіз ендокринної частини підшлункової залози показав (рис.3), що перинсуліти та інсуліти спостерігалися через 15 діб після першого введення СТЦ як у тих тварин, що отримували плацебо, так і у оброблених досліджуваними препаратами. Разом з тим ступінь лімфоцитарної інфільтрації в острівцях мишей, яким вводили ФС та нікотинамід, був значно нижчим порівняно з діабетичним контролем. Так, у більшості підшлункових залоз мишей, які отримували плацебо, спостерігали інсуліт, тоді як після обробки ФС та нікотинамідом спостеріга-

ли в основному перинсуліт.

Висновки. 1. Профілактичне введення ФС в дозі в 10 разів нижчій у порівнянні з нікотинамідом гальмує розвиток метаболічних та морфологічних проявів абсолютної інсулінової недостатності аутоімунного генезу, підтвердженням чому є поліпшення глюкозного гомеостазу та зниження виразності лімфоцитарної інфільтрації в панкреатичних острівцях експериментальних тварин.

1. Виявлені антидіабетогенні властивості ФС обґрунтовують доцільність його подальшого дослідження в якості потенційного препарату для попередження або гальмування клінічної маніфестації цукрового діабету 1 типу.

Література

1. Гланс С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Ю.А. Данилова. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Горбенко Н.И., Полторак В.В., Гладких А.И., Иванова О.В. Влияние фенсукцинала на функциональное состояние панкреатических β-клеток у крыс с неонатально-индуцированным стрептозотоциновым диабетом // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 132, № 7. – С. 55-58.
3. Горбенко Н.И. Антиоксидантна активність похідного бурштинової кислоти – фенсукциалу in vitro та in vivo // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – Т. 34, № 2. – С. 83-86.
4. Горбенко Н.И., Полторак В.В. Молекулярні механізми порушення інсулінової секреції у хворих на цукровий діабет 2 типу та можливість їх корекції за допомогою похідних бурштинної кислоти (огляд літератури та результати власних досліджень) // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 233-241
5. Полторак В.В., Горбенко Н.И., Сакало Е.А. Профилактика сахарного диабета I типа: патофизиологическое обоснование, стратегия и клиническая реализация // Укр. мед. часопис. – 2001. – Т. 22, № 2. – С. 83–91.
6. Полторак В.В., Горбенко Н.И. Экспериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. член-кор. АМН

України О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 396-408.

7. Gorbenko N., Poltorak V., Gladkich A. Phensuccinal improves beta-cell function in streptozotocin-treated newborn rats // Diabetes Metabol. – 2003. – Vol. 29. – P. 4S267.
8. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E. et al. Incidence of childhood type I diabetes world-wide // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23, № 12. – P. 1516–1526.
9. Like A., Rossini A. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus // Science. – 1976. – V. 193. – P. 415-417.
10. Matthews D.R., Hosker J.R., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, № 4. – P. 412–419.
11. Wright J., Fraser R., Kapoor S. Essential fatty acid deficiency prevents multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in native and cyclosporin-treated low-responder murine strains // Acta Diabetologica. – 1995. – Vol. 32. – P. 125.
12. Wright J., Haliburton B., Russell H. The anti-diabetogenic effect of essential fatty acid deficiency in multiple low-dose streptozotocin-treated mice persists if essential fatty acid repletion occurs outside a brief window of susceptibility // Diabetologia. – 1991. – Vol. 34. – P. 709-714.

АНТИДИАБЕТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНОГО СУКЦИНАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АУТОИММУННОГО ГЕНЕЗА

О.Н. Кириченко, ¹В.В. Полторак

Национальный фармацевтический университет, Харьков

¹Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского АМН Украины, Харьков

Резюме: изучено влияние профилактического введения фенилэтиламида сукцинаниловой кислоты на развитие абсолютной инсулиновой недостаточности аутоиммунного генеза (модель низкодозового стрептозотоцинового диабета у мышей). Установлено, что применение соединения способствует улучшению глюкозного гомеостазу и снижению степени лимфоцитарной инфильтрации в панкреатических островках экспериментальных животных.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, фенилэтиламид сукцинаниловой кислоты, антидиабетогенные свойства.

ANTIDIABETOGENIC EFFECT OF SUCCINANYLIC ACID DERIVATIVE IN THE ABSOLUTE INSULIN INSUFFICIENCY OF AUTOIMMUNE GENESIS

O.M. Kirichenko, ¹V.V. Poltorak

National University of Pharmacy, ¹Institute for Endocrine Pathology Problems by V.Ya. Danylevsky of AMS of Ukraine, Kharkiv

Summary: preventive effect of phenylethylamide of succinanylic acid on the absolute insulin insufficiency development was studied on the model of low-dose-streptozotocin-induced diabetes in mice. Administration of compound has been established to improve glycaemic control and to decrease the degree of lymphocytic infiltration in pancreatic islets of experimental animals.

Key words: type 1 diabetes mellitus, phenylethylamide of succinanylic acid, antidiabetogenic action.

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

УДК 615.217.3:544.475:547.466.64:616.8 – 009.12

ПРОТИСУДОМНІ ЕФЕКТИ КОМБІНАЦІЇ КАРБАМАЗЕПІНУ З АНТАГОНІСТОМ ГЛУТАМАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ – РИЛУЗОЛОМ

©К.О. Кравченко, В.І. Опришко, В.Й. Мамчур

Дніпропетровська державна медична академія

Резюме: роботу присвячено експериментальній оцінці протисудомної дії комбінації класичного антиконвульсанта карбамазепіну (10, 15 мг/кг) з антагоністом глутаматних рецепторів рилузолом (5, 10 мг/кг) на щурах. Як моделі судом використовували коразоловий тест і максимальний електрошок. Виявлено посилення протисудомного ефекту підпорогової дози карбамазепіну з метою зниження його нейротоксичної дії.

Ключові слова: карбамазепін, рилузол, протисудомні ефекти.

Вступ. При сучасному медикаментозному забезпеченні на даний час лікування епілепсії все ж таки залишається значною проблемою. Насамперед, це зумовлено наявністю значної кількості форм цієї патології, а застосування відомих протисудомних засобів супроводжується їх серйозною побічною дією їх, і саме щодо ЦНС. Наявність великої кількості нейромедіаторних амінокислот в різних відділах нервової системи, їх унікальна фізіологічна роль в роботі мозку, в механізмах нервово-психічної діяльності та пластичності можуть вказувати на перспективність використання сполук, які впливають на глутаматергічну нейромедіаторну систему як лікарських засобів різного типу дії (протисудомних, протиішемічних, нейропротективних засобів, анальгетиків та ін.) [1].

Тетразолілгліцин – потужний селективний агоніст NMDA-рецепторів, викликає судом, є ексайтотоксином, використовується в наукових дослідженнях [18]. AP7 – вибірково уповільнює

активний центр NMDA-рецептора, має ефекти антиконвульсанта у щурів, генетично схильних до епілепсії. Судоми викликали інтраперітонеальним введенням пілокарпіну 380 мг/кг після ін'єкцій AP7 в структури мозку – ретикулярну формацію, нігральну субстанцію або нуклеус [17]. CGP-37849 – сильний антиконвульсанта в експериментах на тваринах, досліджувався для лікування епілепсії [14]. Мідафотел – спочатку розроблений як потенційна терапія ексайтотоксичності, епілепсії або невропатичного болю. Є конкурентним антагоністом NMDA, не впливає на інші рецептори. Препарат блокував світлочутливі епілепсії у бабуїнів. Проте він був виключений з клінічних випробувань, оскільки не забезпечив чіткої протисудомної дії при епілепсії, а також мав побічні ефекти, які привели до виведення багатьох пацієнтів із досліджень [16]. PEAQX – у випробуваннях на тваринах надає захисний ефект на моделі максимального електрошоку в

мишей [10]. У селфотелу доклінічні дослідження показали наявність протисудомних властивостей, але подальші експериментальні дослідження і клінічні випробування показали його нейротоксичність, і таким чином, клінічне випробування зупинене [11]. Ламотриджин – використовується в клініці для терапії парціальних і генералізованих епілептичних нападів, має антидепресивні властивості в лікуванні біполярних розладів. Еліпродил – має антиконвульсантні ефекти в експериментальному дослідженні, не викликає седативний ефект або амнезію. Досліджувався в терапії інсульту і епілепсії, але клінічні випробування не показали сприятливої дії [15].

Пошук лікарських засобів серед лігандів рецепторів глутамату привів до створення препаратів з протисудомною та ноотропною (мемантин), протипаркінсонічною (амантадин, будіпін) та анальгетичною (кетамін, декстрометорфан) активністю; препарата для лікування бокового аміотрофічного склерозу (рилузол). В найближчому майбутньому найбільш вірогідне застосування глутаматергічних засобів в комплексній терапії. Перспективними є комбінації неконкурентних антагоністів NMDA-рецепторів та антипаркінсонічних засобів, антагоністів AMPA-рецепторів та протисудомних препаратів, позитивних модуляторів AMPA-рецепторів та атипичних нейролептиків. Такий підхід дозволяє знизити дозу засобів традиційної терапії та зменшити їх побічні ефекти.

Мета нашого дослідження – вивчення ефективності сумісного застосування препаратів, що мають протисудомну активність, але реалізують її через різні механізми дії. Відомо, що карбамазепін є ГАМК-міметиком. Препаратом-компонентом для нього ми обрали рилузол – антагоніст глутаматних рецепторів, тому що судоми розвиваються саме на тлі порушення рівноваги між пригнічувальною та збуджувальною системами мозку. У нашій лабораторії рилузол показав протисудомний ефект, протиішемічну та протипаркінсонічну дію [6].

Методи дослідження. У наших дослідженнях брали участь 140 білих нелінійних щурів масою 180-220 г. Догляд і утримання лабораторних тварин здійснювали відповідно до вимог [3-5] у стандартних умовах віварію ДДМА при вільному доступі до води та їжі, щури одержані з розплідника ІФТ АМН України. Тварин розділили на групи залежно від препарату, що вводили. На початку досліду за 40 хв тваринам внутрішньошлунково вводили розчини з ТВІНом-80: рилузолу в дозі 5 і 10 мг/кг, карбамазепіну – 10 і 15 мг/кг; контрольній групі внутрішньошлунково вводили ізотонічний розчин хлориду натрію

з ТВІНом-80. Гострий напад клоніко-тонічних судом у щурів створювали шляхом одноразової внутрішньоочеревиної ін'єкції коразолу в дозі 40 мг/кг (доза залежить від чутливості експериментальних тварин) [3]. Судоми моделювали максимальним електрошоком (МЕШ), який викликали за допомогою вушних електродів, використовуючи надпорогові подразнення струмом (50 Гц, 50 мА, 0,2 с). Оцінювали активність препаратів за кількістю щурів з тонічними судомами та тривалістю судом [2]. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [7].

Результати й обговорення. Згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України коразоловий тест вважають моделлю малих нападів та абсансів. Використання коразолу в низьких дозах викликає абсансоподібні судоми. У помірних дозах коразол веде до розвитку клонічних судом, а високі його дози індукують тоніко-клонічні судоми і навіть загибель тварини. Діє коразол через пікротоксиновий сайт ГАМК-рецепторного комплексу, пригнічуючи роботу рецепторів і викликаючи закриття каналів для іонів хлору, що призводить до зниження гіперполяризації нейронів і підвищення їх збудливості [8].

Наші результати показали, що на моделі коразолових судом введення карбамазепіна в дозі 15 мг/кг продовжує латентний період на 35,4 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), практично не змінює тривалість клоніко-тонічної фази судом – на 10 %, знижує тривалість тонічної фази – на 28,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Карбамазепін у підпороговій дозі 10 мг/кг проявляє тенденцію пролонгації латентного періоду до початку судом на 25,3 %, до скорочення клоніко-тонічної фази на 18,3 % і тонічної фази судом на 20,2 %.

Рилузол в дозі 5 мг/кг продовжує тривалість латентного періоду на 68,9 % ($p < 0,05$), а в дозі 10 мг/кг – на 137,4% ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Введення комбінації рилузола з карбамазепіном в різних дозах підсилює протисудомну дію обох препаратів: у щурів тривалість латентного періоду в 2-3 рази більша за цей показник у контрольній групі, також значно зменшується тривалість конвульсій.

Модель МЕШ – генералізована судомна активність в результаті дії на тварин електричного току – має ряд відмінностей від інших моделей. З одного боку, однократне застосування електрошоку використовується як один із обов'язкових тестів при скринінгу протиепілептичних препаратів [19]. З іншого боку, повторюваний електрошок у тварин є повним аналогом електроконвульсивної терапії, яку до сьогодні використовують у клініці при лікуванні пацієнтів з деякими психічними захворюваннями, насам-

Таблиця 1. Вплив препаратів та їх комбінацій на параметри судом при введенні коразолу (40 мг/кг), N=10

Групи тварин	Стат. показник	Латентний період, с	Тривалість клонікотонічної фази, с	Тривалість тонічної фази, с
Контроль	M±m	204,0±11,2	38,0±3,1	19,0±2,0
Карбамазепін 15 мг/кг	M±m %	276,2±21,6 +35,4*	34,2±4,1 -10,0	13,6±1,2 -28,4*
Карбамазепін 10 мг/кг	M±m %	255,6±33,3 +25,3	31,5±7,2 -18,3	15,2±6,8 -20,2
Рилузол 5 мг/кг	M±m %	344,5±18,9 +68,9*	29,6±3,9 -22,1*	11,3±1,9 -40,5*
Рилузол 10 мг/кг	M±m %	484,3±22,5 +137,4*	24,2±4,1 -36,3*	10,5±2,2 -44,7*
Карбамазепін 10 + Рилузол 5	M±m %	422,1±15,6 +106,9*	21,3±3,6 -43,9*	8,2±1,7 -56,8*
Карбамазепін 10 + Рилузол 10	M±m %	587,3±25,2 +187,9*	15,0±2,6 -60,5*	Немає судом

Примітка: *p<0,05 відносно контролю.

перед, із депресією, резистентною до лікарських засобів [13], окремими формами шизофренії й манії [12].

При однократному введенні карбамазепіну (10 мг/кг) у 60 % щурів розвивались судом, при введенні його в дозі 15 мг/кг – тільки у 20 % тварин були конвульсії (табл. 2). Рилузол в дозах 5 і 10 мг/кг справляє захисний ефект на 40% щурів.

Введення комбінації рилузолу (5 мг/кг) і карбамазепіну (10 мг/кг) запобігає розвитку епілептичного нападу у 80 % тварин, судоми з'являються тільки у 20 %. Комбінація рилузолу (10 мг/кг) з карбамазепіном (10 мг/кг) не викликає судом у жодного з 10 щурів. Комбінації карбамазепін+риллзуол у різних співвідношеннях за силою протисудомної активності перевищували

Таблиця 2. Вплив препаратів та їх комбінацій на прояви максимальних електрошокових судом у щурів

Групи тварин	Стат. показник	Кількість щурів у групі	Кількість щурів з електрошоковими судомами	Тривалість електрошокових судом	Тривалість тонічної екстензії задніх кінцівок
МЕШ	M±m	10	10	48 ± 0,8	19,6 ± 0,5
Карбамазепін 10	M±m %	10	6	9,5 ± 0,4 -80,2*	5,16 ± 0,4 -73,7*
Карбамазепін 15	M±m %	10	2	5,5 ± 0,5 -88,5*	Немає судом
Рилузол 5	M±m %	10	6	19,6 ± 1,2 -59,1*	13,9 ± 0,7 -28,7*
Рилузол 10	M±m %	10	6	5,9 ± 0,3 -87,7*	3,0 ± 0,2 -84,7*
Карбамазепін 10 + Рилузол 5	M±m %	10	2	13,7 ± 0,4 -71,5*	9,5 ± 0,6 -51,7*
Карбамазепін 10 + Рилузол 10	M±m %	10	0	Немає судом	Немає судом

Примітка: *p<0,05 відносно контролю.

антиконвульсивні властивості карбамазепіну. У тварин не тільки скорочувалася тривалість конвульсій, а й підвищувалася стійкість до судомо-генного фактора, вони швидше і легше виходили з стану нерухомості у постпароксизмальному періоді, зменшувалася смертність тварин.

Висновки. 1. Рилузол у комбінації з карбамазепіном в умовах коразолової інтоксикації та

МЕШ проявляють виражену протисудомну активність, що дозволяє припустити їх ефективність щодо абсансів та парціальних та/або тоніко-клонічних припадків.

2. Включення в стандартну протисудомну терапію рилузолу дає можливість знизити дозу карбамазепіна в експерименті, тим самим підвищити його ефективність та безпечність.

Література

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. – С-Пб., 2000. – 297 с.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) За ред. О.В. Стефанова – Київ: Вид. дім “Авіцена”, 2002. – 527с.
4. Этика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.
5. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними. – Київ, 2002. – 155 с.
6. Кравченко К.О., Опришко В.І., Мамчур В.Й. Новый взгляд на відомий лікарський засіб – рилузол // Ліки. – №5-6. – 2007. – С. 3-8.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: “Морион”, 2001. – 408 с.
8. Методичні рекомендації «Доклінічне вивчення спеціальної активності потенціальних протисудомних препаратів» ДФЦ МОЗ України / За ред. М.А. Головенко, Л.О. Громов – 2003. – 70 с.
9. Патент на винахід №80748 МПК (2006) А61К 31/425. Засіб і фармацевтична композиція на основі 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолу та спосіб запобігання або лікування епілептичних станів // Кравченко К.О., Нужа Ю.О., Мамчур В.Й. та ін.; ЗАТ НВЦ «БХФЗ» (Україна); Опубл. 25.10.2007.
10. Auberson Y., Allgeier H. et al. 5-Phosphono-
11. methylquinoxalinediones as competitive NMDA receptor antagonists with a preference for the human 1A/2A, rather than 1A/2B receptor composition // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2002. – № 12 (7). – P. 1099-1102.
12. Davis S.M., Lees K.R. et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist // Stroke. – 2000. – № 31 (2). – P. 347-354.
13. Fink M. How does electroconvulsive therapy work? // Neuropharmacol. – 1990. – №3. – P. 73-82.
14. Glass R.M. Electroconvulsive therapy: time to bring it out of the shadows // JAMA. – 2001. – № 285. – P. 1346-1348.
15. Jessa M., Nazar M., Bidzinski A., Plaznik A. The effects of repeated administration of diazepam, MK-801 and CGP 37849 on rat behavior in two models of anxiety // European Neuropsychopharmacology. – 1996. – № 6 (1). – P. 55-61.
16. Kohl B.K., Dannhardt G. The NMDA receptor complex: a promising target for novel antiepileptic strategies // Current Medicinal Chemistry. – 2001. – № 8 (11). – P. 1275-1289.
17. Lowe D.A., Emre M. et al. The pharmacology of SDZ EAA 494, a competitive NMDA antagonist // Neurochemistry International. – 1994. – № 25 (6). – P. 583-600.
18. Meldrum B., Millan M., Patel S., de Sarro G. Antiepileptic effects of focal micro-injection of excitatory amino acid antagonists // Journal of Neural Transmission. – 1988. – № 72 (3). – P. 191-200.
19. Schoepp D.D., Smith C.L. et al. D,L-(tetrazol-5-yl) glycine: a novel and highly potent NMDA receptor agonist // European Journal of Pharmacology. – 1991. – № 203 (2). – P. 237-243.
20. White H.S. Animal models of epileptogenesis // Neurology. – 2002. – № 59 (suppl.5). – P. 7-14.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ КАРБАМАЗЕПИНА С АНТАГОНИСТОМ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ – РИЛУЗОЛОМ

К.А. Кравченко, В.И. Опришко, В.И. Мамчур

Днепропетровская государственная медицинская академия

Резюме: работа посвящена экспериментальной оценке противосудорожного действия комбинации классического антиконвульсанта карбамазепина (10, 15 мг/кг) с антагонистом глутаматных рецепторов рилузолом (5, 10 мг/кг) на крысах. В качестве моделей судорог использовали коразоловый тест и максимальный электрошок. Выявлено усиление антиконвульсантного эффекта подпороговой дозы карбамазепина с целью снижения его нейротоксического действия.

Ключевые слова: карбамазепин, рилузол, противосудорожные эффекты.

ANTICONVULSANT EFFECTS OF COMBINATION OF CARBAMAZEPINE WITH ANTAGONIST OF GLUTAMATE RECEPTOR RILUZOLE

K.O. Kravchenko, V.I. Opryshko, V.Y. Mamchur

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Summary: work is devoted to the experimental estimation of anticonvulsant action of combination of classic anticonvulsant carbamazepine (10, 15 mg/kg) with the antagonist of glutamate receptors of riluzole (5, 10 mg/kg) on rats. As models of convulsions used a corazole test and maximal electroshock. Strengthening of anticonvulsant effect of under-threshold dose of carbamazepine is exposed with the purpose of decline of its neurotoxic action.

Key words: carbamazepine, riluzole, anticonvulsant effects.

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

УДК 615.2/3:796

ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СПОРТІ

©І.Я. Городецька, Г.Й. Ванюк, Ю.О. Івасюта, О.М. Корнієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: показана необхідність підвищення рівня освідомленості спортсменів про вживання лікарських засобів та розробки алгоритмів фармацевтичної опіки, спрямованих на покращення фармакологічної підтримки спорту.

Ключові слова: допінг, лікарські засоби, перелік речовин, заборонених Всесвітнім Антидопінговим Агенством (WADA).

Вступ. Основними завданнями спортивної фармакотерапії є збереження, зміцнення та моніторинг здоров'я спортсмена, контроль за використанням лікарських засобів у спорті та масовій фізичній культурі, управління реабілітаційними процесами після специфічних навантажень і травм. Стан здоров'я осіб, які займаються фізичною культурою та спортом, до останнього часу не був предметом достатнього поширення і вивчення. Тому питання раціонального використання лікарських засобів у спорті є актуальним, особливо в світлі загострення боротьби з допінгом. Аналіз стану антидопінгової кампанії розкриває нові аспекти проблеми: по-перше, підвищення відповідальності за здоров'я та якість життя спортсмена, особливо після закінчення спортивної кар'єри; по-друге, необхідність надзвичайної обережності та усвідомленості при прийманні спортсменами будь-яких лікарських засобів та БАД.

Особливості фармакології спортивних досягнень систематизовані в роботах О.Н. Шаповал [5, 6]; моральні, правові та економічні аспекти допінгу у спорті вивчались О.Б. Блавацькою [1, 2]. Проте аналіз використання діючими спортсменами лікарських засобів та біологічно активних добавок не проводився.

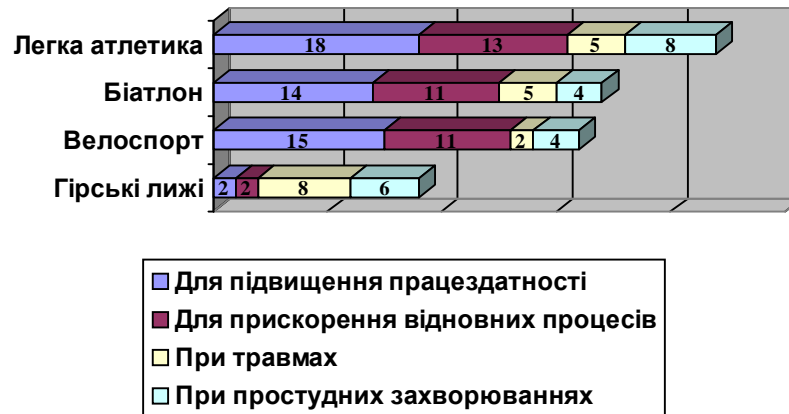
Мета роботи – дослідження стану споживання лікарських засобів діючими спортсменами та рівня їх освідомленості про важливість пос-

тійного контролю та недопущення потрапляння в організм речовин, в 100 % безпечності котрих немає впевненості.

Методи дослідження. На питання спеціально розробленої анкети відповідали студенти Львівського державного університету фізичної культури, члени збірної команди області та України, які регулярно тренуються і беруть участь в змаганнях обласного, всеукраїнського та міжнародного рівня. Була опрацьована статистично достовірною сукупністю анкет. Вік спортсменів становив від 17 до 20 років, з них вони займалися спортом регулярно від 5 до 10 років; дівчат 47% і хлопців 53%. Серед видів спорту були представлені легка атлетика (33%), біатлон (24%), велоспорт (23%) та гірські лижі (20%). 50% спортсменів є кандидатами в майстри спорту, 27% – майстри спорту, 23% – першорядники. Важливим є охоплення різних типів спортивної діяльності. Так, для легкої атлетики і біатлону провідною якістю є витривалість, а велосипедний спорт і гірські лижі – швидкісно-силові.

Результати й обговорення. Досвід використання та знайомство з лікарськими засобами оцінювали у кількісних і якісних показниках. Узагальнення кількісних значень представлено на діаграмі 1.

Як видно з діаграми, найкраща ознайомленість з лікарськими засобами у легкоатлетів; всього



Діаграма. 1. Кількісний вираз використання лікарських засобів діючими спортсменами.

ними було названо 44 препарати, з них для підвищення працездатності 18 (44%), для прискорення відновних процесів 13 (30%), при травмах 5 (11%) і при простудних захворюваннях 8 (18%).

На другому місці – біатлоністи, які назвали 34 лікарські засоби, з них найбільше використовувалось для підвищення працездатності – 14 (41%) і для покращення відновних процесів – 11 (32%); з тих, що використовуються при травмах, було названо 5 засобів (15%) і при простудних захворюваннях – 4 (12%).

Велосипедисти за величиною асортименту використовуваних засобів на третьому місці (32 позиції), але саме на їхньому прикладі помітне значне розходження у кількості препаратів, які використовуються для підвищення працездатності та прискорення відновних процесів (це 15 і 11 названих позицій, 47% і 34% всіх викорис-

товуваних ліків) від інших груп. Всього лише 2 препарати при травмах і 4 при простудних захворюваннях були названі респондентами цієї групи.

Гірськолижники відрізняються від загальної тенденції. Вони використовують найменше лікарських засобів (було названо лише 18 препаратів, майже у 2,5 раза менше, ніж легкоатлетами) і дві третини з них використовуються при травмах та простудних захворюваннях (44% і 33% відповідно).

Було проаналізовано кількість названих лікарських засобів у одній анкеті і встановлено, що більшість засобів легкоатлети, біатлоністи і велосипедисти застосовують для відновлення працездатності, тоді як гірськолижники – при травмах. Це можна пояснити специфікою спортивної активності (табл.1).

Таблиця 1. Кількість лікарських засобів, вказаних спортсменами в одній анкеті

Кількість лікарських засобів, вказаних спортсменами	Легка атлетика	Біатлон	Велоспорт	Гірські лижі
Для підвищення працездатності	1-11	3-8	6 – 8	1 – 2
Для прискорення відновних процесів	1-6	2-4	3 – 6	1 – 2
При травмах	2-3	1-2	2 – 3	2 – 5
При простудних захворюваннях	2-3	1-2	1 – 2	2 – 4

Далі ми провели якісний аналіз асортименту лікарських засобів і речовин, які вживали спортсмени, за АТС-класифікацією згідно з Компендіумом, 2007 [3] та наявністю в Переліку лікарських засобів, дозволених до відпуску без рецепта з аптек та їх структурних підрозділів [4]. Так, для підвищення працездатності спортсменами було названо 19 засобів у різних комбінаціях. 100% респондентів вживають з цією метою вітаміни (серед них вітаміни С, В і Е, неуробекс, дувіт, карнітин); 80% – кардіологічні препарати (АТФ-лонг, мілдронат, рибоксин), 56% – мінерали (особливо популярні селен і цинк) 47% – поживні продукти загального призначення (глюкоза), 33% назвали препарат “Йод-баланс”, який належить до групи Н 03 С – “Препарати

йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози”; 3% – тонізуючі засоби (женьшень). Варто зауважити, що деякі речовини ми не змогли класифікувати як лікарські засоби або біологічно активні добавки; наприклад, значна частина опитуваних (40%) використовує для підвищення працездатності протеїнові комплекси або білкову дієту. Таким чином, для підвищення працездатності спортсмени використовували лікарські засоби 6-ти груп АТС-класифікації.

Для прискорення відновних процесів спортсменами було названо 16 речовин, з котрих 14 є лікарськими засобами і 2 – БАД. 67% спортсменів приймають рибоксин, 40% – калію оротат і кальцію гопантенат, 33% – аскорутин, 23%

– карсил і есенціале, 20% – аргінін (глутаргін), 13% – панангін. В анкетах названо препарати 9-ти груп АТС-класифікації 2-го і 3-го рівня. Основними за кількістю препаратів є: С 01 Е – “Інші кардіологічні препарати”, А 05 В – “Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини”, А 14 В – “Нестероїдні анаболічні засоби”, N 06 В – “Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі порушення уваги і гіперактивності, і ноотропні засоби”, С 05 С – “Капіляростабілізуювальні засоби”, А 12 – “Мінеральні добавки”, А 11 – “Вітаміни”. Ми відносили названі лікарські засоби до груп і 2-го, і 3-го рівня АТС-класифікації, тому що для груп А 11 “Вітаміни”, А 12 “Мінеральні добавки” та А 13 “Тонізуючі засоби” вважали подальшу деталізацію класифікації недоцільною. Важливо, що 37 % спортсменів використовують для покращення відновних процесів БАД, з них 17% – препарат “Омега-3”.

Таблиця 2. Розподіл лікарських засобів, що вживають спортсмени, за групами АТС-класифікації 2-го і 3-го рівня

Назва групи АТС-класифікації	Для підвищення працездатності	Для покращення відновних процесів	При травмах	При простудних захворюваннях
A 11	100%	13%		70%
C 01 E	80%	67%		
A 12	56%	13%		
V 06	47%			
H 03 C	33%	3%		
A 13	3%	3%		3%
A 05 B		66%		
A 14		40%		
N 06 B		40%	7%	20%
C 05 C		33%		
M 02 A			100%	
M 01 A			35%	
J 01				13%
L 03 A				6%
R 05 X				3%

Встановлено, що більшість лікарських засобів, названих спортсменами, є безрецептурними, проте 17,5% препаратів повинні відпускатись за рецептом. Навіть якщо припустити призначення цих препаратів спортивним лікарем, існує загроза їх безконтрольного використання та використання не за прямим призначенням, особливо препарати кардіогрупи (мілдронат, рибоксин) та гепатопротектори. Безконтрольне тривале використання таких безрецептурних препаратів, як карсил, глутаргін, есенціале, кардонат, панангін, АТФ-лонг, йод-баланс і навіть вітаміни, також небезпечно особливо в молодому віці і невідомо, до яких наслідків може призвести.

Тільки 17% опитаних спортсменів не вживають БАД; 90% знають, що заборонені препарати можуть входити до складу БАД і безрецептурних лікарських засобів, проте решта 10% не знають про це і вживають БАД.

Для використання при травмах спортсмени назвали 11 препаратів лише 3-х груп АТС-класифікації: 100 % респондентів назвали препарати з групи М 02 А – (серед них найчастіше фастум гель, фіналгон); 35 % – М 01 А (найчастіше диклофенак), 7% N02 В – (солпадеїн).

27% опитаних спортсменів наголошують, що при простудних захворюваннях користуються виключно порадою лікаря, а 20% вважають за потрібне підкреслити, що намагаються обійтись без антибіотиків; тоді як 13% вказують, що приймають антибіотики. Це свідчить про значний рівень неосвіженості серед спортсменів щодо особливостей самолікування. Всього було названо 12 речовин 6-ти груп АТС-класифікації 2-го і 3-го рівня. У 70% анкет були названі вітаміни (А 11) (в т.ч. 26% назвали ін'єкції вітаміну С); у 20 % – препарати групи N02 В (терафлю, фервекс, колдрекс), 13% – антибіотики (J 01), 6% – L 03 А (препарати ехінацеї), 3 % – А 13 (женьшень) та 3% – R 05 X (антигрипін) (табл. 2).

Більшість спортсменів (77%) перед вживанням лікарських засобів консультується із спортивним лікарем, який постійно ними опікується, з них частина (26%) також з тренером; лише 3% – з лікарем за місцем проживання.

Серед опитуваних лише один спортсмен вказав на незнання про перелік заборонених речовин WADA (менше 1%). Спортсмени назвали 8 груп заборонених препаратів, серед них 87% вказали анаболічні стероїди, 73% – стимулятори, 47% – наркотичні речовини, 40% – гормони взагалі, 33% – діуретики, 23% – кров'яний допінг та терапевтичні маніпуляції, 17% – маскуючі речовини, 7% – глюкокортикоїди (рис. 1). Варто зауважити, що спортсменами не було названо такі класи речовин, як бета-2-агоністи та гормонні антагоністи і модулятори. Незнання про генний допінг, напевно, свідчить про невикористання його в Україні.

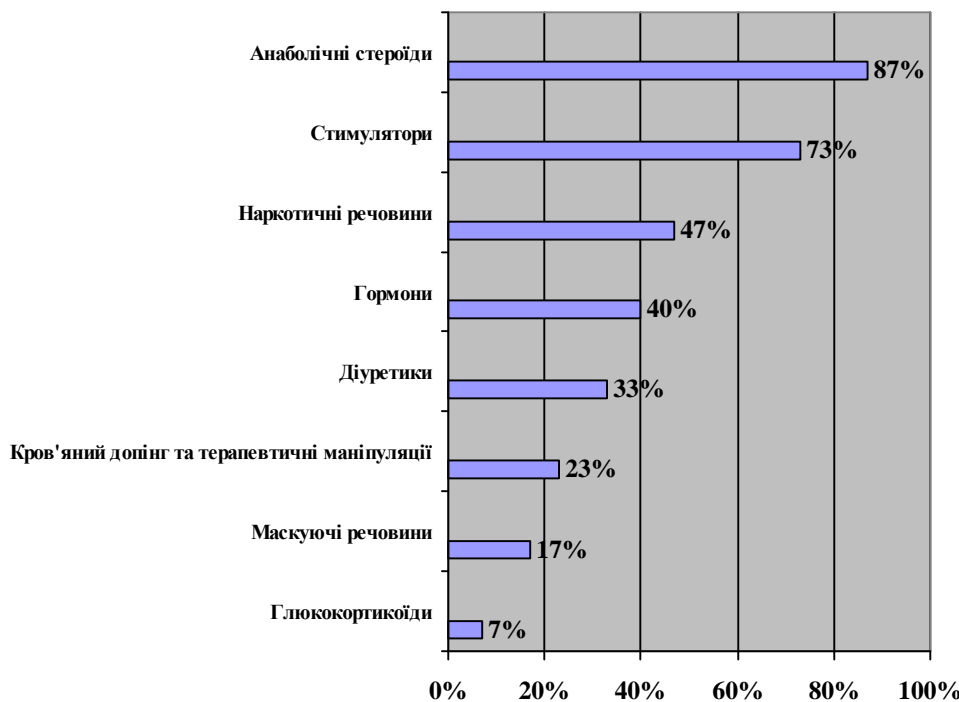


Рис. 1. Рівень ознайомленості спортсменів із класами заборонених речовин.

Висновки. Опрацювання результатів анкетування діючих спортсменів дозволило виділити такі ключові моменти: по-перше – це недостатня освідомленість спортсменів про можливість вмісту заборонених речовин у комбінованих безрецептурних лікарських засобах та БАД; по-друге – ре-

гулярне тривале приймання рецептурних лікарських засобів (особливо кардіологічні препарати), а також всіх лікарських засобів повинно проходити під контролем не тільки спортивного лікаря команди, але і вузьких спеціалістів, оскільки може викликати непередбачені ефекти.

Література

1. Блавацька О.Б. Допінг у спорті – моральна, економічна і правова проблема // Аптека Галицька. – 2007. – № 8. – С. 14-16.
2. Блавацька О.Б. Допінг у спорті – моральна, економічна і правова проблема // Аптека Галицька. – 2007. – № 10. – С. 17-21.
3. Компендиум, 2007 – лекарственные средства / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 2270 с.
4. Наказ МОЗ України № 897 від 27.12.2006 р. “Про

- затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів”/http://www.zakon.rada.gov.ua
5. Шаповал О.Н. Спортивная фармакология: “Быстрее! Выше! Сильнее!” // Спецвыпуск журнала “Провизор”. – 2006. – С. 63-69.
6. Шаповал О.Н. Фармакология спортивных достижений // Провизор. – 2007. – № 13-14. – С.39-43.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СПОРТЕ

И.Я. Городецкая, Г.И. Ванюк, Ю.А. Ивасюта, А.Н. Корниенко

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого

Резюме: показана необходимость повышения уровня осознанности спортсменов об использовании лекарственных средств и разработки алгоритмов фармацевтической опеки, направленных на улучшение фармакологической поддержки спорта.

Ключевые слова: допинг, лекарственные средства, перечень веществ, запрещенных Всемирным Антидопинговым Агентством (WADA).

PHARMACEUTICAL ASPECTS OF MEDICAMENT USAGE IN SPORTS

I.Ya. Horodetska, H.I. Vaniuk, Yu.O. Ivasiuta, O.M. Korniyenko

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: the necessity of raising the awareness level of sportsmen about medicament usage and working out pharmaceutical care algorithm for the improvement of pharmacological support in sports is shown.

Key words: dopping, medicines, WADA prohibited

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. А.С. Немченко

УДК 615 : 33 : 615. 322

АНАЛІЗ ЗАКОНОДАВЧИХ, ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИХ АСПЕКТІВ ПРИ ВКЛЮЧЕННІ У ФОРМУЛЯРИ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИННИХ ЗАСОБІВ У СВІТІ ТА УКРАЇНІ

©І.Г. Мудрак¹, О.М. Заліська², Г.В. Крамаренко²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено аналіз законодавчих аспектів використання лікарських рослинних засобів за вимогами ВООЗ, обґрунтовано напрями уніфікації переліків в Україні, які включають рослинні препарати з урахуванням даних доказової медицини і результатів фармакоекономічного аналізу.

Ключові слова: лікарські рослинні засоби, Державна Фармакопея України, формуляр, фармакоекономічний аналіз.

Вступ. Лікарські рослини та препарати з них застосовуються протягом існування людства, проте законодавчі вимоги до лікарських рослинних засобів (ЛРЗ) не є чітко структуровані. За визначенням ВООЗ, традиційна медицина – це різні оздоровчі методи, підходи, знання і вірування, які включають застосування лікарських засобів з рослин, тварин і/або мінералів, духовні терапії, методи і вправи та їх комбінації для підтримки благополуччя, діагностики, профілактики і лікування захворювань [5]. У країнах Африки до 80 % населення використовує традиційні лікарські засоби, в Азії, Латинській Америці їх застосовують у результаті історичних, культурних вірувань, у Китаї майже 40 % медицини базується на цих препаратах, тому у цих державах термін “традиційні лікарські засоби” використовується у законодавстві [5, 6]. У країнах Європи, Північної Америки, Австралії термін “нетрадиційна, альтернативна медицина”, навпаки, застосовують до рослинних препаратів, які уже частіше використовуються у зв’язку з численними побічними реакціями на синтетичні препарати, збільшення тривалості життя і ризику хронічних захворювань – серцево-судинних, раку, діабету, психічних розладів, для лікування яких призначають рослинні засоби.

Впровадження засад доказової медицини і фармакоекономіки у систему охорони здоров’я провідних країн світу актуалізувало вимоги оцінювати і ЛРЗ з позиції ефективності, безпечності та економічних вигод, бо реалізація таких препаратів постійно зростає. Економічні оцінки лікарських рослинних засобів показали, що у США витрати були найвищими і становили 2700 млн, в Австралії, Великобританії, Канаді – 80 млн, 2300 млн та 2400 млн доларів відповідно [7].

У цих країнах світу, де контролюють готові ЛРЗ, лікарські рослини, прийняті різні підходи до ліцензування, виробництва, контролю якості та відпуску рослинних препаратів.

Методи дослідження. Мета роботи проаналізувати законодавчі, фармакоекономічні аспекти застосування ЛРЗ у деяких країнах світу та визначити перспективи в Україні. Ми використали метод аналізу релевантних публікацій, даних доказової медицини, метод фармакоекономічного аналізу «вартість-ефективність».

Результати й обговорення. За визначенням ВООЗ, лікарські рослинні засоби (herbal medicines) – це одержані з рослин речовини і препарати, які містять сировину чи оброблені інгредієнти з однієї чи кількох рослин і мають терапевтичні чи інші вигоди для здоров’я людини. У деяких ЛРЗ можуть бути включені неорганічні речовини чи тваринного походження [8]. Для класифікації ЛРЗ у провідних державах включають: 1) опис рослинного засобу в монографії фармакопеї; 2) статус призначення – рецептурний, безрецептурний; 3) вимоги до терапевтичного ефекту залежно від діючих речовин рослинної сировини.

З 1991 року ВООЗ були затверджені керівні принципи до законодавчої реєстрації ЛРЗ (WHO/TRM/91,4) та визначено основні критерії оцінки їх якості, безпечності й ефективності [5]. Кількість країн, які затвердили вимоги до ЛРЗ, стрімко зростає: у 1990 році таке законодавство було прийнято у 22 країнах, а у 2003 році – уже в 75 державах світу [7].

У 48 країнах світу ЛРЗ відпускають за рецептом лікаря, а у більшості країн – без рецепта. У 1996 році на конференції ВООЗ було затверджено 28 монографій на лікарські рослини, у

яких подано наукову інформацію про безпечність, ефективність та перевірку якості широко використовуваних лікарських рослин, щоб забезпечити належне застосування та створити національні монографії на рослинні засоби, на даний час прийнято ще 32 монографії на ЛРЗ.

Серед країн-членів ВООЗ 33 % мають власні національні монографії на лікарські рослини, у 63% (це 84 країни) – ще відсутні, проте у половині з них використовують монографії інших держав, а решта 4 % країн лише готують такі документи. Слід відзначити, що у 126 країнах прийняті правила Належної виробничої практики (GMP) до рослинних препаратів, причому у 59 країнах затверджені додаткові вимоги до ЛРЗ, а в 30 – діють спеціальні правила GMP.

Особливу увагу приділяють безпечності ЛРЗ, законодавчі вимоги до збору інформації про побічні реакції на рослинні препарати уже діють у 82 країнах, у 53 країнах вимоги аналогічні, як до хімічних препаратів і у 28 – поки що відсутні такі вимоги [7].

З 1 лютого 2008 року було введено в дію Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України (Наказ МОЗ від 29.01.2008 р. № 33), в якому встановлені терміни, законодавчі вимоги до лікарських рослинних засобів, зборів, екстрактів, лікарських рослинних чаїв, рослинних жирних масел [3]. У монографіях на ЛРЗ наведено методи ідентифікації, випробування на чистоту та кількісне визначення діючих речовин у лікарських рослинах.

В умовах створення Державного формуляра в Україні, окремих Формулярних довідників у 2008 році необхідно обґрунтувати наукові підходи до включення ЛРЗ. Так, у 22 країнах світу, наприклад Німеччині, Франції, Китаї ЛРЗ включені до національних переліків основних лікарських засобів. У Китаї, з 1242 зареєстрованих ЛРЗ 165 (13%) входять до такого Національного переліку. До 10 найменувань ЛРЗ включені у 10 країнах, 11-25 найменувань у Китаї та Тайланді.

У Німеччині відповідно до закону рослинні препарати належать до лікарських засобів, тому умовою їх реєстрації є подання доказів якості, безпечності і ефективності. За оцінками експертів 58% громадян приймає ці засоби, їх використання зростає серед молодих людей [7, 8]. ЛРЗ у Німеччині включені у Перелік 2000 найважливіших ліків, які призначають лікарі і фінансують страхові фонди. Прийняті монографії на лікарські рослини містять фармакологічну, токсикологічну, клінічну інформацію, відповідні бібліографічні посилання.

У Канаді з 1990 року діють законодавчі вимоги та монографії до рослинних препаратів, щоб

допомогти виробникам забезпечити їх якість.

У США створено у 1999 році Національний центр альтернативної і нетрадиційної медицини (NCCAM), який проводить рандомізовані дослідження ЛРЗ, і за останні п'ять років отримано докази їх ефективності. На даний час NCCAM опубліковано більш як 700 наукових праць про результати їх вивчення. Так, аналіз 70 ЛРЗ показав, що 20% з них містили вищу кількість ртуті і/або миш'яку, а 50% – важкі метали, потенційно отруйні для дітей. Тому у США встановлені вимоги до обов'язкового вивчення імпортованих ЛРЗ, зокрема з Індії, на вміст важких металів [4].

Для систематизації інформації про лікарські засоби з рослин, їх законодавчого регулювання ВООЗ вперше була прийнята спеціально розроблена “Стратегія традиційних лікарських засобів на 2002-2005 рр.” [8]. У результаті її реалізації були затверджені нормативні документи, причому у 48 країнах прийнята національна політика щодо рослинних препаратів [8].

Аналіз вітчизняних законодавчих документів показав, що у вітчизняних протоколах лікування за спеціальностями “Гастроентерологія” (Наказ МОЗ від 13.06.2005 р. № 271) та “Урологія” (Наказ МОЗ від 17.01.2005 р. № 23) вказані фармакологічні групи препаратів, які необхідно призначати. У Національний перелік Основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (Постанова КМУ від 29.03.2006 р. № 400) і Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів (Наказ МОЗ від 27.02.2006 № 86) включені 11 ЛРЗ за міжнародною непатентованою назвою, що становить 72 готових рослинних препарати і тому ускладнює їх призначення з урахуванням показника “витрати-ефективність”. Необхідно за результатами фармако-економічного аналізу за даними доказової медицини проводити вибір препаратів при постачанні стаціонарів, особливо за державні кошти. Для цього нами підготовлено інформаційний лист про використання даних доказової медицини про рослинні препарати, затверджений МОЗ України [2].

Висновки. 1. Аналіз законодавчих, фармако-економічних вимог до лікарських рослинних засобів показав, що у провідних країнах прийнята національна політика в галузі рослинних препаратів, які обґрунтовано включають у формуляри.

2. З прийняттям Доповнення 2. (Державна Фармакопея України (2008)) необхідно проводити фармако-економічний аналіз зареєстрованих ЛРЗ, оскільки у регулюючих переліках їх знач-

на кількість, що ускладнює вибір при закупівлі.
3. Запропоновано методику вибору ЛРЗ за да-

ними доказової медицини і результатами фармако-економічного аналізу і підготовлено відповідний інформаційний лист, узгоджений в МОЗ України.

Література

1. Державна Фармакопея України. - 1-ше вид., доп. 2. – Харків, 2008.
2. Мудрак І.Г. Методика забезпечення інформацією про рослинні лікарські засоби за даними доказової медицини: інформ. лист МОЗ України, Укрмедпатент-інформ. – Київ, 2008. – 3 с.
3. Наказ МОЗ України від 29.01.2008 р. № 33 “Про введення в дію Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання // Офіційний вісник. – 2008. – № 4. – С. 56-57.
4. [Електронний ресурс]. Режим доступу до інформації: <http://nccam.nih.gov/health/supplements>
5. Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines. Geneva, World Health Organization, 1991 (WHO/TRM/91.4).
6. Guidelines for Formulation of National Policy on Herbal Medicines. Alexandria, WHO Office for the Eastern Mediterranean, 1994. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://who.int/herbal>
7. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva, World Health Organization, 2004. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://who.int/herbal>
8. WHO traditional medicine strategy 2002-2005. [Електронний ресурс].- Режим доступу до інформації: <http://who.int/>

АНАЛИЗ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ, ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ФОРМУЛЯРЫ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ В МИРЕ И УКРАИНЕ

И.Г. Мудрак¹, О.Н. Залиска², Г.В. Крамаренко²

¹Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведен анализ законодательных аспектов в плане растительных средств по требованиям ВООЗ, обосновано необходимость унификации перечней в Украине, включающих растительные препараты с учетом данных доказательной медицины и результатов фармакоэкономического анализа.

Ключевые слова: лекарственные растительные средства, Государственная Фармакопея Украины, формуляр, фармакоэкономический анализ.

ANALYSIS OF LEGISLATIVE, PHARMACOECONOMIC ASPECTS AT INCLUSION OF HERBAL MEDICINES INTO DATA CARDS IN THE WORLD AND IN UKRAINE

I.H. Mudrak¹, O.M. Zaliska², H.V. Kramarenko²

¹Vinnitsa National Medical University by M.I. Pyrohov

²Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: the analysis of legislative aspects of herbal medicines under requirements of WHO is carried out. The necessity of unification of lists for Ukraine, including herbal medicines in a view of the formulary of evidence-based medicine and results of the pharmacoeconomic analysis is proved.

Key words: herbal medicines, the State Pharmacopoeia of Ukraine, formulary, pharmacoeconomic analysis.

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'язково 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 невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

– формулювання цілей статті (постановка завдання);

– виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку;

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

6. Ілюстрації до статті (діаграми, графіки, фотографії) треба надсилати у двох примірниках. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) необхідно подавати відповідно до міжнародної системи одиниць (СІ) згідно вимог групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

8. В описі експериментальних досліджень слід вказувати вид, стаття, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

9. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначити її номер згідно списку літератури у квадратних дужках.

10. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші. Джерела друкують за алфавітом.

Приклади бібліографічних посилань.

– посилання на книги:

1. Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калининський 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-карбоксисукцинілової кислоти // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 63-69

2. Бондар В. С., Бур'ян Г. О., Полуян С. М. та ін. ТЛШХ – 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, МПК⁷ А61К 9/08, А61К 9/19, А61К 38/12, А61Р 31/10. Стабилізована фармацевтична композиція в ліофілізованій формі / Савай Сейдзи, Касай Акихиро, Отото Казуми. – № 2001108569 15; Заявл. 2000.06.29; Опубл. 2005.05.10

– посилання на дисертації і автореферати дисертацій:

1. Гудзенко О. П. Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2004. – 335 с.

2. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пілку 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 надсилати за адресою: Редакція журналу "Фармацевтичний часопис", видавництва Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 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 26.02.2009. Формат 60x84/8.
Гарнітура Pragma. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 10,93. Обл.-вид. арк. 10,69.
Тираж 600. Зам. № 34.

Редагування і коректура
Технічний редактор
Комп'ютерна верстка
Художник

Мельник Лариса
Демчишин Світлана
Бенько Наталія
Кушик Павло

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної
верстки Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Надруковано в друкарні
Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА