

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

---

---

**2(14)/2010**

---

---

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

# **PHARMACEUTICAL REVIEW**

Scientific-practical journal

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

- ◆ Synthesis of biologically active compounds
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and 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

## **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW**

*Науково-практичний журнал  
Scientific-practical journal*

Заснований у 2006 році  
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації  
Зареєстровано Міністерством юстиції України  
Серія КВ №13308–2192 П  
Certificate of State Registration of printed mass media  
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine  
Series KV №13308–2192 П  
Журнал “Фармацевтичний часопис” затверджений  
постановою Президії ВАК України від 13.02.2008р.  
№1-0512  
Засновники Тернопільський державний медичний  
університет імені І.Я. Горбачевського,  
Національний фармацевтичний університет, Харків  
Founders Ternopil State Medical University named  
after I.Ya Horbachevsky, National Pharmaceutical  
University, Kharkiv*

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

### **Адреса редакції:**

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

### **Editorial office address:**

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

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

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

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 19 від 25 травня 2010 р.), та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 10 від 31 травня 2010 р.).

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

©Науково-практичний журнал “Фармацевтичний часопис”,  
2010

©Scientific-practical journal: “Pharmaceutical review”, 2010

## ЗМІСТ

### СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

А.П. Крищишин, Р.Б. Лесик (Львів)  
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ  
АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ  
ІЗОТІОХРОМЕНО[4a,4-d]ТІАЗОЛУ

В.Я. Горішній, І.Л. Демчук, Ю.Й. Кудрявець,  
Р.В. Куцик (Львів, Київ, Івано-Франківськ)  
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ  
ДІЕСТРІВ ДІАЛКАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ  
[5,5']-БІТІАЗОЛІДИНОВОГО РЯДУ

#### ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

І.В. Синицина, С.М. Марчишин, Л.М. Сіра  
(Тернопіль, Харків)  
АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ АЙСТРИ  
НОВОАНГЛІЙСЬКОЇ (ASTER NOVAE-ANGLIAE)

О.І. Нещерет, В.С. Кисличенко, З.І. Омельченко  
(Харків)  
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЛІЙНОГО  
ЕКСТРАКТУ ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНОЇ ДІЇ

#### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

М.Б. Демчук, Т.А. Грошовий (Тернопіль)  
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ  
СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК – ЯДЕР  
ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

М.В. Іщенко (Київ)  
ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ЕКСТРАГЕНТА ДЛЯ  
ВИЛУЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ  
РЕЧОВИН КВІТОК ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ ТА  
ЛИПИ ШИРОКОЛИСТОЇ

Б.Г. Собетов, Є.В. Шияненко, Н.Л. Заярнюк,  
В.П. Новіков (Львів)  
РОЗРОБКА ВІТЧИЗНЯНОГО КОМБІНОВАНОГО  
ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРОЛОНГА ДИСУЛЬФІРАМУ І  
НАЛТРЕКСОНУ «ДВА В ОДНОМУ» ПРОТИ-  
НАРКОТИЧНОЇ ТА ПРОТИАЛКОГОЛЬНОЇ ДІЇ

Т.О. Ткач, Д.І. Дмитрієвський (Харків)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВМІСТУ  
ГІДРОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ НА  
ВИВІЛЬНЕННЯ ІНДАПАМІДУ З МАТРИЧНИХ  
ТАБЛЕТОК

О.І. Прохватило, Л.О. Бобрицька,  
Н.О. Бодренкова (Харків)  
ВИКОРИСТАННЯ МЕХАНІЧНОЇ ОБРОБКИ ДЛЯ  
ОБГРУНТУВАННЯ МОДЕЛЬНИХ СКЛАДІВ ТА

## CONTENTS

### SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

A.P. Kryshchshyn, R.B. Lesyk (Lviv)  
SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY STUDY  
OF NEW ISOTHIOCHROMENO[4a,4-d]THIAZOLE  
DERIVATIVES 6

V.Ya. Horishny, I.L. Demchuk, U.J. Kudriavets,  
R.V. Kutsyk (Lviv, Kyiv, Ivano-Frankivsk)  
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF  
DIESTERS OF [5,5']-BITHIAZOLIDINONE  
DIALKANECARBOXYLIC ACIDS ROW 11

#### PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

I.V. Synytsyna, S.M. Marchyshyn, L.M. Sira  
(Ternopil, Kharkiv)  
ANATOMICAL STRUCTURE OF ASTER NOVAE-  
ANGLIAE GRASS 16

O.I. Neshcheret, V.S. Kyslychenko, Z.I. Omelchenko  
(Kharkiv)  
THE PHYSICAL AND CHEMICAL  
INVESTIGATIONS OF OIL EXTRACT WITH  
HYPOCHOLESTEROLAEMIC ACTION 21

#### PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

M.B. Demchuk, T.A. Groshovy (Ternopil)  
SELECTION OF EXCIPIENTS FOR THE  
PURPOSE OF PRODUCTION OF CORE-  
TABLETS FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE 26

M.V. Ishchenko (Kyiv)  
CHOISE OF OPTIMAL EXTRAGENT FOR  
EVALUATION BIOLOGICAL ACTIVITY  
COMPOUNDS FROM TILIA CORDATA AND TILIA  
PLATYPHYLLOS FLOWERS 30

B. Sobetov, Ye. Sheyanenko, N. Zayarnyuk,  
V. Novikov (Lviv)  
DEVELOPMENT OF THE DOMESTIC COMBINED  
PROLOGUES OF DISULFIRAM AND  
NALTREKSON "TWO IN ONE" WITH  
ANTINARCOTICS AND ANTIALCOHOLIC ACTIVITY 33

T.A. Tkach, D.I. Dmitrievsky (Kharkiv)  
RESEARCH OF INFLUENCE OF CONTENTS  
HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE ON  
RELEASE OF INDAPAMIDE FROM MATRIX  
TABLETS 36

H.I. Prochvatylo, L.A. Bobritska, N.A. Bodrencova  
(Kharkiv)  
THE USE OF MECHANICAL OF TREATMENT FOR  
GROUNDING OF MODEL COMPOSITIONS AND 40

РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ АНТАЦИДІВ  
ДЛЯ ДІТЕЙ

П. Д. Пашнев, М. Л. Сятиня, В. П. Попович,  
Н.О. Федоритенко (Харків, Київ)  
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З СУХИМ  
ПОРОШКОМ БІОМАСИ ГРИБІВ ШИІТАКЕ

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ,  
МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА**

О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк, Г.Д. Гасюк (Львів)  
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ  
АНТИМІКОТИКІВ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ

О.В. Посилкіна, Ю.С. Братішко (Харків)  
УПРАВЛІННЯ СОЦІАЛЬНИМ РОЗВИТКОМ  
ПРОМИСЛОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ  
ПІДПРИЄМСТВ

Я.М. Деренська (Харків)  
ТЕОРЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ  
ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОЕКТНОГО  
МЕНЕДЖМЕНТУ В УМОВАХ ФАРМАЦІЇ

**ЕКОНОМІКА АПТЕЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ  
ПІДПРИЄМСТВ**

О.В. Посилкіна, Н.М. Мусієнко (Харків)  
ОРГАНІЗАЦІЙНО-ІНФОРМАЦІЙНІ АСПЕКТИ  
ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ КОНТРОЛІНГУ НА  
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

О.В. Посилкіна, А.В. Кубасова (Харків)  
ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ КЕРУВАННЯ  
ПРОДУКТИВНІСТЮ ПРАЦІ ПЕРСОНАЛУ НА  
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

**ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ  
ПІДПРИЄМСТВ**

Г.М. Юрченко, А.С. Немченко, С.Г. Калайчева  
(Харків)  
ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО  
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ ПРИ  
ВИНИКНЕННІ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ,  
ПОВ'ЯЗАНИХ З ОТРУЄННЯМИ

**АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПЕРЕПАРАТІВ**

О.А. Євтіфеева, В.А. Георгіянц (Харків)  
ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ  
ФОТОКОЛОРИМЕТРІЇ В АНАЛІЗІ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ:  
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

TECHNOLOGY DEVELOPMENT GRANUL OF  
ANTACIDS FOR CHILDREN

P.D. Pashnev, M.L. Syatinya, V.P. Popovich,  
N.A. Fedoritenko (Kharkiv, Kyiv)  
DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR  
CAPSULES WITH DRY POWER OF SHIITAKE  
MUSHROOM BIOMASS

**PHARMACEUTICAL MANAGEMENT,  
MARKETING AND LOGISTICS**

O.O. Vashchenko, T.G. Kalynyuk, A.D. Hasyuk (Lviv)  
INVESTIGATION OF ASSORTMENT OF  
ANTIMYCOTICS FOR EXTERNAL APPLICATION

O.V. Posylkina, Yu.S. Bratishko (Kharkiv)  
MANAGEMENT SOCIAL DEVELOPMENT OF  
INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

Y.N. Derenskaya (Kharkiv)  
THEORETICAL APPROACHES ARE TO  
ESTIMATION OF EFFICIENCY OF PROJECT  
MANAGEMENT IN THE CONDITIONS OF  
PHARMACY

**ECONOMICS OF PHARMACEUTICAL  
STRUCTURES**

O.V. Posylkina, N.M. Musienko (Kharkiv)  
ORGANIZATIONALLY-INFORMATIVE ASPECTS OF  
INTRODUCTION OF THE SYSTEM OF  
CONTROLLING ON PHARMACEUTICAL  
ENTERPRISES

O.V. Posylkina, A.V. Kubasova (Kharkiv)  
FORMATION OF THE CONTROL SYSTEM BY  
LABOR PRODUCTIVITY OF THE PERSONNEL AT  
THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL  
STRUCTURES WORK**

G.N. Yurchenko, A.S. Nemchenko, S.G. Kalaycheva  
(Kharkiv)  
PROBLEM TO ORGANIZATION OF  
PHARMACEUTICAL AID TO THE POPULATION IN  
THE CASES OF EMERGENCY BEGINNING  
CONNECTED WITH POISONING

**ANALYSIS OF DRUGS**

O. Evtifeyeva, V. Georgiyants (Kharkiv)  
THE PRACTICE OF THE PHOTOCOLORIMETRIC  
METHOD IN ANALYSIS OF THE MEDICATIONS  
OF THE PHARMACY'S MANUFACTURING:  
PROBLEMS AND PROSPECTS

Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк,  
І.М. Кейтлін (Запоріжжя)  
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ  
ФЛУКОНАЗОЛУ У КАПСУЛАХ

С.Г. Ісаєв, Д.О. Мамедова, О.М. Свечнікова,  
О.В. Колісник, З.Г. Єрьоміна, І.А. Сокурєнко  
(Харків)

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО  
АКТИВНИХ N-(R-БЕНЗОІЛ)-3,5-  
ДИБРОМАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ЗА  
МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

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

Ю.О. Луценко, І. Матлавська, Р.Є. Дармограй  
(Львів, Познань)  
АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ПЛЮЩА  
ЗВИЧАЙНОГО

#### **ОГЛЯДИ**

М.Б. Чубка, Т.А. Грошовий, Л.В. Вронська  
(Тернопіль)  
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,  
ВИРОБНИЦТВА І КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КАПСУЛ

І.О. Юрченко, В.П. Буряк (Запоріжжя)  
ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ НІМЕСУЛІДУ (ОГЛЯД  
ЛІТЕРАТУРИ)

J.V. Burlaka, O.O. Tarkhanova, S.O. Vasjuk,  
I.V. Keytlin (Zaporizhzhia)  
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF  
FLUCONAZOLE IN CAPSULES

**82**

S.G. Isaev, D.A. Mamedova, E. M. Svechnikova,  
E.V. Kolesnik, Z. G. Yeryomina, I.A. Sokurenko  
(Kharkiv)

**85**

QUANTITIVE DETERMINATION OF BIOLOGICALLY  
ACTIVE OF N-(R-BENZOIL)-3,5-  
DIBROMOANTHRANILIC ACIDS BY THE BIFACE  
TITRATION METHOD

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

Yu.O. Lutsenko, I. Matlavska, R.Ye. Darmohray  
(Lviv, Poznan)  
ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HEDERA HELIX

**88**

#### **REVIEWS**

M.B. Chubka, T.A. Groshovy, L.V. Vronska (Ternopil)  
THE MODERN SITUATION OF CREATION,  
PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF  
CAPSULES

**91**

I.O. Iurchenko, V.P. Buryak (Zaporizhzhia)  
HEPATOTOXICITY OF NIMESULIDE (REVIEW  
LITERATURE)

**96**

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І.А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

## СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ІЗОТІОХРОМENO[4a,4-d]ТІАЗОЛУ

©А.П. Крищин, Р.Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** на основі «доміно» реакції Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера ізороданіну з цитронелалем синтезовано (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазол-2-он, який утилізовано в реакціях *N*-алкілювання та ціанетилювання з утворенням серії нових 3-заміщених похідних. Вивчено протиракову активність синтезованих сполук в Національному інституті раку (США) згідно з міжнародною програмою Developmental Therapeutic Program, встановлено деякі закономірності кореляції «структура – дія».

**Ключові слова:** «доміно» реакція Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера, ізотіохромено[4a,4-d]тіазоли, протиракова активність.

**Вступ.** Розробка нових синтетичних протиракових агентів залишається актуальною проблемою сучасної фармацевтичної хімії, тому що більшість відомих протиракових лікарських засобів характеризуються вираженими побічними ефектами і є токсичними в концентраціях, необхідних для досягнення терапевтичного ефекту. Однією з перспективних груп органічних сполук для досліджень в даному напрямку, на нашу думку, можуть стати конденсовані гетероциклічні системи – похідні ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазолу, синтетичними прекурсорами яких є біологічно активні 5-іліден-4-тіазолідони [1-3]. Так, проведені нами дослідження дозволили трактувати дану групу гетероциклів як можливе джерело нових «лікоподібних молекул» з групи 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем [4].

Метою роботи став синтез різноманітних 3-заміщених (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазол-2-ону та скринінг їх протиракової активності.

**Методи дослідження.** Нами встановлено, що при взаємодії 4-азолідинтіонів з альдегідами, які

вміщують дієнофільний фрагмент, проходить «доміно» реакція з утворенням оригінальних поліконденсованих гетероциклічних систем. Для синтезу (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазолу-2-ону як метиленактивну тіокарбонільну сполуку ми використали 4-тіоксо-2-тіазолідон (ізороданін). Для формування аддукту з комбінацією гетеродієнового та дієнофільного фрагментів, який зазнає спонтанного внутрішньомолекулярного [4+2]-циклопрієднання *in situ*, в «доміно» реакції Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера утилізовано (±)-цитронелаль (3,7-диметил-6-октеналь). Нами встановлено, що найбільш оптимальними умовами для проходження «доміно» реакції ізороданіну з цитронелалем є помірний температурний режим (20-25 °С), середовище ізопропанолу або безводного ацетонітрилу та каталізатор – етилендіамоній діацетат [5]. Структура 5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазол-2-ону [5], а також стереоселективність «доміно» реакції підтверджена методом рентгеноструктурного аналізу (схема 1).

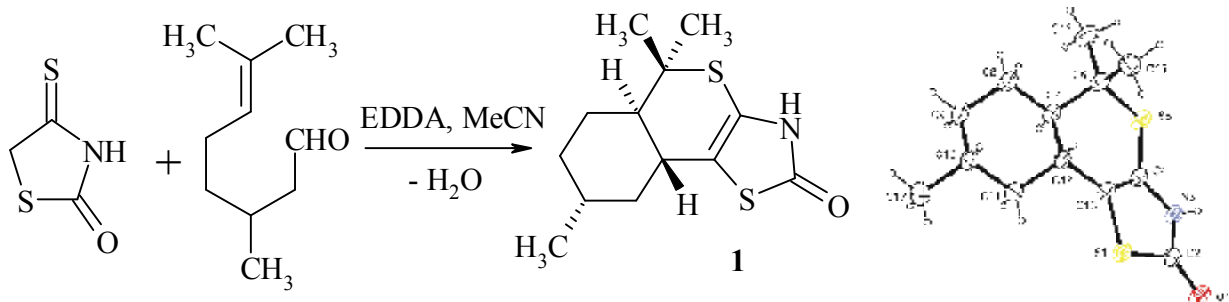


Схема 1. Схема синтезу та рентгеноструктурний аналіз сполуки 1 [9].

Наявність NH-кислотного центру в положенні 3 5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-ону стало обґрунтуванням для синтезу 3-заміщених похідних за реакцією алкілювання (схема 2). Як алкілюючі агенти використано етилхлорацетат, хлорацетаміди та бромацетофенон. Методика алкілювання полягала в утворенні *in situ* калійної солі ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолу і використання як розчинника етанолу, а тривалість процесу, в

основному, становила 3 год (моніторинг проходження реакції проводився методом тонковерстової хроматографії). Крім реакцій алкілювання, вихідну сполуку **1** вводили у реакцію ціанетилювання з акрилонітрилом в середовищі піридину і води у співвідношенні 5:1 з утворенням похідного **10**.

Структура синтезованих речовин підтверджена методом спектроскопії ПМР. Спектральні характеристики наведені в експериментальній частині.

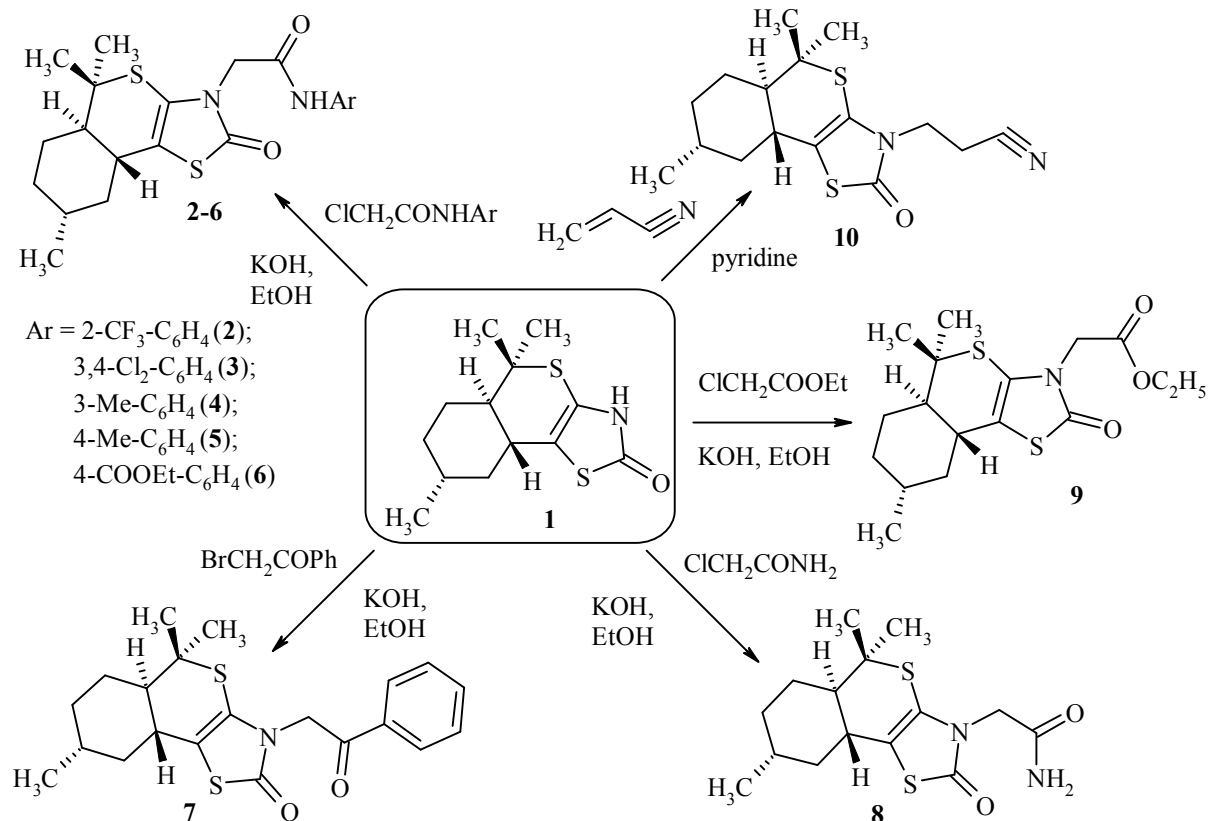


Схема 2. Синтез 3-заміщених сполуки **1**.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) [6-8].

**Результати й обговорення.** Скринінгові дослідження похідних ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолу проводились *in vitro* на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишечника, нирок, простати і ЦНС, а також лінії лейкемії та меланоми), при дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л і визначенні відсотку росту клітин (GI) порівняно з контролем (табл. 1). Дослідження проведено методом флуоресцентного зафарбовування (бар-

вник – сульфородамін Б, еталони – 5-фторурацил та адриаміцин).

Серед досліджуваних сполук найвищий відсоток інгібування росту ракових клітин спостерігався для 2-{5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он-3-іл} ацетофенону (**8**) на лінію клітин раку нирок *UO-31*: GI=-62,41%. Зазначена лінія була також чутливою до дії сполуки **10** (*UO-31*, GI=9,27%) на тлі значного стимулювання росту лінії лейкемії *HL-60(TB)* до 230,61%, що є аргументом на користь впливу характеру субституента в 3 положенні базового гетероциклу на селективність дії ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолів. Цікаво, що *N*-(3-трифторметилфеніл)-2-{5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а, 4-*d*][1,3]тіазол-2-он-3-іл}ацетамід (**2**) селективно інгібує ріст лінії клітин меланоми *UACC-257* (GI=0,76%).

Таблиця 1. Цитотоксичність сполук в концентрації  $10^{-5}$  М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Середнє значення GI/ діапазон GI, %	Найбільш чутливі лінії клітин (GI, %)
2	85,50 / 0,76 ч 116,02	Рак яєчників: <i>OVCAR-8</i> (28,87) Рак молочної залози: <i>MCF7</i> (56,32) Лейкемія: <i>MOLT-4</i> (36,02) Меланома: <i>UACC-257</i> (0,76)
3	85,89 / 46,28 ч 111,66	Недрібноклітинний рак легень: <i>HOP-92</i> (46,90) Рак молочної залози: <i>HS 578T</i> (46,28) Лейкемія: <i>RPMI-8226</i> (46,87), <i>MOLT-4</i> (58,86), <i>CCRF-CEM</i> (60,78)
5	85,70 / 5,23 ч 119,66	Недрібноклітинний рак легень: <i>NCI-H522</i> (58,10) Рак молочної залози: <i>MCF7</i> (52,50) Рак яєчників: <i>OVCAR-8</i> (34,80) Лейкемія: <i>K-562</i> (60,88) Меланома: <i>UACC-257</i> (5,23)
7	99,25 / -62,41 ч 140,36	Рак нирок: <i>UO-31</i> (-62,41) Недрібноклітинний рак легень: <i>NCI-H522</i> (46,17) Лейкемія: <i>HL-60(TB)</i> (58,82), <i>MOLT-4</i> (64,96), <i>SR</i> (64,53)
8	106,30 / 78,80 ч 144,06	Недрібноклітинний рак легень: <i>EKVX</i> (78,80)
9	95,69 / 65,07 ч 161,64	Лейкемія: <i>HL-60(TB)</i> (65,07) Меланома: <i>UACC-62</i> (67,92) Рак молочної залози: <i>T-47D</i> (69,90)
10	97,93 / 19,27 ч 230,61	Рак нирок: <i>UO-31</i> (19,27) Рак яєчників: <i>IGROVI</i> (55,27) Недрібноклітинний рак легень: <i>NCI-H522</i> (61,09)

Сполуку **4** вивчали у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100 $\mu$ М, 10 $\mu$ М, 1 $\mu$ М, 0,1 $\mu$ М та 0,01 $\mu$ М) на 57 лініях ракових клітин, набір який аналогічний до попередніх похідних. В даному досліді одержано 3 дозозалежні параметри: 1) **GI<sub>50</sub>** - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії; 2) **TGI** - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; 3) **LC<sub>50</sub>** - концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин. **GI<sub>50</sub>** інтерпретують як ефективний рівень інгібування, **TGI** – як цитостатичний ефект, а **LC<sub>50</sub>** є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (lgGI<sub>50</sub>, lgTGI та lgLC<sub>50</sub>) є меншими, ніж -4,00, сполуки розглядаються як активні [6-8]. Результати скринінгу сполуки **4** показують, що найбільш чутливими до дії даної речовини лініями ракових клітин є лінії лейкемії (**CCRF-CEM**: lgGI<sub>50</sub> = -5,79; lgTGI = -5,46; lgLC<sub>50</sub> = -5,14; **MOLT-4**: lgGI<sub>50</sub> = -5,23; **RPMI-8226**: lgGI<sub>50</sub> = -5,24; **SR**: lgGI<sub>50</sub> = -4,92), лінія недрібноклітинного раку легень **HOP-92** (lgGI<sub>50</sub> = -5,67) і лінія раку простати (**PC-3**: lgGI<sub>50</sub> = -5,13).

Таким чином, ідентифіковано протипухлинний потенціал 3-заміщених ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолів, що є підставою для поглиблених хімічних та фармакологічних досліджень представників зазначеної гетероциклічної системи.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian VXR-400", розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Вихідний (5аR,8R,9аR)-5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он (**1**) синтезований за методом, описаним нами раніше [5].

**Загальна методика синтезу 3-N-заміщених (5аR,8R,9аR)-5,5,8-триметил-3, 5,5а, 6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-онів (2-9)**

До суспензії 0,01 моль сполуки **1** в етанолі додають розчин 0,011 моль калію гідроксиду в мінімальній кількості спирту, інтенсивно перемішують і додають 0,011 моль відповідного галогенпохідного. Реакційну суміш нагрівають в колбі із зворотним холодильником протягом 3-5 годин, осаджують водою. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу (сполуки **3**, **4**, **8**), сумішей етанол-вода (**2**, **5**), толуол-гексан (**6**) або з етанолу (**7**). Для очищення сполуки **9** технічний продукт обробляють 10 % розчином лугу.

**Сполука 2.** Вихід 91,5 %, Т. пл. 163-165°C. Знайдено, %: N – 6,00, S – 13,80. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вирахувано, % N – 5,95, S – 13,63. ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 0,90 (д, 3H, J = 6,6 Гц, CH<sub>3</sub>CH), 0,95-1,08 (м, 3H), 1,27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,45-1,60 (м, 1H), 1,67 (т, 1H, J = 11,3 Гц), 1,75 (д, 1H, J = 11,3



Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,32 (т, 1Н,  $J = 9,0$  Гц), 4,36 (д, 1Н,  $J = 17,4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,47 (д, 1Н,  $J = 17,4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,47 (т, 1Н,  $J = 7,8$  Гц, 5-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 7,49 (д, 1Н,  $J = 7,8$  Гц, 3-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 7,70 (т, 1Н,  $J = 7,5$  Гц, 4-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 7,75 (д, 1Н,  $J = 7,5$  Гц, 6-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 9,93 (с, 1Н, NH).

**Сполука 3.** Вихід 67 %, Т. пл. 210-212°C. Знайдено, %: N – 6,10, S – 13,80.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вирухувано, % N – 5,94, S – 13,60.

**Сполука 4.** Вихід 69 %, Т. пл. 184-186°C. Знайдено, %: N – 6,50, S – 15,20.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вирухувано, % N – 6,72, S – 15,39. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,93 (д, 3Н,  $J = 6,3$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,99-1,08 (м, 3Н), 1,29 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,52-1,63 (м, 1Н), 1,67 (т, 1Н,  $J = 10,8$  Гц), 1,78 (д, 1Н,  $J = 10,8$  Гц), 1,88 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н, 3- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 2,35 (т, 1Н,  $J = 8,1$  Гц), 4,30 (д, 1Н,  $J = 17,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,43 (д, 1Н,  $J = 17,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,90 (д, 1Н,  $J = 7,5$  Гц, 4-Н, 3- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 7,21 (т, 1Н,  $J = 7,8$  Гц, 5-Н, 3- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 7,33 (д, 1Н,  $J = 8,1$  Гц, 6-Н, 3- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$ ), 7,43 (с, 1Н, 2-Н, 3- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$ ), 10,23 (с, 1Н, NH).

**Сполука 5.** Вихід 50 %, Т. пл. 180-182°C. Знайдено, %: N – 6,60, S – 15,50.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вирухувано, % N – 6,72, S – 15,39. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,91 (д, 3Н,  $J = 6,3$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,98-1,05 (м, 3Н), 1,27 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,32 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,46-1,58 (м, 1Н), 1,66 (т, 1Н,  $J = 11,4$  Гц), 1,76 (д, 1Н,  $J = 11,4$  Гц), 1,89 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н, 4- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 2,33 (т, 1Н,  $J = 11,1$  Гц), 4,28 (д, 1Н,  $J = 17,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,41 (д, 1Н,  $J = 17,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,12 (д, 2Н,  $J = 8,1$  Гц, 3-Н, 5-Н, 4- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$ ), 7,58 (д, 2Н,  $J = 8,1$  Гц, 2-Н, 6-Н, 4- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$ ), 10,20 (с, 1Н, NH).

**Сполука 6.** Вихід 75 %, Т. пл. 196-198°C. Знайдено, %: N – 6,00, S – 13,30.  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ . Вирухувано, % N – 5,90, S – 13,51. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,93 (д, 3Н,  $J = 6,4$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,00-1,10 (м, 3Н), 1,28 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,32 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,34 (т, 3Н,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,67 (т, 1Н,  $J = 11,2$  Гц), 1,80 (д, 1Н,  $J = 11,2$  Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,33 (т, 1Н,  $J = 9,0$  Гц), 4,48 (кв, 2Н,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,30 (д, 1Н,  $J = 17,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,42 (д, 1Н,  $J = 17,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,67 (д, 2Н,  $J = 8,0$  Гц, 3-Н, 5-Н, 4- $\text{COOEt-C}_6\text{H}_4$ ), 7,90 (д, 2Н,  $J = 8,0$  Гц, 2-Н, 6-Н, 4- $\text{COOEt-C}_6\text{H}_4$ ), 10,53 (с, 1Н, NH).

**Сполука 7.** Вихід 76,5 %, Т. пл. 183-185°C. Знайдено, %: N – 3,80, S – 16,40.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$ . Вирухувано, % N – 3,61, S – 15,55. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,95 (д, 3Н,  $J = 6,5$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,98-1,04 (м, 3Н), 1,28 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,30 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,48-1,58 (м, 1Н), 1,72 (т, 1Н,  $J = 8,3$  Гц), 1,81 (д, 1Н,  $J = 8,4$  Гц), 1,92 (м, 2Н), 2,34 (т, 1Н,  $J = 8,8$  Гц), 5,00 (д, 1Н,  $J = 18,4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 5,10 (д, 1Н,  $J = 18,4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,54 (т, 2Н,  $J = 7,6$  Гц, 3-Н, 5-Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,57 (т, 1Н,  $J = 7,6$  Гц, 4-Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,03 (д, 2Н,  $J = 7,6$  Гц, 2-Н, 6-Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**Сполука 8.** Вихід 82,6 %, Т. пл. 128-130°C. Знайдено, %: N – 8,40, S – 19,40.  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вирухувано, % N – 8,58, S – 19,64. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.:

0,89 (д, 3Н,  $J = 6,4$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,98-1,03 (м, 3Н), 1,29 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,32 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,68 (т, 1Н,  $J = 11,0$  Гц), 1,78 (д, 1Н,  $J = 11,0$  Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,20 (т, 1Н,  $J = 9,4$  Гц), 4,00 (д, 1Н,  $J = 17,4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,15 (д, 1Н,  $J = 17,4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,15 (с, 1Н, NH), 7,50 (с, 1Н, NH).

**Сполука 9.** Вихід 15 %, Т. пл. 98-100°C. Знайдено, %: N – 4,00, S – 18,20.  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2$ . Вирухувано, % N – 3,94, S – 18,04. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,95 (д, 3Н,  $J = 6,2$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,98-1,08 (м, 3Н), 1,28 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,31 (т, 3Н,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,36 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,70 (т, 1Н,  $J = 10,8$  Гц), 1,80 (д, 1Н,  $J = 10,8$  Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,31 (т, 1Н,  $J = 10,8$  Гц), 4,32 (кв, 2Н,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,25 (с, 2Н,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

**Методика синтезу 3-{5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2Н-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он-3-іл}пропіонітрилу (10)**

До 0,01 моль сполуки 1 додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають 5 год в колбі із зворотним холодильником. Кристалічний осад, одержаний осадженням за допомогою суміші петролейний ефір - вода (3:1), перекристалізують з етанолу.

**Сполука 10.** Вихід 76 %, Т. пл. 90-95°C. Знайдено, %: N – 8,90, S – 19,60.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2$ . Вирухувано, % N – 8,69, S – 19,88. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,93 (д, 3Н,  $J = 6,4$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,98-1,03 (м, 3Н), 1,31 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,38 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,67 (т, 1Н,  $J = 10,9$  Гц), 1,79 (д, 1Н,  $J = 10,9$  Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,31 (т, 1Н,  $J = 10,9$  Гц), 2,81 (т, 2Н,  $J = 6,5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3,78 (т, 2Н,  $J = 6,5$  Гц,  $\text{NCH}_2$ ).

**Висновки.** 1. Встановлено, що (5аR,8R,9аR)-5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2Н-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он за рахунок NH-кислотного фрагмента в положенні 3 вступає в реакції алкілування та ціанетилювання, що дозволило одержати серію неописаних в хімічній літературі 3-заміщених похідних зазначеної гетероциклічної системи для фармакологічного скринінгу.

2. Вперше ідентифіковано протипухлинний потенціал 3-заміщених похідних ізотіохромено [4а,4-*d*][1,3]тіазолу з селективністю впливу на клітинні лінії раку яєчників, нирок, легень і простати, а також лейкемії і меланоми, що дає підставу вважати зазначену «матрицю» перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протипухлинних агентів.

Автори статті висловлюють щире подяку д-ру В.Л. Нарайанану (Dr. V.L. Narayanan, Drug Synthesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведення *in vitro* тестування протипухлинної активності синтезованих сполук.

**Література**

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // Current Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 8, № 16. – P. 1547-1578.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Львів, 2004. – 40 с.
4. Kryshchyshyn A., Zimenkovsky B., Lesyk R. // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio DDD -2008. – Vol. XXI, № 1(44). – P. 247-251.
5. Matiychuk V.S., Lesyk R.B., Obushak M.D. et al. // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49, № 31. – P. 4648-4651.
6. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
7. Carter, P.H.; Scherle, P. A.; Muckelbauer, J.A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2001. – Vol. 98. – P. 11879-11886.
8. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622-638.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОТИОХРОМЕНО[4А,4-*D*]ТИАЗОЛА**

**А.П. Крищишин, Р.Б. Лесык**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** на основе «домино» реакции Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера изороданина и цитронелала синтезировано (5*aR*,8*R*,9*aR*)-5,5,8-триметил-3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-октагидро-2*H*-изотиохромено[4*a*,4-*d*][1,3]тиазол-2-он, который утилизирован в реакциях *N*-алкилирования и цианэтилирования с образованием серии новых 3-замещенных производных. Изучена противоопухолевая активность синтезированных соединений в Национальном институте рака (США) согласно международной программы Developmental Therapeutic Program, установлено ряд закономерностей корреляции «структура - действие».

**Ключові слова:** «домино» реакция Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера, изотиохромено[4*a*,4-*d*]тиазолы, противоопухолевая активность.

**SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY STUDY OF NEW ISOTHIACHROMENO[4A,4-*D*]THIAZOLE DERIVATIVES**

**A.P. Kryshchyshyn, R.B. Lesyk**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

**Summary:** based on the domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction of isorhodanine with citronellal (5*aR*,8*R*,9*aR*)-5,5,8-trimethyl-3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-octahydro-2*H*-isothiochromeno[4*a*,4-*d*][1,3]- thiazol-2-one was synthesized. Mentioned compound was utilized in the reactions of *N*-alkylation and cyanoethylation with forming of new 3-substituted derivatives. Anticancer activity of synthesized compounds was studied in National Cancer Institute (USA) according to Developmental Therapeutic Program; certain "structure-activity" relationship is established.

**Key words:** «domino» Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction, isothiochromeno[4*a*,4-*d*]thiazoles, antitumor activity.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І.А. Мазуром  
УДК 615.012.1:547.789

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ДІЕСТРІВ ДІАЛКАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ [5,5']-БІТІАЗОЛІДИНОВОГО РЯДУ

©<sup>1</sup>В.Я. Горішній, <sup>1</sup>І.Л. Демчук, <sup>2</sup>Ю.Й. Кудрявець, <sup>3</sup>Р.В. Куцик

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України

<sup>3</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме:** запропоновано метод одержання дихлорангідридів та діестрів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонів кислот. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Вивчені деякі аспекти протипухлинної та протимікробної активності синтезованих речовин.

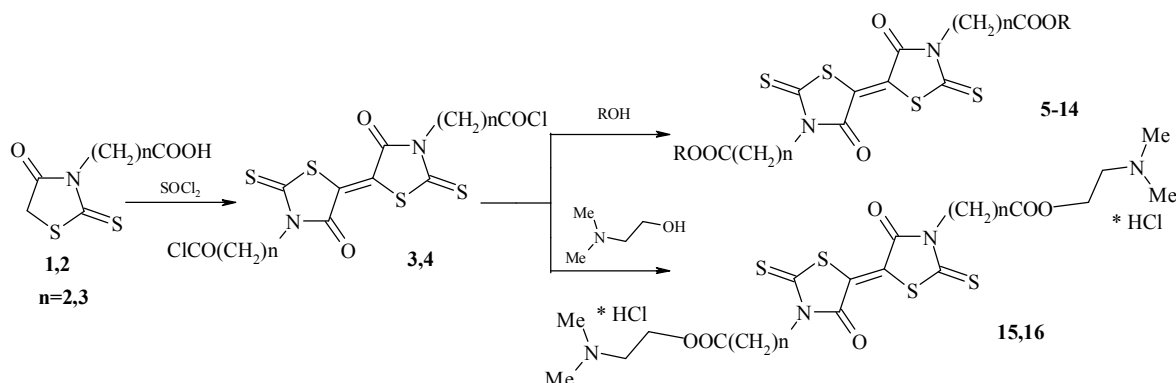
**Ключові слова:** тіонілхлорид, [5,5']-бітіазолідини, естри, синтез, біологічна активність.

**Вступ.** Похідні 4-тіазолідону характерні широким спектром біологічної активності, а одним з визначальних факторів її формування є модифікація за положенням 5 тіазолідинового циклу [3]. Одним з оригінальних варіантів такої модифікації є запропонована нами димеризація 3-заміщених 2-тіоксо-4-оксотіазолідину [2], що може знайти застосування в хімічній і фармацевтичній промисловості для одержання напівпродуктів синтезу лікарських засобів, реактивів для аналізу, органічних барвників, фотосенсибілізаторів тощо. Підтвердженням такого припущення є виявлені сполуки з бактеріостатичною, фунгістатичною та протипухлинною активністю серед похідних [5,5']-бітіазолідинового ряду [1, 4].

З метою розширення арсеналу біологічно активних речовин, покращення їх технологічних властивостей, біодоступності та зважаючи на потенційну пролонгацію дії, нами синтезовані симетричні діестри діалканкарбонів кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду, вивчені їх фізичні

властивості, спектральні характеристики та деякі види біологічної активності.

**Методи дослідження.** Вихідними речовинами для синтезу цільових продуктів нами обрані 2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ілпропанова та відповідна бутанова кислоти (схема 1, сполуки **1,2**), одержані дитіокарбамінатним методом [6] на основі β-аланіну та γ-амінобутиратної кислоти. Взаємодія обраних 5-незаміщених кислот тіазолідинового ряду з тіонілхлоридом в середовищі CCl<sub>4</sub> або толуолу супроводжується утворення хлорангідридів та димеризацією зазначених сполук, що, очевидно, є наслідком високої реакційної здатності метилової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу. Утворені таким чином та виділені індивідуальні дихлорангідриди 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-дипропанової (дибутанової) кислот (схема 1, табл. 1, сполуки **3** і **4**) безпосередньо слугували вихідними речовинами для утворення відповідних діестрів **5-16**, шляхом взаємодії зі спиртами та аміноспиртом – диметиламіноетанолом.



**Схема 1.** Синтез діалкільних естрів та дигідрохлоридів ди-(2-діетиламіноетилівих естрів) 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонів кислот.

**Результати й обговорення.** Експериментальна хімічна частина. Загальна методика синтезу дихлорангідридів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот (3, 4). 0,1 моль 2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ілалканкарбонової кислоти і 0,3 моль  $\text{SOCl}_2$  в 100 мл  $\text{CCl}_4$  кип'яють впродовж 10 год. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують і перекристалізують з  $\text{SOCl}_2$ .

Загальна методика синтезу діалкільних естрів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот (5-14). 1 ммоль дихлорангідриду 3 або 4

розчиняють і кип'яють в суміші 0,5 мл відповідного спирту і 10 мл толуолу безводного протягом 30 хв, розчинники відганяють у вакуумі, залишок перекристалізують з суміші бензол-гексан.

Загальна методика одержання дихлорангідридів ди-(2-диметиламіноетилового естрів) 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот (15,16). До гарячого розчину 1,5 ммоль дихлорангідриду 3 або 4 в толуолі безводному додають розчин 3 ммоль 2-диметиламіноетанолу в діоксані безводному і реакційну суміш кип'яють протягом 10 хв. Осад продукту реакції відфільтровують і перекристалізують з бутанолу.

Таблиця 1. Характеристики дихлорангідридів та діестрів діалканкарбонових кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду

Сполука	R	n	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , С°	Брутто-формула	Вирахувано, %		Знайдено, %	
						N	S	N	S
3	-	2	59	256 <sub>dec</sub>	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$	6,32	28,93	6,50	28,80
4	-	3	78	180-181	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$	5,94	27,21	6,10	27,40
5	$\text{CH}_3$	2	45	213-215	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	6,45	29,52	6,70	29,40
6	$\text{C}_2\text{H}_5$	2	89	180-181	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	6,06	27,73	6,30	28,00
7	$\text{n-C}_3\text{H}_7$	2	97	150-152	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,71	26,14	6,00	26,30
8	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	2	84	133-135	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,40	24,73	5,60	24,50
9	$\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	2	97	119-120	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,12	23,46	5,40	23,70
10	$\text{CH}_3$	3	99	175-177	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	6,06	27,70	6,20	27,90
11	$\text{C}_2\text{H}_5$	3	96	119-121	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,71	26,10	5,50	26,30
12	$\text{n-C}_3\text{H}_7$	3	95	105-107	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,4	24,70	5,70	24,90
13	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	3	99	115-117	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,1	23,50	5,40	23,80
14	$\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	3	71	99-102	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	4,87	22,30	5,10	22,50
15	-	2	88	228-230	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_4$	8,98	20,56	9,10	20,70
16	-	3	91	218-220	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_4$	8,62	19,70	8,90	19,60

Спектри ПМР синтезованих сполук знімали на приладах "Varian VXR-300", "Mercury-400", розчинник  $\text{DMSO}-d_6$ , стандарт-тетраметилсилан. У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаємо характерні сигнали аліфатичних протонів в ділянці магнітного поля. Протони алкільного

фрагмента залишків карбонових кислот утворюють характерну картину в ділянці сильного магнітного поля в формі двох триплетів при 2,70 та 4,28 м. ч. (n=2) та субспектра з мультиплету та двох триплетів при 1,95, 2,37, 4,12 м.ч. (n=3) (табл. 2).

Таблиця 2. ПМР-спектри діестрів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот

Сполука	Спектри ПМР, $\delta$ , (м.ч.), J (Гц)	
	$(\text{CH}_2)_n$	інші групи
5	2,71г (4H, 2* $\text{CH}_2$ , J = 7,6 Гц), 4,28г (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CO}$ , J = 7,4 Гц)	3,62с (6H, 2* $\text{CH}_3$ )
6	2,70г (4H, 2* $\text{CH}_2$ , J = 7,2 Гц), 4,27г (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CO}$ , J = 7,6 Гц)	1,23т (6H, 2* $\text{CH}_3$ , J = 6,8 Гц), 4,08 кв (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),
7	2,71г (4H, 2* $\text{CH}_2$ , J = 7,2 Гц), 4,28г (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CO}$ , J = 7,6 Гц)	0,93т (6H, 2* $\text{CH}_3$ , J = 7,6 Гц), 1,61-1,63м (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,98 т (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , J = 6,4 Гц),
9	2,70г (4H, 2* $\text{CH}_2$ , J = 7,4 Гц), 4,28г (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CO}$ , J = 7,6 Гц)	0,90т (6H, 2* $\text{CH}_3$ , J = 7,2 Гц), 1,30-1,32м (8H, 4* $\text{CH}_2$ ), 1,54-1,60м (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,01 т (4H, 2* $\text{CH}_2$ , J = 6,8 Гц),

Сполука	Спектри ПМР, $\delta$ , (м.ч.), $J$ (Гц)	
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	інші групи
10	1,93-1,97 <sub>м</sub> (4H, 2*NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,39 <sub>т</sub> (4H, 2*NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , $J = 7,2$ Гц), 4,10 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CO, $J = 6,8$ Гц)	3,60 <sub>с</sub> (6H, 2*CH <sub>3</sub> )
11	1,92-1,95 <sub>м</sub> (4H, 2*NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,36 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> , $J = 7,2$ Гц), 4,11 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CO, $J = 7,6$ Гц)	1,22 <sub>т</sub> (6H, 2*CH <sub>3</sub> , $J = 6,8$ Гц), 4,05 <sub>кв</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
12	1,93-1,97 <sub>м</sub> (4H, 2*NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,37 <sub>т</sub> (4H, 2*NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7,2$ Гц), 4,11 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CO, $J = 6,8$ Гц)	0,93 <sub>т</sub> (6H, 2*CH <sub>3</sub> , $J = 7,6$ Гц), 1,58-1,64 <sub>м</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,95 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 6,4$ Гц),
14	1,93-1,97 <sub>м</sub> (4H, 2*NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,36 <sub>т</sub> (4H, 2*NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , $J = 7,2$ Гц), 4,12 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CO, $J = 6,8$ Гц)	0,91 <sub>т</sub> (6H, 2*CH <sub>3</sub> , $J = 7,2$ Гц) 1,31-1,35 <sub>м</sub> (8H, 4*CH <sub>2</sub> ), 1,55-1,59 <sub>м</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 2,70 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> , $J = 7,4$ Гц), 3,98 <sub>т</sub> (4H, 2*CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 6,8$ Гц)

Експериментальна біологічна частина. Протипухлинна активність синтезованих дієстрів **6,11,15,16** вивчалась на клітинних лініях недрібноклітинного раку легень людини та раку молочної залози в Інституті експериментальної патології, онкології та радіології імені Р.Є. Кавецького НАН України за загальноприйнятою

методикою [5]. Дані досліджень, наведені в таблиці 3, вказують на залежність антимітотичної активності від будови алкільного фрагмента дикарбонових кислот: дієстри заміщених [5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-дибутиратної кислоти значно активніші від відповідних заміщених пропіонатної кислоти.

Таблиця 3. Протипухлинна активність дієстрів діалканкарбонових кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду

Сполука	Конц., М	Клітини лінії А549	Клітини сублінії А549R	Клітини лінії MCF-7
		% живих клітин	% живих клітин	% живих клітин
AD	5 мкг/мл	24	23	67
MT	0,01 мкг/л	48	39	-
	0,001 мкг/л	61	42	-
CP	5 мкг/мл	37	20	-
	0,5 мкг/л	81	73	-
6	10 <sup>-4</sup>	105	81	-
	10 <sup>-5</sup>	102	92	-
11	10 <sup>-4</sup>	71	45	-
	10 <sup>-5</sup>	106	86	-
15	10 <sup>-4</sup>	108	76	-
	10 <sup>-5</sup>	117	102	-
16	10 <sup>-4</sup>	25	-	38
	10 <sup>-5</sup>	99	-	112

Примітка. AD – адриабластин, MT – метотрексат, CP – цисплатин.

Для вивчення антимікробної активності синтезованих дієстрів [5,5']-бітіазолідинового ряду використовували метод дифузії в агар. В чашки Петрі, розташовані на строго горизонтальній поверхні, заливали по 30 мл МПА, і після застигання в середовищі за допомогою спеціального пробійника виготовляли лунки діаметром 4,0 мм. Поверхню агару рівномірно засівали стандартизованими суспензіями тест-культур (концентрації 1\*10<sup>7</sup> КУО/мл). В лунки агару вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук (концентрація 1000 мкг/мл) в 90% етанолі або в суміші етанол-вода-ДМСО (2:1:1). Після інку-

бації в термостаті впродовж доби за допомогою лупи з окуляр-мікрометром визначали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів. Дослідження з кожним мікробним штамом виконували як мінімум тричі. Як тест-мікроорганізми були використані колекційні штами метицилінчутливого *Staphylococcus aureus* 209-P (ATCC 6538-P) та *Aspergillus niger* ATCC 704, а також поліантибіотикорезистентні клінічні ізоляти: метицилінрезистентний *S. aureus* «Кунда», *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*. Результати досліджень наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Антимікробна активність досліджених сполук

Сполука	<i>S. aureus</i> 209-P (MSSA)	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Asp. niger</i> ATCC 704
<b>Et</b>	4,19±0,13	4,09±0,06	4,05±0,08	4,60±0,14	4,12±0,12	4,90±0,08	4,15±0,05
<b>Sol</b>	4,05±0,03	4,05±0,03	NA	NA	NA	4,05±0,03	4,05±0,03
<b>HD</b>	11,94±0,25	13,43±0,10	5,20±0,12	7,56±0,47	NA	8,84±0,61	ND
<b>BT</b>	8,63±0,44	9,28±0,15	6,23±0,12	5,12±0,38	NA	5,05±0,26	ND
<b>5</b>	NA	4,38±0,38	NA	NA	NA	4,33±0,20	NA
<b>6</b>	4,88±0,27	5,13±0,25	NA	NA	NA	4,93±0,22	NA
<b>7</b>	NA	4,70±0,11	NA	NA	NA	4,38±0,18	NA
<b>10</b>	8,08±0,08	4,58±0,05	NA	NA	NA	4,35±0,20	NA
<b>11</b>	5,43±0,27	4,45±0,05	NA	NA	NA	4,93±0,08	NA
<b>12</b>	NA	4,73±0,10	NA	NA	NA	4,88±0,07	NA
<b>13</b>	NA	4,40±0,30	NA	NA	NA	NA	NA
<b>14</b>	4,98±0,06	NA	NA	NA	NA	4,40±0,09	NA

**Примітка:** дані таблиці наведені в мм діаметра зони пригнічення росту мікроорганізмів; **BT** – бетадин (повідон-йодид), **HD** – хлоргексидин; **Sol** – етанол/вода/ДМСО; **Et** – контроль: 90 % етанол; **NA** – відсутність протимікробної активності, **ND** – протимікробну активність не досліджували.

**Висновки.** 1. Вихідні 2-тіон-4-тіазолідон-3-алканкарбонові кислоти під дією тіонілхлориду димеризуються з утворенням дихлорангідридів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот.

2. Взаємодією дихлорангідриди 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот із спиртами та диметиламіноетанолом одержані, відповідно, діалкільні естри та дигідрохлориди ди-(2-ди-

метиламіноетилових естрів) вказаних дикарбонових кислот.

3. Скринінгові дослідження синтезованих діестрів дикарбонових кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду показали залежність протипухлинної активності від будови алкільного фрагмента.

4. Дослідження антимікробної активності синтезованих сполук вказують на відсутність дії щодо грампозитивних мікроорганізмів та слабку активність стосовно грамнегативних.

#### Література

1. А.с. 1626628 СССР. МПК С 07 D 277/36, А 61 К 31/425. 3,3'-Ди(γ-карбокиспропил)-5-(2'-тионтиазолідон-4'-илиден-5')-2-тионтиазолідон-4, проявляющий бактериостатическое и фунгистатическое действие / В.Я. Горишний, Е.В. Владзимирская, Н.М. Туркевич, В.М. Герман, А.Я. Ухов Заявл. 31.05.1989; Зарегист. 08.10.1990 (непублик.).
2. А.с. 1525154 СССР. МПК С 07 D 277/36. Способ получения 3,3'-Дизамещенных 5-(2'-тионтиазолідон-4'-илиден-5')-2-тионтиазолідонов-4 / В.Я. Горишний, Е.В. Владзимирская, Н.М. Туркевич, И.С.Б. Мажейка Заявл. 15.02.1988; Оpubл. 30.11.1989.
3. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: монографія. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 106 с.
4. Пат. 38601. Україна С07D277/00. Діариламіди 2,2-дитіоксо-4,4-діоксо-[5,5']-бітіазолідинілідендііл-3,3-

діалканкарбонових кислот, що виявляє протипухлинну активність / В.Я. Горішний, І.Л. Демчук, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, Ю.Й. Кудрявець, І.О. Нектегаєв (Україна). Заявл. 17.07.2008; Оpubл. 12.01.2009.

5. Пат. 32820. Україна С07D277/00 N-(гідроксифеніл)-4-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)бутанамідів, що виявляють протипухлинну активність / В.Я. Горішний, Б.С. Зіменковський, І.Л. Демчук, Р.Б. Лесик, І.О. Нектегаєв (Україна). Заявл. 25.02.2008; Оpubл. 26.05.2008.

6. Пат. 35571. Україна С07D277/08. 4-(2-діетиламіноетоксикарбоніл)феніламіди 5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілалканкарбонових кислот, що виявляють протипухлинну активність / І.Л. Демчук, Б.С. Зіменковський, Ю.Й. Кудрявець, В.Я. Горішний, О.В. Владзімірська, Р.Б. Лесик, І.О. Нектегаєв (Україна). Заявл. 24.04.08; Оpubл. 25.09.2008.

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИЭФИРОВ ДИАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ [5,5']-БИТИАЗОЛИДИНОВОГО РЯДА

<sup>1</sup>В.Я. Горишний, <sup>1</sup>И.Л. Демчук, <sup>2</sup>Ю.Й. Кудрявец, <sup>3</sup>Р.В. Куцик

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины

<sup>3</sup>Ивано-Франковский национальный медицинский университет

**Резюме:** предложен метод получения дихлорангидридов и диэфиров 2,2'-дитиоксо-4,4'-диоксо-[5,5']-битазolidинилиден-3,3'-диалканкарбоновых кислот. Структура синтезированных соединений подтверждена методом ПМР-спектроскопии. Изучены некоторые аспекты противоопухолевой и противомикробной активности полученных соединений.

**Ключевые слова:** тионилхлорид, [5,5']-битазolidины, эфиры, синтез, биологическая активность.

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DIESTERS OF [5,5']-BITHIAZOLIDINONE DIALKANECARBOXYLIC ACIDS ROW

<sup>1</sup>V.Ya. Horishny, <sup>1</sup>I.L. Demchuk, <sup>2</sup>U.J. Kudriavets, <sup>3</sup>R.V. Kutsyk

<sup>1</sup>Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

<sup>2</sup>Institute Of Experimental, Patology, Oncology And Radiobiology by R. E. Kavetsky

<sup>3</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University

**Summary:** the method of dichlorides and diesters of 2,2'-dithiooxo-4,4'-dioxo-[5,5']-bithiazolidynilidene-3,3'-dialkanecarboxylic acids synthesis was proposed. Structure of synthesized compounds was confirmed by <sup>1</sup>H PMR spectroscopy. Some aspects of anticancer and antibacterial activities were established.

**Key words:** thionyl chloride, [5,5']-bithiazolidines, esters, synthesis, biological activity.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.М. Ковальовим

УДК 582.998.16:581.4

## АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ АЙСТРИ НОВОАНГЛІЙСЬКОЇ (ASTER NOVAE-ANGLIAE)

©І.В. Синицина, С.М. Марчишин, Л.М. Сіра

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

**Резюме:** проведено вивчення анатомічної будови трави айстри новоанглійської (*Aster novae-angliae*). Для ідентифікації даної сировини встановлено її основні анатомічні ознаки.

**Ключові слова:** айстра новоанглійська, анатомічна будова.

**Вступ.** Айстра новоанглійська – *Aster novae-angliae* L. – багаторічна трав'яниста рослина родини Айстрові (*Asteraceae*). Рослини роду Айстра широко використовуються у народній медицині багатьох країн світу для лікування кашлю, шкірних захворювань: туберкульозу шкіри, емфіземи, золотухи [1, 2].

В Україні рослина не офіційна.

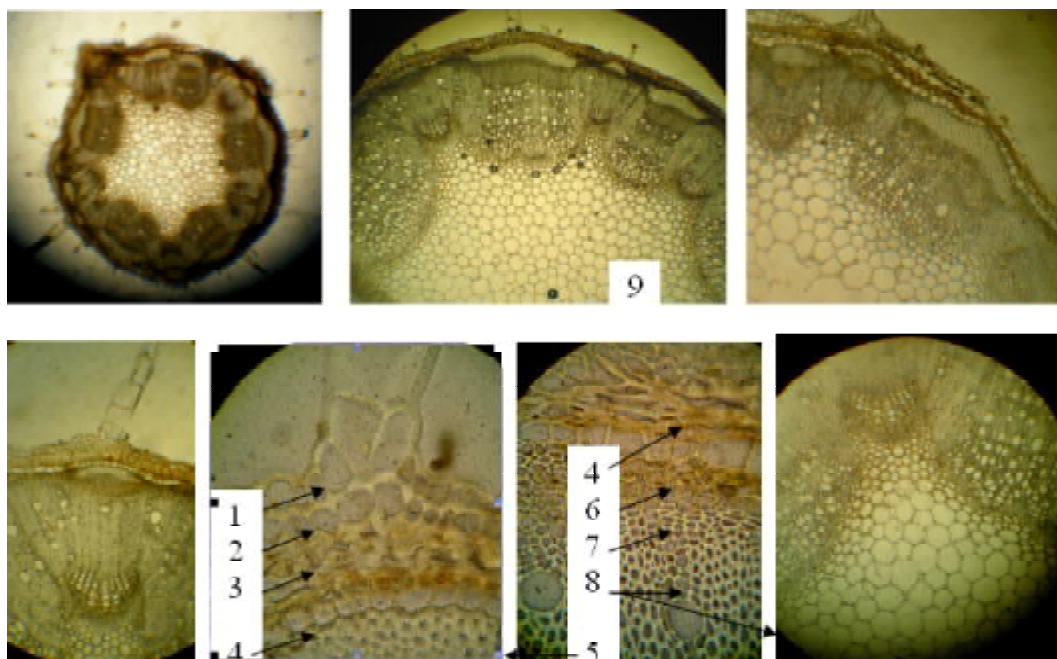
З метою ідентифікації лікарської рослинної сировини нами проведено вивчення її анатомічної будови.

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження була трава айстри новоанглійської, зібрана у вересні у Національному ботанічному саду ім. М.М. Гришка.

Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [3] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінесцентного. Мікрофотознімки зроблені фотокамерою D-580 ZOOM /C-460 ZOOM/ X-400.

**Результати й обговорення.** Мікроскопія айстри новоанглійської (фіолетова форма)

Стебла верхівкової та середньої зон циліндричні, невиразно-ребристі, рясно опушені (рис. 1). Пучкова анатомічна будова стебла швидко змінюється на перехідну. На препаратах стебла з поверхні епідермальні клітини видовжені, тонкостінні, продихи невеликі, овальні,



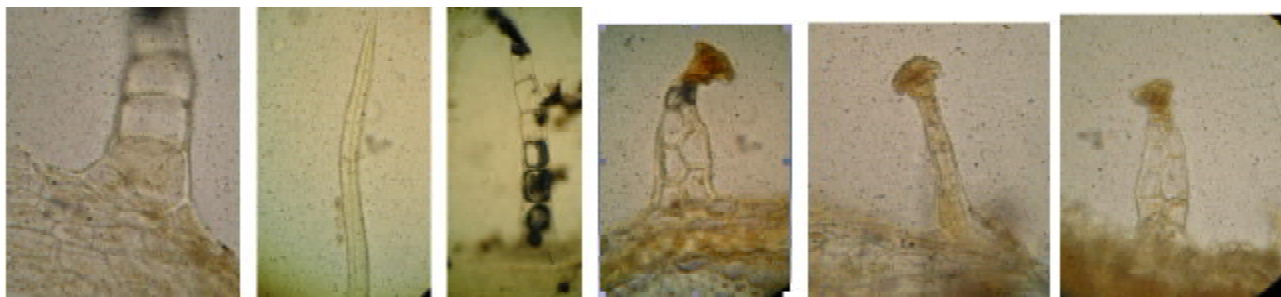
**Рис. 1.** Фрагменти поперечних зрізів верхівкової і середньої зон стебла:

1 – епідерма з простим волоском, 2 – коленхіма, 3 – кора паренхіма, 4 – ендодерма, 5 – склеренхіма, 6 – тонкостінна флоема, 7 – камбій, 8 – судини і трахеальні елементи ксилеми, 9 – серцевина.



оточені 3-5 клітинами. Вирости епідерми – прості й залозисті трихоми (рис. 2). Прості волоски довгі, мертві, багатоклітинні, верхівкова

клітина вузька, гостра, видовжена; підставка конічно розширена, складається з 3-6 товстостінних клітин. Залозисті волоски мають видовже-



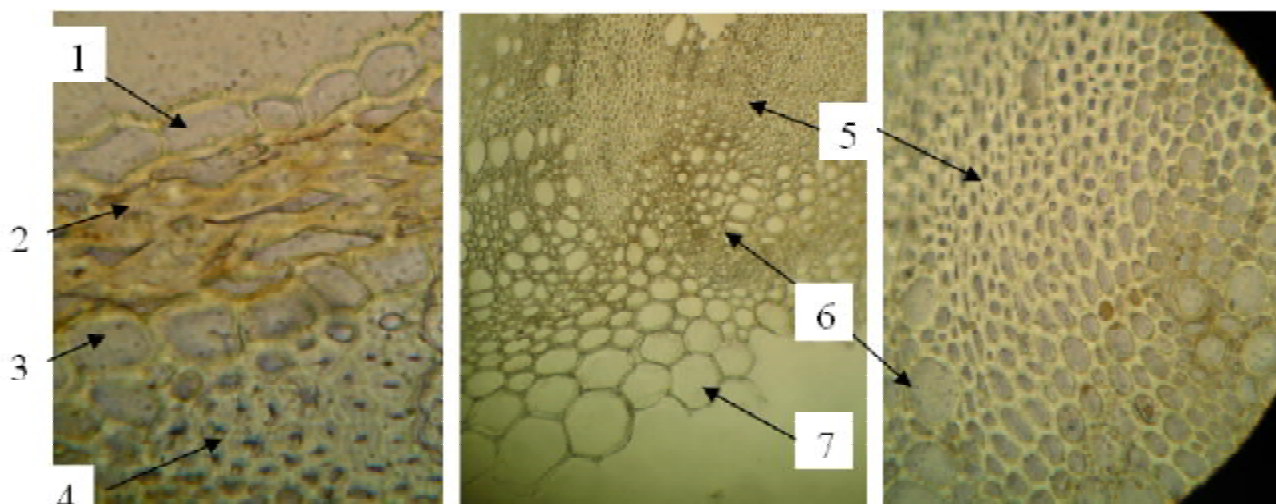
**Рис. 2.** Прості й залозисті трихоми епідерми стебла.

ну, багатоклітинну, 2-4-рядну ніжку і кулясту чи напівкулясту головку, яка частково спадається і містить жовто-коричневий секрет. Базисні епідермальні клітини прозенхімного типу, з поздовжньою складчастою кутикулою. Продиховий апарат аномоцитний, оточений 3-4 клітинами зі складчастою кутикулою.

Первинна кора (рис. 1) дуже вузька, складається з 1-2 шарів субепідермальної пластинчасто-кутової коленхіми, вузького 2-5-шарового кільця ущільненої корової паренхіми, забарвленої жовто-коричневим пігментом, та дуже виразного шару великоклітинної, тонкостінної ендодерми. Центральний циліндр, чітко відмежований ендодермою від первинної кори, з добре розвиненою серцевиною. Провідні пучки – відкриті, колатеральні, з добре розвинутими ділянками товсто- і тонкостінної флоєми. Ксилемі складають промені судин та неперфорованих трахеальних елементів. Ділянка первинної дрібносудинної ксилеми добре відрізняється.

Головні пучки подекуди з'єднані по 2-3, додаткові пучки менші за розміром, з незначною кількістю судин і з багаторядними променями вузькопросвітних трахеальних елементів. Кількість провідних пучків у середній зоні збільшується за рахунок закладання нових із міжпучкового камбію. Поступово ксилемна частина усіх пучків розростається та об'єднуються багаторядними променями склеренхіми.

У нижній зоні стебла (рис. 3) трихоми епідерми відмирають, корова паренхіма стає сплющеною, товстостінною, частково скорковілою. Ендодерма добре виражена і межує з нерівномірним кільцем щільної, дрібноклітинної склеренхіми. Ксилема головних і додаткових пучків з'єднана міжпучковою склеренхімою і утворює переривчасті, а потім щільні масиви, репрезентовані, головним чином, склерифікованими тканинами. Серцевина звужується, подекуди руйнується. Окремі клітини флоємної та ксилемної паренхіми заповнені жовтуватим вмістом.



**Рис. 3.** Фрагменти поперечних зрізів нижньої зони стебла.

1 – епідерма без трихом, 2 – корова паренхіма, 3 – ендодерма, 4 – склеренхіма флоєми, 5 – трахеальні елементи ксилеми, 6 – судини, 7 – серцевинна паренхіма.

Листок дорсивентральної будови. З обох сторін листової пластинки клітини епідерми з дещо потовщеними целюлозними оболонками, кутикула з поверхні листка дрібноскладчаста. Верхня епідерма з обмеженою кількістю продихів, базисні клітини паренхімні, іноді трохи видовжені по осі листової пластинки, з прямими або дещо хвилястими, тонкими бічними стінками (рис. 4). Нижню епідерму складають базисні клітини з прямими чи більш-менш звивистими стінками. Продиховий апарат аномотичного типу, замикаючі клітини оточені 4, рідше 5-6 епідермальними клітинами (рис. 5).

Характер трихом листка мало відрізняється від трихом стебла. Характерно те, що переважають прості багатоклітинні волоски (рис. 6),

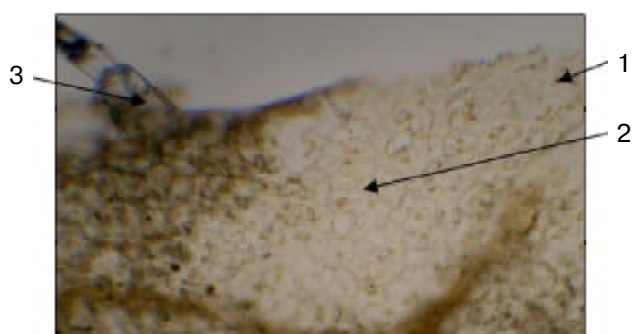


Рис. 4. Верхня епідерма листка: 1 – продихи; 2 – клітини епідерми; 3 – трихоми.

розміщені найбільш рясно по краю листової пластинки та під жилками. Здебільшого вони зігнуті й спрямовані до верхівки листка. Іноді базисні клітини живі, з виразною кутикулою, а кінцеві найчастіше мертві, з потовщеними і здерев'янілими оболонками, які нерідко спадають. Нижня епідерма опушена рясніше, в ній зустрічаються залозисті трихоми з 4-5-клітинною видовженою або вкороченою і спалою ніжкою та одно- чи кілька клітинною жовто-коричневою деформованою головкою.

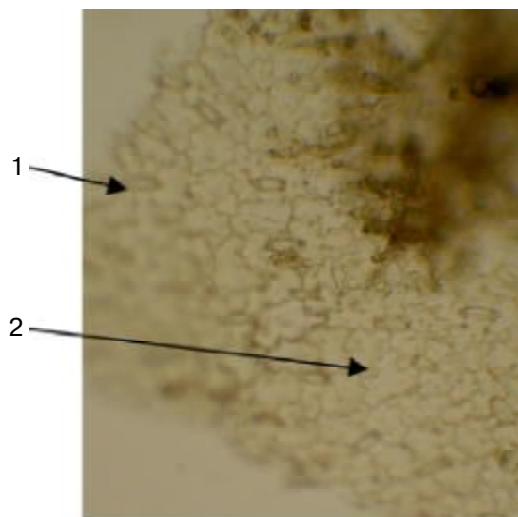


Рис. 5. Нижня епідерма листка: 1 – продихи; 2 – клітини епідерми зі звивистими стінками.

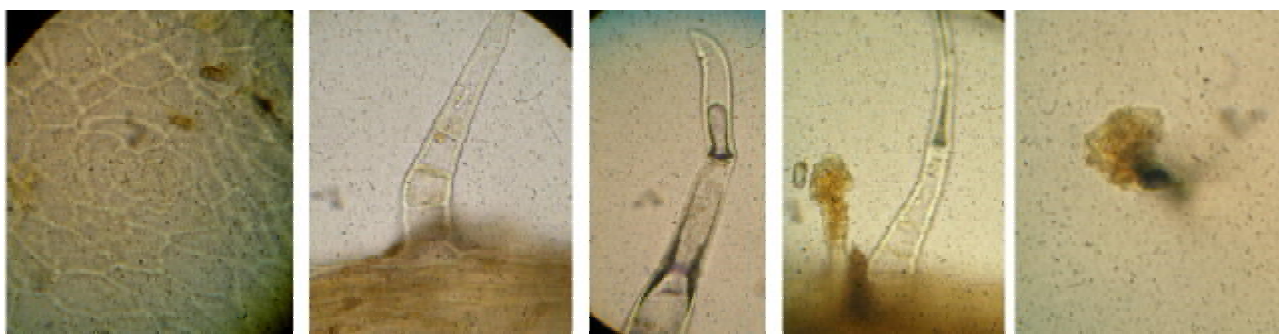


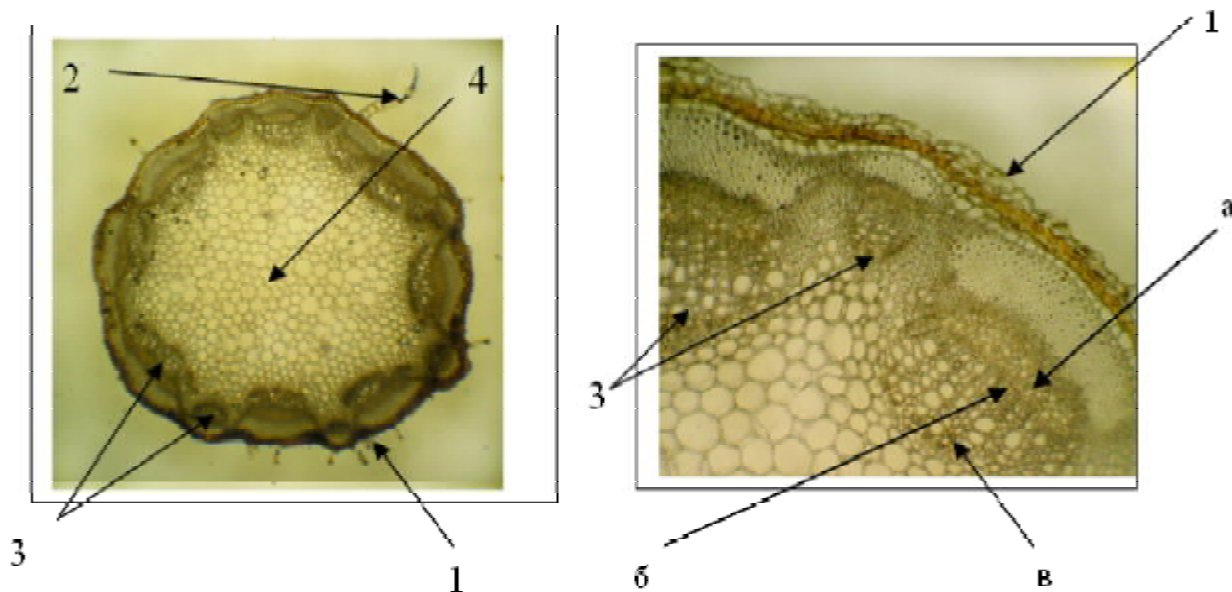
Рис. 6. Епідерма вентральної сторони листка з поверхні та трихоми (вид збоку).

#### Мікроскопія айстри новоанглійської (рожева форма)

Стебла (рис. 7) злегка ребристі рівномірно і не дуже густо опушені простими й залозистими трихомами. Анатомічна будова перехідна, додаткові пучки менші за розміром, локалізовані здебільшого в реберцях стебла. Первинна кора надто вузька, складається з кількох шарів ущільненої жовто-коричневої корової паренхіми та дуже виразного шару ендодерми, клітини якої великі, чотирикутні, тонкостінні, без вмісту. У центральному циліндрі кільце головних і додаткових провідних пучків щільне, не широке, а сер-

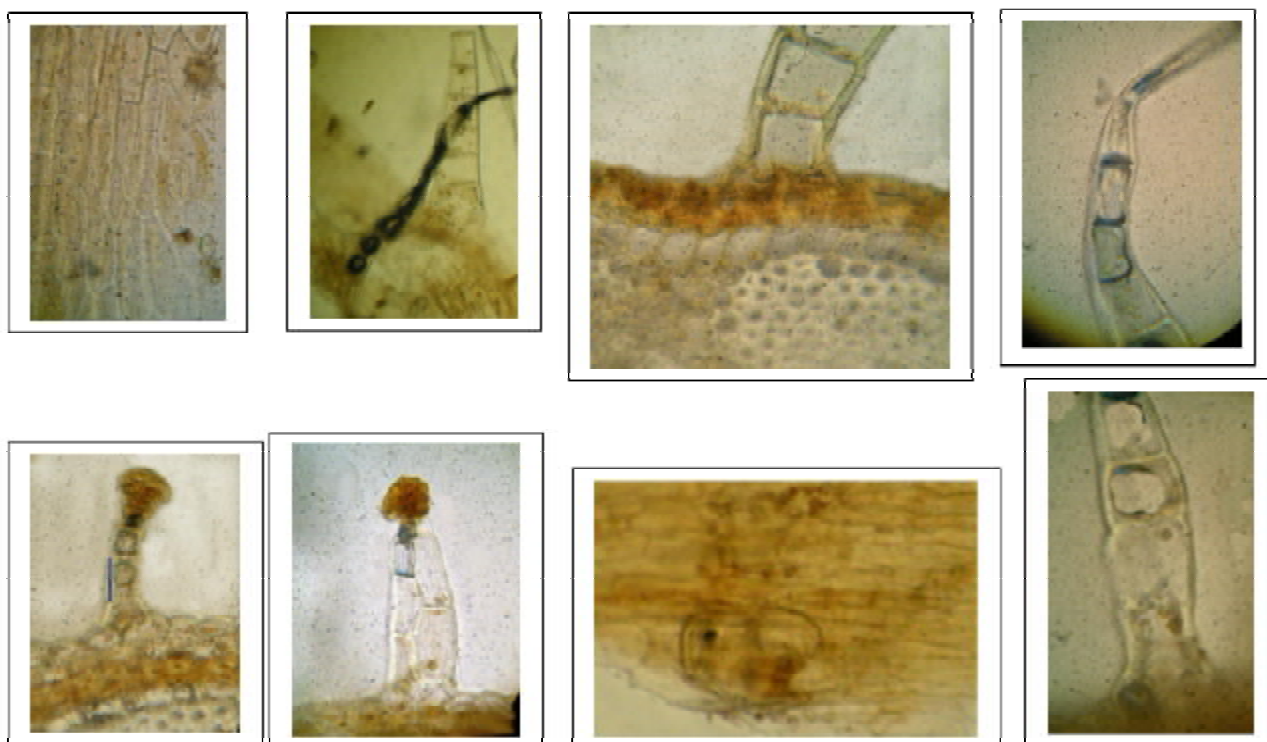
цевина добре розвинена, виповнена. Пучки відкриті колатеральні, з добре розвинутими ділянками товсто- і тонкостінної флоєми, виразним камбієм. Вторинну ксилему складають промені великопросвітних судин та неперфорованих трахеальних елементів, первинна ксилема дрібносудинна. Провідні пучки відокремлені один від одного багаторядними променями міжпучкової склеренхіми, деякі з'єднані по 2-3.

На препаратах стебла з поверхні (рис. 8) епідермальні клітини видовжені, тонкостінні, з нижньою складчастою кутикулою. Продихи невеликі, овальні, оточені 4-5 загостреними клітина-



**Рис. 7.** Поперечні зрізи стебла:

1 – епідерма, 2 – трихоми, 3 – судинно-волокнистий пучок (а – флоема, б – камбій, в – ксилема), 4 – серцевина.



**Рис. 8.** Епідерма стебла з поверхні.

ми. Епідермальні трихоми прості й залозисті.

Прості волоски довгі, багатоклітинні (до 10 клітин), мертві, верхівкова клітина вузька, гостра, видовжена, іноді перекручена; базальні клітини з потовщеними оболонками і поздовжньо-складчастою кутикулою. Залозисті волоски мають довгу, багатоклітинну, одно- чи

дворядну ніжку. Головка із жовто-коричневих секреторних клітин, розмішених в один чи кілька ярусів. На початку розвитку її форма куляста або напівкуляста, надалі вона частково чи значно деформується. Дуже рідко на епідермі помітні ефіроолійні залозки з тонкими оболонками. Їх будова і форма типові для

родини айстрові.

Листок дорсивентральної будови. По краю та понад жилками листка розташовані серпасто-зігнуті, мертві, 3-7-клітинні прості волоски з потовщеними і здерев'янілими оболонками. Верхня епідерма складається з прямокутних клітин, що мають потовщені оболонки і складчасту кутикулу. Кількість продихів дуже обмежена, зрідка зустрічаються залозисті волоски на короткій ніжці. Базисні клітини нижньої епідерми

з більш-менш звивистими тонкими стінками, продихів багато, аноцитного типу, замикаючі клітини оточені 4-5 клітинами зі складчастою кутикулою. Нижня епідерма опушена рясніше, ніж верхня, зустрічаються залозисті трихоми з жовто-коричневою деформованою головкою та вкороченою одноклітинною або дещо видовженою і найчастіше спалою 4-5-клітинною ніжкою (рис. 9,10).

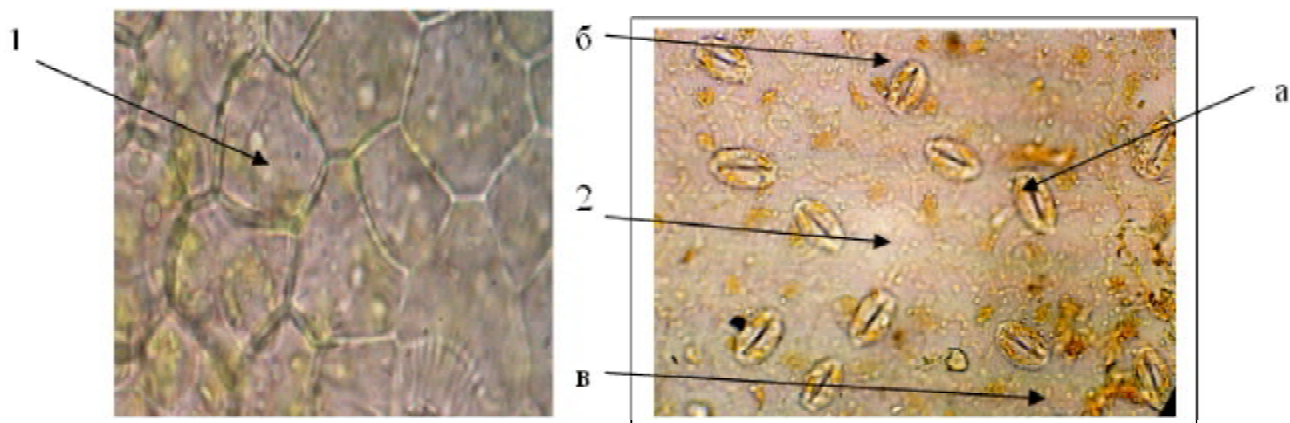


Рис. 9. Епідерма листка: 1 – верхня епідерма; 2 – нижня епідерма: а – продихи; б – замикаючі клітини; в – клітини епідерми зі звивистими тонкими стінками.

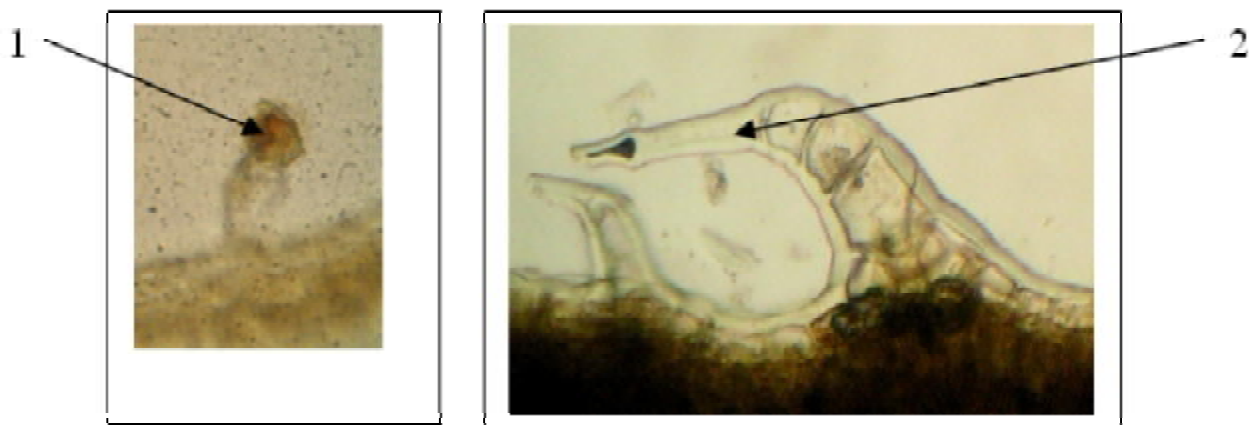


Рис. 10. Трихоми верхньої епідерми листка: 1 – залозисті трихоми; 2 – серпоподібні трихоми.

**Висновки.** 1. Проведено мікроскопічний аналіз трави айстри новоанглійської (рожева і фіолетова форми). Виявлені мікроскопічні діагностичні ознаки можуть бути використані для ідентифікації подрібненої сировини і розробки відповідної аналітично-нормативної документації.

2. Основна відмінність досліджуваних форм айстри новоанглійської полягає у будові простих волосків: у рожевої форми вони серпоподібні, у фіолетової – прості. Ці форми також відрізняються будовою клітинних стінок верхньої епідерми – у рожевої форми клітинні стінки більше потовщені, прямокутні, у фіолетової – звивисті.

#### Література

1. Гродзинський А.М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзинський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – С. 31.

2. Лавренов В.К. Энциклопедия лекарственных растений народной медицины / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова. – Санкт-Петербург: Издательский Дом

«Нева», 2003. – С. 23-24.  
З. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического ис-

следования растительных тканей. / Г. П. Фурст. – М.:  
Наука, 1979. – 154 с.

## АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ АСТРЫ НОВОАНГЛИЙСКОЙ (ASTER NOVAE-ANGLIAE)

**И.В. Сыныцына, С. М. Марчишин, Л. М. Серая**

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

**Резюме:** проведено анатомическое исследование травы астры новоанглийской (*Aster novae-angliae*). Для идентификации данного сырья установлены его основные анатомические признаки.

**Ключевые слова:** астра новоанглийская, анатомическое строение.

## ANATOMICAL STRUCTURE OF ASTER NOVAE-ANGLIAE GRASS

**I.V. Synytsyna, S.M. Marchyshyn, L.M. Sira**

*Ternopil State Medical University named after I.Ya. Hordachevski  
National Pharmaceutical Universiti, Kharkiv*

**Summary:** anatomical research of *Aster novae-angliae* grass has been conducted. For identification of the mentioned raw material have been defined its basic anatomical signs.

**Key words:** *aster novae-angliae*, anatomical structure.

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

УДК 615.451.16:661.939:543.544:577.115.3:577.161.3

## ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЛІЙНОГО ЕКСТРАКТУ ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНОЇ ДІЇ

© **О.І. Нещерет, В.С. Кисличенко, З.І. Омельченко**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** із суміші різних видів лікарської рослинної сировини екстракцією хладон-22 отримано олійний екстракт, досліджено його органолептичні, фізичні, хімічні показники. Методом газової хроматографії встановлено наявність 7 жирних кислот, серед яких домінують олеїнова, лінолева, ліноленова кислоти, досліджено вміст токоферолів, встановлено їх якісний склад та кількісний вміст.

**Ключові слова:** олійний екстракт, хладон-22, жирні кислоти, токофероли.

**Вступ.** На сьогодні, за статистичними даними ВООЗ, серцево-судинні захворювання займають перше місце в світі. В основі більшості серцевих патологій лежать порушення ліпідного обміну, які призводять до атеросклерозу. Морфологічні ознаки

атеросклерозу присутні у 90-95 % хворих, які страждають від коронарної недостатності. Результати багатьох епідеміологічних спостережень свідчать про значну роль порушень ліпідного обміну у виникненні і розвитку атеросклерозу та ішемічної хво-

роби серця. У 1980 р. опубліковано фундаментальне Фремінгемське дослідження, яке проводилось у США протягом 24 років. У цій великій роботі вперше продемонстровано пряму залежність між зростанням смертності внаслідок серцево-судинних захворювань і вмістом загального холестерину у плазмі крові. Отримані дані показали, що у хворих з вмістом холестерину у плазмі крові 200 мг% смертність від серцево-судинних захворювань майже у 4 рази вища, а при вмістові холестерину 260 мг% – майже у 6-8 разів вища, ніж у людей з нормоліпідемією [1]. На жаль, гіпохолестеринемічні препарати, що існують на фармацевтичному ринку, не задовольняють повною мірою потреби населення. Номенклатура рослинних засобів з даним видом біологічної активності обмежена, а синтетичні аналоги досить токсичні: при їх тривалому прийманні необхідно регулярно контролювати рівень вільних трансаміназ печінки у крові. Таким чином, створення нових безпечних ефективних препаратів гіполіпідемічної дії є актуальним завданням для сучасної фармації. У зв'язку з цим нашу увагу привернув олійний екстракт «Стоп-холестерин» виробництва ТОВ «Новий час», який рекомендується як дієтична добавка до харчування для профілактики та у комплексному лікуванні серцево-судинних захворювань.

Метою нашої роботи було дослідження хімічного складу та фізико-хімічних властивостей олійного екстракту «Стоп-холестерин».

**Методи дослідження.** Сировиною для отримання даного олійного екстракту була суміш наступних видів лікарської рослинної сировини (ЛРС): зародки вівса, пшениці, насіння льону, кореневища і корені оману, корені кульбаби, листя берези, трава материнки, плоди горобини звичайної, листя суниць, листя смородини чорної [2]. Для переробки використовували повітряно-суху сировину, подрібнену до розмірів часток 0,1-0,2 мм, з вмістом вологи не більше 12 %. Подрібнену сировину екстрагували дихлордифторметаном (хладоном-22) при співвідношенні сировина-розчинник 1:3 [3, 4].

**Таблиця 1.** Фізико-хімічні показники, вміст жирних кислот, токоферолів в олійному екстракті «Стоп-холестерин»

Фізико-хімічні показники	
Відносна густина	1,05
Показник заломлення	1,470
Кислотне число	2,5
Йодне число	95
Число омилення	117
<b>Жирнокислотний склад</b>	<b>Вміст, мкг/100 мкл</b>
Лауринова	25
Миристинова	135
Пальмітинова	2925
Стеаринова	720
Олеїнова	5300

Процес отримання олійного екстракту відбувався при кімнатній температурі, тиску насиченої пари – 5,25 кгс/см<sup>2</sup>, часі екстракції – 1 год. Вихід кінцевого продукту склав 22,65 %.

Для отриманого олійного екстракту «Стоп-холестерин» за допомогою загальновідомих методик визначали органолептичні (консистенція, прозорість, колір, запах, смак), фізичні (розчинність, відносна густина), хімічні (кислотне та йодне числа, число омилення) показники [5, 6].

Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот (ЖК) і токоферолів у олійному екстракті вивчали методом газової хроматографії [7]. Аналіз проб вільних ЖК проводили в ізотермічному режимі при 195° С і нагріві полум'яно-іонізаційного детектора 250° С, швидкість газу-носія азоту високої чистоти 50 мл/хв, водню – 30 мл/хв, повітря – 300 мл/хв. Ідентифікували вільні ЖК шляхом порівняння часу їх виходу з відомими метиловими ефірами ЖК. Кількісний аналіз проводили методом абсолютного калібрування кожної кислоти, а також за їх сумішами з побудуванням калібрувальних кривих, за якими і визначали концентрацію кожної жирної кислоти у пробі.

Розподіл та ідентифікацію токоферолів проводили при таких умовах: колонка довжиною 2,6 м, заповнена твердим носієм «Інертон-супер» (діаметр часток 0,15 мм<sup>2</sup>), дезактивованим гексаметилдисілазаном, на який було нанесено нерухому фазу ОУ-17 у кількості 3 %; температура аналізу – 190° С, температура нагріву полум'яно-іонізаційного детектора – 240° С, швидкість газу-носія, азоту високої чистоти – 40 мл/хв.

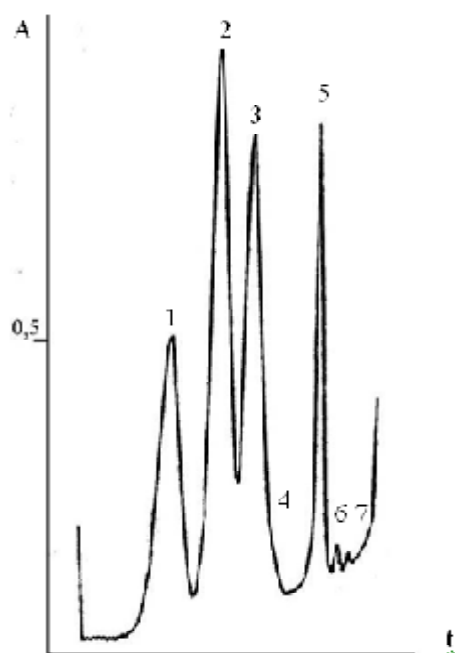
**Результати й обговорення.** Олійний екстракт «Стоп-холестерин» являє собою маслянисту прозору рідину світло-коричневого кольору, зі специфічним запахом та смаком, добре розчинну у хлороформі, хлористому метилені, дихлоретані, діетиловому ефірі, не розчинну у воді, етиловому спирті. Фізичні і хімічні показники наведені у таблиці 1.

Продовження табл. 1

Жирнокислотний склад	Вміст, мкг/100 мкл
Лінолева	8100
Ліноленова	6750
<b>Сума ЖК</b>	<b>24 мг</b>
Склад токоферолів	Вміст, мкг/100 мкл
$\alpha$ -токоферолхінон+ $\alpha$ -токоферолгідрохінон	6,5
$\alpha$ -токоферол	18,0
$\beta$ + $\gamma$ -токофероли	14,0
$\delta$ -токоферол	13,0
<b>Сума токоферолів</b>	<b>51,5</b>

Результати дослідження жирнокислотного складу представлені у таблиці 1, схема хроматограми ЖК – на рисунку 1. Як видно з представлених даних, у олійному екстракті, що досліджу-

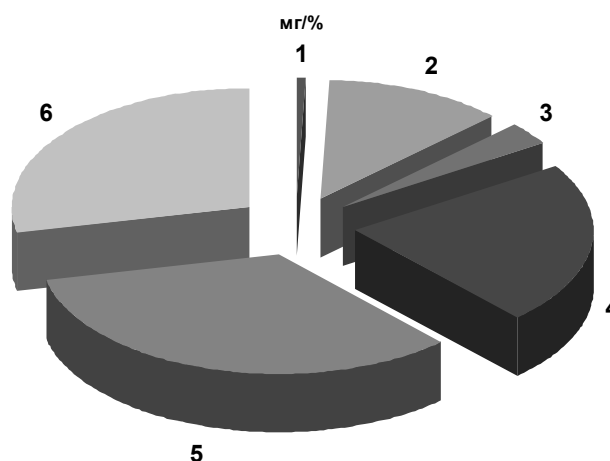
вався, знайдено 7 ЖК, сума яких склала 24 мкг/100 мл. В домінуючих кількостях присутні олеїнова, лінолева, ліноленова, їх вміст у олійному екстракті склав 84 % від загальної суми (рис. 2).



**Рис. 1.** Схема газової хроматограми жирних кислот олійного екстракту «Стоп-холестерин»:

1 – ліноленова, 2 – лінолева, 3 – олеїнова, 4 – стеаринова, 5 – пальмітинова, 6 – міристинова, 7 – лауринова.

Завдяки міжмолекулярній взаємодії з ненасиченими жирними кислотами у ліпопротеїнових мембранах клітин субклітинних органел локалізуються біогенні мембранопротектори – токофероли. Вітамін Е блокує активність важливого сигнального фермента протеїнкінази С у тромбоцитах і гладком'язових клітинах судин, що зумовлює антитромботичний і гіпотензивний ефект токоферолів [8]. На відміну від  $\alpha$ -токоферолу,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токофероли виявляють більш низьку антирадикальну активність, але при тому їх антиоксидантна активність суттєво вища від такої у  $\alpha$ -токоферолу [9, 10, 11]. У олійному екстракті

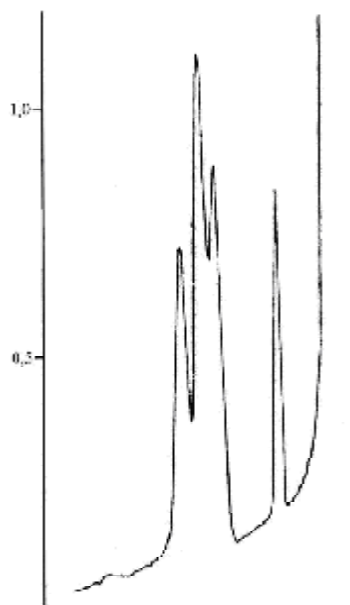


**Рис. 2.** Жирнокислотний склад олійного екстракту «Стоп-холестерин»: 1 – міристинова,

2 – пальмітинова, 3 – стеаринова, 4 – олеїнова, 5 – лінолева, 6 – ліноленова.

«Стоп-холестерин» ідентифіковано  $\alpha$ -токоферол, суміш ізомерів  $\alpha$ -токоферолхінону та  $\alpha$ -токоферолгідрохінону,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токофероли (рис. 3).

Вивчення співвідношення токоферолів у олійному екстракті показало, що домінуючим є  $\alpha$ -токоферол; приблизно у рівних кількостях містяться  $\delta$ -токоферол і сума  $\beta$ + $\gamma$ -токоферолів; найменший вміст – суми ізомерів  $\alpha$ -токоферолхінон+ $\alpha$ -токоферолгідрохінон (табл.1). Загальний вміст вітаміну Е у олійному екстракті – 51,5 мкг/100 мкл, що дозволяє припустити виражену антиоксидантну, мембраностабілізуючу активність даної субстанції.



**Рис. 3.** Схема газової хроматограми токоферолів олійного екстракту «Стоп-холестерин»: 1 –  $\alpha$ -токоферолхінон+ $\alpha$ -токоферолгідрокінон; 2 –  $\alpha$ -токоферол, 3 –  $\beta$ - $\gamma$ -токоферолі, 4 –  $\delta$ -токоферол.

### Література

1. Леви Р. Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. – М.: Медицина, 1983. – С. 3-13.
2. Рыжикова М.А., Фархутдинов Р.Р., Загидуллин Ш.З. Антиокислительные свойства лекарственных растений, используемых в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: тез. I Конгр. ассоц. кардиологов стран СНГ. – М., 1997. – С. 78.
3. Ветров П.П., Прокопенко А.П. Способ получения масла шиповника // ФАРМАКОМ. – 1994. – № 8/9. – С. 41-44.
4. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. – М.: Издательский дом «Русский врач». – 2004. – 264 с.
5. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 336 с.
6. Державна Фармакопея України. – Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше видання. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.
7. Nair P.P., Turner D.A. The Application of Gas-Liquid

**Висновки.** 1. Проведено дослідження органолептичних, фізико-хімічних показників олійного екстракту «Стоп-холестерин» виробництва ТОВ «Новий час».

2. Проведено вивчення жирно-кислотного складу олійного екстракту «Стоп-холестерин», встановлено наявність 7 ЖК, серед яких домінують ненасичені – олеїнова, лінолева, ліноленова кислоти, загальна сума ЖК – 24 мкг/100 мкл.

3. В екстракті що досліджувався, встановлено вміст токоферолів (51,5 мг/100 мкл), досліджено їх якісний склад та кількісний вміст.

4. Отримані результати свідчать про доцільність подальших досліджень хімічного складу та біологічної активності олійного екстракту «Стоп-холестерин» з метою його стандартизації і створення на його основі ефективних лікарських препаратів для лікування атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.

chromatography to the Determination of Vitamins E and K. // The Journal of the American Oil Chemists Society. – 1963. – Vol. 40. – № 5 – P. 353-356.

8. Левачев М.М. Жиры, полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды: биологическая роль, применение в профилактической и клинической медицине // В кн.: Введение в частную микронутриентологию / Под ред. Ю.П. Гичева и Э.Огановой. – Новосибирск, 1999. – С. 264-284.

9. Keane J.F., Simon D.I., Freedman J.E. Vitamin E and vascular homeostasis: implications for atherosclerosis // FASEB J. – 1999. – Vol. 13, Is. 9. – P. 965-975.

10. Leger C. Prevention of cardiovascular risk by vitamin E // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2000. – Vol. 58. – № 5. – P. 527-540.

11. Wagner K.H., Elmandfal. Effect of tocopherols and their mixtures on the oxidative stability of olive oil and linseed oil under heating // European Journal of Lipid Science and Technology. – 2000. – Vol. 102. – P. 624-629.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАСЛЯНОГО ЭКСТРАКТА, ОБЛАДАЮЩЕГО ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

**Е.И. Нещерет, В.С. Кисличенко, З.И. Омельченко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** из смеси различных видов лекарственного растительного сырья экстракцией хладомом-22 получен масляный экстракт, изучены его органолептические, физические, химические показатели. Методом газовой хроматографии установлено наличие 7 жирных кислот, среди которых доминируют олеиновая, линолевая,



линоленовая кислоты; изучено содержание токоферолов, установлены их качественный состав и количественное содержание.

**Ключевые слова:** масляный экстракт, хладон-22, жирные кислоты, токоферолы.

## **THE PHYSICAL AND CHEMICAL INVESTIGATIONS OF OIL EXTRACT WITH HYPOCHOLESTEROLAEMIC ACTION**

**O.I. Neshcheret, V.S. Kyslychenko, Z.I.Omelchenko**

*National Pharmaceutical Universiti, Kharkiv*

**Summary:** from mixture of different types of medicinal herbal drugs with extraction of chladon-22 has been oil extract, its organoleptic, physical, chemical properties has been studied. By the method of gas chromatography have been established the presence of 7 fatty acids, among which prevail oleic, linoleic, linolenic acids; the content of tocopherols has been studied, their qualitative composition and quantitative content have been established.

**Key words:** oil extract, chladon-22, fatty acids, tocopherols.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П.Д. Пашнєвим

УДК 615.014.21: 615.234.4 + 615.225.2/.272.4

## ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК – ЯДЕР ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© М.Б. Демчук, Т.А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**Резюме:** досліджено основні фізико-хімічні та технологічні характеристики субстанцій фамотидину та тіотриазоліну. За допомогою методу дисперсійного аналізу вивчено вплив п'яти груп допоміжних речовин на основні показники таблеток-ядер фамотидину з тіотриазоліном, отриманих методом прямого пресування.

**Ключові слова:** таблетки, фамотидин, тіотриазолін, допоміжні речовини.

**Вступ.** Кислотозалежні захворювання займають провідне місце у структурі патологій шлунково-кишкового тракту. Важливою частиною їх патогенетичної терапії є блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів. До представників цієї групи лікарських засобів належить високоселективний препарат – фамотидин. Його фармакологічні властивості характеризуються значним і надійним інгібуванням соляної кислоти в шлунку, відсутністю значних побічних проявів [1].

Одними з можливих причин зниження активності регенераційних процесів при ерозивно-виразкового ураженнях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є інтенсифікація пероксидації, накопичення проміжних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів клітинних мембран. Все це зумовлює доцільність використання антиоксидантів. Тіотриазолін поєднує в собі мембраностабілізуючу, репаративну, протизапальну, імуномодельючу дії, завдяки яким позитивно впливає на різні ланки патогенезу. Численні експериментальні та клінічні дослідження засвідчили, що комбіноване застосування тіотриазоліну з фамотидином супроводжується посиленням терапевтичного ефекту антисекреторного препарату. Це проявляється більш інтенсивним, ніж при монотерапії, зменшенням площі виразок та підвищенням якості загоєння виразкового дефекту [4-7].

Мета дослідження – створення нового таблетованого засобу на основі фамотидину та тіотриазоліну для лікування кислотозалежних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

**Методи дослідження.** У роботі використовували метод математичного планування експерименту, який дозволив оцінити вплив досліджуваних допоміжних речовин на фармако-технологічні показники отриманих таблеток [3]. Досліджували субстанції фамотидину фірми «Union Quimico Farmaceutica» (Іспанія) та тіотриазоліну виробництва ДП «Завод хімічних реак-

тивів» Інституту монокристалів НАН України, а також допоміжні речовини, дозволені до використання в медичній практиці.

Для вибору раціонального способу здійснення технологічного процесу нами досліджувались основні фізико-хімічні та фармако-технологічні характеристики субстанцій.

Субстанція фамотидину – це кристалічний порошок білого або жовтувато-білого кольору з частинками у формі призм та паличок, які мають лінійні розміри до 50 мкм. Характеризується доброю спресовуваністю, що зумовлює погіршення плинності.

Субстанція тіотриазоліну – це білий кристалічний порошок з ізодіаметричними частинками неправильної форми з розмірами 170 – 300 мкм. У порошок тіотриазоліну присутня невелика фракція з частинками розміром до 50 мкм. Завдяки круглій формі часток з основним розміром більше 100 мкм і незначній кількості дрібної фракції субстанція тіотриазоліну має високу плинність, насипну густину до і після усадки.

Задовільні фізичні та технологічні властивості порошку тіотриазоліну дозволяють обрати метод прямого пресування для отримання таблеток фамотидину з тіотриазоліном.

При складанні рецептури таблеток-ядер фамотидину з тіотриазоліном як план експерименту використовували п'ятифакторний план на основі латинського квадрата третього порядку [3].

На підставі результатів попередніх експериментальних досліджень обрано допоміжні речовини, які умовно розділили на п'ять груп. Критерієм віднесення допоміжних речовин до тієї чи іншої групи була їх належність до одного класу хімічних сполук: група А – зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) ( $a_1$  – МКЦ марки 102,  $a_2$  – МКЦ 122,  $a_3$  – МКЦ 112,  $a_4$  – МКЦ 301,  $a_5$  – МКЦ 250), група В – зразки лактози ( $b_1$  – Ludipress,  $b_2$  – таблетоза 80,  $b_3$  – сорбіт,  $b_4$  – лактоза,  $b_5$  – фар-

матоза 22); або їхні технологічні властивості: група С – розпушувачі ( $c_1$  – крохмаль картопляний,  $c_2$  – кросповідон XL-10,  $c_3$  – натрій кроскармелоза,  $c_4$  – натрій крохмаль гліколят,  $c_5$  – натрій карбоксиметил крохмаль), група D – ковзні речовини ( $d_1$  – тальк,  $d_2$  – вітацель,  $d_3$  – аеросил,  $d_4$  – арбо-

цель 300,  $d_5$  – ГПМЦ 606), група E – змазувальні речовини ( $e_1$  – кальцію стеарат,  $e_2$  – магнію стеарат,  $e_3$  – кислота стеаринова,  $e_4$  – натрій стеарил фумарат,  $e_5$  – натрій лаурилсульфат). Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток-ядер фамотидину з тіотріазолоном

№ досліджу	A	B	C	D	E	$y_1$	$y_1^1$	$y_2$	$y_2^1$	$y_3$	$y_3^1$	$y_4$	$y_4^1$	$y_5$	$y_5^1$
1	$a_1$	$b_1$	$c_1$	$d_1$	$e_1$	4	4	38	33	99,50	99,80	5,16	5,36	1	3
2	$a_1$	$b_2$	$c_2$	$d_2$	$e_2$	4	4	46	56	99,60	99,80	5,15	5,37	1	1
3	$a_1$	$b_3$	$c_3$	$d_3$	$e_3$	4	4	73	102	99,75	99,95	5,60	5,40	3	3
4	$a_1$	$b_4$	$c_4$	$d_4$	$e_4$	3	4	54	73	99,25	99,45	4,85	4,65	2	1
5	$a_1$	$b_5$	$c_5$	$d_5$	$e_5$	3	3	38	35	98,15	98,45	3,55	3,85	1	1
6	$a_2$	$b_1$	$c_2$	$d_3$	$e_4$	3	3	49	38	99,80	99,50	3,95	3,85	1	1
7	$a_2$	$b_2$	$c_3$	$d_4$	$e_5$	3	3	86	42	99,75	99,85	3,70	3,60	1	1
8	$a_2$	$b_3$	$c_4$	$d_5$	$e_1$	5	4	71	79	99,65	99,95	2,25	2,65	4	3
9	$a_2$	$b_4$	$c_5$	$d_1$	$e_2$	4	4	30	22	97,50	97,60	7,15	6,95	1	1
10	$a_2$	$b_5$	$c_1$	$d_2$	$e_3$	4	4	60	30	98,20	98,10	5,50	5,60	1	3
11	$a_3$	$b_1$	$c_3$	$d_5$	$e_2$	3	4	25	25	97,35	97,15	7,95	8,05	1	1
12	$a_3$	$b_2$	$c_4$	$d_1$	$e_3$	4	4	39	40	97,80	97,60	5,35	5,15	1	2
13	$a_3$	$b_3$	$c_5$	$d_2$	$e_4$	4	3	29	32	98,05	97,95	3,70	3,58	2	1
14	$a_3$	$b_4$	$c_1$	$d_3$	$e_5$	4	4	38	41	99,60	99,45	2,95	3,15	1	1
15	$a_3$	$b_5$	$c_2$	$d_4$	$e_1$	5	5	59	85	99,65	99,50	4,45	4,25	1	2
16	$a_4$	$b_1$	$c_4$	$d_2$	$e_5$	4	4	27	36	97,90	97,65	5,75	5,95	1	2
17	$a_4$	$b_2$	$c_5$	$d_3$	$e_1$	4	4	25	28	99,80	99,65	4,75	4,78	2	2
18	$a_4$	$b_3$	$c_1$	$d_4$	$e_2$	4	4	41	48	97,95	97,75	5,45	5,43	1	1
19	$a_4$	$b_4$	$c_2$	$d_5$	$e_3$	3	3	65	57	98,70	98,55	7,65	7,45	1	2
20	$a_4$	$b_5$	$c_3$	$d_1$	$e_4$	4	4	17	19	99,20	99,10	7,05	6,95	1	2
21	$a_5$	$b_1$	$c_5$	$d_4$	$e_3$	4	4	31	28	98,90	98,86	6,85	6,65	2	1
22	$a_5$	$b_2$	$c_1$	$d_5$	$e_4$	3	3	51	55	99,15	99,05	6,75	6,55	1	1
23	$a_5$	$b_3$	$c_2$	$d_1$	$e_5$	4	4	20	31	97,45	97,25	6,25	6,45	1	1
24	$a_5$	$b_4$	$c_3$	$d_2$	$e_1$	3	3	39	47	98,35	98,25	6,95	6,88	1	1
25	$a_5$	$b_5$	$c_4$	$d_3$	$e_2$	2	3	45	54	99,45	99,25	5,55	5,35	4	2

**Примітки:**  $y_1, y_1^1$  – якість процесу пресування таблеток, бали;  $y_2, y_2^1$  – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;  $y_3, y_3^1$  – стійкість таблеток до стирання, %;  $y_4, y_4^1$  – однорідність маси таблеток, %;  $y_5, y_5^1$  – час розпадання, хв.

Технологічний процес здійснювався за всіма правилами змішування без додаткового подібнення. Отриману порошкову масу пресували на таблетній машині ударного типу.

**Результати й обговорення.** Усі 25 дослідів було реалізовано в двох повторностях. Отримані результати дослідження таблеток піддавалися дисперсійному аналізу.

Оцінку якості процесу пресування таблеток ( $y_i$ ) проводили експерти. При цьому 2 бали виставляли, якщо заповнення матриці проводили вручну, поверхня отриманих таблеток була м'якою з порушенням цілісності. Оцінку 3 отримували таблетки, при пресуванні яких заповнення матричного каналу було неоднорідним, а їх поверхня мала значні дефекти. Якщо процес заповнення матриці проходив рівномірно, сила виштовхування таблеток була невеликою, але поверхня деяких із них мала незначні дефекти, то таблетки отримували 4 бали. Оцінку 5 виставляли у випадку, коли сила виштовхування таблеток із матриці була оптимальною, а їх поверхня гладкою та без дефектів.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на процес пресування та якість отриманих таблеток суттєво

впливають чотири фактори:  $E > D = A > B$ . Серед вивчених змазувальних речовин найбільшою мірою на процес пресування впливали кальцію стеарат та кислота стеаринова, а серед досліджуваних зразків МКЦ – марки 112 і 122. У групі ковзних речовин переважний вплив на характер процесу пресування мали тальк та арбоцель 300. Із досліджуваних зразків лактози, сорбіт мав перевагу над Ludipress та фармато-зою 22.

Одним з визначальних критеріїв для оцінки таблеток, отриманих методом прямого пресування, є їх стійкість до роздавлювання ( $y_2$ ). Згідно з фармакопейними вимогами [2], таблетки з діаметром 8 мм повинні мати стійкість до роздавлювання не менше 25 Н. Значення міцності таблеток до роздавлювання в декількох дослідах № 9, 11, 17, 20, 23 наближалися до критичних позначок.

Найбільший вплив на показник  $y_2$  проявила група ковзних речовин. Найміцніші таблетки були отримані при використанні арбоцель 300, а також ГПМЦ 606 та аеросилу. При використанні таких розпушувачів, як натрій крохмаль гліколят та кросповідон XL-10 стійкість таблеток фамотидину з тіотріазоліном до роздавлювання підвищувалася. Серед досліджуваних зразків МКЦ виділили вплив МКЦ марок 102 та 122. У групі В перше місце посів сорбіт. Серед змазувальних речовин отримали перевагу кислота стеаринова та кальцію стеарат.

Другим показником, який характеризує механічну стійкість таблеток, є їх здатність до стирання ( $y_3$ ). При цьому найстійкішими до стирання були таблетки, які містили аеросил та арбоцель 300. На міцність таблеток до стирання позитивний вплив мали змазувальні речовини та зразки МКЦ. Кальцій стеарат та натрій стеарил фумарат покращували стійкість, а кислота стеаринова, натрій лаурил сульфат та магнію стеарат виявляли протилежну дію. Найміцнішими до стирання були таблетки, до складу яких входили МКЦ марок 102 та 122.

Із досліджуваних таблеток більшість не витримала випробування, оскільки втрата в масі при стиранні перевищувала 1 % [2].

Якість процесу пресування таблеток, зокрема однорідність заповнення матриці, значною мірою характеризує такий показник, як однорідність маси таблеток ( $y_4$ ). Найменше відхилення від середньої маси таблеток спостерігалося при використанні МКЦ 122, яка мала перевагу над МКЦ 112 та МКЦ 102. На однорідність маси таблеток визначальний вплив проявляли натрій лаурилсульфату і кальцій стеарат. Серед ковзних речовин слід виділити аеросил, який переважав над арбоцель 300 і вітацель. Най-

більше відхилення від середньої маси таблеток спостерігали при використанні тальку. Вплив розпушувачів на однорідність маси таблеток можна розмістити в такій послідовності: натрій крохмаль гліколят > натрій карбоксиметил крохмаль > крохмаль картопляний > кросповідон XL-10 > натрій кроскармелоза. При введенні до складу таблеток сорбіту або лактози також досягали бажаних показників однорідності маси.

Результати дисперсного аналізу експериментальних даних часу розпадання таблеток фамотидину з тіотріазоліном показали, що суттєво на цей показник впливають лише розпушувачі та змазувальні речовини ( $F_{\text{екс.}} > F_{0,05}$ ). Найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили такі розпушувачі: натрій крохмаль гліколят, натрій кроскармелоза, натрій карбоксиметил крохмаль. Вплив змазувальних речовин на час розпадання таблеток можна проілюструвати таким рядом переваг: кальцій стеарат > кислота стеаринова > натрій стеарил фумарат > магнію стеарат > натрій лаурилсульфат.

Проведені дослідження дозволили встановити вплив 25 ексципієнтів на основні показники таблеток фамотидину з тіотріазоліном. Результати засвідчили, що на різні показники кращий вплив мають різні допоміжні речовини. Для вибору кращих із них використовували функцію бажаності [3].

Результати дисперсного аналізу даних функції бажаності показали, що серед зразків МКЦ (фактор А) лідируючі позиції зайняли марки 102 і 122. Серед ковзних речовин (фактор D) найбільший вплив проявляв арбоцель 300, якому незначно поступався аеросил. Найкращі фармако-технологічні показники таблеток отримали при використанні розпушувачів (фактор С): натрій крохмаль гліколяту, крохмалю картопляного. У групі змазувальних речовин перше місце за впливом на узагальнений показник якості зайняв кальцій стеарат. Для фактора В ряд переваг має такий вигляд: таблетоза 80 > сорбіт > фармато-за 22 > лактоза > Ludipress.

Отже, за впливом на фармако-технологічні властивості таблеток найкращими допоміжними речовинами обрано МКЦ 122 (оскільки ця марка МКЦ відрізняється більш низьким вмістом вологи), таблетозу 80, крохмаль картопляний та аеросил (з врахуванням доступності та економічної доцільності), а також кальцію стеарат.

**Висновки.** 1. Вивчено фізико-хімічні та технологічні властивості субстанції фамотидину та тіотріазоліну. 2. Досліджено вплив п'яти груп допоміжних речовин на основні показники таблеток фамотидину з тіотріазоліном. 3. Із використанням комплексного показника якості таблеток – функції бажаності для подальших досліджень відібрано п'ять допоміжних речовин.

### **Література**

1. Губергриц Н.Б., Слесарева К.Н. Место фамотидина в лечении хронического панкреатита // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №2 (46). – С. 72-80.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. 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.
4. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксиданти при виразковій хворобі шлунка / Л.В. Яковлева, Т.С. Сахарова, Н.Д. Бунятян та ін. // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 27-29.
5. Тіотріазолін – ефективний засіб для профілактики та лікування ерозивно-виразкових ушкоджень гастродуоденальної зони / Г. Степанюк, О. Шевчук, А. Степанюк // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 6. – С. 47-49.
6. Шевчук О.К., Степанюк Г.І., Пушкар М.С. Вплив тіотріазоліну на перебіг експериментальної хронічної виразки шлунка // Вісник морфології. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 357-361.
7. Экспериментальное и клиническое обоснование применения тиотриазолина при остром панкреатите / Старосек В.Н., Фомочкин И.И., Скоромный А.Н. // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4. – С. 77-80.

## **ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР ФАМОТИДИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ**

**М.Б. Демчук, Т.А. Грошовый**

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

**Резюме:** исследовано основные физико-химические и технологические свойства субстанций фамотидина и тиотриазолина. С помощью метода дисперсионного анализа изучено влияние пяти групп вспомогательных веществ на основные показатели таблеток-ядер фамотидина с тиотриазолином, полученных методом прямого прессования.

**Ключевые слова:** таблетки, фамотидин, тиотриазолин, вспомогательные вещества.

## **SELECTION OF EXCIPIENTS FOR THE PURPOSE OF PRODUCTION OF CORE-TABLETS FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE**

**M.B. Demchuk, T.A. Groshovy**

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the basic physical and chemical and technological properties of substances famotidine and thiotriazoline are searched. For the help of a method of the dispersive analysis influence of five groups of excipients on the basic properties of core-tablets famotidine with thiotriazoline, received by a method of direct pressing is studied.

**Key words:** tablets, famotidine, thiotriazoline, excipients.

## ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ЕКСТРАГЕНТА ДЛЯ ВИЛУЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН КВІТОК ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ ТА ЛИПИ ШИРОКОЛИСТОЇ

© М.В. Іщенко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме:** встановлено закономірність виходу екстрактивних речовин та суми окислювальних фенолів з квіток липи серцелистої та липи широколистої залежно від екстрагенту (ряд: вода, водно-етанольні суміші, 96 % етанол). За цими показниками квітки обох видів липи відрізняються незначно. Обрано оптимальний екстрагент для екстрагування біологічно активних речовин (БАР) квіток липи серцелистої та липи широколистої – 50 % водний етанол. При цьому вихід екстрактивних речовин становив більш ніж 30 %, суми окислювальних фенолів – більш ніж 8 % (в розрахунку на абсолютно суху речовину).

**Ключові слова:** квітки, липа серцелиста, липа широколиста, оптимальний екстрагент, екстрактивні речовини, біологічно активні речовини.

**Вступ.** Питанням розробки технології отримання сумарних субстанцій з рослинної сировини приділяють значну увагу [5, 6, 9]. Офіційною сировиною липи серцелистої *Tilia cordata* L. є квітки, що входять до ДФ СРСР XI видання [2] та ДФУ I видання [3]. В народній медицині також використовують листки, кору, плоди ряду видів лип [4]. Є відомості про розробку технології отримання сухого екстракту з листя липи серцелистої, що проявляє антигіпоксичну, психотропну, анальгезуючу, протизапальну, ранозагоювальну та імунотропну активність [1]. У Росії запатентований лікарський рослинний збір «Фітомакс», до складу якого входять квітки липи. Засіб рекомендований для реабілітації після тяжких захворювань, при імунодефіцитних станах, для онкохворих після хіміо- та променевої терапії [8]. Комплексний рослинний засіб, до складу якого входять квітки липи, відновлює обмін речовин, стимулює імунну систему, проявляючи високу антиоксидантну активність [7]. Відомо про антидіабетичну дію квіток липи [10]. В Україні поряд з липою серцелистою також поширена липа широколиста *Tilia platyphyllos* Scop.

Мета роботи – вибрати оптимальний екстрагент для вилучення основних груп БАР квіток липи серцелистої та липи широколистої як альтернативного виду сировини.

**Методи дослідження.** Для досліджень використовували сировину (квітки липи серцелистої та квітки липи широколистої), заготовлені в Київській області в фазу масового цвітіння в травні 2008 року. Сировину сушили до повітряно-сухого стану в затінку. Для визначення виходу екстрактивних речовин та кількісного визначення вмісту суми окислювальних фенолів ви-

користували методики ДФ СРСР XI видання [2]. Отримані результати підлягали статистичній обробці згідно з ДФУ I видання. Як екстрагенти використовували воду очищену, водно-етанольні суміші зі зростаючою концентрацією останнього та 96 % етанол. Розрахунки проводили в перерахунку на абсолютно суху сировину.

**Результати й обговорення.** Результати досліджень наведено в таблиці 1. Для кожного виду екстрагенту вихід екстрактивних речовин та суми окислювальних фенолів з двох видів сировини відрізнявся незначно. При цьому для виходу екстрактивних речовин певної залежності від використаного екстрагенту не простежувалося. Для виходу суми окислювальних фенолів спостерігали таку закономірність: показник зростає в ряді вода – 60 % водний етанол, а потім різко знижувався в ряді 60 % водний етанол – 96 % етанол. Так, найвищий вихід екстрактивних речовин з квіток липи серцелистої характерний для екстрактів, отриманих з використанням води ( $30,10 \pm 1,64$ ) %, а також 60 % водного етанолу ( $29,92 \pm 1,25$ ) %. Незначно відрізнявся цей показник при екстрагуванні цього виду сировини 40 % водним етанолом та 50 % водним етанолом ( $29,91 \pm 1,32$ ) % та ( $29,89 \pm 1,42$ ) % відповідно. Найвищий вихід цієї ж групи сполук з квіток липи широколистої спостерігали при використанні водно-етанольних сумішей, з вмістом останнього компонента 80, 50 та 60 % (відповідно ( $31,12 \pm 1,46$ ) %, ( $30,09 \pm 1,84$ ) % та ( $30,00 \pm 1,70$ ) %). Вихід суми окислювальних фенолів як з квіток липи серцелистої, так й з квіток липи широколистої був найвищий при використанні 50 % водного етанолу (відповідно ( $8,30 \pm 0,28$ ) % та ( $8,62 \pm 0,47$ ) %) та 60 % водного етанолу (відповідно ( $8,10 \pm 0,30$ ))

**Таблиця 1.** Вихід екстрактивних речовин та суми окислювальних фенолів з квіток липи серцелистої та квіток липи широколистої залежно від виду екстрагента (m=5, в перерахунку на абсолютно суху сировину)

№ за/п	Вид екстрагента	Вихід екстрактивних речовин, %		Вихід суми окислювальних фенолів, %	
		з квіток липи серцелистої	з квіток липи широколистої	з квіток липи серцелистої	з квіток липи широколистої
1	вода	30,10±1,64	21,01±0,92	2,18±0,10	1,86±0,12
2	10 % водний етанол	26,72±1,21	25,70±1,24	3,33±0,13	3,13±0,18
3	20 % водний етанол	26,63±1,28	26,25±1,20	3,64±0,17	3,31±0,19
4	30 % водний етанол	28,72±1,70	27,74±1,26	7,56±0,28	7,24±0,39
5	40 % водний етанол	29,91±1,32	33,86±1,60	7,47±0,31	7,61±0,40
6	50 % водний етанол	29,89±1,42	30,09±1,84	8,30±0,28	8,62±0,47
7	60 % водний етанол	29,92±1,25	30,00±1,70	8,10±0,30	8,46±0,49
8	70 % водний етанол	28,58±1,36	27,41±1,64	7,46±0,31	7,23±0,37
9	80 % водний етанол	27,73±1,18	31,12±1,46	5,83±0,29	6,10±0,35
10	96 % етанол	21,96±1,18	20,87±1,15	3,34±0,12	3,54±0,20

% та (8,46±0,49) %). Зважаючи на вищенаведені дані, доцільно вважати оптимальним екстрагентом для обох видів сировини 50 % водний етанол, який давав оптимальні показники виходу екстрактивних речовин та суми окислювальних фенолів.

**Висновки.** 1. Встановлено закономірність виходу екстрактивних речовин та суми окислю-

вальних фенолів з квіток липи серцелистої та липи широколистої залежно від екстрагента (ряд: вода, водно-етанольні суміші, 96 % етанол).

2. Показано, що за цими показниками квітки обох видів липи відрізняються незначно.

3. Обрано оптимальний екстрагент для екстрагування БАР квіток липи серцелистої та липи широколистої – це 50 % водний етанол.

#### Література

1. Болотова В.Ц. Фитохимическое и фармакологическое изучение листьев липы сердцелистной и препаратов на их основе: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. фармац. наук, спец.15.00.02 / В.Ц.Болотова. – Санкт-Петербург, 2002. – 27 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення 2.
4. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А.А. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
5. Дихтярев С.И. Исследования по созданию фитохимических препаратов в ГП ЛНЦЛС / С.И. Дихтярев, В.И. Литвиненко // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – С. 7-18.
6. Нгуен Ли Т.Г. Содержание и состав полисахаридов и фенольных кислот артишока колючого и разработка метода получения сухого экстракта на его основе / Ли Т.Г. Нгуен, Е.В. Жохова, М.А. Буракова // Фармация

из века в век: сб. научн. тр. Ч.III. Анализ и стандартизация лекарственных средств. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2008. – С. 90-93.

7. Пат. 2180232 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К 35/78. Средство, обладающее противоопухолевым действием / Горшков А.Н. - N 2001115961/14; заявл. 15.06.01; опубл. 10.03.02. Бюл. N 7.

8. Пат. 2190419 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К 35/78. Лекарственный растительный сбор "Фитомакс"/ Югов С.Д. – N 2001121359/14; заявл. 30.07.01; опубл. 10.10.02, Бюл. N 28.

9. Получение сухого экстракта из корней девясила высокого и изучение его химического состава / [Матасова С.А., Митина Н.А., Рыжова Г.Л. и др.] // Химия растит. сырья. – 1999. – № 2. – С. 119-123.

10. Otoom S.A. The use of medicinal herbs by diabetic Jordanian patients / S.A. Otoom, S.A. Al-Safi, Z.K. Kerem, A. Alkofahi // J.Herb. Pharmacother. – 2006, Vol. 6, N2. – P. 31-41.

## **ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ЭКСТРАГЕНТА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЦВЕТКОВ ЛИПЫ СЕРДЦЕЛИСТНОЙ И ЛИПЫ ШИРОКОЛИСТНОЙ**

**М.В. Ищенко**

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца*

**Резюме:** установлена закономерность выхода экстрактивных веществ и суммы окисленных фенолов из цветков липы сердцелистной и липы широколистной в зависимости от экстрагента (ряд: вода, водно-этанольные смеси, 96% этанол). По этим показателям цветки двух видов липы отличаются незначительно. Выбран оптимальный экстрагент для экстрагирования БАВ из цветков липы сердцелистной и липы широколистной – 50 % водный этанол. При этом выход экстрактивных веществ составлял больше 30 %, суммы окисленных фенолов – 8 % (в расчёте на абсолютно сухое вещество).

**Ключевые слова:** цветки, липа сердцелистная, липа широколистная, оптимальный экстрагент, экстрактивные вещества, биологически активные вещества.

## **CHOISE OF OPTIMAL EXTRAGENT FOR EVALUATION BIOLOGICAL ACTIVITY COMPOUNDS FROM TILIA CORDATA AND TILIA PLATYPHYLLOS FLOWERS**

**M.V. Ishchenko**

*National Medical University by O.O. Bohomolets*

**Summary:** regularity extractive compounds and sum of oxidative phenols content from *Tilia cordata* and *Tilia platyphyllos* flowers to extragent was detected (series – water, water-ethanol mixes, 96 % ethanol). Flowers of both species slightly differs to each others. Optimal extragent for evaluation *Tilia cordata* and *Tilia platyphyllos* flowers was selected. It was 50 % aqueous ethanol. Content of extractive compounds was more than 30 % and sum of oxidative phenols – more than 8 % (converting to the dry substance).

**Key words:** flowers, *Tilia cordata*, *Tilia platyphyllos*, optimal extragent, extractive substances, biologically active substances.



Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком  
УДК 615.451; 638.135

## РОЗРОБКА ВІТЧИЗНЯНОГО КОМБІНОВАНОГО ІН'ЕКЦІЙНОГО ПРОЛОНГА ДИСУЛЬФІРАМУ І НАЛТРЕКСОНУ «ДВА В ОДНОМУ» ПРОТИНАРКОТИЧНОЇ ТА ПРОТИАЛКОГОЛЬНОЇ ДІЇ

©<sup>1</sup>Б.Г. Собетов, <sup>2</sup>Є.В. Шияненко, <sup>3</sup>Н.Л. Заярнюк, <sup>3</sup>В.П. Новіков

<sup>1</sup>ПП «Собетик»

<sup>2</sup>ТОО Фарма Лайф

<sup>3</sup>Національний університет «Львівська політехніка»

**Резюме:** розроблено новий пролонгований комбінований препарат, який містить налтрексон і дисульфірам, в лікарській формі розчину для ін'єкцій з використанням спеціального розчинника та біодеградабельних полімерів як пролонгаторів. Результати лабораторного і доклінічного дослідження токсичності та специфічної активності комбінованого препарату «Налтетлонг» свідчать про виражену фармакологічну активність і помірну токсичність препарату та дозволяють рекомендувати проведення клінічних досліджень його як засобу лікування та реабілітації хворих з різними залежностями.

**Ключові слова:** синдром алкогольної та наркотичної залежності, пролонг (препарат пролонгованої дії), налтрексон, дисульфірам.

**Вступ.** Досягнення стійких терапевтичних ремісій та комплаєнс є основними проблемами при лікуванні хворих з різними варіантами залежностей. Якісне проведення курсу протирецидивної терапії передбачає тривале систематичне щоденне приймання необхідної дози лікарського препарату. Але внаслідок змін особистості у пацієнтів дуже часто відсутня психологічна мотивація до здорового способу життя, що викликає рецидиви захворювання і низьку сумарну результативність терапевтичних зусиль. Використання пролонгованих препаратів надає можливість продовжити фармакотерапевтичний ефект і забезпечити безперервність лікувального процесу.

**Методи дослідження.** Відоме застосування різних лікарських форм пролонгованої дії. Перевагу, безумовно, мають ін'єкційні форми, які більш зручні у використанні та менш травмуючі для пацієнта. Таким чином, створення ін'єкційних пролонгованих препаратів антинаркотичної дії, запропонованих на базі цілеспрямованого методичного пошуку й патогенетичного обґрунтування, дозволить забезпечити високу якість медичної допомоги та оптимальне використання наявних ресурсів. З іншого боку, синтез нових лікарських субстанцій не завжди доцільний. Існує достатня кількість перспективних медикаментозних засобів. Використання дисульфіраму та налтрексону перспективне та широко розповсюджене в довготривалих терапевтичних програмах у поєднанні з психофармакологічними, психотерапевтичними та реабілітаційними методами [8, 11,

14, 17, 18]. Основне призначення налтрексону – превентивна терапія опійної наркоманії. Дисульфірам використовується як препарат протиалкогольної дії. Доведена можливість використання налтрексону в антиалкогольних програмах [4] і дисульфіраму в терапії та реабілітації хворих на наркотичну залежність [16]. Кожна з цих речовин індивідуально використовується для створення пролонгованих імплантаційних лікарських форм [4, 5, 16], розроблені також ін'єкційна лікарська форма 25 % дисульфіраму «Тетлонг-250» в спеціальному комбінованому розчиннику та мікрокапсульована форма налтрексону «Вівітрол» для лікування алкоголізму.

Існуючі препарати мають ряд недоліків, більшість з них використовують у порошках і таблетках, застосування їх потребує багатомісячного щоденного прийому як у період проведення активної терапії, так і під час підтримуючого протирецидивного лікування. Пролонговані лікарські форми в більшості випадків імплантаційні. Більшість препаратів використовують для лікування хворих або на алкоголізм, або на опіатну залежність [5, 11, 18, 19].

Завдання одержати ін'єкційний препарат пролонгованої дії, який можна було б застосовувати в комплексному лікуванні хворих з різними варіантами залежностей, ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД.

Для одержання препарату використано дві лікарські речовини різної дії: налтрексон та дисульфірам. Як розчинник ми обрали диметилсульфоксид, який має здатність проникати через біо-

логічні мембрани, реалізувати свої специфічні ефекти (протизапальні, антипіретичні, анагетичні, антисептичні, фібринолітичні) та посилювати проникнення лікарських засобів [13]. Диметилсульфоксид як розчинник входить у склад ін'єкційного препарату «Тетлонг - 250» та забезпечує ультракристалічну структуру препарату в тканинах. Для забезпечення пролонгованості дії налтрексону та зменшення токсичності розчинника та препарату в цілому використовувались дозволені ДФ комплексоутворюючі полімери неспецифічної дії: полівініловий спирт, полівінілпіролідон, полісахариди тощо [2,12]. Одержання препарату проводили за спеціальною схемою змішування інгредієнтів при забезпеченні температурного режиму.

Були проведені попередні лабораторні дослідження фармакосумісності компонентів препарату та попередня оцінка пролонгованості дії.

Для дослідження кінетики вивільнення налтрексону з пролонгованої форми нами було обрано просту модель фізіологічної мембрани. В експерименті використовували дозволу ДФ целофанову плівку марки В – 8079, ДОСТ-7730-79. Кількісне визначення діючої речовини, яка дифундувала в фізіологічний розчин через мембрану при температурі 37 °С і постійному перемішуванні контролювалось протягом місяця методом УФ-спектроскопії [6,15]. Діюча речовина має характерний пік поглинання при довжині хвилі в межах 280-285 нм, який зберігається в пролонгованих препаратах з незначним зсувом і спостерігається у фізіологічному розчині після проходження через мембрану. Одержані результати показали, що при відповідному підборі пролонгаторів діюча речовина вивільняється з пролонгованого препарату протягом місяця, на відміну від звичайної форми, яка діє протягом 24-48 годин.

Для перевірки токсичності обраного розчинника були проведені дослідження гострої токсичності на зародках прісноводної кісткової риби

в'юна (*Misgurnus fossilis L*), які отримували і запліднювали за методикою Нейфаха [1, 7, 3, 9]. Розвиток зародків у фізіологічному розчині з ДМСО в концентрації  $5 \cdot 10^{-6}$  мг/мл на початкових етапах розвитку (ембріональній стадії) візуально не відрізнявся від контрольного. Після утворення личинки прослідковувались морфологічні аномалії, а саме деформація кінцівки хвостової частини тіла, що проявилась на десятий день розвитку личинки. При сумісному застосуванні ДМСО та біологічно активних полімерів ця патологічна дія не проявлялась.

Таким чином, був запропонований пролонгований комплексний препарат «два в одному» ін'єкційного дисульфіраму і налтрексону «Налтетлонг» у лікарській формі розчину для ін'єкцій.

Проведені доклінічні дослідження показали помірну токсичність препарату «Налтетлонг» ( $LD_{50}$  препарату складає 58,0 мг/кг, що відповідає III класу токсичності), не вищу, ніж у референтних препаратів. Згідно з доклінічними дослідженнями в дозі 1/60 від  $LD_{50}$  змін внутрішніх органів не спостерігалось, в дозі 1/6 від  $LD_{50}$  у самок збільшувалась абсолютна і відносна маса печінки, але морфологічних змін при мікроскопіюванні не спостерігалось, що свідчить про дозозалежні токсичні ефекти препарату. Зареєстровані при проведенні тесту двох поїлок зміни кількісних показників добровільного орального споживання свідчать про те, що застосування налтетлонгу у щурів із психічною залежністю від морфіну зменшує потяг до наркотика. Одержані дані вказують на те, що налтетлонг більшою мірою, ніж дисульфірам, зменшує споживання етилового спирту у щурів з експериментальним алкоголізмом на стадії психічної залежності [10].

**Висновки.** Результати експериментальних досліджень дозволяють рекомендувати проведення клінічних досліджень налтетлонгу як засобу протирецидивної терапії у хворих на опійну наркоманію та хронічний алкоголізм.

## Література

1. Белоусов Л.В., Дабяган Н.В., Чунаева М.З. Пособие к большому практикуму по эмбриологии. – М., Изд-во МГУ, 1990. – Ч.1 – 104 с.
2. Грицкова И.А., Кедик С.А., Януль Н.А. // Полимеры в технологии лекарственных препаратов. – М.: 2002. – 345 с.
3. Гойда О.А. Биофизические аспекты раннего онтогенеза животных. – К.: Наук. думка, 1993. – 224 с.
4. Департамент здравоохранения г. Москвы, Московский НПЦ профилактики наркоманий «Отчет о результатах контролируемого клинического испытания препарата Антаксон фармацевтической компании «Замбон Групп» (Италия) в комплексном лечении больных

- алкогольной зависимостью». – Москва, 2004. – С. 2.
5. Иванец Н.Н., Анохина .П., Винникова М.А. Новая пролонгированная лекарственная форма налтрексона в комплексной терапии больных с зависимостью от опиатов // Вопр. наркологии. – 2005. – № 3. – С. 3-13.
6. Кивман Г.Я., Рудзит Е.А., Яковлев В.П. // Фармакокинетика химиофармацевтических препаратов. – М: Медицина, 1982. – 255 с.
7. Костомарова А.А. Вьюн *Misgurnus fossilis* // В кн.: Объекты биологии развития. – М.: Наука, 1975. – С. 308-323.
8. М. Д. Машковский «Лекарственные средства» 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.:ООО «Издательство

Новая Волна», 2005. – 1200 с.

9. Нейфах А.А. Молекулярная биология процессов развития. – М.: Наука, 1977. – 311 с.

10. Отчет о научно-исследовательской работе «Доклиническое изучение токсичности и специфической активности препарата Налтетлонг»// Академия медицинских наук Украины ГП «Институт геронтологии». – К., 2008. – 68 с.

11. Пішель В.Я. Диференційована терапія з метою усунення опійного абстинентного синдрому//Архів психіатрії. – 2002 – № 2 (29).– С. 64-69.

12. Платэ Н.А., Васильев А.Е. // Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 294 с.

13. Пояснювальна записка по проекту тимчасової фармакопейної статті на розчин димексиду 30 % для ін'єкцій // Державна Фармакопея України, 2001.

14. Сиволап Ю.П., Савченко В.А. // Фармакотерапия в наркологии. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.

15. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Флоров В.А. // Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 359 с.

16. Собетов Б.Г. Експериментальне обґрунтування терапії опійної залежності препаратом «Тетлонг - 250» // Заключний звіт в Фармакологічний комітет МОЗ України. – 1995-1999 р. 7 с.

17. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; за ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.

18. Ivanets N.N. New approaches to treatment of pathological craving for psychoactive substances // Europ. Neuropsychopharmacology. – 2005. – V. 15, Suppl. 2 – P. 99.

19. Lesch O.M. Treatment of addiction // Europ. Neuropsychopharmacology. – 2005. – V. 15, Suppl. 2 – P. 99.

## **РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРОЛОНГА ДИСУЛЬФИРАМА И НАЛТРЕКСОНА «ДВА В ОДНОМ» ПРОТИВОНАРКОТИЧЕСКОГО И ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ**

**<sup>1</sup>Б.Г. Собетов, <sup>2</sup>Е.В. Шияненко, <sup>3</sup>Н.Л. Заярнюк, <sup>3</sup>В.П. Новиков**

<sup>1</sup> ПП «Собетик»

<sup>2</sup> ТОО Фарма Лайф

<sup>3</sup>Национальный университет «Львовская политехника»

**Резюме:** разработан новый пролонгированный комбинированный препарат, включающий налтрексон и дисульфирам, в лекарственной форме раствора для инъекций, с использованием специального растворителя и биodeградебельных полимеров в качестве пролонгаторов. Результаты лабораторного и доклинического изучения токсичности и специфической активности комбинированного препарата «Налтетлонг» свидетельствуют о выраженной фармакологической активности и умеренной токсичности препарата и позволяют рекомендовать проведение клинических испытаний «Налтетлонга» в качестве средства лечения и реабилитации больных с разными зависимостями.

**Ключевые слова:** синдром алкогольной и наркотической зависимости, пролонг (препарат пролонгированного действия), налтрексон, дисульфирам.

## **DEVELOPMENT OF THE DOMESTIC COMBINED PROLOGUES OF DISULFIRAM AND NALTREXON "TWO IN ONE" WITH ANTINARCOTICS AND ANTIALCOHOLIC ACTIVITY**

**<sup>1</sup>B. Sobetov, <sup>2</sup>Ye. Sheyanenko, <sup>3</sup>N. Zayarnyuk, <sup>3</sup>V. Novikov**

<sup>1</sup>Co «Sobetic»

<sup>2</sup>Co Ltd Pharma Life

<sup>3</sup>National University «Lviv Politechnic»

**Summary:** new prolonged injections combined preparation of naltrexon and disulfiram with using a special solvent and a biodegradable polymer as a prolonger have obtained. Findings of laboratory and preclinical study of and specific activity indicative of moderate toxicity and strong leaning pharmacological activity of this preparation Naltetlong, which advises to do clinical investigation of Naltetlong and makes it possible to increase the effectiveness of therapy and rehabilitation of patients with deferent dependens.

**Key words:** drug- and alcoholic dependence, prolonged pharmaceutical form, naltrexon, disulfiram.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВМІСТУ ГІДРОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ІНДАПАМІДУ З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК

©Т.О. Ткач, Д.І. Дмитрієвський

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** в статті наведено результати дослідження з підбору оптимальної кількості гідроксипропілметилцелюлози у складі таблеток індапаміду пролонгованої дії. Було встановлено залежність швидкості переходу діючої субстанції у середовище розчинення від кількості введеного до складу таблетки пролонгуючого полімеру.

**Ключові слова:** індапамід, пролонговане вивільнення, гідроксипропілметилцелюлоза.

**Вступ.** В останні роки в терапії артеріальної гіпертензії (АГ) широко використовують діуретики, в основному тіазидові та тіазидоподібні, серед яких на особливу увагу заслуговує індапамід [3, 8, 17, 18]. Його пролонговані форми забезпечують уповільнене вивільнення діючої речовини та її рівномірне надходження у кров протягом 24 годин [1]. Серед зареєстрованих в Україні пролонгованих форм індапаміду немає жодного вітчизняного препарату [13]. Це ускладнює процес лікування, оскільки імпорتنі засоби за вартістю малодоступні для широких верств населення, які страждають від АГ. Тому розробка вітчизняного препарату індапаміду пролонгованої дії, що зможе конкурувати з закордонними аналогами, значно знизить витрати громадян при лікуванні АГ та збільшить комплаєнс пацієнтів, є актуальним завданням.

Для створення пролонгованих препаратів використовуються різноманітні технологічні прийоми. Найбільш розповсюдженим та простим способом пролонгації є одержання гідрофільних матриць на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), в яких допоміжні речовини утворюють сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілена лікарська речовина. ГПМЦ має відмінні фармако-технологічні показники, що дозволяє одержувати таблетки як прямим пресуванням, так і з використанням грануляції [7].

Враховуючи переваги ГПМЦ для виготовлення матричних форм з модифікованим вивільненням та можливість використання простих технологічних методів одержання готових таблеток, метою наших досліджень став підбір оптимальної кількості ГПМЦ, яку необхідно ввести до складу матричних таблеток індапаміду для забезпечення пролонгованого вивільнення діючої речовини з лікарської форми.

**Методи дослідження.** Для визначення оптимальної кількості матрицеутворювача, яку необхідно ввести до складу таблеток, нами було

використано одержані у попередніх дослідженнях таблетки індапаміду з вмістом діючої субстанції 0,0015г у одній таблетці. Як допоміжні речовини до складу таблеток входять лактози моногідрат, магію стеарат, водний розчин ПВП. Модифікатором вивільнення індапаміду обрано гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) виробництва японської фірми «Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.» під торговою назвою Metolose 90 SH-4000SR, яка спеціально розроблена для використання з метою пролонгації вивільнення активних речовин. Для дослідження залежності вивільнення індапаміду з пролонгованих матричних таблеток було використано попередньо одержані 5 видів таблеток, які різнилися відсотковим вмістом ГПМЦ та містили 10, 20, 30, 40 та 50 % даного пролонгуючого компонента.

Тест «Розчинення» проводили відповідно до вимог ДФУ, Доповнення 2, використовуючи прилад з кошиком. Середовище розчинення – фосфатний буферний розчин з рН 6,8; об'єм середовища розчинення – 500 мл; швидкість обертання кошика – 100 об./хв. Відбирали пробу у кількості 24 таблеток. Випробування проводили у 3 етапи (якщо необхідно). На першому етапі випробовували 6 таблеток. Через 1,5, 3, 9 та 12 годин із центру посудини для розчинення відбирали 10 мл рідини, яку фільтрували з одержанням випробовуваного розчину.

Кількість індапаміду, що перейшов у розчин, визначали методом рідинної хроматографії згідно з вимогами ДФУ, I вид., 2.2.29. Випробований розчин і розчин порівняння А поперемінно хроматографували на рідинному хроматографі з УФ-детектором, одержуючи не менше 6 хроматограм для кожного з розчинів, у таких умовах: колонка Кромасил С18 розміром 150×2,0 мм, з розміром часток 5 мкм (або аналогічна, що відповідає вимогам тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»), рухома фаза – льодяна оцтова кислота Р-ацетонітрил

P-метанол P-розчин едетату натрію (0,1:17,5:17,5:65) дегазована; швидкість рухомої фази – 0,25 мл/хв; детектування за довжини хвилі 240 нм; температура термостата колонки - 40 °С. Кількість індапаміду, що перейшов у середовище розчинення з кожної окремої з 6 таблеток, мав бути не менше 10 % через 3 год, не менше 45 % через 9 год і не менше 70 % через 12 год від вмісту у таблетці.

**Результати й обговорення.** Попередні дослідження із підбору технології одержання таблеток індапаміду продемонстрували, що оптимальним методом їх одержання є таблетування з використанням вологої грануляції зі зволоженням водним розчином ПВП [6].

При визначенні марки матрицеутворювального компонента ми враховували те, що швидкість вивільнення діючої речовини з матриці залежить від декількох параметрів. Перш за все, від типу полімера та його молекулярної маси. Досліджен-

нями підтверджено, що при її збільшенні зменшується швидкість вивільнення субстанції з носія [9, 14]. Водночас при однаковій молекулярній масі серед усіх різновидів похідних ГПМЦ при порівнянні впливу замінників на швидкість вивільнення субстанції з матриці найсповільнювальний та плавний профіль демонструє продукт типу 2208. Рідше використовують при виробництві пролонгованих форм тип 2910 [15, 16]. Тому нами для досягнення пролонгації вивільнення індапаміду було обрано Metolose 90 SH-4000SR, яка належить до типу заміщення 2208.

Оскільки швидкість вивільнення діючої речовини також залежить від кількості полімера [12, 14], нами при підборі оптимального співвідношення пролонгатор/наповнювач було виготовлено 5 складів таблеток, які різнилися вмістом матрицеутворювача. Відсоткові та кількісні співвідношення компонентів у досліджених складах наведено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Склад таблеток індапаміду, одержаних з використанням методу вологої грануляції

№	Склад	Компоненти для одержання таблеток				
		Індапамід	Лактози моногідрат	ПВП	ГПМЦ	Магнію стеарат
1	%	1	83	5	10	1
	г	0,0015	0,124	0,0080	0,015	0,0015
2	%	1	73	5	20	1
	г	0,0015	0,109	0,0080	0,03	0,0015
3	%	1	63	5	30	1
	г	0,0015	0,0940	0,0080	0,045	0,0015
4	%	1	53	5	40	1
	г	0,0015	0,0795	0,0080	0,060	0,0015
5	%	1	43	5	50	1
	г	0,0015	0,064	0,0080	0,075	0,0015

Найбільш важливим якісним показником при виборі оптимального вмісту пролонгуючого компонента у складі таблеток є тест «Розчинення». Він є одним з найважливіших параметрів дослідження твердої лікарської форми як на етапі розробки лікарського препарату, так і в процесі контролю якості та постреєстраційних змін. Тест дозволяє продемонструвати біоеквівалентність вихідного та генеричного препаратів та вирішити питання про необхідність проведення визначення біодоступності та біоеквівалентності генериків в умовах *in vivo* [4, 5, 10, 11].

Зазвичай розчинення при дослідженні дозованих форм з пролонгованим вивільненням передбачає наявність 3 або більше точок контролю. Перша точка призначена запобігти непе-

редбаченому швидкому вивільненню діючої речовини. Друга точка визначає профіль розчинення, а кінцева –призначена для контролю майже повного вивільнення, що звичайно розуміють як вивільнення більше 80 % кількості діючої речовини [2].

Спочатку нами було обрано 3 точки контролю – 3, 9 та 12 год. Критерії швидкості вивільнення індапаміду з таблеток наведено у таблиці 2. Але також додатково відбиралися проби через 1,5 години, щоб передбачити «скинення дози».

Результати дослідження кінетики вивільнення індапаміду з одержаних таблеток наведено на рисунку 1. Найінтенсивніше перехід субстанції у розчин відбувається з таблеток з найменшою кількістю ГПМЦ. В цьому випадку таб-

**Таблиця 2.** Вимоги до показника «Розчинність» таблеток індапаміду пролонгованої дії

Час розчинення, год	Кількість індапаміду, що перейшов у розчин, %
3	від 10 до 35, але не менше 10
9	від 45 до 85, але не менше 45
12	не менше 70

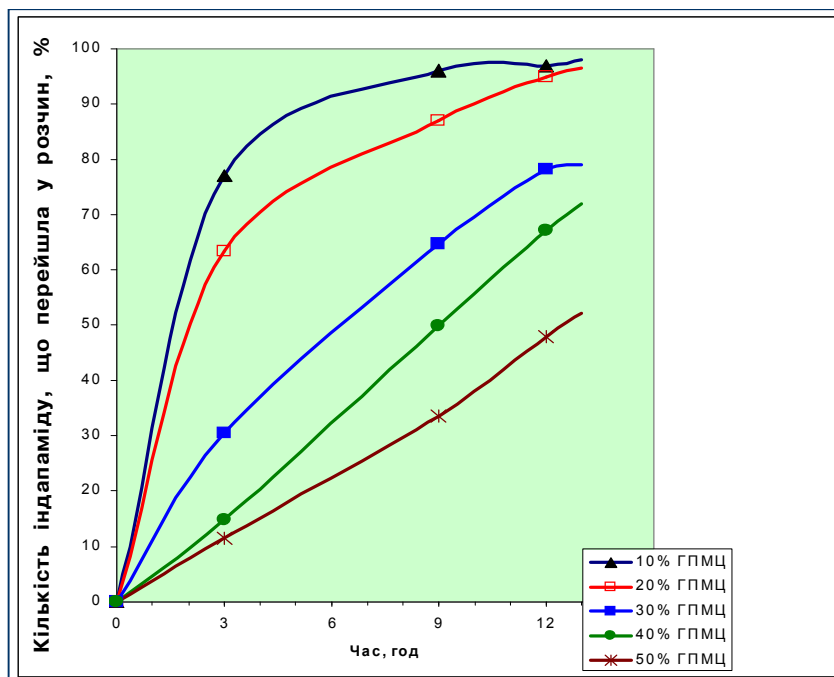


Рис. 1. Залежність швидкості вивільнення індапаміду з матричних таблеток від кількості введеної ГПМЦ.

летки швидко збільшувалися у розмірі – було чітко видно утворення поверхневого гелевого шару і вже через 3 год на дні кошика залишався лише гелевий слід. При цьому через 1,5 години вивільнилось 76,59 % індапаміду, а через 3 – 93,35 %. Тобто, відбувся демпінг дози – занадто швидке вивільнення субстанції, що свідчить про те, що концентрації ГПМЦ 10 % від загальної маси таблеток недостатньо для забезпечення необхідного пролонгованого ефекту. Натомість нам вдалося досягти пролонгації вивільнення діючої субстанції при збільшенні вмісту ГПМЦ. Згідно з даними експерименту, проілюстрованими на рисунку 1, простежується чітка тенденція до сповільнення швидкості переходу субстанції у середовище при збільшенні кількості ГПМЦ у складі матричних таблеток. Так, аналізуючи вивільнення індапаміду із таблеток до середовища розчинення, видно, що введення до їх складу 50 % полімера значно затримує процес розчинення і через 12 год у розчин переходить лише 52 % діючої субстанції. А це не відповідає заявленим

критеріям до останньої точки контролю (табл. 2). Згідно з одержаними даними, вимогам до кількості індапаміду, що перейшов у середовище, відповідають склади № 3 та 4.

Якщо враховувати результат, одержаний через 12 год, то оптимальною є серія таблеток № 3 з вмістом полімера 30 %. Через 3 год вивільнилось 34 % індапаміду, через 9 – 59 % та через 12 – 77 %. Це дає нам можливість використати саме зразок № 3 з вмістом ГПМЦ 30 % для подальших досліджень.

**Висновки.** В ході дослідження впливу кількості введеної до складу таблеток гідроксипропілметилцелюлози на вивільнення діючої субстанції було доведено, що зі збільшенням вмісту пролонгатора швидкість переходу індапаміду у середовище розчинення сповільнюється. В результаті експерименту із підбору оптимальної кількості матрицеутворювача у складі таблеток було виявлено, що найбільш плавний профіль розчинення продемонстрував склад з 30 % вмістом полімера, який і було обрано для подальших досліджень.

#### Література

1. Артериальная гипертензия. Письма. Медицинское издание Фармацевтической Группы Сервье. – М., 2001. – 8 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид.-Доп.2. – Харків: РІПЕГ, 2008. – 620 с.
3. Затеишиков Д.А. Сюрпризы исследования ALLIHAT // Фарматека. – 2003. – № 3. – С. 18-20.

4. Левин М.Г., Герасимчук Т.Н. Тест «Розчинення» в комплексі проблем створення і реєстрації твердих оральних генеричних препаратів // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 8. – С. 49-65.
5. Соловьев А.И. Исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств в условиях *in vitro* // Вісник фармакології та фармації. – 2006. –

№ 8. – С. 49-65.

6. Ткач Т.О., Дмитрієвський Д.І. Обґрунтування технології одержання матричних таблеток індапаміду пролонгованої дії // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 59-63.

7. Ткач Т.О., Дмитрієвський Д.І. Перспектива розвитку вітчизняного виробництва препаратів пролонгованої дії//Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. 22, Т. 2. – С. 178-187.

8. Ушкалова Е.А. Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии // Фарматека. – 2002. – № 2/3. – С. 37-45.

9. Cheong L.W.S., Heng P.W.S., Wong L.F. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system // Pharm. Res. – 1992. – Vol. 9, № 11. – P. 1510-1514.

10. Guidance for Industry. - SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), September 1997. –<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

11. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. - US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration,

Center for Drug Evaluation and Research, August 1997.

12. Harland R.S., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E et al..Drug/polymer matrix swelling and dissolution // Pharm. Res. – 1988, № 5. – P. 488-494.

13. <http://www.compendium.com.ua>

14. Ju R.T.C., Nixon P.R., Patel M.V. Drug release from hydrophilic matrices. New scaling laws for predicting polymer and drug release based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer // Pharm. Sci. – 1995. – № 84 – P. 1455-1463.

15. Lee P. Diffusional release of solute from a polymeric matrix—approximate analytical solutions // J. Membr. Sci. – 1980. – № 7. – P. 255-275.

16. Mitchell K., Ford J.L., Armstrong, D.J. et al. The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropyl methylcellulose gels and matrix tablets // Int. J. Pharm.. – 1990. – № 66. – P. 233-242.

17. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255-3264.

18. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 677-684.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ИНДАПАМИДА ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК**

**Т.А. Ткач, Д.И. Дмитриевский**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье приведены результаты исследований по подбору оптимального количества гидроксипропилметилцеллюлозы в составе таблеток индапамида пролонгированного действия. Была установлена зависимость скорости перехода действующей субстанции в среду растворения от количества введенного в состав таблетки пролонгирующего компонента.

**Ключевые слова:** индапамид, пролонгированное высвобождение, гидроксипропилметилцеллюлоза.

## **RESEARCH OF INFLUENCE OF CONTENTS HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE ON RELEASE OF INDAPAMIDE FROM MATRIX TABLETS**

**T.A. Tkach, D.I. Dmitrievsky**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** in article results of researches on selection of optimum quantity of hydroxypropylmethylcellulose in structure of sustained – release tablets of Indapamide are resulted. Dependence of rate release substance to medium dissolution from amount of a prolonging component has been established.

**Key words:** Indapamide, prolonged liberation, hydroxypropylmethylcellulose.

## ВИКОРИСТАННЯ МЕХАНІЧНОЇ ОБРОБКИ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ МОДЕЛЬНИХ СКЛАДІВ ТА РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ АНТАЦИДІВ ДЛЯ ДІТЕЙ

© О.І. Прохватило, Л.О. Бобрицька, Н.О. Бодренкова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** вивчено фармако-технологічні властивості антацидів, седиментаційна стійкість суспензій антацидів до та після механічної обробки («активації»). Розроблена технологія одержання гранул антациду для дітей на основі «активованих» речовин.

**Ключові слова:** антациди, гранули, реологія.

**Вступ.** Захворювання органів травлення широко розповсюджені серед населення і складають у різних вікових групах від 18 до 37 %. Це пов'язано з багатьма причинами, зокрема нерациональним харчуванням, поганими умовами екології, зниженням імунного захисту організму, поширенням інфікованості *Helikobakter Pylori* [5-6].

Значний відсоток серед хворих гастроентерологічного профілю складають діти, що лікуються в терапевтичних стаціонарах. Тому лікування органів травлення займає особливе місце в терапії дитячих захворювань.

За даними статистики, хронічний гастрит у старшій віковій групі дітей спостерігається в більш ніж 40 % випадків. З цим пов'язана велика кількість звернень в аптеки з приводу придбання лікарських засобів для симптоматичного лікування різних порушень з боку шлунково-кишкового тракту. Ця проблема також погіршується тим, що вітчизняна промисловість виробляє дуже мало препаратів для лікування вказаних захворювань, що мають дозування для дітей та взагалі відсутністю спеціальних дитячих препаратів.

Ліки для дітей повинні розроблятися з урахуванням зручності приймання залежно від віку і стану дитини. Тому велике значення надають розробці пероральних лікарських форм для прийому в рідкому вигляді, що забезпечує найбільш природний шлях їх введення. При створенні таких препаратів можуть використовуватися лише нешкідливі допоміжні речовини, переважно натуральні продукти. Їх кількість повинна забезпечувати необхідний терапевтичний ефект і нешкідливість [1].

Необхідність введення коригованих речовин, що надають лікам приємний смак і запах, не зменшує їх активності і стабільності.

На сьогодні в технології одержання лікарських препаратів широке розповсюдження набула механохімія. Механохімія вивчає зміни фізичних та хімічних властивостей речовин, що відбуваються

в результаті дії на них механічних сил в процесі здрібнення, ультразвукової обробки тощо [2].

Для здрібнення лікарських і допоміжних речовин використовують високошвидкісні молоткові, вібраційні, струминні здрібнювачі. Процеси здрібнення можуть приводити до змін швидкості і теплоти розчинення, температури і теплоти плавлення, підвищення реакційної спроможності.

Після механічного здрібнення підвищується швидкість розчинення речовин, це пояснюється слабкістю міжмолекулярної взаємодії і розривом валентних зв'язків основних полімерних ланцюгів, зменшенням розміру частинок та розпорядкуванням структури молекули.

Зміни, що відбуваються в процесі механічної обробки, можуть сприяти покращенню фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих речовин та зниженню кількості допоміжних речовин у лікарській формі, а іноді і кількості самої лікарської речовини.

Саме тому використанням механічної обробки («активації») лікарських і допоміжних речовин та створення на їх основі пероральної дитячої лікарської форми для лікування органів травлення є проблемою актуальною і своєчасною.

**Методи дослідження.** При створенні препаратів антацидів для дітей одним з найважливіших завдань є вибір допоміжних речовин, які б забезпечували високу біологічну активність діючої речовини, нешкідливість, приємні смакові властивості, високу мікробіологічну чистоту [3 – 6]. Для розробки антацидного препарату для дітей нами обрано природні антациди: кальцію карбонат осажденний і магнезію карбонат основний.

Фармако-технологічні та реологічні характеристики допоміжних речовин та складів антацидів вивчали згідно з вимогами ДФУ та іншої НТД.

Механічну обробку («активацію») проводили в планетарно-центробіжному дискретному млині з прискоренням 60g. Обробку антацидів у цен-



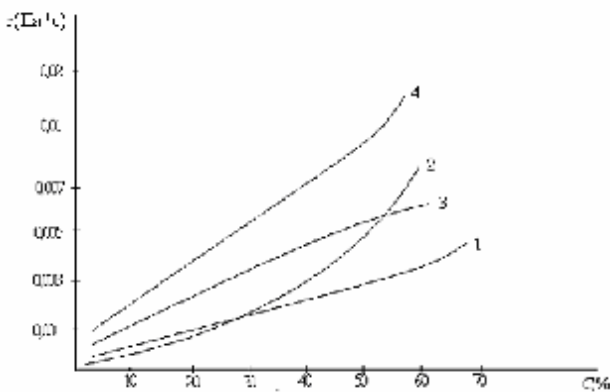
робіжно-планетарному млині проводили протягом 60-120 с. Експериментальна модель млина виготовлена в СВ АН Росії (м. Новосибірськ).

Седиментаційну стійкість суспензій антацидів та їх сумішей до та після механічної обробки вивчали за швидкістю осадження твердої фази.

Модельні зразки гранул з різними допоміжними речовинами готували у змішувачі – грануляторі методом вологої грануляції [5, 6].

**Результати й обговорення.** На підставі результатів, одержаних вивченням нейтралізуючої спроможності різних складів антацидів в дослідах *in vitro* за методом Горда, Мартіна та Тейлора (лабораторія фармакології ДП ДНЦЛЗ), вибрано кількісні співвідношення складу діючих антацидів, що пропонуються для препарату антацидної дії, призначеного для дітей на одну дозу:

- кальцію карбонату осадженого 0,152 г;
- магнію карбонату основного 0,247 г.



**Рис. 1.** Залежність в'язкості розчинів коригентів від концентрації: 1 – глюкоза, 2 – ксиліт, 3 – сорбіт, 4 – цукор.

Аналіз досліджуваних зразків антацидів показав, що показники плинності та насипного об'єму магнію карбонату основного і суміші порошоків достатньо низькі. Вологовміст діючих речовин теж суттєво відрізняється.

Результати фармако-технологічних властиво-

**Таблиця 1.** Фармако-технологічні властивості антацидів та їх суміші

Найменування порошку	Зовнішній вигляд	Вологовміст %	Плинність, с/100г	Насипний об'єм, г/см <sup>3</sup>
Кальцію карбонат осаджений	порошок білого кольору	2,0±0,3	121±0,02	0,2023±0,02
Магнію карбонат основний	порошок білого кольору	5±0,05	60±0,05	0,1809±0,01
Суміш кальцію карбонату осадженого (4,0г) та магнію карбонату основного (6,5г) на 100 мл суспензії	порошок білого кольору	2,7±0,08	90±0,05	0,2231±0,01

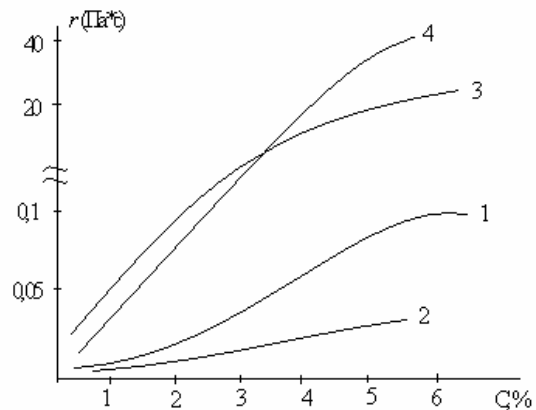
**Примітка.** n = 5.

В'язкість допоміжних речовин суттєво впливає на седиментаційну стійкість суспензії, яку готують з гранул, та точність її дозування. Тому було вивчено в'язкість розчинів допоміжних речовин залежно від їх концентрації.

На рисунках 1 та 2 наведено результати вивчення в'язкості коригентів (глюкози, ксиліту, сорбіту, сахарози) в різних концентраціях та стабілізаторів-згущувачів (натрію альгілату, полівінілпіролідону, натрію КМЦ, метилцелюлози та ін.).

В'язкість розчинів коригентів збільшується пропорційно збільшенню їх концентрацій (рис. 1). Встановлено, що в'язкість сахарози, порівняно з іншими речовинами, взятими в концентрації 20 %, вища, ніж в'язкість глюкози в 3 рази, ксиліту в 1,8 раза та сорбіту в 2,5 раза.

Серед стабілізаторів-згущувачів найбільшу в'язкість має метилцелюлоза та натрію кроскармелоза (натрію КМЦ).



**Рис. 2.** Залежність в'язкості розчинів стабілізаторів-згущувачів від концентрації: 1 – натрію альгілат; 2 – полівінілпіролідон; 3 – натрію кроскармелоза; 4 – метилцелюлоза-100.

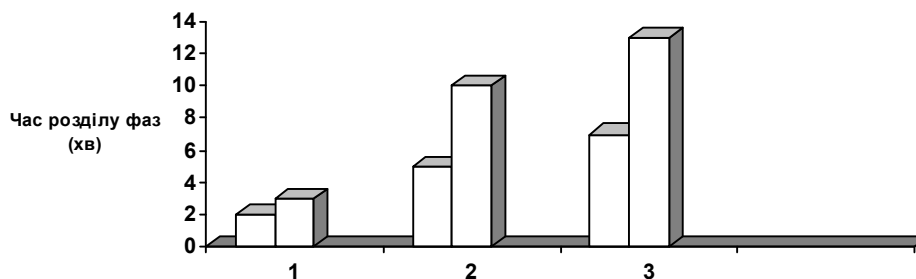
стей порошоків антацидів та їх суміші (табл. 1) показали необхідність введення допоміжних речовин у склад лікарської форми [4, 6].

При проведенні досліджень седиментаційної стійкості суспензій антацидів спостерігалось швидке осадження досліджуваних зразків.

Для підвищення седиментаційної стійкості суспензії антацидів нами проведено механічну обробку антацидів та їх суміші в центробіжно-планетарному дискретному млині [ 3 ].

Після обробки седиментаційна стійкість каль-

цію карбонату осадженого практично не змінюється, тоді як магнію карбонату основного підвищується в 1,5 – 2 рази, а суміші антацидів – в 2-3 рази порівняно із суспензією, що містить суміш «неактивованих» антацидів (рис. 3 ).

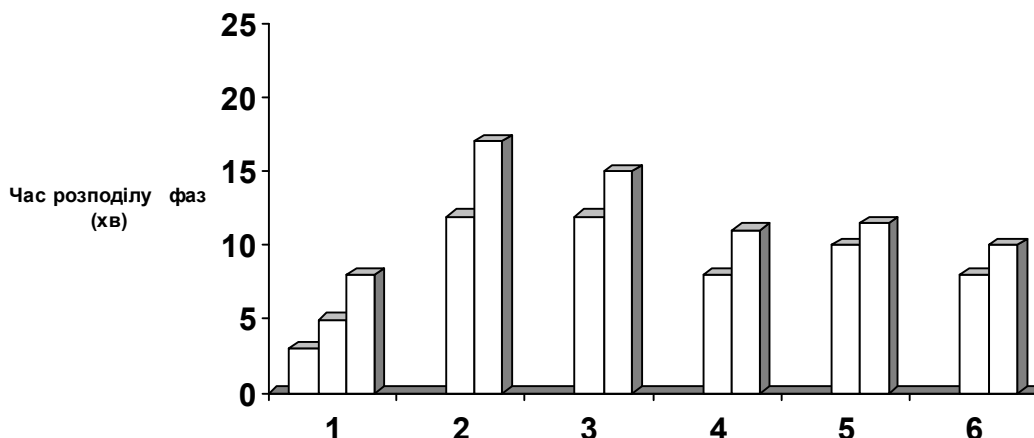


**Рис. 3.** Діаграма седиментаційної стійкості суспензій антацидів до і після механічної обробки: 1 – суспензія кальцію карбонату осадженого; 2 – суспензія магнію карбонату основного; 3 – суспензія суміші кальцію та магнію карбонатів.

Таким чином, підвищення седиментаційної стійкості суспензій пояснюється підвищенням розчину «активованих» антацидних порошоків. Використання методу механічної обробки дозволяє зменшити кількість допоміжних речовин-згущувачів та наповнювачів у складі лікарської форми,

що є важливим для препаратів, призначених спеціально для дитячої терапії. Але стійкість суспензії із суміші антацидів недостатня (рис. 3).

Нами розроблені склади антацидів з різними згущувачами і коригентами та проведені дослідження їх седиментаційної стійкості (рис. 4).



**Рис. 4.** Діаграма седиментації суспензій антацидів з різними стабілізаторами до та після механічної обробки: 1 – антациди + цукор в концентрації 20, 40, 64 %; 2 – антациди+ цукор 64 %+ натрію КМЦ 0,3, 0,15 %; 3 – теж саме + МЦ-100 0,3, 0,1 %; 4 – теж саме + гліцерин 6,0, 2,5 %; 5 – теж саме + полівінілпіролідон 1,0, 0,5 %; 6 – теж саме + пропіленгліколь 6,0, 1,0 %.

Механічна обробка суміші антацидів дозволила знизити кількість натрію кроскармелози і цукру у складі гранул в 1,5 -2 рази. При зниженні кількості допоміжних речовин-згущувачів седиментаційна стійкість суспензії відповідає вимогам, які висувають до упаковки багаторазового використання (стійкість суспензії протягом 15 хв). Зниження концентрації натрію КМЦ та цукру у складі гранул не впливає на технологічні параметри операції вологого гранулювання та фізико-хімічні і технологічні властивості одержаних гранул антациду. Аеросил сприяє вологопоглинанню і вводиться до складу в кількості 0,0375 г на одноразову упаковку.

На підставі проведених досліджень нами запропонований наступний склад гранул антациду для дітей.

**Склад гранул на одноразову упаковку:**

Склад:	До обробки:	Після обробки:
Кальцію карбонат осаджений	- 0,152	0,152
Магнію карбонат основний	- 0,247	0,247
Натрію КМЦ	- 0,015	0,0075
Аеросил	- 0,0375	0,0375
Цукор	до 3,8 г	до 1,75

Гранули антациду для дітей одержували в змішувачі-грануляторі типу «Gral». Це сприяє здешевленню препарату, скороченню технологічного процесу у 10-15 разів, зменшує кількість обслуговуючого персоналу тощо.

**Висновки.** Вивчено фармако-технологічні властивості порошків антацидів до активації. Про-

ведено дослідження седиментаційної стійкості порошків антацидів та їх суміші до та після «активації» та обрано допоміжні речовини для гранул антациду ( натрію кроскармелоза та цукор).

Розроблено склад та технологію одержання гранул антациду для дітей з використанням механічної обробки діючих речовин.

#### **Література**

1. Детские лекарственные формы. Сообщение I. Некоторые итоги и перспективы создания / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев // Фармаком. – 1992. – № 2. – С. 8-14.
2. Дубинская А.М. Механохимия лекарственных веществ (Обзор) // Хим. фармац. журн. – 1989. – № 6. – С. 755-764.
3. Малиновська С.А., Гладух Є.В. Вивчення впливу зв'язувальних речовин на характеристики таблеток елагової кислоти // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 134.
4. Спиридонов С.В., Дмитрієвський Д.І. Розробка складу та технології лікарського препарату у вигляді гра-

нул для лікування і профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту // Вісник фармації. – 2007. – № 1(49). – С. 28-31.

5. Etiological structure of chronic liver disease in children in Moscow. // Falk Symposium № 127 "Autoimmune diseases in pediatric gastroenterology". Basel, November 8-9, 2001, p. 27. (соавт. Z. Zainudinov, O. Bukanovich, T. Strokova, A. Potapov, B. Kaganov).

6. Clinical manifestations of liver cirrhosis in children.// Falk Symposium № 135, "Immunological Diseases of Liver and Gut", September 12-13, 2003 Prague (Czech Republic), p. 90. (соавт. Zainudinov Z.M., Potapov A.S., Gundobina O.S., Kaganov B.S.).

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ МОДЕЛЬНЫХ СОСТАВОВ И РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ АНТАЦИДА ДЛЯ ДЕТЕЙ**

**Е.И. Прохватило, Л.А. Бобрицкая, Н.А. Бодренкова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** изучены фармако-технологические свойства субстанций антацидов, седиментационная стойкость суспензий до и после механической обработки («активации»). Разработаны состав и технология получения гранул антацида для детей на основе «активированных» веществ.

**Ключевые слова:** антациды, гранулы, реология.

## **THE USE OF MECHANICAL OF TREATMENT FOR GROUNDING OF MODEL COMPOSITIONS AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT GRANUL OF ANTACIDS FOR CHILDREN**

**H.I. Prochvatylo, L.A. Bobritska, N.A. Bodrencova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** pharmacotechnological properties of antacid substances; sedimentation resistance of antacids suspensions (before- and after- mechanical treatment) have been studied. Technology of production of antacid granules for children on the basis of the «activated» substaces has been developed.

**Key words:** antacids, granules, rheology.

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З СУХИМ ПОРОШКОМ БІОМАСИ ГРИБІВ ШИЇТАКЕ

©<sup>1</sup>П. Д. Пашнєв, <sup>2</sup>М. Л. Сятиня, <sup>2</sup>В. П. Попович, <sup>2</sup>Н.О. Федоритенко

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме:** проведено дослідження технологічних параметрів порошку грибів Шіїтаке та розроблено технологічну схему виробництва капсул під умовною назвою «Мікодар».

**Ключові слова:** гриб Шіїтаке, технологічні показники порошку грибів Шіїтаке, технологічна схема виробництва.

**Вступ.** Технологію капсульованих лікарських форм змінюють залежно від ряду факторів: властивостей біологічно активних та допоміжних речовин, способу доставки лікарського препарату, технологічного оснащення та апаратурного оформлення процесу. Кожен із перелічених факторів впливає на кінцеву активність основної діючої речовини в клінічних умовах [1, 3].

Тому всебічне вивчення основних технологічних стадій процесу, а також вибір способу наповнення капсул (пряме наповнення чи з попереднім гранулюванням), є важливим завданням при розробці технології капсул [2].

**Методи дослідження.** При розробці раціональної технології капсул нами було вивчено втрати сухого порошку Шіїтаке (СПШ) при под-

рібненні з метою розрахунку матеріального балансу при виробництві, що гарантує сталість складу маси для капсулювання при використанні певного технологічного обладнання в промислових умовах.

Подрібнення сухої біомаси Шіїтаке за лабораторних умов проводили на кавомолці, у промисловому виробництві використовували млин універсальний. Таке обладнання найчастіше використовується при подрібненні субстанцій в аптечному та промисловому виробництві.

**Результати й обговорення.** При подрібненні і просіюванні не спостерігали налипання порошоків на деталі електромлина і сита, тому значних втрат субстанції не спостерігалось (табл. 1).

**Таблиця 1.** Втрати СПШ на стадії подрібнення

Показники	У лабораторних умовах	У промислових умовах
	СПШ	СПШ
Маса завантаження, г	100,0	1000,0
Вихід, г	99,8	998,0
Втрати, г	0,2	2,0
Втрати, %	0,02	0,2

**Примітка.** В таблиці наведено середні дані 5-ти визначень.

Як видно з результатів, наведених в таблиці 1, спостерігались незначні втрати порошку грибів Шіїтаке, що не вимагає введення допоміжних речовин.

Наступною стадією технологічного процесу капсулювання є просіювання діючих речовин. Просіювання є обов'язковим для досягнення рівномірності заповнення капсул [5, 6].

Як відомо, рівномірніше змішування порошоків спостерігається у випадку, коли розмір часток усіх

компонентів є однаковим або відрізняється незначно, а без цього неможливо досягти рівномірності дозування. Тому просіювання є обов'язковою стадією після подрібнення субстанцій [4]. Просіювання та змішування є критичними у виробництві і підлягають обов'язковій валідації.

У виробництві капсульованих лікарських препаратів при визначенні необхідного розміру часток, керуються вимогами ДФУ до порошоків для внутрішнього застосування – до 0,16 мм.

Нами був проведений ситовий аналіз подрібненого СПШ (табл. 2).

Проведений ситовий аналіз показав, що подрібнення СПШ без допоміжних речовин дозволяє отримати досить невелику кількість порошоків з необхідним розміром часток. Фракція середньо-дрібного порошку складає більше 90 % і має розмір менше 10 мкм.

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено можливість наповнення капсул сухим порошком грибів Шіітаке без використання допоміжних речовин. Нами розроблена технологічна схема виробництва капсул під умовною назвою «Мікодар» (рис. 1).

Таблиця 2. Фракційний склад СПШ

Номер серії	Масова доля частинок, %				
	<40 мкм	<20 мкм	<10 мкм	<5 мкм	<1 мкм
Серія 1	1	8	17	58	16
Серія 2	1	9	18	55	17
Серія 3	4	9	21	51	15
Серія 4	4	12	18	52	14
Серія 5	5	5	24	48	18

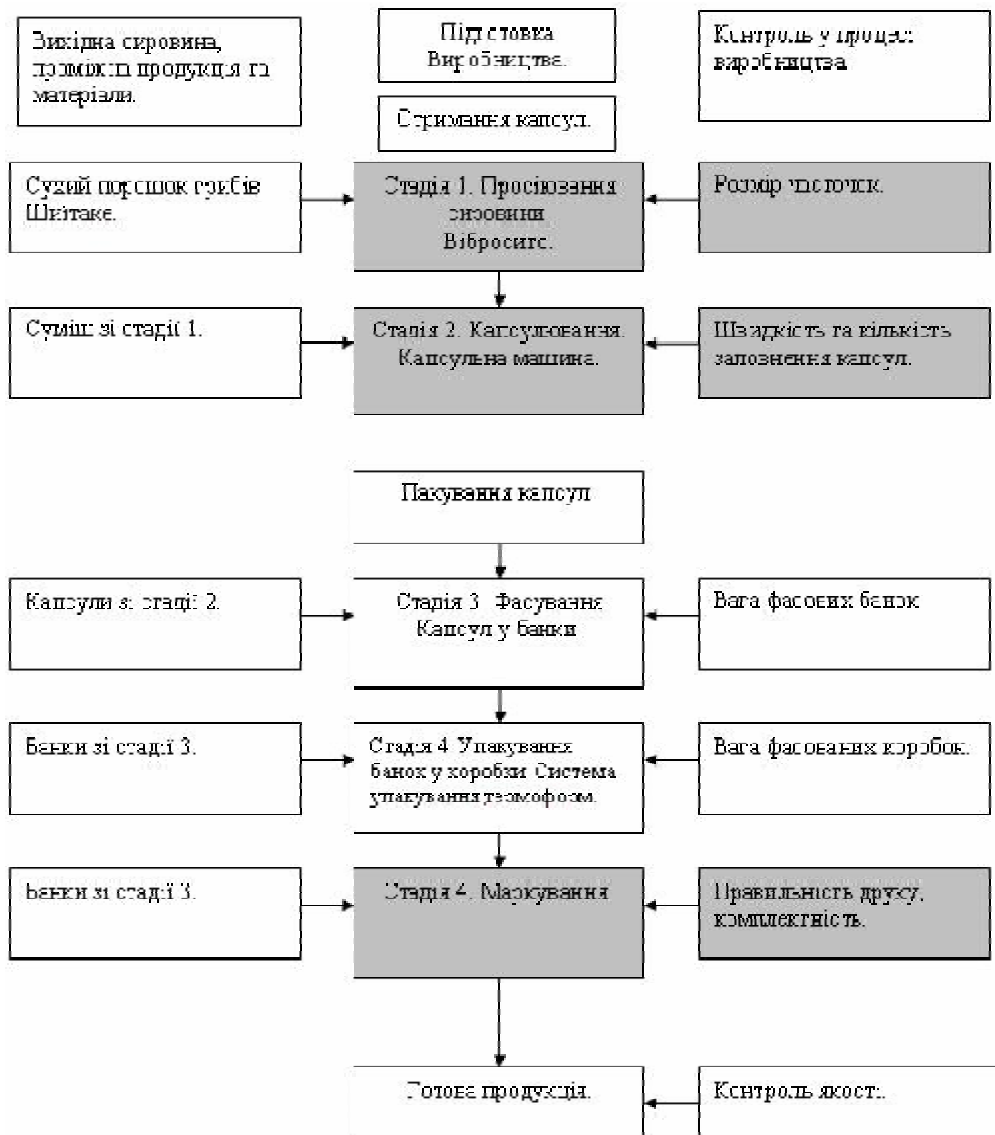


Рис. 1. Технологічна схема виробництва капсул «Мікодар».

### Література

1. Езерский М.Л. Основные характеристики порошкообразных материалов и методы их измерения // Лекарственные средства. Экономика, технология, перспективы получения. Обзорн. информация. – М., 1989. – Вып. 1. – С 9.
2. Зайцев О.І., Пашнев П.Д., Гладух Є.В. Розробка складу та технології таблетованої форми з лікарської субстанції “Декацеол” // Вісник фармації. – 2002. – № 3. – С. 34-36.
3. Підвищення ефективності процесу подрібнення, мікрокапсулювання лікарських порошків шляхом їх поєднання в одному апараті / А.Д. Салєєва, Ю.В. Шульгін, А.І. Зайцев // Вісник фармації. – 2001. – № 2 (26). С. 32-35, С. 52-53.
4. Саканян Е.И. Основы технологии фитопрепаратов // Фармакотерапия с основами фитотерапии. – 1995. – Ч. 2. – С. 217-244.
5. Створення нових лікарських препаратів на основі субстанції природного походження / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, Л.І. Вишневська, С.О. Скрипнік // I Конгрес світової федерації Українських фармацевтичних товариств, 27-29 трав. 1994: Тез. доп. – Львів, 1994. – С. 77-78.
6. Тихонов О.І., Данькевич О.С., Сидоренко О.В. Вплив допоміжних речовин на вивільнення фенольного гідрофобного препарату прополісу з капсул // Мат. науч.-практ. конф. “Лекарства – человеку”. – Харьков, 2002. – Т. XVII.– С. 67-68.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ С СУХИМ ПОРОШКОМ БИОМАССЫ ГРИБОВ ШИИТАКЕ

<sup>1</sup>П.Д. Пашнев, <sup>2</sup>М.Л. Сятыня, <sup>2</sup>В.П. Попович, <sup>2</sup>Н.А. Федоритенко

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Резюме:** проведены исследования по определению технологических свойств биомассы гриба Шиитаке и разработана технологическая схема производства капсул «Микодар».

**Ключевые слова:** гриб Шиитаке, технологические показатели порошка грибов Шиитаке, технологическая схема производства.

## DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR CAPSULES WITH DRY POWER OF SHIITAKE MUSHROOM BIOMASS

<sup>1</sup>P.D. Pashnev, <sup>2</sup>M.L. Syatinya, <sup>2</sup>V.P. Popovich, N.A. Fedoritenko

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>2</sup>National Medical University by O.O. Bohomolets

**Summary:** researches by definition of technological properties biomass of mushroom Shiitake are carried out. The technological scheme of manufacturing capsules «Mikodar» is developed as a result.

**Key words:** Shiitake mushroom, technological characteristics, biomass of mushroom Shiitake technological scheme, drying of a biomass of a mushroom.

## ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ АНТИМІКОТИКІВ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

© О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк, Г.Д. Гасюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** вивчено асортимент зареєстрованих в Україні антимікотиків для зовнішнього застосування станом на 2008 рік, проаналізовано їх пропозиції в оптовому сегменті вітчизняного фармацевтичного ринку. Встановлено, що в даній фармакологічній групі переважають препарати імпортного виробництва, причому домінують однокомпонентні лікарські засоби і зовсім відсутні лікарські форми, призначені спеціально для лікування грибкових уражень нігтів, наприклад, лаки для нігтів.

**Ключові слова:** мікози, антимікотики (протигрибкові лікарські засоби), місцева терапія мікозів.

**Вступ.** Однією із актуальних проблем сучасної дерматології, безсумнівно, є грибкові захворювання, частота яких невпинно зростає. За даними ВООЗ, мікози виявляють у 20-25 % жителів планети, тобто кожний четвертий житель Землі страждає від цієї недуги [3, 6]. Захворюваність грибковими інфекціями в останні десятиліття зростає і за рядом нозологічних форм [7].

Такі невтішні тенденції зумовлені низкою об'єктивних причин, з яких слід виділити наступні: широке застосування антибіотиків, цитостатиків, інших хіміотерапевтичних препаратів; збільшення кількості хворих із порушенням імунного статусу (в т.ч. вікова імуносупресія); еволюція патогенних і умовно-патогенних грибів [5, 6, 10]. У нашій країні, крім того, можна виділити ще одну важливу причину – складне економічне становище. Низька платоспроможність більшості населення призводить до того, що необхідні засоби для догляду за шкірою і препарати для лікування та профілактики мікозів стають недоступними [8, 9].

Тривалий перебіг мікозів, схильність до рецидивів, гнійні та алергічні ускладнення, а також спричинена цим втрата працездатності, свідчать про важливість проблеми.

Небезпечним аспектом вказаної групи захворювань є й те, що хворі – джерело поширення даної інфекції, а це позначається на епідеміологічній ситуації країни. Таким чином, проблема має не лише медичний, а й соціально-економічний характер [5].

Одним із пріоритетних завдань Державної програми забезпечення населення України лікарськими засобами на 2004-2010 роки, затвердженої Постановою КМУ №1162 від 25.07.2003 р., є поліпшення здоров'я населення шляхом забезпечення ефективними, безпечними та якісними лікарсь-

кими засобами, а отже, максимальне задоволення потреб споживачів, зокрема, формуванням необхідного асортименту лікарських засобів в аптечних закладах [1]. Тому зростає значення маркетингових досліджень лікарських засобів, призначених для терапії грибкових уражень.

За даними літератури, в Україні проводились маркетингові дослідження антимікотиків. Вивчався асортимент, ціни, попит на препарати даної фармакологічної групи [2, 7, 12, 13]. Попередніми дослідженнями встановлено, що ринок протигрибкових лікарських засобів динамічно розвивається, тому аналіз сучасного арсеналу протигрибкових препаратів залишається актуальним.

Мета даної роботи – вивчення асортиментної та цінової політики антимікотиків для зовнішнього застосування, зареєстрованих в Україні.

**Методи дослідження** – моніторинг даних літератури, групування та систематизація даних, логічний аналіз.

**Результати й обговорення.** Протигрибкові засоби як фармакотерапевтична група викликають постійний інтерес. Зважаючи на те, що місцева терапія мікозів є найбільш популярною, нами здійснено аналіз асортименту антимікотиків для зовнішнього застосування, за даними Компендіуму 2008 [4].

Як видно із даних, наведених у таблиці 1, кількість зареєстрованих позицій антимікотиків для зовнішнього застосування становить 91 торгову назву різних доз і фасовок.

Найбільше в Україні зареєстровано препаратів групи азолів (близько 54,94 %), з них засоби на основі клотримазолу становлять близько 40 %, і аліламінів (близько 33 %), з яких 93,3 % – це засоби на основі тербінафіну. Частка засобів груп грізанів, поліенів та інших незначна (1,1, 3,3, 7,69 % відповідно).

**Таблиця 1.** Асортимент протигрибкових лікарських засобів для зовнішнього застосування, зареєстрованих в Україні

Лікарська форма	Діюча речовина	Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник	Країна-виробник	
1	2	3	4	5	6	
Розчини для зовнішнього застосування	Біфоназол	Мікоспор	1%, фл. 15 мл	Bayer	Німеччина	
	Клотримазол	Кандід розчин	1%, фл. 15 мл, фл. 20 мл	Glenmark	Індія	
		Клотримазол	1%, фл. 15 мл	Medana Pharma Terpol Group	Польща	
		Клотримазол	1%, фл. 25 мл, фл.-крапельниця 25 мл	Борщагівський ХФЗ	Україна	
	Нафтифін	Екзодерил	1%, фл. 10 мл	Sandoz	Швейцарія	
	Ундециленова кислота	Нітрофунгін нео	фл. 25 мл	Teva	Ізраїль	
	Комбінації	Нітрофунгін	0,25 г/25 мл, фл. 25 мл	Teva	Ізраїль	
Розчини для зовнішнього застосування плівкоутворюючі	Тербінафін	Ламізил Уно	1%, туба 4 г	Novartis Consumer Health S.A.	Швейцарія	
Порошки для приготування розчину для зовн. застосування	Інші препарати	Теобон-дитіомікоцид	фл. 3 г	Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України	Україна	
Порошки для зовн. застосування	Клотримазол	Кандід пудра	1%, фл. 30 г	Glenmark	Індія	
Спреї	Еконазол	Екалін	1%, фл. з мех. розпилювачем 50 г	Jaka 80	Македонія	
	Клотримазол	Канестен	1%, фл. 30 мл	Bayer Healthcare	Німеччина	
	Тербінафін	Ламізил	Ламізон	1%, фл. з пульверизатором 25 г	Novartis Consumer Health S.A.	Швейцарія
		Ламізон	Ламізон	1%, фл. з пульверизатором 25 г	Фармак	Україна
		Мікозил - Стома	Мікозил - Стома	1%, фл. 30 мл і балон 30 мл	Стома	Україна
		Мікофін	Мікофін	1%, фл. 30 мл	Nobel	Туреччина
		Тербоніл	Тербоніл	1%, фл. 30 мл	Bilim Pharmaceuticals	Туреччина
	Ундециленова кислота	Нітрофунгін нео	фл. 30 мл	Teva	Ізраїль	



1	2	3	4	5	6
Гелі	Біфоназол	Біфонал-Здоров'я	1%, туба 15 г	Здоров'я	Україна
	Еконазол	Еконазол	1%, туба 15 г	Червона Зірка	Україна
	Міконазол	Мікогель – МП	2%, туба 15 г	Київмед-препарат	Україна
	Тербінафін	Ламізил Дермгель	1%, туба 5 г, туба 15 г, туба 30 г	Novartis Consumer Health S.A.	Швейцарія
Креми	Біфоназол	Біфунал	1%, туба 30 г	Balkanpharma - Razgrad	Болгарія
		Мікоспор	1%, туба 15 г	Bayer	Німеччина
	Еконазол	Екалін	1%, туба 30 г	Jaka 80	Македонія
		Екодакс	1%, туба 10 г	Unique Pharmaceutical Laboratories	Індія
	Ізоконазол	Травоген	1%, туба 20 г	Bayer	Німеччина
		Травокорт (+дифлукор-толон валерат)	10 мг/г + 1 мг/г, туба 15 г	Bayer	Німеччина
	Кетоконазол	Дермазол	2%, туба 15 г, туба 30 г	Kusum Healthcare	Індія
		Кетодин крем	туба 15 г	Сперко Україна	Україна
		Кетозорал - Дарниця	2%, туба 15 г, туба 30 г	Дарниця	Україна
		Кетоконазол	2%, туба 30 г	ReplekPharm	Македонія
		Кетоконазол-Фітофарм	2%, туба 15 г, туба 25 г	Фітофарм	Україна
		Нізорал крем	2%, туба 15 г	Janssen	Бельгія
	Клотримазол	Кандібене крем	1%, туба 30 г	rathiopharm	Німеччина
		Кандід крем	1%, туба 20 г	Glenmark	Індія
		Канестен	1%, туба 20 г	Bayer, Bayer Healthcare	Німеччина
		Клотримазол	1%, туба 15 г	Elegant India	Індія
		Клотримазол	1%, туба 20 г	GlaxoSmithKline Export	Польща
		Клотримазол Гексал	1%, туба 25 г	Hexal AG	Німеччина
		Кандід-б (+бекламета-зон)	туба 15 г	Glenmark	Індія
Міконазол	Міконазол Дарниця	Міконазол	2%, туба 15 г, туба 30 г	Дарниця	Україна
		Міконазол	2%, туба 15 г	Elegant India	Індія
		Міконазол Гексал	2%, туба 25 г	Hexal AG	Німеччина
	Натаміцин	Пімафуцин	2%, туба 30 г	Astellas Pharma Europe	Італія / Нідерланди
	Нафтифін	Екзодерил	1%, туба 15 г	Sandoz	Швейцарія
	Оксиконазол	Міфунгар крем	1%, туба 30 г	Zentiva	Чеська Республіка

1	2	3	4	5	6	
	Омоконазол	Мікогал	1%, туба 20 г	Teva	Ізраїль	
	Сертаконазол	Залаїн	2%, туба 20 г	Egis	Угорщина	
	Тербінафін	Атіфан крем	10 мг/г, туба 15 г		KRKA	Словенія
		Бінафін	1%, туба 10 г, туба 15 г		Shreya Life Sciences	Індія
		Екзифін крем	1%, туба 10 г		Dr. Reddy's	Індія
		Ламізил	1%, туба 15 г, туба 30 г		Novartis Consumer Health S.A.	Швейцарія
		Ламікон	1%, туба 15 г		Фармак	Україна
		Ламіфаст	1%, туба 15 г, туба 30 г		Pharmacare	Палестина
		Міконорм	1%, туба 15 г		rathiofarm	Німеччина
		Мікофін	1%, туба 15 г,		Nobel	Туреччина
		Тербізил крем	1%, туба 15 г		Gedeon Richter	Угорщина
		Тербін	1%, туба 15 г		Eczacibasi	Туреччина
		Тербінокс	1%, туба 10 г, туба 15 г		Unique Pharmaceutical Laboratories	Індія
		Тербоніл	1%, туба 15 г		Bilim Pharmaceuticals	Туреччина
Фунготек	1%, туба 10 г, контейнер 50 кг ін балк		FDC Ltd	Індія		
		Фунготербін	1%, туба 15 г	Ніжфарм	Російська Федерація	
	Фентіконазол	Ломексин	2%, туба 30 г	Recordati	Італія	
Мазі	Біфоназол	Мікоспор набір (+ сечовина)	мазь 1% (туба з дозатором 10 г), 15 полосок в/пласт., 1 скребок	Bayer	Німеччина	
	Клотримазол	Клотримазол	1%, туба 25 г	Борщагівський ХФЗ	Україна	
		Клотримазол	1%, туба 20 г	Scan Biotech	Індія	
		Клотримазол	1%, туба 20 г	Synmedic	Індія	
		Клотримазол - Фітофарм	1%, туба 15 г, туба 25 г	Фітофарм	Україна	
		Клотрекс (+ гентаміцин)	туба 15 г	Борщагівський ХФЗ	Україна	
Клотрисал – КМП (+саліцилова кислота)	туба 15 г	Київмед-препарат	Україна			
Міконазол	Мікозолон (+ мазіпредон)	туба 15 г	Gedeon Richter	Угорщина		
	Ністатин	Ністатинова мазь	100000 ОД/г туба 30 г	Белмед-препараты	Республіка Білорусь	
		Ністатинова мазь	100000 ОД/г туба 15 г	Лубнифарм	Україна	

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
	Ундециленова кислота	Мікосептин (+ ундециленат цинку)	туба 30 г	Zentiva	Чеська Республіка
		Цинкундан (+ ундециленат цинку + анілід саліцилової кислоти)	туба 15 г, банка 15 г	Галичфарм	Україна
Лініменти	Гризеофульвін	Гризеофульвін	банка 30 г	Борщагівський ХФЗ	Україна

Противірибкові препарати для зовнішнього застосування в Україні зареєстровані у різних лікарських формах, серед яких переважають антимікотики у вигляді кремів (питома частка їх серед усіх лікарських форм становить 54,94 %) і мазей (15,39 %). Суттєвим позитивним зрушенням є реєстрація антимікотиків у вигляді спреїв, адже ще кілька років тому вони були на ринку зовсім відсутні [11], тепер їх питома частка становить 9,78 %. Розчини для зовнішнього застосування складають 8,79 %, а гелі – 6,59 %. Зовсім мало препаратів (всього по 1,1 %) представлено у вигляді порошків для приготування розчинів для зовнішнього застосування, порошків для зовнішнього застосування (пудр) і лініментів. Якісно нова лікарська форма – розчин для зовнішнього застосування плівкоутворювальний з'явилась на ринку тільки у 2008 році і нині складає 1,1% серед зареєстрованих противірибкових препаратів для місцевого застосування.

З метою розширення спектра дії і зменшення дозування часто в одній лікарській формі поєднують декілька діючих речовин. В Україні зареєстровано такі комбіновані лікарські засоби: мазь "Мікосептин", до складу якої входять дві противірибкові речовини – ундециленова кислота та ундециленат цинку; мазь "Клотрекс", що містить антимікотик і антибіотик – клотримазол і гентаміцин; мазь "Клотрисал" – КМП поєднує антимікотик та кератолітик – клотримазол і сечовину; мазь "Цинкундан" – ундециленат цинку і анілід саліцилової кислоти; набір для нігтів "Мікоспор" – біфоназол та сечовину.

При лікуванні мікозів необхідно враховувати, що гриби, крім ураження шкіри та її придатків, можуть викликати мікотичну сенсibiliзацію, спричиняючи виникнення алергічних реакцій. Тому з метою зменшення явищ запалення і для десенсибилізації до складу противірибкових препаратів вводять кортикостероїдні гормони [12]. В Україні зареєстровані такі комбіновані з кортикостероїдами антимікотики: крем "Травокорт" (ізоконазол + дифлуртололу валерат), крем

"Кандід-б" (клотримазол + бетаметазон) і мазь "Мікозолон" (міконазол + мазіпредон).

Таким чином, аналіз асортименту противірибкових засобів для місцевої терапії мікозів показав, що домінують однокомпонентні препарати (91,21 %), частка комбінованих препаратів (8,79 %) недостатня, тому є необхідність розробки нових комбінованих противірибкових лікарських засобів.

Антимікотики для зовнішнього застосування, зареєстровані в Україні станом на 2008 р., репрезентовані 45 виробниками, з яких 33 іноземні та 12 вітчизняні фармацевтичні підприємства.

Населення України противірибковими лікарськими засобами для місцевого застосування забезпечують вітчизняні виробники та виробники із зарубіжних країн: Індії, Німеччини, Туреччини, Польщі, Угорщини, Швейцарії, Бельгії, Болгарії, Ізраїля, Італії, Нідерланд, Македонії, Палестини, Республіки Білорусь, Російської Федерації, Словенії, Чеської Республіки.

Серед вітчизняних фармацевтичних підприємств провідним за кількістю пропозицій є Борщагівський ХФЗ, ФФ "Дарниця" і фірма "Фітофарм", а серед зарубіжних фірм – Bayer (Німеччина), Glenmark (Індія), Novartis Consumer Health S.A. (Швейцарія), Teva (Ізраїль), Eczacibasi (Туреччина), Unique Pharmaceutical Laboratories (Індія).

На основі проведених нами досліджень встановлено, що серед зареєстрованих антимікотиків для зовнішнього застосування превалюють препарати імпортного виробництва – 74,73 %.

На наступному етапі роботи було вивчено асортимент антимікотиків для зовнішнього застосування, представлений оптовим сегментом вітчизняного ринку. Для цього нами проводився аналіз оптових пропозицій, опублікованих у ціниках журналу "Еженедельник "Аптека".

Із зареєстрованих противірибкових засобів для місцевого застосування 21% взагалі відсутні на ринку і близько 74 % – присутні постійно.

У ході аналізу нами було вивчено динаміку середніх цін за упаковку за період січень 2008 –

січень 2009. Для аналізу динаміки визначали ціни за один місяць кожного кварталу, останній квартал року був проаналізований більш детально.

На основі проведених розрахунків встановлено, що за досліджуваний період вартість антимікотиків для зовнішнього застосування зросла на 65,93%.

Якщо розглядати динаміку середніх цін детальніше, вимальовується така картина: в травні 2008 року, порівнянні із січнем 2008 року, ціни зросли на 7,47 %, в серпні відносно січня – на 10,17 %, в листопаді – на 20,98 %, а в грудні – на 54,66 %.

Така невтішна ситуація пояснюється кризовим становищем на світовому економічному ринку в

цілому, тому не дивно, що дана проблема так гостро зачепила і фармацевтичний.

**Висновки.** Результати проведених досліджень антимікотиків для зовнішнього застосування показали, що дана фармакологічна група представлена, в основному, препаратами імпортного виробництва (74,73 %). Досить незначна частка на ринку вітчизняних антимікотиків. Серед зареєстрованих протигрибкових засобів для місцевої терапії превалюють однокомпонентні препарати (91,21 %), незначний асортимент комбінованих антимікотиків (8,79 %); зовсім відсутні лікарські форми, призначені спеціально для лікування грибкових уражень нігтів, наприклад, лаки для нігтів.

### **Література**

1. Державна програма забезпечення населення України лікарськими засобами на 2004-2010 роки, затверджена постановою КМУ №1162 від 25.07.2003.
2. Демченко В.А. Аналитический обзор фармацевтического рынка противогрибковых лекарственных средств на примере производных азолов / В.А. Демченко // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – Т. 35, № 2. – С. 158-168.
3. Коляденко В.Г. Сучасні уявлення про патогенез і лікування мікозів / В.Г. Коляденко, В.В. Короленко // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2006. – № 4. – С. 14-19.
4. Компендиум 2008 – лекарственные препараты; под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2008. – 2270 с.
5. Кутасевич Я.Ф. Микозы стоп / Я.Ф. Кутасевич // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2007. – № 6. – С. 23-28.
6. Кутасевич Я.Ф. Новые возможности в лечении грибковых поражений кожи / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова, И.А. Безрученко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 3. – С. 80-83.
7. Мнушко З.М. Дослідження рівня попиту на проти-

- грибкові лікарські засоби / З.М. Мнушко, І.В. Тіманюк // Вісник фармації. – 2005. – Т. 41, № 1. – С. 57-60.
8. Мнушко З.М. Система забезпечення доступності лікарських засобів / З.М. Мнушко, І.В. Тіманюк // Вісник фармації. – 2007. – Т. 49, № 1. – С. 52-58.
9. Мнушко З.М. Дослідження тенденцій формування споживчих переваг та витрат сім'ї на придбання лікарських засобів в умовах впровадження сімейної медицини / З.М. Мнушко, О.Г. Кабачний, Н.Б. Дрьомова // Ліки України. – 2009. – Т. 129, № 3. – С. 99-102.
10. Монахов С.А. Новые возможности в местной терапии и профилактике микотических поражений кожи / С.А. Монахов // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 5. – С. 237-240.
11. Панфилова А.Л. Аналитический обзор рынка противогрибковых средств в ретроспективе / А.Л. Панфилова // Провізор. – 2002. – № 12. – С. 23-28.
12. Халеева О.Л. Український ринок протимікотичних препаратів для місцевого застосування у фармакотерапії хворих на дерматомікози / О.Л. Халеева // Вісник фармації. – 2007. – Т. 51, № 3. – С. 58-60.
13. Халеева О.Л. Протигрибкові мазі для місцевого лікування дерматомікозів: асортимент, пропозиції, ціни / О.Л. Халеева, С.О. Тихонова // Вісник фармації. – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 55-58.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА АНТИМИКОТИКОВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

**О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк, А.Д. Гасюк**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** изучен ассортимент зарегистрированных в Украине антимикотиков для наружного применения состоянием на 2008 год, проанализировано их предложения на оптовом сегменте отечественного фармацевтического рынка. Установлено, что в данной фармакологической группе преобладают препараты

импортного производства, причем доминируют однокомпонентные препараты, совсем отсутствуют лекарственные формы, которые предназначены специально для лечения грибковых поражений ногтей, например, лаки для ногтей.

**Ключевые слова:** микозы, антимикотики (противогрибковые лекарственные средства), местная терапия микозов.

## INVESTIGATION OF ASSORTMENT OF ANTIMYCOTICS FOR EXTERNAL APPLICATION

**O.O. Vashchenko, T.G. Kalynyuk, A.D. Hasyuk**

*Lviv National Medical University by Danilo Halytsky*

**Summary:** an assortment of the registered preparations for an external application in Ukraine by the state on 2008 has been studied and their suggestions at the wholesale segment of the Ukrainian pharmaceutical market have been analysed. It was ascertained that the import preparations are prevailed in this pharmacological group, the unary preparations are prevailed among them, and there are no drug forms, which are destined specially for the treatment of nail fungal diseases, nail varnishes for example, at all.

**Key words:** mycoses, antimycotics (antifungal preparations), local therapy of mycoses.

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

УДК 331.108.2 : 615.1

## УПРАВЛІННЯ СОЦІАЛЬНИМ РОЗВИТКОМ ПРОМИСЛОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

© **О.В. Посилкіна, Ю.С. Братішко**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** розкрито питання актуальності побудови на промислових фармацевтичних підприємствах (ФП) системи управління їхнім соціальним розвитком. Визначено поняття резервів соціального розвитку персоналу, соціальної політики підприємства та соціальних послуг, які надають промислові ФП своїм співробітникам. Обґрунтовано методику оцінки резервів соціального розвитку промислових ФП та їхнього впливу на фінансово-господарські результати діяльності ФП.

**Ключові слова:** резерви соціального розвитку, методи оцінки соціальних резервів, стратегія соціального розвитку, фармацевтичне підприємство.

**Вступ.** В умовах функціонування фармацевтичних підприємств (ФП), згідно з міжнародними стандартами якості, особливо актуальною є проблема побудови системи управління соціальними резервами (СР) та управління їх соціальним розвитком. Важливу роль за цих умов відіграє створення необхідного рівня соціального забезпечення персоналу. Як свідчить світова практика, створення системи управління соціальним розвитком на підприємствах суттєво впливає на кінцеві результати їхньої діяльності, що набуває особливої актуальності в умо-

вах економічної кризи. Будь-який управлінський процес опирається на аналіз та оцінку резервів. Отже, побудова на вітчизняних ФП сучасної системи управління СР і соціальним розвитком потребує розробки методичних засад їх оцінки.

**Методи дослідження.** У сучасному науковому обігу ще чітко не сформульовані такі наукові поняття, як резерви соціального розвитку персоналу, соціальна політика ФП та сутність соціальних послуг, які надають ФП своїм співробітникам. Оцінка соціального розвитку персоналу ФП зводиться лише до кількісного визначен-

ня освітнього та кваліфікаційного рівня співробітників.

Метою дослідження було проведення аналізу існуючих підходів до оцінки та управління СР, їхня діагностика на прикладі ФП м. Харкова, а також обґрунтування та розробка засад управління СР промислового ФП з визначенням їхнього впливу на фінансово-економічні результати діяльності ФП.

Для досягнення поставленої мети проведено аналіз теоретичних засад діагностики резервів соціального розвитку підприємства; визначено сутність соціального розвитку підприємства в сучасних ринкових умовах; визначено та обґрунтовано методи оцінки СР; проаналізовано соціальний розвиток промислових ФП Харківського регіону та визначено резерви соціального розвитку ФП. Предметом дослідження були механізми управління СР ФП, принципи, методи, інструменти, які сприяють їх об'єктивній оцінці та ефективному управлінню СР.

**Результати й обговорення.** Соціальна політика (СП) промислових ФП полягає у використанні послуг соціального характеру в організації та управлінні ними. Під соціальними послугами промислового ФП слід розуміти сукупність всіх послуг, які підприємство надає своїм співробітникам і членам їх сімей, крім заробітної платні. Як правило, підприємство, яке зробило своєю метою бути кращими за конкурентів відносно продуктів і послуг, також може запропонувати своїм співробітникам більше, ніж встановлений, згідно із законом і тарифною угодою, мінімум.

СП ФП передбачає створення таких умов праці та відпочинку для персоналу, за яких максимально реалізується їхній трудовий потенціал. Система соціальних пільг повинна бути не тільки привабливою для співробітника, але й орієнтованою на успіх організації і, отже, однаково мірою – корисною для обох виробничих партнерів – працеотримувача і працедавця. Будь-яке ФП має знайти свій шлях до соціального партнерства і намагатися, щоб соціальні послуги орієнтувалися на потреби персоналу, були гнучкими, сучасними та економічно виправданими.

Як показав проведений аналіз, розробка і проведення СП на ФП сьогодні, головним чином, здійснюються шляхом формування політики соціального забезпечення працівників. Вирішення питань соціального розвитку персоналу ФП належать до найважливіших чинників підвищення ефективності виробництва, високої результативності виробничо-господарської та комерційної діяльності. Сучасні умови господарювання у галузі фармації висувають підвищені вимоги до персоналу ФП, рівня його загальної освіти, професійної підготовки, творчої актив-

ності, що підтверджується такими міжнародними стандартами якості, як ISO серії 9000, GMP, OHSAS, концепція TQM.

Для задоволення соціальних потреб працівників будь-яке ФП має розробляти плани соціального розвитку, тобто обґрунтовану, фінансово та матеріально забезпечену систему заходів, спрямованих на вдосконалення соціальної структури кадрів, поліпшення умов праці й побуту всіх категорій працівників, їхнього соціально-культурного обслуговування, підвищення трудової активності.

Соціальне планування виступає частиною технічно-економічного, оскільки в ході розробки плану соціального розвитку розв'язується багато технічно-організаційних завдань – підвищення продуктивності праці, організація робочого місця, удосконалюється оплата праці, забезпечується якість роботи і продукції тощо. Якісна особливість соціального планування, обумовлена самим об'єктом (всесторонній та гармонійний розвиток кожної особи і колективу в цілому), вимагає додаткової і специфічної інформації і нормативів: даних про соціальний і віковий склад працюючих, про їх необхідні схильності, освіту, кваліфікацію, взаємостосунки в колективі. Така інформація може бути отримана лише в результаті конкретних соціологічних досліджень персоналу, виконуваних за особливими програмами, з використанням специфічних методів.

Проведені дослідження показали, що план соціального розвитку колективів ФП, як правило, складається у вигляді перспективного плану на п'ять років з розподілом завдань на роки планованого періоду. Типова структура плану соціального розвитку колективу підприємства включає чотири розділи: зміна соціально-демографічної структури колективу; підвищення кваліфікації та освіти кадрів; основні заходи щодо поліпшення умов і охорони праці, зміцнення здоров'я працівників; поліпшення соціально-культурних і житлово-побутових умов працівників і членів їх сімей.

Однією з передумов ефективного управління персоналом ФП є прогнозування змін у соціальній структурі трудового колективу. Так, встановлення необхідних співвідношень різних категорій працівників за статтю і віком має за мету своєчасне забезпечення потреб сучасного виробництва у кадрах, адаптованих до ринкових умов господарювання та відповідно до вимог міжнародних стандартів якості.

Залежно від стану соціального розвитку ФП формується соціально-психологічний клімат. Він виявляється, насамперед, у трудовій мотивації та створенні дієвої корпоративної культури на підприємстві.

Як вже зазначали, основою управління соціальним розвитком промислових ФП є діагностика СР. На нашу думку, під СР слід розуміти різницю між оптимальним станом соціально-трудо-вих процесів, що відбивають соціально-еко-номічний потенціал ФП, та їхнім фактичним ста-ном. Кількісна та якісна оцінка СР і виявлення шляхів їх реалізації – одне з головних завдань соціальної політики ФП на сучасному етапі, а підвищення трудової активності персоналу і формування навичок самоменеджменту – необ-хідний аспект активізації персоналу.

Системний підхід до дослідження СР ФП ґрун-тується на виділенні системи чинників, які виз-начають рівень соціальної зрілості персоналу ФП. Використання СР тісно пов'язане з соціальною діагностикою, яка має за мету вимірюван-ня СР та обґрунтування ефективних напрямків їхньої реалізації.

Сутність комплексного підходу до діагности-ки СР розвитку ФП полягає в тому, що він вра-ховує: структуру конкретних резервоносіїв; види діяльності резервоносіїв; рівень соціальної ак-тивності персоналу. Соціальний розвиток пер-соналу ФП ми розглядаємо як сукупність дина-мічних перетворень у всіх сферах його життєді-яльності, які призводять до кількісних і якісних змін в соціальному статусі ФП, його соціальній структурі, в перспективах самоменеджменту і саморозвитку персоналу.

Механізм реалізації СР припускає проведен-ня соціальної діагностики комплексного аналі-зу і оцінки соціально-трудо-вих процесів на ФП з метою виявлення резервів. Розрахунок опти-мальних показників, які відображають наявний трудовий потенціал, а також аналіз фактичних значень показників трудових процесів дозво-ляють визначити розмір СР виробництва. Для цього повинні досліджуватися: вікова структура персоналу; соціально-професійна структура пер-соналу; рівень освіти в різних соціальних гру-пах; співвідношення чисельності робітників, що належать до різних професійно-кваліфікаційних груп; раціональність використання і якість підго-товки кадрів; стан системи підвищення кваліфі-кації; показники трудової активності; якість ви-конання робіт; творча активність працівників; показники рівня трудової дисципліни; показни-ки умов праці (забезпеченості побутовими по-слугами, забезпеченості і задоволеності гро-мадським харчуванням); рівень співвідношен-ня середньої заробітної плати на конкретному ФП та середньої заробітної плати в галузі; рівень співвідношення середньомісячної заробітної плати та мінімального споживчого бюдже-ту; показники забезпеченості дітей працівників ФП місцями в дитячих садках; рівень торговель-

ного обслуговування (продуктами харчування і промисловими товарами); рівень забезпече-ності медичним обслуговуванням; організація рекреаційної діяльності на ФП; стан фізкультур-но-оздоровчої роботи; показники стану здоро-в'я персоналу ФП та ін.

На підставі розрахунків означених показників проводиться аналіз і виявляються наявні резер-ви, складаються плани їх реалізації, визначаєть-ся економічна ефективність кожного заходу і СР в цілому та оцінюються можливі резерви зростан-ня продуктивності праці внаслідок їх реалізації.

У процесі аналізу встановлено, що серед пра-цівників досліджуваних промислових ФП є соці-альні прошарки, істотно відмінні один від одно-го, передусім, за змістом праці і відповідно, за всією рештою соціальних параметрів, які виз-начають рівень їх соціального розвитку. Тому необхідне вимірювання рівня розвитку соціаль-но-професійної структури персоналу, який відби-ває ступінь використання найважливішого соці-ального ресурсу підвищення ефективності ви-робництва і розвитку особистості.

Сьогодні безумовним є факт, що ефективне функціонування будь-якої організації, насампе-ред, визначається ступенем розвитку її персо-налу. В умовах сучасного швидкого старіння теоретичних знань, умінь та практичних навичок спроможність організації постійно забезпечувати розвиток своїх працівників є одним з найваж-ливіших факторів конкурентоспроможності. Підвищення кваліфікації персоналу дає мож-ливість розширювати і поглиблювати раніше здобуті працівниками знання, уміння та практичні навички на рівні вимог сучасного виробництва або сфери послуг.

Як показав проведений аналіз, професійно-кваліфікаційна структура працівників на ФП досить стабільна. Одним з найголовніших показ-ників ефективності діяльності ФП є показник виконання виробничих завдань, який надає змогу побачити, як працівники ставляться до виконання своєї професійної діяльності. В таб-лиці 1 наведено приклад розрахунку СР в умо-вах ТОВ «Мікрофарм». З таблиці 1 можна зро-бити висновок, що на досліджуваному ФП го-ловними резервами соціального розвитку є підвищення рівня загальної освіти, кваліфікації, забезпеченості побутовими послугами, покращення рівня торгового обслуговування, орга-нізації рекреаційної діяльності, покращення вікової структури персоналу і т.п.

На підставі аналізу соціального розвитку ТОВ «Мікрофарм» можна зробити висновок, що дослі-джуване ФП працює досить ефективно: продук-тивність праці зросла у 2007 р. на 28 %, тру-домісткість знизилася на 50 %, коефіцієнт випе-

Таблиця 1. Оцінка соціальних резервів на ТОВ «Мікрофарм»

Показник	Потенціал	Фактичний стан	Соціальний резерв
1. Загальний рівень освіти	100 % рівень вищої і середньої спеціальної освіти працівників підприємства	Із загальної чисельності працівників підприємства мають вищу і середню спеціальну освіту у 2007 році-47,2%	Резерв підвищення рівня освіти працівників на 52,8 %
1	2	3	4
2. Підвищення кваліфікації	Відповідно до стандартів GMP доцільно активніше проводити підготовку персоналу у ВНЗ України	Підвищення кваліфікації у ВНЗ України I — IV рівня акредитації 2003-2007рр. 2 чол.	Резервом поповнення фахівців і службовців є 43,4% робочих з вищою освітою
3. Показник рівня трудової дисципліни	Відсутність втрат робочого часу через прогули	Кількість невідпрацьованого часу: 10944 людино-годин. Унаслідок прогулів - 0 людино-годин	Резерв зниження кількості втрат робочого часу через прогули відсутній
4. Забезпеченість побутовими послугами	Нормативне значення (Сніп)	Відсутні 3 пункти: хімчистки; приміщення для сушіння одягу; майстерня ремонту спецодягу і спецвзуття	Резерв за даним показником склав: 12-9=3 (об'єкту), або 25 % незабезпеченості побутовими послугами
5. Рівень торгового обслуговування	Два види торгового обслуговування: продуктами харчування і промисловими товарами (1)	Відсутнє	Резерв: створення торгових приміщень з реалізації продуктів харчування та промтоварів
6. Організація рекреаційної діяльності	Чисельність працівників підприємства	Чисельність працівників, які отримали путівки - 10 чол.	Резерв працівників на надання путівок: 53-10 = 43 чол.
7. Кількість днів додаткової відпустки	Кількість календарних днів додаткової відпустки за законодавством – 274 днів	Кількість календарних днів додаткової відпустки на підприємстві: 209 днів	Резерв календарних днів додаткової відпустки 65 днів
8. Тривалість робочої зміни	Нормативне значення відповідно до КЗпП: восьмигодинний робочий день	На підприємстві тривалість зміни 8 год	Резерв відсутній
9. Приріст рівня заробітної плати	Відповідно до Регіональної угоди приріст рівня заробітної плати по Харківській області не менше ніж на 25 %.	За 2007 рік відносно 2006 року приріст рівня заробітної плати на підприємстві склав 7 %	Утримання показника вище нормативного. Резерв відсутній
10. Темп зростання чисельності жінок	Зростання чисельності всього персоналу 108,2 %	Темп зростання чисельності жінок на 2007 рік склав 113,8 %	Резерв зростання чисельності жінок відсутній
11. Питома вага основної заробітної плати	Відповідно до I галузевої угоди рівень питомої ваги фонду основної заробітної плати не повинен перевищувати 70% від загального фонду оплати праці	На підприємстві питома вага основної заробітної плати складає 85,6 %	Необхідно зменшити питому вагу основної заробітної плати на 15,6%
12. Питома вага основної заробітної плати у собівартості продукції	Питома вага основної заробітної плати у собівартості продукції в розвинених країнах з ринковою економікою: у Англії - 73%, ФРН - 57%. Франції - 55%, Італії - 50%	Питома вага основної заробітної плати у собівартості знаходиться на рівні у середньому 76,4%	Резерв: до Англії - відсутній, до ФРН - відсутній, до Франції - відсутній, до Італії - відсутній



Продовження табл. 1

1	2	3	4
13. Вікова структура персоналу	Оптимальне значення питомої ваги молоді до 35 років в загальній чисельності персоналу 40 %	Питома частка молоді віком до 35 років у загальній чисельності персоналу – 24,5 %	Резерв зростання питомої частки молоді: 40-24,5=15,5%
14. Коефіцієнт випередження	Галузевий норматив 1,43	Коефіцієнт випередження складає: 0,88 < 1	Резерв зростання коефіцієнта випередження – 0,55

редження знаходиться на оптимальному рівні, знизилася витрати часу внаслідок втрати працездатності, покращення рівня забезпеченості кадрів громадським харчуванням, мінімальна заробітна платна на ФП збігається із середньогалузевою.

Але в управлінні соціальною сферою виявлено певні недоліки, тобто на ФП існують такі СР: резерв підвищення рівня освіти працівників складає 52,8 %, резерв поповнення фахівців і службовців молодшого віку – 43,4 %; резерв забезпеченості побутовими послугами – 25 %; резерв календарних днів додаткової відпустки – 65 днів і т.д.

Управління СР необхідно поєднувати з визначенням можливого впливу рівня соціального розвитку на фінансові результати діяльності ФП. Для цього нами було проаналізовано вплив основних соціальних показників на виручку від реалізації та побудована модель множинної регресії. Рівняння має вигляд:

$$BP = 127873 \times E_{\text{ч}} - 296280 \times K_{\text{пл}} - 42994 \times T + 26289 \times n_{7,4}^u,$$

де  $BP$  – це виручка від реалізації;  $T$  – трудомісткість;  $n_{7,4}^u$  – рівень забезпеченості працівників побутовими послугами;  $E_{\text{ч}}$  – економія робочої сили за рахунок підвищення кваліфікації;  $K_{\text{пл}}$  – коефіцієнт плинності кадрів.

Із побудованої моделі видно, що показники трудомісткості та плинності кадрів впливають на виручку від реалізації негативно. Показник рівня забезпеченості працівників побутовими послугами впливає позитивно, як і показник підвищення кваліфікації персоналу. Оптимізація показника плинності кадрів також дозволяє істотно скоротити витрати господарської діяльності підприємства й обумовлює зростання якості продукції.

**Висновки.** Проведені дослідження показали, що між соціальними чинниками і успішною діяльністю ФП існує тісний взаємозв'язок, який підтверджує необхідність розробки і впровадження на кожному ФП системи управління СР виробництва. Розробка заходів щодо використання СР за допомогою таких форм соціального управління, як соціальна діагностика, соціальне проектування, а також упровадження соціальних технологій, дозволяє підвищити ефективність діяльності ФП.

#### Література

1. Корпоративная социальная ответственность: общественные ожидания; под ред. С.Е. Литовченко, М.И. Корсакова. – М.: Ассоциация менеджеров, 2003. – 100 с.
2. Борисенко Е.Н. Социальная ответственность мало-

го предпринимательства /Е.Н. Борисенко. – М.: КЛИ-СТАР, 2002. – 93 с.

3. Управління трудовим потенціалом / В.С. Пономаренко, В.М. Гриньова, М.М. Салун та ін. – Харків: Вид. ХНЕУ, 2006. – 348 с.

## УПРАВЛЕНИЕ СОЦИАЛЬНЫМ РАЗВИТИЕМ ПРОМЫШЛЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

**О.В. Посылкина, Ю.С. Братишко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** раскрыты вопросы актуальности построения на промышленных фармацевтических предприятиях (ФП) системы управления их социальным развитием. Определены понятия резервов социального развития персонала, социальной политики предприятия и социальных услуг, которые предоставляют промышленные ФП своим сотрудникам. Обоснована методика оценки резервов социального развития промышленных ФП и их влияния на финансово-хозяйственные результаты деятельности ФП.

**Ключевые слова:** резервы социального развития, методы оценки социальных резервов, стратегия социального развития, фармацевтическое предприятие.

## MANAGEMENT SOCIAL DEVELOPMENT OF INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**O.V. Posylkina, Yu.S. Bratishko**

*National Pharmaceutical Universits, Kharkiv*

**Summary:** the questions of actuality of construction on the industrial pharmaceutical enterprises (PhE) of the control their social development system are exposed in the article. The concepts of backlogs of social development of personnel are certain, social policy of enterprise and social services which give industrial PhE the employees. The method of estimation of backlogs of social development of industrial PhE and their influences is grounded on the financially-economic results of activity of PhE.

**Key words:** backlogs of social development, methods of estimation of social backlogs, strategy of social development, pharmaceutical enterprise.

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

УДК 65.012.23:658.512(075)

## ТЕОРЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОЕКТНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ В УМОВАХ ФАРМАЦІЇ

©**Я.М. Деренська**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** зростання кількості та значущості інноваційних та інвестиційних проектів, які реалізують фармацевтичні підприємства, зумовлює необхідність впровадження інструментів проектного менеджменту. Для оцінки успішності системи управління проектами необхідно вміти оцінювати ефективність її використання. У статті запропоновано методичні підходи до визначення показників результативності та ефективності як окремих елементів, так і проекту в цілому.

**Ключові слова:** проект, проектний менеджмент, ефективність.

**Вступ.** Актуальною для вітчизняних фармацевтичних підприємств на сучасному етапі їх розвитку є проблема впровадження інтегрованої сис-

теми менеджменту [2, 5], яка передбачає інтеграцію системи управління проектами у систему управління якістю. Крім того, незважаючи на на-

явність на фармацевтичних підприємствах окремих елементів управління проектами та використання певних інструментів проектного менеджменту, актуальною є проблема формування системи управління проектами з врахуванням специфіки фармацевтичної галузі. Необхідність формування комплексної системи управління проектами у фармацевтичному виробництві в умовах впровадження інтегрованої системи якості обумовлена як вимогами ринку, який вимагає швидкого реагування на дії конкурентів, так і необхідністю побудови ефективної і прозорої системи управління, побудованої на використанні процесної технології прийняття проектних рішень. У свою чергу, побудована система управління проектами повинна оцінюватися з точки зору її результативності та ефективності.

**Методи дослідження.** Побудова системи показників оцінки ефективності проектного менеджменту є дуже важливим процесом. На даний час на фармацевтичних підприємствах оцінку ефективності здійснюють за допомогою показників інвестиційної привабливості, дотримання запланованого часу виконання проекту, дотримання рівня запланованих витрат та інше. Але підприємства не мають комплексної системи оцінки ефективності проектного менеджменту.

Одним з варіантів оцінювання ефективності управління виступає відповідність стандартам ISO, повнота і правильність їх використання [2]. Результативність цих стандартів визначається: комплексом документів, що регулюють аспекти управління якістю на підприємстві; планами щодо виконання політики якості; додержанням принципів забезпечення якості, порядком роботи підприємства, взаємозв'язками, обов'язками, робочими інструкціями, системою забезпечення якості; докладним описом технології забезпечення якості на робочих місцях тощо.

Для управління якістю проектів використовують стандарт ISO 10006:2003 (фактично – це керівництво використання менеджменту якості при проектуванні). Ефективність розробки проекту переважно залежить від діяльності персоналу проектною командою, тому розроблена певна система стимулів, беруться до уваги інтереси кожного працівника, його ставлення до роботи і у колективі, виявляються сильні та слабкі сторони, розробляються і впроваджуються засоби поліпшення слабких сторін.

Результативністю за GMP є: приведення у відповідність матеріально-технічної бази підприємств; відповідності інформації на етикетці вмісту упаковки; виготовлення продукту за найкращими сучасними технологіями; виготовлення продукту з екологічно чистої сировини тощо [3]. Ефективністю є: якість, безпека, ефективність

продукції, що випускається; отримання додаткового прибутку за рахунок можливості підприємства працювати на міжнародному ринку та ін.

Таким чином, вищенаведені варіанти визначення складових ефективності та результативності дозволяють зробити висновок про необхідність адаптації існуючих показників до реалій проектною діяльності. Метою дослідження є формування методичних підходів до оцінки ефективності проектного менеджменту в умовах фармацевтичного виробництва.

Показники результативності є найголовнішими при виконанні проекту, вони є основою оцінки ефективності проекту в цілому, окремих процесів та продукту проекту. Визначення результативності процесів та робіт показує наскільки певна робота відповідає нормативним актам, настановам та плановим показникам. Розроблена схема проведення оцінки ефективності проектного менеджменту наведено на рисунку 1.

Мета дослідження – побудова системи оцінки ефективності системи проектного менеджменту в умовах фармації. Для визначення результативності розглядається результативність процесу, продукту, а також результативність управління процесами, коли аналізується відповідність планового та фактичного часу виконання елементів проекту (субпроцесів, проектних робіт). Для кожного елемента проекту визначається перелік показників результативності (експертним методом, виходячи з сутності проектною роботи).

Для кожного показника розробляється своя бална шкала відповідності. Відповідність фактичного показника результативності до нормативного за елементом проекту позначається балом «1», невідповідність – балом «0», максимальна кількість балів дорівнює кількості показників результативності. Результативність розглядається за очікуваними результатами процесу та продукту. До результатів за процесом можна віднести підсумкові показники за процесом (наприклад, виконання певного обсягу робіт, обґрунтування певного рішення, план розробки та впровадження, контракти, наявність речовини, технологія розробки та ін.), а до результативності продукту – документи, контракти, договори та угоди, тобто показник результативності за продуктом показує, який продукт було одержано у підсумку впроваджених дій.

Індекс результативності за процесом по кожному елементу проекту розраховується за формулою:

$$I_{p.p.} = B / \max B,$$

де B – сумарні бали, фактично отримані за процесом, maxB – максимально можлива кількість балів за процесом.



**Рис. 1.** Етапи розрахунку показників ефективності системи проектного менеджменту фармацевтичного підприємства.

Якщо  $I_{p.pr.} \geq 1$ , процес буде результативним, якщо  $I_{p.pr.} < 1$ , то процес є нерезультативним. Аналогічно розраховується індекс результативності за продуктом –  $I_{p.p.}$ .

Індекс результативності управління процесом за кожним елементом проекту розраховується за формулою:

$$I_{p.u.p.} = t_{\text{план.}} / t_{\text{факт.}}$$

де  $t_{\text{план}}$  – плановий час виконання елемента проекту,

$t_{\text{факт}}$  – фактичний час виконання елемента проекту.

Якщо  $I_{p.u.p.} \geq 1$ , процес буде результативним, якщо  $I_{p.u.p.} < 1$ , то процес є нерезультативним.

Індекс витрат за кожним елементом проекту розраховується за формулою:

$$I_v = V_{\text{факт}} / V_{\text{план}}$$

де  $V_{\text{факт}}$  – фактичні витрати за елементом проекту,

$V_{\text{план}}$  – планові витрати за елементом проекту.

Якщо  $I_v \geq 1$ , управління елементом проекту є результативним, якщо  $I_v > 1$  –нерезультативним.

Індекси показників результативності за витратами, процесом, продуктом, а також індекс показників управління процесом дозволяють розраховувати відповідні комплексні показники. Комплексний показник результативності за процесом розраховується за формулою:

$$\text{Кр.пр.ц.} = \prod_{i=1}^n I_{p.p.p.c.}_i,$$

де  $I_{p.p.p.c.}_i$  – індекс результативності процесу за  $i$ -им елементом проекту.

Якщо  $\text{Кр.пр.ц.} \geq 1$ , тоді процес є результативним, якщо  $\text{Кр.пр.ц.} < 1$ , то процес є нерезультативним. Аналогічно розраховуються комплексні показники результативності за продуктом –  $\text{Кр.п.ц.}$  та результативності управління процесом –  $\text{Кр.у.п.ц.}$

Комплексний показник витрат розраховується за формулою:

$$\text{Кв.ц.} = \prod_{i=1}^n I_{v.}_i,$$

де  $I_{v.}_i$  – індекс витрат за  $i$ -им елементом проекту.

Комплексні показники результативності розраховуються вертикальним і горизонтальним методом залежно від повноти елементів проекту. Розрахунок комплексних показників результативності на основі горизонтального аналізу обчислюється на основі індексних показників за певним елементом проекту, комплексні показники результативності за вертикальним аналізом розраховуються за допомогою показників результативності процесів, продуктів та управління за проектом.

Інтегральний показник результативності можна розрахувати як за окремим елементом проекту, так і для проекту в цілому. Інтегральний

показник результативності проекту розраховується за формулою:

$$I_p = \text{Кр.п.ц.} * \text{Кр.пр.ц.} * \text{Кр.у.п.ц.}$$

Якщо  $I_p \geq 1$ , тоді управління проектом є результативним, якщо  $I_p < 1$ , то нерезультативним.

Показники ефективності розраховуються шляхом ділення відповідних комплексних чи інтегральних показників результативності на індекси витрат.

У цілому показник ефективності управління проектом розраховується за формулою:

$$E = I_p / \text{Кв.}$$

Якщо  $E \geq 1$ , тоді управління проектом є ефективним, якщо  $E < 1$ , то неефективним.

Розроблену методику оцінки ефективності проектного менеджменту було апробовано на прикладі інвестиційного проекту «Створення сучасного фармацевтичного виробництва та модернізація існуючого згідно зі стандартами GMP» ТОВ «ФК «Здоров'я». Використовуючи типову структуру проектних робіт [4] та результати експертного опитування, було визначено перелік проектних робіт та побудовано систему показників результативності. Результати оцінки наведено у таблицях 1, 2.

Інтегральний показник результативності ( $I_p = 0,60 * 0,53 * 0,84 = 0,27$ ) свідчить про низьку результативність менеджменту за проектом, що у сукупності з перевищенням витрат призвело до низької ефективності управління проектом.

**Таблиця 1.** Показники ефективності управління проектом за роботами

Назва роботи	Інтегральний показник результативності	Індекс витрат	Показник ефективності роботи
Улаштування цегляних стін і перегородок	1	1	1
Оброблення приміщень	1,05	1,02	1,03
Оброблення зовнішніх стін, благоустрій	0,66	1,04	0,63
Електромонтажні роботи, покриття підлоги	1,33	1	1,33
Оброблення приміщень, сантехнічні роботи	0,6	1	0,6
Остаточне оброблення приміщень, зовнішніх стін, здача об'єкта в експлуатацію	0,75	1	0,75
Купівля, монтаж і наладка обладнання для цеху ГЛЗ	1,2	1	1,2
Купівля, монтаж і наладка обладнання для водопідготовки	1,5	1	1,5
Купівля і монтаж обладнання для лабораторії	0,6	1,01	0,59
Постачання, монтаж і наладка обладнання	0,8	1	0,8
Розробка протоколу валідації	0,75	1	0,75
Валідація централізованої ділянки водопідготовки	1	1	1
Валідація нового модуля ампульного цеху	1	1,1	0,91
Валідація лабораторії відділу контролю якості	1	1	1
Показник ефективності управління проектом	0,27	1,18	0,23

**Таблиця 2.** Комплексні показники результативності системи проектного менеджменту фармацевтичного підприємства

Назва комплексного показника	Значення
Комплексний показник результативності за продуктом	0,60
Комплексний показник результативності за процесом	0,53
Комплексний показник результативності управління процесом	0,84
Комплексний показник управління витратами	1,18
Показник ефективності управління проектом	0,23

**Висновки.** Розроблені методичні підходи до оцінки ефективності проектного менеджменту дозволяють виявити помилки у ході реалізації проекту, «вузькі» місця управління, що надає змогу уникнути їх у майбутніх проектах, що у підсумку сприятиме зниженню витрат проектних

коштів та часу, а отже, й зниженню вартості лікарських засобів. Подальшого дослідження потребує обґрунтування сукупності показників результативності, їх систематизація за типовими проектними роботами в умовах фармацевтичного виробництва.

### Література

1. Коваленко С.М. Концептуальні основи систем управління якістю. Основоволожні принципи міжнародного стандарту ISO 9000:2000: навч. посіб. / С.М. Коваленко, В.О. Лебединець, С.М. Коваленко. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2003. – 96 с.
2. Костюк Г. В. Актуальні проблеми організації системи управління проектами на фармацевтичних підприємствах / Г.В. Костюк, Я. М. Деренська, О. В. Посилкіна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 43-48.
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

- Постанова 42-01-2001. – К.: МОЗ України, 2001. – 82 с.
4. Посилкіна О. В. Формування комплексної системи управління проектами у фармацевтичному виробництві в умовах впровадження належної виробничої практики: метод. рек. / О.В. Посилкіна, Г.В. Костюк, Я.М. Деренська. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 28 с.
5. Яремчук А. А. Актуальность внедрения интегрированных систем менеджмента на фармацевтических предприятиях / А. А. Яремчук, А. В. Александров // Ремедиум. – № 7. – 2007. – С. 20-24.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЕКТНОГО МЕНЕДЖМЕНТА В УСЛОВИЯХ ФАРМАЦИИ

**Я.Н. Деренская**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** рост количества и значимости инновационных и инвестиционных проектов, реализуемые фармацевтическими предприятиями, обуславливает необходимость внедрения инструментов проектного менеджмента. Для оценки успешности системы управления проектами необходимо уметь оценивать эффективность ее использования. В статье предложены методические подходы к определению показателей результативности и эффективности как отдельных элементов, так и проекта в целом.

**Ключевые слова:** проект, проектный менеджмент, эффективность.

## **THEORETICAL APPROACHES ARE TO ESTIMATION OF EFFICIENCY OF PROJECT MANAGEMENT IN THE CONDITIONS OF PHARMACY**

**Y.N. Derenskaya**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Resume:** growth of amount and meaningfulness of innovative and investments projects which will realize pharmaceutical enterprises stipulates the necessity of introduction of instruments of project management. For the estimation of progress of the control projects system it is necessary to be able to estimate efficiency of its use. In the article methodical approaches are offered to determination of indexes of effectiveness and efficiency of both separate elements and project on the whole.

**Key words:** project, project management, efficiency.

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

УДК 658.29:615.1

## ОРГАНІЗАЦІЙНО-ІНФОРМАЦІЙНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ КОНТРОЛІНГУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

© **О.В. Посилкіна, Н.М. Мусієнко**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** розкрито актуальність впровадження системи контролінгу на фармацевтичних підприємствах і необхідність розробки її організаційно-інформаційного забезпечення. Обґрунтовано організаційно-методичні заходи створення відділу контролінгу та запропоновано інформаційну підсистему контролінгу на фармацевтичних підприємствах.

**Ключові слова:** система контролінгу, фармацевтичні підприємства, організаційно-інформаційне забезпечення.

**Вступ.** Специфіка діяльності фармацевтичних підприємств (ФП) сьогодні полягає в тому, що, з одного боку, вони існують в ринковій економіці і діють повністю на принципах самофінансування. Це потребує від них необхідного рівня прибутковості діяльності для забезпечення сталого розвитку і конкурентоспроможності. З іншого боку, ФП виконують важливу соціальну функцію – виробляють такий специфічний продукт, як лікарські засоби (ЛЗ), необхідні для забезпечення здоров'я і життєдіяльності населення. Виконання цієї функції потребує контролю за цінами на ЛЗ і відповідного обмеження витрат, пов'язаних з їх виробництвом і реалізацією, для забезпечення цінової доступності. Одночасне вирішення ФП цих взаємовиключних завдань потребує використання сучасних інструментів управління, зокрема контролінгу.

Під контролінгом ми розуміємо орієнтовану на досягнення соціальних і економічних цілей ФП інтегровану систему інформаційно-аналітичної і методичної підтримки керівництва у процесі планування, обліку, контролю, аналізу та прийняття управлінських рішень за ключовими компетенціями підприємства [2]. На наш погляд, саме впровадження контролінгового механізму в практику управління вітчизняними ФП дозволить забезпечити необхідний рівень прибутковості їх діяльності не за рахунок підвищення цін на ЛЗ, а завдяки підвищенню ефективності використання всіх ресурсів і оптимізації витрат. Для ефективного впровадження і функціонування системи контролінгу на вітчизняних ФП повинно бути створено належне організаційне та інформаційне забезпечення.

Як показали проведені дослідження, сьогодні на більшості українських ФП відсутній відділ контролінгу, а окремі його функції, як правило, виконують спеціалісти бухгалтерії, планово-еконо-

мічного та фінансового відділів. З метою оцінки якості виконання основних завдань контролерів працівниками фінансово-економічних підрозділів шляхом опитування спеціалістів передових ФП виявлено, що їх здійснення практично завжди пересувається на другий план. Гальмується впровадження основних підсистем, застосування сучасних методів та інструментів контролінгу на ФП. Це, в першу чергу, обумовлено відсутністю у спеціалістів фінансово-економічних підрозділів специфічних знань, умінь та навичок у сфері контролінгу, значною їх завантаженою власними функціональними обов'язками, а також відсутністю відповідної мотивації. Крім того, проведений аналіз показав, що існуюча інформаційна система управління на більшості вітчизняних ФП має певні недоліки: дублювання інформації, наявність зайвих ланок у системі документообігу, внаслідок чого інформація може не доходити до кінцевого адресата або затримуватися у процесі її передачі; після отримання вона часто потребує уточнення тощо. Такі факти доводять актуальність розробки необхідних організаційно-інформаційних заходів, які забезпечать ефективне впровадження і функціонування системи контролінгу на ФП.

Мета роботи – обґрунтування організаційних та інформаційних аспектів впровадження і функціонування системи контролінгу на ФП.

**Методи дослідження.** Вважаємо, що для забезпечення ефективного впровадження та функціонування системи контролінгу на вітчизняних ФП доцільне створення відділу або сектору контролінгу. Основними завданнями цього відділу повинні бути:

1. Організація, координація і методичне забезпечення діяльності центрів відповідальності (ЦВ).
2. Організація, координація і методичне забезпечення процесу бюджетування.



3. Розробка та організація системи контролю і відповідальності за виконанням бюджетів ЦВ.

4. Методична розробка і впровадження системи збалансованих показників ефективності (СЗПЕ).

5. Побудова системи мотивації на підставі СЗПЕ.

6. Надання менеджерам усіх рівнів необхідної інформації для прийняття ефективних управлінських рішень, які зорієнтовані на досягнення оперативних і стратегічних цілей ФП [1, 3].

Для успішного виконання цих завдань відділ контролінгу повинен займати таке місце в організаційній структурі ФП, щоб мати можливість отримувати всю необхідну інформацію і перетворювати її у зважені, об'єктивні та обґрунтовані рекомендації для прийняття управлінських рішень вищим керівництвом. Тому відділ контролінгу повинен бути незалежним від бухгалтерії, планово-економічного та фінансового відділів і підпорядковуватися безпосередньо генеральному директору ФП.

**Результати й обговорення.** Структура відділу контролінгу на кожному ФП значною мірою обумовлюється особливостями його діяльності, розмірами, організаційно-правовою формою, рівнем диверсифікації виробництва, нормативами чисельності спеціалістів і службовців та обсягом робіт, які потрібно вирішувати. На великих вітчизняних ФП з колективною формою власності для забезпечення ефективного використання ресурсів в процесі реалізації стратегії доцільно створення окремого відділу контролінгу, який повинен працювати на постійній основі та нести адміністративну відповідальність за результати своєї роботи. До штатного розкладу відділу контролінгу ФП повинні входити такі спеціалісти:

1. Контролер-аналітик, який повинен: проводити діагностику зовнішнього середовища та внутрішньоорганізаційний аналіз для розробки оптимальної стратегії діяльності ФП; брати участь у встановленні планових значень стратегічних показників ефективності ФП, складати пояснювальну записку до них та надавати для затвердження вищому керівництву; здійснювати моніторинг реалізації стратегії; консолідувати бюджети ЦВ у загальні бюджети підприємства та підготовлювати пояснювальну записку до них; надавати на узгодження та затвердження вищому керівництву загальні бюджети підприємства; здійснювати оперативний аналіз та контроль виконання загальних бюджетів підприємства; справджувати збір, обробку і аналіз облікової інформації, яка поступає від усіх підрозділів до відділу контролінгу; складати у встановлені терміни необхідні форми внутрішньої звітності, які визначені обліковою політикою підприємства; здійснювати економічну експертизу управлінських рішень [1 - 4].

2. Контролер-куратор ЦВ, службовими обов'язками якого повинні бути: організаційна і методична допомога ЦВ у здійсненні збору та обробки інформації про витрати і доходи підприємства; контроль і координація процесу встановлення планових значень стратегічних показників ефективності на рівні ЦВ; здійснення контролю та аналізу виконання стратегічних показників ефективності ЦВ; координація процесу розробки бюджетів на рівні ЦВ; проведення аналізу і контролю за дотриманням встановлених бюджетів і норм витрат ЦВ; визначення відповідальних у разі порушення внутрішньогосподарських зобов'язань підрозділами; застосування штрафних санкцій до винуватців; визначення рівня виконання показників ефективності ЦВ та формування разом з планово-економічним відділом фонду преміювання підрозділу [1 - 4].

3. Контролер інформаційних систем, службовими обов'язками якого є: розробка форм для автоматизованого збору інформації та забезпечення належного електронного документообігу з метою оперативного контролю за витратами і формуванням доходів у системі інформаційних потоків підприємства; оптимізація документообігу на підприємстві; здійснення організаційної та консультативної роботи з метою забезпечення безперервного електронного руху інформаційних потоків з інших підрозділів до відділу контролінгу; автоматизація системи контролінгу та окремих її елементів [1 - 4].

Діяльність відділу контролінгу повинна регулюватися відповідним Положенням, яке включатиме загальні положення щодо організації відділу контролінгу, його основні завдання та функції, структуру, права і відповідальність, взаємовідносини відділу контролінгу з іншими підрозділами ФП. На невеликих за розміром ФП з причин економічної доцільності, як правило, відсутній глибокий розподіл управлінських функцій. Тому на таких підприємствах найбільш доцільно утворювати сектор контролінгу, який повинен також підпорядковуватися безпосередньо генеральному директору.

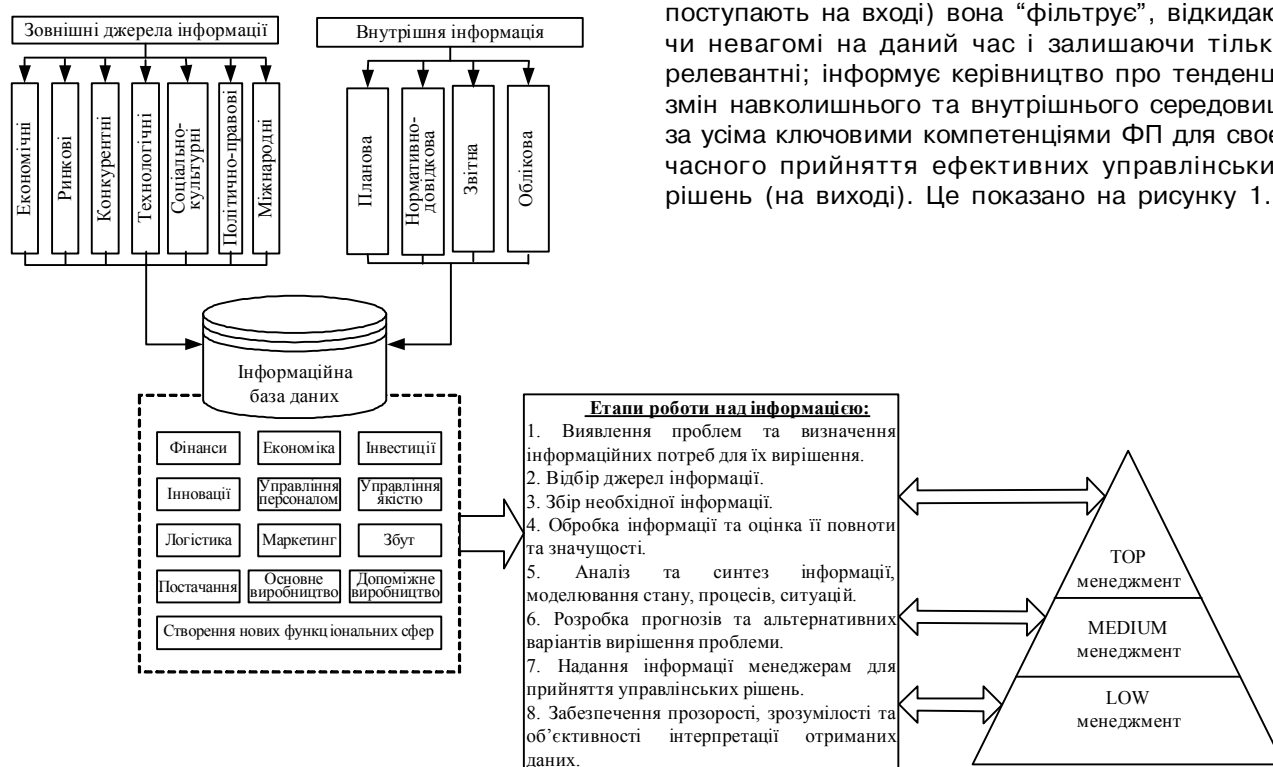
В організації діяльності відділу контролінгу важливе місце займає побудова сучасної системи інформаційного забезпечення, за допомогою якої контролери матимуть змогу одержувати і узагальнювати необхідну інформацію та виробляти рекомендації для прийняття зважених управлінських рішень. Джерелами інформації для інформаційної підсистеми контролінгу виступають зовнішні та внутрішні інформаційні потоки. Зовнішні потоки формуються під впливом міжнародних, економічних, соціально-культурних політично-правових і технологічних факторів, а також залежать від поведінки конку-

рентів та споживачів. Внутрішні потоки включають планову, нормативно-довідкову, звітну та облікову інформацію, що в сукупності складає економічну інформацію, яка послідовно і повно відбиває витратоємність і дохідність діяльності ФП. Підґрунтям для планової інформації виступають дані техніко-економічного та оперативно-виробничого планування, а також бюджетування. Облікова інформація охоплює дані бухгалтерського, фінансового, податкового, оперативно-технічного та управлінського обліку. Звітна інформація формується на підставі внутрішньої та зовнішньої фінансової та статистичної звітності підприємства. Зв'язувальною ланкою між ними виступає нормативно-довідкова інформація, зміст якої визначається специфікою технологічного процесу у фармацевтичному виробництві та номенклатурою ЛЗ, які виробляються. Зовнішні та внутрішні джерела інформації утворюють єдину інформаційну базу даних, якій повинні бути притаманні такі властивості, як: системність, цілісність, збереженість, можливість роботи з великими масивами інформації тощо.

Створена інформаційна база даних повинна забезпечувати менеджерів інформацією у режимі реального часу, а не через певний проміжок після виявлення проблеми. Вона повинна вклю-

чати інформацію за усіма ключовими компетенціями підприємства і може постійно розширюватися та доповнюватися новими даними. Це сприятиме тому, що контролери зможуть задовільнити потреби в інформації менеджерів будь-яких ЦВ. Після отримання інформації контролери повинні систематично працювати з нею, у такій послідовності: виявлення проблем та визначення інформаційних потреб для їх вирішення; обґрунтування і відбір джерел інформації; збір необхідної інформації; обробка інформації та оцінка її повноти та значущості; аналіз та синтез інформації, моделювання стану, процесів, ситуацій; розробка прогнозів та альтернативних варіантів вирішення проблеми. Відповідно до потреб інформація передається менеджерам трьох рівнів управління: вищому – TOP, середньому – MEDIUM, нижчому – LOW.

Таким чином, відділ контролінгу на ФП повинен виконувати також і роль “комунікатора”, тобто бути сполучною ланкою між інформаційною підсистемою і процесом управління. Як відомо, менеджер будь-якого рівня управління від 50 до 90 % власного часу витрачає на комунікації. Побудова запропонованої інформаційної підсистеми контролінгу вирішує цю проблему, виконуючи роль “інформаційного фільтра”: дані з зовнішніх та внутрішніх джерел інформації (які поступають на вході) вона “фільтрує”, відкидаючи невагомі на даний час і залишаючи тільки релеванті; інформує керівництво про тенденції змін навколишнього та внутрішнього середовища за усіма ключовими компетенціями ФП для своєчасного прийняття ефективних управлінських рішень (на виході). Це показано на рисунку 1.



**Рис. 1.** Система інформаційного забезпечення процесу прийняття управлінських рішень в умовах впровадження системи контролінгу на ФП.

**Висновки.** Реалізація на практиці запропонованих рекомендацій щодо створення відділу контролінгу та побудови інформаційної підсистеми контролінгу сприятиме ефективному вирішенню проблеми оперативного забезпечення релевантною інформацією менеджерів кожно-

го рівня управління ФП. У свою чергу, це дозволить своєчасно приймати зважені і обґрунтовані управлінські рішення, які будуть спрямовані на оптимізацію витратоємності, зростання прибутковості діяльності ФП та підвищення доступності вітчизняних ЛЗ.

#### Література

1. Контролінг – від теорії до реалізації на практиці: монографія / В. В. Прохорова, Л. С. Мартюшева, Н. Ю. Петрусевич, Ю. В. Прохорова. – Х. : ВД „ІНЖЕК”, 2006. – 200 с.  
2. Посилкіна О.В. Актуальність впровадження контролінгу на фармацевтичних підприємствах / О. В. Посилкіна, Н. М. Авраменко // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : матеріали VI Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28-30

верес. 2005 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2005. – С. 815-816.

3. Посилкіна О. В. Впровадження системи оперативного контролінгу на фармацевтичних підприємствах : метод. рек. / О. В. Посилкіна, Н. М. Мусієнко, О.А. Яремчук. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – 28 с.

4. Deyhle A. Controller-Praxis. Führung durch Ziele, Planung und Controlling / A. Deyhle. – München : Controller-Akademie, Gauting, 2001. – 176 s.

## ОРГАНИЗАЦИОННО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЛИНГА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

**О.В. Посылкина, Н.М. Мусиенко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** раскрыта актуальность внедрения системы контроллинга на фармацевтических предприятиях и необходимость разработки её организационно-информационного обеспечения. С этой целью обоснованы организационно-методические мероприятия по созданию отдела контроллинга и предложена информационная подсистема контроллинга на фармацевтических предприятиях.

**Ключевые слова:** система контроллинга, фармацевтические предприятия, организационно-информационное обеспечение.

## ORGANIZATIONALLY-INFORMATIVE ASPECTS OF INTRODUCTION OF THE SYSTEM OF CONTROLLING ON PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**O.V. Posylkina, N.M. Musienko**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** actuality of introduction of the system of controlling on pharmaceutical enterprises and necessity of development of its organizationally-informative providing is exposed in the article. To that end grounded organizationally-methodical measures on creation of department of controlling and the informative subsystem of controlling is offered on pharmaceutical enterprises.

**Key words:** system of controlling, pharmaceutical enterprise, organizationally and informative providing.

## ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ КЕРУВАННЯ ПРОДУКТИВНІСТЮ ПРАЦІ ПЕРСОНАЛУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

© О.В. Посилкіна, А.В. Кубасова

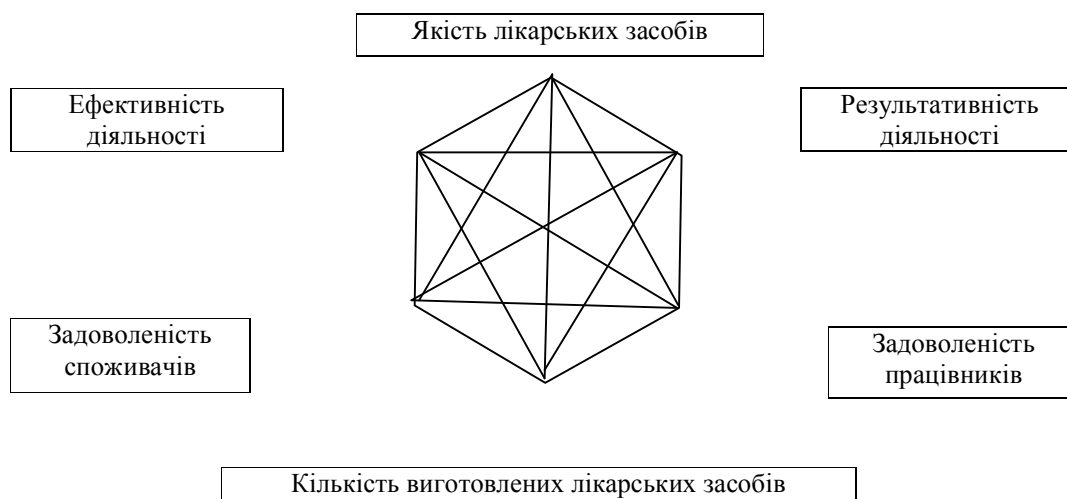
Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** забезпечення ефективного управління продуктивністю праці фармацевтичного підприємства – ряд вимог, а саме: інтегрованість з єдиною системою управління підприємством; комплексний підхід до розробки управлінських рішень; гнучке реагування управління на зміни в зовнішньому середовищі; орієнтація на високу ефективність використання ресурсів, що задіяні у виробничому процесі і збалансовані зі зростанням продуктивності праці.

**Ключові слова:** продуктивність праці, система керування.

**Вступ.** У сучасних умовах господарювання українських фармацевтичних підприємств виникає гостра потреба осмислення нових методологічних підходів до керування продуктивністю праці й виявленню резервів її росту.

Продуктивність праці – всеосяжна економічна категорія, що охоплює більшість сторін господарсько-фінансової діяльності фармацевтичних підприємств (рис. 1).



**Рис. 1.** Продуктивність праці як узагальнююча категорія підсумкової діяльності фармацевтичного підприємства.

Рівень продуктивності праці сьогодні у вітчизняній промисловості досить низький і становить приблизно 10 % від рівня аналогічного показника в США.

**Методи дослідження.** Через недостатній рівень економічного розвитку фармацевтичні підприємства сьогодні не виділяють достатніх коштів для відновлення виробничого потенціалу й професійної підготовки й перепідготовки кадрів, що, у свою чергу, гальмує ріст продуктивності праці на підприємствах, а низькі темпи росту продуктивності праці є найважливішою причиною недостатньо високих темпів розвитку фармацевтичних підприємств, які не можуть ви-

діляти необхідні інвестиції в систему розвитку персоналу й виробничого потенціалу для кардинальної зміни існуючого положення.

Фінансові труднощі багатьох вітчизняних фармвиробників не завжди дозволяють приділити достатньої уваги питанням підвищення професійної кваліфікації своїх працівників. Програми навчання працівників на багатьох фармацевтичних підприємствах орієнтовані в основному на одержання первинної кваліфікації; практично відсутні програми, пов'язані з підготовкою працівників вищої кваліфікації. Недостатня увага приділяється мотивації працівників щодо підвищення професійного рівня; практично відсутні

фахівці-організатори внутрішньофірмового навчання, що мають спеціальну підготовку.

У цей час рівень витрат фармацевтичних підприємств на організацію внутрішньофірмового навчання кадрів становить у середньому 0,7-0,5 % від розміру виплаченої заробітної плати. Разом з тим практика показує, що мінімальні витрати, необхідні для простого відтворення професійного потенціалу підприємства, повинні становити не менше 2 % від суми заробітної плати.

Суть проблеми для фармацевтичної галузі України полягає в тому, що нарощування кадрового потенціалу перебуває в тісному зв'язку з прискоренням технічного прогресу й можливістю наступного переходу галузі на траєкторію

інноваційного розвитку, що є єдиною альтернативою для збереження її конкурентоздатності в умовах насиченого й висококонкурентного фармацевтичного ринку. У цьому випадку виникає кумулятивний процес безперервного нарощування кадрового потенціалу ФП і підвищення продуктивності праці (рис. 2).

Крім того, актуальність проблеми керування продуктивністю праці на фармацевтичних підприємствах обумовлена тим, що на багатьох підприємствах має місце випереджальний ріст середньої заробітної плати порівняно з ростом продуктивності праці (табл. 2) нормальне співвідношення для фармацевтичної промисловості перебуває на рівні 0,7.

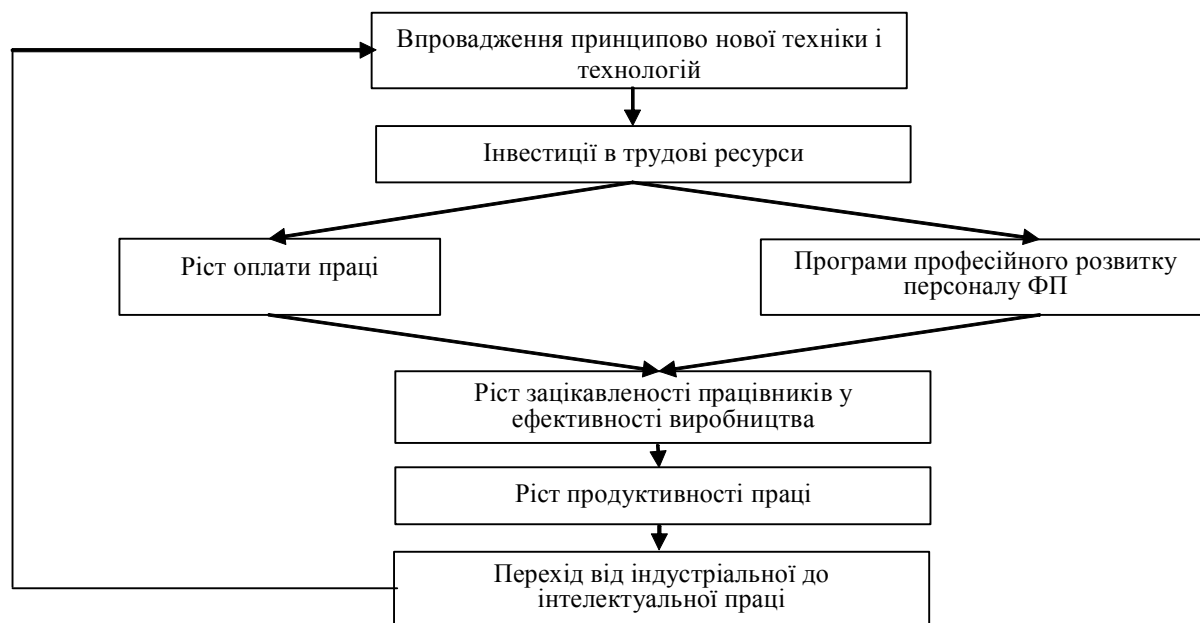


Рис. 2. Схема взаємозв'язку продуктивності й інтелектуалізації праці.

Таблиця 2. Співвідношення темпів росту продуктивності праці й заробітної плати

Завод	Співвідношення темпів росту продуктивності праці й заробітної плати			
	2002	2003	2004	2005
ЗОТ «Біолек»	1,06	1,03	1,23	0,84
ЗАТ «Лекхім-Харків»	0,64	0,54	0,75	0,78
ВАТ ХФЗ «Червона зірка»	0,86	1,46	0,55	0,78
ДП «ОЗ ГНЦЛЗ»	1	1,06	0,82	0,82
ТОВ ФК «Здоров'я»	0,96	1,07	0,91	0,63

**Результати й обговорення.** Сьогодні на підприємствах фармацевтичної галузі назріла необхідність створення організаційно-економічного механізму керування продуктивністю праці, що повинен бути направлений на скорочення витрат живої праці на одиницю продукції, що дозволить фармвиробникам нарощувати обсяги товарообігу без збільшення чисельності працівників. Даний механізм у своїй основі повинен містити

систему організаційних заходів, спрямованих на підвищення продуктивності праці, методи й моделі оцінки впливу різних факторів на її зміну.

Під системою організаційних заходів підвищення продуктивності праці ми розуміємо процес керування трудовою діяльністю, що забезпечує внутрішню впорядкованість і спрямованість взаємодії факторів і резервів підвищення продуктивності праці для досягнен-

ня цілей фармацевтичних підприємств. Ця система повинна базуватися на обліку ряду основних факторів, що впливають на продуктивність праці на фармацевтичних підприємствах і визначальних напрямків керування трудовою діяльністю. До них належать: 1) вибір фармацевтичними підприємствами стратегії, що повинна ґрунтуватися на стадіях життєвого циклу підприємства, оцінки стану його зовнішнього середовища й конкурентних переваг; 2) обґрунтування маркетингової політики підприємства, що дозволить використати більший арсенал інструментів і методів формування попиту на продукцію фармацевтичних підприємств, з метою збільшення обсягу її реалізації; 3) реструктуризація виробництва. Цей фактор дозволяє реалізувати ефективну маркетингову політику й спричиняє формування асортиментної структури товарообігу, що прямо пов'язане зі зміною продуктивності праці; 4) забезпечення фармацевтичних підприємств матеріальними ресурсами, оскільки нормальний їхній розвиток може здійснюватися тільки при постійному збільшенні товарного потоку, що забезпечується регулярними поставками необхідної сировини й матеріалів для виробництва лікарських засобів; 5) укомплектованість трудовими ресурсами, необхідної кваліфікаційної й професійної підготовки; 6) організація й нормування праці – один з важливих комплексних трудових факторів. Цей фактор забезпечує ефективну організацію виробничого процесу, розподіл і кооперацію праці, оптимальні режими роботи обладнання, впровадження сучасних прийомів і методів праці, систем обслуговування робочих місць, режимів праці й відпочинку й т.д.

Нормування в сфері керування трудовими ресурсами фармацевтичних підприємств варто розглядати як цілісний комплекс, що включає, крім розрахунку й впровадження трудових норм і нормативів, такі роботи, як: вивчення організації праці на робочих місцях і підготовку рекомендацій із впровадження раціональних форм організації праці, спеціалізації робочих місць, їхньому плануванню, оснащенню й устаткуванню; вивчення психофізіологічних аспектів трудової діяльності працівників фармацевтичних підприємств із метою створення оптимальних умов праці й підвищення його ефективності, визначення найбільш раціональних режимів праці й відпочинку і організації робочих місць,

що є необхідною умовою впровадження систем керування якістю на фармацевтичних підприємствах; планування й здійснення організаційно-технічних заходів щодо поліпшення умов праці, вдосконалюванню обслуговування робочих місць; забезпечення більш раціонального планування й використання наявних виробничих площ і службових приміщень; контроль дотримання технологічної дисципліни на робочих місцях і т.д.

Трудовими процесами на фармацевтичному підприємстві повинні бути визначені: напрямок розвитку підприємства, його мети, завдання, функції й інші особливості; технологічні процеси, склад й опис операцій, схема планування робочих місць; технологічний, функціональний і кваліфікаційний розподіл праці; форми його організації, чисельність і склад виконавців; розподіл робочого дня й графік синхронізації дій виконавців у часі й просторі; методи й моделі планування трудових показників; вимоги до виконавців на кожному рівні діяльності підприємства; система обліку, оцінки й оплати праці.

**Висновки.** З огляду на викладене вище, процес створення організаційно-економічного механізму керування продуктивністю праці на фармацевтичних підприємствах повинен базуватися на таких принципах: 1) програмно-цільовий принцип, тобто керування продуктивністю праці повинно впливати з досягнень загальної мети підприємства й розробленої на її основі програми реалізації; 2) комплексність – цей принцип передбачає узгодженість керування продуктивністю праці з іншими показниками діяльності підприємства, головне з основним результативним показником діяльності підприємства – прибутком; 3) науковість, тобто постійне вдосконалення методології аналізу й планування продуктивності праці, облік впливу негативних явищ у внутрішньому і зовнішньому середовищі діяльності підприємства; 4) принцип безперервності – передбачає об'єднання рішень поточних і перспективних завдань керування продуктивністю праці в єдиний управлінський процес й їхню узгодженість.

Таким чином, керування підвищенням продуктивності праці на фармацевтичних підприємствах – це система, що повинна включати стратегічне й оперативне планування й постійний контроль за ефективним впровадженням заходів, спрямованих на підвищення продуктивності праці.

**Література**

1. Базилевич Л.А., Соколов Д.В., Франева Л.К. Модели и методы эффективного управления предприятием в условиях рынка. – Л.: ЛЭФИ, 1991.
2. Вільховик О.Ю. Стратегічні орієнтири зростання продуктивності праці в контексті інтеграції України до ЄС // Вісн. Хмельницького нац. ун-ту. екон. науки. – 2005. – № 3. – С. 203-205.
3. Герасимова І.Ю. Удосконалювання показників виміру продуктивності праці // Економічний вісник НГУ. – 2003. – № 2. – С. 44.
4. Єременко В.О. Підвищення продуктивності: теорія, світовий досвід, шлях України. – Видавництво центру міністерства продуктивності праці та соціальної політики України. – Краматорськ: ВЦМПСПУ, 2005. – 597 с.
5. Нормування як необхідна ланка стимулювання продуктивності праці // Наук. вісник ВДУ. – 1998. – № 12. – С. 55-63.
6. Уманский А.М. Основы экономики труда и управления трудовыми ресурсами. – Луганск: ИПО Дон ГАСА, 2000.

**ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬЮ ТРУДА ПЕРСОНАЛА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ****О.В. Посылкина, А.В. Кубасова***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** обеспечение эффективного управления производительностью труда фармацевтического предприятия – ряд требований, а именно: интегрированность с единой системой управления предприятием; комплексный подход к разработке управленческих решений; гибкое реагирование управления на изменение во внешней среде; ориентация на высокую эффективность использования ресурсов, которые задействованы в производственном процессе и сбалансированы с ростом производительности труда.

**Ключевые слова:** производительность труда, система управления, фармацевтическое предприятие.

**FORMATION OF THE CONTROL SYSTEM BY LABOR PRODUCTIVITY OF THE PERSONNEL AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES****O.V. Posylkina, A.V. Kubasova***National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Resume:** providing of effective management by labor productivity of pharmaceutical enterprise is the row of requirements, namely: integrating with the control system by an enterprise; complex approach to of administrative decisions; flexible reacting of management on the change in an external environment; orientation on high efficiency of the use of resources which are involved in a production process and balanced with growth of labor productivity.

**Key words:** labor productivity, control system, pharmaceutical enterprise.

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

УДК 614.27:615.9:616.001.1

## **ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ ПРИ ВИНИКНЕННІ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ОТРУЄННЯМИ**

© Г.М. Юрченко, А.С. Немченко, С.Г. Калайчева

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** робота присвячена обґрунтуванню наукових підходів до організації фармацевтичної допомоги населенню при виникненні надзвичайних ситуацій. На підставі аналізу екологічної ситуації в Україні і з урахуванням заходів, що плануються у державному масштабі, спрямованих на підвищення безпеки проживання людей, розроблена концепція надання невідкладної фармацевтичної допомоги тим, хто постраждав у надзвичайних ситуаціях. Виділені основні складові програми, а також етапи дослідження її реалізації.

**Ключові слова:** надзвичайні ситуації, травми, концепція, медикаментозне забезпечення.

**Вступ.** Сучасний рівень техногенного ризику, що склався в останні роки в Україні, все більше обмежує простір для розвитку суспільства. Спостерігається стійка тенденція зростання кількості та масштабів надзвичайних ситуацій (НС) у всіх галузях економіки [1]. Цей процес спричиняє низка об'єктивних і суб'єктивних факторів, зокрема недосконалість системи нормативних і законодавчих документів, які регламентують функціонування потенційно небезпечних виробництв, високий рівень фізичного і морального зносу основних фондів. Аналіз обставин, які виникли внаслідок техногенних та природних аварій за останні десятиріччя, вимагає створення в Україні дієздатної системи попередження і ліквідації наслідків НС. Ефективність діяльності медичної служби при катастрофах залежить від завчасної її підготовки, підтримки, повсякденної готовності та своєчасного і повного забезпечення спеціальним і медичним майном, у т.ч. лікарськими препаратами [3].

**Методи дослідження.** Вирішення визначених завдань здійснювалось на основі системного вивчення та порівняльного аналізу вітчизняного і закордонного підходів до надання невідкладної допомоги населенню при виникненні НС.

**Результати й обговорення.** На першому етапі досліджень на основі аналізу даних фахової літератури України, Росії, Білорусії та інших країн з досліджуваної проблеми проведено аналіз організаційно-економічних, адміністративних та інших підходів зі створення єдиної системи запобігання і реагування на аварії, катастрофи з метою створення концепції надання невідкладної лікарської допомоги (НЛД) населенню з різними типами уражень при виникненні НС [1, 6, 7].

Другий етап – аналіз статистичних даних за патологіями ураження у НС, проведення прогностичної оцінки обставин на території, що досліджується, розрахунок можливих санітарних втрат з метою визначення актуального на цей час напрямку з надання НЛД населенню при виникненні НС.

Використовуючи результати проведених нами раніше досліджень, третім етапом наших досліджень буде проведення порівняльного аналізу діючого регламентованого переліку лікарських препаратів (ЛП) з препаратами, що фактично застосовуються при лікуванні отруєнь СДОР у випадку виникнення НС [2, 4].

На четвертому етапі нами буде проведений маркетинговий аналіз регламентованого переліку ЛП та тих, що фактично застосовуються при лікуванні отруєнь СДОР при виникненні НС.

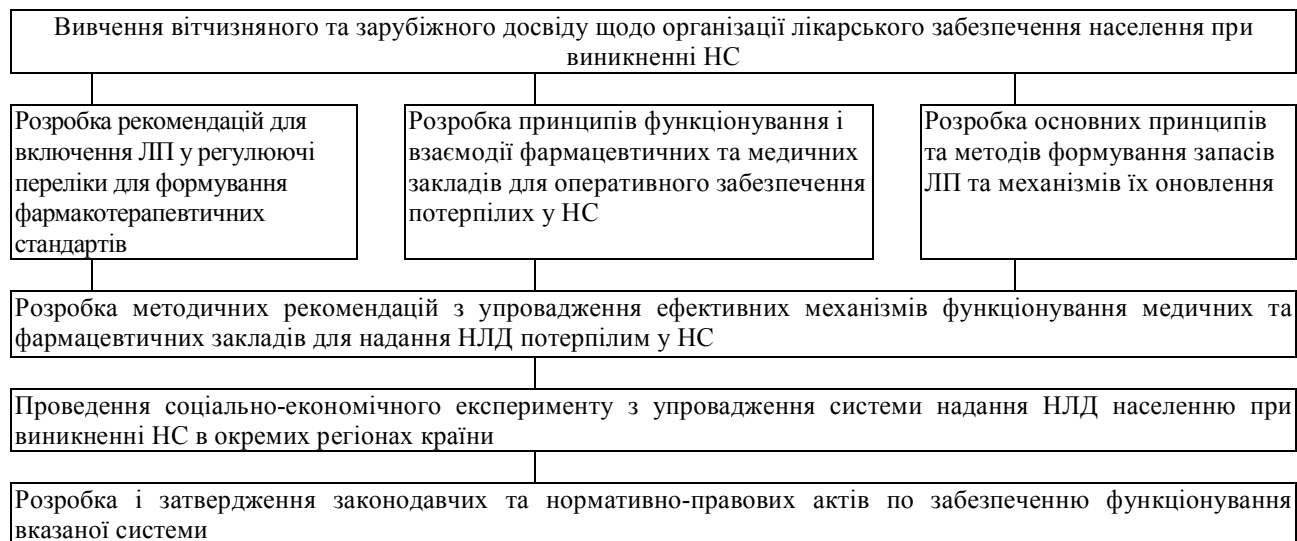
На останніх етапах досліджень нами буде проведена експертна оцінка ЛП, а також фармако-економічний аналіз схем лікувань отруєнь СДОР з метою розробки та створення формулярного переліку ЛП на випадок виникнення НС, що буде необхідний для медичних закладів та відділень Державної служби медицини катастроф (ДСМК) для надання НЛД у надзвичайних ситуаціях.

Аналіз вітчизняного та зарубіжного досвіду надання допомоги потерпілим в аваріях та катастрофах дозволив нам визначити наукові підходи до організації системи НЛД в країні як складової частини системи охорони здоров'я [5]. Проведений аналіз Національної концепції захисту населення і територій у разі загрози та виникнення надзвичайних ситуацій (наказ Президента України від 26 березня 1999 р. № 284/99) дозволив нам з'ясувати, що у ній відсутній диференційний підхід до організації надання НЛД населенню відповідно до типу уражень, а



також механізм формування, раціонального використання ресурсів та їх контроль. На основі розроблених наукових підходів до організації ефективної медичної та фармацевтичної допо-

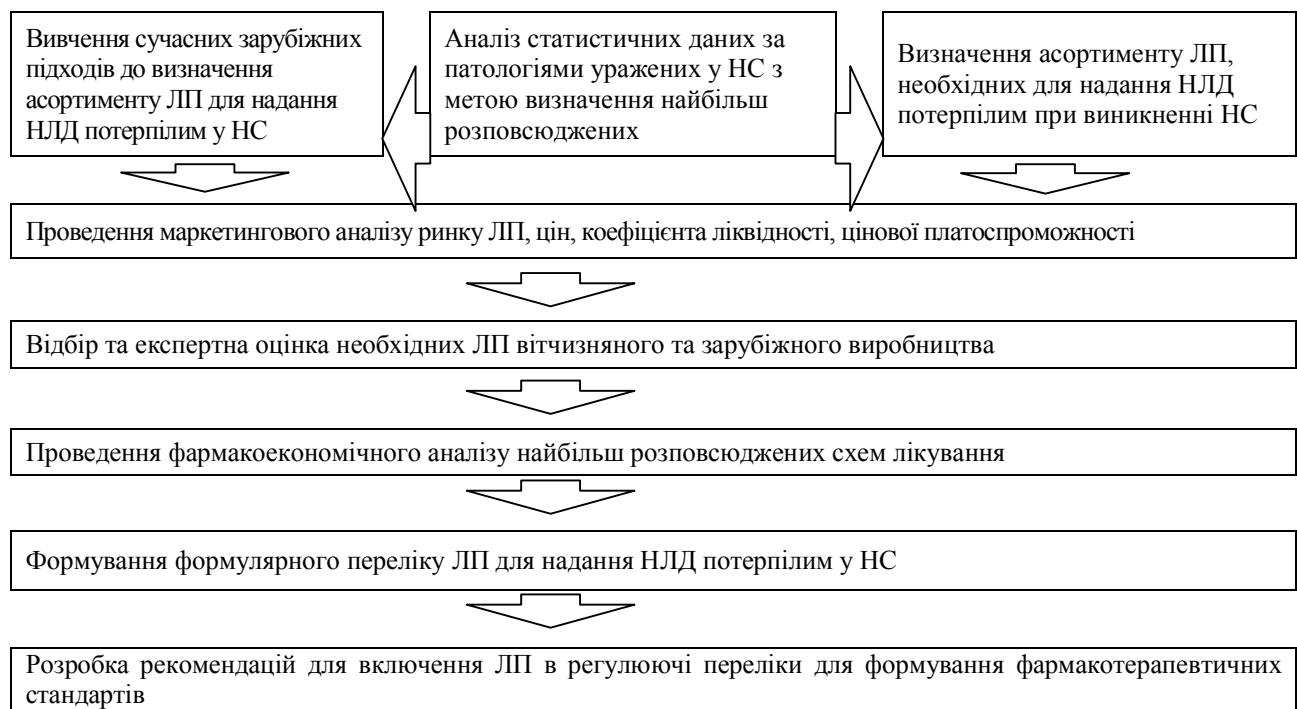
моги потерпілим у НС нами розроблена програма, що відповідає сучасним вимогам та міжнародним нормам. В запропонованій програмі виділені три складові частини (рис.1).



**Рис. 1.** Програма з надання НЛД населенню при виникненні НС.

У першій частині при розробці рекомендацій для включення ЛП в регулюючі переліки для формування фармакотерапевтичних стандартів вивчався зарубіжний підхід до визначення асортименту ЛП, проводився аналіз статистичних даних за патологіями уражених у НС, визначався асортимент препаратів, що необхідні для надання НЛД

потерпілим, та проводився їх порівняльний аналіз з регламентованими переліками ЛП. Потім проводився маркетинговий аналіз, експертна оцінка та фармакоеконічний аналіз найбільш розповсюджених схем лікування з метою формування формулярного переліку ЛП для надання НЛД потерпілим у надзвичайних ситуаціях (рис.2).



**Рис. 2.** Розробка рекомендацій для включення ЛП у регулюючі переліки для формування фармакотерапевтичних стандартів.

Друга частина присвячена аналізу ефективності системи функціонування та фінансування фармацевтичних і медичних закладів, які будуть розміщені в різних адміністративно-територіальних районах країни і матимуть необхідні для даного регіону запаси ЛП для оперативного забезпечення потерпілих у НС. Реалізація другої частини концепції здійснюється на основі:

- аналізу техніко-економічних показників небезпечних об'єктів на території, що досліджується;
- відбору фармацевтичних та медичних закладів на регіональних та державному рівнях для включення до системи надання НЛД населенню при виникненні НС;
- визначення територіальних центрів дислокації запасів ЛП та закріплення їх за регіонами.

У третій частині програми визначаються основні принципи та методи формування запасів

необхідних ЛП та механізмів їх оновлення відповідно до термінів дії та можливостей використання у закладах охорони здоров'я.

**Висновки.** 1. Проведений аналіз обставин, які виникли внаслідок техногенних та природних аварій за останні десятиріччя, вимагає створення в Україні дієздатної системи попередження і ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій. Ефективність діяльності медичної служби в катастрофах залежить від її завчасної підготовки, підтримки, повсякденної готовності та своєчасного і повного забезпечення спеціальним і медичним майном, у т.ч. лікарськими препаратами.

2. Розроблена програма з надання НЛД населенню при виникненні НС. У запропонованій програмі виділені три складові частини, реалізація яких дозволяє отримувати фармацевтичне забезпечення населення в НС.

### **Література**

1. Агаркова Н.В., Качинский А.Б., Степаненко А.В. Региональный вимір екологічної безпеки України з урахуванням загроз виникнення техногенних і природних катастроф. – К., 1996. – 73 с.
2. Дмитрієвський Д.І. Аналіз стану лікарського забезпечення постраждалих у надзвичайних ситуаціях при отруєнні сильнодіючими отруйними речовинами / Д.І. Дмитрієвський, Г.М. Юрченко, Н.А. Шрам // Фармацевтичний журнал. – 2000. – № 4. – С. 37-39.
3. Медицина катастроф: учеб. пособие / В.И. Гридасов, В.Н. Ковалев, Н.В. Катрич, В.А. Белуха, Д.А. Борщов, В.М. Ведмеденко, Р.С. Мартыросян, В.М. Игнатенко, Г.Н. Юрченко – Х.: Изд-во НФАУ, 2000. – 140 с.
4. Дмитриевский Д.И. Формирование перечня лекарственных средств для оказания неотложной медицинской помощи при отравлении сильнодействующими ядовитыми веществами / Д.И. Дмитриевский, Н.А. Шрам, Г.Н. Юрченко // Матеріали V Нац. з'їзду фар-

мацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті». – Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – С. 77-78.

5. Юрченко Г.М. До питання удосконалення лікарського забезпечення лікарського забезпечення постраждалих у надзвичайних ситуаціях / Г.М. Юрченко, Д.І. Дмитрієвський // Мат. науково-практ. конф. з міжнародною участю «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоеконіміка лікарських засобів та біологічно активних добавок». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 503-505.

6. Shivastava P. Bhopal: Anatomy of a crisis. N.Y., 1987. – P. 7-8.

7. Toukuhata G.K. Three Mile Island nuclear accident and its effect on the surrounding population. // Management of Radioactive Materials and Wastes: Issues and Progress / Ed. S.K. Maumbar, E. Willard Miller. – Peisibl., 1995. – P. 87-92.

## **ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОТРАВЛЕНИЯМИ**

**Г.Н. Юрченко, А.С. Немченко, С.Г. Калайчева**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** работа посвящена обоснованию научных подходов к организации фармацевтической помощи населению при возникновении чрезвычайных ситуаций. На основе анализа экологической ситуации в Украине и с учетом планируемых в государственном масштабе мероприятий по повышению безопасности проживания ее населения была разработана программа оказания неотложной фармацевтической помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях. Выделены основные составляющие программы, а также этапы исследования ее реализации.

**Ключевые слова:** чрезвычайные ситуации, травмы, концепция, медикаментозное обеспечение.

**PROBLEM TO ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL AID TO THE POPULATION IN THE CASES OF EMERGENCY BEGINNING CONNECTED WITH POISONING**

**G.N. Yurchenko, A.S. Nemchenko, S.G. Kalaycheva**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the work is devoted to the ground of scientific approaches to organization of pharmaceutical aid to the population in the cases of emergency beginning. The conception of providing medicinal first aid to victims in case of emergency has been developed on the basis of the analysis of the ecological situation in the Ukraine and of different measures planned in the state. The basic components of the programs and the stages of the research with the aim of its realization have been defined.

**Key words:** cases of emergency, traumas, conception, medicine provision.

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

УДК 615.07:54.062:543.422.7

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ФОТОКОЛОРИМЕТРІЇ В АНАЛІЗІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

© О.А. Євтіфєєва, В.А. Георгіянц

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** наведено результати вивчення валідаційних характеристик кількох фотометричних методик аналізу кількісного визначення лікарських засобів аптечного виготовлення дозволяють зробити висновок, що фотоколориметричне обладнання дозволяє в умовах аптеки чи лабораторії з контролю якості лікарських засобів отримувати коректні результати. За умови, що значення попередньо вивченої сумарної спектральної невизначеності обладнання, яке використовують, не перевищує вимоги специфікації для даного обладнання.

**Ключові слова:** фармацевтичний аналіз, екстемпоральні лікарські форми, метод фотоколориметрії.

**Вступ.** При проведенні внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів аптечного виготовлення дуже часто використовують методи фотометрії. Фотометричні методи аналізу основані на вибіркового поглинанні електромагнітного випромінювання аналізованою речовиною і служать для дослідження будови, ідентифікації і кількісного аналізу світопоглинальних сполук. Залежно від використовуваної апаратури у фотометричному аналізі розрізня-

ють спектрофотометричні методи – аналіз із поглинання речовинами монохроматичного випромінювання, та фотоколориметричні методи – аналіз із поглинання речовинами немонохроматичного випромінювання. Часто аналітики розглядають метод фотоколориметрії як окремий випадок спектрофотометрії. Проте, з точки зору валідації, існує ряд відмінностей, які виділяють фотоколориметрію як окремий метод (табл.1).

**Таблиця 1.** Відмінні характеристики методів фотометрії

Спектрофотометричний метод:	Фотоколориметричний метод:
базується на поглинанні монохроматичного випромінювання	базується на поглинанні немонохроматичного випромінювання
обов'язкове підпорядкування аналізованих розчинів закону Бугера-Ламберта-Бера	об'єднаний закон Бугера-Ламберта-Бера застосовують з більшим або меншим наближенням залежно від ступеня незмінності величини оптичної густини (А) в зазначеному інтервалі довжин хвиль. Важливо, щоб у широкому інтервалі довжин хвиль дотримувався закон Бера
діапазон застосування від 200 до 800 нм	діапазон застосування від 315 нм до 980 нм
відлік за шкалою оптичної густини проводять з точністю до 0,001 одиниць А	відлік за шкалою оптичної густини проводять з точністю до 0,01 одиниць А
сумарна похибка визначення складає до 2 %	сумарна похибка визначення складає до 3 %
ДФУ регламентує загальні метрологічні характеристики для обладнання, яке використовують	обладнання нормується тільки виробником в технічній документації (специфікації) на конкретний прилад

Валідація аналітичної методики – це експериментальний доказ того, що методика придатна для роз'язання визначених завдань [6]. Тобто, у процесі валідації необхідно довести, що методика дозволяє контролювати якість даного лікарського засобу в умовах будь-якої іншої аптеки чи лабораторії з контролю якості лікарських засобів на будь-якому іншому обладнанні, за умови, що воно відповідає вимогам Фармакопеї та/або додатковим вимогам.

*Фармакопейна модель застосування фотометричних методів в аналізі.* Загальна стаття ДФУ 2.2.25 "Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях" містить загальні принципи проведення валідації аналітичних методик цього типу та рекомендує для вимірювання на даному діапазоні спектра використовувати як обладнання спектрофотометри, які повинні відповідати метрологічним характеристикам, наведеним у статті [6].

Тобто, проведення валідації методики, по-перше, вимагає проведення визначення кваліфікації приладів, мірного посуду та іншого лабораторного обладнання. Теоретичного визначення відповідності характеристик приладу, які зазначені виробником у технічній документації (специфікації) недостатньо. Необхідно впевнитись, що обладнання є прийнятним для його прогнозованого використання [9].

Метрологічні характеристики приладів наведені у статті ДФУ 2.2.25 – це так звана “зовнішня

стандартизація” лабораторного спектрофотометричного обладнання. Метрологічними характеристиками обладнання називають його технічні характеристики, які впливають на результат та невизначеність виміру. Для кожного обладнання комплекс цих характеристик обирають та нормують таким чином, щоб за їх допомогою можна було оцінити невизначеність виміру. В таблиці 2 для порівняння наведено метрологічні характеристики для спектрофотометрів, які регламентує ДФУ та які наводить технічна документація для

**Таблиця 2.** Метрологічні характеристики фотометричного обладнання

Метрологічні характеристики фотометричного обладнання				
Характеристика	Вимоги ДФУ до спектрофотометрів	Фотометр КФК-3	Фотометр КФК-2	Фотометр КФК-2-УХЛА 4.2
Спектральний діапазон	200-800 нм	315-980 нм	315-980 нм	315-980 нм
Правильність шкали довжин хвиль	±1 нм для ультрафіолетового і ±3 нм для видимого діапазону	-	-	-
Правильність шкали оптичної густини $A_{E,r}$	1,3 % (235нм), 1,2 % (257нм), 3,4 % (313нм), 1,6 % (350нм)	-	-	-
Граничний рівень розсіяного світла	$A_{200\text{нм}}(\text{кювети}) > 2$	-	-	-
Роздільна здатність	Відношення $A_{269}/A_{266}$ регламентується АНД	-	-	-
Кювети	Варіації у товщині шару не більше ±0,0005 см	-	-	-
Метрологічні характеристики, які наведено в специфікаціях обладнання				
Збіжність оптичної густини $S_{A,r}$	≤0,1-0,2 %	≤ 0,15 %	≤ 0,3 %	≤ 0,3 %
Кюветна відтворюваність $S_{\text{cell},r}$	≤ 0,1% (не наводиться у специфікаціях)	-	-	-
Суммарна спектральна невизначеність $S_{\text{sp},r} = \sqrt{S_{A,r}^2 + S_{\text{cell},r}^2}$	≤ 0,25 %	±0,5 %	±1,0 %	±1,0 %

фотометричного обладнання. Як бачимо, параметри “зовнішньої стандартизації” більш детально оцінюють вплив різних параметрів обладнання на якість отриманих результатів.

На практиці недодержання рекомендацій ДФУ дозволяє засумніватися в результатах аналізу, тобто дає підстави визнати висновки з якості лікарського засобу, які ґрунтуються на результатах проведеного аналізу на обладнанні, які не відповідають цим вимогам, недійсними.

Сьогодні в ДФУ не наводять рекомендації з валідації аналітичних методик фотоколориметричним методом, відсутні загальні метрологічні характеристики для фотоколориметрів так званої “зовнішньої стандартизації”. Загальна стаття “Фотоколориметрія” (ДФ СРСР XI видання) [4] наводить лише загальні принципи використання фотоколориметричного методу, однак не

містить вимоги до обладнання цього типу. Фотоколориметри відносять до обладнання зі спрощеним способом монохроматизації за допомогою світлофільтрів.

До того ж, фотоколориметричне визначення, на відміну від спектрофотометричного, включає ще один етап: проведення хімічних реакцій для отримання сполуки, зручної для фотометрування. При виборі фотометричної реакції оцінюють такі властивості, як специфічність і чутливість. Крім того, вони повинні відповідати ще двом вимогам: хорошій відтворюваності забарвлення та її стійкості в часі. Тому при проведенні валідації фотоколориметричних методик кількісного визначення необхідно додатково визначити:

- значення рН модельного розчину, при якому спостерігається максимальне та стабільне значення оптичної густини при  $C = \text{const}$ ;

– оптимальну кількість реагента, яку потрібно для повного зв'язування випробуваного іону в забарвлене сполучення;

– залежність світлопоглинання від часу.

Отже, похибка визначення фотоколориметричного методу (згідно з ГФ XI видання до 3 %) вища, ніж похибка спектрофотометрії (згідно з ДФУ до 2 %).

Проте метод фотоколориметрії є дуже перспективним для кількісного визначення лікарських засобів в умовах аптеки, але потребує стандартизації.

Використання методу фотоколориметрії суттєво обмежує відсутність “зовнішньої стандартизації” на обладнання цього типу.

Для підтвердження того, що методика може бути відтворена в будь-якій іншій аптеці чи лабораторії з контролю якості лікарських засобів, недостатньо результатів валідації в одній лабораторії, тому що рівень обладнання в різних аптеках може значно (чимало) варіювати. Повна невизначеність результату аналізу для кількісних випробувань є інтегральною характеристикою якості. Невизначеність – це довірчий інтервал, у межах якого з заданою ймовірністю знаходиться справжнє значення. Без оцінки невизначеності результату аналізу неможливо оцінити наскільки коректні отримані результати, тобто без оцінки невизначеності лабораторія не може гарантувати необхідну високу ймовірність того, що при аналізі в іншій лабораторії якості лікарського засобу буде зроблено такий самий висновок. Необхідний прогноз повної невизначеності методики згідно з вимогами, наведеними в ДФУ [6].

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимальну припустиму невизначеність результатів аналізу  $\max \Delta_{As}$ . Її визначають за формулою:

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)}$$
, де  $\Delta_{As}$  – невизначеність пробопідготовки (зважування, узяття аліквот та ін.), яку розраховують із вимог до гранично припустимих похибок для мірного посуду та ваг;  $\Delta_{FAO}$  – прогнозована невизначеність кінцевої аналітичної операції, яка залежить від точності аналітичного методу.

Невизначеність кінцевої аналітичної операції  $\Delta_{FAO}$  залежно від аналітичного методу, який застосовують, розраховують по-різному. Наприклад, у випадку спектрофотометричного аналізу при визначенні  $\Delta_{FAO}$  використовують величину ( $RSD_A=0,52\%$ ) відносного стандартного відхилення оптичної густини з виниманням кювети, яка була отримана при численному міжлабораторному експерименті [1]. Ця величина характеризує ту реальну точність, яка сьогодні може

бути досягнута у вітчизняних лабораторіях.

У випадку фотоколориметрії таке міжлабораторне (міжаптечне) тестування не проводилось. Чи достатньо для розрахунку прогнозованої невизначеності кінцевої аналітичної операції  $\Delta_{FAO}$  експериментально отриманих даних (відносного стандартного відхилення оптичної густини з виниманням кювети) сумарної фотоколориметричної похибки приладу, на якому буде проводитись дослідження?

Враховуючі усі вищезазначені аргументи, доцільним вважали проведення валідації кількох фотометричних методик аналізу кількісного визначення лікарських засобів аптечного виготовлення в умовах аптеки.

**Методи дослідження.** Фотометричне кількісне визначення лікарських форм аптечного виготовлення проводили методом стандарту за адаптованою стандартизованою схемою валідації [3,7,8,10]. При проведенні досліджень використовували субстанції, які відповідали вимогам Британської Фармакопеї [2], Фармакопеї США XXIV [11] та ДФУ [6].

Аналітичне обладнання: спектрофотометр 46 “Ломо”, фотометр фотоелектричний КФК-3, КФК-2, КФК-2-УХЛА 4.2; ваги AB 204 S/A METTLER TOLEDO, рН-метр PB-11, фірми “Sartorius AG” (Німеччина). Для роботи використовувався мірний посуд класу А (першого класу), який відповідає вимогам ДФУ, піпетки відповідають ДОСТ 29227-91.

**Модельний розчин для визначення** сумарної фотоколориметричної похибки готували за такою схемою: точну наважку 0,05 г поміщали у мірну колбу місткістю 250 мл і суспендували у 15 мл води Р. Коли субстанція цілком була замочена, додавали 170 мл води Р та перемішували до повного розчинення при нагріванні, доводячи до кипіння. Потім після повного охолодження до  $(20 \pm 2)$  °С доводили об'єм розчину водою Р до 250,0 мл. Далі за методикою готували розведення 5,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл і доводили об'єм розчину водою Р до 50,0 мл.

Відразу після виготовлення вимірювали оптичну густину модельного розчину при довжині хвилі 440 нм за 30 вимірюваннями з вийманням кювети для кожного приладу відносно розчинника – вода Р. Вимірювання оптичної густини проводили з вийманням кювети. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за схемою, зазначеною в ДФУ [6, 5].

**Результати й обговорення.** Методом спектрофотометрії було визначено безбарвні лікарські речовини: розчин прокаїну гідрохлориду 0,5 % [3] та розчин хлорамфеніколу 0,02 %; визначення забарвленого розчину рибофлавіну прово-

дили як на спектрофотометричному приладі СФ-46 [10], так і за допомогою фотоколориметра КФК-3 [7]; кількісне визначення розчину фурациліну 0,02 % проводили на фотоколориметрах різного класу (КФК-3, КФК-2, КФК-2-УХЛА 4.2.) з попереднім додаванням розчину натрію гідроксиду для посилення забарвлення [8].

Дослідження валідаційних характеристик: лінійності, правильності, точності на рівні збіжності та відтворюваності, а також робастності проводили згідно з ДФУ за адаптованою до аптечних умов стандартизованою схемою [7].

Перед проведенням фотоколориметричного визначення вивчено реальну сумарну фотометричну похибку приладів: КФК-3, КФК-2, КФК-2-УХЛА 4.2.

У випадку спектрофотометричного аналізу [5,7]  $\Delta_{FAO}$  розраховували, враховуючи з наявності

2 розчинів (випробуваного та розчину порівняння), а також рекомендації не менш 3-х паралельних вимірюваннях оптичної густини з вийманням кювети для кожного розчину, за формулою

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{2} \cdot \frac{RSD_A \cdot 1,65}{\sqrt{3}}, \text{ де } 1,65 \text{ коефіцієнт Гауса}$$

для однієї ймовірності 95 % [5].

Тобто, визначити  $\Delta_{FAO}$  неможливо без вивчення сумарної фотоколориметричної похибки. Визначення RSDA проводили, розраховуючи відносно стандартне відхилення оптичної густини А модельного розчину зазначеної концентрації при довжині хвилі 440 нм за 30 вимірюваннями з вийманням кювети для кожного приладу [6]. Статистична обробка отриманих результатів наведена в таблиці 3. У випадку

**Таблиця 3.** Результати статистичної обробки експериментальних даних, отриманих при валідації фотометричних методик кількісного визначення лікарських форм аптечного виготовлення

Метрологічні характеристики фотометричного обладнання				
Характеристика	Вимоги ДФУ до спектрофотометрів	Фотометр КФК-3	Фотометр КФК-2	Фотометр КФК-2-УХЛА 4.2
Спектральний діапазон	200-800 нм	315-980 нм	315-980 нм	315-980 нм
Правильність шкали довжин хвиль	±1 нм для ультрафіолетового і ±3 нм для видимого діапазону	-	-	-
Правильність шкали оптичної густини А ( $\Delta_{E,r}$ )	1,3 % (235нм), 1,2 % (257нм), 3,4 % (313нм), 1,6 % (350нм)	-	-	-
Граничний рівень розсіяного світла	$A_{200\text{нм}}(\text{кювети}) > 2$	-	-	-
Роздільна здатність	Відношення $A_{269}/A_{266}$ регламентується АНД	-	-	-
Кювети	Варіації у товщині шару не більше ±0,0005 см	-	-	-
Метрологічні характеристики, які наведено в специфікаціях обладнання				
Збіжність оптичної густини $S_{A,r}$	≤0,1-0,2 %	≤ 0,15 %	≤ 0,3 %	≤ 0,3 %
Кюветна відтворюваність $S_{\text{cell},r}$	≤ 0,1% (не наводиться у специфікаціях)	-	-	-
Суммарна спектральна невизначеність $S_{\text{sp},r} = \sqrt{S_{A,r}^2 + S_{\text{cell},r}^2}$	≤ 0,25 %	±0,5 %	±1,0 %	±1,0 %

визначення розчину фурациліну 0,02 % величина відносного стандартного відхилення оптичної густини для приладів різного класу складає  $RSD_{A(\text{КФК-3})} = 0,20$ ,  $RSD_{A(\text{КФК-2})} = 0,45$ ,  $RSD_{A(\text{КФК-2-УХЛА4.2})} = 1,03$ .

Відповідно, прогнозована невизначеність кінцевої аналітичної операції – для КФК-3 скла-

дає  $\Delta_{FAO} = 0,27$ , для КФК-2 -  $\Delta_{FAO} = 0,61$ , для КФК-2-УХЛ 4.2. -  $\Delta_{FAO} = 0,39$  – прогнозовано повна невизначеність результатів аналізу -  $\Delta_{FAO} = 0,76$ ,

$\Delta_{As} = \sqrt{1,39^2 + 0,76^2} = 1,58 < 4,8\% = \max \Delta_{As}$ , тобто методика може бути коректно відтворена в умовах лабораторій та аптек на цьому типу обладнання (табл. 4).

**Таблиця 4.** Статистична обробка результатів визначення сумарної фотометричної погрішності приладів різного класу

Номер за/п	КФК-3	КФК-2	КФК-2-УХЛ 42
1	0,288	0,285	0,329
2	0,289	0,286	0,334
3	0,285	0,287	0,335
4	0,290	0,287	0,343
5	0,289	0,288	0,328
6	0,289	0,288	0,331
7	0,289	0,288	0,332
8	0,288	0,289	0,334
9	0,288	0,289	0,339
10	0,288	0,289	0,333
11	0,289	0,289	0,331
12	0,288	0,285	0,332
13	0,287	0,287	0,332
14	0,288	0,287	0,322
15	0,289	0,288	0,330
16	0,289	0,288	0,329
17	0,290	0,288	0,331
18	0,288	0,289	0,331
19	0,289	0,289	0,332
20	0,288	0,289	0,332
21	0,287	0,288	0,331
22	0,288	0,287	0,331
23	0,288	0,287	0,331
24	0,289	0,287	0,332
25	0,289	0,288	0,333
26	0,288	0,287	0,333
27	0,289	0,286	0,331
28	0,290	0,287	0,331
29	0,290	0,285	0,333
30	0,289	0,285	0,333
середнє А	0,2885	0,2874	0,3320
стандартне відхилення $S_A$ %	0,058	0,13	0,34
$RSD_{sp,r}$ %	0,20	0,45	1,03
$\Delta_{FAO}$	0,27	0,61	1,39

**Висновки.** Проведено визначення сумарної фотометричної похибки фотоколориметрів різного класу: КФК-3, КФК-2, КФК-2-УХЛ 4.2. За допомогою отриманих експериментальних даних обчислено невизначеність вимірів означених приладів та розраховано повну невизначеність аналізу за фотометричними методиками.

Результати дослідження дозволяють зробити

висновок, що фотоколориметричне обладнання дозволяє в умовах аптеки чи лабораторії з контролю якості лікарських засобів отримувати коректні результати. За умови, що значення попереднього вивченої сумарної спектральної невизначеності обладнання, яке використовується, не перевищує вимоги специфікації для даного обладнання.



**Література**

1. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А.И. Гризодуб, Н.Н. Зволинская, Н.Н. Архипова, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко, Т.Н. Доценко // Фармаком. – 2004. – № 2. – С. 20-34.
2. British Pharmacopoeia, (2001), Vol. 11, Appendix III, A 141-A144.
3. Георгиянц В.А., Евтифеева О.А., Савченко Л.П. Применение метода спектрофотометрии для количественного определения прокаина гидрохлорида в лекарственных формах аптечного изготовления // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 129-133.
4. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа/МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с., ил.
5. Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 35-44.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 556 с., Доповнення 1. – Харків: PIPEГ. – 2004. – 520с., Доповнення 2. – Харків: PIPEГ. – 2008. – 608 с.
7. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстенпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества // Фармаком. – 2007. – № 1. – С. 69-81.
8. Критичний аналіз методик фотометричного визначення нітрофуралу в водних розчинах / О.А. Євтифеева, В.А. Георгіянц, К.І. Проскуріна, С.М. Губарь // Український вісник психоневрології. – 2006. – Вип. 2 (47). – С. 77-83.
9. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И. Метрологический контроль качества результатов измерений // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 16-25.
10. Наукове обґрунтування використання спектрофотометричного методу кількісного визначення розчину рибофлавіну аптечного виготовлення / О.А. Євтифеева, В.А. Георгіянц, О.А. Здорик, Л.В. Бондарева // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 12-18.
11. The United States Pharmacopoeia, XXIV ed. – United States Pharmacopoeia Convention, Inc, 2000. – P. 2149.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ФОТОКОЛОРИМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ****О.А. Евтифеева, В.А. Георгиянц***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** приводятся результаты изучения валидационных характеристик нескольких фотометрических методик количественного анализа лекарственных средств аптечного приготовления, которые позволяют сделать вывод, что фотоколориметрическое оборудование позволяет в условиях аптеки или лаборатории по контролю качества лекарственных средств получать корректные результаты. При условии, что значение предварительно изученной суммарной спектральной неопределенности используемого оборудования не превышает требования спецификации для данного прибора.

**Ключевые слова:** фармацевтический анализ, экстенпоральные лекарственные формы, метод фотоколориметрии.

**THE PRACTICE OF THE PHOTOCOLORIMETRIC METHOD IN ANALYSIS OF THE MEDICATIONS OF THE PHARMACY'S MANUFACTURING: PROBLEMS AND PROSPECTS****O. Evtifeyeva, V. Georgiyants***National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** Results of studying of the parameters of the validation of some photometric methods of quantitative determination of medications by pharmacy's manufacturing were presented. It has allowed to come to conclusion about suitability of the given correct results of photocolorimetric equipments in the condition of pharmacy and laboratory of the quality control of medications. In the context of the meaning previous studying, the total spectral uncertainty of the equipment doesn't exceed requirements of their specification.

**Key words:** pharmaceutical analysis, extemporal prescriptions, photometric methods.

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЛУКОНАЗОЛУ У КАПСУЛАХ

© Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, І.М. Кейтлін\*

Запорізький державний медичний університет

\*Запорізька обласна державна інспекція з контролю якості лікарських засобів

**Резюме:** запропоновано новий спектрофотометричний метод кількісного визначення флуконазолу у капсулах, який полягає у вимірюванні абсорбції забарвленого продукту реакції з бромтимоловим синім при 422 нм. Лінійність методики підтверджується у діапазоні концентрацій флуконазолу 2,4 - 4,0 мг/100мл, коефіцієнт кореляції становить 0,9999. Відкривальний мінімум складає 2,76 мкг/мл. Для даної методики було визначено деякі валідаційні характеристики, а саме, специфічність, лінійність, збіжність і правильність. Встановлено, що методика є валідною за цими показниками, а також характеризується високою чутливістю, економічністю та простотою виконання.

**Ключові слова:** спектрофотометрія, флуконазол, бромтимоловий синій, кількісне визначення.

**Вступ.** Застосування нових протигрибкових препаратів у медичній практиці в останні роки дозволило суттєво підвищити ефективність лікування та профілактики широко розповсюджених грибкових захворювань та післяопераційних ускладнень. Одним з таких препаратів є флуконазол – протигрибковий засіб класу триазольних сполук, який широко застосовується навіть у немовлят та людей похилого віку завдяки його високій ефективності і значно меншій токсичності порівняно з іншими препаратами цієї фармакотерапевтичної групи [5]. Тому забезпечення контролю якості лікарських форм, що містять флуконазол, є актуальною проблемою сучасного фармацевтичного аналізу. Вирішити це питання можливо шляхом розробки нових доступних та високочутливих методик кількісного визначення даної лікарської речовини.

**Методи дослідження.** Незважаючи на широке застосування флуконазолу та велику кількість його лікарських форм, в літературі описано досить небагато способів його кількісного визначення. Найбільш використовуваним в цьому плані є метод високоефективної рідинної хроматографії, за допомогою якого визначають флуконазол у фармацевтичних препаратах [2] та біологічних рідинах [1, 4, 7]. Відоме також поєднане використання рідинної хроматографії з мас-спектрометрією [6]. Потрібно зазначити, що зазвичай лабораторії з контролю якості не оснащені обладнанням для виконання вищевказаних методів через його високу вартість. Для аналізу лікарських форм флуконазолу також застосовують більш доступний спектрофотометричний метод визначення в ультрафіолетовій ділянці спектра, але в цьому випадку значно знижується селективність аналізу [3]. Спектрофотометричні методики кількісного визначення

у видимій ділянці спектра для флуконазолу в літературі не описані.

Метою даного дослідження була розробка високочутливої, зручної, економічної спектрофотометричної методики кількісного визначення флуконазолу на основі реакції з бромтимоловим синім (БТС).

*Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання*

Об'єктом дослідження був лікарський засіб «Флюкорик» капсули 50 мг для внутрішнього застосування (Ranbaxy (Індія), серія 1890744).

У роботі було використано реактиви і розчини: ФСЗ флуконазолу (серія 10801), бромтимоловий синій (кваліфікації чда), хлороформ (кваліфікації фарм.).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

*Загальна методика кількісного визначення флуконазолу*

Аліквотну частину (0,240 – 0,400 мг) розчину флуконазолу вміщують у мірну колбу ємністю 10,00 мл, додають 2,00 мл 4,0 % розчину бромтимолового синього в хлороформі та доводять хлороформом до позначки, перемішують. Абсорбцію вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 422 нм. Як розчин порівняння використовують хлороформний 0,032 % розчин ФСЗ флуконазолу.

*Визначення флуконазолу у капсулах*

Точну наважку капсульної маси (0,0144 – 0,0240 г) розчиняють протягом 3 – 5 хв у 3 мл хлороформу в склянці на 25 мл, фільтрують отриманий розчин у мірну колбу ємністю 25,00 мл, скляку ополіскують двома порціями хлороформу по 2 мл, які теж переносять на фільтр, фільтр

додатково промивають 2 мл хлороформу двічі, доводять отриманий розчин до позначки тим же розчинником і перемішують. Одержаний розчин (1,00 мл) переносять в мірну колбу ємністю 10,00 мл і аналізують за загальною методикою. Паралельно проводять реакцію з 1,00 мл розчину порівняння. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за типовою формулою.

**Результати й обговорення.** Експериментально нами було встановлено, що БТС реагує з флуконазолом у хлороформному середовищі при кімнатній температурі з утворенням забарвленого продукту жовтого кольору з максимумом світлопоглинання при 422 нм.

Імовірно, в результаті реакції між флуконазолом, що виступає акцептором та БТС, який виступає донором, утворюється комплекс з переносом заряду. Про це свідчить поява нової смуги поглинання при 422 нм, яка відсутня на спектрах реагуючих речовин (рис. 1).

Для визначення специфічності даної реакції відносно допоміжних речовин (лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, силікагель колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат), що присутні у складі досліджуваної лікарської форми, розраховували відсотковий

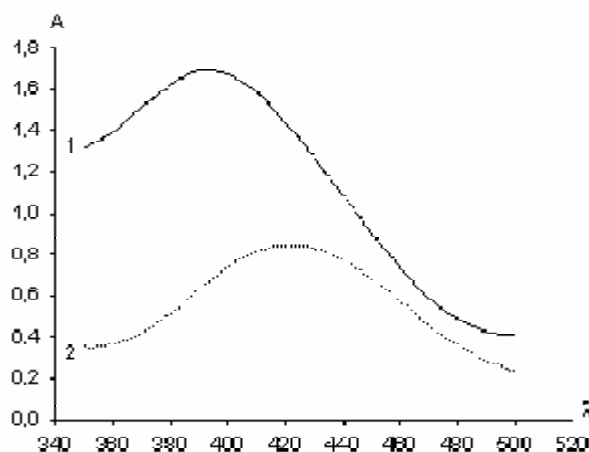


Рис. 1. Спектри поглинання БТС (1) і продукту реакції БТС з флуконазолом (2).

внесок оптичної густини розчинів «плацебо» у значення оптичної густини стандарту. Цей внесок не перевищував 1,0 %.

Лінійність визначали у межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування закону Бера, а саме 2,4 - 4,0 мг/100мл. Основні показники лінійної залежності наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Оптичні характеристики та основні параметри лінійної залежності реакції флуконазолу з БТС

Молярний показник поглинання, $\epsilon$	5550
Коефіцієнт Сендела, $W_s$	0,0550
Відкривальний мінімум, $C_{\min}$ (мкг/мл)	2,76
Рівняння лінійної регресії	$Y = bX + a$
Кутовий коефіцієнт $b \pm (s_b)$	$0,197 \pm (0,00120)$
Вільний член лінійної регресії, $a \pm (s_a)$	$0,0694 \pm (0,00400)$
Залишкове стандартне відхилення, $S_{x,0}$	0,810
Коефіцієнт кореляції, $r$	0,9999

Як видно з таблиці 1, лінійність методики підтверджується у всьому діапазоні концентрацій, зазначених вище.

Точність розробленої методики було визначено на рівні збіжності (табл. 2). Встановлено, що значення довірчого інтервалу нижче максималь-

но допустимої невизначеності методики  $\Delta_{As} \%$ , тому методика є точною на рівні збіжності.

Правильність результатів методики встановлювали шляхом визначення флуконазолу в 3 модельних сумішах різної концентрації (табл. 3).

Таблиця 2. Визначення збіжності результатів кількісного визначення флуконазолу у капсулах

Лікарська форма	$\bar{X}$	S	RSD	$\Delta_x$	$\Delta_{As} \%$
Флюкорик 50 мг	0,0492	$4,21 \cdot 10^{-4}$	0,855	1,59	3,20

Таблиця 3. Визначення правильності результатів кількісного визначення флуконазолу

Модельна суміш	$\bar{Z}$	RSD	$\Delta_{\bar{Z}}$	$\bar{Z} - 100$
Флюкорик 50мг	99,49	0,844	0,645	0,510

Як видно з таблиці 3, результати є правильними, тому що систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, тобто, справжнє значення величини, що визначається, знахо-

диться в межах свого довірчого інтервалу.

**Висновки.** Отримані в результаті проведених досліджень дані підтверджують, що розроблена методика є точною, правильною, достат-

ньо специфічною, високочутливою, економічною та зручною у виконанні, тому може бути реко-

мендована для використання в аналізі вищезазначеного лікарського засобу.

### Література

1. An optimized analytical method of fluconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and its application to a bioequivalence study / Kim S. S., Im H. T., Kang I. M. etc. // J. Chromatogr. B. *Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol. 852, №1–2. – P. 174–179.
2. Chromatographic determination of clotrimazole, ketoconazole and fluconazole in pharmaceutical formulations / Abdel-Moety E. M., Khattab F. I., Kelani K. M., AbouAl-Alamein A. M. // *Farmaco.* – 2002. – Vol. 57, №11. – P. 931–938.
3. Determination of azole antifungal medicines using zero-order and derivative UV spectrophotometry / Ekiert R. J., Krzek J. // *Acta Pol Pharm.* – 2009. – Vol. 66, №1. – P. 19–24.
4. Development and validation of a high-performance liquid chromatographic assay for the determination of

- fluconazole in human whole blood using solid phase extraction / Zhang S., Mada S. R., Torch M. etc. // *Ther. Drug Monit.* – 2008. – Vol. 30, №3. – P. 314–319.
5. Fluconazol method validation by RP-HPLC for determination in biological skin matrices / Ayub A. C., Vianna-Soares C. D., Ferreira L. A. // *J. Chromatogr. Sci.* – 2007. – Vol. 45, №5. – P. 286–290.
6. Liquid/liquid extraction using 96-well plate format in conjunction with hydrophilic interaction liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the analysis of fluconazole in human plasma / Eerkes A., Wilson Z., Naidong S., Naidong W. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2003. – Vol. 31, №5. – P. 917–928.
7. Validated HPLC method for the determination of fluconazole in human plasma / Wattananat T., Akarawut W. // *Biomed. Chromatogr.* – 2006. – Vol. 20, №1. – P. 1–3.

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛУКОНАЗОЛА В КАПСУЛАХ

Ю.В. Бурлака, О.А. Тарханова, С.А. Васюк, И.М. Кейтлин\*

*Запорожский государственный медицинский университет*

*\*Запорожская областная государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств*

**Резюме:** предложен новый спектрофотометрический метод количественного определения флуконазола в капсулах, который заключается в измерении абсорбции окрашенного продукта реакции с бромтимоловым синим при 422 нм. Линейность методики подтверждается в диапазоне концентраций флуконазола 2,4 - 4,0 мг/100мл, коэффициент корреляции составляет 0,9999. Открываемый минимум составляет 2,76 мкг/мл. Для данной методики были определены некоторые валидационные характеристики, а именно, специфичность, линейность, сходимость и правильность. Установлено, что методика является валидной по этим показателям, а также характеризуется высокой чувствительностью, экономичностью и простотой выполнения.

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, флуконазол, бромтимоловый синий, количественное определение.

## SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF FLUCONAZOLE IN CAPSULES

J.V. Burlaka, O.O. Tarkhanova, S.O. Vasjuk, I.V. Keytlin\*

*Zaporozhye State Medical University*

*\*Zaporozhye State Inspection for quality control of medicines and medical goods*

**Summary:** a new spectrophotometric method for the quantitative determination of fluconazole in capsules is proposed. This method is based on the reaction with bromothymol blue and the formation of colored product which exhibits an absorption maximum at 422 nm. The linearity ranges were found to be 2,4 - 4,0 mg/100ml with correlation coefficient 0,9999. The detection limit was found to be 2,76 mcg/ml. The proposed method is highly sensitive, precise and simple for routine quality control. Validation characteristics such as specificity, linearity, precision and accuracy were also determined. The method is valid according to these characteristics and is also sensitive, cheap and simple.

**Key words:** spectrophotometry, bromothymol blue, fluconazole, quantitative determination.

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

УДК 615.074:547.583.5:543.432

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ N-(R-БЕНЗОІЛ)-3,5-ДИБРОМАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ЗА МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

© С.Г. Ісаєв, Д.О. Мамедова, О.М. Свечнікова, О.В. Колісник, З.Г. Єрьоміна, І.А. Сокурєнко

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** розроблено методику кількісного визначення N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот за методом двофазного титрування. Методика характеризується високою точністю, простотою, експресністю. Відносна помилка визначень даною методикою не перевищує 0,5 %.

**Ключові слова:** N-R-антранілові кислоти, кількісне визначення.

**Вступ.** Широкий спектр біологічної активності, низька токсичність і відносно прості умови синтезу примушують науковців постійно проводити пошук біологічно активних речовин серед похідних N-R-антранілових кислот [1-3, 6]. Важливим аспектом у проведенні біофармацевтичних досліджень N-R-антранілових кислот є розробка методів їх кількісного визначення. Сполуки цього класу, за даними літератури [4, 5], визначають методом потенціометричного титрування в неводних і змішаних розчинниках, що вимагає значних витрат часу. Метою цієї роботи була розробка експресної методики кількісного визначення N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот, які важко розчинні у воді.

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження обрано N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти, синтезовані шляхом ацилювання 3,5-дибромантранілової кислоти хлорангідридами орто-галогенбензойних кислот у присутності піридину [6]. Апаратура та реактиви для кількісного визначення N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот за методом двофазного титрування: мікробюретка, місткістю 5 мл; колба з притертою пробкою, місткістю 100 мл; н-октанол, фенолфталеїн (0,1% спиртовий розчин), натрію гідроксид (0,1М розчин).

Потенціометричне титрування проводили у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) на потенціометрі ЕВ-74 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ-ЛМ1) електродів.

За літературними джерелами, N-R-антранілової кислоти визначають методом потенціометричного титрування у неводних та змішаних розчинниках [4, 5], оскільки у воді ці сполуки практично не розчинні. Вказаний метод точний, але тривалий у виконанні. Для досліджуваних нами N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот експресні методики кількісного визначення в літературі не описані.

За основу обрано метод двофазного (екстракційного) титрування з використанням індикатора, що не екстрагується. Суть методу полягає у прямому титруванні 0,1М розчином NaOH двофазної системи, що складається з органічної фази (н-октанол), в якій знаходиться аналізована речовина, і водної, де знаходиться індикатор (1% етанольний розчин фенолфталеїну). При цьому порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль N-ацилантранілової кислоти переходить у водну фазу. Експериментальними дослідженнями визначено оптимальні умови двофазного титрування. Оптимальний об'єм органічної фази – 20 мл, водної – 40 мл, індикатор – фенолфталеїн.

Методика кількісного визначення: N-(2',4'-дихлорбензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти (0,1-0,15г) розчиняють у 20 мл н-октанолу у колбі з притертою пробкою, додають 40 мл дистильованої води та 8-10 крапель фенолфталеїну і титрують 0,1М розчином NaOH при інтенсивному перемішуванні до появи незначного синього забарвлення водного шару.

Сполуки II – V та мефенамову кислоту VI аналізують аналогічно.

*Методика кількісного визначення N-(2',4'-дихлорбензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти методом потенціометричного титрування*

Точну наважку N-(2',4'-дихлорбензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти (0,1 – 0,15 г) розчиняють у 20 мл змішаного розчину діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) і титрують потенціометрично звільненим від карбонатів 0,1М водним розчином натрію гідроксиду на потенціометрі ЕВ-74 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ-ЛМЛ) електродів. Точки еквівалентності визначили за першою похідною залежністю  $E (mV) = f(V_{NaOH})$ .

Сполуки II-V та мефенамову кислоту аналізу-

ють аналогічно.

**Результати й обговорення.** Порівняльні результати визначень N-(R-бензоіл)-3,5-дибро-

мантранілових кислот методом двофазного титрування та відомим потенціометричним у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних %

**Таблиця 1.** Результати кількісного визначення N-(R-бензоіл)-3,5-дибромантранілових кислот методами двофазного та потенціометричного титрування

Сполука	Метод двофазного титрування			Метод потенціометричного титрування		
	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
I	2	3	4	5	6	7
2',4'-Cl I	0,1233	100,25	$\bar{X} = 99,94$	0,1305	99,02	$\bar{X} = 99,29$
	0,1209	99,65	$S = 0,296$	0,1205	98,78	$S = 0,407$
	0,1255	100,06	$S \bar{X} = 0,132$	0,1295	99,82	$S \bar{X} = 0,182$
	0,1238	100,14	$\Delta \bar{X} = 0,37$	0,1274	99,02	$\Delta \bar{X} = 0,51$
	0,1244	99,61	$\bar{\epsilon} = 0,37\%$	0,1270	99,51	$\bar{\epsilon} = 0,51\%$
2'-Cl,5'-Br II	0,1402	100,32	$\bar{X} = 100,11$	0,1205	99,64	$\bar{X} = 99,93$
	0,1395	99,90	$S = 0,291$	0,1304	100,06	$S = 0,246$
	0,1392	100,41	$S \bar{X} = 0,130$	0,1276	100,28	$S \bar{X} = 0,110$
	0,1388	99,72	$\Delta \bar{X} = 0,36$	0,1194	99,85	$\Delta \bar{X} = 0,31$
	0,1377	100,20	$\bar{\epsilon} = 0,36\%$	0,1237	99,82	$\bar{\epsilon} = 0,31\%$
2'-Cl,3'-NO <sub>2</sub> III	0,1270	99,39	$\bar{X} = 99,25$	0,1386	99,95	$\bar{X} = 99,50$
	0,1247	99,30	$S = 0,190$	0,1205	99,50	$S = 0,393$
	0,1240	99,05	$S \bar{X} = 0,085$	0,1184	99,05	$S \bar{X} = 0,176$
	0,1233	99,05	$\Delta \bar{X} = 0,24$	0,1376	99,82	$\Delta \bar{X} = 0,49$
	0,1254	99,44	$\bar{\epsilon} = 0,24\%$	0,1192	99,17	$\bar{\epsilon} = 0,49\%$
2'-Cl,3',5'-NO <sub>2</sub> VI	0,1195	100,33	$\bar{X} = 100,12$	0,1224	100,10	$\bar{X} = 99,73$
	0,1177	99,79	$S = 0,319$	0,1230	99,27	$S = 0,336$
	0,1225	100,10	$S \bar{X} = 0,143$	0,1254	99,84	$S \bar{X} = 0,150$
	0,1237	99,84	$\Delta \bar{X} = 0,40$	0,1194	99,93	$\Delta \bar{X} = 0,42$
	0,1202	100,55	$\bar{\epsilon} = 0,40\%$	0,1225	99,53	$\bar{\epsilon} = 0,42\%$
2'-Cl,3',5'-Br V	0,1294	99,52	$\bar{X} = 99,78$	0,333	99,84	$\bar{X} = 100,13$
	0,1305	100,17	$S = 0,284$	0,1280	100,03	$S = 0,350$
	0,1307	99,47	$S \bar{X} = 0,127$	0,1312	100,04	$S \bar{X} = 0,156$
	0,1310	99,87	$\Delta \bar{X} = 0,35$	0,1298	99,97	$\Delta \bar{X} = 0,43$
	0,1284	99,88	$\bar{\epsilon} = 0,35\%$	0,1299	100,70	$\bar{\epsilon} = 0,43\%$
Мефенамова кислота VI	0,1271	100,03	$\bar{X} = 99,62$	0,1194	99,44	$\bar{X} = 99,44$
	0,1195	99,51	$S = 0,319$	0,1238	98,83	$S = 0,358$
	0,1187	99,30	$S \bar{X} = 0,143$	0,1242	99,61	$S \bar{X} = 0,160$
	0,1100	99,89	$\Delta \bar{X} = 0,40$	0,1209	99,52	$\Delta \bar{X} = 0,44$
	0,1245	99,39	$\bar{\epsilon} = 0,40\%$	0,1304	99,79	$\bar{\epsilon} = 0,44\%$

діоксану) наведено в таблиці 1.

Одержані дані кількісного визначення нових речовин (I-V) та мефенамової кислоти (VI) методом двофазного титрування характеризуються точністю та репрезентативністю. Відносна помилка визначення даною методикою не перевищує 0,5%. Розроблена методика експресна, надійна, що вигідно

відрізняється від методу потенціометричного титрування. Природа замісників та їх положення в бензольному кільці неантранілового фрагмента N-(R-бензоіл)-3,5-дибромантранілових кислот не впливає на результати кількісного визначення.

**Висновки.** 1. Розроблена методика кількісного визначення неописаних в літературі N-(R-

бензоїл)-3,5-дибромантранілових та мефенамової кислот за методом двофазного титрування у системі октанол-вода.

#### Література

1. Ісаєв С.Г. Методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 60-65.
2. Ісаєв С.Г. Біологічна активність анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти та їх солей з глюкозаміном // Ліки. – 2006. – № 1/2. – С. 76-80.
3. Ісаєв С.Г. Синтез, фізико-хімічні властивості анілідів 2-карбокси-6-нітроглутаранілових кислот та їх біологічна активність // Актуальні питання фармац. та ме-

2. Встановлено, що природа замісників та їх положення в молекулі N-(R- бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот не позначається на результаті кількісного визначення.

- дичної науки і практики. – 2001. – Вип. 7. – С. 33-38.
4. Коренман И.М. Методы количественного анализа. – М.: Химия, 1989. – С. 124.
5. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984. – С. 224.
6. Ткач А.О., Ісаєв С.Г., Сальнікова С.І. Синтез, будова N-ацильних похідних 3,5-дихлорантранілової кислоти, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей // Вісник фармації. – 1998. – № 1(17). – С. 22-23.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ N-(R-БЕНЗОИЛ)-3,5-ДИБРОМАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВУХФАЗНОГО ТИТРОВАНИЯ

**С.Г. Исаев, Д.А. Мамедова, Е.Н. Свечникова, Е.В. Колесник, З.Г. Еремина, И.А. Сокуренько**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** разработано методику количественного определения N-(R-бензоил)-3,5-дибромантранилового кислот путем двухфазного титрования. Она характеризуется высокой точностью, простотой, экспрессностью. Относительная ошибка определений данной методикой не превышает 0,5 %.

**Ключевые слова:** N-R-антраниловые кислоты, количественное определение.

### QUANTITIVE DETERMINATION OF BIOLIGICALY ACTIVE OF N-(R-BENZOIL)-3,5-DIBROMOANTHRANILIC ACIDS BY THE BIFACE TITRATION METHOD

**S.G. Isaev, D.A. Mamedova, E.M. Svechnikova, E.V. Kolesnik, Z.G. Yeryomina, I.A. Sokurenko**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the authors worked out the method of quantitative determination of N-(R-benzoil)-3,5-dibromoanthranilic acids by means of biface titration. The method is simple, reliable, rapid. Relative error of determinations by above – mentioned method doesn't exceed 0,5%.

**Key words:** N-R-anthranilic acids, quantitative determination.

## АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО

©Ю.О. Луценко<sup>1</sup>, І. Матлавська<sup>2</sup>, Р.Є. Дармограй<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Познанський медичний університет імені Кароля Марцінковського

(Республіка Польща)

**Резюме:** встановлено і досліджено антиоксидантну активність для екстрактів з листя плюща звичайного; відстежено закономірність її зміни залежно від концентрації і часу. Дано порівняльну оцінку активності для фітосубстанцій з двох типів листя плюща.

**Ключові слова:** плющ звичайний, поліфеноли, антиоксидантна активність, DPPH· вільнорадикальний метод.

**Вступ.** Антиоксиданти – це сполуки рослинного, тваринного чи синтетичного походження, які перешкоджають утворенню вільних радикалів або здатні їх інактивувати шляхом зв'язування і утворення неактивних форм. Висока реакційна здатність радикалів у фізіологічних умовах призводить до прискорення процесів окислення, які руйнують молекулярну основу клітини і, як наслідок, спричиняє численні патологічні стани. Перебіг захворювань серцево-судинної, нервової систем, травного тракту, ревматичних, онкологічних, ендокринних тощо супроводжується інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів. Також істотний негативний вплив на організм людини мають вільні радикали зовнішнього середовища, кількість яких зростає в умовах несприятливої екологічної ситуації в Україні [1, 5]. Тому важливим завданням сучасної фармацевтичної науки є пошук ефективних і безпечних сполук з антиоксидантними властивостями. Перспективними джерелами природних антиоксидантів вважають рослинні об'єкти, які мають ряд переваг над синтетичними і здатні захищати організм людини від шкідливого впливу вільних радикалів. Прояв антиоксидантних властивостей фітосубстанцій з рослинної сировини пов'язують з наявністю у ній фенольних сполук [10], які виступають донорами атома гідрогену і здатні зупиняти ланцюг окисних реакцій. В цьому і полягає механізм антирадикальної антиоксидантної дії (антирадикальне інгібування окисних процесів) [6].

Вміст різних класів біологічно активних сполук, зокрема поліфенолів [4, 8, 11], привертає особливу увагу до плюща звичайного (*Hedera helix* L.) як об'єкта з потенційною антиоксидантною властивістю, але вимагає експериментального підтвердження. Плющ звичайний – дводомна вічнозелена ліана родини аралієві, нативна

для Західного регіону України і Криму, де утворює значні зарості. Листя з вегетативних і генеративних пагонів відрізняється за морфологічними характеристиками [2] і має деякі відмінності у анатомічній будові [3]. В Україні рослина не є офіційною, але згідно з Європейською Фармакопеею як сировина використовується листя плюща звичайного двох типів [9]. Встановлена нами раніше відмінність у кількісному вмісті поліфенолів у сировині з вегетативних і генеративних пагонів, а також прямий взаємозв'язок між їх вмістом у лікарській рослинній сировині і здатністю проявляти антиоксидантну активність [10], дозволяє прогнозувати різницю в силі прояву фармакологічного ефекту.

Мета дослідження – визначення і порівняння антиоксидантної активності екстрактів з двох типів листя плюща звичайного.

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження слугувало листя плюща звичайного з вегетативних та генеративних пагонів, заготовлене на базі ботанічного саду ЛНМУ ім. Данила Галицького у квітні 2009 р. Сировину піддавали повітряно-тіньовому сушінню, після чого подрібнювали.

Визначення антиоксидантної активності проводили *in vitro*, використовуючи DPPH· вільнорадикальний метод [7]. Основний екстракт отримували двократною екстракцією сумішшю метанол / вода (1:1) на ультразвуковій бані Elmasonic S180H паралельно з листя двох типів. Готували по шість розведень, до кожного з яких (0,2 мл) додавали по 3,9 мл  $6,04 \cdot 10^{-5}$  моль/л метанольного розчину реактиву DPPH, приготованого *ex tempore*. Величину абсорбції вимірювали при довжині хвилі 515 нм на спектрофотометрі Lambda 35 відразу після додавання розчину DPPH і через 15, 30, 60 і 120 хв відносно



води дистильованої для кожної проби в усіх розведеннях екстракту і розчину-зіставлення (суміш 0,2 мл метанолу з 3,9 мл зазначеного розчину DPPH). Антиоксидантну активність (A) обчислювали у відсотках в перерахунку на міліграм си-

ровини за формулою:  $A = \frac{A_0 - A_x}{A_0}$ , де  $A_0$  – показ-

ник абсорбції розчину-зіставлення DPPH,  $A_x$  – показник абсорбції розчину DPPH з досліджуваною фракцією.

Дослідження виконували на трьох (максимально можлива для виконання в зазначеному zakresі часу) паралельних пробах для кожного розведення. Достовірність результатів перевіряли статистично за t-критерієм Стьюдента із рівнем значущості  $p=0,05$ .

**Результати й обговорення.** Встановлено, що водно-метанольні екстракти з листя плюща двох типів проявляють антиоксидантну активність (табл. 1, 2). Активність екстракту листя із вегетативних пагонів відразу після додавання реактиву DPPH була найвищою для проби, що відповідала 4,0 мг сухої сировини і становила 47,20 %. В часі експерименту активність поступово зростала і досягла показника 54,45 % через 2 години.

**Таблиця 1.** Антиоксидантна активність (%) екстракту листя плюща з вегетативних пагонів

Маса досліджуваного зразка, мг	Час, хв				
	0	15	30	60	120
0,5	16,46±0,30	32,99±1,06	39,16±1,60	43,26±0,48	44,41±1,41
1,0	32,39±0,78	45,70±1,45	50,05±1,31	53,68±1,97	53,72±1,68
1,5	39,86±0,99	48,03±1,00	51,32±0,77	53,88±0,95	53,98±1,28
2,0	43,33±1,52	48,82±1,21	51,59±1,01	54,01±0,13	54,38±0,54
3,0	45,77±1,67	49,71±1,44	51,98±1,44	54,03±1,71	54,42±0,83
4,0	47,21±1,92	50,48±1,18	52,47±1,01	54,07±0,62	54,45±2,23

**Таблиця 2.** Антиоксидантна активність (%) екстракту листя плюща з генеративних пагонів

Маса досліджуваного зразка, мг	Час, хв				
	0	15	30	60	120
0,5	19,61±1,28	43,28±0,60	46,34±0,71	50,18±1,51	54,41±1,29
1,0	28,58±1,85	49,90±1,86	50,72±2,48	53,23±2,67	55,89±1,80
1,5	45,25±1,36	51,75±2,04	51,89±2,36	53,51±1,29	56,52±1,27
2,0	50,04±1,76	53,45±1,72	53,67±1,92	55,17±2,06	57,55±2,77
3,0	53,94±2,75	54,45±0,84	54,60±0,82	55,95±0,82	57,65±2,18
4,0	55,45±0,72	55,48±0,41	55,77±0,35	56,98±0,09	58,26±0,40

**Висновки.** 1. Досліджено антиоксидантну активність екстрактів з листя двох типів плюща звичайного.

2. Встановлено, що активність фітосубстанцій в часі взаємодії з реактивом DPPH зростає.

3. Екстракт із листя з вегетативних пагонів має вищу антиоксидантну активність, ніж з генеративних.

Найнижча – 16,46 % – для екстракту, що відповідав 0,5 мг сировини. Через 15 хв взаємодії зазначеного розведення з реактивом активність стрімко зросла (практично у 2 рази) і становила 32,99 %, а через 2 год досягла показника 44,42 %. Закономірною особливістю було збільшення активності із збільшенням концентрації досліджуваної проби. Слід зазначити, що екстракти у більших розведеннях характеризуються більш стрімким наростанням активності і збільшенням її майже втричі порівняно з вихідним значенням (табл. 1). В експерименті з листям із генеративних пагонів згадана закономірність зберігалася (табл. 2).

Порівняння результатів досліджень для двох типів листя дозволило встановити, що сировина з генеративних пагонів проявляє в експерименті *in vitro* вищу антиоксидантну активність; розрив вихідних значень через 2 год експерименту суттєво скорочувався. Зіставлення результатів попередніх досліджень щодо вмісту поліфенольних сполук у сировині двох типів і показники, наведені у таблицях 1 і 2, підтвердили прямий взаємозв'язок між вмістом зазначених біологічно активних сполук і силою прояву активності.

4. Для екстрактів у вищих розведеннях характерне більш стрімке наростання активності і збільшення її в часі експерименту майже втричі.

5. Результати досліджень свідчать про перспективність використання фітосубстанцій плюща як антиоксидантних засобів.

### Література

1. Горчакова Н.О. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н.О. Горчакова, С.А. Олійник, К.Г. Гаркава // Фітотерапія в Україні. – № 1. – 2000. – С. 7-13.
2. Гродзінський А.М. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / А.М. Гродзінський. – К.: Олімп, 1992. – С. 353-354.
3. Луценко Ю.О. Вивчення анатомічної будови листя плюща звичайного / Ю.О. Луценко, Р.Є. Дармограй, О.М. Черпак // Фармакогнозія XXI століття. Досягнення і перспективи: Тези доп. ювілейної наук.-практ. конф з міжнар. участю. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 138.
4. Соколов П.Д. Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae – Elaeagnaceae / П.Д. Соколов. – Ленинград: Наука, 1988. – С. 62-63.
5. Хасанов В.В. Методы исследования антиоксидантов / В.В. Хасанов, Г.Л. Рыжова, Е.В. Мальцева // Химия растительного сырья. – 2004. – № 3. – С. 63-75.
6. Bondet V. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH<sup>•</sup> free radical method / V. Bondet, W. Brand-Williams, C. Berset // *Lebensm. – Wiss.u. – Technol.* – 1997. – № 30. – P. 609-615.
7. Brand-Williams W. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity / W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset // *Food Science and Technology.* – 1995. – Vol. 28, № 1. – P. 25-30.
8. E/S/C/O/P. Monographs. -[2nd ed.]. – Stuttgart: Thieme, 2003. – P. 241-247.
9. European Pharmacopoeia. 7 th ed. Monograph. 01/2008: 2148. Ivy leaf.
10. Oktyabrsky O. Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems / O.Oktyabrsky, G.Vysochina, N.Muzyka et.all // *Journal of Applied Microbiology.* – 2009. – № 106. – P. 1175-1183.
11. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis / M. Wichtl. – [3rd ed.] – Stuttgart: medpharm GmbH., 2004. – P. 274-277.

## АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛЮЩА ОБЫКНОВЕННОГО

Ю.А. Луценко<sup>1</sup>, И. Матлавская<sup>2</sup>, Р.Е. Дармограй<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup>Познанский медицинский университет имени Кароля Марцинковского (Республика Польша)

**Резюме:** определена и исследована антиоксидантная активность экстрактов из листьев плюща обыкновенного; отслежена закономерность её изменения в зависимости от концентрации и времени. Дана сравнительная оценка активности фитосубстанций с двух типов листа плюща.

**Ключевые слова:** плющ обыкновенный, полифенолы, антиоксидантная активность, DPPH<sup>•</sup> свободнорадикальный метод.

## ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HEDERA HELIX

Yu.O. Lutsenko<sup>1</sup>, I. Matlavska<sup>2</sup>, R.Ye. Darmohray<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

<sup>2</sup>Karol Marcinkovsky Poznan University Of Medical Sciences, Poland

**Summary:** antioxidant activity of *Hedera helix* leaves extracts and correlation of the activity from substance concentration and time were investigated. Activity of leave phytochemicals from vegetative and reproductive forms was compared.

**Key words:** *Hedera helix*, polyphenols, antioxidant activity, DPPH<sup>•</sup> free radical method.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П.Д. Пашнєвим

УДК 615.014.67.077

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА І КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КАПСУЛ

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

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**Резюме:** проведено літературний огляд різних допоміжних речовин, які використовують при одержанні матеріалу оболонки капсул та інкапсульованих мас.

**Ключові слова:** капсули, порошкова маса, допоміжні речовини.

### Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні твердих капсул

Однією з важливих проблем сучасної фармацевтичної технології є збільшення кількості вітчизняних лікарських препаратів на ринку шляхом розширення асортименту лікарських форм, приділяючи особливу увагу твердим лікарським формам з огляду на їхні численні переваги.

На сьогодні капсули займають 9–12 % ринку загальної номенклатури лікарських засобів [1].

Капсули – тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми та міцності, звичайно капсула містить одну дозу діючої речовини [2].

Відповідно до вимог ДФУ [2], капсули класифікуються на: тверді, м'які, кишково-розчинні, з модифікованим вивільненням, облатки.

У роботі [3] автором запропонована класифікація капсул за такими ознаками:

- за матеріалом виготовлення оболонки (желатинові, крохмальні, гідроксипропілцелюлозні);
- за технологією одержання (тверді, м'які, кишково-розчинні, покриті, з модифікованим вивільненням, мікрокапсули);
- за шляхом введення (пероральні, вагінальні, ректальні, підшкірні).

Згідно з вимогами ДФУ [2], тверді капсули виготовляють 8 розмірів (від 000 до 5). За кордоном широко поширені інші типи капсул із своїми типорозмірами (від А до Е та від 0 до 4) [4, 5].

Унікальна можливість інкапсульовання речовин з різноманітними фізико-хімічними властивостями зумовила розширення асортименту лікарських препаратів у кожній фармакологічній групі.

Значна зацікавленість капсулою як лікарською формою зумовлена її чітко вираженими перевагами перед іншими лікарськими формами, а саме: висока біодоступність, точність дозування, висока стійкість та стабільність, маскуюча здатність, особливості технології введення діючих речовин, можливість поліпшувати терапев-

тичну активність діючих компонентів, зменшення ймовірності виникнення промислових помилок тощо.

Висока біодоступність капсул зумовлена тим, що вони розпадаються значно швидше, порівняно з таблетками, а інкапсульований вміст адсорбується ефективніше [4, 5].

Багато речовин мають неприємний смак та запах (антибіотики, НПЗЗ, рослинні екстракти тощо), тому з метою маскування цих неприємних органолептичних властивостей доцільно застосовувати капсули [6, 7].

Капсульовані препарати характеризуються високою стійкістю та стабільністю, оскільки желатинова оболонка капсул забезпечує ізоляцію інкапсульованих компонентів від впливу факторів зовнішнього середовища. Так, створення капсульної лікарської форми для фітопрепаратів на основі рослинних екстрактів та ефірних олій запобігає поглинанню вологи екстрактами, унеможливує проходження гідролітичних, окиснювальних процесів БАР цих екстрактів, зберігає вміст ефірних олій [7, 8, 9].

Капсульовані препарати дають можливість поліпшувати терапевтичну активність діючих речовин у готовій лікарській формі (забезпечення розчинення у певному відділі ШКТ – створення кишково-розчинних капсул, пролонгування дії діючих речовин – створення капсул-ретард) [4, 6, 10]. Зокрема, авторами [11, 12] розроблено склад та технологію капсул «Диклофенак-ретард», пролонгована дія яких підвищує ефективність та забезпечує зручність лікування відповідних захворювань із зниженням побічної дії.

Нанесення написів на капсули та їх маркування запобігає виникненню виробничих помилок. З цією метою використовують різні допоміжні речовини і реагенти [4, 6, 13].

Технологія та процес інкапсульовання діючих компонентів залежить від фізико-хімічних властивостей цих речовин, а саме, якщо діючі речовини проявляють задовільні технологічні вла-

стивості, то введення допоміжних речовин до складу капсульної маси зовсім не потрібне [14]. В іншому випадку, для покращення відповідних фармако-технологічних показників якості порошкової маси вводять допоміжні речовини з різних груп [15, 16]. При розробці складу та технології капсул з обніжжям бджолиним і препаратом прополісу, кислотою бурштиною, ліпофільним комплексом коренів валеріани використовували різноманітні допоміжні речовини [8, 17, 18, 19, 20, 21]. Встановлено, що попередня грануляція та нанесення плівкового покриття на діючі компоненти покращують плинність капсульної маси [21, 22].

Сучасний процес виготовлення капсульованих препаратів повністю механізований та автоматизований з мінімальними втратами, що забезпечує високу точність в дозуванні [4, 6].

Зазвичай, капсульні лікарські форми є дорожчими, порівняно з таблетованими, проте економічна доцільність виробництва капсул повинна оцінюватися індивідуально. Цей недолік усувається повністю у випадку необхідності покриття таблеток оболонкою, або ж коли є можливість використати інкапсуляцію порошкових мас замість їх таблетування з попередньою вологою грануляцією, яка спричиняє деструкцію діючих речовин [23].

При виробництві капсул використовують допоміжні речовини, які вводять до складу оболонки та до інкапсульованої маси з метою надання їй відповідних фармако-технологічних властивостей.

З метою отримання оболонки використовують представники таких груп допоміжних речовин: формуючі, пластифікатори, консерванти, дезінтегранти, водопоглинальні компоненти, барвники, коригенти смаку, кислотостійкі компоненти.

Формуючими компонентами є плівкоутворюючі високомолекулярні сполуки, які утворюють міцні, еластичні плівки (метил- та етилцелюлоза, парафін, зеїн, полівінілхлорид, поліетилен тощо).

Проте найбільш поширеним формуючим матеріалом є желатин [6, 24]. Желатин є нетоксичним матеріалом, добре засвоюється при порушенні діяльності ШКТ [5].

В результаті часткового гідролізу колагену утворюється желатин, в основі молекули якого лежить поліпептидний ланцюг, утворений 19 амінокислотами. Фізико-хімічні властивості желатину зумовлені видом колагену та способом вилучення. Відомі 2 види желатину, а саме желатин А – одержаний в результаті кислотного гідролізу, головним чином, із свинячої шкіри та желатин В (лужний) – одержаний із кісток тва-

рин. В фармацевтичній промисловості використовують суміш обох видів желатину, оскільки желатин А надає оболонці твердості, а желатин В – пластичності [5].

Капсулам на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) можна надавати перевагу перед желатиновими у випадку введення водонестабільних речовин та речовин, які вступають в хімічну реакцію із желатином. При вивченні кінетики вивільнення ібупрофену із капсул, виготовлених з ГПМЦ та з желатину, встановлено, що при пероральному застосуванні обидві капсули є біоеквівалентними та альтернативними [25].

Крохмальні капсули призначені для перорального використання негіроскопічних лікарських речовин [13]. Зокрема, у США запатентовані капсули з ароматизованого рослинного крохмалю, які призначені для інкапсулювання риб'ячого жиру [26].

З метою забезпечення еластичності, збільшення міцності оболонки до її складу вводять пластифікатори (гліцерин, поліетиленгліколь, поліпропілен та ін.). Для одержання твердих капсул до складу желатинової маси вводять незначну кількість пластифікаторів (0,3 – 1 %). Як пластифікатори використовують різні типи макрогону, які відрізняються фізико-хімічними властивостями (наприклад, макрогол-400, макрогол-6000) [6].

Для запобігання мікробному забрудненню капсульної оболонки до її складу вводять речовини із групи консервантів (найчастіше використовують суміш метил- та етилпарабену (ніпагін та ніпазол)). Суміш метил-, етил- та пропілпарабену входить до складу капсульної оболонки препарату «Сикод» («Banner Pharmacaps (I) Pvt.Ltd», Індія). При виробництві «Ферон Форте», «Мікостоп» («Genom Biotech Pvt.Ltd.», Індія) як консерванти використовують натрію метилпарабен, натрію пропілпарабен. Інколи використовують лише один компонент, зокрема, метилпарабен у «Фебіхол» («Noventis s.r.o.», Чехія) [27].

Для забарвлення оболонки капсул використовують різноманітні барвники, наприклад, хіноліновий жовтий (E 104), індигокармін (E 132), жовтий «сонячний захід» (E 110), еритрозин (E 127), азорубін (E 122), синій патентований V (E 131), понсо 4 R (яскраво-червоний 4 R) (E 124), сансет жовтий (E 110) та ін. [28].

З-поміж пігментних барвників використовують феруму оксид жовтий, червоний та чорний (E 172), титану оксид (E 171), при цьому їх кількість в одній капсулі не повинна перевищувати 0,05 г [5, 6]. Для виробництва капсульних оболонки для препаратів «Простакур» («R.P. Scherer GmbH», Німеччина), «Доксібене» («Merckle GmbH» для «Ratiopharm GmbH», Німеччина) використовують

натрієву сіль мідних комплексів хлорофілів (E 141) [27].

На основі досліджень проведених американськими фармакологами [29], встановлено, що забарвлення капсульної оболонки має асоціативний характер з певним захворюванням, а саме – білий колір пов'язують зі знеболювальним ефектом, жовто-червоні кольори – з антидепресивною дією.

Водопоглинаючі компоненти (наприклад, аеросил, крохмаль та його похідні) додають до складу капсульної оболонки з метою запобігання поглинання вологи інкапсульованою гігроскопічною масою з оболонки.

Важливими компонентами капсульної оболонки є смакові добавки, які покращують смак та запах, зменшують неприємні відчуття. З цією метою вводять глюкозу, сахарозу, цукровий сироп, ванілін, етилванілін [13].

З метою надання діючим компонентам капсул відповідних технологічних характеристик до складу капсульної маси вводять допоміжні речовини із таких груп: наповнювачі, зв'язуючі, ковзні, плівкоутворюючі, дезінтегранти, тиксотропи.

Основною групою допоміжних речовин капсульної маси є наповнювачі. При виробництві інкапсульованих препаратів найчастіше використовують лактозу (лактоза безводна та лактоза моногідрат) та її похідні різної модифікації. Для виробництва капсул «Трамадол», «Дарниця» використовують Tablettose 80 (агломерати лактози). Практичне значення також мають комбіновані форми лактози із крохмалем, похідними целюлози. При одержанні капсул «Анданте» («Richter Gedeon Ltd», Угорщина) одним із наповнювачів є комбінація з 85 % лактози та 15 % кукурудзяного крохмалю під назвою StarLac [27].

Поширеними наповнювачами є крохмалі (картопляний, кукурудзяний), особливо модифіковані (прежелатинізований та частково прежелатинізований).

Для покращення стабільності, плинності порошкової маси до складу капсул вводять похідні мікрокристалічної целюлози (МКЦ 101, 102 та ін.), окрім цього, широко використовують силікатовану мікрокристалічну целюлозу під різними торговими назвами (Prosolv HD 90, Prosovlv SMCC 50, Emocel HD 90) [30].

Дезінтегранти – це група допоміжних речовин, яку додають з метою деагрегації капсульної маси та вводять до складу оболонки для забезпечення розпадання капсул при тривалому зберіганні (модифікований крохмаль, аеросил, натрію крохмальгліколят, тальк, кроскармелоза, твіни тощо) [1, 8, 17, 18]. Одним із представників цієї групи є аеросил, який випускається під різними марками, окрім цього,

належить також до групи ковзних речовин. До складу препарату «Ноотропіл» («UCB Pharma Sector», Бельгія) входить аеросил R 972 (гідрофільний високодисперсний SiO<sub>2</sub>, оброблений силаном), до «Трамадол» («Дарниця») – аеросил A300, до «Піроксикам В» («Sopharma» JSC, Болгарія) – аеросил 200 [31].

З метою покращення плинності порошкової маси до її складу вводять ковзні речовини, кількість яких зазвичай складає 0,5-2,0 % від усієї маси. Представниками цієї групи допоміжних речовин є кальцію чи магнію або алюмінію стеарати, кислота стеаринова, кислота винна (сферична та порошкоподібна) («Агренокс»), гранули нон-парель («Фенюльс»). Суміш сахарози та кукурудзяного крохмалю має різні найменування: нейтральні мікропелети, нейтральні гранули Т 20, цукрові кульки.

Тиксотропи – компоненти, що забезпечують необхідну плинність капсульних мас (зменшують в'язкість пастоподібних та збільшують в'язкість легкотекучих мас). Для цього вводять спирт етиловий, поліетиленгліколі, соєвий лецитин, воски [5]. Наприклад, до складу капсул «Прегнавіт» («Merckle GmbH»/«Ratiopharm International GmbH», Німеччина) вводять лецетин Е 322, віск жовтий.

Зв'язуючі компоненти вводять в склад капсульної маси для покращення плинності, для перетворення порошкоподібного матеріалу в більш укрупнені частинки. З цією метою використовують крохмальний клейстер, воду очищену, полівініловий спирт, ПВП, розчини КМЦ, ГПМЦ та ін.

Шлунково-резистентні компоненти додають з метою одержання кишково-розчинних капсул. Є два види найбільш поширених способів одержання кишково-розчинних капсул: покриття капсул кислотостійкою оболонкою [24] або попередня обробка мікрокапсул, пеллет та гранул кишково-розчинним покриттям [32] (етилцелюлоза, ацетилцелюлоза, ацетоталат, фталат декстрину, шелак, природні воски, готові комерційні покриття тощо).

При виробництві багатьох препаратів у вигляді кишково-розчинних капсул («Атрикан 250» «Laboratoires Innotech Internacional», Франція, «Геломиртол» «G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG», Німеччина тощо) використовують гіпромелози фталат (гідроксипропілметилцелюлози фталат, НРМСР), розчин якого відіграє роль кишково-розчинної оболонки, причому її модифікації проявляють різні властивості, наприклад, гіпромелози фталат НР-50 розчиняється при більш низьких значеннях рН [33].

Широкого застосування в технології кишково-розчинних капсул набули готові фірмові плівкові покриття Kollicoat (BASF), Eudragit. Зокрема, Kollicoat MAE 30 DP (сополімер метакрилової кислоти з етакрилатом (1:1), дисперсія 30 %) вико-

ристовується при виробництві «Лансопрол» («NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S» Туреччина), «Ранопрост» («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія), «Фокусин» («Zentiva» a.s., Чехія) та інших ЛЗ; Kollicoat MAE 100 P (сополімер метакрилової кислоти з етакрилатом, порошок) – «Ультоп» («KRKA d.d., Novo mesto», Словенія) [27, 33].

Капсули з модифікованим вивільненням – тверді або м'які капсули, що містять відповідні допоміжні речовини, або виготовлені спеціальними методами, в результаті чого змінюється швидкість чи місце вивільнення діючих речовин (різні марки Eudragit, ГПМЦ, зразки мікрокристалічної целюлози) [2, 11, 12, 32, 34, 35].

На сьогодні відомі випадки, коли тверді капсули заповнюють рідкими компонентами [36], при цьому з метою запобігання втрати введеного продукту використовують певні механізми герметизації капсули, а саме термомеханічне чи

ультразвукове зварювання корпусу та кришечки капсул, нанесення плівкового покриття, накладання бандажу [6, 36].

Вивчення впливу різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас проводять із застосуванням математичного планування експерименту [37].

На основі аналізу літературних джерел та даних фармацевтичних фірм можна зробити висновки про те, що український ринок допоміжних речовин для одержання капсул активно розвивається та поповнюється сучасними розробками [28] і при розробці вітчизняних капсульованих препаратів науковці та виробники мають можливість використати світові наробки в галузі створення капсул. Використання теоретично обґрунтованих та перевічених практикою допоміжних речовин дасть змогу створити нові ефективні лікарські засоби.

## Література

1. Ковалевська І. В. Розробка складу та технології препарату кардіотонічної дії в капсулах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / І. В. Ковалевська. – Харків, 2009. – 22 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «науково-експертний фармакопейний центр». – І-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 531
3. Коржавых Э. А. Номенклатура лекарственных форм: справочное пособие / Э. А. Коржавых. – М., 2004. – 126 с.
4. Никитюк В. История, преимущества и современная классификация желатиновых капсул / В. Никитюк, Н. Шемет // Провизор. – 1999. – № 2. – С. 18-22.
5. Brian Jones. Hard gelatin capsules / B. Jones // Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3 Ed. – New York, London, 2007. – Vol. 1. – P. 406-417.
6. Промышленная технология лекарств / [ Чуешов В. И., Чернов М. Ю., Хохлова Л. М. и др. ]; под ред. В. И. Чуешова. -Х.: МТК – Книга; Из-во НФаУ, 2002. – 716 с.
7. Обґрунтування доцільності створення твердої лікарської форми на основі УролесануТ / [Чубка М.Б., Вронська Л.В., Сур С.В. та ін. ] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матер. 1-ї Міжнар. наук-практ. конф. (1-2 жовтня 2009 р., м. Тернопіль) – Тернопіль: Вид-во «Укрмедкнига». – С. 106-107.
8. Дем'яненко Д. Розробка складу та технології капсул з ліпофільним комплексом коренів валеріани / Д. Дем'яненко, І. Єгоров // Вісник фармації. – 2002. – № 4(32). – С. 33-36.
9. Бондаренко О. В. Разработка технологии получения препарата в форме капсул на основе валерианы / О. В. Бондаренко, Н. А. Казаринов, Р. А. Пашнева // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 66-69.
10. Pat. Germany, A 61 K 9/52. Kapseln mit verzogelter Freisetzung des Kapselinhaltes zur oralen Verabreichung / Herrmann Joachim, Stumpf Karl-Heinz. - international filling date 02.04.2003; international publication date 14.10.2004.
11. Бобрицька Л. О. Розробка складу та технології капсул з натрію диклофенаком пролонгованої дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Л. О. Бобрицька. – Харків, 2001. – 19 с.
12. Бобрицька Л. О. Технологические и аналитические аспекты получения пролонгированной лекарственной формы диклофенак-ретард / Л. О. Бобрицька, В.І. Чуешов, Е. В. Сорокіна // Вісник фармації. – 2000. – № 4. – С. 29-33.
13. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, А. С. Сульдин [ и др. ] // Фармация. – 2009. – № 5. – С. 31-36.
14. Ніколайчук Н. О. Розробка складу, технології та дослідження капсул з дибамком протисудомної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Н. О. Ніколайчук. – Харків, 2009. – 23 с.
15. British Pharmacopoeia. – London, 1998. – Vol. 2. – Appendix XIII A 203
16. Rowe R. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 Ed. / Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. – London, 2009. – 888 p.
17. Тихонов О. І. Розробка складу та технології капсул з обніжжям бджолиним та препаратом прополісу / О.І. Тихонов, О. В. Сидоренко, О. С. Данькевич // Вісник

- фармації. – 2004. – № 3 (39). – С. 28-31.
18. Лелека М. В. Вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології капсул «Полентар» / М.В. Лелека, Т. Г. Ярних, О. С. Данькевич // Вісник фармації. – 2004. – № 3 (39). – С. 49-52.
19. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пилу та янтарної кислоти: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / М. В. Лелека. – Харків, 2005. – 20 с.
20. Данькевич О.С. Розробка складу, технології та дослідження капсульованої лікарської форми з препаратом прополісу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О.С. Данькевич. - Харків, 1991. – 19 с.
21. Ковалевська І.В. Обґрунтування складу гранул з рослинними екстрактами / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, В. І. Чуешов // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 103-105.
22. Treatment of particles with low-flow properties / Bajdik Janos, Pintye-Hodi Klara, Regdon Jr. Geza [ et al. ] // Pharm. Ind. – 2001. – Vol. 63, №11. – P. 1197-1202.
23. A study of physician attitudes toward capsules and other pharmaceutical product forms. Elanco Products Co., Div. Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN, 1971, EI-0004.
24. Никитюк В. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора желатиновых масс и наполнителей / В. Никитюк, Н. Шемет // Провизор. – 1999. – № 4. – С. 20-24.
25. Bioavailability of ibuprofen from orally and rectally administered hydroxypropyl methyl cellulose capsules compared to corresponding gelatine capsules / O. Honkanen, H. Seppa, S. Eerikainen [ et al. ] // STP pharmaceutical sci. – 2001. – Vol. 11, № 2. – P. 181-185.
26. Pat. 6641837 US, A61K9/64; A61K9/66; A61K9/66; A61K9/48; A61K9/64; A61K35/66. Flavored vegetable starch capsule / Opheim Joar; applicant Lebowitz, Howard E. – № 10/292999; international filing date 11.12.2002; international publication date 11.04.2003.
27. Компендиум 2007 – лекарственные препараты; под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 2270 с.
28. Наказ МОЗ України №8 від 15.01.2003 із змінами, внесеними згідно з Наказами МОЗ №314 від 21.06.2004; № 391 від 04.08.2004 «Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів».
29. Buckalew L. W. An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form / L. W. Buckalew, K. E. Coffield // J. Clin. Psychopharmacol. – 1982. – № 2. – P. 245-248.
30. Steele D. F. Physicochemical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose / D. F. Steele, M. Tobyn, S. Edge // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2004. – 30, № 1. – P. 103 – 109.
31. Neues Degussa AEROSIL fur die Pharma-Industrie [Електронний ресурс] // Chimia. – 2006. – Vol. 60, № 7-8. – P. 510. – Режим доступу до журн.: <http://www.chemie.de/news/d/10925/>
32. Ошовський А.І. Изготовление и доклиническое изучение биорастворимых капсул с заданными свойствами / А. І. Ошовський, І. І. Геращенко, О. О. Вільцанюк // Фармаком. – 2001. – № 3. – С. 54-57.
33. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С.А. Сизяков, Е.В. Блынская [ и др. ] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45-49.
34. Formulation and pharmacokinetic studies of acyclovir controlled-release capsules / Tu Jiasheng, Wang Linbo, Yang Jing [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol. 27, № 7. – P. 687-692.
35. Studies on release of rifampicin from modified pulsincap technique / A. Seshasayana, R. B. Sreenivasa, B. Y. Prasanna [ et al. ] // Indian J. Pharm. Sci. – 2001. – Vol. 63, №4. – P. 337-339.
36. Саліх Б. Х. Розробка складу та технології капсульовано суспензії на основі олії розторопші / Б. Х. Саліх, В. Г. Дем'яненко, Д. В. Дем'яненко // Вісник фармації. – 2004. – № 3 (39). – С. 41-44.
37. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КАПСУЛ

Сообщение 1. Вспомогательные вещества при создании твердых капсул.

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

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

**Резюме:** проведено литературный обзор различных видов вспомогательных веществ, используемых для получения материала оболочки и инкапсулируемых масс.

**Ключевые слова:** капсулы, порошковая масса, вспомогательные вещества.

**THE MODERN SITUATION OF CREATION, PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF CAPSULES**

Report 1. Excipients at creation of capsules

**M.B. Chubka, T.A. Groshovy, L.V. Vronska***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Summary: the literary review of various types of excipients, in-use at the receipt of capsules shell material and encapsulated the masses is conducted

**Key words:** capsules, powder mass, excipients.

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

УДК 615.276.036

**ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ НІМЕСУЛІДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**©**І.О. Юрченко, В.П. Буряк***Запорізький державний медичний університет*

**Резюме:** у роботі розглянуто основні аспекти гепатотоксичності німесулід, нестероїдного протизапального лікарського засобу з групи інгібіторів циклооксигенази-2 за даними наукової літератури.

**Ключові слова:** гепатотоксичність, інгібітори циклооксигенази-2, німесулід.

**Вступ.** На сьогодні більше 55 тисяч сполук, у тому числі і ліків, є небезпечними для людей і тварин. Щорічно майже 1 млн людей страждає від побічних ефектів фармакотерапії і близько 180 тисяч вмирають від них. Гострі медикаментозні ураження печінки виявляють у близько 3 % госпіталізованих хворих. На першому місці знаходяться протитуберкульозні препарати, потім антибактеріальні, нестероїдні протизапальні, гормональні, цитостатичні, гіпотензивні, антиаритмічні засоби [3]. У Англії перше місце в етіології фульмінантної печінкової недостатності займає передозування саме нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ), відтісняючи на другий план гострі вірусні гепатити. У США щорічно гострі отруєння НПЗЗ, що вимагають госпіталізації, реєструють з частотою більше 29 на 100 000 населення, в Ізраїлі – 57, у Великобританії – 200 [5, 7]. При цьому в 18-30 % випадків токсичність НПЗЗ була пов'язана з їх прийманням з терапевтичною метою, а в решті випадків – з суїцидальними спробами.

НПЗЗ являють собою велику та різноманітну групу ліків і належать до числа найбільш часто застосовуваних лікарських препаратів. В усьо-

му світі щодня НПЗЗ споживають близько 30 млн, а щорічно – більше 300 млн людей, причому тільки 1/3 пацієнтів отримує дані препарати за рецептом лікаря [4].

На жаль, більшість токсичних уражень печінки протікають приховано, клінічно їх важко відрізнити від інших захворювань печінки. Якщо лікарське ураження печінки вчасно не діагностоване і приймання ліків продовжується, тяжкість ураження значно зростає [12]. Загальна смертність при медикаментозному ураженні печінки складає близько 5 % [8]. При тяжких отруєннях смертність може досягати 19 % [3].

Мета роботи – вивчення даних наукової літератури, які стосуються головної побічної дії, а саме гепатотоксичності, відносно нового лікарського засобу з групи НПЗЗ німесулід.

**Методи дослідження.** Методи дослідження свідчать, що німесулід, 4-nitro-2-phenoxy-methanesulfoanilide (код за фармакотерапевтичною групою АТС M02AA), інгібітор циклооксигенази-2 [2], який характеризується швидким настанням ефекту [6], як яскравий сучасний представник даного класу лікарських засобів, має низку побічних ефектів. Одним з найбільш небезпечних



недоліків, як і у інших НПЗЗ, є його виражена гепато- і нефротоксичність [6]. Після перорального прийому німесулід добре абсорбується та найбільша концентрація його у плазмі спостерігається через 3-4 години. Зв'язується з білками плазми до 97,5 % препарату.

Печінка є головним органом метаболізму ксенобіотиків і схильна до їх токсичного впливу. Функціональною одиницею печінки є ацинус, що складається з трьох концентричних зон гепатоцитів, що знаходяться навколо портальної тріади (термінальна гілка комірної вени, печінкова артеріола і жовчна протока). Відомо, що ураження печінки ксенобіотиками мають свої топографічні особливості. У першій зоні ацинуса гепатоцити прилягають до портального тракту і отримують більшу кількість кисню та живильних речовин, порівняно з гепатоцитами другої і особливо третьої зони [10]. Перипортальні гепатоцити (зона 1) містять більше мітохондрій і в них інтенсивніше протікають енергетичні процеси, включаючи бета-окислення жирних кислот, обмін амінокислот і синтезу сечовини, глюконеогенез. Перивенозні гепатоцити (зона 3) містять менше мітохондрій, але більше ендоплазматичного ретикулуму, і в них більшою мірою, ніж у гепатоцитах першої і другої зон зосереджені процеси окислення і кон'югації ксенобіотиків. Проте в перивенозних гепатоцитах є дисбаланс між продукцією токсичних метаболітів та їх знешкодженням, оскільки глутатіонпероксидаза, ферменти кон'югації з глюкуроновою кислотою, глутатіоном, сульфатом експресуються слабше, ніж ізоформи цитохрому P450. Тому в гепатоцитах 3 зони утворюється більша кількість реакційно-здатних метаболітів ксенобіотиків і вони гірше знешкоджуються. Внаслідок особливостей метаболізму і кровопостачання гепатоцитів ураження печінки ксенобіотиками, як втім і інші види уражень (запальні, ішемічні), найчастіше впливають на гепатоцити перивенозної зони [15], які морфологічно розцінюються як центрлобулярні ураження. Звичайно, при таких ураженнях, тією чи іншою мірою задіяні і гепатоцити інших зон. Німесулід викликає переважно центрлобулярні ураження [9].

**Результати й обговорення.** Головним місцем метаболізму німесуліду є печінка, де його біотрансформація проходить різними шляхами, у тому числі за допомогою ізофермента цитохрому P450 (CYP)2C9. Відомо 16 метаболітів німесуліду [11]. Основний метаболіт – парагідроксипохідне має фармакологічну активність. Час напівжиття цього метаболіту в крові короткий (0,8 год), однак його константа утворення невелика й значно нижче константи абсорбції німесуліду. Метаболіти, виявлені в плазмі крові,

практично повністю кон'югуються. Період напіввиведення німесуліду становить 3,2-6 год. Виводиться переважно із сечею (близько 50 % прийнятої дози), лише 1-3 % виводиться в незміненому виді. Гідроксинімесулід є його основним метаболітом, що виявляють у сечі тільки у формі глюкуронідного кон'югату. Близько 29 % дози виводиться з калом після метаболізму.

За даними численних досліджень [13], німесулід знижує інтенсивність метаболізму в гепатоцитах печінки, виявляє роз'єднувальну дію на дихальний ланцюг. Німесулід також знижує рівні НАДН, НАДФН і глутатіону в гепатоцитах, однак дані ефекти не супроводжуються пероксидацією мембранних ліпідів. Як наслідок, порушується вироблення АТФ у мітохондріях гепатоцитів.

Експериментально встановлений вплив німесуліду на вміст внутрішньоклітинного кальцію у гепатоцитах. Так, через 5 год вміст останнього підвищується на  $(258 \pm 49) \%$  [13], що спричиняє приєднання кальцій-кальмолулінового комплексу до різних біологічних мішеней і зміну їх активності.

Німесулід є сульфонамідом, і як наслідок, слабкою кислотою ( $pK_a \approx 6,5$ ). А подібно до інших карбоксикислот [14], він може переправляти протони в мітохондріальний матрикс: незмінений німесулід проходить через внутрішню мітохондріальну мембрану до матриксу й у лужному середовищі дисоціює на протон і німесулід-аніон, який є негативно зарядженим, а тому може бути виділений звідти за допомогою електрофорезу. Подібно до аніонів жирних кислот німесулід здатний до багаторазового перетинання мембранного простору. Знаходячись у кислотному міжмембранному просторі, німесулід-аніон може знову протонуватися та повертатися до свого попереднього стану. Під час кожного свого проникнення до матриксу німесулід переміщує туди протон, таким чином зменшуючи мембранний потенціал мітохондрії. Перенесення електронів у дихальному ланцюзі асоційований зі зменшенням концентрації протонів у мітохондріальному матриксі та збільшенням їх у міжмембранному просторі мітохондрії. Паралельно з процесом некрозування спостерігається апоптоз також через порушення функції дихального ланцюга.

Загальними клінічними проявами отруєння можуть слугувати летаргія, нудота, блювання й біль в епігастральній ділянці. Ці симптоми зазвичай проходять при підтримувальному лікуванні. Можуть спостерігатися шлунково-кишкова кровотеча, артеріальна гіпертензія, анафілактичні реакції, пригнічення дихання. Біохімічно проявляється у підвищенні активності трансаміназ у сироватці крові.

При отруєнні німесулідом рекомендується симптоматичне й підтримувальне лікування [1]. Специфічного антидота не існує. Хворим, яких госпіталізували у стаціонар із симптомами отруєння німесулідом (протягом 4 год після його приймання або після приймання високої дози), рекомендується промивання шлунка, введення активованого вугілля (дорослим – 60-100 мг) і/або проносного засобу осмотичного типу. Необхідний регулярний контроль функції печінки й нирок. Даних про можливість виведення німесуліду за допомогою гемодіалізу немає. Але, з огляду на високий ступінь його зв'язування з білками плазми крові, можна припустити неефективність гемодіалізу, гемоперфузії, форсованого діурезу при передозуванні німесуліду.

**Висновки.** Таким чином, на підставі вище наведених даних можна зробити висновок, що на сьогодні накопичена велика кількість експериментальних даних стосовно токсичної дії німесуліду на клітини печінки, які спостерігаються за гострої та хронічної дії цього лікарського засо-

бу, також в науковій літературі є результати дослідження, що проведено на мембранному та молекулярному рівнях. Зроблено окремі спроби пояснити біохімічні механізми токсичного впливу німесуліду [11], хоча єдиної універсальної схеми ще не запропоновано. Невирішеною залишається проблема корекції патологічних змін при отруєнні німесулідом. Крім того, останнім часом увагу багатьох авторів привертає вивчення сумісної дії німесуліду та інших лікарських засобів з групи НПЗЗ, комбінованих лікарських засобів. Європейське агентство з оцінки лікарських засобів (ЕМЕА, European Medicines Agency) має намір підготувати керівництво для спеціалістів фармацевтичної галузі з методів виявлення потенціальної гепатотоксичності ліків ще до початку їх клінічних випробувань.

Через те, що наукова література не може пояснити повну біотрансформацію німесуліду в організмі людини, а також існує небагато даних щодо виявлення його метаболітів, ми вважаємо край необхідним проведення ґрунтовних досліджень в цьому напрямку.

#### Література

1. Дюкса М.Н. Побочные действия лекарственных средств / М.Н. Дюкса – М., 1983. – 590 с.
2. Насонов Е.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека / Е.Л.Насонов, Е.С.Цветкова, Н.Л.Тов // Терапевт. архив, 1998. – № 5. – С.8-14.
3. Полунина Т.Е. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов / Т.Е.Полунина, А.В. Васильев, В.И.Фомичев // Терапевт. архив, 1994. – № 5. – С.79–80.
4. Щекина Е.Г. НПВС – проблемы безопасности / Е.Г. Щекина, С.М.Дроговоз, В.В. Страшный // Провизор, 2003. – №4. – С.10-12.
5. Acetaminophen Toxicity in an Urban County Hospital / [Schiodt F.V., Rochling F.A, Casey D.L., Lee W.M.] // New England Journal of Medicine, 1997. – V. 337. – №16. – P.1112-1117.
6. Bianchi M. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee / M.Bianchi, M.Broggini // Drag., 2003. – №63 (suppl. 1). – P.37-46.
7. Bond G. R. Population-based Incidence and Outcome of Acetaminophen Poisoning by Type of Ingestion / G.R.Bond., L.K.Hite //Academic Emergency Medicine, 1999. –V. 6. – №11. – P.1115-1120.
8. Drug-induced liver disease: experiences of the Swiss Center for Adverse Drug Effects 1989-91/ [Werth B., Kuhn M., Hartmann K. et al.] //J. Suisse Med., 1993. – V. 123. – № 1. – P.203-206.
9. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases / [Van Steenberg W., Peeters P., De Bondt J. et al.] // Journal of hepatology, 1998. – №29(1). – P.135-141.
10. Oinonen T. Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation / T.Oinonen, K.O. Lindros // Biochem. J., 1998. – V.329. – № 1. – P.17-35.
11. Rainsford K.D. Nimesulide-actions and Uses / K.D.Rainsford. – Birkhauser, 2005. – 433 p.
12. Sturgill M.G. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function / M.G.Sturgill, G.H.Lambert // Clin. Chem., 1997. – V. 43. – №8. – Pt 2. – P.1512-1526.
13. The Critical Role of Mitochondrial Energetic Impairment in the Toxicity of Nimesulide to Hepatocytes / [Mingatto F.E., Rodrigues T., Pigoso A.A. et al.]. – JPET, 2002. – Vol. 303. – Issue 2. – P.601-607.
14. Wieckowski M.R. Involvement of the dicarboxylate carrier in the protonophoric action of long-chain fatty acids in mitochondria / M.R.Wieckowski, L.Wojtczak // Biochemical and biophysical research communications, 1997. – №232(2). – P.414-417.
15. Zonal heterogeneity of hepatic injury following shock/resuscitation: relationship of xanthine oxidase activity to localization of neutrophil accumulation and central lobular necrosis / [Mayumi T., Chan C.K., Clemens M.G., Bulkley G.B.] // Shock., 1996. – №5(5). – P.324-32.

## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НИМЕСУЛИДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**И.А. Юрченко, В.П. Буряк**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** в работе рассмотрены основные аспекты гепатотоксичности нимесулида, нестероидного противовоспалительного лекарственного средства из группы ингибиторов циклооксигеназы-2 по данным научной литературы.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность, ингибиторы циклооксигеназы-2, нимесулид.

## HEPATOTOXICITY OF NIMESULIDE (REVIEW LITERATURE)

**I.O. Iurchenko, V.P. Buryak**

*Zapozizhzhia State Medical University*

**Summary:** the basic aspects of hepatotoxicity of nimesulid, nonsteroidal antiinflammatory drug from the group of cyclooxygenase-2 inhibitors according to the scientific literature are considered in the article.

**Key words:** cyclooxygenase-2 inhibitors, hepatotoxicity, nimesulid.

## VII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ



### **Шановні колеги!**

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі VII Національного з'їзду фармацевтів України, який відбудеться **15-17 вересня 2010 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (реєстраційне посвідчення № 339 від 30 червня 2009 р.).

**Мета з'їзду:** підбиття підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр., прийняття Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

**Робочі мови з'їзду:** українська, російська, англійська.

#### ОРІЄНТОВНА ПРОГРАМА З'ЇЗДУ

**15 вересня 2010 року** відбудеться відкриття VII Національного з'їзду фармацевтів України. Пленарні засідання з обговорення Концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр., Концепції розвитку фармацевтичної освіти і Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

**16 вересня 2010 року** будуть проведені пленарні засідання.

**17 вересня 2010 року** в рамках роботи VII Національного з'їзду фармацевтів України відбудеться **науково-практична конференція «Фармація України. Погляд у майбутнє»**, круглі столи для практичних працівників фармації, дискусії з нагальних проблем фармацевтичної галузі.

#### УМОВИ УЧАСТІ

Організаційний внесок для участі у роботі VII Національного з'їзду фармацевтів України складає 1 200 грн (у тому числі ПДВ 200 грн. 00 коп.).

Плата за проживання не входить в організаційний внесок.

Організаційний внесок учасника передбачає:

- Участь у пленарних засіданнях і науково-практичній конференції.
- Одержання інформаційних і робочих матеріалів з'їзду.
- Одержання кейса учасника.
- Одержання ексклюзивних видань, підготовлених до VII Національного з'їзду фармацевтів України.
- Присутність на концертній програмі.
- Участь у кави-брейках під час роботи з'їзду.
- Одержання сертифіката учасника з'їзду.
- Участь в екскурсійній програмі.

Для участі **тільки у науково-практичній конференції «Фармація України. Погляд у майбутнє» організаційний внесок для одного учасника складає 400 грн** (у тому числі 66 грн. 67 коп), який гарантує участь у роботі секційних засідань, одержання збірника тез доповідей, участь у фуршетах під час роботи науково-практичної конференції, одержання сертифіката учасника науково-практичної конференції.

## БАНКІВСЬКІ РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ВНЕСКІВ ЗА УЧАСТЬ У З'ЇЗДІ ТА НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ

### КОНФЕРЕНЦІЇ:

р/р 26001257500011

В Публічне АТ «АКБ «БАЗИС»

МФО 351760, код 33481466

Призначення платежу:

- організаційний внесок на проведення з'їзду;
- організаційний внесок на проведення конференції;
- благодійна та спонсорська допомога

При сплаті організаційного внеску обов'язково вказувати «в тому числі ПДВ», прізвищею, ім'я та по батькові учасника, установу.

**З питань надання спонсорської та благодійної допомоги** звертатися до Організаційного комітету VII Національного з'їзду фармацевтів України.

тел./факс: +38 (057) 758-82-02

E-mail з'їзду: [pharmcongress@ukr.net](mailto:pharmcongress@ukr.net)

## 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. ТЛХ – скринінг деяких токсичних речовин при їх сумісній присутності // Вісник фармації. – 2005. – № 4 (44). – С. 20-23.

3. Armutcu F., Coskun O., Gurel A., et al. Altinyazar C. Vitamin E protects against acetone induced oxidative stress in ret blood cells // Cell., Biol. Toxicol. – 2005. – 21, № 1 - p. 53-60.

– посилання на доповіді, тези доповідей:

1. Павх О. І., Соколова Л. В. Біофармацевтичні дослідження назальних гелів: Матеріали ІХ Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 190

2. Sada A., Petillo O., Cara F. et al. The role of tissue transglutaminase in cellular morphology and adhesion // 24-th Meeting of FEBS: Abstracts. – Barcelona, 1996. – P. 121.

– посилання на патенти, авторські свідоцтва:

1. Пат. 625777 Україна 7А61К35/78. Фармацевтична композиція адаптогенної дії „Поллентар”/Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Яковлева Л. В., Міщенко О. Я., Лелека М. В., Данькевич О. С. (Україна). Заявл. 11.04.2003; Опубл. 15.12.2003.

2. Пат. 2251411 Росія, МПК<sup>7</sup> А61К 9/08, А61К 9/19, А61К 38/12, А61Р 31/10. Стабілізована фармацевтична композиція в ліофілізованій формі / Савай Сейдзи, Касай Акихиро, Отото Казуми. – № 2001108569 15; Заявл. 2000.06.29; Опубл. 2005.05.10

– посилання на дисертації і автореферати дисертацій:

1. Гудзенко О. П. Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2004. – 335 с.

2. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пилку та бурштинової кислоти: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харків, 2005. – 20 с.

11. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

12. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У, насамперед, друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

13. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених в статті і у списку літератури.

14. Публікація статей платна. Вартість – 20 грн за 2000 знаків. Оплата здійснюється після рецензування статті.

15. Статті треба відсилати за адресою: Редакція журналу "Фармацевтичний часопис", видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

#### **РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

**Головний редактор** – *Грошвий Т.А.*

**Заступники головного редактора** – *Гриценко І.С., Марчишин С.М.*

**Відповідальний секретар** – *Вронська Л.В.*

**Ковальчук Л.Я.** – науковий консультант

**Черних В.П.** – науковий консультант

Башура О.Г.

Волков К.С.

Вороніна Л.М.

Георгіянець В.А.

Зіменковський Б.С.

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)

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)

Фіра Л.С. (Тернопіль)

Хоменко В.М. (Донецьк)

Чекман І.С. (Київ)

Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 14.06.2010. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragma. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 11,86. Обл.-вид. арк. 11,75.

Тираж 600. Зам. № 98.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Бенько Наталія

Кушик Павло

Видавець і виготівник

Тернопільський державний медичний університет

імені І.Я. Горбачевського

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА