

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

---

---

**3(15)/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 01.07.2010р.  
№1-05/5  
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 № 3 від 21 вересня 2010 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 29 вересня 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

I.В. Драпак, Б.С. Зіменковський (Львів)  
ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ  
ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ  
АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ  
ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

6

Д.О. Мамедова, С.Г. Ісаєв (Харків)  
СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА  
АКТИВНІСТЬ N-(R-БЕНЗОІЛ)-3,5-  
ДИБРОМАНТРАНИЛАТИВ ЗАМІЩЕНИХ 8-  
ОКСИХІНОЛІНІЮ ТА 5-НІТРО-9-  
АМІНОАКРИДИНІЮ

11

### ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Н.В. Челін, С.М. Марчишин (Тернопіль)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ВІЛЬНИХ ОРГАНІЧНИХ  
КИСЛОТ ТА АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ У  
ЛИСТКАХ, ПЛОДАХ ТА КОРЕНЕВИЩАХ І  
КОРЕНЯХ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО  
(LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.)

13

О.В. Бурцева, І.І. Тернинко, Т.В. Опрошанська,  
О.П. Хворост (Луганськ, Харків)  
ФІТОХІМІЧНЕ ТА МІКРОСКОПІЧНЕ  
ДОСЛІДЖЕННЯ AVENA SATIVA L.

16

В.В. Малий (Харків)  
АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД СИРОВИНИ  
ПОШИРЕНИХ РОСЛИН РОДИН  
CAPRIFOLIACEAE ТА ACERACEAE

20

С.М. Марчишин, Л.М. Сіра, О.Б. Амброзюк,  
І.Ю. Тришневська (Тернопіль, Харків)  
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ  
ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО (POTENTILLA  
ANSERINA L.)

23

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

Г.Д. Сліпченко, О.В. Бондаренко,  
М.О. Казарінов, Р.О. Пашнева (Харків)  
РОЗРОБКА ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА  
ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

28

О.М. Роїк (Київ)  
МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ГЕЛІВ  
ДЛЯ ОЧИЩЕННЯ ШКІРИ І ВОЛОССЯ ВІД  
СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

31

О.П. Шматенко, В.О. Оридорога (Київ)  
ФІЗИЧНІ, ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ТА ФІЗИКО-  
ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
МОНОКАРБОКСИЛЦЕЛЮЛОЗИ

36

## CONTENTS

### SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

I.V. Drapak, B.S. Zimenkovsky (Lviv)  
VIRTUAL SCREENING AND COMPUTER  
PREDICTION OF ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY  
OF PYRIDINECARBOXYLIC ACIDS DERIVATIVES

A.I. Mamedova, S.G. Isaev (Kharkiv)  
SYNTHESIS, PROPERTIES AND  
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF N-(R-  
BENZOYL)-3,5-DIBROMANTRANILATIV  
SUBSTITUTED for 8-OXIKHINOLINiyu AND 5-  
NITRO-9-AMINOAKRIDINIYu

### PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

N.V. Chelin, S.M. Marchyshyn (Ternopil)  
INVESTIGATION OF FREE ORGANIC ACIDS AND  
CEVITAMIC ACID IN THE LOVAGE LEAVES,  
FRUITS, ROOTSTOCKS AND ROOTS  
(LEVISTICUM OFFICINALE KOCH)

H.V. Burtseva, I.I. Terninko, T.V. Oproshanskaya,  
O.P. Khvorost (Lugansk, Kharkiv)  
THE PHYTOCHEMISTRIC AND MICROSCOPIC  
RESEARCH OF OATS RAW

V.V. Malyi (Kharkiv)  
AMINO ACID COMPOSITION OF RAW MATERIAL  
OF CAPRIFOLIACEAE AND ACERACEAE  
WIDESPREAD PLANTS

S.M. Marchyshyn, L. M. Sira, O.B. Ambrozyuk,  
I.Y. Trashnevskaya (Ternopil, Kharkiv)  
MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC ANALYSIS OF  
POTENTILLA ANSERINA L. GRASS

### PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

G.D. Slipchenko, O.V. Bondarenko, N.A. Kazarinov,  
R.A. Pashneva (Kharkiv)  
DEVELOPMENT OF DRUG DOSAGE FORM ON  
THE BASIS OF VEGETATIVE RAW MATERIALS

O. Roik (Kiev)  
METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE  
DEVELOPMENT OF GELS FOR REMOVE HEAVY  
METAL'S SALTS FROM SKIN AND HAIR

O.P. Shmatenko, V.O. Orydoroha (Kiev)  
PHYSICAL, PHYSICO-MECHANICAL AND  
PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF  
MONOCARBOXYLCELLULOSE

О.Г. Чистяков, Л.І. Вишнеvsька, Н.Б. Бурд,  
І.М. Владімірова, О.В. Колесніков (Харків)  
НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ  
СКЛАДУ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

O. Chistyakov, L. Vishnevskaya, N. Burd,  
I. Vladimirova, O. Kolesnikov (Kharkiv)  
SCIENTIFIC AND THEORETICAL SUBSTANTIATION  
OF PROSTATE DISEASES  
REMEDIAL COMPOSITION

Н.Ф. Орловецька, О.С. Данькевич (Харків)  
УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ  
ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ МАЗЕЙ З ІХТІОЛОМ ЗА  
УТРУДНЕНИМИ ПРОПИСАМИ

N.F. Orlovetska, O.S. Dankevich (Kharkiv)  
IMPROVEMENT OF DERMATOLOGICAL  
OINTMENTS TECHNOLOGY WITH ICHTHYOL IN  
DIFFICULT FORMULATIONS

В.Я. Шалата, С.В. Сур (Львів)  
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДОПОМІЖНИХ  
РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК  
“ЕСКУВІТ”®

V.Ya. Shalata, S.V. Sur (Lviv)  
COMPARATIVE ESTIMATION OF EXCIPIENTS  
FOR THE CREATION PURPOSE OF TABLETS  
“ESKUVIT”®

М.Б. Демчук (Тернопіль)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РЕЖИМІВ РОБОТИ  
УСТАНОВКИ ПСЕВДОЗРІДЖЕНОГО ШАРУ НА  
СТИРАНІСТЬ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНУ З  
ТІОТРИАЗОЛІНОМ

M.B. Demchuk (Ternopil)  
THE RESEARCH OF INFLUENCE WORKING  
CONDITIONS INSTALLATION OF THE BOILING  
LAYER ON ABRASION RESISTANCE OF TABLETS  
FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE

#### АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПЕРЕПАРАТІВ

#### ANALYSIS OF DRUGS

М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Л.Т. Котляренко  
(Тернопіль)  
ПОРІВНЯННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ  
ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ  
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИХ МЕТОДИК ДЛЯ  
ВИЗНАЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ

M.B. Chubka, L.V. Vronskaya, L.T. Kotlyarenko  
(Ternopil)  
COMPARISON OF DIFFERENT  
SPECTROPHOTOMETRIC TECHNIQUES  
POSSIBILITIES USE FOR FLAVONOIDS  
DEFINITION

#### ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

#### PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

Л.С. Чекалюк, Л.В. Вронська, Я.П. Нагірний  
(Тернопіль)  
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ  
СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА  
ОСНОВІ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ

L.S. Chekalyuk, L.V. Vronskaya, Ya.P. Nahirnyy  
(Ternopil)  
MARKETING RESEARCHES OF SEDATIVE  
MEDICATIONS MARKET ARE ON THE BASIS OF  
VALERIAN

Б.Л. Парновський, Я.О. Гром (Львів)  
АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ  
ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ПРОТИГРИБКОВИХ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

B.L. Parnovskiy, Y.O. Grom (Lviv)  
ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL MARKET OF  
DERMATOLOGICAL ANTIFUNGAL DRUGS

І.В. Пестун, Г.С. Бабічева (Харків)  
АНАЛІЗ ЦІЛЬОВОЇ АУДИТОРІЇ АПТЕЧНИХ  
ЗАКЛАДІВ У ПРОЦЕСІ СТВОРЕННЯ  
КЛІЄНТСЬКОЇ БАЗИ ДАНИХ

I.V. Pestun, A.S. Babicheva (Kharkiv)  
THE ANALYSIS OF THE TARGET AUDIENCE OF  
CHEMIST'S ESTABLISHMENTS DURING  
CREATION OF THE CLIENT DATABASE

О.В. Літвінова, Н.Ф. Маслова (Харків)  
ПАТЕНТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ГАЛУЗІ  
СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ  
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

E.V. Litvinova, N.F. Maslova (Kharkiv)  
PATENT RESEARCHES IN AREA OF  
PREPARATION CREATION FOR HYPERPLASTIC  
PROSTATE TISSUE TREATMENT

І.Я. Городецька, А.В. Черняхівич (Львів)  
ОСОБЛИВОСТІ ПОЗИЦІОНУВАННЯ  
КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ

I.Ya. Horodetska, A.V. Chernyakhovich (Lviv)  
PECULIARITIES OF COSMETIC PRODUCTS  
POSITIONING ON THE PHARMACEUTICAL  
MARKET

### **ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ**

А.С. Немченко, Л.Ю. Дьякова, О.А. Носенко (Харків)

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ЗАСАДИ ВНУТРІШНЬОГО НАВЧАННЯ ПЕРСОНАЛУ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ У СИСТЕМІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ **84**

К.Л. Косяченко, А.С. Немченко (Харків)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ НАПРЯМКІВ РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМ ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В КРАЇНАХ СНД **88**

### **ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА**

Н.Б. Ярکو, Б.П. Громовик, А.І. Бойко, О.Р. Левицька, Г.Ю. Корець, Н.В. Галайко, Н.Л. Ханік (Львів)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ **95**

### **ОГЛЯДИ**

О.І. Онишків, Н.М. Белей, В.М. Коваль, А.І. Денис, О.А. Мельник, О.З. Зворська, Н.О. Зарівна, Т.А. Грошовий (Тернопіль)  
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ **102**

### **ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES WORK**

A.S. Nemchenko, L.Yu. Dyakova, A.A. Nosenko (Kharkiv)

ORGANIZATIONAL BASES OF INSIDE LEARNING OF PERSONNEL OF PHARMACY ESTABLISHMENTS IN THE SYSTEM PROVIDING OF QUALITY OF DRUGS

K.L. Kosyachenko, A.S. Nemchenko (Kharkiv)  
STUDY GUIDELINES FOR REFORM SYSTEM PRICING MEDICINES IN THE CIS

### **PHARMACEUTICAL CARE**

N.B. Jarko, B.P. Hromovyk, A.I. Boyko, O.R. Levytska, G.J. Korets, N.V. Galajko, N.L. Khanyk (Lviv)

PHARMACEUTICAL CARE DURING THE USEGE OF THE DEVICES FOR PARENTERAL INTRODUCTION OF INSULIN

### **REVIEWS**

O.I. Onishkiv, N.M. Beley, V.M. Koval, A.I. Denys, O.A. Melnik, O.Z. Zvorska, N.O. Zarivna, T.A. Croshovy (Ternopil)  
MODERN STATE of CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH of TABLETOVANI KH MEDICINAL PREPARATIONS

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

УДК 615.281.012.1:615.9:547.826.2

## ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

© І.В. Драпак, Б.С. Зіменковський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** на основі даних квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу проведено віртуальний скринінг та комп'ютерне прогнозування протитуберкульозної активності похідних піридинкарбонних кислот. У результаті було відібрано 8 сполук з найвищою прогнозованою протитуберкульозною активністю.

**Ключові слова:** похідні піридинкарбонних кислот, QSAR, віртуальний скринінг, протитуберкульозна активність.

**Вступ.** Створення нових лікарських препаратів є дуже об'ємним, вартісним та довгим процесом. За даними досліджень *Lehrman Brothers Pharmaceutical Research*, співвідношення між синтезованими сполуками і сполуками, що стають лікарськими засобами, становить 10000:1. Час від початку синтезу до впровадження на ринок займає 10-15 років, при цьому витрати на один лікарський засіб складають близько мільярда доларів. Останнім часом створення нових лікарських препаратів тісно пов'язують з віртуальним скринінгом, що допомагає заощадити не лише час та кошти, а і вибрати з великого обсягу віртуальних бібліотек найбільш перспективні сполуки. Віртуальний скринінг неможливий без QSAR (quantitative structure – activity relationships) досліджень, що характеризують кількісний взаємозв'язок між структурою та активністю досліджуваних сполук [4].

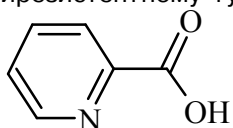
Актуальність пошуку протитуберкульозних засобів обумовлена різким зростанням туберкульозу та появою резистентних мікобактерій до відомих протитуберкульозних засобів [6,16]. Одними з найефективніших лікарських засобів в терапії туберкульозу є похідні  $\gamma$  – піридинкарбонної (ізонікотинової) кислоти [5]. Тому актуальним є пошук нових засобів цієї групи, які б мали високу протитуберкульозну активність при нижчій токсичності та відсутності інших побічних ефектів. Також перспективним є пошук протитуберкульозних агентів похідних  $\alpha$  – піридинкарбонної (піколінової) кислоти, оскільки встановлений зовсім інший механізм їх протитуберкульозної дії, виявлена ефективність при мультирезистентному туберкульозі, туберкульозі,

викликаному *Mycobacterium avium complex*, який не піддається лікуванню відомими протитуберкульозними засобами, та туберкульозі поєднаному з імунодефіцитом [13]. Встановлена також протитуберкульозна активність похідних  $\beta$  – піридинкарбонної (нікотинової) кислоти [9].

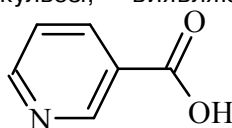
Мета роботи – на основі даних квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу провести віртуальний скринінг та комп'ютерне прогнозування протитуберкульозної активності гіпотетичних структур похідних піридинкарбонних кислот.

**Методи дослідження.** Молекулярне моделювання досліджуваних сполук проводилось методами молекулярної механіки (MM+) та напівемпіричними квантово-хімічними методами AM1, з використанням програмного пакету HyperChem 7.5 [10]. Молекулярні дескриптори досліджуваних сполук були одержані з використанням програми HyperChem та Dragon [10,14]. Докінгові дослідження здійснювали за допомогою програмного пакету "Quantum 3.3.0.Demo" [12]. Побудова математичних QSAR-моделей проводилась за методикою GA-MLRA з використанням програми BuildQSAR, що дозволяє вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції ( $r$ ), мінімальною величиною стандартного відхилення ( $s$ ) та суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS) методом кросс-валідації. Адекватність моделей оцінювали на основі критерію Фішера (F) [8].

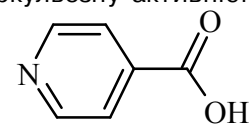
Об'єктами дослідження в даній роботі були похідні  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - піридинкарбонних кислот, які виявляють протитуберкульозну активність.



Піколінова кислота



Нікотинова кислота



Ізонікотинова кислота

Досліджувалися гідразиди піколінової, нікотинової та ізонікотинової кислот, а також гідразони, заміщені гідразиди, аміди, гідроксиаміди, тіоаміди [9]. Як показник протитуберкульозної активності використана величина  $pC_{\text{ММК}}$ , де  $C_{\text{ММК}}$  – значення мінімальної молярної інгібуючої концентрації речовин.

**Результати й обговорення.** Після оптимізації структур проведено розрахунок молекулярних дескрипторів похідних піридинкарбонових кислот. Було визначено електронні, електростатичні, геометричні, стеричні, топологічні, конституційні та енергетичні параметри [3]. Зокрема було розраховано величини зарядів на окремих атомах досліджуваних сполук: ізонікотиногідразидної групи – Оксигену ( $Ch\_O$ ), Нітрогену піридинового циклу ( $Ch\_N$ ), атомів Нітрогену гідразидної групи ( $Ch\_N_1$ ,  $Ch\_N_2$ ), сума атомних ван-дер-вальсових об'ємів ( $Sv$ ), сума атомних електронегативностей ( $Se$ ), сума атомних поляризованостей ( $Sp$ ), число зв'язків ( $nBT$ ), ароматичне співвідношення ( $ARR$ ), кількість поворотних зв'язків в молекулі ( $RBN$ ), топологічна відстань між атомами азоту та азоту і кисню ( $T(N..N)$ ,  $T(N..O)$ ), ліпофільність ( $\log P$ ), загальна енергія молекули ( $TE$ ), енергія зв'язків ( $E3$ ), електронна енергія ( $EE$ ), енергія ізольованих атомів ( $EIA$ ), енергія між'ядерних взаємодій ( $EMB$ ), енергія деформації ( $ED$ ), енергія гідратації ( $EG$ ), енергії вищої зайнятої та нижчої вакантної молекулярних орбіталей ( $B3MO$ ,  $HBMO$ ).

На основі розрахованих дескрипторів та параметру активності проведено QSAR-аналіз [1, 2]. При аналізі однопараметричних QSAR-моделей в ряду похідних піридинкарбонових кислот найбільша величина коефіцієнта кореляції спостерігається при використанні таких квантово-хімічних дескрипторів, як заряди на атомі Нітрогену піридинового циклу ( $Ch\_N$ ) і Оксигену карбокси-групи молекул ( $Ch\_O$ ). Залежність протитуберкульозної активності гідразонів ізонікотинової кислоти від величини цих параметрів описується рівняннями:

$$pC_{\text{ММК}} = -21,35Ch\_O - 3,063 \quad (1)$$

( $r=0,586$ ;  $s=0,750$ ;  $F=10,453$ ;  $Q^2=0,209$ ;  
 $SPRESS=0,824$ )

$$pC_{\text{ММК}} = +153,1Ch\_N + 22,02 \quad (2)$$

( $r=0,521$ ;  $s=0,791$ ;  $F=7,439$ ;  $Q^2=0,117$ ;  
 $SPRESS=0,870$ )

При використанні двопараметричних залежностей, які базуються на величинах ефективних зарядів на атомах Нітрогену піридинового циклу ( $Ch\_N$ ) і Оксигену ізонікотинового фрагмента молекули ( $Ch\_O$ ), а також відстанях між цими атомами і атомами Нітрогену гідразидної групи ( $Dist\_O-N_2$ ,  $Dist\_N-N_2$ ), величина коефіцієнта ко-

реляції лежить в межах 0,72–0,86. Залежність активності досліджуваних сполук від величини зарядів та міжатомної відстані описується рівняннями:

$$pC_{\text{ММК}} = -25,41Ch\_O + 188,66Ch\_N + 18,14 \quad (3)$$

( $r=0,862$ ;  $s=0,482$ ;  $F=27,41$ ;  $Q^2=0,639$ ;  
 $SPRESS=0,571$ );

$$pC_{\text{ММК}} = -30,90Ch\_O + 1,85Dist\_O-N_2 - 0,59 \quad (4)$$

( $r=0,788$ ;  $s=0,585$ ;  $F=15,51$ ;  $Q^2=0,474$ ;  
 $SPRESS=0,689$ );

$$pC_{\text{ММК}} = -25,63Ch\_O + 0,77Dist\_N-N_2 - 9,20 \quad (5)$$

( $r=0,726$ ;  $s=0,654$ ;  $F=10,57$ ;  $Q^2=0,346$ ;  
 $SPRESS=0,768$ ),

$$pC_{\text{ММК}} = -25,69Ch\_O - 3,117HBMO - 6,422 \quad (6)$$

( $r=0,744$ ;  $s=0,635$ ;  $F=11,750$ ;  $Q^2=0,364$ ;  
 $SPRESS=0,758$ )

При переході до трипараметричних моделей значення коефіцієнта кореляції збільшується до 0,899, з одночасним зменшенням стандартної похибки моделі. Найкращі QSAR-моделі описуються наступними рівняннями регресії:

$$pC_{\text{ММК}} = -25,59Ch\_O + 183,2Ch\_N - 0,00001TE + 16,46 \quad (7)$$

( $r=0,899$ ;  $s=0,428$ ;  $F=25,178$ ;  $Q^2=0,694$ ;  
 $SPRESS=0,540$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -27,06Ch\_O + 179,1Ch\_N - 4,378Dist\_N - N_1 + 39,05 \quad (8)$$

$r=0,889$ ;  $s=0,446$ ;  $F=22,706$ ;  $Q^2=0,711$ ;  
 $SPRESS=0,524$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -25,67Ch\_O + 183,9Ch\_N - 0,272B3MO + 20,05 \quad (9)$$

( $r=0,876$ ;  $s=0,471$ ;  $F=19,808$ ;  $Q^2=0,649$ ;  
 $SPRESS=0,578$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -8,878Ch\_O + 0,6712Dist\_O-N_2 - 0,4554B3MO + 3,027 \quad (10)$$

( $r=0,815$ ;  $s=0,177$ ;  $F=13,166$ ;  $Q^2=0,330$ ;  
 $SPRESS=0,353$ )

Крім того, на протитуберкульозну активність впливають величини енергії вищої зайнятої та нижчої вакантної молекулярних орбіталей, що свідчить про вплив окисно-відновних властивостей похідних ізонікотинової кислоти на їх біологічну активність.

$$pC_{\text{ММК}} = -3,60\log P - 3,91B3MO - 0,00013TE - 37,91 \quad (11)$$

( $r=0,907$ ;  $s=0,747$ ;  $F=7,766$ ;  $Q^2=0,657$ ;  
 $SPRESS=1,040$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -3,14\log P - 6,20HBMO - 19,20Ch\_O - 3,63 \quad (12)$$

( $r=0,865$ ;  $s=0,893$ ;  $F=4,933$ ;  $Q^2=0,389$ ;  
 $SPRESS=1,389$ )

На величину протитуберкульозної активності значною мірою впливають також об'єм молекул, їх поляризованість та енергія гідратації. За-

лежність активності від цих параметрів описується такими рівняннями:

$$pC_{\text{МІК}} = -29,34 \text{ Ch}_O - 1,71 \text{ Dist}_O\text{-N}_2 + 0,001 \text{ V} - 1,34 \quad (13)$$

( $r=0,808$ ;  $s=0,576$ ;  $F=11,24$ ;  $Q^2=0,428$ ;  $\text{SPRESS}=0,738$ )

$$pC_{\text{МІК}} = -24,42 \text{ Ch}_O + 179,62 \text{ Ch}_N + 0,02 \text{ P} + 16,71 \quad (14)$$

( $r=0,876$ ;  $s=0,470$ ;  $F=19,83$ ;  $Q^2=0,618$ ;  $\text{SPRESS}=0,603$ )

$$pC_{\text{МІК}} = -27,15 \text{ Ch}_O + 195,83 \text{ Ch}_N + 0,02 \text{ EH} + 18,29 \quad (15)$$

( $r=0,871$ ;  $s=0,479$ ;  $F=18,92$ ;  $Q^2=0,623$ ;  $\text{SPRESS}=0,600$ )

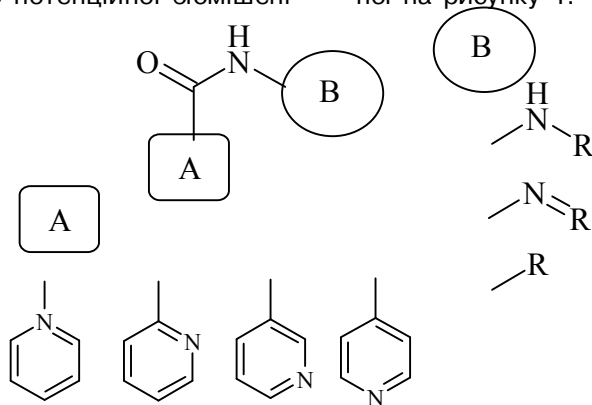
З метою пошуку залежності протитуберкульозної активності похідних ізоніазиду від їх структури проведено докінг до потенційної біомішені –

ензиму мітохондріальної цитохром С пероксидази [7,15], код 2ANZ [11] та QSAR дослідження. Найдостовірніша QSAR-модель отримана при використанні скорингової функції  $IC_{50}$  (мінімальна молярна концентрація речовини, при якій зв'язується половина її кількості), застосовувалась величина  $pIC_{50}$ .

$$pC_{\text{МІК}} = -0,3511 \text{ pIC}_{50} + 7,319 \quad (16)$$

( $r= 0,829$ ;  $s= 0,176$ ;  $F= 48,462$ ;  $Q^2= 0,079$ ;  $\text{SPRESS}= 0,327$ )

На основі результатів квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу був проведений віртуальний скринінг гіпотетичних похідних піридинкарбонових кислот. Попередньо для віртуального скринінгу було згенеровано віртуальну базу сполук на основі матриці, зображеної на рисунку 1.



**Рис. 1.** Матриця для віртуального скринінгу похідних піридинкарбонових кислот.

Молекулярне моделювання проводилося за допомогою програми Nuser Chem як замісники R використовувалися алкільні, циклоалкільні, арильні, метиліденові субституенти. Перевагу надавали сполукам з подвійним зв'язком біля гідразидного угруповання через можливе обмеження конформаційної варіабельності та збільшення ймовірності знаходження речовин у біологічно активній конформації. Наявність циклоалкільних замісників та аміно-групи, які проявляють слабкий позитивний індуктивний ефект, призводить до збільшення часткового заряду на атомі кисню карбоксильної групи, враховуючи спряженість системи гідразонового угруповання.

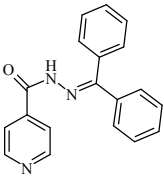
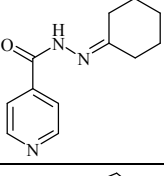
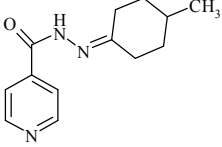
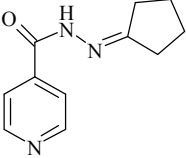
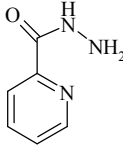
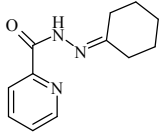
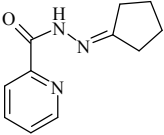
Для сполук з віртуальної бази було розраховано молекулярні дескриптори та докінгові функції. На основі рівнянь залежності активності від параметрів електронно-просторової будови та скорингових функцій проведено прогнозування параметра протитуберкульозної активності  $pC_{\text{МІК}}$  віртуальних сполук. Для прогнозування протитуберкульозної активності гіпотетичних сполук були використані QSAR-моделі 7, 8, 9, 10, 11, 16, що характеризуються найкращими прогнозуючими здатностями. У результаті віртуального скринінгу було відібрано 8 гіпотетичних сполук (D-1, D-2, ...D-8) з найвищою прогнозованою протитуберкульозною активністю (табл. 1).

**Таблиця 1.** Структура гіпотетичних похідних піридинкарбонових кислот з найбільшою прогнозованою протитуберкульозною активністю

Код сполуки	Структура	Назва ISIS
D-1		4-аміно-бензиліденгідразид ізонікотинової кислоти



Продовження табл. 1

Код сполуки	Структура	Назва ISIS
D-2		Бензгідриліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-3		Циклогексиліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-4		4-метил-циклогексиліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-5		Циклопентиліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-6		Гідразид піридин-2-карбонової кислоти
D-7		Циклогексиліден-гідразид піридин-2-карбонової кислоти
D-8		Циклопентиліден-гідразид піридин-2-карбонової кислоти

Віртуальні сполуки з найбільшою прогнозованою активністю D-1- D-8 – це похідні  $\gamma$ - та  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти. Прогнозована протитуберкульозна активність віртуальних похідних  $\beta$ -піридинкарбонової кислоти набагато менша,

тому ці сполуки для подальшого синтезу та фармскринінгу не були відібрані. Розраховані значення дескрипторів та величини  $pIC_{50}$  гіпотетичних структур-лідерів похідних піридинкарбонових кислот наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Докінгові функції та молекулярні дескриптори нових похідних піридинкарбонових кислот

сполука	$pIC_{50}$	$z O$	$z N$	Dist O-N2	Dist N-N1	logP	TE	BЗМО
D-1	2,394	-0,305	-0,118	2,784	5,173	2,26	-68621	-8,10
D-2	1,996	-0,355	-0,113	3,475	5,362	4,00	-82464	-8,81
D-3	1,924	-0,337	-0,122	2,916	5,096	2,85	-61883	-9,45
D-4	2,213	-0,338	-0,122	2,909	5,104	3,18	-65474	-9,42
D-5	1,996	-0,357	-0,117	3,486	5,295	2,45	-58288	-9,46
D-6	1,243	-0,367	-0,129	2,809	2,904	0,42	-41617	-10,18
D-7	0,277	-0,319	-0,098	2,929	3,365	2,78	-61882	-9,31
D-8	1,488	-0,361	-0,124	2,935	2,902	2,39	-58290	-9,20

Результати розрахунку величин  $rC_{\text{МІК}}$  для віртуальних структур D-1– D-8 з використанням відібраних моделей наведено у таблиці 3.

Найбільш близькі величини  $rC_{\text{МІК}}$  сполук-лідерів спостерігаються при використанні QSAR-моделей 10 та 16. Це пояснюється тим, що в цих

Таблиця 3. Прогнозування протитуберкульозної активності за відібраними моделями

Речовина	Прогнозоване значення $rC_{\text{МІК}}$ /номер використаної моделі					
	7	8	9	10	11	16
D-1	3,340	3,532	3,966	5,876	-5,454	6,479
D-2	5,674	4,953	5,976	6,219	-7,142	6,618
D-3	3,359	4,019	3,684	6,295	-3,175	6,644
D-4	3,421	4,011	3,718	6,268	-4,014	6,542
D-5	4,751	4,584	5,115	6,505	-2,163	6,618
D-6	2,642	13,17	2,968	6,289	5,792	6,883
D-7	7,294	15,407	7,675	6,400	-3,471	7,222
D-8	3,571	13,915	4,001	5,981	-2,964	6,797

моделях як дескриптори використані параметри, які впливають на афінитет ліганду до мішені та здатність молекули брати участь в окисно-відновних процесах, що повністю узгоджується з існуючими на сьогодні теоріями, щодо можливого механізму протитуберкульозної активності похідних ізонікотинової кислоти.

**Висновки.** 1. Методами квантової хімії за допомогою сучасних комп'ютерних програм проведено квантово-хімічне моделювання електронно-просторової будови молекул похідних піридинкарбонових кислот та розраховано молекулярні дескриптори. Проведено QSAR та докінг. Ряд рівнянь залежності протитуберкульозної активності від докінгових функцій та моле-

кулярних дескрипторів був використаний для попереднього прогнозування активності структурно подібних сполук.

2. На основі результатів квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу був проведений віртуальний скринінг гіпотетичних структур похідних піридинкарбонових кислот.

3. Модифікація структури з метою пошуку більш активних молекул та прогнозування протитуберкульозної активності нових похідних піридинкарбонових кислот дозволило виділити 8 гіпотетичних сполук-лідерів з найвищою прогнозованою протитуберкульозною активністю для цілеспрямованого синтезу та подальшого дослідження їх протитуберкульозної активності *in vitro*.

#### Література

1. Драпак І.В. Вплив електронно-просторової будови похідних піридинкарбонових кислот на їх протитуберкульозну активність // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Вип. XV, т.1. –Запоріжжя, 2006. – Т. 2 – С. 225-226.
2. Драпак І.В., Зіменковський Б.С. QSAR-аналіз похідних піридинкарбонових кислот як протитуберкульозних агентів з використанням методів квантової хімії // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2006. – Т. 4, вип. 3 (15). – С. 69-72.
3. Драпак І.В., Зіменковський Б.С., Огурцов В.В. Квантово-хімічний аналіз будови протитуберкульозних засобів – похідних ізоніазиду // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 5. – С. 45-50.
4. Кубинь Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств // Росс. хим. журн. – 2006. – № 2. – С. 5-7.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. – М.: Новая Волна, 2001. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.
6. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні // Проблеми мед. науки та освіти. – 2002. –

№ 4. – С. 14-16.

7. Brenk R., Vetter S.W., Boyce S.E. et al. Probing molecular docking in a charged model binding site // J. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 357. – P. 1449-1470.
8. De Oliveira D.B., Gaudio A.C. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis // Quantitative Structure-Activity Relationships. – 2000. – Vol. 19. – № 6. – P. 599-601.
9. Gilles Klopman. Computer-aided study of relationship between structure and antituberculosis activity of isoniazid derivatives // Chemical Physics. – 1996. – Vol. 204. – P. 181-193.
10. HyperCube, Inc.: <http://www.hyper.com> Hyperchem software. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>
11. Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org>
12. "Quantum 3.3.0.Demo" <http://www.eyesopen.com/>
13. Toshiaki Shimizu, Haruaki Tomioka Activity of picolinic acid in combination drug quinacrine against Mycobacterium avium complex // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2006. –Vol. 50, № 9. – P. 3186-3188.

14. Virtual Computational Chemistry Lab: <http://www.vcclab.org>

15. Ying Zhang. Tuberculosis Drug Targets // Current Drug Targets. – 2002. – Vol. 3. – P. 131-154.

Yves L. Janin. Antituberculosis drugs: Ten years of research // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 15. – P. 2479-2513.

## ВИРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ І КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЇ АКТИВНОСТІ ПРОИЗВОДНИХ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

**И.В. Драпак, Б.С. Зименковский**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** на основе результатов квантово-химических расчетов, QSAR-анализа и докинга был произведен виртуальный скрининг и компьютерное прогнозирование противотуберкулезной активности производных пиридинкарбоновых кислот. В результате было отобрано 8 гипотетических соединений с наивысшей прогнозируемой противотуберкулезной активностью.

**Ключевые слова:** производные пиридинкарбоновых кислот, QSAR, виртуальный скрининг, противотуберкулезная активность.

## VIRTUAL SCREENING AND COMPUTER PREDICTION OF ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY OF PYRIDINECARBOXYLIC ACIDS DERIVATIVES

**I. V. Drapak, B. S. Zimenkovsky**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

**Summary:** the virtual screening and computer prediction of pyridinecarboxylic acids antituberculosis activity have been carried out on the basis of quantum-chemical calculations, data of docking and QSAR analysis. The group of 8 hypothetical compounds with the highest antituberculosis activity was selected as a result of virtual screening.

**Key words:** derivatives of pyridinecarboxylic acids, QSAR, virtual screening, antituberculosis activity.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Р.Б. Лесиком*

УДК 615.074:547.583.5:543.432

## СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-(R-БЕНЗОІЛ)-3,5-ДИБРОМАНТРАНИЛАТІВ ЗАМІЩЕНИХ 8-ОКСИХІНОЛІНІЮ ТА 5-НІТРО-9-АМІНОАКРИДИНІЮ

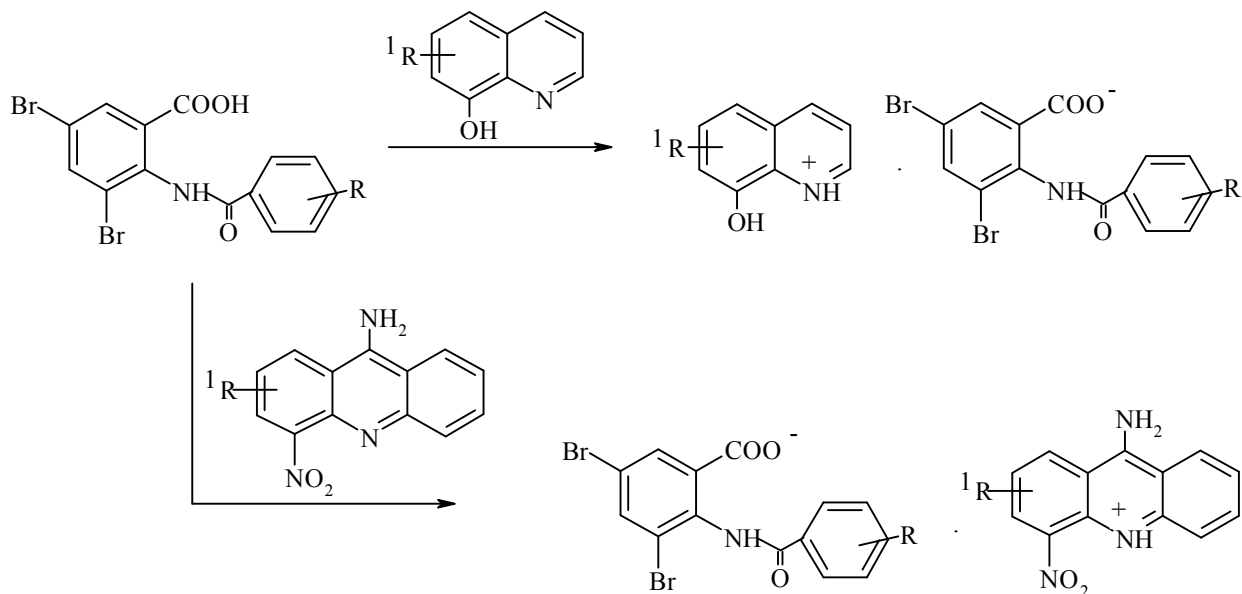
© **Д.О. Мамедова, С.Г. Ісаєв**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

Серед багатьох досліджень із пошуку лікарських засобів значне місце займають роботи, присвячені синтезу та вивченню фармакологічної активності похідних хіноліну та акридину. У

світовій медичній практиці вже давно і успішно використовуються лікарські засоби, структурною основою яких є хінолінова або акридинова система. Проте в деяких випадках їх використан-

ню перешкоджає доволі високий рівень токсичності та погана розчинність у біологічних рідинах організму. Як показують раніше проведені дослідження, дані недоліки можна значно зменшити шляхом створення сполук катіонно-аніонного характеру.



Синтез солей здійснювали шляхом зливання гарячих ацетонних або спиртових розчинів відповідних кислот з заміщеними 8-оксихіноліну або 5-нітро-9-аміноакридину. Одержані сполуки – це дрібнокристалічні речовини, забарвлені в жовті, зелені, червоні кольори, розчинні у воді (1:30,1:100,), діоксані, ДМФА, ДМСО. Будову солей підтверджено сучасними фізико-хімічними методами.

За результатами проведених досліджень переконливо підтверджена на скринінговому рівні наявність широкого спектра антимікробних властивостей.

Аналіз мікробіологічних досліджень свідчить, що заміщені 8-оксихіноліну N-(R-бензоїл)-3,5-дібромантранілати проявляють високу бактеріостатичну активність (МПК=1,8-31,2 мкг/мл) та більш вибірково діє на ріст золотистого стафілококу (МПК=3,9 мкг/мл) та кишкової палички (МПК=1,8-7,8 мкг/мл). Всі солі за бактеріостатичним ефектом перевищують активність етакридину лактату. Солі 8-оксихіноліну проявляють також фунгістатичну активність відносно *Candida albicans*, *C. triadis*.

Грунтуючись на вищенаведеному, об'єктами для хімічних та фармакологічних досліджень нами були обрані солі, що містять у своєму складі в якості катіонної частини заміщені 8-оксихіноліну і 9-аміноакридину та N-(R-бензоїл)-3,5-дібромантранілової кислоти в якості аніонної частини:

Солі 9-аміно-5-нітроакридинію N-(R-бензоїл)-3,5-дібромантранілати більш вибірково діють на ріст золотистого стафілококу (МПК=31,2-62,5 мкг/мл) та кишкової палички (МПК=7,8-31,2 мкг/мл). Факт наявності досить високої бактеріостатичної дії на кишкову паличку став поштовхом для дослідження впливу сполук на кишкову групу патогених бактерій. Для цього було використано 4 штами роду сальмонел. Результати досліджень показали, що синтезовані солі інгібують ріст сальмонел (*S. dublin*, *S. choleraesuis*, *S. typhimurium*, *S. thyphisuis*) у концентрації 31,2 мкг/мл.

У досліджах *in vitro* встановлено, що бактеріостатичні концентрації солей 9-аміноакридинію підвищують специфічну активність бензилпеніциліну натрієвої солі у 2,57-4,5 рази відносно золотистого стафілококу та в 2,05-2,84 рази відносно синьогнійної палички. Для даної групи речовин також характерна висока фунгістатична активність відносно *Candida albicans*. Доведено також, що введення в якості аніонної частини N-(R-бензоїл)-3,5-дібромантранілової кислоти в склад солі сприяє зменшенню гострої токсичності ( $DL_{50} >3000$  мг/кг).

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

УДК 582.794.1.084

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ВІЛЬНИХ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ТА АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ У ЛИСТКАХ, ПЛОДАХ ТА КОРЕНЕВИЩАХ І КОРЕНЯХ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО (LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.)**

© Н.В. Челін, С.М. Марчишин

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

**Резюме:** проведено дослідження листків, плодів та кореневищ і коренів любистку лікарського на наявність органічних кислот та аскорбінової кислоти. Визначено кількісний вміст вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти у листках і плодах та підземних органах любистку лікарського.

**Ключові слова:** вільні органічні кислоти, аскорбінова кислота, любисток лікарський.

**Вступ.** Важлива роль у профілактиці та лікуванні багатьох захворювань належить комплексним препаратам рослинного походження, незамінними компонентами яких є вільні органічні кислоти [1,6]. Проведеними за останні роки дослідженнями встановлено, що органічним кислотам властивий широкий спектр фармакологічної активності: бензойна і саліцилова кислоти проявляють протимікробний, антидотний ефект; глюкононова, уронова, саліцилова – протизапальний; яблучна кислота – складова частина послаблюючих засобів та препаратів від хрипоті, а також сприяє засвоєнню заліза та включенню його до складу гемоглобіну; бурштинова кислота стимулює синтез аденозинтрифосфору кислоти; похідні кофейної кислоти мають жовчогінний ефект; аскорбінова кислота – вітамінна дія та антиоксидантні властивості [4, 6, 10, 11, 12]. Роль органічних кислот в життєдіяльності організму також є надзвичайно важливою: вони – зв'язуюча ланка між обміном вуглеводів та амінокислот, підтримують кислото-лужну рівновагу в організмі [1].

Любисток лікарський (*Levisticum officinale Koch.*) – є цінним та перспективним, проте недостатньо вивченим, джерелом біологічно активних речовин: ефірних олій, кумаринів, дубильних речовин, флавоноїдів, аскорбінової кислоти [1, 7, 8, 9]. Широко поширений в культурному та дикому стані у різних регіонах України, за кордоном [8].

Наявність великих природних ресурсів любистку лікарського надає ще більших можливостей для перспективних досліджень та розробки нових рослинних препаратів, а вивчення хімічного складу рослини є запорукою якості та безпеки як лікарської сировини, так і створених на її основі фітопрепаратів.

Метою нашого дослідження було вивчення вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти (вітаміну С) у листках, плодах та кореневищах і коренях любистку лікарського, вирощеного на

дослідних ділянках Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

**Методи дослідження.** Матеріалом дослідження служили листки, плоди та підземні органи любистку лікарського, зібрані у 2008 – 2009 роках.

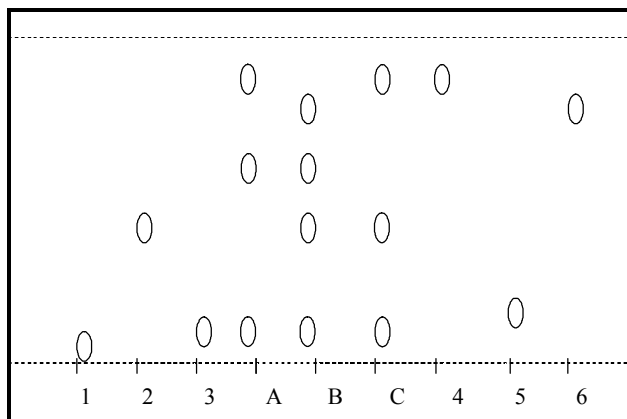
Визначення вільних органічних кислот проводили методом хроматографії у тонкому шарі сорбента, використовуючи попередньо одержані екстракти досліджуваних органів любистку [3].

Дослідження проводили у системах розчинників: 95 % етанол – хлороформ – концентрований розчин аміаку – вода (70:40:20:2) [3] та 95 % етиловий спирт – концентрований розчин аміаку (16:4,5) [5]. Як проявники використовували у першому випадку – 0,1 % розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу у 95 % етанолі, спостерігаючи появу плям рожевого кольору на голубому фоні; у другому – розчин бромкрезолового зеленого, речовини проявлялися у вигляді жовтих плям на синьому фоні. У ролі свідків в обох випадках використовували щавлеву, бурштинову, винну, саліцилову, лимонну та бензойну кислоти.

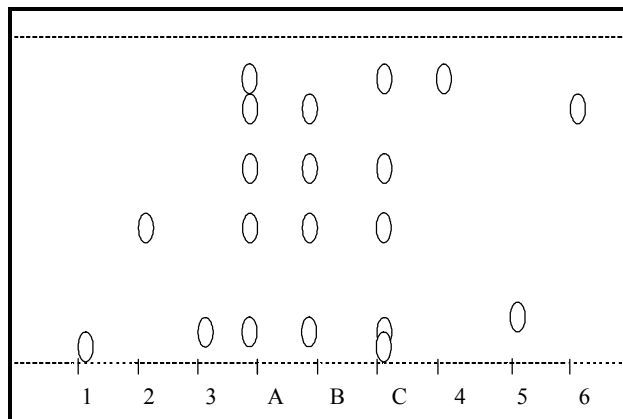
Визначення кількісного вмісту вільних органічних кислот в перерахунку на яблучну кислоту та аскорбінової кислоти проводили за методиками ДФ СРСР [2].

**Результати й обговорення.** Результати досліджень представлені на рисунках 1 і 2 та наведені у таблиці 1, 2.

В листках любистку лікарського виявлені: лимонна, бурштинова, саліцилова та бензойна кислоти. У плодах любистку встановлено наявність лимонної, бурштинової, бензойної кислот. У кореневищах та коренях знаходяться щавлева, лимонна, бурштинова та саліцилова кислоти (рис. 1, 2). Також у всіх трьох досліджуваних видах сировини любистку лікарського було виявлено плями між бурштиною та бензойною кислотами, за значенням  $R_f$  [5] яких можемо ідентифікувати наявність яблучної кислоти.



**Рис. 1.** Схема хроматограми вільних органічних кислот листків, кореневищ та коренів і плодів любистку лікарського (система розчинників – 95 % етанол – хлороформ – концентрований розчин аміаку – вода (70:40:20:2)): 1 – щавлева кислота; 2 – бурштинова кислота; 3 – лимонна кислота; 4 – саліцилова; 5 – винна; 6 – бензойна кислота; А – листки любистку лікарського; В – плоди; С – кореневища та корені любистку.



**Рис. 2.** Схема хроматограми вільних органічних кислот надземних та підземних органів любистку лікарського (система розчинників – 95 % етиловий спирт – концентрований розчин аміаку (16:4,5)): 1 – щавлева кислота; 2 – бурштинова кислота; 3 – лимонна кислота; 4 – саліцилова; 5 – винна; 6 – бензойна кислота; А – листки любистку лікарського; В – плоди; С – кореневища та корені любистку.

Кількісний вміст вільних органічних кислот у листках любистку лікарського становить  $(3,09 \pm 0,09)$  %, у плодах –  $(2,81 \pm 0,13)$  %, найменша кількість вільних органічних кислот знаходиться в кореневищах та коренях *Levisticum officinale*  $(2,62 \pm 0,14)$  у перерахунку на суху сировину (табл. 1).

Вміст аскорбінової кислоти у листках любистку лікарського є найменшим і становить  $(0,39 \pm 0,02)$  %, майже вдвічі більша кількість аскорбінової кислоти у плодах любистку  $(0,58 \pm 0,03)$  % та кореневищах і коренях –  $(0,68 \pm 0,02)$  %, у перерахунку на суху сировину (табл. 2).

**Таблиця 1.** Вміст органічних кислот у листках, плодах та кореневищах і коренях любистку лікарського

Листки любистку лікарського				Плоди любистку лікарського				Кореневища і корені любистку лікарського			
<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %
25,0	7,05	0,40	2,88	25,0	7,13	0,40	2,88	25,0	8,02	0,30	2,18
25,0	7,05	0,45	3,24	25,0	7,13	0,35	2,52	25,0	8,02	0,35	2,54
25,0	7,05	0,45	3,24	25,0	7,13	0,45	3,24	25,0	8,02	0,40	2,91
25,0	7,05	0,40	2,88	25,0	7,13	0,35	2,52	25,0	8,02	0,40	2,91
25,0	7,05	0,45	3,24	25,0	7,13	0,40	2,88	25,0	8,02	0,35	2,54

**Таблиця 2.** Вміст аскорбінової кислоти у листках, плодах та кореневищах і коренях любистку лікарського

Листки любистку лікарського				Плоди любистку лікарського				Кореневища і корені любистку лікарського			
<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %
20,0	7,05	0,25	0,35	20,0	7,13	0,35	0,47	20,0	8,02	0,50	0,71
20,0	7,05	0,30	0,42	20,0	7,13	0,45	0,63	20,0	8,02	0,45	0,64
20,0	7,05	0,30	0,42	20,0	7,13	0,40	0,56	20,0	8,02	0,50	0,71
20,0	7,05	0,25	0,35	20,0	7,13	0,45	0,63	20,0	8,02	0,50	0,71
20,0	7,05	0,30	0,42	20,0	7,13	0,45	0,63	20,0	8,02	0,45	0,64

**Висновки.** 1. Досліджено якісний склад та кількісний вміст вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти у надземних та підземних органах любистку лікарського.

2. Методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту, використовуючи дві системи розчинників, встановлено наявність лимонної, бурштинової, яблучної, саліцилової, бензойної кислот у листках

любистку; лимонної, бурштинової, бензойної, яблучної органічних кислот у плодах; щавлевої, лимонної, бурштинової, саліцилової та яблучної кислот у кореневищах і коренях любистку лікарського.

3. Визначено кількісний вміст вільних органічних кислот у надземних та підземних органах *Levisticum officinale*, що становить: у листках ( $3,09 \pm 0,09$  %), у плодах ( $2,81 \pm 0,13$  %), в кореневищах та коренях ( $2,62 \pm 0,14$  %).

4. Кількість аскорбінової кислоти знаходиться в межах: від ( $0,39 \pm 0,02$ ) % у листках до ( $0,68 \pm 0,02$ ) % в підземних органах; кількість аскорбінової кислоти у плодах – ( $0,58 \pm 0,03$ ) %.

5. Вивчення вмісту вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти підтверджує перспективність подальшого наукового дослідження любистку лікарського для офіційного використання його лікарської сировини.

## Література

1. Безкорвайная О., Терещенкова И. Лекарственные травы в медицине. – Х.: Факт, 2002. – 480 с.
2. Государственная фармакопея СРСР. Вип. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СРСР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 408 с.
3. Ємельянова І.В., Ковальов В.М., Ковальов С.В., Журавель І.О. Вивчення якісного складу та динаміки накопичення вільних органічних кислот у вегетативних і генеративних органах гринделії розчепіреної // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 80 – 83.
4. Коваленко А. Л. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А. Л. Коваленко, Н. В. Белякова // Фармация. – 2000. – № 5–6. – С. 40–43.
5. Кусова Р.Дз. Исследование плодов барбариса обыкновенного произрастающего в республике Северная Осетия – Алания // Фармация. – 2008. – № 5. – С. 22 – 23.
6. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пилку та янтарної кислоти: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: 15.00.01 / М. В. Лелека. – Харків, 2005. – 19 с.
7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. Ред. А.М. Грод-зінський. – К.: Видавництво «Українська Радянська Енциклопедія» ім. М.П. Бажана, Український виробничо – комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.
8. Формазюк В.И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений: Культурные и дикорастущие растения в практической медицине / Под ред. Н.П. Максютинной. – К.: Издательство А.С.К., 2003. – 792 с.
9. Хворост О.П. Порівняльна оцінка вмісту суми органічних кислот та аскорбінової кислоти в свіжому та сухому листі представників порядку Березоцвіті *Betulales* // Фітотерапія. – 2005. – №1. – С. 48 – 51.
10. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. – К., 2003. – 552 с.
11. David L. Jones Organic acids in the rhizosphere – a critical review // Plant and soil. – 1998. – № 205. – P. 25 – 44.
12. Mary C. Wildermuth, Julla Dewdney, Gang Wu, Frederick M. Ausubel. Isochorismate synthase is required to synthesize salicylic acid for plant defence // Nature. – V. 414. – 2001. – P. 562 – 565.

## ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛИСТЬЯХ, ПЛОДАХ И КОРЕНЕВИЩАХ И КОРНЯХ ЛЮБИСТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*LEVISTICUM OFFICINALE* KOCH.)

**Н.В. Челин, С.М. Марчишин**

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

**Резюме:** проведено исследование листьев, корневищ та корней та плодов любистка лекарственного на наличие свободных органических кислот и аскорбиновой кислоты. Определены количественное содержание свободных органических кислот и аскорбиновой кислоты в листьях, плодах и подземных органах любистка лекарственного.

**Ключевые слова:** свободные органические кислоты, аскорбиновая кислота, любисток лекарственный.

## INVESTIGATION OF FREE ORGANIC ACIDS AND CEVITAMIC ACID IN THE LOVAGE LEAVES, FRUITS, ROOTSTOCKS AND ROOTS (LEVISTICUM OFFICINALE KOCH)

N.V. Chelin, S.M. Marchyshyn

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

**Summary:** investigation of lovage leaves, fruits and rootstocks and roots on the presence of organic acids and cevitamic acid was made. Quantitative content of free organic acids and cevitamic acid in the lovage leaves, fruits and underground parts was determined.

**Key words:** free organic acids, cevitamic acid, lovage (*Levisticum officinale* Koch).

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

УДК 54.063:633.14

## ФІТОХІМІЧНЕ ТА МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ AVENA SATIVA L.

© О.В. Бурцева, І.І. Тернинко, Т.В. Опрошанська<sup>1</sup>, О.П. Хворост<sup>1</sup>

*Луганський державний медичний університет*

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

**Резюме:** проведено фітохімічні та мікроскопічні дослідження сировини вівса посівного. Досліджено якісний склад сировини вівса посівного. Встановлено основні морфологоанатомічні діагностичні ознаки, які будуть використані при розробці відповідних розділів АНД на рослинну сировину.

**Ключові слова:** овес посівний, мікроскопічні ознаки, анатомічна будова, фітохімічні дослідження.

**Вступ.** Овес посівний (*Avena sativa* L.) – однорічна травяниста рослина з родини м'ятликових (злакових) – Poaceae (Gramineae), заввишки до 1-1,5 метрів. Корені придаткові, мочкуваті. Стебло – члениста соломка, прямостояче, порожнє, з 2-4 здутими порожніми вузлами. Листя довгі, ланцетні, чергові, з довгими піхвами, які охоплюють міжвузля, з лінійною пластинкою й паралельним жилкуванням, злегка опушені, по краю дрібнопильчасті, до 20-40 см завдовжки. Квіти зелені, двостатеві, дрібні, вкриті лусками, на довгих квітконосах, зібрані по 2-3 в дрібні колоски, які утворюють розкидисту волоть. Плід – плівчаста зернівка. Зернівки вівса оточені лусками, з якими вони не зростаються. Цим овес відрізняється від пшениці, ячменю та жита. Довжина зернівки 8 мм [2, 4, 6, 7].

Овес посівний є цінним харчовим продуктом і застосовується в народній медицині як загальнозміцнювальний, імуностимулювальний та заспокійливий засіб. Його призначають при шлун-

ково-кишкових, серцево-судинних, гематологічних, дерматологічних і багатьох інших захворюваннях [2, 4-7]. Ця рослина широко культивується на території України і має достатню сировинну базу.

Зважаючи на широкий спектр біологічної активності та наявність достатньої сировинної бази, вважаємо, що дослідження рослинної сировини вівса з метою введення її в офіціальну медицину є перспективним.

Мета роботи – проведення фітохімічного та мікроскопічного дослідження вівса посівного та встановлення основних діагностичних ознак для розробки відповідних розділів АНД на сировину.

**Методи дослідження.** Як об'єкти дослідження обрано траву, зерно та корені вівса посівного, заготовлені в Луганській області в стадії молочно-воскової стиглості в червні 2009 р.

Для виявлення різних класів природних сполук використовували загальноприйняті якісні



реакції. Для проведення реакцій використовували водні та спиртово-водні витяги з трави та зерна вівса посівного.

Дослідження із вивчення анатомічної будови проводили на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету (м. Харків) під керівництвом проф. О.П. Хворост.

Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови сировини вівса посівного готували зі свіжозібраної та фіксованої сировини [1, 3, 8]. Препарати з поверхні, поздовжньо-радіальні, поздовжньо-тангентальні та поперечні зрізи вивчали за допомогою світлового мікроскопа «БІОЛАМ ЛОМО». Отримані дані фіксували цифровою фотокамерою «OLYMPUS FE – 140». Фотографії обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Adobe Photoshop C52».

**Результати й обговорення.** Проведені якісні реакції дозволили виявити у траві та зерні вівса посівного наявність таких класів біологічно активних сполук: вуглеводи, дубильні речовини, амінокислоти, флавоноїди, сапоніни, кумарини, алкалоїди.

Результати анатомічного дослідження наведені на рисунках 1-4. **Листя.** Листкова пластинка ізолатерального типу будови. Мезофіл однорідний. Епідерма верхнього та нижнього боків листкової пластинки (на препаратах з поверхні) представлена тонкостінними клітинами прозенхімної

форми, різними за довжиною як прямокутної, так й неправильної чотирикутної форми. Деінде присутні короткі одноклітинні криючі трихоми з потовщеними оболонками, на поверхні яких може збиратися секрет світло-коричневого кольору (рис.1). Продихи тетрацитного типу розміщені на епідермах обох боків листкової пластинки (тобто листя амфістоматичне). Орієнтація продихових щілин впорядкована та паралельна вісі листкової пластинки. Замикаючі клітини продихового апарату подовжені за формою.

Центральна жилка однопучкова, також однопучкові дрібніші бічні жилки. Пучки округлі за формою, другорядні дрібні пучки мають суцільну склеренхімну обкладку, у більших за розмірами ця обкладка переривчаста.

**Стебло** порожнисте в центрі – тобто типове стебло-соломина з сильно зруйнованою центральною частиною. Епідерма стебла утворена прозенхімними клітинами. На поперечному зрізі епідерма одношарова, її підстеляє дрібноклітинна склеренхіма. Паренхіма центрального циліндру складається з округлих різних за розмірами досить товсто-, пористостінних клітин. Пучки характерні для родини мятликові.

Особлива будова в **вузлах стебла** (рис. 2). По-перше, відсутня порожнина і серцевина виповнена. По-друге, чітко виражене коло сильно подовжених за формою та значно більших за роз-



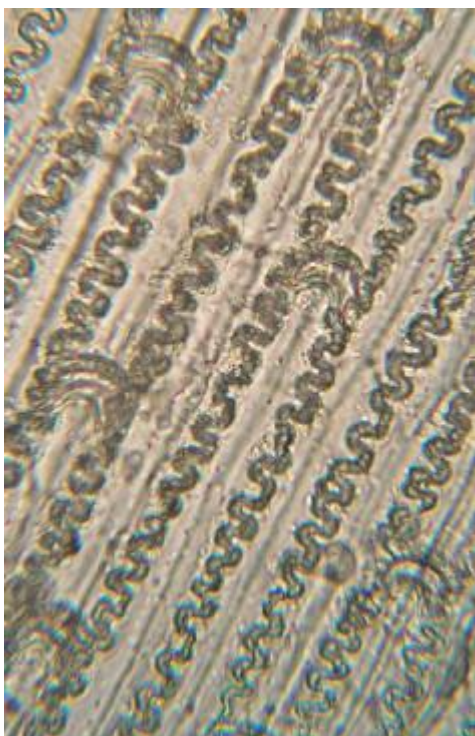
**Рис. 1.** Фрагмент верхньої епідерми листка вівса посівного з волосками та секретом (препарат з поверхні).



**Рис. 2.** Фрагмент поперечного зрізу вузла стебла вівса посівного.

мірами пучків, що розміщені в одне коло. При цьому чергуються великі за розмірами та трохи менші. Ці пучки мають значно розвинену склеренхіму із зовнішнього боку (в цей час субепідермальна склеренхіма відсутня). Тип пучків – закриті колатеральні. По-третє, в центральній частині, що відокремлена від зовнішнього кола пучків шарами стислих в радіальному напрямку клітин, спостерігається велика кількість дрібних, різних за розмірами та орієнтацією пучків. Тип пучків – закриті колатеральні та концентричні центрофлоемні.

Безпосередньо вище та нижче вузла спостерігається будова з добре помітним 1 колом великих пучків з дуже сильно розвиненою склеренхімою та різних за розмірами.



**Рис. 3.** Фрагмент нижньої епідерми приквіткової луски вівса посівного (препарат з поверхні).

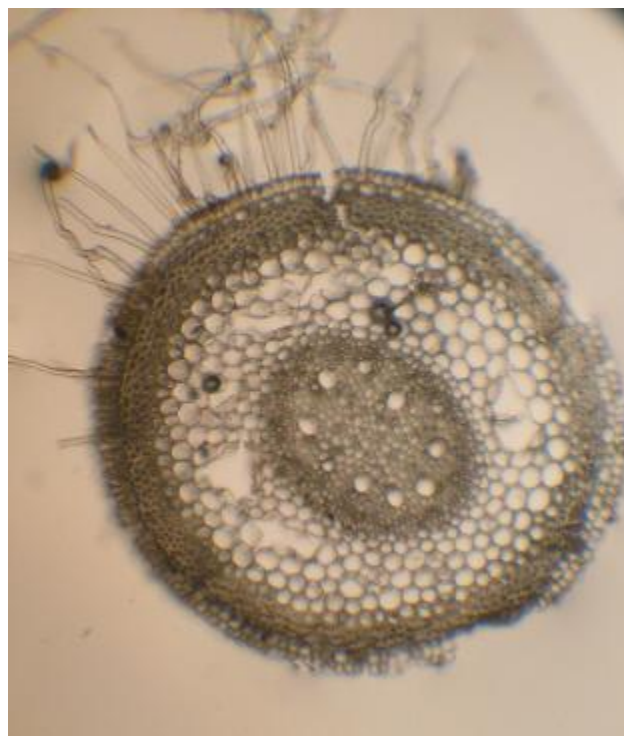
**Висновки.** 1. За допомогою якісних реакцій у траві та зерні вівса посівного було виявлено вуглеводи, дубильні речовини, амінокислоти, флавоноїди, сапоніни, кумарини.

2. Вперше проведено ретельне морфолого-анатомічне вивчення різних видів сирови-

ни вівса посівного. Після цього будова наближується вже до будови власне стебла, але при цьому пучки розміщені в 3 кола.

**Луски колоска** з верхнього боку вкриті епідермою, що утворена прямо-, або дрібнозвивистостінними прозенхімними клітинами з поодинокими продихами. З нижнього боку колоскова луска вкрита епідермою, що утворена дуже характерними клітинами. Ці клітини прозенхімні за формою та мають виражено звивисті оболонки. Зустрічаються основи криючих волосків (рис. 3).

**Анатомічні ознаки кореня.** **Корінь** первинного типу будови. Покривна тканина епіблема (рис. 4). Первинна кора не сильно розвинена. В центрі добре помітний поліархний провідний радіальний пучок.



**Рис. 4.** Поперечний зріз кореня вівса посівного.

ни вівса посівного. Для досліджуваної сировини встановлені діагностичні анатомічні ознаки.

3. Отримані результати будуть використані при розробці проектів АНД на сировину вівса посівного.

#### Література

1. Барыкина Р.П. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312с.
2. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных

растений. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. – 992с.

3. Основы микротехнических исследований в ботанике: справочное руководство / Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков [и др.] – М.: МГУ, 2000. – 127 с.

4. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). – 3-е издание, стереотипное. – М.: Медицина, 1990. – 464с.
5. Тернинко І.І., Бурцева О.В. Овес посівний (*Avena sativa* L.): фармакогностична характеристика та аспекти застосування // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 18-24.
6. Фармакогнозия. Атлас: учеб. пособие / Под ред. Н.И. Гринкевич, Е.А. Ладыгиной. – М.: Медицина, 1989. – 512с.
7. Яковлев Г.П., Блинова К.Ф. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: учебное пособие. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 765с.; ил.
8. Dashke W.V. Methods in Plant Electron Microscopy and Cytochemistry. – N.Y. Humana Press, 2000. – 301 p.

## ФИТОХИМИЧЕСКОЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ AVENA SATIVA L.

**Е.В. Бурцева, И.И. Тернинко, Т.В. Опрошанская<sup>1</sup>, О.П.Хворост<sup>1</sup>**

*Луганский государственный медицинский университет*

*\*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведены фитохимические и микроскопические исследования сырья овса посевного. Исследован качественный состав сырья овса посевного. Установлены основные морфологоанатомические признаки, которые будут использованы при разработке соответствующих разделов АНД на растительное сырье.

**Ключевые слова:** овес посевной, микроскопические признаки, анатомическое строение, фитохимические исследования.

## THE PHYTOCHEMISTRIC AND MICROSCOPIC RESEARCH OF OATS RAW

**H.V. Burtseva, I.I. Terninko, T.V. Oproshanskaya<sup>1</sup>, O.P. Khvorost<sup>1</sup>**

*Lugansk State Medical University*

*<sup>1</sup>National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the phytochemistic and microscopic examination of oats (*Avena sativa* L.) raw has been carried out. The basic individual morphological and anatomical features that will be used in developing the analytical normative documentation have been determined.

**Key words:** oats, microscopic signs, anatomic structure, phytochemical researches.

## АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД СИРОВИНИ ПОШИРЕНИХ РОСЛИН РОДИН CAPRIFOLIACEAE ТА ACERACEAE

© В.В. Малий

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Резюме:** встановлено якісний амінокислотний склад (представлений 17 сполуками) листя та пагонів жимолості татарської, сніжногідника білого, сніжногідника західного, кори та листя клена ясенolistого. Найвищий кількісний вміст амінокислот сягав відповідно 5,57 та 5,84 % (в розрахунку на абсолютно суху сировину) в листі сніжногідника західного та листі сніжногідника білого. З індивідуальних амінокислот за вмістом домінувала аспарагінова кислота (в листі сніжногідника білого – 0,91 %, в листі та корі клена ясенolistого – відповідно 0,68 та 0,59 %. Отримані результати будуть враховані в подальших дослідженнях сировини цих рослин.

**Ключові слова:** амінокислотний склад, листя, пагони, кора, жимолість татарська, сніжногідник білий, сніжногідник західний та клен ясенolistий.

**Вступ.** Поширені декоративні деревні рослини нашої країни – представники родини жимолостеві Caprifoliaceae (жимолість татарська *Lonicera tatarica* L., сніжногідник білий *Symphoricarpos alba* L. та сніжногідник західний *Symphoricarpos occidentalis* Hook. та родини кленові Aceraceae (клен ясенolistий *Acer negundo* L.) [4, 5] широко використовують в народній медицині [6, 7]. Останнім часом багато уваги приділяється дослідженням амінокислотного складу сировини та субстанцій [1-3].

Мета роботи – встановлення якісного амінокислотного складу та кількісного вмісту сполук цієї природи в листях та пагонах жимолості татарської, сніжногідника білого, сніжногідника західного, кори та листя клена ясенolistого.

**Методи дослідження.** Листя жимолості татарської, сніжногідника білого, сніжногідника західного та клена ясенolistого заготовляли в фазу повного розгортання листової пластинки (травень 2008 року), пагони жимолості татарської, сніжногідника білого, сніжногідника захід-

ного, кору клена ясенolistого на початку сокоруху (березень 2008 року) на території Ботанічного саду Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Після повітряно-тіньової сушки сировину подрібнювали на подрібнювачеві ЛЗМ-1, відокремлювали для досліджень фракцію, що пройшла крізь сито № 2000. Для визначення амінокислот з сировини отримували водний витяг, після концентрування якого проводили гідроліз проби в кислоту хлористоводневою з подальшим видаленням останньої. Якісний склад та кількісний вміст амінокислот визначали за допомогою амінокислотного аналізатора ААА-339. Умови хроматографування: стандартна скляна колонка (виробництво ЧРСП), набивка – іонообмінна смола LG - AND, автоматичне дозування проб, температурний режим 18-32 °С. Кількісну оцінку проводили за площею піків порівняно з площею піків стандартних зразків амінокислот.

**Результати й обговорення.** Результати наведено в таблиці 1. Вищий за решту загальний вміст амінокислот притаманний листю обох видів

**Таблиця 1.** Якісний склад та кількісний вміст амінокислот в сировині рослин родин жимолостеві та кленові (в %, в розрахунку на абсолютно суху сировину)

№ за/п	Назва амінокислоти	Об'єкт, що вивчали							
		клен ясенolistий		жимолість татарська		сніжногідник білий		сніжногідник західний	
		листя	кора	листя	пагони	листя	пагони	листя	пагони
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Аланін	0,25	0,20	0,30	0,11	0,31	0,10	0,42	0,04
2	Аргінін	0,19	0,27	0,13	0,46	0,26	0,31	0,26	0,33
3	Аспарагінова кислота	0,68	0,59	0,56	0,36	0,91	0,23	0,32	0,16
4	Валін*	0,23	0,16	0,24	0,16	0,27	0,11	0,35	0,04
5	Гістидин	0,15	0,14	0,07	0,22	0,20	0,28	0,20	0,16

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6	Гліцин	0,24	0,20	0,25	0,15	0,32	0,14	0,39	0,10
7	Глютамінова кислота	0,65	0,44	0,62	0,37	0,81	0,27	0,77	0,20
8	Ізолейцин*	0,25	0,17	0,14	0,12	0,32	0,08	0,43	0,08
9	Лейцин*	0,37	0,27	0,40	0,15	0,50	0,13	0,50	0,11
10	Лізін*	0,32	0,25	0,13	0,13	0,39	0,10	0,39	0,09
11	Метіонін*	0,12	0,10	0,27	0,08	0,14	0,07	0,12	0,08
12	Пролін	0,15	0,10	0,31	0,14	0,27	0,10	0,26	0,09
13	Серин	0,25	0,22	0,29	0,18	0,34	0,13	0,32	0,11
14	Тирозин	0,28	0,15	0,13	0,06	0,24	0,06	0,24	0,09
15	Треонін*	0,19	0,16	0,32	0,14	0,27	0,12	0,31	0,09
16	Фенілаланін*	0,29	0,16	0,15	0,20	0,29	0,10	0,29	0,09
17	Цистеїн	сл.	сл.	сл.	сл.	сл.	сл.	сл.	сл.
	Сума замінних амінокислот	2,84	2,31	2,66	2,05	3,66	1,62	3,18	1,28
	Сума незамінних амінокислот	1,77	1,27	1,65	0,98	2,18	0,71	2,39	0,58
	Загальна сума амінокислот	4,61	3,58	4,31	3,03	5,84	2,33	5,57	1,86

сніжнягідника, що вивчали (5,84 % в листі сніжнягідника білого та 5,57 % в листі сніжнягідника західного). В листі клена ясенolistого загальний вміст цих сполук в 1,2-1,3 раза нижчий порівняно з попередніми об'єктами. А в листі жимолості татарської вміст амінокислот нижчий порівняно з рештою видів листя. Значно містився аргінін в пагонах жимолості звичайної (0,46 %), сніжнягідника західного (0,33 %) та сніжнягідника білого (0,31 %). Аспарагінова кислота домінувала в листі сніжнягідника білого (0,91 %) та в листі та корі клена ясенolistого (відповідно 0,68 % та 0,59 %). Глютамінова кислота лідирувала за вмістом в листі клена ясенolistого та листі жимолості татарської (відповідно 0,65 % та 0,62 %), а також в корі клена ясенolistого (0,44 %). Із амінокислот в листі сніжнягідника білого найбільше містилося лейцину (0,50 %).

Цистеїн містився в усіх видах сировини, що досліджували, в слідових кількостях.

**Висновки.** 1. Встановлено якісний амінокислотний склад листя та пагонів жимолості татарської, сніжнягідника білого, сніжнягідника західного, кори та листя клена ясенolistого, що представлений 17 сполуками.

2. Загальний кількісний вміст амінокислот сягав відповідно 5,57 та 5,84 % (в розрахунку на абсолютну суху сировину) в листі сніжнягідника західного та листі сніжнягідника білого, що вище порівняно з рештою видів сировини. З індивідуальних амінокислот за вмістом домінувала аспарагінова кислота (в листі сніжнягідника білого – 0,91 %, в листі та корі клена ясенolistого – відповідно 0,68 та 0,59 %).

3. Отримані результати будуть враховані в подальших дослідженнях сировини цих рослин.

### Література

1. Встановлення амінокислотного та мінерального складу плодів ехінацеї білої / Я.В. Дьяконова, В.С. Кисличенко, В.М. Самородов, С.В. Поспелов // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 97-99.
2. Жусупова Г.Е. Аминокислотный и минеральный состав субстанций, полученных из надземной части и корней *Limonium gmelini* / Г.Е. Жусупова // Химия природ. соедин. – 2006. – № 1. – С. 97.
3. Исследования по созданию иммуномодулирующего средства на основе коры сирени обыкновенной / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, Г.Г. Запесочная и др. // Актуальные проблемы современной химии: Тез. меж-

дунар. конф. – Пятигорск, 2000. – С. 35-36.

4. Кохно М.А. Каталог дендрофлоры Украины. – К.: Фітосоціоцентр, 2001. – 72 с.

5. Определитель высших растений Украины / Ред. коллегия: Прокудин Ю.Н., Заверуха Б.В., Чопик В.И. – К.: «Наукова думка», 1987. – 546 с.

6. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae - Elaeagnaceae. – Л.: Наука, 1998. – 357с.

7. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія / І.С. Чекман – К.: Вид-во А.С.К., 2003. – 290 с.

## АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ СЫРЬЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВ CAPRIFOLIACEAE TA ACERACEAE

**В.В. Малый**

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

**Резюме:** определен качественный аминокислотный состав (представлен 17 веществами) листья жимолости татарской, снежнoгoдника белого, снежнoгoдника западного и клена ясенoлистoгo, побегов жимолости татарской, снежнoгoдника белого, снежнoгoдника западного, коры клена ясенoлистoгo. Общий количественный состав аминокислот достигал соответственно 5,57 и 5,84 % (в расчете на абсолютно сухое сырье) в листьях снежнoгoдника западного и снежнoгoдника белого, что выше в сравнении с остальными видами сырья. С индивидуальных аминокислот по содержанию преобладала аспарагиновая кислота (в листьях снежнoгoдника белого – 0,91 %, в листьях и коре клена ясенoлистoгo – соответственно 0,68 и 0,59 %. Полученные результаты будут учтены в дальнейших исследованиях сырья этих растений.

**Ключевые слова:** аминокислотный состав, листья, побеги, кора, жимолость татарская, снежнoгoдник белый, снежнoгoдник западный, клен ясенoлистый.

## AMINO ACID COMPOSITION OF RAW MATERIAL OF CAPRIFOLIACEAE AND ACERACEAE WIDESPREAD PLANTS

**V.V. Malyi**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summari:** we determined the qualitative amino acid composition (presented by 17 compounds) of Tatar honeysuckle, common snowberry, wolfberry and ash-leaved maple leaves, shoots of Tatar honeysuckle, common snowberry, wolfberry, bark of ash-leaved maple. The general quantitative content of amino acids amounted to 5,57 and 5,84 % correspondingly (taking the absolute dry raw material) in wolfberry leaf and common snowberry leaf, that is higher compared to the rest of raw material kinds. Aspartic acid dominated among the individual amino acids by the content (common snowberry leaf contains 0,91 %, and leaf and bark of ash-leaved maple contain 0, 68 and 0,59 % respectively). The obtained results will be considered in the following research the present plants raw material.

**Key words:** amino acid composition, Tatar honeysuckle, common snowberry, wolfberry and ash-leaved maple leaves, shoots of Tatar honeysuckle, common snowberry, wolfberry, bark of ash-leaved maple.



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

УДК 582.711.712.:581.45.085

## МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО (POTENTILLA ANSERINA L.)

© С.М. Марчишин, Л.М. Сіра, О.Б. Амброзюк, І.Ю. Тришневська

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** проведено морфолого-анатомічне дослідження трави перстачу гусячого. Для ідентифікації даної сировини встановлено основні морфолого-анатомічні ознаки верхньої і нижньої епідерми, а також черешка листка.

**Ключові слова:** перстач гусячий, морфологічні і анатомічні ознаки, трава, листки.

**Вступ.** Перстач гусячий є одним з найпоширеніших видів роду Перстач на території України. Цілющі властивості рослини широко відомі у народній медицині; його використовують при гастритах, холециститах, бронхітах, ентеритах, колітах, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, кровотечах [1, 2, 5, 7]. Свіжий сік трави перстачу гусячого застосовують при жовчнокам'яній хворобі та гепатитах. Для місцевого лікування використовують свіжий сік і настій трави для полоскань при гінгівітах і стоматитах, кровоточивості ясен, тріщинах, виразках на язичі, зубному болю, для примочок при висипах на шкірі; соком або настоєм промивають рани [3, 4].

Рослина неофіційна. У наукових джерелах відомостей про фармакогностичне і фармакологічне вивчення даного виду роду Перстач недостатньо. Тому мета нашої роботи – морфолого-анатомічний аналіз трави перстачу гусячого для виділення її основних діагностичних ознак

з метою ідентифікації нової лікарської рослини сировини.

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження була трава перстачу гусячого, зібрана під час цвітіння рослини на території Бережанського району Тернопільської області (липень-серпень 2009 року).

Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослину сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [6] з використанням мікроскопа МС10, макро- і мікрофотознімки зроблені DIGITAL CAMERA OLIMPUS NO. FE-140 з їх подальшою комп'ютерною обробкою. Проаналізовані препарати сегментів перисторозсіченого листка (епідерм з поверхні верхньої і нижньої сторони листової пластинки), поперечні зрізи сегментів листової пластинки, черешок листка.

**Результати й обговорення. Морфологічні ознаки** (рис. 1). Перстач гусячий, або гусяча лапка, – *Potentilla anserina* (Rosaceae) – багато-



Рис. 1. Перстач гусячий (основні морфологічні ознаки).

річний гемікриптофіт заввишки 15-50 см з товстим галузистим кореневищем. Головне стебло вкорочене, з прикореневою розеткою листків та пазушними столонами довжиною 80 см. Столони тонкі, сланкі, опушені, вкорінюються у вузлах.

Листки розеткові, черешкові, 10-20 см завдовжки, непарноперисті, нерівномірно розсічені на великі (6-11 пар) і малі сегменти. Великі сегменти довжиною 2-5 см, шириною 1-2 см, продовгуваті або продовгувато-обернено-яйцеподібні, глибоко-гостро-пилчасті, зверху зелені, блискучі, майже голі; зісподу з густим, м'яким, шовковисто-сріблястим або біло-повстистим опушенням. Черешок і його продовження (центральна жилка розсіченої пластинки) з жолобчастим заглибленням на адаксиальній стороні, опушені доверху спрямованими сріблястими волосками. У нижній зоні черешки червонувато-буруваті. Прилистки бурувато-коричневі, плівчасті, прирослі до черешка.

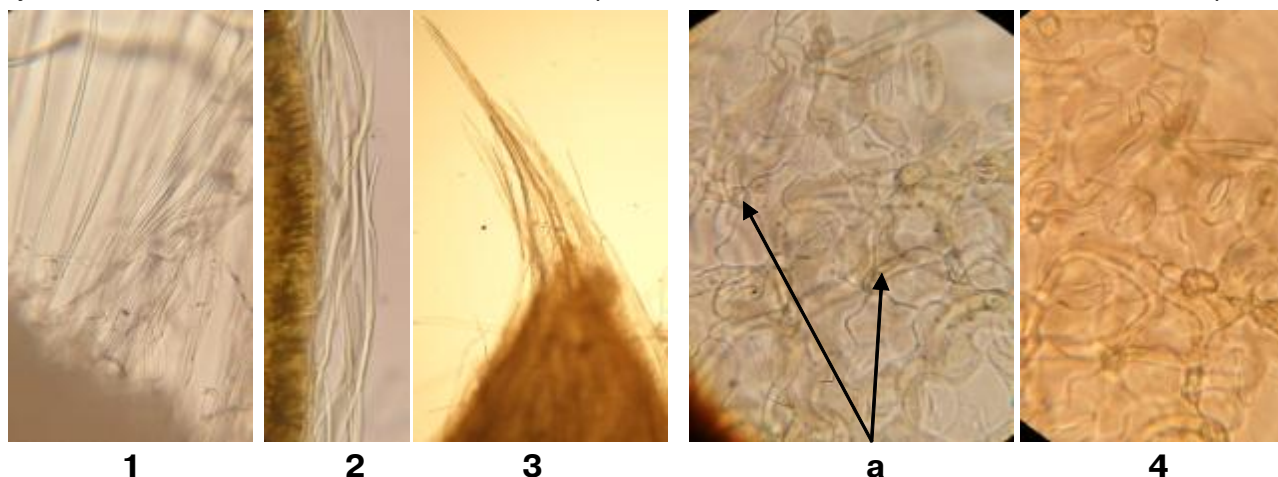
Квітконоси пазушні, відростають від головного пагона або повзучих пагонів, довгі (5-15 см), дуже тонкі. Квітки поодинокі, 1-2 см в діаметрі,

двостатеві, правильні, п'ятичленні. Квітколоже опукле, сухе. Чашечка з підчашею опушені. Чашечка блюдцеподібна, з загостреними зубцями, підчаша з 5 сегментами. Пелюстки яйцеподібні, золотисто-жовті, вдвічі довші за чашечку. Маточок багато, сидять на опуклому сухому волосистому гіпантії; стовпчики короткі, ниткоподібні, відходять з боків голої зав'язі.

Плід – багатогорішок; горішки голі, з елайосомами при основі перикарпіїв.

#### Анатомічні ознаки. Сегменти перисторозсіченого листка.

**Нижня епідерма** (рис. 2). На поверхневих препаратах листка з нижньої сторони та на відокремленій від мезофілу епідермі спостерігається повстистий шар переплечених простих волосків, який маскує інші складові епідерми. На препаратах відпрепарованої епідерми, перевернутої волосками вниз помітні, хоча і нечітко, епідермальні клітини з внутрішньої сторони, продихи і залишки губчастого мезофілу (рис. 2). Базисні клітини лопатево-кутасті, з тонкими, злегка звивистими оболонками. Проди-



**Рис. 2.** Фрагменти препаратів нижньої сторони сегментів листка: 1 – прості волоски з поверхні пластинки; 2 – волоски по краю пластинки; 3 – «борідка» волосків на кінчику зубця сегмента; 4 – епідерма внутрішньої сторони: базисні клітини, продихи, губчаста хлоренхіма, основа волосків з розеткою (а).

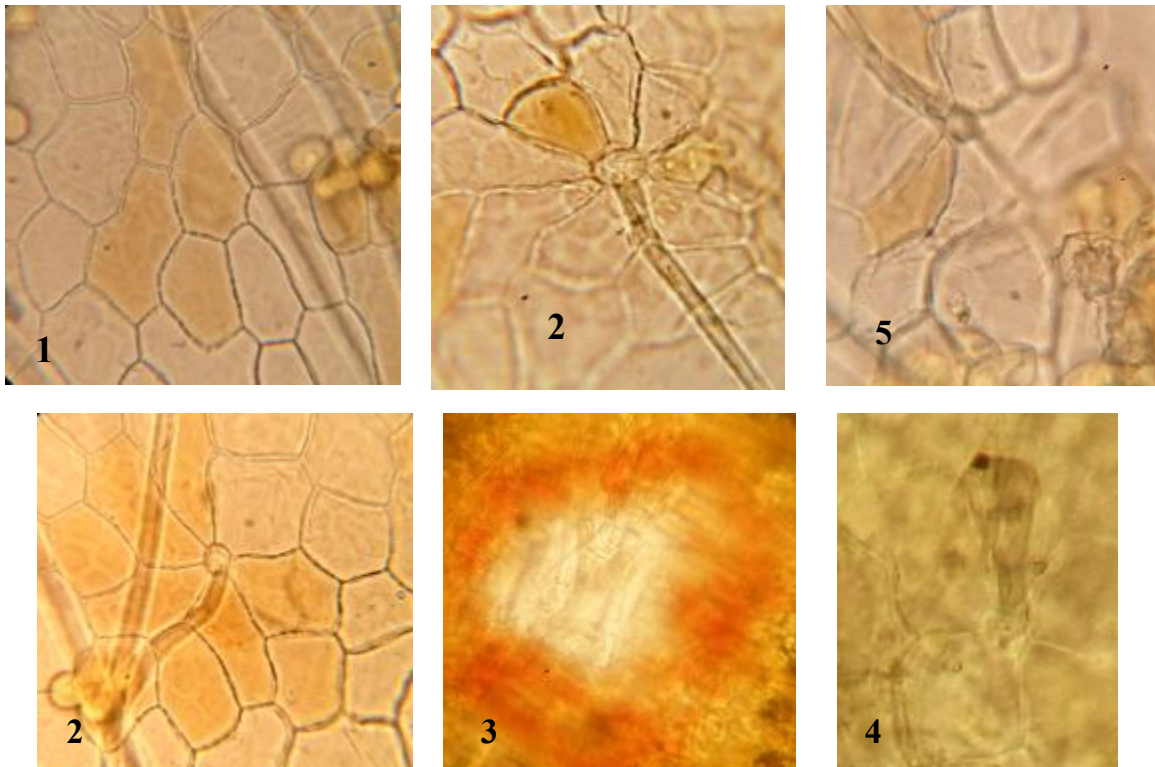
хи численні, великі, округлі, з широкою овальною щільною. Продиховий апарат аноміцного типу. Прості криючі волоски одноклітинні, мертві, довгі, тонкі, прямі, звивисті або закручені. Волоски розміщені рясно по всій поверхні, по краю спрямовані доверху, на зубчиках сегментів утворюють «борідку». При основі волосків спостерігається розетка з 4-7 радіально розміщених клітин.

**Верхня епідерма** (рис. 3). Базисні клітини великі, округло-кутасті, з тонкими пористими оболонками. Деякі накопичують біологічно активні речовини, що під впливом лугів набувають оранжево-коричневого забарвлення. Продихи відсутні. Одноклітинні тонкі криючі волос-

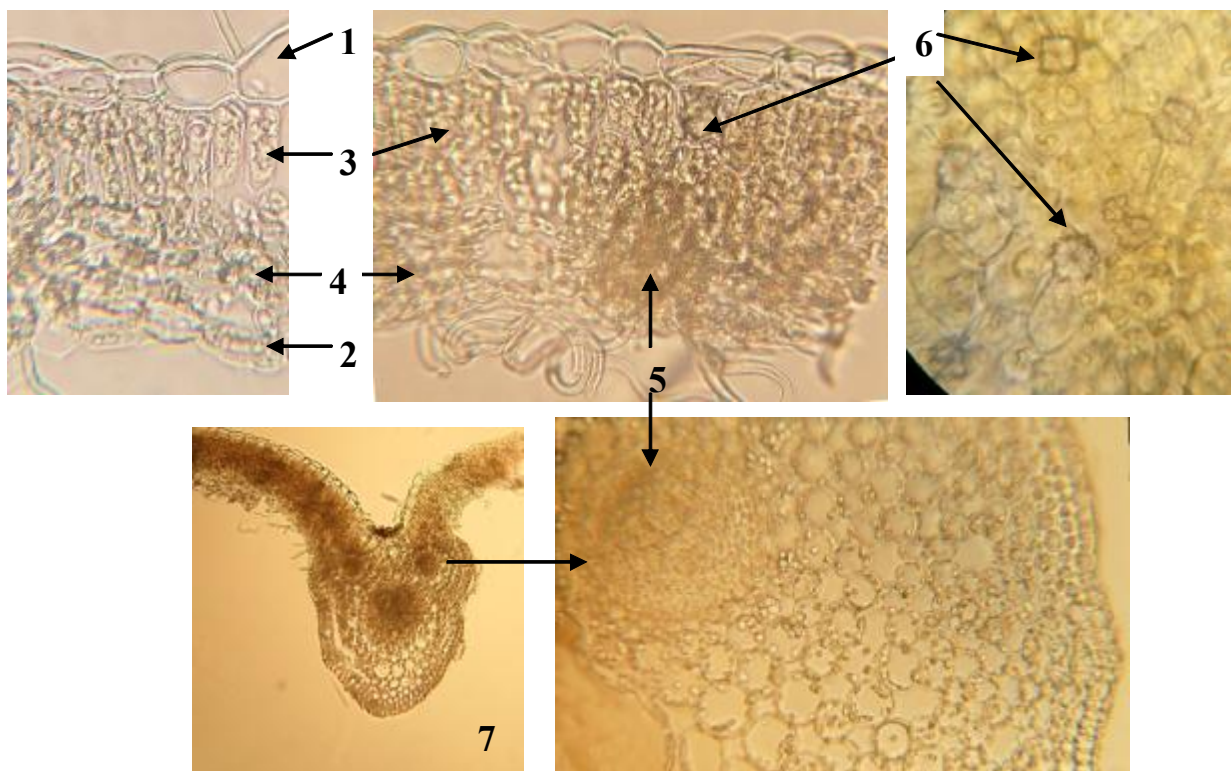
ки з розеткою, притиснуті до поверхні і спрямовані до верхівки сегмента, розміщені рівномірно рідко, поодинокі. Подекуди на верхній поверхні сегментів зустрічаються «пігментовані плями». Дуже рідко трапляються і надзвичайно важко розпізнаються невиразні булавоподібні головчасті трихоми з видовженою ніжкою і багатоклітинною голівкою. У гіподермальному шарі спостерігається багато мертвих кулястих клітин з великими друзами кальцію оксалату.

**Поперечні зрізи сегментів листкової пластинки** (рис. 4). Пластинка тонка, за типом анатомічної будови дорсовентральна. Під великоклітинною верхньою епідермою багато ідіобластів, заповнених великою друзою – зрост-





**Рис. 3.** Фрагменти препаратів верхньої сторони сегментів листка: 1 – клітини епідерми без пігментів і з пігментами; 2 – простий волосок з розеткою клітин при основі; 3 – пігментовані плями; 4 – головчастий волосок; 5 – друзи кальцію оксалату.



**Рис. 4.** Сегменти листка на поперечних зрізах і препаратах з поверхні: 1 – верхня епідерма; 2 – нижня епідерма; 3 – стовпчастий мезофіл; 4 – губчастий мезофіл; 5 – провідний пучок; 6 – клітини-ідіобласти з друзами; 7 – центральна жилка сегмента.

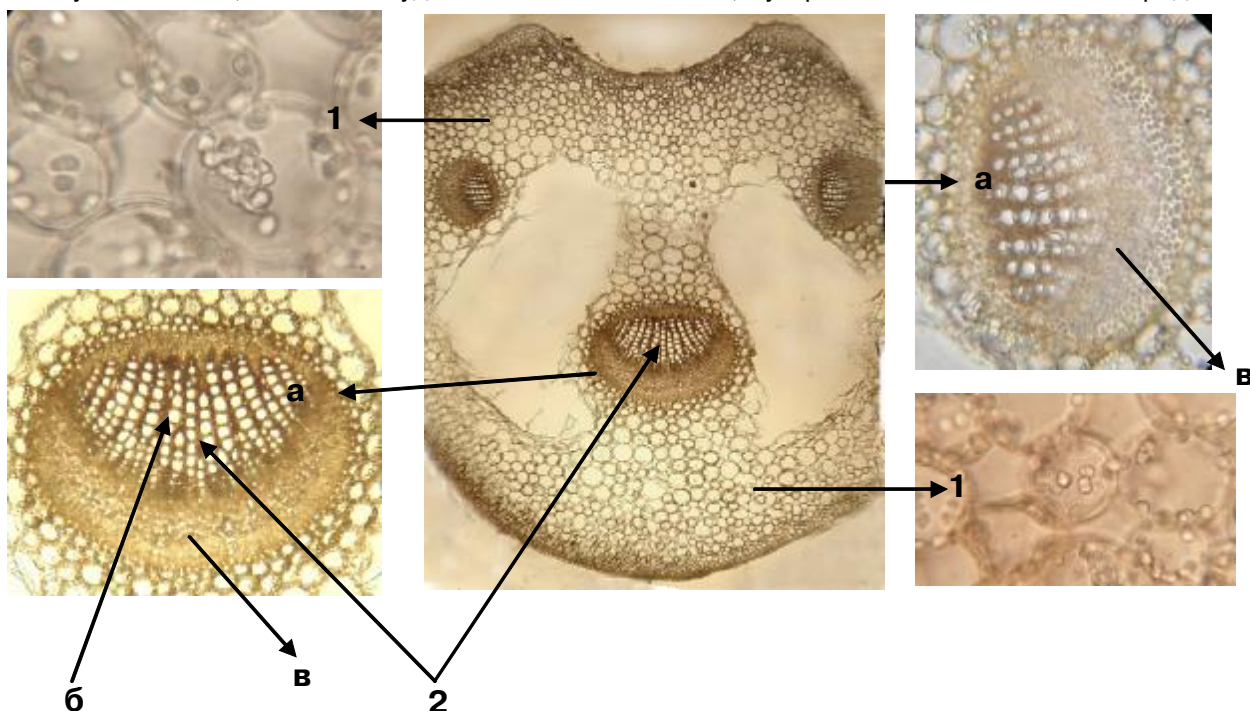
ком кристалів кальцію оксалату. Стовпчаста хлоренхіма 1-3-шарова, добре диференційована, губчастий мезофіл щільний, з більш чи менш розвинутими міжклітинниками.

Центральна жилка сегментів з нижньої сторони пластинки утворює округло-овальний виступ, з верхньої сторони вона заглиблена. Провідних пучків три: один центральний, більший за розміром, і два бічних, менших. Виступ жилки містить кутуви коленхіму.

**Черешок листка** (рис. 5). Поперечні зрізи черешка кулясті, з виїмкою на адаксіальній стороні. Провідних пучків найчастіше три: центральний великий і пара бічних – дрібніших. За формою пучки овальні, за типом будови аналогічні

– відкриті колатеральні, мають склеренхіму і паренхіму обкладки. Ксилема центрального пучка орієнтована до абаксіальної сторони, а бічних пучків – до середньої внутрішньої частини черешка. Запасаюча паренхіма черешка зі складними крохмальними зернами; з обох боків від центрального провідного пучка поступово руйнується. На периферії паренхіма стає коленхіматозною і під епідермою утворює шари пластинчастої коленхіми. Кутова коленхіма заповнює виступи з обох боків жолобчастого заглиблення.

**Епідерма черешка** (рис. 6). Клітини епідерми прозенхімні, вузькі, тонко- і прямостінні. Продихи великі, зустрічаються нечасто. Біля продихових



**Рис. 5.** Поперечні зрізи черешка: 1 – запасаюча паренхіма з крохмальними зернами; 2 – провідні пучки: а – склеренхіма; б – ксилема; в – флоема.



**Рис. 6.** Епідерма черешка.

клітин найчастіше 4, вони вирізняються формою і розміром. Криючих волосків епідерми не так багато, як на сегментах листової пластинки, вони спрямовані вгору. Оболонки потовщені, базальна частина з бурватим вмістом, залишається при обламуванні волоска у вигляді валика.

**Висновок.** Встановлено морфолого-анатомічні видові ознаки трави перстачу гусячого, які можуть бути використані при складанні аналітично нормативної документації на нову лікарську рослину сировину – «Трава перстачу гусячого».

#### Література

1. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Голв. ред. УРЕ ім. М.П. Бажана, 1990. – С. 217-218.
2. Меньшикова З.А., Меньшикова И.Б., Попова В.Б. Лекарственные растения в каждый дом. – М.: Издательство Внешторгиздат Адонис, 1991. – С. 112.
3. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин. – Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2008. – 384 с.
4. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова. – София: Медицина и физкультура, 1988. – С. 287-288.
5. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / сост. И. Путырский, В. Прохоров. – Мн. : Книжный Дом; М. : Махаон, 2000. – 656 с.
6. Фурст Г.П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.
7. Spaich W. Moderne Phytotherapie. Heidelbergi Haug Verl., 1978. – P. 418.

### МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ ЛАПЧАТКИ ГУСИНОЙ (POTENTILLA ANSERINA L.)

**С.М. Марчишин, Л.М. Серая, О.Б. Амброзюк, И.Ю. Тришнева**

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

**Резюме:** проведено морфолого-анатомическое исследование травы лапчатки гусячей. Для идентификации данного сырья установлены основные морфолого-анатомические признаки верхней и нижней эпидермы, а также черешка листа.

**Ключевые слова:** лапчатка гусячая, морфологические и анатомические признаки, трава, листья.

### MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC ANALYSIS OF POTENTILLA ANSERINA L. GRASS

**S.M. Marchyshyn, L. M. Sira, O.B. Ambrozyuk, I.Y. Trashnevskaya**

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

**Summary:** morphological and anatomical investigation of leaves Potentilla anserine has been carried out. For identification of the mentioned raw material were revealed its main morphological and anatomical features upper and lower epidermis and also petiole of leaf.

**Key words:** Potentilla anserine, morphological and anatomical features, grass, sheet.



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

УДК 615.322:615.453.6

## РОЗРОБКА ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

© Г.Д. Сліпченко, О.В. Бондаренко, М.О. Казарінов, Р.О. Пашнєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», Харків

**Резюме:** у статті наведено результати розробки твердих лікарських форм із рослинної сировини. Проведені дослідження дозволили створити ряд оригінальних препаратів на основі шоломниці байкальської, валеріани лікарської, м'яти перцевої та ехінацеї пурпурової, а також розробити склад і технологію одержання препарату – аналога капсул «Персен-форте».

**Ключові слова:** капсули, допоміжні речовини, рослинна сировина.

**Вступ.** Поряд з розробками найпростіших фітохімічних препаратів, що не втратили свого значення дотепер, таких, як: збори, «чай», настої та екстракти (рідкі, густі і сухі), в останні роки вітчизняні та закордонні автори все більше уваги приділяють створенню оригінальних препаратів на основі рослинної сировини у вигляді тонко здрібненого і гранульованого матеріалу, а також використанню концентратів певних груп біологічно активних речовин [1-3]. Найбільш широко використовуваними для цього лікарськими формами є таблетки і капсули. Саме капсули, як відносно молода лікарська форма, завдяки ряду переваг набуває усе більше популярності [4]. Їм надають перевагу при створенні препаратів на основі тонко здрібненого та гранульованого рослинного матеріалу. При цьому діючі речовини сировини, у тому числі термолабільні, а також ефірні олії, залишаються в нативному стані. Таким прикладом є препарати на основі коренів валеріани лікарської, коренів шоломниці байкальської і коренів ехінацеї пурпурової [5-7].

**Методи дослідження.** При проведенні досліджень застосовувались фармакопейні методи дослідження фармако-технологічних показників лікарської рослинної сировини, порошкових мас, таблетних мас і мас для капсулювання.

У гранулах шоломниці поряд з екстрактивними речовинами визначали вміст флавоноїдних глікозидів та агліконів у перерахунку на байкалін (ДСЗ) за описаною методикою [8].

У гранулах коренів валеріани вміст діючих речовин визначали за кількістю складних ефірів валеріанової та ізовалеріанової кислот. У складі цих ефірів – валепотріати – складні ефіри іридоїдів [9].

У таблетках з коренів ехінацеї визначали вміст похідних гідроксикоричних кислот та інших фенольних сполук [10].

**Результати й обговорення.** Попередньо кожен із субстанцій (вихідна сировина) піддавали вальцюванню з наступним дробленням до часток не більше 1,0 мм, з насипною масою 0,6-0,7 г/мл і масовіддачею не менше 90 % від змісту екстрактивних речовин, які витягаються 70 % спиртом.

На наступному етапі з отриманого нативного порошку одержували гранули, використовуючи певні допоміжні речовини. Гранули розфасовували у тверді желатинові капсули або пресували в таблетки.

Рослинна сировина, здрібнена методом вальцювання, мала технологічний показник плинності, здатний забезпечити технологічний процес виробництва твердих лікарських форм – таблеток і капсул. Так, плинність для здрібнених вальцюванням коренів і кореневищ шоломниці байкальської, наприклад, становить 15-25 с/100 г зразка (або 4-6 г/с). Таким чином, були отримані лікарські форми – капсули «Скутелла» на основі подрібнених коренів і кореневищ шоломниці байкальської, капсули «Валерика» з коренів валеріани лікарської. На основі подрібнених коренів і кореневищ ехінацеї пурпурової в комбінації з аскорбіновою кислотою і рутином отримані таблетки «Ехінавіт-М». На цей оригінальний комбінований препарат отриманий патент України.

Кожен із препаратів пройшов повний цикл доклінічних і клінічних досліджень. Підтверджено основні показники специфічної фармакологічної дії. Препарати впроваджені в промислове виробництво на НПЦ «Борщагівський ХФЗ» і на ВАТ «Монфарм».

Другою групою препаратів у формі капсул були препарати, отримані на основі густих екстрактів валеріани лікарської та м'яти перцевої. При розробці цих препаратів враховані особливості біологічно активних речовин валеріани лікарської.

Відомо, що в складі настоек та екстрактів валеріани валепотріати в присутності води легко руйнуються. Тому спочатку відокремили фракцію, де збережені валепотріати і складні ефіри ефірних олій (борнілацетат та ін.) і на основі цього концентрату створили гранули із властивостями свіжо-приготовленої настойки. Дію цього концентрату підсилили флавоноїдами та іншими компонентами м'яти перцевої (ментол, ефірні олії та ін.) [11].

Виділені біологічно активні речовини валеріани лікарської є основою для створення препарату в капсулах – «Валевігран», що є оригінальним і стабільним препаратом аналогічної дії з відомим лікарським засобом «Таблетки валеріани». Капсульована лікарська форма на основі комплексу валеріани лікарської створена за оригінальною енергозберігаючою технологією. Маса вмісту твердої желатинової капсули 0,2 г містить у перерахунку на сухий екстракт валеріани – 0,05 г діючої речовини.

Біологічно активні комплекси валеріани та м'яти перцевої (у співвідношенні 2:1) стали ос-

новою створення нового препарату заспокійливої та снодійної дії [11].

Для кожного із препаратів розроблена технологічна документація одержання субстанцій, лікарських форм.

Препарати пройшли доклінічне та клінічне вивчення і впроваджені на НПЦ «Борщагівський ХФЗ». На способи одержання препаратів подані заявки на винахід.

Третьою групою препаратів на основі рослинної сировини, які ми розробляли, є препарати-генерики, зокрема капсули – аналог препарату «Персен-Форте» фірми «ЛЕК» (Словенія).

Для вибору раціональної схеми одержання лікарської форми були вивчені технологічні характеристики діючих речовин лікарської форми – сухих екстрактів валеріани лікарської, м'яти перцевої та меліси різних фірм-виробників: насипна густина, плинність, вологовміст, які представлені в таблиці 1.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать про те, що найкращими показниками плинності володіє су-

**Таблиця 1.** Технологічні показники сухих екстрактів, які використовували для розробки капсульованої лікарської форми

Назва сухого екстракту	Фірма-виробник	Вологовміст, %	Насипна густина, г/мл	Плинність зразка, с/100 г (або г/с)
Валеріана лікарська	«Inga Pharmaceuticals» Індія	4,50±0,20	0,53±0,10	0
Валеріана лікарська	«Shanghai Novanate Bioresourcer Co. Ltd», Китай	7,20±0,18	0,49±0,07	40±1 (2,5)
Валеріана лікарська	«Epo Istituto farmacochimico fitoterapico» Італія	2,50±0,10	0,67±0,06	25±2 (4,00)
М'ята перцева	«Frutarom Switzerland Ltd.» Швейцарія	3,09±0,02	0,42 ± 0,02	400±11 (0,25)
Меліса	«Frutarom Switzerland Ltd.» Швейцарія	2,75±0,02	0,53 ± 0,02	75,2±5 (1,33)
Меліса	«Hammer Pharma Spa.» Італія	2,99±0,01	0,42 ± 0,02	161±9,5 (0,62)

хий екстракт валеріани фірми «Epo Istituto farmacochimico fitoterapico» (Італія), сухий екстракт меліси фірми «Frutarom Switzerland Ltd.» (Швейцарія), які й були використані для розробки капсульної лікарської форми в поєднанні з м'ятою перцевою.

Однак, як показали подальші дослідження, маса для капсулювання, отримана прямим змішуванням компонентів лікарської форми, що містить 125 мг екстракту валеріани лікарської, 25 мг екстракту м'яти перцевої й 25 мг екстракту меліси з допоміжними речовинами, мала незадовільні показники плинності. Виникла необхідність у застосуванні методу вологого гранулювання з використанням технологічного прийому часткового зволоження компонентів для поліпшення технологічних показників маси для капсулювання.

З метою покращення ковзних властивостей маси для капсулювання до її складу був введений аеросил і магнію стеарат.

Таким чином, у результаті проведених експериментально-технологічних досліджень був розроблений оптимальний склад і технологія одержання капсул типу «Персен-форте».

**Висновки.** Для створення ефективних вітчизняних препаратів рослинного походження вітчизняною фармацевтичною промисловістю, а також з метою підвищення ефективності та зниження собівартості лікарських засобів, нами були проведені науково-експериментальні дослідження, підсумком яких є розробка нових препаратів і препарату-генерика на основі рослинної сировини седативної дії.

### Література

1. Оболенцева Г.В., Литвиненко В.И., Аммосов А.С. и др. Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки (обзор) // Хим.-фармац. журн. - 1999. - Т. 33, № 8. - С. 24-31.
2. Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г. Препараты из лекарственных растений как средства дополнительной терапии в экспериментальной онкологии // Эксперимент. и клинич. фармакол. - 2000. - Т. 63, № 5. - С. 59-61.
3. Георгиевский В.П., Литвиненко В.И., Губин Ю.И., Александров А.Н. Извлечения как лекарственные средства // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы Третьего междунар. съезда. - СПб., 1999. - С. 113-115.
4. Никитюк В.Г., Шемет Н. А. Современное состояние и перспективы развития в Украине производства препаратов в форме желатиновых капсул // Фармаком. - 1999. - № 5. - С. 6-9.
5. Воловик В.Г., Попова Т.П., Рыбаченко А.И., Куцык А.В., Коломиец Н.И., Литвиненко В.И. Исследование шлемника байкальского, вводимого в культуру // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюзн. конф. - Томск, 1989. - Вып. 2. - С. 36-37.
6. Георгиевский В.П., Дихтярев С.И., Губин Ю.И., Литвиненко В.И. и др. Фитохимия в Украине - итоги и перспективы // Фармаком. - 1999. - № 3/4. - С. 39-43.
7. Талашова С.В., Фурса Н.С., Попова Т.П., Аммосов А.С. и др. Интенсификация и унификация производства официальных препаратов валерианы // 3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. - М., 1996. - С. 51.
8. Сампиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщ. 2. Особенности извлечения из растительного сырья // Фармаком. - 1999. - № 1. - С. 36-40.
9. Коновалова О. А., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества подземных органов *Valeriana L.* // Растительные ресурсы. - 1991. - Т. 27, Вып.1. - С. 146-159.
10. Сліпченко Г.Д., Казарінов М.О., Пашнева Р.О. // Оптимізація складу та параметрів виробництва таблетованого препарату на основі фітопорошку з вітамінами // Фармаком. - 2003. - № 3. - С.70-72.
11. Литвиненко В.И., Попова Т.П., Рыбаченко А.И., Бовтенко В.А. и др. / Новые разработки фитохимических препаратов в "ГП ГНЦЛС" // Фармаком. - 2005. - № 1. - С. 67-71.

## РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Г.Д. Слипченко, О.В. Бондаренко, Н.А. Казаринов, Р.А. Пашнева**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

*ГП "Государственный научный центр лекарственных средств", Харьков*

**Резюме:** в статье приведены результаты по разработке твердых лекарственных форм из растительного сырья, что позволило создать ряд оригинальных препаратов на основе шлемника байкальского, валерианы лекарственной, мяты перечной и эхинацеи пурпурной, а также разработать состав и технологию получения препарата - аналога капсул «Персен-форте».

**Ключевые слова:** капсулы, вспомогательные вещества, растительное сырье.

## DEVELOPMENT OF DRUG DOSAGE FORM ON THE BASIS OF VEGETATIVE RAW MATERIALS

**G.D. Slipchenko, O.V. Bondarenko, N.A. Kazarinov, R.A. Pashneva**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

*State enterprise "State science centre of drugs"*

**Summary:** there are the results of development of solid drug forms from vegetable raw materials. This allowed to create a number of original preparations based on Valeriana, Menta Peppermint, Scutellaria, Echinacea, as well as to develop a composition and technology of production of the drug analogues «Persen-forte».

**Key words:** capsules, excipients, vegetative raw materials.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком  
УДК 615.014.2:664.29; 620.266.1

## МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ГЕЛІВ ДЛЯ ОЧИЩЕННЯ ШКІРИ І ВОЛОССЯ ВІД СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

© О.М. Роїк

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, Київ

**Резюме:** обґрунтовано методичні підходи до розробки гелю для очищення шкіри та волосся від солей важких металів, реалізація яких дозволила розробити рецептуру гідрофільного гелю на основі амідованого яблучного пектину. Встановлено, що гідрофільний гель на основі амідованого яблучного пектину видаляє зі шкіри та волосся 99,4; 97,9; 95,3% екзогенних забруднень  $Pb(CH_3COO)_2$ ,  $CoSO_4$  та  $NiCl_2$ .

**Ключові слова:** гель для очищення шкіри та волосся, важкі метали, амідовані пектини, комплексотвірна та гелеутворююча здатність.

**Вступ.** Важкі метали та їх солі посідають провідне місце серед ксенобіотиків, що зумовлюють забруднення виробничого та навколишнього природного середовищ. Основними шляхами надходження солей важких металів до організму людини в умовах забруднення навколишнього природного середовища є дихальна та травна системи. В умовах техногенних катастроф та на шкідливих виробництвах, технологічні процеси яких базуються на використанні важких металів та/або їх солей, значна кількість цих ксенобіотиків акумулюється також на шкірі і волоссі. У наших попередніх дослідженнях на альтернативних моделях показано, що екзогенне навантаження епідермісу солями цинку та свинцю у концентраціях, які відповідають рівню забруднення шкіри при техногенних катастрофах та в умовах шкідливих виробництв, зумовлює порушення бар'єрних властивостей епідермісу, які клінічно можуть бути реалізовані місцевими проявами запальної реакції у формі контактного дерматиту [18, 20]. Реакція епідермісу на екзогенне навантаження солями важких металів залежить від природи катіону, розчинності у воді і ліпідах та рівня впливу (концентрації, експозиція). Чітка дозо- та часозалежна вираженість структурно-функціональних змін епідермісу у відповідь на екзогенне навантаження солями важких металів дозволяє вважати, що у комплексі заходів, які спрямовані на мінімізацію ризику розвитку гострих і хронічних уражень шкіри у виробничих умовах та під час ліквідації наслідків техногенних катастроф, поряд із використанням засобів індивідуального захисту (захисні одяг, взуття, рукавиці, окуляри тощо) важливе значення має своєчасне та ефективне видалення важких металів та їх солей зі шкіри і волосся [19, 21, 22].

Фіксація солей важких металів та шкіри та волосся має стійкий характер. Як наслідок, засоби для очищення шкіри та волосся, що ви-

робляють за традиційними рецептурами (мило туалетне, мило рідке на основі синтетичних поверхнево активних речовин, гель для душу на основі синтетичних поверхнево активних речовин), не спроможні забезпечити ефективне видалення солей важких металів зі шкіри та волосся. Натомість, після очищення шкіри та волосся від екзогенного забруднення оцтовокислим свинцем за допомогою мила туалетного, мила рідкого на основі синтетичних поверхнево активних речовин та гелю для душу на основі синтетичних поверхнево активних речовин на шкірі та волоссі залишається, відповідно, 41,7; 49,9 та 50,1 та 24,2 % забруднювача [17]. Водночас зазначені мийні засоби за такими показниками мийної здатності, як пінне число та стійкість піни відповідають вимогам чинного національного стандарту – ДСТУ 4315:2004 “Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови” [15]. Останнє дозволяє вважати, що косметичні засоби для очищення шкіри та волосся на основі синтетичних поверхнево активних речовин, які виробляють за традиційними рецептурами, не забезпечують повноцінне очищення шкіри та волосся від солей важких металів, а наявні методичні підходи до оцінки мийної активності цих косметичних засобів не спроможні адекватно характеризувати їх здатність видаляти такі специфічні забруднювачі, як важкі метали та їх солі.

Мета роботи – розробити косметичний засіб для очищення шкіри і волосся від солей важких металів у формі гідрофільного гелю.

**Методи дослідження.** Визначення комплексотвірної здатності пектину стосовно іонів важких металів  $Cu^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  проводили полярографічним методом за допомогою приладу ПУ-1 [6]; іонів  $Co^{2+}$  і  $Zn^{2+}$  – атомно-абсорбційним методом. Динамічну в'язкість гелю визначали за

допомогою віскозиметру типу РН [4], кінематичну в'язкість – за допомогою скляних віскозиметрів типу ВПЖ [3], піноутворюючу здатність – за допомогою приладу Росс-Майлса [5], водневий показник – відповідно до вимог [7], колоїдну стабільність – відповідно до вимог [9], масову частку сухої речовини – [10], масову частку ПАР – [6]. Повноту видалення солей важких металів зі шкіри і волосся вивчали *in vivo* на запропонованій нами моделі на морських свинках [17]. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики [2].

**Результати й обговорення.** Чинний національний стандарт України (ДСТУ 4315:2004) регламентує виробництво косметичних засобів для очищення шкіри та волосся у формі рідини, гелю та крему [15]. Під час вирішення питання щодо форми косметичного засобу, який призначений для очищення шкіри та волосся від солей важких металів, потрібно брати до уваги, що засоби у формі рідини не спроможні забезпечувати стійкий контакт та тривалу експозицію, що має суттєве значення з огляду на наявність чіткої дозо- та часозалежної вираженості реакції епідермісу на екзогенне навантаження солями важких металів. Засоби у формі гелю та крему забезпечують адекватний рівень контакту зі шкірою і волоссям, однак перевагу потрібно надати такій м'якій формі косметичних виробів, як гідрофільний гель, який на відміну від крему практично повністю змивається водою, що забезпечує швидке та ефективне видалення утворених комплексів важких металів з комплексують сировиною.

Рецептура гелю для очищення шкіри та волосся від солей важких металів має бути збалансована таким чином, щоб забезпечити ефективне видалення солей важких металів при збереженні високої мийної здатності стосовно механічних і жирних забруднень. Під час ви-

бору сировини, яка має забезпечити належний мийний ефект, нашу увагу привернули синтетичні поверхнево активні речовини, які за співвідношенням «мийна активність – норма витрат (концентрація) – ціна» відповідають сучасним вимогам до косметичної сировини [16].

Враховуючи, що традиційні види сировини, які зазвичай використовують у рецептурах косметичних засобів для надання їм мийних властивостей (природні та синтетичні поверхнево активні речовини), не спроможні ефективно видаляти солі важких металів, постало питання про введення у рецептуру гелю сировини, яка здатна утворювати стійкі комплекси з важкими металами та їх солями, забезпечуючи таким чином елімінацію цих ксенобіотиків з поверхні шкіри та волосся. Крім здатності утворювати комплекси із солями важких металів, потрібно звертати увагу на сумісність такої сировини з поверхнево активними речовинами та іншими традиційними видами косметичної сировини (гелеутворювачі, консерванти, запашки, барвники тощо), розчинність у воді, відсутність специфічних запаху і кольору, стабільність під час зберігання та транспортування, а також належну безпеку для здоров'я людини. Зазначеним критеріям значною мірою відповідають амідовані пектини, які мають високу комплексотвірну та гелеутворюючу активність, сумісні з синтетичними поверхнево активними речовинами [12, 14].

З метою обґрунтування доцільності використання амідованих пектинів як сировину для виробництва гелю для очищення шкіри і волосся від солей важких металів проведені дослідження комплексотвірної здатності пектинів до іонів  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ . Комплексотвірну здатність пектинів визначали окремо до кожного із вище наведених іонів металів та до суміші іонів металів. Отримані результати наведені у таблицях 1, 2.

**Таблиця 1.** Результати досліджень комплексотвірної здатності амідованих пектинів до іонів  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$

Вид пектину	Комплексотвірна здатність амідованого пектину, мг мет/г пектину / ммоль/г пектину				
	$\text{Co}^{2+}$	$\text{Cu}^{2+}$	$\text{Zn}^{2+}$	$\text{Cd}^{2+}$	$\text{Pb}^{2+}$
Буряковий	400/6,79	281/4,42	190/2,9	262/2,33	290/1,40
Цитрусовий	360/6,11	261/4,10	184/2,82	230/2,05	207/1,00
Айвовий	382/6,49	179/2,81	171/2,61	253/2,25	271/1,31
Яблучний	260/4,41	201/3,16	198/3,02	193/1,71	253/1,22
Морквяний	350/5,94	90,2/1,42	98,1/1,50	160/1,42	228/1,10
Гарбузовий	280/4,75	140/2,21	126/1,92	122/1,09	226/1,09



**Таблиця 2.** Результати досліджень комплексотвірної здатності амідованих пектинів до суміші іонів  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$

Вид пектину	Комплексотвірна здатність амідованого пектину, мг мет/г пектину / ммоль мет/г пектину				
	$\text{Co}^{2+}$	$\text{Cu}^{2+}$	$\text{Zn}^{2+}$	$\text{Cd}^{2+}$	$\text{Pb}^{2+}$
Буряковий	180/3,06	82,2/1,29	50,0/0,78	89,6/0,80	90,4/0,44
Цитрусовий	142/2,41	60,4/0,94	44,0/0,67	59,6/0,53	70,5/0,34
Айвовий	176/2,99	71,2/1,12	47,6/0,73	83,4/0,74	89,9/0,43
Яблучний	80,2/1,36	60,8/0,96	30,4/0,47	52,4/0,47	60,8/0,29
Морквяний	83,4/1,41	40,3/0,63	14,6/0,22	41,2/0,36	50,3/0,24
Гарбузовий	77,8 /1,32	59,6/0,94	24,8/0,38	38,2/0,34	42,4/0,21

За результатами проведених досліджень встановлено ряд комплексотвірної здатності амідованих пектинів:  $\text{Co}^{2+(3+)} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Pb}^{2+}$ . Аналіз отриманих результатів дозволяє вважати, що пектин цукрового буряку характеризується більш високою комплексотвірною здатністю, ніж інші пектини.

Поряд із дослідженням комплексотвірних властивостей амідованих пектинів, були виконані дослідження з вивчення їх гелеутворюючої здатності. Гелеутворюючу здатність характеризували за таким показником, як в'язкість гідрофільного гелю. Масова частка пектину у гелі становила від 0,5 до 1,0 %. Серед досліджених гелів найбільшу в'язкість мають гелі цитрусового, айвового та яблучного пектинів з масовою часткою пектину 0,5 %. За результатами вивчення комплексотвірної та гелеутворюючої здатності пектинів можна рекомендувати амідовані яблучний, цитрусовий, айвовий, та буряковий пектини для виробництва гелю для очищення шкіри і волосся від солей важких металів.

Гідрофільний гель на основі амідованого пектину характеризується високим вмістом водної фази та пектину. Такі косметичні засоби є придатним середовищем для розвитку патогенних (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), санітарно-показових мікроорганізмів (бактерії сім. Enterobacteriaceae) та мікроорганізмів, показників стабільності препаративної форми (плісняві гриби, дріжджеподібні гриби роду *Candida*). За таких обставин виникає проблема підбору ефективних консервантів, які мають забезпечити належну мікробіологічну чистоту та стабільність гелю протягом встановленого терміну придатності. Директива 76/768/ЄЕС регламентує використання досить широкого асортименту косметичних консервантів, серед яких найбільш часто використовують формальдегідвмісні консерванти, парабени, феноксиетанол, бензойну кислоту та її солі, бронопол, хлорметилізотіазолінон, метилізотіазолінон, триклозан або фіксовані комбінації зазначених консервантів

[11, 13]. Нашу увагу привернув вітчизняний багатоконпонентний консервант Димол-П, до складу якого входять 1,3-диметил-5,5-диметилгідантоїн та 1,2-етилен-біс-(N-диметилкарбдецилоксиметил)амонію дихлорид. 1,3-Диметил-5,5-диметилгідантоїн належить до донаторів формальдегідної групи – гідролізується з виділенням формальдегіду та утворенням 5,5-диметилгідантоїну. Формальдегід забезпечує протимікробний ефект консерванту, 5,5-диметилгідантон стимулює процес регенерації епідермісу [1]. Другий складник консерванту (1,2-етилен-біс-(N-диметилкарбдецилоксиметил)амонію дихлорид) проявляє виражені бактерицидні та помірні фунгіцидні властивості, потенціює протимікробну дію формальдегіду, спричиняє детоксикуючу дію на стафілококовий токсин, стимулює процес регенерації епідермісу.

З метою оптимізації органолептичних властивостей гелю до рецептури введені запашник (маскує запах сировини і надає гелю гармонійний запах) та барвник (маскує забарвлення сировини та надає гелю привабливий вигляд).

За результатами виконаних аналізу і узагальнення даних літератури щодо споживчих властивостей косметичної сировини та результатів експериментальних випробувань комплексотвірних та гелеутворюючих властивостей амідованих пектинів розроблена рецептура гелю для очищення шкіри та волосся від солей важких металів, до складу якого входять, мас. %: сульфатоксилат натрію 4,0 – 10,0 %, етаноламіди синтетичних жирних кислот 2,0 – 4,0 %, перламутроутворювач 2,0 – 4,0 %, домішка проти лупи 1,0 – 2,0 %, димол 1,0 – 2,0 %, натрій хлористий 1,0 – 3,0 %, екстракт пектиновий 15,0 – 20,0 %, запашник, барвник, вода.

Проведені нами фізико-хімічні випробування розробленого гелю для очищення шкіри та волосся від солей важких металів підтвердили його відповідність національному стандарту України ДСТУ 4315:2004 (табл. 3). Додатково виконані випробування колоїдної стабільності

**Таблиця 3.** Результати випробування фізико-хімічних показників гелю для очищення шкіри та волосся від солей важких металів

Назва показника	Одиниця виміру	Результат вимірювання
Водневий показник (рН)	од. рН	4,0
Масова частка сухої речовини	%	13,0
Кінематична в'язкість при 20 °С	мм <sup>2</sup> /с	580,2
Масова частка ПАР	%	12,2
Колоїдна стабільність		Стабільний
Піноутворююча здатність:	мм	145,0

гелю показали, що гель стабільний при зберіганні та транспортуванні.

Ефективність розробленого гелю для очищення шкіри та волосся вивчена в експериментальних умовах на морських свинках. Лабораторних тварин утримували в умовах віварію на збалансованому харчовому раціоні за умов вільного доступу до води з дотриманням норм біоетики. Лабораторних тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Встановлено, що миття шкіри та шерсті морських свинок з екзогенним забрудненням оцтовокислим свинцем, сульфатом кобальту, хлоридом нікелю, розробленим гелем забезпечує видалення, відповідно 99,4; 97,9; 95,3% важких металів. Для порівняння доцільно навести інформацію, що у контрольній групі морських

свинок, шкіру і волосся яких забруднювали солями важких металів та промивали гелем, який за складом відповідає розробленому гелю для очищення шкіри та волосся від солей важких металів, проте не містить яблучного пектину, на поверхні шкіри та волосся залишалось, відповідно, 24,2; 28,5; 32,3 % солей важких металів.

**Висновки.** 1. Обґрунтовані методичні підходи до розробки рецептур гідрофільних гелів для очищення шкіри та волосся від солей важких металів.

2. Амідовані пектини утворюють стійкі комплекси з важкими металами та забезпечують швидку елімінацію останніх з поверхні шкіри та волосся.

3. Гідрофільний гель на основі амідованого яблучного пектину видаляє 95-99 % оцтовокислого свинцю, сульфату кобальту та хлориду нікелю, фіксованих на шкірі та волоссі.

### Література

1. Анисимова Ю.Н., Гудзь О.В., Яловенко Е.И. Влияние консервантов на процесс регенерации кожи // Провизор. – 2000. – № 12. – С. 38-39.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Госмедиздат, 1963. – 156 с.
3. ГОСТ 33-82 Нефтепродукты. Методы определения кинематической и расчёт динамической вязкости. – Взамен ГОСТ 33-82; Введ. 01.05.94. – М.: Изд-во стандартов, 1994. – 17 с.
4. ГОСТ 1929-87 Нефтепродукты. Методы определения динамической вязкости на ротационном вискозиметре. Введ. 01.07.88. – М.: Изд-во стандартов, 1986. – 13 с.
5. ГОСТ 22567.1-77 (СТ СЭВ 4155-83) Средства моющие синтетические. Метод определения пенообразующей способности. – Взамен ГОСТ 22567.1-77; Введ. 01.05.86. – М.: Изд-во стандартов, 1986. – 6 с.
6. ГОСТ 22567.6-87 Средства моющие синтетические. Метод определения массовой доли поверхностно-активных веществ. Введ. 01.01.89. – М.: Издательство стандартов, 1992. – 10 с.
7. ГОСТ 26029-94 Сырьё и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов. Введ. 01.01.96. – Киев: Госстандарт Украины, 1997. – 16 с.

8. ГОСТ 29188.2-91 Изделия косметические. Метод определения водородного показателя рН.. Введ. 01.01.98. – М.: Издательство стандартов, 1992. – 3 с.
9. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Метод определения стабильности эмульсии.. Введ. 01.01.93. – М.: Издательство стандартов, 1992. – 3 с.
10. ГОСТ 29188.4-91 Изделия косметические. Метод определения воды и летучих веществ или сухого остатка.. Введ. 01.01.93. – М.: Издательство стандартов, 1992. – 4 с..
11. Гудзь О.В. Сучасні вимоги до споживчих властивостей та безпеки консервантів для косметичної продукції // Вісник Вінницького національного університету. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 409-413.
12. Гудзь О.В., Куліченко С.А., Худайкулова О.О. та ін. Використання низько-етерифікованого високоочищеного амідованого пектину в якості детоксикуючої добавки до косметичних засобів // Тези доповідей I з'їзду Токсикологів України (11-13 жовтня 2001 року). – Київ, 2001. – С. 175.
13. Гудзь О.В., Проданчук М.Г., Чекменьова О.В. Методичні підходи до оцінки ризику шкідливої дії косметичних консервантів на здоров'я людини // Вісник Вінницького національного університету. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 455-459.

14. Гудзь О.В., Куліченко С.А., Савкова І.К., Худайкулова О.О. Перспективи використання пектинів у виробництві лікувально-профілактичних косметичних засобів // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 369-370.
15. ДСТУ 4315:2004 Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови. – Вперше; Чинний від 2005-07-01. – Київ: Держспоживстандарт України, 2005. – 8 с.
16. Плетнев М.Ю. Новое в сфере косметики и средств личной гигиены: влияние меняющегося мирового рынка олеохимического сырья // SOFW-Journal. – 2002. – № 2. – С. 4-13.
17. Роїк О.М. Ефективність пектиновмісного гелю для душу з детоксикуючими та дезактивуючими властивостями // Збірник матеріалів науково-практичної конференції молодих вчених, присвячений 80 річчю Харківської медичної академії післядипломної освіти "Внесок молодих вчених в медичну науку" – Харків, 2003. – С. 53-54.
18. Роїк О.М. Вплив солей важких металів на структурно-функціональний стан плазматичної мембрани

еритроцитів у дослідях in vitro // Вісник морфології. – 2004. – № 10(1). – С. 120-122.

19. Gudz O.V., Hudaikulova O.O., Roik O.M. et al. Assessment the ability of low etherificated pectin's substances to remover heavy metal's salts from skin and heir// IV th World Congress of the International Academy of Cosmetic Dermatology (IACD).Paris 2-5 July 2005. P. 72

20. Prodanchuk M., Gudz O., Roik O. et al.. Trichodermatosorption of heavy metal salts at the man-caused catastrophe// Abstracts 10<sup>th</sup> International Congress of Toxicology 10-15 July 2004, Tampere, Finland. – ICT X – 2004. – P. 270

21. Roik O.M., Prodanchuk M.G., Gudz O.V., Hudaikulova O.O., Hluhovtsov A.V. Assessment the effect of heavy metals compounds on barrier function of cells' membrane and stratum coneum lamella// IV th World Congress of the International Academy of Cosmetic Dermatology (IACD).Paris 2-5 July 2005. P.72

22. Roik O., Podanchuk M., Cudz O. et al. Effect of Heavy metal compounds on the membrane permeability and barrier function of epidermis in Vitro// Abstracts of the 42<sup>nd</sup> Congress of the European Societies of Toxicology Eurotox 2005 Cracow, Poland September 11<sup>th</sup>-14<sup>th</sup>, 2005. – P. 250.

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ГЕЛЕЙ ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ И ВОЛОС ОТ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ**

**Е.Н. Роик**

*Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, Киев*

**Резюме:** обоснованы методические подходы к разработке геля для очищения кожи и волос от солей тяжёлых металлов, реализация которых позволили разработать рецептуру гидрофильного геля на основе амидированого яблочного пектина. Установлено, что гидрофильный гель на основе амидированого яблочного пектина удаляет с кожи и волос 99,4; 97,9; 95,3% экзогенных загрязнений  $Pb(CH_3COO)_2$ ,  $CoSO_4$  и  $NiCl_2$ .

**Ключевые слова:** гель для очищения кожи и волос, тяжёлые металлы, амидованные пектины, комплексобразующая и гелеобразующая способность.

## **METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF GELS FOR REMOVE HEAVY METAL'S SALTS FROM SKIN AND HAIR**

**O. Roik**

*Medved's Institute Of Ecohygiene And Toxicology, Kiev*

**Summary:** methodological approaches to the development of gels for remove heavy metal's salts from skin and hair were substantiated. Implementation of these methods allowed to develop The composition of hydrophilic gel on the basis of apple pectin amidation was developed. It is shown that the hydrophilic gel on the basis of apple pectin provide deleting from a skin and hair, accordingly 99,4; 97,9; 95,3% exogenous loading of  $Pb(CH_3COO)_2$ ,  $CoSO_4$  and  $NiCl_2$ .

**Key words:** gel for clearing of skin and hairs, heavy metal's salts, apple pectin amidation, complex-forming and gel-forming ability.

## ФІЗИЧНІ, ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОНОКАРБОКСИЛЦЕЛЮЛОЗИ

© О.П. Шматенко, В.О. Оридорога

Українська військово-медична академія, Київ

**Резюме:** узагальнено відомості щодо властивостей монокарбоксилцелюлози, які залежать від способу та умов окиснення вихідної целюлози оксидом азоту (IV). Порівняно з целюлозою, монокарбоксилцелюлозі притаманні менший ступінь полімеризації, міцність на розрив та еластичність, що є свідченням часткової деструкції з розривом міжмолекулярних водневих зв'язків в процесі окиснення целюлози. Збільшення вмісту карбоксильних угруповань в структурі призводить до підвищення жорсткості, зміни кольору зразків, а також збільшення вмісту вологи на 15-16 % порівняно з вихідною целюлозою. Група авторів відмічає термолабільність монокарбоксилцелюлози, а також проходження деструктивних перетворень в структурі при УФ- або  $\gamma$ -опроміненні. Проведений аналіз літератури свідчить про процеси «старіння» при зберіганні монокарбоксилцелюлозних препаратів, що потребують комплексного дослідження з метою визначення умов та термінів їх зберігання.

**Ключові слова:** целюлоза, оксид азоту (IV), полімераналогічні перетворення, монокарбоксилцелюлоза, властивості.

**Вступ.** Монокарбоксилцелюлоза (МКЦ) – це продукт взаємодії целюлози (Ц) з оксидом азоту (IV), під час якої має місце специфічне окиснення первинних ОН-угруповань біля С<sup>6</sup>-атома елементарних кілець до карбоксильних груп (КГ), що проходить за типом полімераналогічних перетворень [11].

Також утворюються в невеликих кількостях альдегідні групи (АГ) та нітроефірні угруповання. В представленому повідомленні розглянуто властивості МКЦ, які залежать від способу окиснення та умов його проведення.

**Результати й обговорення.** При повному окисненні С<sup>6</sup>Н<sub>2</sub>ОН-груп до КГ (теоретично можливий їх вміст 25,5 % мас.) утворюється поліангідроглюкуронова кислота (ПАГК), при частковому – сополімер Д-ангідроглюкози (Д-АГ) та Д-ангідроглюкуронової кислоти (Д-АГК). Зі збільшенням вмісту КГ вище 20 % МКЦ набуває жорсткості, в деяких випадках кремового або жовтуватого відтінку, має меншу міцність до розриву. Різні дослідники оцінюють її в межах 25-60 % та пояснюють гідролітичною взаємодією ННО<sub>3</sub>, утвореної при взаємодії оксидів азоту з водою, зв'язаною Ц [10, 17, 25]. Крім того, знижується ступінь полімеризації (СП) МКЦ що, на думку деяких авторів, обумовлено гідролітичним розривом  $\beta$ -зв'язків між кільцями [12].

Геометричні розміри МКЦ не збігаються з розмірами вихідної Ц, що пов'язано з усадкою матеріалу, яка досягає 5-30 % [23, 25].

МКЦ набухає у воді, при незначних ступенях окиснення (2-3% КГ) ступінь набухання прохо-

дить крізь максимум, зі зростанням числа КГ цей показник в 2 рази вищий, ніж для вихідної Ц [3, 26]. Зі зростанням числа КГ вміст вологи в МКЦ може досягати 15-16 %. МКЦ – термолабільна [21], при підвищенні температури вона поступово змінює колір від білого до коричневатобурого, втрачаючи текстильну структуру і міцність [13]. Температура розкладання МКЦ на 100 °С нижча, ніж у вихідної Ц.

При УФ-опроміненні МКЦ зазнає фотолізу навіть при низьких ступенях окиснення з виділенням газоподібних продуктів, серед яких СО<sub>2</sub>, СО та, в незначних кількостях, Н<sub>2</sub> в співвідношенні 1:3,03:0,17 (кг/м<sup>2</sup>) [13]. Відомо, що зміни в Ц, які спостерігаються при термічній обробці, аналогічні перетворенням, що відбуваються при  $\gamma$ -опроміненні – відзначається зростання числа КГ і АГ, руйнування надмолекулярної структури, зниження СП та зростання розчинності зразків у воді [6, 16].

МКЦ не розчиняється у воді, більшості органічних розчинників та мінеральних кислотах, частково розчинна в хлорній кислоті та розчині натрію бісульфіту, розчинна в кислоті ортофосфорній, водних розчинах аміаку, піридину, лугів і натрію карбонату [15, 16]. МКЦ має кислий смак та виявляє значну кислотність. 1 % завись порошку МКЦ зі ступенем окиснення 15-17 % КГ має рН 2,35 [20]. За кислотністю вона перевищує оцтову кислоту (рН при 25°С - 3,5) та витісняє її з солей [9].

МКЦ – слабокислотний іонообмінник, здатний обмінювати водень КГ на катіони, підкислюючи

при цьому рівноважний розчин. Проходження реакції залежить від концентрації іонів металів, рН, ступеня окиснення МКЦ та природи катіону [20]. МКЦ нестійка в лужному середовищі [15], при цьому одночасно з розчиненням відбуваються деструктивні перетворення, які знижують СП та збільшують вміст КГ і АГ [19, 24]. Нестійка МКЦ також в кислому середовищі [5, 7], при цьому спостерігається поступове її розчинення, потім гідроліз за глікозидними  $\beta$ -зв'язками та  $\text{ONO}_2$ -угрупованнями. На думку авторів, ступінь окиснення впливає на збільшення швидкості кислотогідролізу МКЦ тільки після досягнення вмісту КГ 7,5 %.

При обробці МКЦ йодною кислотою, а потім хлораміном, ОН-групи біля  $\text{C}^2$ - і  $\text{C}^3$ -атомів окиснюються до КГ з розривом циклу. Окиснений продукт містить до 50 % КГ і за міцністю мало відрізняється від вихідної МКЦ [8].

МКЦ взаємодіє з прямими барвниками, утворюючи нестійкі сорбційні сполуки, ступінь утворення яких тим менше, чим вищий вміст КГ. МКЦ легко забарвлюється основними барвниками, утворюючи солі, при цьому ступінь солеутворення є функцією вмісту КГ. Ці властивості МКЦ обумовлені наявністю КГ, які з речовинами основного характеру взаємодіють з утворенням іонних зв'язків [1].

В процесі зберігання в структурі МКЦ відбувається низка спонтанних перетворень, що при-

зводять до суттєвих її змін. Експозиція зразків МКЦ у вологій атмосфері, на прямому сонячному світлі та при підвищеній температурі прискорює ці перетворення [2, 4, 5, 22]. За різними даними, при кімнатній температурі деструктивні зміни відбуваються за 4 - 6 місяців, а збільшення вмісту КГ прискорює їх проходження. Каверзнева Е.Д. та співавт. [5] вказують, що в МКЦ при зберіганні спостерігалось зниження вмісту зв'язаного азоту і збільшення вмісту КГ та АГ, однак відсутність вологи в МКЦ різко гальмувала ці процеси. Основною причиною нестійкості МКЦ автори називають зміщення шляхом індукційного ефекту електронної густини з О-атома  $\beta$ -глікозидних зв'язків, що призводить до їх ослаблення.

Американський дослідник Sankwell W.Z. [18] вважає, що причиною нестабільності МКЦ при зберіганні є вода, яка залишається після промивання, а також присутність азотовмісних сполук. Обробка зразків МКЦ формальдегідом збільшує терміни зберігання, і більшою мірою, виготовлених з віскози [19, 23].

**Висновки.** Таким чином, наведені відомості свідчать про недостатність вивчення причин нестабільності МКЦ в процесі зберігання, а висновки, зроблені різними дослідниками, суперечливі та не мають достатнього експериментального підтвердження, що зумовлює необхідність проведення комплексних досліджень причин нестійкості МКЦ при зберіганні.

## Література

1. Дольберг Е.Б., Оридорога В.А., Шутеева Л.Н., Ясницький Б.Г. Гемостатичні та комбіновані препарати на основі окисленої целюлози // Фармац. журн. – 1971. – № 2. – С. 53–55.
2. Ермоленко И.Н. Спектроскопия в химии окисленных целлюлоз. – Минск: АН БССР, 1978. – 291 с.
3. Ермоленко И.Н., Павлюченко М.М. Набухание окисленной целлюлозы в воде. – Изв. АН БССР, 1978. – Вып. 2. – С. 67–75.
4. Жбанков Р.Г., Марунов Р.М., Иванова Н.В., Шишко А.М. Спектроскопия хлопка. – Москва: Наука, 1976. – 248 с.
5. Каверзнева Е.Д., Кисть С.А. К вопросу о причинах химической неустойчивости целлюлоз, окисленных окислами азота. – Изв. АН СССР, ОХН, 1978. – Вып. 5. – С. 604–615.
6. Капуцкий Ф.Н., Капуцкий В.Е., Мортина Т.П., Могуленко А.В., Гольдин С.И., Маркевич С.В. (1975) Химические превращения целлюлозы и монокарбоксилцеллюлозы при  $\gamma$ -облучении // Журн. прикл. химии. – 1975. – № 48 (9). – С. 2045–2050.
7. Конкин А.А., Смирнова Г.С., Роговин З.А. (1969) Сравнительное исследование скорости гидролиза целлюлозы, монокарбоксилцеллюлозы, альгиновой и

- пектиновой кислоты // Научн. журн. Московского текстил. ин-та. – 1969. – № 13. – С. 33–106.
8. Леншина Н.Я., Иванова В.С., Иванов В.И. О получении новых карбоксильных производных целлюлозы. – Изв. АН СССР, ОХН, 1979. – № 3. – С. 559–560.
9. Лисицин М.С., Зверев Ю.Т., Золотухин Н.А., Митрофанов В.Г., Сладков Ю.Б., Удалов С.К. Гемостатическая и рассасывающаяся в тканях организма вата и марля из оксигеллюлозы. – Ленинград: Изд-во ВМА им. Кирова, 1983. – 143 с.
10. Молдошиев А.Н., Кузнецова З.Я., Колено В.А. Первичные деструктивные превращения целлюлозы под действием окислов азота // Вестник АН СССР, 1972. – № 3. – С. 52–55.
11. Оридорога В.А., Шматенко А.П., Сирота П.С., Припула Р.Л., Приходько Т.В., Шматенко В.В., Дроздова А.А. О строении монокарбоксилцеллюлозы // Сб. материалов Всеукр. науч.-практ. конференции «Оптимізація наукових досліджень-2009». – Миколаїв, 2009. – С. 136–140.
12. Пролесковский Ю.А., Капуцкий Ф.Н., Мироненко И.Н. Исследование надмолекулярной структуры монокарбоксилцеллюлозы методом электронной микроскопии. – Изв. АН БССР, 1975. – № 5. – С. 125–128.

13. Роговин З.А., Кондрашук А.И., Малахов Р.А. Исследование препаратов монокарбоксилцеллюлозы // Журн. прикл. химии. – 1970. – № 23 (4). – С. 418–427.
14. Руснак И., Леваи Л. Исследование кинетики механизма растворения целлюлозы окисленной двуокисью азота в щелочах // Высокомолекул. соедин. – № 6 (3). – С. 551–555.
15. Трейвас М.Т., Шорыгина Н.Н., Роговин З.А. (1969) Получение препаратов монокарбоксилцеллюлозы и ее эфиров // Журн. прикл. химии. – 1969. – № 22 (11). – С. 1214–1224.
16. Шорыгин П.П., Хаит Э.В. (1977) Нитрование целлюлозы азотной кислотой // Журн. орг. химии. – 1977. – № 7 (1). – С. 188–192.
17. Ясницкий Б.Г., Дольберг Е.Б., Оридорога В.А., Скоркин Л.И., Божко Н.Г. Технологические и аппаратурные особенности производства «марли кровоостанавливающей» и «вискозы гемостатической» // В кн.: Технология и аппаратурное оформление хим.-фарм. производств. – Москва, 1976. – С. 48–55.
18. Cankwell W.Z. (1982) Unfavorable reaction to oxidized cellulose in abdomen. New Zealand M.J., 51 (2): 178-181.
19. Corbi I.C., Rapson W.H. (1985) The colour reversion of nitrogen dioxide oxidized cellulose. Pulp Paper Mag. Canada, 65 (11): 467-472.
20. Davidson C., Nevell T. (1968) The Acidic properties of cotton cellulose and derived oxycellulose. J. Text. Inst., 39 (1): 59-64.
21. Demus K. (1969) Zur Oxidation von cellulose mit Stickstoffdioxide/ Eine kontinuierliche Herstellung von cellulonsaure. Faserforschung. u. Textiltechn., 10 (7): 319-329.
22. Jackel E., Kenyon W. (1972) Oxydation of cellulose by nitrogen dioxide. J. An. Chem. Soc., 64 (1): 125-127.
23. Nabar C.M., Padmanabhan C.V. (1970) Oxycellulose. Estimation of CCOH-groups in cellulose materials. Proc. Ind. Acad. Sci., 31(6): 371-380.
24. Nabar C.M., Shenai V.A., Chazi N.V. (1983) Effects of chlorocous acid and borohydride treatments uptake of nitrogen dioxide oxycellulose. Ind. J. Technol., 5 (9): 283-289.
25. Nevell T.P. (1971) Oxydation of cotton cellulose by nitrogen dioxide. J. Textil. Inst., 42 (3) 6: 91-129.
- Pfeifer O., Kрьger D. (1977) Beitrage zu Oxydation von cellulose wit Stickstoffdioxide. Augewaudte Chemie, 59 (1): 276-277.

## **ФИЗИЧЕСКИЕ, ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОНОКАРБОКСИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

**А.П. Шматенко, В.А. Оридорога**

*Украинская военно-медицинская академия, Киев*

**Резюме:** обобщены сведения о свойствах монокарбоксилцеллюлозы, зависящих от способа и условий окисления исходной целлюлозы оксидом азота (IV). По сравнению с целлюлозой, монокарбоксилцеллюлоза обладает меньшей степенью полимеризации, прочностью на разрыв и эластичностью, что свидетельствует о частичной деструкции с разрывом межмолекулярных водородных связей в ходе окисления целлюлозы. Увеличение содержания карбоксильных групп в структуре приводит к повышению жесткости, изменению цвета образцов, а также увеличению содержания влаги на 15-16 % по сравнению с исходной целлюлозой. Ряд авторов отмечают термоллабильность монокарбоксилцеллюлозы, а также прохождение деструктивных превращений в структуре при УФ- либо  $\gamma$ -облучении. Проведенный анализ литературы свидетельствует о процессах «старения» в процессе хранения монокарбоксилцеллюлозных препаратов, требующих комплексного изучения для определения условий и сроков их хранения.

**Ключевые слова:** целлюлоза, оксид азота (IV), полимераналогичные превращения, монокарбоксилцеллюлоза, свойства.

## **PHYSICAL, PHYSICO-MECHANICAL AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF MONOCARBOXYLCELLULOSE**

**O.P. Shmatenko, V.O. Orydoroha**

*Ukrainian Military and Medical Academy*

**Summary:** data of monocarboxylcellulose properties, depending on a way and conditions of oxidation of initial cellulose nitric (IV) oxide are generalised. In comparison with cellulose, monocarboxylcellulose possesses smaller degree of

polymerisation, breaking strength and elasticity that testifies the partial destruction with rupture of intermolecular hydrogen connections during cellulose oxidation. The maintenance increase of carboxylic groups in structure leads to rigidity rise, change of samples colour, and also increase of moisture content on 15-16 % in comparison with initial cellulose. The group of authors mark the thermolability of monocarboxylcellulose, and also passage of destructive transformations in structure at UF - or  $\gamma$ -irradiation. The carried out analysis of the literature, testifies the processes of "ageing" in the case of storage the monocarboxylcellulose preparations demanding the complex studying for definition of conditions and terms of their storage.

**Key words:** cellulose, nitric (IV) oxide, polymeranalological transformations, monocarboxylcellulose, properties.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком*  
УДК 615.322:615.25:616.6

## **НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

**© О.Г. Чистяков, Л.І. Вишневська, Н.Б. Бурд, І.М. Владімірова, О.В. Колесніков**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** з метою розробки складу фітотерапевтичного засобу для лікування захворювань передміхурової залози проведено логіко-структурний аналіз ЛРС та зроблено модельний комп'ютерний прогноз фармакологічної активності відібраних БАР. За результатами проведених досліджень запропоновано склад для лікарського засобу зі специфічним впливом на передміхурову залозу та статеві захворювання у чоловіків.

**Ключові слова:** фітозасіб, розробка складу, урологія.

**Вступ.** Серед захворювань передміхурової залози найбільш поширеними є простатит (запалення передміхурової залози) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) (поступове збільшення її розмірів). За останніми епідеміологічними даними, поширення хронічного простатиту серед чоловічого населення в світі становить 5-8 % [10, 11]. В Україні захворюваність простатитом становить близько 19 % захворювань чоловічого населення від 20 до 60 років [6]. Велике значення у формуванні клінічної картини при ДГПЗ відіграє наявність супутнього запалення в передміхуровій залозі. За даними клінічних спостережень, частота поєднаного виявлення хронічного простатиту та ДГПЗ становить близько 70 % [11, 13].

Актуальність розробки нових лікарських засобів для лікування названих захворювань обумовлена не тільки частотою їх прояву, але й необхідністю тривалого лікування. Для фармакотерапії, що вимагає тривалого застосування ліків, виправданим є супровід основного лікування фітотерапевтичними засобами, які при

правильному підході мають значно меншу кількість небажаних побічних ефектів та є менш токсичними для організму.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України присутні ряд імпортованих фітозасобів для лікування простатиту та сексуальних розладів, які у більшості випадків містять лікарські рослини, екзотичні для українського споживача, незвичні для його менталітету, що може знижувати ефективність їх впливу на організм. Крім того, введення їх до складу лікарських засобів у вигляді стандартизованих екстрактів значно підвищує собівартість препаратів. З вітчизняних ліків цієї групи можна відзначити лише простапол. Тому розширення асортименту фітопрепаратів для лікування захворювань передміхурової залози з використанням лікарських рослин, що вирощуються в Україні, є актуальним для фармацевтичного ринку нашої країни.

Ефективність будь-якої фармакотерапії обумовлена її здатністю впливати на чинники, що викликають захворювання (етіотропна терапія), втручатись у окремі фази патологічного процесу (патогенетична терапія), усувати симптоми,

якими супроводжується хвороба (симптоматична терапія). З огляду на це, для розробки складу лікарського засобу нами були проаналізовані

спільні чинники [4, 6, 7, 10 – 13], що лежать у основі обох патологій та на патогенетичні ланки розвитку захворювань (табл. 1).

**Таблиця 1.** Фактори захворювань передміхурової залози та напрямки терапії

Простатит	ДГПЗ
<i>Напрямки етіотропної фітотерапії</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боротьба з інфекцією</li> <li>• Усунення застою сечі</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вплив на гормонально-ензиматичні процеси (пригнічення 5-<math>\alpha</math>-редуктази та ароматази)</li> </ul>
<i>Напрямки патогенетичної фітотерапії</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боротьба із запаленням</li> <li>• Зняття спазмів</li> <li>• Усунення психологічного дискомфорту</li> <li>• Підвищення потенції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тамування запалення</li> <li>• Зняття спазмів простати, шийки сечового міхура та уретри</li> </ul>
<i>Напрямки симптоматичної фітотерапії</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормалізація сечовиділення</li> <li>• Тамування больових відчуттів</li> </ul>	

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що для комплексного впливу на захворювання разом з антибактеріальною та фізіотерапією доцільним є застосування складних зборів із рослин, що мають такі види фармакологічної дії, як: антибактеріальну, протизапальну, спазмолітичну, мембраностабілізуючу, анальгезуючу, антінеопластичну та позитивно впливають на лікування психосексуальної дисфункції і репродуктивних захворювань у чоловіків.

**Методи дослідження.** Для формування потенційного фітозасобу ми проаналізували склад існуючих на ринку ліків, а також літературні дані про фармакологічні властивості різної лікарської рослинної сировини (ЛРС). Серед ЛРС, що міститься у зареєстрованих препаратах, нами була відзначена загальна тенденція застосування такої сировини, як трава хамеріону, трава золотушника звичайного, трава звіробою, корені солодки, кореневища з коренями ехінацеї, клубні ятрышника чоловічого, трава якірців сланких, екстракт з плодів пальми сабаля, кора сливи африканської, трава золотарника канадського, трава грициків, трава звіробою, трава реп'яшка звичайного, квітки арніки, кореневища з коренями валеріани, олія з насіння гарбуза, корені кропиви та ін. За даними виробників, ці рослини у різних комбінаціях проявляють помірно виражену андрогенну дію, мають протизапальні, анальгезуючі властивості, покращують мікроциркуляцію в тканинах передміхурової залози [4, 7].

Крім названих вище рослин, згідно з даними літератури [8, 12, 13] нами були відібрані інші лікарські рослини, що здатні впливати на етіологію, патогенез та симптоматику андрологічних захворювань (табл. 2). Розглядали рослини вітчизняної флори з достатньою сировинною

базою, застосування яких є економічно перспективним.

Для обґрунтування складу, крім логічного підходу та даних літератури, ми вирішили використати комп'ютерний прогноз фармакологічної активності хімічних речовин за програмою PASS [5]. Програма оснований на передбаченні можливої фармакологічної активності з урахуванням фармакофорних фрагментів, що входять до складу молекули. Комп'ютерному прогнозу активності були піддані біологічно активні речовини (БАР), наведені у таблиці 2. Серед проаналізованих речовин відмічали такі, що мають активність при захворюваннях статеві сфери у чоловіків; діють на етіологічні, патогенетичні та симптоматичні фактори захворювань; неспецифічні, спрямовані на симптоматичне лікування, з вірогідністю більше 50 %. Серед неспецифічних видів дії, які є важливими при патогенетичному лікуванні (боротьба із запаленням, зняття спазмів простати, шийки сечового міхура та уретри), а також лежать в основі симптоматичного лікування (нормалізація сечовиділення та тамування больових відчуттів), як найбільш важливі, нами відзначались спазмолітична та протизапальна активності. Результати прогнозу, згруповані за видами фармакологічної дії, наведено у таблиці 3.

**Результати й обговорення.** Як видно з результатів прогнозу, для лікування психосексуальної дисфункції у чоловіків, найбільшу активність мали компоненти *кореневищ айру болотного* ( $\alpha$ -каламен, азулен, ментон, еugenol); *алкалоїди чистотілу великого* сангвінарин, хелеретрин, берберин); *кумарини буркуну лікарського* (дигідрокумарин, мелілотозид, прегіспанолон). Найбільш перспективними для лікування ДГПЗ, за розрахунками програми, є урсолова кислота (*трава собачої кропиви*); бензи-



Таблиця 2. ЛРС, відібрана для формування складу фітозасобу «Простатофіт»

ЛРС	Основні БАР
<i>Gemmae Betulae</i> - бруньки берези	$\alpha$ -Терпінен, бензиловий спирт, фраксин, $\alpha$ -терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, камфора, ментон, 1,8-цінеол, $\alpha$ -пінен, борнеол, $\beta$ -пінен
<i>Flores Sambuci nigrae</i> - квітки бузини чорної	Кемпферол, урсолова кислота
<i>Flores Lavandulae</i> – квітки лаванди	Камфора, 1,8-цінеол
<i>Flores Tiliae</i> – квітки липи	$\alpha$ -Терпінен, бензиловий спирт, фраксин, $\alpha$ -терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, ментон
<i>Flores Chamomillae</i> - квітки ромашки	Хамазулен, $\alpha$ -терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, ментон
<i>Cortex Cinnamomi</i> - кора кориці	Евгенол
<i>Rhizomata Calami</i> - кореневища айру	$\alpha$ -Каламен, азулен, бензиловий спирт, $\alpha$ -терпінен, бензиловий спирт, фраксин, $\alpha$ -терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, евгенол, $\alpha$ -каламен, сабінен, камфора, ментон, $\alpha$ -пінен, $\beta$ -пінен
<i>Folia Aloës</i> - лист алое	$\alpha$ -Каламен
<i>Folia Eucalypti</i> - лист евкаліпта	1,8-Цінеол, $\alpha$ -пінен, $\beta$ -пінен
<i>Folia Menthae piperitae</i> - листя м'яти перцевої	Ментон, ментол, 1,8-цінеол, $\alpha$ -пінен, урсолова кислота
<i>Folia Salviae</i> - листя шавлії	$\alpha$ -Терпінен, бензиловий спирт, фраксин, $\alpha$ -терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, сабінен, камфора, ментон, $\alpha$ -туйон, бензальдегід, 1,8-цінеол, $\alpha$ -пінен, борнеол, $\beta$ -пінен, урсолова кислота
<i>Fructus Anisi vulgaris</i> - плоди анісу звичайного	Анетол
<i>Fructus Coriandri</i> - плоди коріандру	Камфора, $\alpha$ -пінен, $\beta$ -пінен, борнеол, анетол
<i>Fructus Anethi graveolentis</i> – плоди кропу запашиного	Анетол
<i>Fructus Sophorae japonicae</i> - плоди софори японської	Кверцетин, кемпферол
<i>Fructus Foeniculi</i> - плоди фенхелю	$\alpha$ -Пінен, $\beta$ -пінен, анетол
<i>Herba Basilici</i> - трава базилику	Евгенол
<i>Herba Meliloti</i> - трава буркуну	Дигідрокумарин, мелілотозид, о-гідроксикорична кислота
<i>Herba Millefolii</i> - трава деревію	Хамазулен, камфора
<i>Herba Hyperici</i> - трава звіробою	Камфора
<i>Herba Macleayae</i> - трава маклеї	Берберин, сангвінарин, хелеретрин
<i>Herba Origani</i> - трава материнки	Урсолова кислота
<i>Herba Glaucii flavi</i> - трава мачка жовтого	Берберин, сангвінарин, хелеретрин
<i>Herba Melissa</i> - трава меліси	$\beta$ -Пінен
<i>Cormi Rosmarini</i> – пагони розмарину	Камфора, $\alpha$ -пінен, $\beta$ -пінен, Борнеол
<i>Herba Leonuri</i> - трава собачої кропиви	Прегіспанолон, урсолова кислота
<i>Herba Serpylli</i> – трава чебрецю	Борнеол, урсолова кислота
<i>Herba Chelidonii</i> - трава чистотілу	Берберин, сангвінарин, хелеретрин
<i>Strobili Lupuli</i> - шишки хмелю	$\alpha$ -Пінен

**Таблиця 3.** Результати прогнозу фармакологічної активності БАР

Активність	БАР	Індекс активності	ЛРС, до складу якої входить БАР
1	2	3	4
Перспективні для лікування психосексуальної дисфункції у чоловіків	α-Каламен	0,752	Кореневища айру
	Азулен	0,692	Кореневища айру
	Ментон	0,580	Листя м'яти перцевої, кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки
	Евгенол	0,668	Кореневища айру, кора кориці, трава базиліку
	Сангвінарин	0,691	Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї
	Хелеретрин	0,768	Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї
	Берберин	0,666	Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї
	Дигідрокумарин	0,668	Трава буркуну
	Мелілотозид	0,579	Трава буркуну
Лікувальна дія при ДГПЗ	Прегіспанолон	0,702	Трава собачої кропиви
	Урсолова кислота	0,726	Трава собачої кропиви, квітки бузини, листя м'яти перцевої, трава чебрецю, листя шавлії, трава материнки
	Бензиловий спирт	0,543	Кореневища айру
	Сабінен	0,575	Кореневища айру, листя шавлії
	Каламен	0,662	Кореневища айру, лист алое
	Акорон	0,569	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки
	Камфора	0,731	Кореневища айру, листя шавлії, бруньки берези, квітки лаванди, плоди коріандру, трава розмарину, трава звіробою
Спазмолітична	Борнеол	0,736	Плоди коріандру, листя шавлії, трава розмарину, трава чебрецю, бруньки берези
	α-Пінен	0,646	Плоди коріандру, листя м'яти перцевої, листя шавлії, трава розмарину, бруньки берези, лист евкالیпта, шишки хмелю, кореневища айру, плоди фенхелю
	β-Пінен	0,668	Плоди коріандру, трава меліси, листя шавлії, трава розмарину, бруньки берези, лист евкالیпта, шишки хмелю, кореневища айру, плоди фенхелю
	α-Терпінен	0,534	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи
	Бензиловий спирт	0,595	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи
	Фраксин	0,675	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи
Протизапальна	Камфора	+*	Кореневища айру, листя шавлії, бруньки берези, квітки лаванди, плоди коріандру, трава розмарину, трава звіробою, трава деревію
	α-Каламен	0,599	Кореневища айру, лист алое
	Акорон	0,518	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки
	Азулен	0,571	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки

1	2	3	4
Протизапальна	$\alpha$ -Терпінен	0,525	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки
	Ментон	0,532	Листя м'яти перцевої, кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки
	Анетол	0,513	Плоди коріандру, плоди анісу, плоди фенхелю, плоди кропу
	Бензальдегід	0,614	Кореневища айру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки
	Хамазулен	+	Квітки ромашки, трава деревію
	Кверцетин	0,506	Плоди софори
	о-Гідроксикорична кислота	0,559	Трава буркуну

**Примітка.** +\* – дія відома для даної речовини.

ловий спирт, сабінен, каламен, акорон (кореневища айру); камфора, борнеол,  $\alpha$ -піннен,  $\beta$ -піннен,  $\alpha$ -терпінен, 1,8-цінеол, (листя шавлії, бруньки берези); хамазулен (квітки ромашки); дигідрокумарин, мелілотозид (трава буркуну лікарського); прегіспанолон (трава собачої кропиви). До сполук, які мають бути перспективними при лікуванні репродуктивних захворювань у чоловіків, можуть бути віднесені акорон (кореневища айру), борнеол,  $\alpha$ -туйен, ментон, бензальдегід (листя шавлії); сангвінарин, хелеретрин (алкалоїди чистотілу); хамазулен (квітки ромашки).

Таким чином, за прогнозованим **специфічним** впливом на передміхурову залозу та статеві захворювання у чоловіків нами була відібрана наступна сировина: кореневища айру, трава чистотілу, трава буркуну, трава собачої кропиви, листя шавлії, бруньки берези, квітки ромашки. Крім того, відомо, що за результатами досліджень [3, 6, 7, 9] екстракт коренів кропиви пригнічує ароматазу, яка каталізує перетворення тестостерону на 17 $\beta$ -естрадіол, що відіграє одну з найважливіших ролей у розвитку ДГПЗ і тому може бути корисним у складі препарату.

Щодо **неспецифічної** дії, то за результатами комп'ютерного скринінгу спазмолітичну активність було виявлено у камфори,  $\alpha$ -піннену,  $\beta$ -піннену,  $\alpha$ -терпінену, бензилового спирту, фраксину (входять до складу ефірної олії кореневищ айру, бруньок берези, листя шавлії, квіток липи; дигідрокумарину (трава буркуну); протизапальна активність була визначена у камфори,  $\alpha$ -каламену, акорону, азулену,  $\alpha$ -терпінену, ментону, анетолу, бензальдегіду, хамазулену (ефірні олії кореневищ айру, бруньок берези, листя шавлії, квіток липи, квіток ромашки), мелілотозиду, о-гідроксикоричної кислоти (трава буркуну), кверцетину (плоди софори); флавоноїдів, ефірної олії, каротиноїдів, гідроксикоричних кислот та сапонінів (квітки календули).

Крім того, ми звернули увагу, що за літературними даними [1, 2] найбільшу протизапальну активність серед природних БАР мають гідроксикоричні кислоти, флавоноїдні глікозиди та їх аглікони. Через неможливість програми PASS аналізувати вуглеводні сполуки, фармакологічна активність була розрахована тільки для агліконів – кверцетину, кемпферолу, геністеїну, які у великій кількості містяться у плодах софори. Для цих сполук були відмічені капіляррозміцнювальна активність та інгібуюча дія на проникненість мембран (що збігається з результатами попередніх досліджень) [1]. Ці види дії також сприяють усуненню набряків, які супроводжують запалення передміхурової залози. З гідроксикоричних кислот були проаналізовані  $\eta$ -кумарова, кофейна, ферулова та синапова. Для них були визначені капіляррозміцнювальна активність, інгібуюча дія на проникненість мембран, антигістамінна дія, крім того, для ферулової кислоти визначена доцільність застосування для лікування ДГПЗ та психосексуальної дисфункції у чоловіків.

**Висновки.** 1. На основі узагальненого досвіду практичної та народної медицини проведено логіко-структурний аналіз низки лікарської рослинної сировини та зроблено модельний прогноз фармакологічної активності її біологічно активних речовин.

2. За результатами проведених досліджень визначено склад для потенційного лікарського засобу зі специфічним впливом на передміхурову залозу та статеві захворювання у чоловіків, а також з комплексом БАР, що надають йому спазмолітичної та протизапальної дії: корені кропиви, трава буркуну, трава собачої кропиви, трава чистотілу, бруньки берези, плоди софори, кореневища айру, квітки ромашки, листя шавлії, квітки нагідок.

### Література

1. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитриук. – Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1990. – 333 с.
2. Зилфикаров И.Н. Фитохимический анализ сырья и разработка комплексных препаратов шалфея лекарственного / И.Н. Зилфикаров, А.В. Жилин // Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии: материалы I междунар. науч. конф., 2001. – Луга, 2001. – С. 53-54.
3. Количественное определение кумарина в доннике лекарственном методом ВЭЖХ / М.Т. Муллажонова, Х.Н. Бекчанов, Э.А. Назаров и др. // Farmatsevtika jurnali. – 2006. – № 1-2. – С. 51-52.
4. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морисон, 2007. – 2270 с.
5. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. ж. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 66-75.
6. Antiproliferative effect of a polysaccharide fraction of a 20% methanolic extract of stinging nettle roots upon epithelial cells of the human prostate/ Lichius J.J. et al // Pharmazie. – 1999. – Vol. 54, № 10. – P. 768-771.
7. Long-term efficacy and safety of PRO 160/120 (a combination of Sabal and Urtica extract) in patient with lower urinary tract symptoms / B. Bondarenko, C. Walter. P. Funk et al. // Phytomedicine. – 2003. – Vol. 10, №8. – P. 53-55.
8. Lu Y. Polyphenolics of Salvia – a review / Y. Lu, L.Y. Foo // Phytochemistry. – 2002. – Vol. 59. – P. 117 – 140.
9. Herbs for benign prostatic hyperplasia/ Dvorkin L., Song K.Y.// Ann Pharmacother. – 2002. – Vol. 36, № 9. – P. 1443-1452.
10. Phytoterapy for benign prostatic hyperplasia / Wilt T.J., Ishani A., Rutks I., MacDonald R.// Public Health Nutr. – 2000. – Vol. 3, № 4 A. – P. 459-472.
11. <http://urology.com.ua/pagesid-606.html>
12. <http://www.med2000.ru/mps/prostatit3.htm>
13. <http://www.medeffect.ru/urology/prost07.shtml>

## НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.Г. Чистяков, Л.И. Вишневская, Н.Б. Бурд, И.Н. Владимирова, А.В. Колесников**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** с целью разработки состава фитотерапевтического средства для лечения заболеваний предстательной железы проведен логико-структурный анализ ЛРС и осуществлен модельный компьютерный прогноз фармакологической активности отобранных БАВ; предложен состав для лекарственного средства со специфическим влиянием на предстательную железу.

**Ключевые слова:** фитопрепарат, разработка состава, урология.

## SCIENTIFIC AND THEORETICAL SUBSTANTIATION OF PROSTATE DISEASES REMEDIUM COMPOSITION

**O. Chistyakov, L. Vishnevskaya, N. Burd, I. Vladimirova, O. Kolesnikov**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summari:** the logical structural analysis of medicinal plants and computational prognosis of pharmacological activity of biologically active substances chosen were carried out with the purpose of the development of the pharmaceutical preparation for prostate diseases treatment. The composition for the preparation with specific influence on prostate and male reproductive dysfunction treatment was proposed as result of the investigations.

**Key words:** herbal remedy, development of composition, urology.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком  
УДК 615.014.22:615.454.1

## УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ МАЗЕЙ З ІХТІОЛОМ ЗА УТРУДНЕНИМИ ПРОПИСАМИ

© Н.Ф. Орловецька, О.С. Данькевич

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** аналіз сучасного стану екстемпоральної рецептури в аптеках м. Харкова показав наявність утруднених прописів дерматологічних мазей. Експериментально обґрунтовано технологію багатокомпонентних мазей з іхтіолом за утрудненими прописами з урахуванням фізико-хімічних властивостей їх інгредієнтів. Вивчено стабільність приготованих препаратів при зберіганні.

**Ключові слова:** мазь, іхтіол, технологія.

**Вступ.** Забезпечення населення України лікарськими засобами є основною проблемою сучасної фармації. Проте на сьогодні готові лікарські препарати не можуть належним чином задовольнити потреби всіх верств населення [1, 4]. Приготування лікарських форм за індивідуальними прописами може істотно поліпшити забезпечення споживачів лікарськими препаратами [5].

При виготовленні лікарських форм взагалі і при екстемпоральному приготуванні зокрема слід дотримуватися стандартів, які гарантують якість і фармакологічну активність прописаного препарату [3, 5, 7, 8]. В цьому аспекті актуальним є обґрунтування технології і пошук шляхів підвищення стабільності ряду прописів, що часто повторюються, приготування яких як внутрішньоаптечної заготовки не викликає сумніву.

Останніми роками намітилася тенденція до більш широкого використання мазей в різних областях медицини [1, 4, 6]. Проведений в аптеках Харкова аналіз рецептури показує, що досить часто зустрічаються багатокомпонентні мазі,

що містять інгредієнти в різному агрегатному стані, з різними фізико-хімічними властивостями. Технологія таких мазей складна і нерідко викликає утруднення через незмішуваність інгредієнтів, агрегативну нестійкість систем при зберіганні та ін. Такі мазі в умовах аптек вимагають застосування особливих технологічних прийомів, або використання різноманітних по своїй природі допоміжних речовин - стабілізаторів, що дозволяє отримати більш якісну продукцію, підвищити ефективність її терапевтичної дії і стабільність [2, 6].

Нами були вибрані мазі для лікування дерматологічних захворювань, що містять іхтіол, який внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей створює проблеми при екстемпоральному приготуванні традиційними способами. Тому метою нашої роботи стало усунення технологічних утруднень, що виникають при їх приготуванні шляхом розробки раціональних технологій відібраних мазей з урахуванням фізико-хімічних властивостей інгредієнтів та загальних правил приготування окремих дисперсних систем.

Пронис № 1	Пронис № 2	Пронис № 3
Rp.: Ichthyoli 2,0 Glycerini 10,0 Vasellini ad 30,0 M.f. ung. D.S. Змащувати шкіру при дерматиті	Rp: Dimedroli 1,0 Ichthyoli 3,0 Lanolini — Vasellini aa 20,0 Aq. purificatae 20 ml M.f. ung. D.S. Наносити на уражені ділянки шкіри ніг	Rp: Streptocidi 1,0 Ichthyoli 2,0 Ol. camphorati 20,0 M.f. ung. D.S. Наносити на уражену шкіру

Для приготування мазі за прописом № 1 в аптеках у ступку вміщують 2,0 іхтіолу, поступово при перемішуванні додають 10,0 гліцерину і 18,0 вазеліну. Отримана мазь розшаровується. З метою підвищення стабільності мазі проводили приготування мазі з додаванням аеросилу в кількості 1, 2, 3 %

наступним чином – в ступці змішували аеросил з гліцеином, додавали іхтіол та поступово - вазелін. Все ретельно змішували до однорідності та вивчали стабільність при зберіганні протягом 30 днів.

Для приготування мазі за прописом № 2 в аптеках у ступці в 20 мл води очищеної розчи-

няють димедрол. Для емульгування отриманого розчину послідовно додають ланолін безводний, а потім вазелін та іхтіол. Мазь розшарується протягом 1 доби. При заміні водного ланоліна на безводний мазь розшарується через 3 доби. Додавання 3 % (від маси мазі) аеросилу лише незначно уповільнює розшарування мазі.

Приготування мазі проводили з додаванням емульгатора Т-2 в різних кількостях – 1, 2, 3 % наступним чином. В підставці у воді очищеній розчиняли димедрол. В підігрітій ступці (в сушильній шафі при 50°C) розплавляли 1,0 (2,0 або 3,0) емульгатора Т-2. До розплавленого емульгатора додавали отриманий розчин димедролу та перемішували до кімнатної температури. Далі в ступку до отриманої суміші додавали ланолін водний, вазелін, і в останню чергу іхтіол та ретельно перемішували.

Для приготування мазі № 3 у ступці диспергують 1,0 стрептоциду з 5 краплями 95% спирту

етилового (важкоподрібнювана речовина), а потім з невеликою кількістю олії камфорної (за правилом Дерягіна). Наостанок додають іхтіол. Мазь розшарується через декілька годин. При використанні 2 або 3 % емульгатора Т-2 мазь розшарується на 2 добу.

Приготування мазі проводили з додаванням у склад мазі аеросилу в кількостях 3, 5 та 7 % від маси мазі. В ступці подрібнювали стрептоцид з 5 краплями 95% спирту етилового. Далі до подрібненого стрептоциду додавали аеросил, змішували, поступово (за правилом Дерягіна) додавали олію камфорну, а потім іхтіол.

Мазі були закладені на зберігання при температурі (4±1) °С (згідно з рекомендаціями ДФУ, 1 вид. усі мазі необхідно зберігати в прохолодному, захищеному від світла місці). Протягом місяця проводились випробування органолептичних показників якості приготовлених зразків мазей, а також колоїдної та термостабільності. Результати представлені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати вивчення стабільності екстемпоральних мазей

№ пропису	Стабілізатор	Термін зберігання, дні			
		поч.	10	20	30
1	-	розшарується	-	-	-
	1% аеросилу	розшарується	-	-	-
	2% аеросилу	стабільна	розшарується	-	-
	3% аеросилу	стабільна	стабільна	стабільна	стабільна
2	-	розшарується	-	-	-
	3% аеросилу	стабільна	розшарується	-	-
	1% Т-2	стабільна	розшарується	-	-
	2% Т-2	стабільна	розшарується	-	-
	3% Т-2	стабільна	стабільна	стабільна	стабільна
3	-	розшарується	-	-	-
	1%-2% Т-2	стабільна	розшарується	-	-
	3% аеросилу	стабільна	розшарується	-	-
	5% аеросилу	стабільна	стабільна	стабільна	стабільна
	7% аеросилу	стабільна	стабільна	стабільна	стабільна

Отримані результати свідчать, що мазі зберігають стабільність протягом 1 місяця при додаванні до пропису № 1 аеросилу в кількості 3%, до пропису № 2 – емульгатора Т-2 (3 %), до пропису № 3 – аеросилу (5 %).

Таким чином, експериментальне обґрунтована технологія багатокомпонентних мазей з іхтіолом за утрудненими прописами з урахуванням фізико-хімічних властивостей інгредієнтів та визначена стабільність приготовлених препаратів при зберіганні.

**Висновки.** 1. Проведено аналіз сучасного стану екстемпоральної рецептури в аптеках Харкова, який показав наявність утруднених прописів мазей з іхтіолом.

2. Експериментально обґрунтовано технологію відібраних мазей з урахуванням фізико-хімічних властивостей їх інгредієнтів.

3. Органолептичними та фізико-хімічними методами встановлена стабільність приготованих мазей при зберіганні протягом 1 місяця при температурі (4+1) °С.

### **Література**

1. Ассортимент мазей на фармацевтичному ринку України / И.М. Перцев, С.А. Гутаров, Е.Л. Халеева и др. // Провізор. – 2002. – № 2. – С. 14-16.
2. Вспомогательные вещества, используемые для приготовления мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов): обзор / О.А. Семкина, М.А. Джавахян, Т.А. Левчук, Л.И. Гагулашвили, В.Ф. Охотников // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 9. – С. 45-48.
3. Державна Фармакопея України. Допов. 2. / Держ. в-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
4. Багирова, В.Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулиниченко // Фармація. – 2002. – № 2. – С. 24-26.
5. Фармакопейні аспекти приготування мазей *ex tempore* / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, В.М. Чушенко, О.А. Горова // Фармаком. – 2008. – № 3. – С. 47-51.
6. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: моногр. / И.М. Перцев, А.М. Котенке, О.В.И. Чуешов, Е.Л.Халеева; под. ред. И.М. Перцева. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
7. Ярних Т.Г. Вимоги Фармакопеї США та ДФУ до виготовлення ліків в умовах аптек / Т.Г. Ярних, О.А. Горова, Н.Р. Романенко // Провізор. – 2008. – № 11. – С. 52-56.
8. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.

## **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАЗЕЙ С ИХТИОЛОМ ПО ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫМ ПРОПИСЯМ**

**Н.Ф. Орловецкая, О.С. Данькевич**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** анализ современного состояния экстенпоральной рецептуры в аптеках г. Харькова показал наличие затруднительных прописей дерматологических мазей. Экспериментально обоснована технология многокомпонентных мазей с ихтиолом по затруднительным прописям с учетом физико-химических свойств ингредиентов. Определена стабильность приготовленных препаратов при хранении.

**Ключевые слова:** мазь, ихтиол, технология.

## **IMPROVEMENT OF DERMATOLOGICAL OINTMENTS TECHNOLOGY WITH ICHTHYOL IN DIFFICULT FORMULATIONS**

**N.F. Orlovetska, O.S. Dankevich**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the analysis of the modern state of extemporal drugs of Kharkov showed the presence of difficult formulations of dermatological ointments. The technology of multicomponents ointments with ichthyol in the difficult formulations of writing taking into account physical and chemical properties of ingredients has been experimentally grounded. Stability of the medicines prepared has been determined while storing.

**Key words:** ointment, ichthyol, technology.

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК «ЕСКУВІТ»®

© В.Я. Шалата, С.В. Сур

АТ «Галичфарм»,  
Корпорація «Артеріум»

**Резюме:** за допомогою методу математичного планування експерименту вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток з есцином, обрано допоміжні речовини для подальших досліджень і створення таблеток «Ескувіт».

**Ключові слова:** варикоз, есцин, таблетки, допоміжні речовини.

**Вступ.** Варикоз – це прогресуюча патологія судинної стінки, що супроводжується її розширенням і відкладенням тромботичних нашарувань, створенням варикозних вузлів і пристінкових тромбів, які є джерелом емболії судин і загрозою для життя (інфаркт, інсульт, тромбоз мезентаріальних судин). Лікарі дотепер сперечаються щодо причин недуги. Одні вважають, що це винятково наслідки неправильного стилю життя, інші ж переконані, що у більшості випадків – захворювання генетичне. Варикоз, або варикозне розширення вен на ногах, це недуга всього цивілізованого світу, причому, як показує статистика, відсоток людей з даною хворобою щороку збільшується [2, 4, 6-8].

Одним з ефективних лікарських засобів для профілактики та лікування варикозу, є лікарський засіб «Ескувіт»®, краплі, виробництва ВАТ «Галичфарм» (корпорації «Артеріум»), що має антиексудативну та венотонізуючу дію. Даний лікарський засіб створений на основі каштану кінського екстракту, плоди якого містять есцин – речовину, що застосовується для ефективного лікування венозної недостатності. Екстракт плодів каштану кінського знижує активність лізосомальних ферментів, яка підвищується при хронічних венозних захворюваннях таким чином, що інгібується деградація глікокаліксу (мукополісахаридів) у ділянці капілярних стінок. Шляхом зменшення проникності капілярної стінки пригнічується фільтрація низькомолекулярних протеїнів, електролітів і води у

внутрішньотканинний простір, значне зменшення транскапілярної фільтрації призводить до значного покращення симптомів венозної недостатності (відчуття стомлюваності, важкості і напруженості, свербіж, біль і набряки у ногах) [5].

Створення лікарського засобу «Ескувіт»® частково вирішує питання профілактики та лікування варикозу, проте не вирішує питання зручності його використання споживачем, тому для цього та з метою розширення лінійки лікарської форми і для продовження життєвого циклу препарату на ВАТ «Галичфарм» було прийнято рішення щодо розробки твердої лікарської форми, яка б забезпечувала точність дозування, можливість маскуванню неприємних органолептичних властивостей речовин, зручність у зберіганні і застосуванні.

Мета дослідження – вивчення допоміжних речовин для отримання таблеток «Ескувіт».

**Методи дослідження.** Таблетки «Ескувіт» отримували методом вологої грануляції. При цьому було вивчено чотири якісних фактори на чотирьох рівнях. Перелік якісних факторів та їх рівнів наведений в таблиці 1.

Для вивчення чотирьох факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [3]. Таблетки «Ескувіт» готували за класичною схемою методом вологої грануляції. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Ескувіт» за основними фармако-технологічними показниками наведені в таблиці 2.

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток «Ескувіт»

Фактори 1	Рівні факторів 2
А – Наповнювачі на основі цукрів	a <sub>1</sub> - таблетоза 80 a <sub>2</sub> - гранулак 70 a <sub>3</sub> - сахароза a <sub>4</sub> - фруктоза



1	2
В – Наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози та магнію карбонату основного	b <sub>1</sub> - магній карбонат основний b <sub>2</sub> - МКЦ 101 b <sub>3</sub> - МКЦ 102 b <sub>4</sub> - МКЦ 301
С – Розпушувачі	c <sub>1</sub> - крохмаль картопляний c <sub>2</sub> - крохмаль кукурудзяний c <sub>3</sub> - натрій кроскармелоза c <sub>4</sub> - колідон ХЛ 10
D – Зв'язуючі речовини	d <sub>1</sub> - 5% крохмальний клейстер d <sub>2</sub> - 5% розчин гідроксипропілметил целюлози (ГПМЦ) d <sub>3</sub> - 2% розчин метилцелюлози (МЦ) d <sub>4</sub> - 10% розчин полівінілпіролідону (ПВП)

**Таблиця 2.** Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток «Ескувіт»

Номер досліджу	A	B	C	D	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub> '	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub> '	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub> '	y <sub>4</sub>	y <sub>4</sub> '	y <sub>5</sub>	y <sub>5</sub> '
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	1,36	1,44	148,8	139,3	0,19	0,21	30	34	0,64	0,68
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	1,55	1,61	58,6	62,0	0,43	0,47	25	23	1,58	1,62
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	1,22	1,31	55,3	56,0	0,10	0,12	12	11	1,13	1,18
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	1,37	1,45	126,0	132,0	0,17	0,18	58	64	0,81	0,9
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	1,23	1,32	101,6	100,0	0,28	0,30	26	28	0,27	0,32
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	0,89	1,01	68,6	65,3	0,12	0,14	50	55	0,70	0,73
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	1,16	1,22	181,3	187,0	0,31	0,34	65	68	0,62	0,64
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	0,96	1,04	71,3	68,3	0,39	0,43	12	13	0,75	0,75
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	1,31	1,45	150,3	153,3	0,10	0,11	12	14	1,05	1,17
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	1,59	1,76	131,6	132,6	0,12	0,14	48	54	1,17	1,19
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	1,33	1,45	106,0	109,0	0,13	0,16	32	28	0,99	1,12
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	1,28	1,34	100,0	104,0	0,25	0,28	25	27	0,88	0,93
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	1,42	1,54	93,3	93,0	0,53	0,55	65	70	0,96	1,02
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	1,70	1,89	51,6	54,6	0,65	0,67	21	23	1,52	1,65
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	0,99	1,18	81,0	77,0	0,32	0,33	60	64	0,98	1,05
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	1,33	1,45	62,6	62,3	0,58	0,62	49	54	0,83	0,93

**Примітки:** y<sub>1</sub> і y<sub>1</sub>' – однорідність маси таблеток «Ескувіт» першої та другої серії відповідно, ±%;

y<sub>2</sub> і y<sub>2</sub>' – стійкість таблеток до роздавлюванн першої та другої серії відповідно, Н;

y<sub>3</sub> і y<sub>3</sub>' – стиранисть таблеток першої та другої серії відповідно, %;

y<sub>4</sub> і y<sub>4</sub>' – розпадання таблеток першої та другої серії відповідно, хв;

y<sub>5</sub> і y<sub>5</sub>' – водопоглинання таблеток, %.

**Результати й обговорення.** Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали статистичну значущість всіх чотирьох факторів на вивчені відгуки. Встановлено, що однорідність маси таблеток «Ескувіт» у всіх серіях дослідів не перевищувала ±2%. При цьому встановлено, що найменше відхилення від середньої маси таблеток «Ескувіт» спостерігається при використанні гранулаку 70 та таблетози 80 із групи цукрів, МКЦ 102 та МКЦ 132 – з групи мікрокристалічних целюлоз, крохмалю (картопляного та кукурудзяного) та натрій кроскармелози – з групи розпушувачів, розчину ГПМЦ та крохмального клейстеру – з групи зв'язуючих речовин.

Стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання суттєво відрізнялась залежно від складу допоміжних речовин, тому їх вплив розглядали за допомогою рисунків. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання показано на рисунку 1.

Як видно з рисунку 1, найбільш стійкі таблетки «Ескувіту» до роздавлювання стали при використанні сахарози (середнє значення 123,3 Н), наступні місця займають гранулак 70 (105,4 Н), таблетоза 80 (97,2 Н) та фруктоза (71,9 Н).

Вплив природи мікрокристалічної целюлози та магнію карбонату основного на стійкість

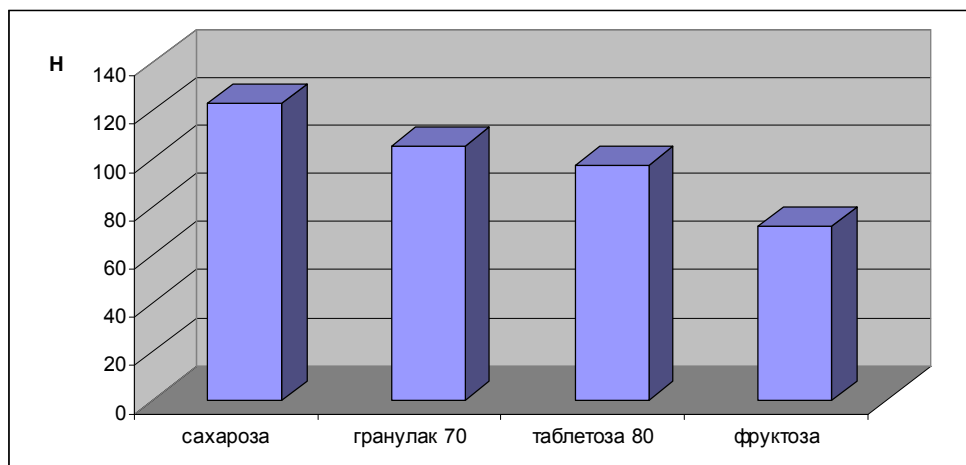


Рис. 1. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток «Ескувіту» до роздавлювання.

таблеток «Ескувіту» до роздавлювання показано на рисунку 2.

Аналіз рисунку показав, що ранжований ряд переваг для вивчених речовин за впливом на стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання має такий вигляд: магній карбонат основний (122,4 Н) > МКЦ 102 (106,5 Н) > МКЦ 301 (90,8 Н) > МКЦ 101 (78,1 Н).

Подібним чином розглядали рисунки для інших вивчених факторів та відгуків. Серед розпушуючих речовин найбільшу стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання забезпечує поліплаздон ХЛ 10, який має суттєву перевагу над крохмалем кукурудзяним і картопляним, а також натрій кроскармелозою.

Серед зв'язуючих речовин найбільшу міцність таблеток «Ескувіт» до роздавлювання забезпечують розчин ПВП і крохмальний клейстер, які мають перевагу над розчинами МЦ та ГПМЦ. Зазначимо, що за показником міцності таблетки «Ескувіту» у всіх серіях дослідів відповідали фармакопейним вимогам.

Аналіз впливу допоміжних речовин на стиранисть таблеток показав, що найкращі результати отримували при використанні сахарози (середнє значення 0,16 %), таблетози 80 (0,23 %), гранулаку 70 (0,29 %), найгірші показники – при використанні фруктози (0,53 %).

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найменше значення стиранисті таблеток отримували при використанні МКЦ 102 (з показником 0,23 %), наступні місця займають магній карбонат основний (0,28 %), МКЦ 101 (0,34 %) та МКЦ 301 (0,36 %).

В групі розпушувачів найменше значення стиранисті таблеток «Ескувіт» забезпечує крохмаль картопляний (середнє значення 0,27 %), наступні місця займають поліплаздон ХЛ 10 (0,29 %), натрій кроскармело́за (0,32 %) та крохмаль кукурудзяний (0,33 %).

Серед вивчених зволожувачів найкращі результати щодо стиранисті таблеток «Ескувіт» отримано при використанні 5% розчину ГПМЦ (0,26%), наступними йдуть – 5%-крохмальний

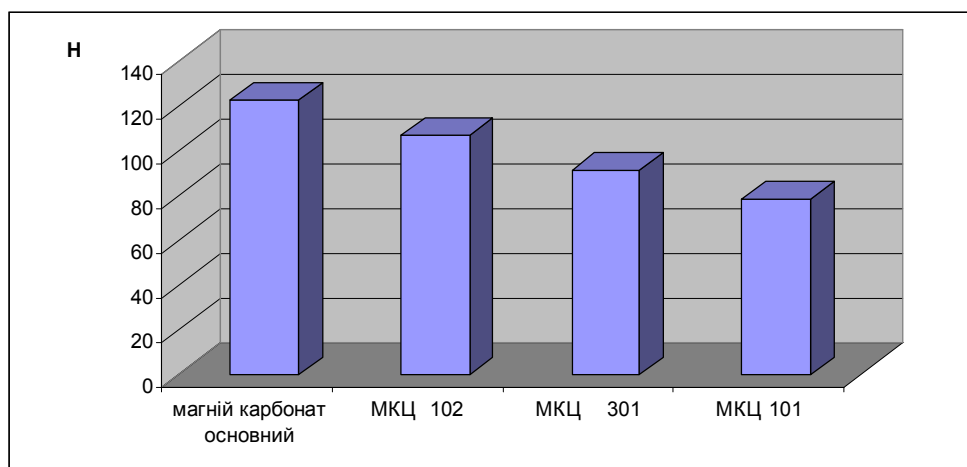


Рис. 2. Вплив наповнювачів на міцність таблеток «Ескувіту» до роздавлювання.

клейстер (0,27%), 2 % розчин МЦ (0,32) та 10 % розчин ПВП (0,37 %).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що допоміжні речовини суттєво впливають на час розпадання таблеток «Ескувіт». Так, при вивченні допоміжних речовин на основі цукрів встановлено, що найшвидше розпадаються таблетки при використанні сахарози (середнє значення 30 хв), наступні місця займають таблетоза 80 (32,1 хв), гранулак 70 (39,6 хв) та фруктоза (50,7 хв).

Магній карбонат основний та вивчені зразки мікрокристалічної целюлози суттєво збільшують час розпадання таблеток «Ескувіт». Так, при використанні магнію карбонату основного час розпадання таблеток складав 32 хв, а МКЦ 102 – 40 хв.

Вплив вивчених розпушувачів на час розпадання таблеток «Ескувіт» дуже суттєвий. При використанні натрій кроскармелози середнє значення часу розпадання таблеток складає 14,7 хв, крохмалю кукурудзяного – 34,7 хв, крохмалю картопляного – 41,5 хв та поліплаздону XL 10 – 54,7 хв.

Серед вивчених зволожувачів найменший час розпадання таблеток «Ескувіт» забезпечує 2 % розчин МЦ 16 (35 хв), на наступних місцях знаходяться 10% ПВП (38,7 хв), 5% крохмальний клейстер (39,3 хв) та 5 % розчин ГПМЦ 611 (39,3 хв).

Оскільки таблетки «Ескувіт» містять екстрактивні речовини, вивчали вплив на їх властивості вологи при 80 % волозі ексикатора. Встановлено, що найменше водопоглинання таблеток

ми вологи спостерігається при використанні як допоміжних речовин гранулаку 70 (0,79 %), магнію карбонату основного (0,77 %), крохмалю картопляного (0,83 %), 5 % крохмального клейстеру (0,90 %).

Проведені дослідження дозволили встановити вплив основних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Ескувіт». За показниками однорідності маси таблеток, їх стійкості до роздавлювання та стираності у більшості серій дослідів отримали результати згідно з вимогами ДФ України. За показником часу розпадання отримані таблетки «Ескувіту» тільки у трьох серіях дослідів розпадались за час менший 15 хв, що вказує на необхідність продовження дослідів з метою встановлення оптимального співвідношення допоміжних речовин в складі створюваних таблеток.

За сукупністю основних показників таблеток «Ескувіт» для подальших досліджень відібрані магній карбонат основний, гранулак 70, натрій кроскармелоза та крохмальний клейстер. Встановлено, що для зменшення вологопоглинання таблеток «Ескувіт» необхідно покривати їх захисною полімерною оболонкою.

**Висновки.** 1. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Ескувіт».

2. Встановлено, що для отримання таблеток «Ескувіт», які містять оптимальну, точно розраховану дозу есцину раціонально використовувати гранулак 70, магній карбонат основний, натрій кроскармелозу та крохмальний клейстер.

## Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків:PIPEГ, 2001. – 556 с.
2. Дрюк Н.Ф., Чернуха Л.М., Гуч А.А. Варикозная болезнь – простая и/или сложная проблема? //Doctor. – 2003. – № 4. – С. 66-69.
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. Сухарев И.И. Варикозная болезнь нижних конечностей // Лікування та діагностика – 2000. – № 2. – С. 33-38.
5. Чайка Л.О. Дослідження антиексудативної дії Ескувіту – препарату на основі екстракту плодів гіркокаштани звичайного / Л.О. Чайка, С.В. Лукашов, С.М. Комісаренко [та ін.] // Режим доступу: <http://www.farmacomua.narod.ru>

6. Maksimovic ZV, Maksimovic M, Jadranin D, Kuzmanovic I, Andonovic O. Medicamentous treatment of chronic venous insufficiency using semisynthetic diosmin—a prospective study. Acta Chir Iugosl. 2008;55(4):53-9.
7. Raju S, Negljin P. Stents for chronic venous insufficiency: why, where, how and when—a review. J Miss State Med Assoc. Jul 2008;49(7):199-205.
8. Tsai S, Dubovoy A, Wainess R. Severe chronic venous insufficiency: magnitude of the problem and consequences. Ann Vasc Surg. 2005;19:705-11.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК “ЭСКУВИТ”®

**В.Я. Шалата, С.В. Сур**

АО «Галичфарм»,  
Корпорация «Артериум»

**Резюме:** с помощью метода математического планирования эксперимента изучено влияние вспомогательных веществ четырех групп на фармако-технологические свойства таблеток с эсцином.

**Ключевые слова:** варикоз, эсцин, таблетки, вспомогательные вещества, математическое планирование эксперимента.

## COMPARATIVE ESTIMATION OF EXCIPIENTS FOR THE CREATION PURPOSE OF TABLETS “ESKUVIT”®

**V.Ya. Shalata, S.V. Sur**

Joint-stock company “Galychpharm”,  
Corporation “Arterium”

**Summary:** by means of mathematical planning experiment method influence of four groups' excipients on farmako-technological properties of tablets with escyn is studied.

**Key words:** varices, escyn, tablets, excipients, mathematical planning experiment method.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П.Д. Пашневим  
УДК 615.014.67

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РЕЖИМІВ РОБОТИ УСТАНОВКИ ПСЕВДОЗРІДЖЕНОГО ШАРУ НА СТИРАНІСТЬ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© **М.Б. Демчук**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**Резюме:** досліджено вплив режимів роботи установки псевдозрідженого шару на стираність таблеток фамотидину з тіотриазоліном. За допомогою методу регресійного аналізу вивчено оптимальні значення температури повітря під газорозподільною решіткою та час циркуляції таблеток-ядер в установці для покриття.

**Ключові слова:** установка псевдозрідженого шару, стираність, таблетки, фамотидин, тіотриазолін.

**Вступ.** Завершальною технологічною операцією при створенні таблеток з оболонкою є процес нанесення покриття. Одним з високоефективних способів утворення плівки на таблетках є метод псевдозрідженого шару. Він дозволяє оптимізувати технологію покриття, наносити обо-

лонку на таблетки різних форм та розмірів з плівкоутворюючих систем на водній основі. Однак при застосуванні цього методу таблетки повинні мати підвищену міцність до стирання, оскільки утворений порошок може проникати у вологу плівку, надаючи їй горбкуватості [2, 5]. Тому

визначення оптимальних режимів роботи установок псевдозрідженого шару є необхідним, оскільки суттєво впливає на якість отриманої продукції. В процесі нанесення полімерної оболонки час циркуляції непокритих таблеток в камері, а також температура повітря можуть бути різними. Вказані фактори впливають на стирання таблеток, що призводить до зменшення середньої маси таблеток або їх руйнування [3, 4].

При розробці комбінованого лікарського засобу, що містить фамотидин з тіотріазоліном, необхідно було нанести на таблетки-ядра полімерну оболонку з метою підвищення стабільності діючих речовин при зберіганні, маскуванню гіркої смаку фамотидину та усунення його подразнюючої дії на слизову оболонку шлунка.

Метою наших досліджень було вивчення впливу режимів роботи установки псевдозрідженого шару на стираність таблеток фамотидину з тіотріазоліном.

**Методи дослідження.** Дослідження проводили на лабораторній установці псевдозрідженого шару. В прогріту до необхідної температури

повітря камеру установки завантажували попередньо зважені таблетки-ядра і при оптимальному значенні фонтануючого шару протягом визначеного часу циркулювали непокриті таблетки. Після цього таблетки вивантажували, видаляли пил і повторно зважували, визначаючи втрату в масі при стиранні у відсотках.

У роботі використовували метод математичного планування експерименту, який дозволив оцінити вплив температури повітря під газорозподільною решіткою та часу циркуляції таблеток в камері на їх стираність в установці псевдозрідженого шару. Для вивчення двох факторів був вибраний симетричний композиційний ортогональний план другого порядку № 4 [1]. Перелік факторів та їх рівнів, які вивчалися при дослідженні стираності таблеток в установці псевдозрідженого шару, наведені в таблиці 1.

Було реалізовано 8 дослідів, а для встановлення помилки експериментатора введено додаткові серії в центрі плану. Матриця планування експерименту та результати дослідження стійкості таблеток до стирання подані у таблиці 2.

**Таблиця 1.** Фактори, які вивчалися при дослідженні стирання таблеток в установці псевдозрідженого шару

Фактор	Рівень фактора				
	Нижня зіркова точка "-α"	Нижній "-"	Основний "0"	Верхній "+"	Верхня зіркова точка "+α"
x <sub>1</sub> – температура повітря під газорозподільною решіткою, °C	78	80	85	90	92
x <sub>2</sub> – час стирання таблеток, с	48	60	90	120	132

**Таблиця 2.** Матриця планування експерименту та результати дослідження стійкості таблеток фамотидину з тіотріазоліном до стирання

№ дослідів	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	Стійкість таблеток до стирання (y), %
1	+	+	0,99
2	-	+	0,84
3	+	-	0,60
4	-	-	0,45
5	+a	0	1,10
6	-a	0	0,60
7	0	+a	1,20
8	0	-a	0,50
9	0	0	0,70
10	0	0	0,85
11	0	0	0,70
12	0	0	0,80

**Результати й обговорення.** Інтерпретацію результатів досліджень у двофакторному експерименті проводять на основі рівняння регресії.

Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів, враховуючи критерій Ст'юдента, перевіряли адекватність моделі за допомогою

F-критерію. Рівняння регресії було адекватним, оскільки  $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$ . Характер впливу вивчених факторів визначався величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стираністю таблеток фамотидину з тіотріазоліном в установці псевдозрідженого шару описується таким рівнянням регресії:

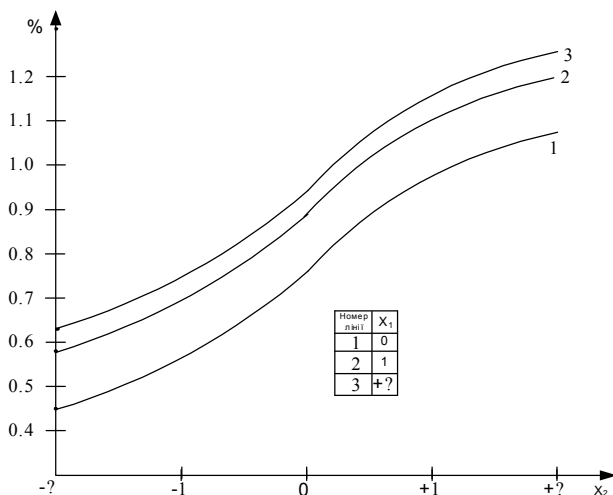
$$y = 0,763 + 0,126x_1 + 0,221x_2 + 0,012x_1x_2 + 0,011x_1 + 0,011x_2$$

Параметри моделі:

$$S_y^2 = 0,0056; S_y = 0,0750; b_0 = 0,0880; \\ b_1 = 0,0620; b_{ij} = 0,0882; b_{ii} = 0,06970; \\ S_{\text{неад.}}^2 = 0,01; F_{\text{експ.}} = 1,795; F_{0,05;8;3} = 8,85$$

У рівнянні регресії не враховували статистично незначущі коефіцієнти  $b_1, b_2, b_{11}, b_{22}$ .

Більш детально вплив досліджуваних факторів можна проілюструвати за допомогою однофакторних графічних залежностей. Вплив часу циркуляції таблеток в установці псевдозрідженого шару на їх стираність показано на рисунку 1.



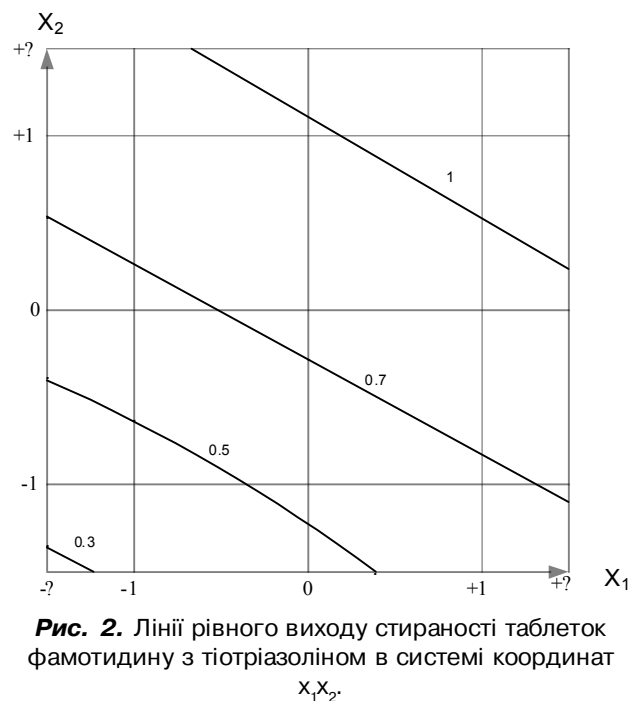
**Рис. 1.** Вплив часу циркуляції таблеток в установці псевдозрідженого шару на їх стираність.

Отже, щоб звести до мінімуму стирання таблеток фамотидину з тіотріазоліном, необхідно спершу камеру установки псевдозрідженого шару прогріти до температури 78 °С, потім завантажити таблетки, і на протязі 48 с проводити їх прогрів і знепилення, після чого розпочинати подачу плівкоутворюючого розчину. При та-

к видно з рисунка 1, зі збільшенням часу, протягом якого таблетки циркулюють в установці, відсоток їх стирання зростає. Найбільш перспективною для розгляду є лінія 1, коли значення температури повітря під газорозподільною решіткою стабілізовано на позначці 85 °С ("0"). Якщо таблетки знаходяться в камері установки до 48 с, втрата в масі при стиранні не перевищує 0,45 %.

З метою визначення оптимальних режимів функціонування установки для покриття таблет-ядер полімерною оболонкою будувати лінії рівного виходу стираності в системі координат  $x_1, x_2$  (рис. 2).

Аналіз даних рисунка 2 показав, що мінімальне значення стираності таблеток-ядер фамотидину з тіотріазоліном (менше 0,3 %) отримали, коли температура повітря під газорозподільною решіткою ( $x_1$ ) становила 78 °С, а час циркуляції таблеток ( $x_2$ ) був мінімальним – 48 с.



**Рис. 2.** Лінії рівного виходу стираності таблеток фамотидину з тіотріазоліном в системі координат  $x_1, x_2$ .

ких режимах роботи установки стирання таблеток до нанесення оболонки не перевищуватиме 0,1 %.

**Висновки.** Встановлено оптимальні умови роботи установки псевдозрідженого шару для досягнення мінімальних значень стираності таблеток фамотидину з тіотріазоліном.

### **Література**

1. Математичне планування експерименту при проведеному наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.] – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
2. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. Второе издание – Ташкент: Фан, 2004. – 187с.
3. Флисюк Е. В. Моделирование процесса истирания гранул с растительными экстрактами в псевдооживленном слое / Е. В. Флисюк, А. В. Палечкин, М. А. Буракова [и др.] // Химико – фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 7. – С. 54–56.
4. Флисюк Е. В. Сравнительный анализ аппаратуры для нанесения покрытий на таблетки / Е. В. Флисюк // Химико – фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 10. – С. 35–38.
5. Bose S. Solventless Pharmaceutical Coating Processes: A Review / S. Bose, R. H. Bogner // Pharm. Dev. and Technol. – 2007. – V.12, № 2. – P.115–131.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РЕЖИМОВ РАБОТЫ УСТАНОВКИ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ НА ИСТИРАНИЯ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ**

**М.Б. Демчук**

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

**Резюме:** исследовано влияние режимов работы установки псевдооживленного слоя на истираемость таблеток фамотидина с тиотриазолином. С помощью метода регрессионного анализа изучены оптимальные значения температуры воздуха под газораспределительной решеткой и время циркуляции таблеток-ядер в установке для покрытия.

**Ключевые слова:** установка псевдооживленного слоя, истираемость, таблетки, фамотидин, тиотриазолин.

## **THE RESEARCH OF INFLUENCE WORKING CONDITIONS INSTALLATION OF THE BOILING LAYER ON ABRASION RESISTANCE OF TABLETS FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE**

**M.B. Demchuk**

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

**Summary:** influence working conditions installation of the boiling layer on abrasion resistance of tablets famotidine with thiotriazoline is searched. For the help of the method of regressive analysis, optimal indices of air temperature under gas-distributing grate and time of circulation core-tablets in the coating installation are studied.

**Key words:** installation of the boiling layer, abrasion, tablets, famotidine, thiotriazoline.

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

УДК 547.972.3:543.42

## **ПОРІВНЯННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИХ МЕТОДИК ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ**

© **М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Л.Т. Котляренко**

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

**Резюме:** проведено порівняльне дослідження можливостей спектрофотометричних методик кількісного визначення суми флавоноїдів. Показано, що для аналізу спиртових лікарських форм флавоноїдів доцільно застосовувати методику без попереднього гідролізу, тоді як при аналізі ЛРС – методику з попереднім гідролізом флавоноїдів.

**Ключові слова:** флавоноїди, спектрофотометричне визначення, кількісний аналіз, порівняльна характеристика.

**Вступ.** Відсутність у Державній фармакопеї України монографій на ряд рослин, які застосовуються для виготовлення лікарських засобів, вимагає від виробників лікарських засобів рослинного походження створення власної АНД на сировину і готові лікарські засоби. Вибір показників доброякісності дуже часто зупиняється на ідентифікації і кількісному визначенні флавоноїдів [1-5], оскільки ця група сполук широко представлена в хімічному складі рослин, а також має різнопланову біологічну активність.

Серед методик, які найчастіше зустрічаються для кількісного визначення суми флавоноїдів, можна виділити три групи. Першу групу методик становлять прямі спектрофотометричні методики з розрахунком через питомі показники поглинання після попереднього розділення чи хроматографічного виділення флавоноїдів з сировини, екстракту чи готового лікарського засобу [6-8]. Ці методики є працездатними, довготривалими, вони є дуже актуальними для фітохімічних досліджень нової лікарської сировини, оскільки дозволяють визначати окремі підкласи сполук і часто встановити власне видову приналежність тієї чи іншої рослинної сировини, звичайно, після попереднього хроматографічного розділення класів БАР. Такі методики практично не мають значення при створенні АНД на сировину чи готові лікарські засоби.

Друга група методик – це методики із застосуванням диференціальної спектрофотометрії [2-4, 6, 9], які одразу мають суттєву перевагу порівняно з першими – експресність, малу працездатність і мінімум стадій пробопідготовки, що є дуже важливим при виконанні серійних аналізів у відділах контролю якості виробників чи лабораторіях контролю якості Державних інспекцій, як з позицій часу, витраченого на аналіз, так і з позицій точності аналізу. Такі методики донедавна постійно застосовувались при

розробці АНД чи МКЯ на ЛРС і ГЛЗ рослинного походження.

Третя група методик базується також на використанні диференційної спектрофотометрії, проте попередньо проводиться гідроліз усіх форм флавоноїдів до агліконів, а потім, для отримання забарвленого продукту, використовують реакцію комплексоутворення алюмінію хлориду з виділеними (відокремленими шляхом екстракції етилацетатом) агліконами. Ця методика застосовується для контролю якості ЛРС відповідно до вимог діючої ДФУ [11].

Мета роботи – дослідження можливостей спектрофотометричних методик кількісного визначення суми флавоноїдів та вивчення умов їх застосування.

**Методи дослідження.** Вимірювання проводили на спектрофотометрі Carry – 50 M. Розчин стандартних речовин рутину (Sigma, каталожний номер 125143), кверцетину (Fluka, каталожний номер 83370) готували на 70 і 95 % етиловому спирті відповідно.

3 % розчин алюмінію хлориду готували так: 3 г алюмінію хлориду  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$  поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл 70 % спирту етилового, розчиняли і доводили об'єм розчину цим же розчинником до позначки, перемішували.

Інші використовувані розчини реактивів готували відповідно до вимог ДФУ [10, 11].

Для відпрацювання і оптимізації методик використовували дві групи об'єктів:

1) настойки глоду і нагідок виробництва одного вітчизняного підприємства – об'єкти, які практично стандартизуються за вмістом флавоноїдів;

2) фіточай "Сили природи" вітчизняного виробника, який містив ЛРС: насіння розторопші, траву парила, квіти цмину, квіти ромашки, квіти нагідок, листя м'яти, плоди горобини, траву кропиви собачої, листя смородини – об'єкт, який



містить комплекс лікарських рослин з різним набором сполук – представників класу флавоноїдів.

**Спиртові витяги з сировини фіточаю** отримували за наступною методикою: 2 г (точна наважка) подрібненої сировини поміщали у конічну колбу місткістю 100 мл з притертим шліфом, додавали 40 мл спирту необхідної концентрації (30, 40, 50, 60, 70, 80, 95 %) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв на киплячому водяному огрівнику. Після охолодження спиртового вилучення його фільтрували в мірну колбу місткістю 50 мл, промивали колбу спиртом, за допомогою якого отримували вилучення, долучаючи отримані розчини до фільтрату. Отриманий фільтрат спиртового витягу аналізували за двома методиками.

**Методика кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів з використанням диференційної спектрофотометрії** (1 методика).

Аліквотну частину досліджуваного спиртового витягу або його розчину чи настойки, достатню для отримання в кінцевому розчині оптичної густини в межах 0,400 - 0,600, поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл, додають 3,00 мл 3 % розчину алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину 70 % спиртом етиловим до позначки, перемішують і залишають стояти 45 хв. Знімають спектри поглинання в діапазоні 350 – 500 нм і вимірюють оптичну густину отриманих розчинів в максимумі поглинання, використовуючи як розчин порівняння розчин, підготовлений аналогічно досліджуваному, крім додавання розчину алюмінію хлориду.

Для розрахунку кількісного вмісту використовували метод стандарту, використовуючи значення оптичної густини стандартного розчину рутину.

**Методика кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів після попереднього гідролізу з використанням диференційної спектрофотометрії** (2 методика).

**Вихідний розчин.** Аліквотну частину досліджуваного спиртового витягу чи настойки поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну Р, 25 мл ацетону Р і 7 мл кислоти хлористоводневої Р1. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і переносять у мірну колбу місткістю 100 мл.

25 мл отриманого розчину поміщають у ділильну ліжку місткістю 250 мл, додають 20 мл води Р і струшують з однією порцією 20 мл, потім з двома порціями, по 15 мл кожна, етилацетату Р протягом 15 хв щоразу. Етилацетатні витяги збирають разом в іншу ділильну ліжку місткістю 250 мл. Одержане етилацетатне вилучення промивають двома порціями, по 50 мл кожна, води Р, відкидаючи кожного разу водну фазу. Органічний шар фільтрують через паперовий

фільтр з 10 г натрій сульфату безводного Р, попередньо змоченого етилацетатом Р, у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм фільтрату етилацетатом Р до позначки і перемішують.

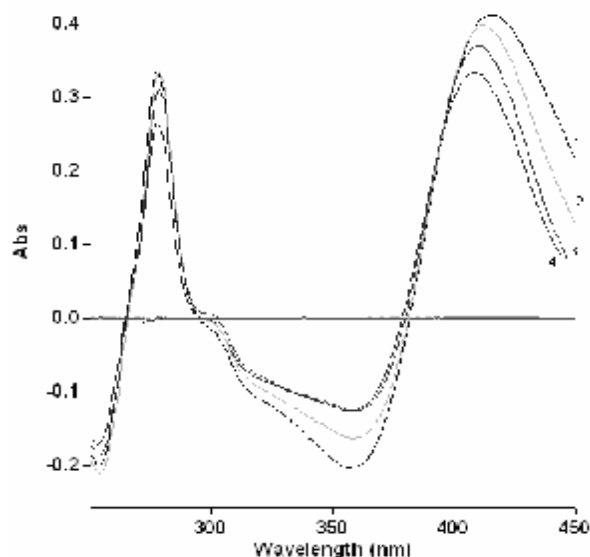
**Випробуваний розчин.** 10 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл реактиву алюмінію хлориду Р і доводять розчином 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної Р у метанолі Р до позначки та перемішують.

**Компенсаційний розчин.** 10 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять розчином 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної Р у метанолі Р до позначки та перемішують.

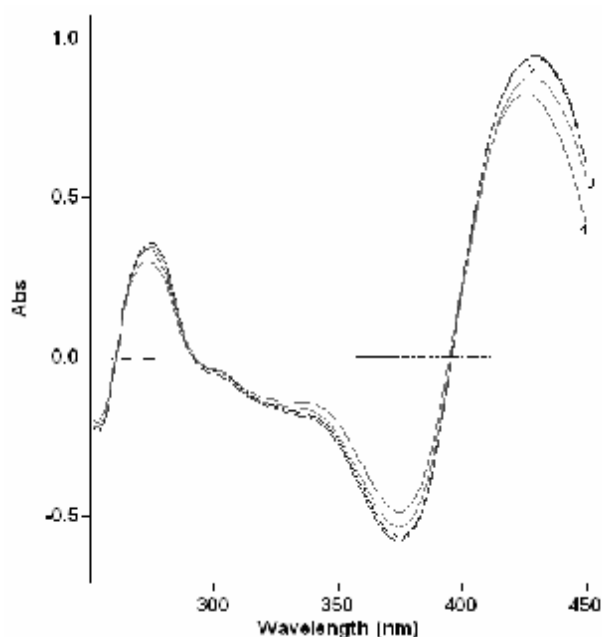
Оптичну густину випробуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм відносно компенсаційного розчину.

Для розрахунку кількісного вмісту суми флавоноїдів використовують питомий показник поглинання, характерний для гіперозиду в даних умовах кількісного визначення ( $E=500$ ) [11].

**Результати й обговорення.** При комплексуванні алюмінію хлориду з флавоноїдами у спиртовому середовищі (1 методика) спостерігається утворення забарвленої сполуки, яка в диференційному спектрі має максимум поглинання, довжина хвилі якого залежить від: концентрації спирту у вимірюваному розчині, природи сполуки, а саме глікозидна чи агліконна форма комплексує йон алюмінію, наявності/відсутності ацетатної кислоти, (рис. 1, 2).



**Рис. 1.** Диференційні електронні спектри поглинання розчинів рутину (16,97 мкг/мл) з алюмінію хлоридом у середовищі: 1 – 70 % етанолу ( $\lambda_{\text{макс.}} = 415 \text{ нм}$ ); 2 – 95 % етанолу ( $\lambda_{\text{макс.}} = 411 \text{ нм}$ ); 3 – 95 % етанолу в присутності ацетатної кислоти ( $\lambda_{\text{макс.}} = 410 \text{ нм}$ ); 4 – 70 % етанолу в присутності ацетатної кислоти ( $\lambda_{\text{макс.}} = 408 \text{ нм}$ ).



**Рис. 2.** Диференційні електронні спектри поглинання розчинів кверцетину (12,76 мкг/мл) з алюміній хлоридом у середовищі: 1 – 95 % етанолу ( $\lambda_{\text{макс.}} = 429 \text{ нм}$ ); 2 – 95 % етанолу в присутності ацетатної кислоти ( $\lambda_{\text{макс.}} = 429 \text{ нм}$ ); 3 – 70 % етанолу ( $\lambda_{\text{макс.}} = 429 \text{ нм}$ ); 4 – 70 % етанолу в присутності ацетатної кислоти ( $\lambda_{\text{макс.}} = 425 \text{ нм}$ ).

Отримані дані (рис. 1, 2) вказують, що рутин і кверцетин (аглікон рутину) з алюміній хлоридом утворюють комплекси з різними довжинами хвиль максимумів поглинання: 429 і 411 нм відповідно у середовищі 95 % спирту. Оскільки у ЛРС та лікарських засобах з неї флавоноїди перебувають як у формі глікозидів, так і агліконів, то виникає проблема вибору як довжини хвилі вимірювання оптичної густини, так і вибору стандартної речовини для кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів, оскільки загальноприйнято проводити вимірювання оптичної густини випробуваного розчину і розчину стандарту при одній довжині хвилі.

Застосування 2 методики для аналізу ЛРС, з цього погляду, є більш виправданим, оскільки у випробуваному розчині уже міститимуться лише агліконні форми – це дозволить стандартизувати умови вимірювання оптичної густини та вибір стандартної речовини як маркера для перерахунку кількісного вмісту суми флавоноїдів.

Аналізуючи вплив концентрації спирту у кінцевому вимірюваному розчині, можна зробити висновки: зниження концентрації спирту з 95 до 70 % не впливає на положення максимуму поглинання комплексу алюмінію з кверцетином, проте впливає на положення максимуму погли-

нання комплексу з рутином – спостерігається незначне багатохромне зміщення – 4 нм. В обох випадках спостерігається коливання значень оптичних густин: для кверцетину при зменшенні концентрації спирту – зменшується більше, ніж на 6 %, для рутину незначно зростає. Очевидно, що при застосуванні методики 1 необхідно контролювати вміст спирту у кінцевому вимірюваному розчині, а саме він повинен бути однаковим як у досліджуваному розчині, так і стандартному розчині. Оскільки об'єми і концентрації спирту в аліквотах розчинів стандарту та досліджуваного розчинів, взятих для аналізу, як правило, на практиці різні, то в кінцевому випадку маємо відмінні концентрації спирту у вимірюваних стандартному та досліджуваному розчинах, а це, в свою чергу, позначається на правильності визначеного кількісного вмісту суми флавоноїдів.

В окремих випадках при визначенні суми флавоноїдів за методикою 1 практикують додавання ацетатної льодяної кислоти в об'ємі 0,5 мл на 25 мл вимірюваного розчину. Як впливає з рисунків 1, 2, наявність ацетатної кислоти у середовищі 95 % спирту не змінює довжини хвилі максимуму поглинання комплексів кверцетину і рутину з алюміній хлоридом, проте у випадку рутину суттєво (більш ніж на 6 %) зменшується оптична густина. Натомість наявність ацетатної кислоти у середовищі 70 % спирту приводить до гіпсохромного зміщення довжини хвилі максимуму поглинання комплексів з алюміній хлоридом для кверцетину (з 429 до 425 нм) і для рутину (з 415 до 408 нм), разом з цим для обох сполук зменшується оптична густина – більш ніж на 6 і 15 % відповідно. Оскільки самі настойки, які піддаються аналізу, та часто і вилучення з твердих лікарських форм готуються на спиртах з вмістом значно нижчим 95 %, то при кількісному визначенні флавоноїдів у ГЛЗ на основі ЛРС застосовують у більшості випадків 70 % спирт як середовище визначуваного розчину. Виходячи з цього слід, очевидно, виключити додавання льодяної ацетатної кислоти при визначенні суми флавоноїдів на 70 % спирті в зв'язку із значною втратою чутливості спектрофотометричної реакції при її наявності.

У таблиці 1 наведені результати визначення суми флавоноїдів у настоянках глоду та нагідок при використанні 95 % і 70 % спирту, в присутності та без льодяної ацетатної кислоти. Розрахунок кількісного вмісту проведено з використанням значень оптичної густини стандартних розчинів рутину в умовах повністю аналогічних до умов випробуваних розчинів.

Як впливає з результатів аналізу, якщо для розрахунку кількісного вмісту використовувати

**Таблиця 1.** Результати спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів у настояйках

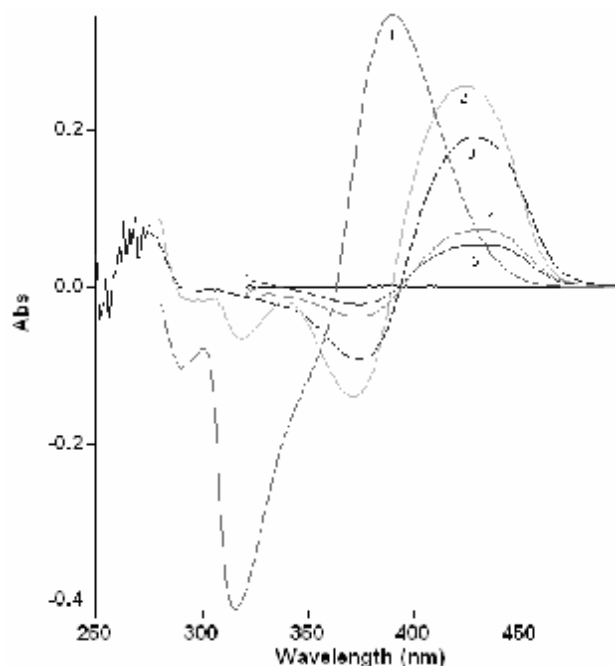
Умови середовища вимірюваного розчину	Вміст суми флавоноїдів, в перерахунку на рутин, %	
	Настойка глоду	Настойка календули
95 % спирт	0,010	0,071
95 % спирт + льодяна ацетатна кислота	0,011	0,072
70 % спирт	0,010	0,071
70 % спирт + льодяна ацетатна кислота	0,011	0,072

метод одного стандарту, а пробопідготовку випробуваного і стандартного розчинів, виконувати строго однаково, то на кількісному вмісті флавоноїдів не позначаються окремі умови проведення реакції. Проте зазначимо, що слід виключити при використанні цієї методики застосування методу питомого коефіцієнта світлопоглинання, оскільки його абсолютне значення, як було показано при дослідженні стандартних розчинів флавоноїдів, залежить від умов, що створюються при отриманні забарвленого продукту.

На рисунку 3 наведені диференційні спектри поглинання деяких флавоноїдів при використанні методики з попереднім гідролізом (методика 2).

Закономірно, що після гідролізу глікозидних форм флавоноїдів, вилучених з ЛРС, їхні аглікони, виділені шляхом екстракції етилацетатом, матимуть у спектрах поглинання максимуми практично у дуже вузькому діапазоні варіації довжин хвиль, що дозволяє уніфікувати методики для стандартизації і закласти перерахунок на один вибраний стандарт, як це зроблено в ДФУ. Поряд з такою очевидною перевагою цієї методики (методика 2) закономірною є також і виникаюча одразу проблема, а саме – для аналізу необхідно брати або дуже великі наважки настоек чи інших ГЛЗ, у яких вміст флавоноїдів незначний, або вимушено виміряти, неможливі, з точки зору, спектрофотометричних вимірювань, малі значення оптичних густин. В результаті, зокрема останнього, спостерігається суттє-

ва різниця по розрахунку вмісту флавоноїдів з використанням методик 1 і методики 2. Результати аналізу спиртових витягів із фіточаю “Сили природи” наведені у таблиці 2.



**Рис. 3.** Диференційні електронні спектри поглинання розчинів з алюміній хлоридом (в умовах спектрофотометричного визначення за методикою 2): 1 – апігенін ( $\lambda_{\text{макс.}} = 390$  nm); 2 – кемпферол ( $\lambda_{\text{макс.}} = 423$  nm); 3 – кверцетин ( $\lambda_{\text{макс.}} = 427,9$  nm); 4 – рутин ( $\lambda_{\text{макс.}} = 431$  nm); 5 – гіперозиду ( $\lambda_{\text{макс.}} = 429,9$  nm).

**Таблиця 2.** Вміст суми флавоноїдів у спиртових витягах з фіточаю “Сили природи”

Вміст спирту в екстрагенті, який використовували для отримання витягу, %	Вміст суми флавоноїдів, %	
	За методикою 1, в перерахунку на рутин	За методикою 2, в перерахунку на гіперозид
30	0,031	0,0074
40	0,032	0,0080
50	0,032	0,0120
60	0,034	0,0135
70	0,042	0,0138
80	0,039	0,0139
90	0,041	0,0142

Для визначення за методикою 1 відбиралась аликвота 2,0 мл, а для гідролізу і наступної пробопідготовки по методиці 2 відбиралась алік-

вота 20,0 мл спиртового витягу. Однак навіть у 10 разів більша аликвота не дозволила отримати оптичну густину вимірюваного кінцевого роз-

чину більшу, ніж 0,25. Розрахунок вмісту за першою методикою розраховувався за методом одного стандарту з використанням стандартного розчину рутину, а за другою методикою – з використанням питомого показника поглинання гіперозиду, наведеного у ДФУ-методиці. На нашу думку, внаслідок малих кількостей флавоноїдів в отриманих спиртових витягах методика 2 не дозволяє їх повно вилучати і визначати, в зв'язку з чим їх вміст, визначений за другою методикою, є значно меншим. Цю різницю неможливо списати на різницю молярних мас рутину і гіперозиду, оскільки вони незначно відрізняються, через що їхні питомі показники також не мали б дуже відрізнятися і ця різниця не може значно впливати, у кінцевому випадку, на результат аналізу.

**Висновки.** 1. Проведені нами дослідження вказують на необхідність застосування методики 1 для аналізу ГЛЗ, які є спиртовими витягами або екстрактами з ЛРС чи іншими лікарськи-

ми формами з невеликим вмістом флавоноїдів. Використання диференційного прийому вимірювання дозволяє забезпечити необхідну селективність визначення флавоноїдів при наявності інших класів БАР.

2. При визначенні вмісту суми флавоноїдів за методикою 1 можна застосовувати середовище 70 і 95 % спирту, в присутності і без льодяної ацетатної кислоти, але розрахунки вмісту при цьому виконувати тільки з використанням стандартних розчинів флавоноїдів, виготовлених у строго однакових з випробуванням розчином умовах.

3. Методика 2 може використовуватись для аналізу ЛРС, зборів, фіточаїв, оскільки, по-перше, вміст флавоноїдів буде суттєвим і, по-друге, максимум поглинання у диференційному спектрі відповідатиме більш вузькому діапазону хвиль через комплексоутворення з хлоридом алюмінію лише агліконних форм флавоноїдів, що полегшуватиме вибір критеріїв стандартизації таких об'єктів.

#### Література

1. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2001. – 223 с.
2. Кабишев К. Э. Количественное определение суммы флавоноидных соединений в интраназальных лекарственных формах препарата «Оксифил» с полиэкстрактом из надземной части *Oxytropis oxurphylla* (Pall.) DC. / К. Э. Кабишев, Е. Н. Саканян // Растительные ресурсы. – 2002. – Т. 38, № 4. – С. 120-127.
3. Смирнова Л. П. Количественное определение суммы флавоноидов в желчегонном сборе / Л. П. Смирнова, Л. Н. Первых // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, № 3. – С. 37-39.
4. Григорчук О. Ю. Ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин шишок хмелю / О. Ю. Григорчук, О. І. Тихонов, Л. В. Вронська // Вісник фармації. – 2002. – № 1. – С. 17-20.
5. Редченкова В. Н. Анализ требований некоторых Фармакопей, предъявляемых к экстрактам / В. Н. Редченкова, О. М. Хишова // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № 1. – С. 37-40.
6. Кемертелидзе Э. П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения / Э. П. Кемертелидзе,

В. П. Георгиевский. – Тбилиси: изд-во «Мецниереба», 1976. – С. 116 – 127.

7. Оценка содержания суммы флавоноидов в настойке / Е. К. Слеува, Е. Н. Жукович, Л. А. Шарикова [и др.] // Фармация. – 2003. – № 1. – С. 13 – 15.

8. Клыков А. Г. Сезонная динамика содержания рутин и репродуктивность надземной фитомассы у трех видов *Fagopyrum Mill.*, выращиваемых в приморском крае / А. Г. Клыков, Л. М. Моисеенко, П. Г. Горовой // Раст. ресурсы. – 2003. – Т. 39, № 3. – С. 77 – 82.

9. Котова Э. Э. Стандартизация плодов боярышника и лекарственных препаратов на их основе по показателю «Количественное определение» / Э. Э. Котова, А. Г. Котов, Н. П. Хованская // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 35-41.

10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

## СРАВНЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗНЫХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ

**М.Б. Чубка, Л.В. Вронска, Л.Т. Котляренко**

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

**Резюме:** проведено сравнительное исследование возможностей спектрофотометрических методик количественного определения суммы флавоноидов. Показано, что для анализа спиртовых лекарственных форм флавоноидов целесообразно использовать методику без предварительного гидролиза, тогда как при анализе ЛРС – методику с предварительным гидролизом флавоноидов.

**Ключевые слова:** флавоноиды, спектрофотометрическое определение, количественный анализ, сравнительная характеристика.

## COMPARISON OF DIFFERENT SPECTROPHOTOMETRIC TECHNIQUES POSSIBILITIES USE FOR FLAVONOIDS DEFINITION

**M.B. Chubka, L.V. Vronska, L.T. Kotlyarenko**

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

**Summary:** comparative research of spectrophotometric techniques possibilities for the sum of flavonoids quantitative definition is carried out. It is shown, that for the alcoholic medicinal forms of flavonoids analysis it is expedient to use a technique without preliminary hydrolysis, whereas at analysis medicinal herbal substances (MHS) - a technique with preliminary hydrolysis of flavonoids.

**Key words:** flavonoids, spectrophotometric definition, the quantitative analysis, the comparative characteristic.

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

УДК 615.322.07:582.975

## МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ

© Л.С. Чекалюк, Л.В. Вронська, Я.П. Нагірний

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** наведено результати маркетингових досліджень ринку седативних лікарських засобів на основі валеріани лікарської, зареєстрованих в Україні. Проведено порівняльний аналіз препаратів за такими характеристиками: країна-виробник, форма випуску, коефіцієнти ліквідності, доступності, адекватності платоспроможності.

**Ключові слова:** седативні лікарські засоби, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок.

**Вступ.** Темп сучасного життя, бурхливий розвиток інформаційних технологій, несприятлива соціальна ситуація впливають на нервову систему людини, її психічне здоров'я. Стрес, невроз – ці діагнози зустрічаються все частіше. За даними ВООЗ, стресам піддаються 10 – 35 % населення різних країн світу. У сучасних умовах, для запобігання їм та з метою лікування, все частіше використовують лікарські рослини та препарати на їх основі, зокрема, на основі валеріани. У науковій медицині застосовують кореневища з коренями валеріани – *Rhizoma cum Radicibus Valerianae* як засіб, що заспокоїливо діє на нервову систему, як протиспазматичний, тонізуючий засіб, при нервових збудженнях, істерії, стресах, запамороченнях, безсонні, неврозах серця, нервовому серцебитті, астмі, епілепсії, мігрені, болях у животі і спазмах кишечника, хворобах щитоподібної залози.

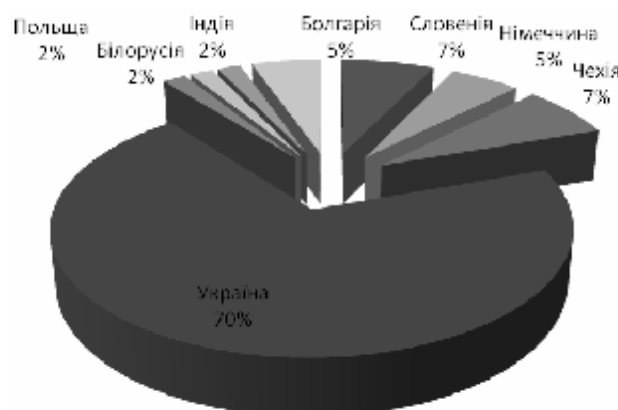
За статистикою, українці щоквартально споживають близько 4 млн упаковок вітчизняних та імпортованих препаратів валеріани [1, 4-6]. Враховуючи вище викладені факти, ми поставили перед собою мету – провести маркетингові дослідження українського ринку седативних лікарських засобів на основі валеріани лікарської.

**Методи дослідження.** Об'єктом нашого дослідження була інформація про седативні лікарські засоби на основі валеріани лікарської, зареєстровані в Україні.

**Результати й обговорення.** Для вирішення поставленої мети нами проводилось вивчення кон'юнктури вітчизняного ринку седативних лікарських засобів на основі валеріани лікарської. До показників, що характеризують кон'юнктуру, належать пропозиції, товарний асортимент та динаміка цін. Відповідно до міжнародної класифікації АТС, седативні препарати на основі валеріани належать до групи препаратів, які використовують при захворюваннях ЦНС (N-рівень кваліфікації). Інтерес становлять препарати, що за АТС класифікацією містяться в гру-

пах N05CM09 – седативні препарати із валеріани лікарської і N05CM50\*\* – комбіновані седативні препарати [3, 6, 8].

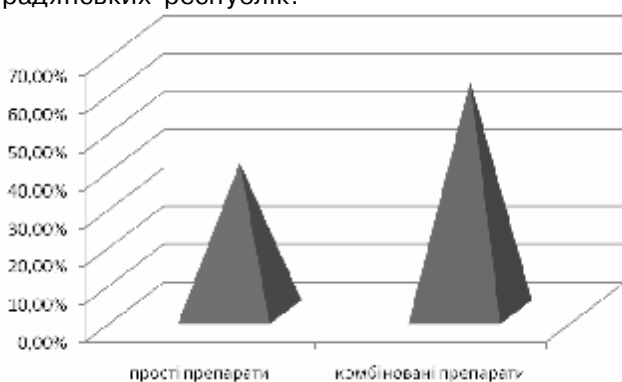
Встановлено, що номенклатура комплексних седативних препаратів на основі валеріани нараховує 56 найменування. Високий попит і рівень конкуренції мають такі препарати, як дорміплант, ново-пасит, персен. Потреба в таких препаратах, як настойка валеріани, валеріка, валокормід, валеріани кореневища з коренями і т.д. практично повністю забезпечується за рахунок продукції місцевих фармацевтичних фабрик. Більш великі виробники є монополістами вітчизняного сектора фармацевтичного ринку. Іноземні країни представлені 17 виробниками, зокрема фармацевтичними фірмами Словенії ("KRKA", "Lek"), Німеччини ("Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co", "Queisser Pharma", "W. Spitzner Arzneimittelfabrik", "Solvay Pharmaceuticals bmGH"), Чеської Республіки ("IVAX Pharmaceuticals"), Республіки Білорусь ("Борисовський завод медичних препаратів", "Белмедпрепараты"), Індії ("Elegant India"), Болгарії ("Medica"), Росії (Фармацевтична фабрика "Красногорсклексредства") (рис. 1).



**Рис. 1.** Структуризація ринку седативних лікарських засобів на основі валеріани лікарської залежно від країни-виробника.

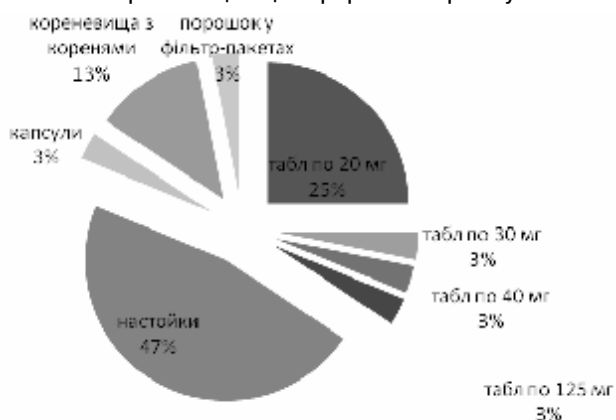
Частка українських виробників щодо іноземних становить 69,64 % проти 30,36 %. Номенклатура імпортованих препаратів якісно відрізняється від вітчизняної. Це пояснюється насамперед впливом факторів загального порядку (більш високі вимоги зарубіжного ринку ліків, краще технічне оснащення підприємств). Фармацевтичний ринок іноземних виробників представлений оригінальними препаратами: дорміплант, гербіон заспокійливі краплі, новопасит, персен та ін.

У переліку зареєстрованих седативних препаратів на основі валеріани монопрепарати становлять меншу частку, ніж комбіновані (рис. 2), що пов'язано з недостатньою ефективністю перших у низьких дозах, які були і ще традиційно залишаються прийнятними на теренах колишніх радянських республік.

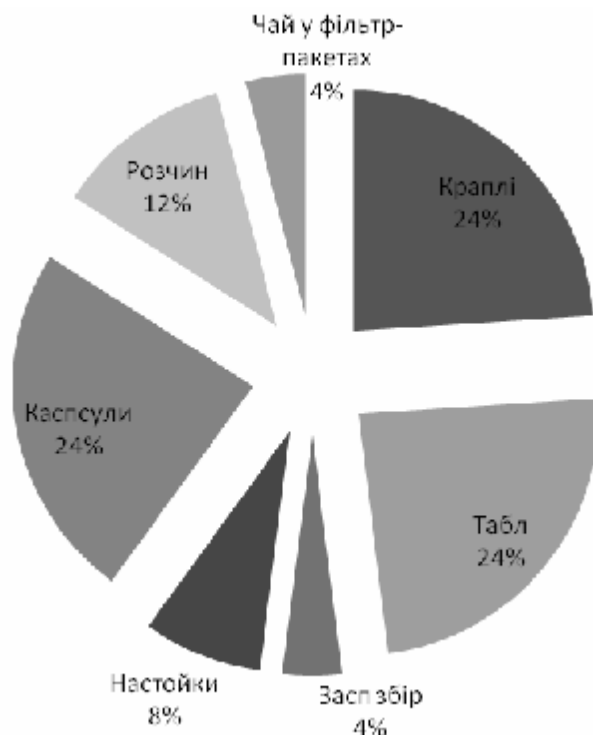


**Рис. 2.** Аналіз асортименту седативних препаратів на основі валеріани з позиції кількості інгредієнтів.

Седативні препарати на основі валеріани лікарської пропонуються в різних лікарських формах: краплі, таблетки, збори, розчини для внутрішнього застосування, капсули, настойки, чаї. Результати аналізу простих та комбінованих лікарських засобів на основі валеріани, представлені на рисунках 3 і 4, вказують про розподіл препаратів за видом лікарської форми з врахуванням кількості пропозицій цієї форми на ринку



**Рис. 3.** Аналіз пропозицій лікарських форм простих препаратів на основі валеріани на українському ринку.



**Рис. 4.** Аналіз пропозицій лікарських форм комбінованих препаратів на основі валеріани на українському ринку.

Як видно з рисунка 3, з монопрепаратів найбільш численно пропонуються настойки – 47 % від усіх пропозицій, друге місце посідають таблетки – 34 %. Необхідно зазначити, що виробництво багатьох седативних лікарських засобів на основі валеріани дублюється виробниками, наприклад: настойка валеріани – 15 виробників, таблетки по 20 мг екстракту валеріани – 8, корені з кореневищами валеріани – 4.

Серед комбінованих препаратів пропозиції в цілому рідких (розчини, настойки, краплі) і твердих (капсули, таблетки) представлені майже порівну – по 44 і 48 % відповідно (рис. 4). Перші посідають значну частку завдяки хорошій біодоступності, а домінування твердих лікарських форм зумовлене зручністю застосування, вищою точністю дозування порівняно з рідкими лікарськими формами. Однак значною мірою це домінування пояснюється традиційною технологією переробки коренів з кореневищами валеріани лікарської – отримання густих та сухих екстрактів та лабільністю біологічно активних речовин валеріани, внаслідок чого необхідний захист отриманого галенового напівпродукту валеріани (екстракту) від вологи, світла, коливання температур – все це і забезпечує тверда лікарська форма (таблетка з оболонкою, капсула).

Як уже зазначалось, в зв'язку з недостатньою ефективністю низьких доз валеріани у вигляді

густих екстрактів, багато виробників переходять або до вищих доз (форте-форми по 30 і 40 мг густого екстракту валеріани в таблетці) або до комбінації з екстрактами інших лікарських рослин (посилення чи однотипність дії: ново-пасит, санасон), окремі – поєднують і перше і друге (персен форте, седасен форте). Таким чином, намітилась чітка тенденція до підвищення ефективності седативної дії препаратів валеріани шляхом збільшення дози її екстракту та його комбінації з іншими подібними за дією екстрактами – створюються українські аналоги імпортованих комбінованих препаратів (меновален, седасен форте, релаксин, седафітон).

Ціна є одним з найважливіших елементів комплексу маркетингу, оскільки вона визначає грошову вартість товару. Ми провели аналіз цінової кон'юнктури лікарських засобів на основі валеріани лікарської, визначили коефіцієнти ліквідності, доступності та адекватності платоспроможності, використовуючи дані прайс-листів виробників та посередників.

Станом на червень 2010 року коефіцієнт ліквідності ціни для більшості препаратів відповідає нормі, тобто входить в межі від 0,1 до 1,0. Оскільки збут вітчизняних седативних препаратів відбувається в основному дворівневим маркетинговим каналом, то коефіцієнт ліквідності для них не перевищує 0,15-0,5. Лише для таких препаратів, як персен форте ("Lek"), седасен форте ("Сперко Україна") та інших коефіцієнт ліквідності є трохи меншим нижньої межі. Просування лікарських засобів іноземного виробництва характеризується багаторівневими каналами розподілу [2, 6].

Коефіцієнт адекватності платоспроможності характеризується співвідношенням між ціною препарату і платоспроможністю споживача. Для проаналізованих препаратів значення коефіцієнта є низьким (до 0,38 %), що показує доступність препаратів даної групи і гарантує в умовах низького платоспроможного попиту населення продаж даних препаратів. Лише перозон валеріана і беносен мають порівняно високий коефіцієнт адекватності платоспроможності, тобто ці препарати не завжди будуть широко купуватися населенням.

Коефіцієнти доступності препаратів даної групи дорівнюють 0,95-1,00, що вказує на доступність цих препаратів споживачеві. Спостерігається розбіжність в препаратах як за ціною, так і за коефіцієнтами ліквідності, доступності, адекватності платоспроможності. Це свідчить про неоднорідність і багатоплановість ринку, а значить – різностороннє охоплення споживчого сегмента.

**Висновки.** При аналізі вітчизняного ринку седативних лікарських засобів на основі валеріани лікарської встановлено, що, завдяки дублюванню виробництва простих препаратів, лідером серед виробників препаратів даної групи є Україна. Разом з тим для препаратів, яким немає українських аналогів, коефіцієнти адекватності платоспроможності є високими. Низькі значення коефіцієнтів ліквідності та високі коефіцієнти адекватності платоспроможності для комбінованих імпортованих препаратів вказують на перспективність і нагальну потребу переорієнтації вітчизняних виробників на створення аналогічних до імпортованих препаратів з високою ефективністю, зміною дозування валеріани, зручністю застосування.

#### **Література**

1. Волошин О.І., Пішок О.В., Волошина Л.О. Ліки рослинного походження: сучасні тенденції у вітчизняній та світовій клінічній медицині і фармації // Фітотерапія. – 2003. – № 3.
2. Громовик Б. П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 464 с.
3. Компендиум – лекарственные препараты 2009 / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова – К.:МОРИОН, 2009.

4. Мнушко З. Н., Ольховская А. Б., Левченко И. П. Оценка отношения потребителей к седативным лекарственным средствам растительного происхождения // Провизор.– 2005. – № 23. – С. 14-16.
5. Турищев С.Н Лекарственные растения психотропного действия // Фармация. – 2003. – № 3. – С. 45-47.
6. [www.apteka.ua](http://www.apteka.ua)
7. [www.compendium.com.ua](http://www.compendium.com.ua)
8. [www.mozdocs.kiev.ua](http://www.mozdocs.kiev.ua)



## МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА СЕДАТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ВАЛЕРИАНЫ

Л.С. Чекалюк, Л.В. Вронска, Я.П. Нагирный

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

**Резюме:** в статье приведены результаты маркетинговых исследований рынка седативных лекарственных средств на основе валерианы, которые зарегистрированы в Украине. Проведен сравнительный анализ препаратов по следующим характеристикам: страна-производитель, форма выпуска, коэффициенты ликвидности, доступности, адекватности платежеспособности.

**Ключевые слова:** седативные лекарственные средства, маркетинговые исследования, фармацевтический рынок.

## MARKETING RESEARCHES OF SEDATIVE MEDICATIONS MARKET ARE ON THE BASIS OF VALERIAN

L.S. Chekalyuk, L.V. Vronska, Ya.P. Nahirniy

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

**Summary:** the article adduces the results of marketing researches of the sedative preparations market to be registered on the territory of Ukraine. The comparative analysis of the pharmaceutical market in keeping with country-manufacturer, medical form, liquidity, availability, adequacy of solvency ratios.

**Key words:** sedative medications, marketings researches, pharmaceutical market.

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

УДК 615.282.003.12.001.36

## АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ПРОТИГРИБКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

© Б.Л. Парновський, Я.О. Гром

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** вивчено товарну і цінову кон'юнктуру вітчизняного ринку протигрибкових лікарських засобів, встановлена група товарних найменувань перспективних лікарських засобів, які користуються найбільшим попитом, доведена неетичність і некоректність оптових і роздрібних посередників аптечних робітників при визначенні на досліджувані препарати.

**Ключові слова:** фармацевтичний ринок, маркетинговий аналіз, товарна та цінова кон'юнктура, протигрибкові лікарські засоби, попит, формулярні переліки.

**Вступ.** Найбільших успіхів у сфері охорони здоров'я досягли країни, в системі охорони здоров'я яких використовують механізми медичного страхування і де раціональність фармакотерапії забезпечує формулярна система, складовими частинами якої є стандарти

фармакотерапії, формулярні довідники та переліки лікарських засобів (ЛЗ) [1, 2]. У плані впровадження в Україні обов'язкового медичного страхування актуальним в сьогоденні є розробка методичних підходів до формування формулярів ЛЗ та створення стандартів фармакоте-

рапії окремих нозологій [5]. За умов конкуренції операторів ринку, динамічності зовнішнього середовища у кращому економічному становищі є той суб'єкт підприємницької діяльності, який уміє своєчасно і правильно визначити ринкову нішу ЛЗ, розробити раціональну тактику цінової політики. З огляду на вищевказане актуальними є цілеспрямовані комплексні системні маркетингові дослідження ринку, моніторингу асортименту і цін на окремі групи ЛЗ залежно від нозології.

**Методи дослідження.** Актуальність розробки методичних підходів до формування Національного переліку ОЛЗ, фармацевтичних формулярів та створення моделей фармако-економічних стандартів терапії окремих нозологій з раціональним використанням ЛЗ зумовили мету досліджень, зокрема, на основі даних проведеного комплексного маркетингового аналізу товарної та цінової кон'юнктури ринку дерматологічних протигрибкових лікарських засобів (ПГЛЗ) дати оцінку попиту, перспективності і доступності окремих груп ПГЛЗ та обґрунтувати рекомендації щодо формування їх складу у формулярних переліках.

При маркетинговому вивченні ринку ПГЛЗ дотримувались АТХ класифікаційної системи, відповідно з якою ПГЛЗ належать до групи Д01 «Протигрибкові препарати для застосування в дерматології», в якій нараховується 56 ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами (МНН). Станом на 01.06.2009 р. в Україні зареєстровано 20 препаратів за МНН, тобто лише 35,8 % відомих ПГЛЗ.

**Результати й обговорення.** Ядерну групу в сукупності 137 зареєстрованих торгових назв ПГЛЗ становлять препарати похідних імідазолу та триазолу (підгрупа С – 38,7 %) та ЛЗ підгрупи Е «Інші протигрибкові препарати для місцевого

застосування» (32,1 %), найменш чисельна підгрупа А «Антибіотики» (1,5 %). Диференційовано за лікарськими формами 54,7 % зареєстрованих торгових назв ПГЛЗ це – мазі, креми і гелі, 18,3 % – розчини для зовнішнього застосування (переважно спиртові), 27,0 % – таблетовані ПГЛЗ для системного застосування. Понад третину (34,3 %) зареєстрованих ПГЛЗ становить продукція вітчизняних виробників, 27 % якої становлять спиртові розчини та мазі на основі саліцилової кислоти. В Україні не виготовляють ЛЗ біфоназолу, оксиконазолу, фентіконазолу, омокконазолу, сертаконазолу, нафтифіну та комбіновані засоби з клотримазолом і міконазолом.

У 2009 р. вітчизняний ринок ПГЛЗ формували виробники з 18 країн світу. Основними виробниками вітчизняних ПГЛЗ є фармацевтичні фабрики міст Ів.-Франківська, Луганська, Житомира, Тернополя, Миколаєва, Чернігова, (23,4 % ЛЗ), Борщагівський ХФЗ (10,6 % ЛЗ), ВАТ Київмед-препарати та ВАТ «Фармак» (по 12,7 % ЛЗ кожен). Що стосується імпортованих ПГЛЗ, то, в основному, це продукція імпортерів з Індії (26 ЛЗ), Туреччини (11 ЛЗ), Німеччини (8 ЛЗ).

Комплексний маркетинговий аналіз вітчизняного ринку дерматологічних протигрибкових лікарських засобів проводили згідно з методикою відбору безпечних, якісних та доступних ЛЗ для формулярних списків [4]. Для оцінки перспективності і попиту на окремі групи ПГЛЗ проводили аналіз динаміки зареєстрованого товарного асортименту ПГЛЗ у 1999, 2004 та 2009 роках. В ході аналізу для кожної АТХ підгрупи ПГЛЗ визначали індекси росту ( $I_p$ ) асортименту ПГЛЗ і коефіцієнти використання зареєстрованого асортименту ( $K_{вик}$ ) [3, 4]. Результати аналізу динаміки асортименту ПГЛЗ наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Динаміка асортименту протигрибкових лікарських засобів

Код	Назва групи	1999 р.			2004 р.				2009 р.				
		Рестр	Пропозиції	$K_{вик}$ %	Всього	Пропозиції	Квик. %	Індекс зростання	Рестр	Пропозиції	$K_{вик}$ %	Індекс 1999р.	Індекс 2004р
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Д01А</b>	<b>Протигрибкові препарати для місцевого застосування</b>												
Д01А А	<b>Антибіотики</b>	7			<b>10</b>	<b>4</b>	<b>40</b>	<b>1,4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	50	0,28	0,2
01	Ністатин	4	2	50	8	3	38	2	1	1	100	0,25	0,13
Д01А С	<b>Похідні імідазолу, триазолу</b>	<b>51</b>	<b>10</b>	<b>19,7</b>	<b>54</b>	<b>41</b>	<b>74,5</b>	<b>1,06</b>	<b>53</b>	<b>45</b>	<b>85</b>	<b>1,04</b>	<b>0,98</b>
01	Клотримазол	22	4	18,2	18	11	62	0,82	15	13	87	0,68	1,36
02	Міконазол	8	4	50	5	4	80	0,63	4	4	100	0,5	0,8
08	Кетоконазол	2	-	-	12	9	75	6,0	18	17	94	9,0	1,5
14	Сертаконазол	1	-	-	--	--	--	0	1	1	100	Н	Н
52	Мікон. комб.	1	--	--	1	1	100	1,0	1	1	100	1,0	1,0

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
53	Біфон комб.	--	--	--	1	1	100	<b>H</b>	1	1	100	1,0	1,0
ДО1А Е	<b>Інші ПГЛЗ</b>	<b>45</b>	<b>31</b>	<b>69</b>	<b>48</b>	<b>32</b>	<b>67</b>	<b>1,06</b>	<b>44</b>	<b>28</b>	<b>64</b>	<b>0,98</b>	<b>0,92</b>
04	Ундеци- ленова	2	2	100	3	3	100	1,5	2	2	100	1,0	0,67
12	Саліцилова	29	27	93	23	16	70	0,8	19	7	37	0,83	0,66
15	Тербінафін	1	--	--	13	8	62	13,0	19	15	79	1,46	19,0
<b>Всього</b>		<b>105</b>			<b>129</b>			<b>1,2</b>	<b>99</b>	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>0,94</b>	<b>0,77</b>
<b>ДО1В</b>	<b>Противірибкові засоби для системного застосування</b>												
01	Гризео- фульвін	2	1	50	2	1	50	1,0	2	1	50	1,0	1,0
02	Тербінафін	-	-	-	14	7	50	<b>H</b>	36	13	36	2,57	36
<b>Всього</b>		<b>2</b>			<b>16</b>	<b>8</b>	<b>50</b>	<b>8,0</b>	<b>38</b>	<b>14</b>	<b>37</b>	<b>2,37</b>	<b>19</b>

За період аналізу асортимент зареєстрованих в Україні у 2009 р. ПГЛЗ зріс в 1,28 раза і в 2009 р. нараховував 137 торгових назв ЛЗ. В першій половині аналізованого періоду (1999-2004 рр.) мало місце зростання асортименту в 1,38 раза, а в другій половині періоду спостерігався незначний спад ( $I_p = 0,94$ ). Динаміка асортименту ПГЛЗ для місцевого застосування діаметрально відмінна від динаміки асортименту ПГЛЗ для системного застосування. Для групи ЛЗ для місцевого застосування характерне незначне зменшення чисельності зареєстрованих ЛЗ, і, навпаки, для групи ЛЗ для системного застосування інтенсивний ріст ( $I_{2009/1999} = 19$ ), особливо в перше п'ятиріччя ( $I_{2004/1999} = 8$ ).

У групі ПГЛЗ для місцевого застосування різні темпи зростання арсеналу ЛЗ підгруп четвертого та п'ятого рівня. Найбільший спад чисельності зареєстрованих ЛЗ мав місце в найменш чисельній підгрупі «Антибіотики». Так, з семи препаратів, зареєстрованих у 1999 р., у 2009 році до використання лише два препарати – мазь Ністатинова 100 000 ОД (ВАТ «Лубнифарм») та крем Пімафуцин 2% 30г (Нідерланди). Зменшення чисельності зареєстрованих торгових назв ПГЛЗ даної групи вказує на їх неперспективність.

Практично стабільною (з коефіцієнтом використання не менше 60 %) була чисельність асортименту ЛЗ підгрупи Е – «Інші противірибкові засоби для місцевого застосування». В даній підгрупі не змінювалась чисельність ЛЗ на основі ундециленової та саліцилової кислот, але в періоді аналізу були зняті з реєстрації ЛЗ циклопіросу, аморолфіну, толцикату та комбіновані ЛЗ, натомість щорічно значно збільшувався асортимент ЛЗ на основі нафтифіну і, особливо, тербінафіну. Так, якщо у 1999 році в Україні пропонувався тільки Ламізил аерозоль 1 % фл. 30 мл (Сандос Фарма), то у 2004 році пропозиції аналогів цього ЛЗ збільшились у 13 разів за рахунок препаратів інших виробників. Зростання

попиту, і тим самим перспективність препаратів тербінафіну, можна пояснити їх ефективністю, безпечністю та доступністю.

Стабільною була і чисельність зареєстрованих ПГЛЗ похідних імідазолу і триазолу (група С). Ядерну сукупність цієї групи становлять ЛЗ клотримазолу (28,4 %), кетоназолу (34 %) та міконазолу та ізоконазолу (по 0,8 %). За період аналізу в Державний реєстр ЛЗ були включені, а потім вилучені ЛЗ тіоконазолу, комбіновані препарати біфоназолу, фентіконазолу, омоконазолу, сертаконазолу. Також були заборонені до використання ПГЛЗ аморолфіну та толцикату, що, можливо, пов'язано з їх високою вартістю та малою ефективністю.

Найбільш інтенсивне зростання асортименту ПГЛЗ спостерігалось в групі D01AB «Противірибкові засоби для системного застосування», особливо це характерно для ПГЛЗ на основі тербінафіну, які вперше з'явилися на вітчизняному ринку на початку третього тисячоліття. Так, в реєстрі 2004 р. було 14 ЛЗ, а в реєстрі 2009 р. вже 36 ЛЗ ( $I_p=2,6$ ). Коефіцієнт використання асортименту названих ПГЛЗ становив не більше 50 %, що можна пояснити швидкими темпами насичення ринкової ніші.

В умовах ринкової економіки з метою одержання максимального прибутку оператори ринку пропонують першочергово товари, які мають попит. З огляду на це адекватно попит на групу ЛЗ відображає коефіцієнт використання глибини товарної групи ( $K_{вик}$ ) [3]. Розраховані  $K_{вик}$  глибини груп ПГЛЗ показують, що найбільшим попитом першочергово користуються препарати для системного застосування, особливо ЛЗ тербінафіну, а також ЛЗ для місцевого застосування на основі клотримазолу, кетоназолу, тербінафіну, саліцилової кислоти, міконазолу, оксиконазолу.

Для оцінки економічної доступності ЛЗ проводили аналіз цінової кон'юнктури гуртового ринку ПГЛЗ у 2006 та у 2009 роках. В ході аналізу визначали мінімальну, максимальну та середню

ціни, індекси росту цін та коефіцієнт ліквідності ( $K_{ліг}$ ). В 2006 році завдяки відносній стабільності курсу гривні сезонна варіація цін операторів ринку протягом року була незначна. Значення  $K_{ліг}$  практично усіх ПГЛЗ коливалися в межах 0,02-0,25, що свідчить про стабільність цін, коректність та етичність гуртових постачальників при ціноутворенні на ЛЗ даної групи. Виняток становили лише ціни на такі ЛЗ, як Еконазол гель туба 15 г (Червона зірка), Травоген крем туба 1 % 20 мг (Шерінг), Біфонал –Здоров'я гель туба 1 % 15 г, та Екодакс крем туба 10 г (Унік, Індія), у котрих  $K_{ліг}$  відповідно становив 0,94; 0,70; 0,51 та 0,49. Викликає подив некоректність та неетичність в ціноутворенні вітчизняних виробників. У 2009 р. спостерігалася значно більша варіація оптових та роздрібних цін ПГЛЗ. Так,

якщо у 2006 р. некоректність і неетичність у ціноутворенні мали місце лише у 3 % випадку ПГЛЗ, то у 2009 році сукупність таких ПГЛЗ зросла майже до 40 %. За аналізований період середні оптові та роздрібні ціни на ПГЛЗ зросли в середньому у 1,3 раза. За величиною середньої ціни однієї упаковки ПГЛЗ поділили на три цінніші: перша – ціна  $\leq 3,66\$$ , друга –  $3,67\$ - 13,60\$$ , третя –  $\geq$  більше  $13,61\$$ . Майже 44 % представлених на ринку ПГЛЗ належать до низьковартісних ЛЗ, 48 % – це середньовартісні препарати, і лише 9 % – високовартісні.

На основі позиціонування кількості пропозицій гуртових та роздрібних операторів ринку та з врахуванням економічної доступності виділена ядерна група найбільшого попиту торгових назв ПГЛЗ (табл. 2).

Таблиця 2. Ядерна група найбільшого попиту ПГЛЗ за торговельними назвами

Група	МНН	Торгова назва	Виробник	К-сть пропозицій
D01A A01	<i>Ністатин</i>	Мазь ністатинова туба 30 г	Борщягівський ХФЗ	17
D01A A02	<i>Натаміцін</i>	Пімафуцин крем 2 % туба 30 г	Яманучі	15
D01A C01	<i>Клотримазол</i>	Клотримазол мазь 1 % туба 25г Клотримазол р-н.1 % фл. 25 мл Кандибене крем 1 % туба 30 г	Борщягівський ХФЗ Борщягівський ХФЗ Меркле	26 23 16
D01A C02	<i>Міконазол</i>	Міконазол крем 2 % туба 15 г Мікогель-КМП гель туба 15г	Дарниця Київмедпрепарат	23 22
D01A C03	<i>Еконазол</i>	Еконазол-гель 1 % туба 15 г.	Червона Зірка	15
D01A C05	<i>Ізоконазол</i>	Травоген крем 1 % туба 20 г.	Шерінг	14
D01A C07	<i>Тіконазол</i>	Дерморест крем 1 % туба 20 г	Туреччина	8
D01A C08	<i>Кетоконазол</i>	Нізорал крем 2 % туба 15 г Кетозарал - крем 2 % туба 15 г Себодерм шампунь 2 % фл. 60 мл,	Кусум Великобританія Мілі Хелск.	20 16
D01A C10	<i>Біфоназол</i>	Мікроспор крем 1% туба 15 г Біфунал гель туба 1% 15 г	Байер, Здоров'я	18 10
D01A C13	<i>Омоконазол</i>	Мікогал крем 1 % туба 20 г	Біогал, Угорщина	11
D01A C51	<i>Клотримазол, комбінації</i>	Клотрисал-КМП мазь туба 15 г	Київмедпрепарат	18
D01A C52	<i>Міконазол комбінації</i>	Міконазолон мазь туба 15 г	Гедеон Ріхтер	19
D01A C55	<i>Ізоканазол, комбінації</i>	Травокорт крем туба 15 г	Шерінг,	13
D01A C60	<i>Біфоназол комбінації</i>	Мікроспор набір для лікування нігтів: мазь туба з дозатором 10 г	Байер	17
D01A C04	<i>Ундециленова кислота</i>	Ундецин мазь банка 15 г Нітрофугін нео р-н. фл. 25 мл №1 Нітрофугін нео спрей фл. 30 мл	Галичфарм, Айвекс, Чехія Айвекс, Чехія	19 12 11
D01A E12	<i>Кислота саліцилова</i>	Саліцилова кислота р-н спирт. 2 % фл. 25мл	Фармак	18
D01A E20	<i>Комбінації</i>	Мікосептин мазь туба 30 г Цинкундан мазь банка 15 г	Лечива Галичфарм	24 18
D01A E22	<i>Нафтифін</i>	Екзодерил крем 1 % туба 15 г Екзодерил р-н 1 % фл. 10 мл	Біохемі Біохемі	21 14
D01B A01	<i>Гризеофульвін</i>	Гризеофульвін табл. 0,125 г. № 40	Борщягівський ХФЗ	20

**Висновки.** 1. Встановлено, що в Україні дозволено до застосування 38,7 % світового арсеналу ПГЛЗ, що допускає ймовірність появи на вітчизняному ринку нових поколінь ПГЛЗ.

2. Досліджено, що продукція вітчизняних фармвиробників складає 34,4 % ринку ПГЛЗ, 27 % із яких – це спиртові розчини та мазі саліцилової кислоти. В Україні не виготовляють ПГЛЗ біфеназолу, фентіконазолу, омоконазолу, сертаконазолу, нафтифіну та комбінації засоби з клотримізолом та міконазолом.

3. Маркетинговий аналіз ринку ПГЛЗ вказує на спад попиту на ПГЛЗ з антибіотиками, ста-

більний попит на ЛЗ ундециленової та саліцилових кислот та на інтенсивне зростання попиту на ПГЛЗ тербінафіну та нафтифіну і, зокрема, на ЛЗ для системного застосування.

4. Встановлено, що у 2009 році ціни на ПГЛЗ порівняно з 2006 роком зросли у 1,3 раза, спостерігалась значна варіація цін, некоректність та неетичність ціноутворення майже у 40 % ПГЛЗ.

5. Методом ранжування пропозицій і з врахуванням економічної доступності виділена ядерна група найбільшого попиту ПГЛЗ за торговими назвами.

### **Література**

1. Дейкун М.П. Моніторингове соціологічне дослідження проблем охорони здоров'я / М.П. Дейкун // Український медичний часопис. – 1999. – № 3. – С. 83-87.  
2. Гром О.Л. Обґрунтування методології розробки та впровадження Національного переліку основних лікарських засобів та формулярних списків / О.Л. Гром, А.Б. Зіменковський, Н.Л. Гербола // Матеріали 1-ої Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Львів, 2007. – С. 99-104.  
3. Громовик Б.П. Фармацевтичний маркетинг / Левицька О.Р., Гасюк Г.Д., Громовик Б.П. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 454 с.

4. Методика оцінки та відбору ефективних, безпечних та доступних лікарських засобів при складанні формулярних списків / О.Л. Гром, А.Б. Зіменковський, В.Я. Сятиня, Н.Л. Гербола // [Інформаційний лист], Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, № 82.

5. Раціональний фармацевтичний менеджмент та маркетинг. Основні наукові, теоретичні та практичні підходи щодо розробки і впровадження формулярної системи у лікувально-профілактичних та аптечних закладах і на підприємствах фармації / М.С. Пonomarenko, М.Л. Сятиня, А.П. Бабський та ін. // Ліки України. – 2001. – № 1. – С. 9-10.

## **АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Б.Л. Парновский, Я.О. Гром**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** изучены товарная и ценовая конъюнктуры отечественного рынка противогрибковых лекарственных средств, установлена группа товарных наименований перспективных лекарственных средств, имеющих большой спрос, доказана неэтичность и некорректность оптовых и розничных посредников аптечных работников при установлении цен на исследуемые препараты.

**Ключевые слова:** фармацевтический рынок, маркетинговый анализ, товарная и ценовая конъюнктура, противогрибковые лекарственные средства, формулярные списки.

## **ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL MARKET OF DERMATOLOGICAL ANTIFUNGAL DRUGS**

**B.L. Parnovskiy, Y.O. Grom**

*Lviv National Medical University by Danilo Halitski*

**Summary:** goods and prices conjecture of domestic market of antifungal drugs was analyzed, group of perspective drugs in popular demand was determined, nonethical and noncorrect price forming by pharmacists was proved.

**Key words:** pharmaceutical market, marketing analysis, goods and prices conjecture, antifungal drugs, formulary.

## **АНАЛІЗ ЦІЛЬОВОЇ АУДИТОРІЇ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ У ПРОЦЕСІ СТВОРЕННЯ КЛІЄНТСЬКОЇ БАЗИ ДАНИХ**

© **І.В. Пестун, Г.С. Бабічева**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** досліджено принципи диференціації та сегментації покупців товарів аптечного асортименту. Розроблено «Паспорт клієнта аптеки», за допомогою якого проведено аналіз клієнтського середовища мережевих аптек та встановлені ключові аспекти клієнтської лояльності. Здійснено сегментацію покупців мережевих аптек за критерієм їх індивідуальної прибутковості та побудовано дерево сегментації клієнтів аптечних мереж, а також запропоновані механізми управління лояльністю виділених сегментів з адаптацією маркетингових заходів відповідно до потреб кожної цільової групи покупців. На підставі результатів дослідження розроблені рекомендації із раціонального створення клієнтської бази даних аптек та їх мереж.

**Ключові слова:** цільова аудиторія, сегментація покупців, клієнтська база даних, програми лояльності.

**Вступ.** Сучасні підходи до управління фармацевтичними організаціями базуються, перш за все, на принципах клієнтоорієнтованості маркетингової діяльності та застосуванні CRM-технологій з використанням інструментів і програм із формування клієнтської лояльності [1, 3]. Побудова раціональної системи управління взаємовідносинами з покупцями аптек передбачає створення клієнтської бази даних на основі маркетингових досліджень та сегментації клієнтського середовища. За таких умов вивчення соціально-економічних характеристик покупців аптечних підприємств та визначення факторів їх клієнтської лояльності набувають особливої актуальності.

Зважаючи на те, що сегментація клієнтів є дуже важливим етапом формування клієнтської бази даних аптечних підприємств, впровадження наших попередніх досліджень стосовно розробки алгоритму створення клієнтської бази даних [7] доцільним є аналіз клієнтського середовища аптек та їх мереж, а також вивчення загальних принципів диференціації покупців.

Проблемам, пов'язаним з вивченням потреб споживачів, принципів сегментації клієнтів аптечних підприємств та особливостей управління клієнтською лояльністю, присвячена низка спеціальних досліджень, результати яких відображені у працях відомих зарубіжних та вітчизняних авторів [1, 2, 4-6, 8]. Однак дослідження за напрямками, що представлені у роботі, у вітчизняній науковій літературі висвітлені недостатньо.

Метою даної роботи є визначення і дослідження найбільш перспективних сегментів покупців аптечних підприємств в процесі створення клієнтської бази даних та розробка механізмів управління лояльністю виділених сегментів.

**Методи дослідження.** Використано методи логіко-змістовного формування проблеми, контент-аналізу, опитування та кабінетних маркетингових досліджень.

**Результати й обговорення.** Для досягнення поставленої мети було розроблено паспорт клієнта аптеки та проведено анкетування 104 постійних покупців, відібраних шляхом простої випадкової вибірки, двох аптек однієї аптечної мережі м. Харкова, які відрізняються за особливостями місцезорозташування, рівнем плинності покупців, асортиментом товарів та контингентом клієнтів.

Паспорт клієнта аптеки складався з трьох блоків та відповідного переліку питань, що дозволило зібрати достовірну інформацію про покупців аптек і провести їхню сегментацію за наступними характеристиками: загальні дані про клієнта та інформація для контакту (ПІБ, дата народження, стать, сімейний стан, соціальний статус, рівень доходів, адреса, телефон, E-mail), дані стосовно клієнтської поведінки (середня сума покупки, частота здійснення покупки, наявність хронічних захворювань), інформація про споживачькі переваги та побажання клієнтів.

На сьогодні різноманітність принципів диференціації покупців аптечних підприємств сприяє багаторівневому визначенню детермінант клієнтської лояльності та формуванню соціально-демографічного, економічного та поведінкового профілю покупця [1].

У процесі обробки паспортів клієнтів досліджуваних аптек були визначені ключові фактори, за якими покупці віддають перевагу саме цим аптекам (рис. 1). Як видно з отриманих результатів, лідируючі позиції займають нецінові характеристики клієнтської лояльності, обумовлені у

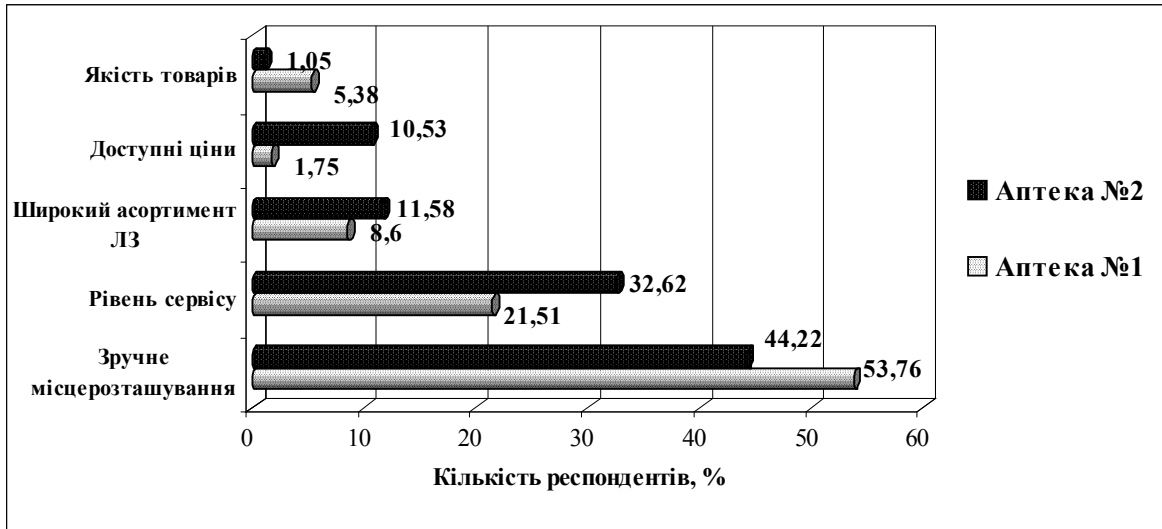


Рис. 1. Ключові аспекти клієнтської лояльності.

більшості випадків діяльністю керівників аптечних підприємств та їх мереж (зручне місцерозташування аптеки, належний рівень сервісу та широкий асортимент фармацевтичних товарів).

Слід зазначити, що незважаючи на превалювання нецінових факторів клієнтської прихильності, більшість аптечних мереж починають формувати лояльні взаємовідносини з клієнтами на підставі надання цінових знижок. До того ж, самі

покупці товарів аптечного асортименту серед можливих видів додаткового сервісу надають перевагу саме знижкам. Цю тезу певною мірою підтверджують результати анкетування, згідно з якими більшість респондентів в обох досліджуваних аптеках вказала на знижки та дисконтні картки як додатковий бажаний вид сервісу, що в сумі склало 79,27 % та 90,62 % для покупців аптеки № 1 та аптеки № 2 відповідно (рис. 2).

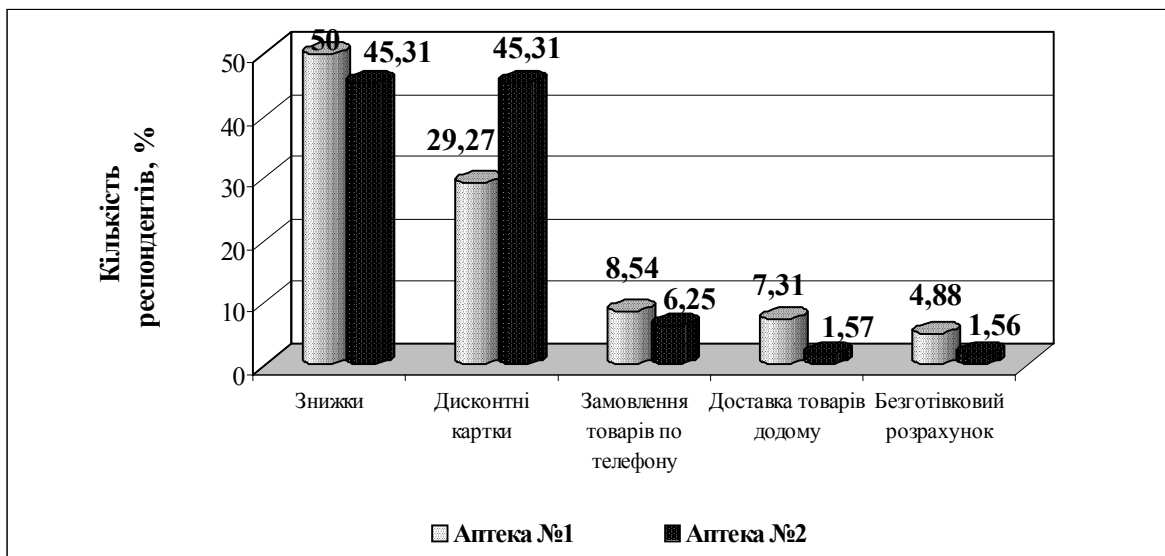


Рис. 2. Додаткові види сервісу, прийнятні для клієнтів аптек.

Клієнтоорієнтований підхід до управління маркетинговою діяльністю аптечних підприємств націлений на створення міцного взаємозв'язку з покупцями, оснований на прихильності та довірі до організації. Впровадження додаткових видів сервісу в діяльність аптечних підприємств і підвищення якості обслуговування клієнтів створюють основу для розробки програм лояльності та по-

дальшого формування прихильності покупців товарів аптечного асортименту до конкретної аптеки. Програми лояльності – це той комплекс привілеїв (матеріальних і нематеріальних), який надається покупцям та сприяє встановленню з ними довготривалих, взаємовигідних відносин. Оскільки аптечний мережевий бізнес є соціально-орієнтованим, головною метою програм ло-

яльності аптечних підприємств, поряд з економічною стабільністю, повинно бути постійне вдосконалення якості фармацевтичної допомоги. Основою побудови таких програм є визначення стратегічно важливих сегментів покупців [1, 2].

Сегментація клієнтів як одна з найбільш вагомих складових CRM-стратегії являє собою процес розподілу покупців на певні групи зі схожими особливостями. Задача сегментації полягає в тому, щоб визначити, за якими критеріями пересікаються клієнти, а потім віднести кожного клієнта до певної групи та сформувати профіль покупця [3]. Використання CRM-технологій суттєво допомагає проводити ефективну сегментацію шляхом об'єднання та аналізу великих обсягів інформації про клієнтів та подальшої побудови довготривалих взаємозв'язків з ними [8]. Сегментація покупців дозволяє, з одного боку, враховуючи особливості поведінки різних груп клієнтів, підвищувати рівень їх споживчої задоволеності, а з іншого – пропонувати економічно обгрунтовані спеціальні пропозиції для них.

Складне фінансове становище багатьох вітчизняних аптечних мереж обумовлює доцільність залучення до управління маркетинговою діяльністю аптечних підприємств базової концепції «життєвого циклу клієнта» (customer lifecycle – CLF) як однієї з найбільш оптимальних можливостей досягнення окупності марке-

тингових заходів. За таких умов виникає потреба оцінювання клієнтів за новими критеріями з використанням концепції CLF, яка відображає поведінку клієнта відносно аптеки на протязі всього часу взаємодії з нею та передбачає визначення найбільш прибуткових покупців, враховуючи частоту і вартість покупок конкретного клієнта, рівень його доходів, дату останньої покупки [3]. Управління життєвим циклом клієнта сприяє створенню раціональної бази даних покупців, виявленню ключових клієнтських тенденцій та проведенню ефективних, економічно обгрунтованих, маркетингових кампаній.

Зважаючи на вищевикладене та беручи до уваги різноманітність принципів диференціації клієнтів в процесі формування профілю лояльних покупців аптек та їх мереж, при розробці клієнтської бази даних доцільно проводити сегментацію клієнтського середовища саме за критерієм «життєвої вартості покупців», визначаючи характеристики їх індивідуальної прибутковості.

Згідно з даними, отриманими в процесі обробки паспортів, нами було проведено сегментацію клієнтського середовища досліджуваних аптек на основі аналізу прибутку, який дають аптеці покупці, за ознаками вартості та частоти покупок, що дозволило виділити найбільш важливі цільові сегменти та запропонувати заходи із підвищення лояльності цих сегментів (рис. 3).

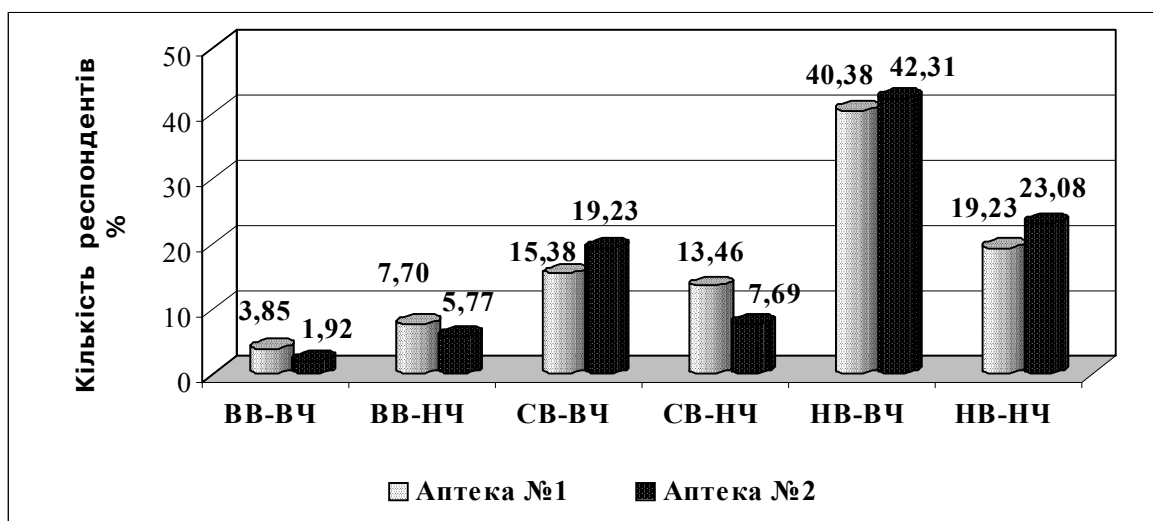


Рис. 3. Сегментація клієнтів досліджуваних аптек.

Сегмент «BB-BЧ»: покупці з високою вартістю (BB) і високою частотою (BЧ) покупок відвідують аптеку 1-3 рази на тиждень, середня вартість покупки – більше 151 грн. Питома частка даного сегмента складає 3,85 % та 1,92 % для аптеки № 1 і № 2 відповідно. Цій групі клієнтів можна надати статус «VIP-клієнти» (дуже важливі особи), який визначається значними обсягами покупок, їх високою вартістю та частотою. Вне-

сок даної групи в прибуток аптечної мережі найбільш вагомий, тому пріоритетне обслуговування даного сегмента повинно базуватися на введенні додаткових ексклюзивних платних послуг: консультації спеціалістів, введення дисконтних карток, індивідуальні замовлення, платна доставка товарів додому, можливість безготівкового розрахунку, отримання інформації про унікальні послуги та нові товари. Для сегмента



покупців ВВ-ВЧ виконується принцип «додаткові послуги повинні приносити додатковий прибуток», тобто введення ексклюзивних видів сервісу доцільно як з соціальної, так і з економічної точки зору.

**Сегмент «ВВ-НЧ»:** покупці з високою вартістю (ВВ) і низькою частотою (НЧ) покупок відвідують аптеку 1-2 рази на місяць, середня вартість покупки – більше 151 грн. Питома вага даного сегмента складає 7,70 % для аптеки № 1 та 5,77 % для аптеки № 2. Клієнтів цієї групи треба зберігати за будь-яку ціну, стимулюючи їх до збільшення обсягів та частоти здійснення покупок. Комунікативна політика відносно даного сегмента повинна бути спрямована на виявлення прихованих потреб покупців, підвищення рівня обізнаності стосовно даної аптечної мережі (реклама в ЗМІ) та персоналізацію асортиментних і цінових пропозицій.

**Сегмент «СВ-ВЧ»:** покупці з середньою вартістю (СВ) і високою частотою (ВЧ) покупок відвідують аптеку 1-3 рази на тиждень, середня вартість покупки – від 51 до 150 грн. Питома частка даного сегмента складає 15,38 % та 19,23 % для аптеки № 1 і № 2 відповідно. Клієнтів даного сегмента можна вважати лояльними, бо, незважаючи на середню вартість покупок, вони часто відвідують досліджувані аптеки і є прихильниками даної мережі. Програми лояльності для сегменту «СВ-ВЧ» мають бути спрямовані на стимулювання переходу до групи найбільш прибуткових клієнтів, зокрема можна запровадити надання однократних знижок при здійсненні покупки, наприклад, на суму більше 300 грн. При виборі фармацевтичних товарів тільки 30 % покупців даного сегмента керуються рекомендаціями фармацевтів і провізорів, це обумовлює необхідність індивідуального підходу до кожного клієнта та надання спеціалістами аптек грамотних консультацій стосовно асортиментних пропозицій.

**Сегмент «СВ-НЧ»:** покупці з середньою вартістю (СВ) і низькою частотою (НЧ) покупок відвідують аптеку 1-2 рази на місяць, середня вартість покупки – від 51 до 150 грн. Даний сегмент також є привабливим з точки зору прибутковості та лояльності клієнтів, враховуючи його питому частку в досліджуваних аптеках (13,46 % та 7,69 %). Головною метою маркетингових заходів відносно цієї групи покупців має бути стимулювання збільшення частоти покупок. Для цього доцільним є введення накопичувальних знижок, залучення клієнтів до участі в акціях, лотереях, розсилання їм безкоштовних пробників парафармацевтичних товарів та рекламних матеріалів.

**Сегмент «НВ-ВЧ»:** покупці з низькою вартістю (НВ) і високою частотою (ВЧ) покупок відвідують

аптеку 1-3 рази на тиждень, середня вартість покупки – від 10 до 50 грн. Даний сегмент має найбільшу питому частку в обох аптеках, що складає 40,38 % та 42,31 % відповідно. Маркетингові дослідження показали, що середній рівень доходу покупців цієї групи, більшість з яких пенсіонери, складає 600-1000 грн на місяць. З точки зору прибутковості, даний сегмент не можна вважати привабливим, проте враховуючи те, що він є найбільш чисельним, клієнтів цієї групи треба брати до уваги і віднести їх до категорії постійних, зважаючи на високу частоту здійснення покупок. Маркетингові зусилля керівництва мережі мають бути спрямовані якщо не на стимулювання даної групи, то на постійний моніторинг та контроль за поведінкою цих клієнтів, щоб уникнути ризику переходу їх до конкурентів. Зміцнити та постійно підтримувати їх лояльність доцільно за рахунок фіксованої знижки для пенсіонерів (3-5%), надання додаткових послуг (вимірювання артеріального тиску, перевірка зору) та консультацій по телефону.

**Сегмент «НВ-НЧ»:** покупці з низькою вартістю (НВ) і низькою частотою (НЧ) покупок відвідують аптеку 1-2 рази на місяць, середня вартість покупки – від 10 до 50 грн. Дана група клієнтів не є привабливою, проте, враховуючи її питому вагу в аптеці № 1 (19,23 %) та в аптеці № 2 (23,08 %), керівництву аптечної мережі необхідно організувати додаткові дослідження із виявлення причин низької купівельної спроможності та споживчої активності клієнтів цього сегмента. Після чого з'явиться можливість стимулювання покупців з низькою вартістю покупок вести себе подібно найбільш вигідним споживачам.

За результатами дослідження клієнтського середовища аптек та аналізу виявлених сегментів покупців можливою стає побудова дерева сегментації клієнтів аптечної мережі за критерієм «вартість та частота покупки» (рис. 4). Створення клієнтської бази даних на основі дерева сегментації клієнтів дає можливість керівництву аптечної мережі розробляти економічно виправдані програми лояльності соціальної спрямованості під кожний виділений сегмент.

Раціонально побудована база даних, яка містить вичерпну інформацію про клієнтів всіх сегментів, по-перше, сприяє встановленню ефективних взаємозв'язків не тільки з пріоритетними покупцями, але й задоволенню потреб менш привабливих сегментів, підвищуючи при цьому рівень їх клієнтської лояльності, а по-друге, дозволяє проводити постійний моніторинг та аналіз виділених сегментів з метою корекції комплексу маркетингових заходів відповідно до потреб споживачів.

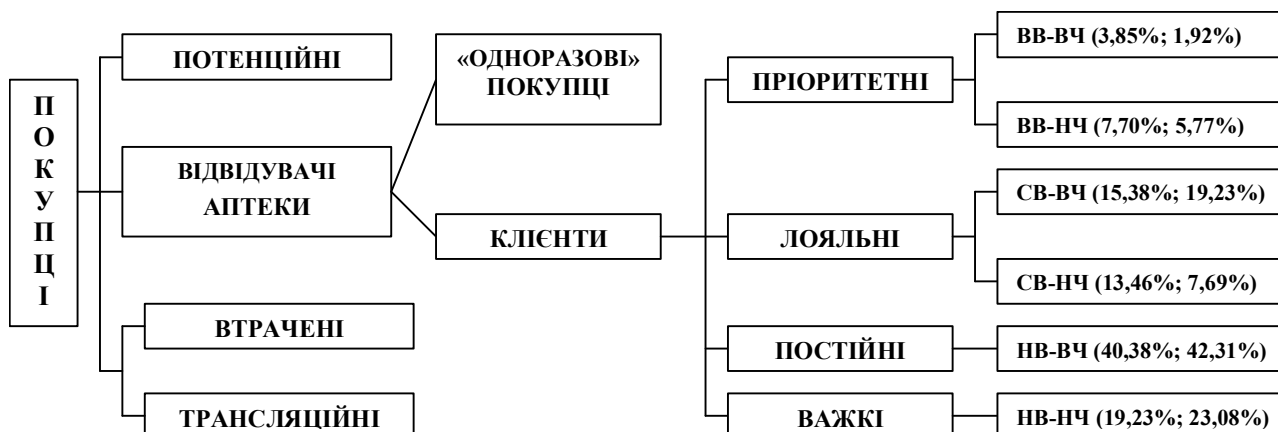


Рис. 4. Дерево сегментації клієнтів аптек.

На підставі результатів проведених досліджень можна запропонувати рекомендації із формування клієнтської бази даних аптек та їх мереж, які передбачають вирішення таких завдань:

- проведення аналізу клієнтського середовища аптечної мережі за соціально-демографічними, економічними та поведінковими ознаками покупців;
- визначення критеріїв та здійснення сегментації клієнтів;
- проведення аналізу ступеня прибутковості покупців за показниками частоти та вартості покупок;
- занесення даних про кожного клієнта до комп'ютера для подальшої обробки;
- формування та створення клієнтської бази даних;
- виділення найбільш пріоритетних цільових сегментів;
- розробка для кожного сегмента покупців індивідуальної стратегії взаємовідносин з формуванням програм лояльності та адаптацією комплексу маркетингових комунікацій до кожного виділеного сегмента;
- дослідження ризиків втрати клієнтів та організація моніторингу за відтоком покупців з аптеки.

Слід зазначити, що проведення досліджень клієнтського середовища та здійснення сегментації покупців, як і власне створення клієнтської

бази даних аптечної мережі, неможливі без залучення кваліфікованих спеціалістів з маркетингу. За таких умов доцільним є введення до штату аптечної мережі такого спеціаліста, як провізора з функціями маркетолога, та покладення на нього обов'язків, пов'язаних з формуванням клієнтської бази, поряд з вирішенням багатьох інших маркетингових завдань.

**Висновки.** 1. Досліджені принципи диференціації та сегментації покупців товарів аптечного асортименту.

2. Розроблено «Паспорт клієнта аптеки», за допомогою якого проведено аналіз клієнтського середовища мережевих аптек та встановлені ключові аспекти клієнтської лояльності.

3. Здійснено сегментацію покупців мережевих аптек за критерієм їх індивідуальної прибутковості та побудовано дерево сегментації клієнтів аптечних мереж.

4. Запропоновані механізми управління лояльністю виділених сегментів з адаптацією маркетингових заходів відповідно до потреб кожної цільової групи покупців.

5. Розроблені рекомендації із раціонального створення клієнтської бази даних аптек та їх мереж.

У подальших дослідженнях доцільним є визначення критеріїв і принципів аналізу ефективності клієнтської бази даних та програм лояльності, а також розрахунок індексів задоволеності покупців товарів аптечного асортименту.

#### Література

1. Галкина Г.А., Дорофеева В.В. Детерминанты потребительской лояльности в розничном звене фармацевтического рынка // Фармация. – 2008. – № 8 – С. 26-29.
2. Грачева С. С лояльностью по жизни // Фармацевтический вестник. – 2007. – № 29. – www.pharmvestnik.ru.
3. Максимова И. Управление взаимоотношениями с

клиентами в аптеке // Фармацевтическое обозрение. – 2005. – № 12. – www.interprovisor.ru.

4. Мнушко З.Н., Грекова И.А., Пестун И.В. Сегментация потребителей лекарственных средств // Провизор. – 2000. – № 7. – С. 20-22.

5. Мнушко З.М., Левченко І.П., Ольховська А.Б. Методика визначення ставлення кінцевих споживачів до

лікарських засобів // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 16-21.  
6. Мнушко З.М., Абалова О.П., Пестун І.В. Маркетинговий аналіз сервісного обслуговування та додаткових послуг аптечних закладів // Вісник фармації. – 2006. – № 1 (45). – С.41-47.  
7. Пестун І.В., Бабичева Г.С. Розробка алгоритму ство-

рення клієнтської бази даних аптечних підприємств // Ліки України. – 2009. – № 3. – С. 64-67.  
8. Michael J. Schroeck. Customer analytics making the difference in CRM: Customer analytics amplify the value of integrated CRM solutions // Business Intelligence. – 2004. – № 6. – P. 16-19.

## **АНАЛИЗ ЦЕЛЕВОЙ АУДИТОРИИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ КЛИЕНТСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ**

**И.В. Пестун, А.С. Бабичева**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** изучены принципы дифференциации и сегментации покупателей товаров аптечного ассортимента. Разработан «Паспорт клиента аптеки», с помощью которого проанализирована клиентская среда сетевых аптек и установлены ключевые аспекты клиентской лояльности. Проведена сегментация покупателей сетевых аптек по критерию их индивидуальной прибыльности и построено дерево сегментации клиентов аптечных сетей, а также предложены механизмы управления лояльностью выделенных сегментов с адаптацией маркетинговых мероприятий в соответствии с потребностями каждой целевой группы покупателей. На основании результатов исследования разработаны рекомендации по рациональному созданию клиентской базы данных аптек и их сетей.

**Ключевые слова:** целевая аудитория, сегментация покупателей, клиентская база данных, программы лояльности.

## **THE ANALYSIS OF THE TARGET AUDIENCE OF CHEMIST'S ESTABLISHMENTS DURING CREATION OF THE CLIENT DATABASE**

**I.V. Pestun, A.S. Babicheva**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** principles of differentiation and segmentation of buyers of the goods of chemist's assortment are studied. «The passport of drugstore's client» by means of which the client environment of network drugstores is analyzed is developed and key aspects of client loyalty are established. Segmentation of buyers of network drugstores by criterion of their individual profitableness is lead and the tree of segmentation of clients of chemist's networks is constructed, and also mechanisms of management by loyalty of the allocated segments with adaptation of marketing actions according to requirements of each target group of buyers are offered. On the basis of results of research recommendations on rational creation of a client database of drugstores and their networks are developed.

**Key words:** a target audience, segmentation of buyers, a client database, programs of loyalty.

## ПАТЕНТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ГАЛУЗІ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

© О.В. Літвінова, Н.Ф. Маслова

Національний фармацевтичний університет, Харків

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції», Харків

**Резюме:** проведено патентні дослідження в галузі створення препаратів для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози з використанням баз даних в мережі Інтернет. Подано характеристику препаратів, представлених в патентній документації. Продемонстрована перспективність розробки вітчизняних багатокомпонентних фітопрепаратів для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, патент, фітопрепарати.

**Вступ.** На даний час актуальність проблеми доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) визначається високим рівнем захворюваності, що супроводжується втратою якості життя чоловіків не тільки старечого, але і зрілого віку, а також переважання частоти цього захворювання серед іншої урологічної патології. Так, морфологічні ознаки ДГПЗ реєструють у чоловіків 50-60 років в 40 %, а старше 60 років – в 55-80 % спостережень [1, 7].

Виділяють наступні механізми розвитку ДГПЗ: зміни метаболізму тестостерону і естрадіолу, підвищення активності чинників росту, зниження процесу апоптозу, порушення балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами. Захворювання має прогресуючий характер, а поява і збільшення з віком ступеня вираженості симптомів нижніх сечових шляхів, приєднання різних, деколи тяжких ускладнень, негативно позначаються на якості життя пацієнтів [1, 12, 13].

На даний час для лікування ДГПЗ застосовують такі групи препаратів [12]: селективні (теразозин, доксазозин, альфузозин) і суперселективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори (тамсулозин); інгібітори  $5\alpha$ -редуктази – фінастерид (Фінаст), дутастерид (Аводарт); фітопрепарати (Serenoa repens, Pygeum africanum та ін.).

**Методи дослідження.** Мета роботи – аналіз патентної ситуації, сучасного стану, напрямів і тенденцій зі створення препаратів для лікування ДГПЗ. Дослідження проводили з використанням баз даних в мережі Інтернет: Укрпатент (<http://www.ukrpatent.org>), Роспатент (<http://www.fips.ru>), патентне відомство США (<http://www.uspto.gov>), Європейське патентне бюро (<http://ep.espacenet.com>).

**Результати й обговорення.** В процесі проведення патентних досліджень виявлено, що з метою оптимізації терапії ДГПЗ доцільне комбі-

новане застосування інгібіторів  $5\alpha$ -редуктази і  $\beta$ -блокаторів, що мають різні і комплементарні механізми дії. Підтвердженням ефективності комбінованого застосування інгібіторів  $5\alpha$ -редуктази і  $\beta$ -блокаторів є наявність запатентованих фармацевтичних композицій: тамсулозин і фінастерид [11], фінастерид або дутастерид в комбінації з альфузозином або доксазозином [6].

Наявність сексуальних порушень на фоні ДГПЗ слугувало підставою для створення фармацевтичної комбінації, що містить інгібітор  $5\alpha$ -редуктази і інгібітор фосфодіестерази 5 типу, який стимулює ерекційну функцію. Як інгібітор  $5\alpha$ -редуктази дослідники компанії Pfizer Inc. пропонують використовувати фінастерид, дутастерид, ізонстерид, епристерид, Serenoa repens, а як інгібітор фосфодіестерази 5 типу – силденафіл, тадалафіл, варденафіл [4].

Серед основних методів комплексного лікування хворих ДГПЗ важливу роль відводять засобам рослинного походження. Перевага препаратів рослинного походження пов'язана з широким спектром фармакологічної дії, високим профілем безпеки, відсутністю необхідності титрування дози і зміни супутньої терапії [13].

Аналіз і систематизація патентної документації показав, що для лікування і профілактики ДГПЗ найширше використовуються субстанції на основі екстрактів плодів пальми сереноа (Sabal serrulata, синонім Serenoa repens), африканської сливи (Pygeum africanum), кореня кропиви дводомною (Urtica dioica), гарбуза та інших рослин. Основні складові рослинних екстрактів: фітостероли, фітоестрогени, жирні кислоти, лецитини, флавоноїди, рослинні жири, полісахариди та інші [2, 3, 5, 8, 9, 10].

Становить інтерес запатентована фармацевтична композиція ліпідного екстракту Serenoa

gerens у формі супозиторіїв, ректальних мазей або емульсій, що має високу біодоступність [5].

Клінічна ефективність монопрепаратів *Serenoa repens* і кропиви не викликають сумніву і дозволяє зробити висновок, що дані рослини є перспективним джерелом для отримання нових простатопротекторів. Запропоновані різні комбіновані препарати, що містять *Serenoa repens* і лікарські рослини з іншими видами активності. Так, запатентована фармацевтична композиція для лікування ДГПЗ, що містить екстракти плодів пальми *Serenoa repens*, коріння кропиви, африканської сливи (*Rugelium africanum*), женьшеню, гортензії, вітаміни А, В<sub>6</sub>, цинку аргінат, міді глюконат, бджолиний порошок, гліцин, глутамінову кислоту, лікопен, у формі таблеток, капсул, порошоків, супозиторіїв [3].

Встановлено, що кількість фармацевтичних засобів для лікування і профілактики ДГПЗ постійно поповнюється новими багатокомпонентними рослинними препаратами. У патентній документації відзначається зростання кількості охоронних документів на фітокомпозиції для лікування ДГПЗ, що свідчить про інтенсивні наукові дослідження в даній галузі. Пропоновані співвідношення лікарських рослин, що входять до їхнього складу, підібране досвідченим шляхом і є найбільш доцільним кількісним поєднанням компонентів.

У заявці на патент РФ № 2006103631 представлена фармацевтична композиція для лікування ДГПЗ, що містить силімарин, фосфатидилхолін, лікопен, ліпофільний екстракт *Serenoa repens*, солі цинку і сполуки селену. Введення силімарину до складу композиції зумовлене, з одного боку, його гепатопротекторною, протизапальною дією. З іншого боку, встановлений новий вид його активності, силімарин має спо-

відненість до рецепторів естрогену, виявляє антипроліферативний ефект, що особливо важливо при лікуванні ДГПЗ [2].

Дослідники фірми "Біоноріка" показали ефективність екстрактів *Cimicifuga racemosa* (клопогона гроноподібного), *Belamcanda chinensis* (беламканда китайська) при лікуванні доброякісної і злоякісної гіперплазії простати [8, 10].

Серед вітчизняних препаратів для лікування ДГПЗ можна виділити новий запатентований рослинний препарат "Просталад" на основі звіробою, золотарника канадського, грициків, реп'яшка звичайного, арніки, календули, валеріани, ехінацеї [9].

Аналіз приведених даних патентної документації показує, що на даний час істотно зріс інтерес до комбінованої терапії ДГПЗ, що включає і фітопрепарати. Результати клінічних досліджень фітопрепаратів свідчать про наявність у них антиандроногенної, антиестроногенної, антипроліферативної, протизапальної і антиоксидантної дії, сприятливого профілю безпеки, невисокого потенціалу клінічно значущих лікарських взаємодій і гарної переносимості хворими з різними соматичними захворюваннями. Разом з тим, слід визнати, що пошук нових комбінованих фітопрепаратів для лікування ДГПЗ продовжує залишатися актуальним завданням. З урахуванням істотної ролі імунних механізмів в патогенезі ДГПЗ практичний інтерес становить розробка нових підходів терапії із застосуванням імуномодулюючих препаратів, що впливають на баланс цитокінів.

**Висновки.** Аналіз патентної ситуації свідчить, що перспективною є розробка і впровадження в медичну практику вітчизняних комбінованих фітохімічних препаратів, які впливають на патологічний процес.

## Література

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чиненов Д. В. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Лечащий врач. – 2007. – № 4. – С. 20-25.
2. Заявка на патент РФ № 2006103631, МКИ А61К36/00. Растительные композиции для лечения и профилактики заболеваний простаты / Индена С.П.А. (Италия). – Заявл. 17.06.2004; Оpubл. 10.06.2006.
3. Заявка на патент № 20020001633 США, МКИ А61К35/78. Method and composition for the treatment of benign prostate hypertrophy (BPH) and prevention of prostate cancer / Revel C. (США). – № 884623; Заявл. 18.06.2001; Оpubл. 03.01.2002.
4. Заявка на патент № 20080261995 США, МКИ А61К31/473, А61К31/519. Pharmaceutical Combination of a Pde-

- 5 Inhibitor and a 5-Alpha Reductase Inhibitor / Pfizer INC. (США). – № 92287; Заявл. 13.12.2006; Оpubл. 23.10.2008. (12)
5. Заявка WO 20832, МКИ А61К36/00. Rectal pharmaceutical compositions for the treatment of prostatic hypertrophy / Smithkline Beecham Farmaceutici S.P.A. (Италия). – Заявл. 21.09.1993. Оpubл. 28.10.1993.
6. Заявка WO 120967, МКИ А61К31/473, А61К31/517. Synergic pharmaceutical compositions consisting of a combination of a 5b-reductase enzyme inhibitor and a 1 б-adrenergic receptor antagonist / Espinosa A. (США). – Заявл. 29.01.2008. Оpubл. 09.10.2008. (17)
7. Лоран О.Б., Лукьянов И.В. Практическая урология: что нового в лечении ДГПЖ – взгляд эксперта // Русс. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 29. – С. 1988-1991.

8. Патент 2228188 РФ, МКИ А61К35/78, А61Р15/12, А61Р19/10. Применение экстрактов семейства Iridaceae и Cimicifuga Racemosa и текторигенина в качестве действующего по типу эстрогена орган-селективного лекарственного препарата, не имеющего утеротропного эффекта / Бионорика (Германия). – № 2000126476; Заявл. 19.03.1999; Оpubл. 10.05.2004.

9. Патент 126820 Украина, МКИ А61К36/00. Лікарський засіб «Просталад» / ВАТ «Біолік» (Україна). – № u200508499; Заявл. 02.09.2005; Оpubл. 15.02.2006. (31)

10. Патент 78228 Украина, МКИ А61К36/896, А61Р13/08, А61Р13/10. Застосування екстрактів з видів Cimicifuga як органоселективних лікарських засобів для лікування захворювань сечо-статевої системи, що спричинені статевими гормонами / Біоноріка (Герма-

ния). – № 20040402814; Заявл. 16.09.2002; Оpubл. 15.03.2007.

11. Патент 79116 Украина, МКИ А61К31/18, А61К31/56, А61Р13/08. Фармацевтична комбінація з тамсулозину та фінастериду для лікування доброякісної гіперплазії простати або для тривалої профілактики гострої ішурії / Бьорінгер Інгельхайм Фарма (Германия). – № 20041109632; Заявл. 17.04.2003; Оpubл. 25.05.2007. (29)

12. Простатопротекторы / Под ред. Дроговоз С.М., Бухтиарова Т.А., Россихин В.В. и др. – Х.: ООО Производственное предприятие Пляеда, 2005. – 184 с.

13. Рациональная фармакотерапия в урологии: Рук. для практикующих врачей / Под ред. Лопаткина Н.А., Перепановой Т.С. – М.: Литтерра, 2006. – 824 с.

## **ПАТЕНТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Е.В. Литвинова, Н.Ф. Маслова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

*ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», Харьков*

**Резюме:** проведены патентные исследования в области создания препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с использованием баз данных в сети Интернет. Охарактеризованы препараты, представленные в патентной документации. Продемонстрирована перспективность разработки отечественных многокомпонентных фитопрепаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, патент, фитопрепараты.

## **PATENT RESEARCHES IN AREA OF PREPARATION CREATION FOR HYPERPLASTIC PROSTATE TISSUE TREATMENT**

**E.V. Litvinova, N.F. Maslova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

*State Scientific Center of Drugs and medical production, Kharkiv*

**Summary:** patent researches in area of creation of preparations for hyperplastic prostate tissue treatment in Internet database has been carried out. Preparations in patent documentation are characterized. It was showed that creation of domestic polycomponent phytopreparations for hyperplastic prostate tissue treatment is advance.

**Key words:** hyperplastic prostate tissue, patent, phytopreparation.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.В. Трохимчуком  
УДК 615.262:613.495:614.27

## ОСОБЛИВОСТІ ПОЗИЦІОНУВАННЯ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ

© І.Я. Городецька, А.В. Черняхів

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** узагальнена нормативно-законодавча база, що регулює обіг косметичних засобів. Досліджено фармацевтичний сегмент вітчизняного ринку косметичних засобів.

**Ключові слова:** лікарські косметичні засоби, косметичні засоби, позиціонування.

**Вступ.** В останні роки фармацевтичний сегмент ринку косметичних засобів динамічно розвивається [5, 6, 8, 14-18]. Купівля косметики в аптеці забезпечує споживачу відчуття надійності і безпечності пропонованих засобів [5, 8]. Ставлення до даної групи товарів аптечного асортименту повинен формувати провізор на основі знання існуючої нормативної бази щодо даної категорії продуктів.

Мета роботи – узагальнити положення нормативних актів, що регулюють обіг косметичних та лікарських косметичних засобів. Встановити тенденції фармацевтичного сегменту ринку даної категорії продуктів.

**Методи дослідження.** Лікувальні косметичні засоби і засоби особистої гігієни є групами товарів аптечного асортименту, які мають право придбавати і продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи [10]. На сьогодні чіткого розмежування між лікувальними косметичними та просто косметичними засобами немає. Загальноприйнятим є твердження, що усі засоби нашкірного застосування поділяються на два види: лікарські засоби, що застосовуються для профілактики чи лікування хворіб, та косметика, що має тільки поверхневу дію і служить для покращення та прикрасення зовнішнього вигляду; тобто косметичний засіб не повинен впливати на будову та функції шкіри.

У діючих нормативних документах немає чіткого визначення даної категорії продуктів: зустрічаються терміни – “лікарські косметичні засоби” [3], “лікувальні косметичні засоби” [10].

Ключовим моментом, який відрізняє лікувальний або лікарський косметичний засіб від просто косметичного, є наявність у складі речовин лікувально-профілактичної дії. Проте, чи доцільно виділяти лікувальні косметичні засоби в окрему групу лікарських засобів? Якщо лікарські косметичні засоби чи засоби лікувальної косметики внесені до Державного реєстру лікарських

засобів, то вони є повноцінними, а не якимось особливими лікарськими засобами, які пройшли доклінічні та клінічні випробування та експертизу реєстраційних матеріалів Державним фармакологічним центром України. Згідно з наказом МОЗ від 26.08.2005 р. № 426 [9] не існує окремого особливого порядку реєстраційної процедури для лікарських косметичних засобів. Критерієм, який відносить їх до лікарських засобів, є наявність окремих речовин або сумішей речовин, які застосовують з терапевтичною чи профілактичною метою; критерієм, що відносить до косметичних засобів – наявність косметичного ефекту, але перший критерій важливіший: лікарський засіб може мати додатковий косметичний ефект, але декларування лікувально-профілактичного ефекту у косметичного засобу недопустиме. Таким чином, термін “лікувальний” чи “лікарський косметичний засіб” на сьогодні має лише задекларований характер, не маючи чіткого тлумачення [2].

До косметичних засобів згідно з Сан ПіН № 27 [1] відносять засоби, які застосовуються для догляду за шкірою, волоссям, ротовою порожниною та виконують гігієнічні, профілактичні та естетичні функції. Більш розширене визначення наведено в Директиві Ради ЄС “Про сертифікацію косметичної продукції” (90/121/ЄС): будь-яка речовина чи препарат, призначені для нанесення на різні зовнішні ділянки тіла людини (шкіра, волосся, нігті, зуби, губи та зовнішні статеві органи) або на зуби та слизову оболонку порожнини рота, з основною або виключною метою їх очищення, надання запаху або захисту для збереження здорового стану, зміни вигляду або попередження появи неприємного запаху. Директива не поширюється на продукцію, яка хоч і повністю підходить під опис косметичного засобу, призначена виключно для попередження хвороб. Таким чином, естетика протиставлена медичній науці про шкіру [12,13]. Але це не оз-

начає, що при віднесенні певної продукції до категорії ліків чи косметики не виникає проблем. Прикладом продукції з подвійним призначенням можуть бути засоби для захисту від УФ-променів, зубні пасти з активними компонентами (наприклад, з підвищеним вмістом фтору), засоби, що стимулюють ріст волосся, засоби від лупи та ін. Національні законодавства різних європейських країн не гармонізовані в даній сфері, тому, наприклад, у Великобританії необхідно одержати ліцензію на зубну пасту, якщо виробник заявляє про її лікувальні або профілактичні властивості, а в інших країнах така зубна паста може вважатись косметичним засобом, оскільки призначена для очищення зубів [7].

Для чіткого відокремлення ліків і косметики необхідно пам'ятати, що властивості лікарського засобу визначаються, передусім, тим, який активний компонент (діюча(-і) речовина(и) у нього включені і який потенціал закладений в даному активному компоненті. Діючі речовини лікарських засобів мають достатньо перевірене і обгрунтоване дозування. Дія ліків завжди визначається співвідношенням ризик/користь для організму. Ліки можуть мати певний токсичний ефект і негативний вплив на організм, якщо однозначно доведено потенційну терапевтичну користь. Ліки призначені для цільової групи, в котрій ризик небажаних наслідків пов'язаний з термінами досягнення терапевтичного ефекту. Все це не стосується косметичних засобів. На противагу лікам в косметичних виробках ризик небажаних наслідків зведений до мінімуму. Косметика призначена для більш масового споживача, й її використання передбачає оптимальну сумісність із шкірою. Ще одним критерієм відокремлення ліків і косметики є вимоги щодо якості. Лікарські засоби проходять випробування якості, ефективності та безпеки шляхом доклінічних та клінічних досліджень в установленому порядку. Для косметичних засобів загальним документом, який регламентує їх безпеку, є Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості 2.2.9.027-99 [1]. Поняття перевірки та контролю ефективності для косметичної продукції в такому значенні, як для лікарських засобів законодавчо відсутнє.

Розуміння протиставлення та чіткого відокремлення ліків (лікувальних або лікарських косметичних засобів) та косметики необхідне також з тієї причини, що сьогодні на ринку існує величезна кількість продукції, незареєстрованої як лікарські засоби, яка тим не менше декларує лікувальний ефект. Існуючі нормативні акти цілком конкретно і достатньо регулюють дану ситуацію. Так, у Законі України "Про рекламу" [4] вказано: " У рекламі товарів та методів, що не

належать до лікарських засобів, медичної техніки, методів профілактики, діагностики, лікування і реабілітації забороняється посилення на те, що ці товари мають лікувальні властивості, якщо такі властивості не підтверджені у встановленому порядку спеціально уповноваженим центральним органом виконавчої влади з охорони здоров'я". Наказ МОЗ України від 01.11.2001 р. № 443 [11] зобов'язує: "З метою упорядкування процесу реєстрації лікарських засобів та недопущення реєстрації засобів, які мають виражені лікувальні властивості як ... косметичних ... та інших засобів, створити комісію МОЗ України для розгляду питань визначення належності до лікарських засобів ... лікарських косметичних засобів, які разом з косметичною сировиною містять окремі діючі речовини або їх суміші, що використовуються для профілактики та/або лікування захворювань шкіри та її придатків, слизової оболонки носової та ротової порожнини, статевих органів пацієнта і виробляються у формі крему, молочка, олії, маски, бальзаму, гелю, порошку, лосьйону, шампуню, помади, екстракту для ванн, антиперспіранту, зубної пасти, еліксиру тощо". Проблема в тому, що як такої, процедури реєстрації косметичних засобів не існує, а вимоги безпеки косметичної продукції включають лише токсиколого-гігієнічні та мікробіологічні показники. Мабуть, тому вітрини аптечних закладів переповнені косметичними продуктами для лікування болю в суглобах, поясниці, протигрибкові тощо. Фармацевтичний фахівець, володіючи знаннями щодо порядку реєстрації, вимог щодо якості та ефективності ліків та косметики, повинен розмежовувати ці дві категорії товарів аптечного асортименту.

Значного поширення та популяризації в останні роки набули нові напрямки на стику косметології та фармації: "космецевтика", "дерматосцевтика", "активна косметика", "функціональна косметика", "аптечна косметика" та ін. Сюди відносять косметичні продукти, що мають ті чи інші переваги, пов'язані з їх реальною, заявленою і/або передбачуваною дією. Нерідко виробники заявляють про подібність космецевтиків до лікарських засобів. Вважається, що неологізм "космецевтика" був запропонований відомим американським дерматологом Альбертом Клінгманом в 1980 р., однак він лише популяризував відоме словосполучення. В його розумінні цей термін, утворений із слів "косметика" і "фармацевтика", означав певну нову, третю категорію речовин, проміжну між двома першими [12]. Основною проблемою космецевтики на даний час є створення адекватного законодавчого регулювання заявленої категорії продуктів. У більшості розвинених країн косме-



тичні продукти і фармацевтичні препарати супроводжуються різним об'ємом досліджень, продаються споживачам або призначаються пацієнтам – за різними правилами і схемами. На відміну від правил, котрих строго дотримується ринок лікарських засобів, маркетинг косметики, позиціонує певну проміжну нішу своїх препаратів, тяжіє до вимоги признання специфічних цілющих властивостей, але не обтяжує жодними протипоказами і таким чином вільно застосовуваних споживачами.

На сьогодні правового підґрунтя для даної категорії продуктів немає не тільки в Україні, але й у світі; ці терміни трансформувались в потужну маркетингову зброю, основною ставкою якої є успішне ринкове просування продукту. Фармацевтичний фахівець повинен чітко усвідомлювати: при всіх заявлених виробниками косметики омолоджуючих та інших ефектах та найновіших запатентованих розробках від косметичних продуктів не вимагається проходження досліджень якості та ефективності в такому об'ємі, як для лікарських засобів.

Для дослідження особливостей позиціонування косметичних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку було проаналізовано пропозиції оптових посередників за даними цінників "Еженедельника" АПТЕКА" у II-III кварталах 2009 року. Оптовий сегмент фармацевтичного ринку пропонував в середньому понад 2 100 асортиментних позицій косметичних засобів 270 виробників у вигляді 64 форм випуску. За кількістю пропозицій майже порівно були представлені вітчизняні та зарубіжні виробники (48 та 52 % відповідно), з них лише 54 виробники (20 % від загальної кількості) мали у своєму портфелі пропозицій більше 10 найменувань. Характерною особливістю ринку досліджуваних засобів є те, що серед виробників даної групи товарів є представлені виробники лікарських засобів, які мають косметичний сегмент виробництва (12 %), та виробники власне косметики (88 %). Виробники першої групи пропонують 10 % всього асортименту, тоді як виробники тільки косметичних засобів, що складають 88 % від усіх виробників в даному сегменті ринку, пропонують 90 % усієї товарної номенклатури. У виділених таким чином двох характерних групах виробників косметики ми провели їх ранжування за кількістю пропонованих товарних позицій. Серед виробників лікарських засобів, що мають косметичний сегмент виробництва, представлені лише зарубіжні виробники. Найбільшу кількість асортиментних позицій пропонують: "Naturwaren" (косметична серія "D'oliva", 41 позиція), "KRKA" (серія "Vitaskin", 38 позицій), "Lek Kozmetika" (серія "Green Line", 21 позиція). Се-

ред виробників суто косметики представлені в основному вітчизняні виробники, також вони відрізняються значно більшою кількістю пропозицій: "Біокон" (120 асортиментних позицій), "Ельфа" (115 позицій), "Аромат" (91 позиція). За формами випуску косметичних засобів найбільше пропонувалось кремів (377 позицій), зубних паст (109), масок (105), крем-бальзамів (88) та шампунів (74). Також було встановлено, що певні відомі бренди так званої "аптечної косметики" (такі, як "Vichy Laboratoires", "Avene" та ін.) не пропонують суб'єкти оптового фармацевтичного ринку і відсутні у пропозиціях оптових фармацевтичних посередників.

**Результати й обговорення.** Аналіз роздрібно-го сегменту фармацевтичного ринку косметичних засобів проводився у 8-ми мережевих аптеках м. Львова. Загальна кількість виробників косметики, представлених у досліджуваних аптеках, складала 24, тоді як в кожній окремій аптеці була в наявності продукція лише від 5 до 17 косметичних фірм-виробників. Розподіл виробників косметики в аналізованих аптеках також був нерівномірним. Так, в усіх аптеках була наявна продукція лише трьох виробників: "Jonson@Jonson", "KRKA" та "Ельфа". Досить представленими виявились також такі виробники: Bubchen і "Біокон" (присутні у 6-ти аптеках з 8-ми) та "Vichy Laboratoires" і "D'Oliva" (присутні у половині аналізованих аптек). Продукція інших виробників косметичних засобів представлена лише у 2-3 аптеках, причому вона включає як недорогої косметики "Калина", "Clean@Cleare" та ін., так і високовартісні бренди французької "аптечної" косметики ("Galenic", "NUXE" та ін.). Загальна кількість наявних асортиментних позицій косметичних засобів у різних аптеках значно відрізнялась: від 24 до 376, причому максимальне значення демонстрували в окремих аптеках "Vichy Laboratoires" (111 асортиментних позицій) та "Avene" (75 асортиментних позицій). Таким чином, проаналізовані аптеки не поспішають заповнювати свій асортимент косметики всією повнотою засобів, що представлені на оптовому сегменті фармацевтичного ринку. Більше того, ряд аптек надає перевагу косметичній продукції класу "люкс", яка не пропонується оптовими посередниками, але активно просувається виробниками, в тому числі і за рахунок потужної реклами, як так звана "аптечна косметика", або косметика, що продається тільки в аптеках.

Вивчення фармацевтичного сегменту ринку косметичних засобів України дозволило виділити такі особливості:

- 1-ша особливість: на ринку представлені як виробники лікарських засобів, які мають у своє-

му портфелі косметичний сегмент (“KRKA”, “Naturwaren”, “Lek”), так і виробники суто косметики (“Vichy Laboratoires”, “Nivea”);

• 2-га особливість: позиціонування продукту за місцем продажу: тільки в аптеках, та спеціалізованих магазинах, всюди: косметика класу “мас-маркет” та мережевий маркетинг;

• 3-тя особливість: виробники створюють лінійки засобів для всіх можливих косметичних проблем, максимально охоплюють всі можливі

ринкові ніші та створюють нові. Також проводиться виділення окремої ринкової ніші та заповнення тільки її, наприклад, засоби тільки для сухої шкіри (“Decubal”, Норвегія), косметика для немовлят, вагітних і породіль (“Frezyderm”, Греція), професійна лікувальна косметика для доопераційного і постопераційного періоду в косметичній хірургії (“Grand-Mer”, Данія) (рис. 1).

Перевагою відомих косметичних фірм, так званих “інститутів краси”, є застосування інно-



**Рис. 1.** Особливості позиціонування косметичних засобів на фармацевтичному ринку.

ваційних технологій та наявність запатентованих активних компонентів.

Таким чином, можна виділити основні відмінності в позиціонуванні косметики класу “люкс” та “мас-маркет”, а саме: специфіка виробника, специфіка місця продажу, наявність ліній для конкретних косметичних проблем та кількість запатентованих виробником активних компонентів.

**Висновки.** 1. Лікувальна косметика є актуальною проблемою фармацевтичної галузі, оскільки в Україні сьогодні відсутня нормативна база, яка

регламентує показники якості і безпеки лікарських косметичних засобів та методи їх досліджень. Необхідна розробка законодавчих документів, які регламентують якість лікувальної косметики, представлених на рівні фармакопейної статті.

2. Фармацевтичний фахівець повинен усвідомлювати недопустимість наділення косметичних засобів лікувальними властивостями, які належним чином не перевірені та не підтверджені. Необхідно посилити контроль за дотриманням вимог до маркування та реклами косметичних засобів.

## Література

1. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості № 27 // <http://www.mozdocs.kiev.ua/view.php?id=4261>.
2. До питання нормативно-правового забезпечення діяльності, пов'язаної з промисловим виробництвом і екстемпоральним виготовленням лікарських косметичних засобів / Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь, С.В. Білоус та ін. // Фармац. журн. – 2008. – № 3. – С. 47-51.
3. Закон України “Про лікарські засоби” // <http://zakon.rada.gov.ua>.
4. Закон України “Про рекламу” // <http://zakon.rada.gov.ua>.
5. Зорина О. Консультация по лечебной косметике: рекомендации и акценты // Провизор. – 2008. – № 19. – С. 7-10.
6. Жахалова С.В. Маленький и удаленный: обзор рынка лечебной косметики // Провизор. – 2008. – № 7. – С. 12-14.
7. Жиряева Е.В. Особенности кодирования косметических товаров (в сравнении с пищевыми добавками, напитками и лекарственными средствами) // <http://www.spbrca.ru/documents/biblio-list-tam-zap.tem.htm>
8. Момот Т. Продажа косметики в аптеке – новые стандарты обслуживания клиента // Провизор. – 2008. – № 23-24. – С. 68-72.
9. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 “Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення” // <http://www.mozdocs.kiev.ua>
10. Наказ МОЗ України від 26.11.2004 р. № 577 “Про затвердження переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи” // <http://www.mozdocs.kiev.ua>
11. Наказ МОЗ України від 01.11.2001 р. № 443 “Про реєстрацію деяких видів лікарських засобів” // <http://www.mozdocs.kiev.ua>
12. Пучкова Т.В. Косметика или лекарство? // <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=6293>
13. Пучкова Т.В. Лечебная косметика – это миф, в природе такой не существует // <http://www.nedug.ru/library/doc.aspx?item=90173>
14. Сазонова А. Заглядывая в будущее, или косметология третьего тысячелетия // Провизор. – 2007. – № 22. – С. 59-61.
15. Сазонова А. Красота из клетки // Провизор. – 2007. – № 21. – С. 58-59.
16. Сазонова А. Красота на кончике иглы // Провизор. – 2007. – № 24. – С. 55-56.
17. Сазонова А. Красота по рецепту // Провизор. – 2007. – № 23. – С. 57-58.
- Сазонова А. Проверка на безопасность // Провизор. – 2008. – № 1. – С. 59-60.

## ОСОБЕННОСТИ ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

И.Я. Городецкая, А.В. Черняхович

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** обобщена нормативно-законодательная база, регулирующая обращение косметических средств. Исследовано фармацевтический сегмент отечественного рынка косметических средств.

**Ключевые слова:** лекарственные косметические средства, косметические средства, позиционирование.

## PECULIARITIES OF COSMETIC PRODUCTS POSITIONING ON THE PHARMACEUTICAL MARKET

I.Ya. Horodetska, A.V. Chernyakhovych

*Lviv National Medical University by Danylo Halitsky*

**Summary:** normative documents about cosmetic products are generalized. Pharmaceutical segment of country cosmetics market were under our research.

**Key words:** medical cosmetics, cosmetics, positioning.

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

УДК 615.15:331.108

## **ОРГАНІЗАЦІЙНІ ЗАСАДИ ВНУТРІШНЬОГО НАВЧАННЯ ПЕРСОНАЛУ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ У СИСТЕМІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

© А.С. Немченко, Л.Ю. Дьякова, О.А. Носенко

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** обґрунтовано необхідність систематизації внутрішнього навчання персоналу аптечних закладів та спрямування його на перспективне бачення й розв'язання проблем у галузі забезпечення якості ЛЗ та фармацевтичної допомоги. Запропоновано принципи внутрішнього навчання, їх зміст і показники оцінки відповідності. Уточнені недоліки практичної реалізації в аптечних закладах первинного, спеціального, періодичного й термінового навчання. Зауважено на неможливості відпрацювання при наявному в аптечних закладах підході до організації внутрішнього навчання відповідних рольових характеристик персоналу в керованій і керуючій підсистемах СЗЯ.

**Ключові слова:** керівник, персонал, аптека, дистриб'ютор, внутрішнє навчання, принципи навчання, система забезпечення якості.

**Вступ.** Реалізація основоположних вимог GDP і принципів GPP передбачає безперервність і гнучкість навчання персоналу. Зазначена проблематика ще більше актуалізується стійкою тенденцією світової практики управління до розширення використання ідей і елементів підходу, в основу якого покладено індивідуальний підбір роботи чи функції для конкретного працівника. Застосування такого підходу передбачає поглиблене вивчення і подальший розвиток можливостей і прагнень кожного працюючого для максимального залучення його у процес покращення діяльності організації. Тому надзвичайно важливою є організація процесу внутрішнього професійного навчання.

Науковці різних країн світу підкреслюють, що в умовах переходу до постіндустріального розвитку суспільства єдиною константою є зміни і тому удосконалення знань повинно здійснюватись випереджальними темпами стосовно реальної дійсності [3, 8, 9, 10, 11].

Вітчизняні науковці наголошують на актуальності підвищення професіоналізму й компетентності персоналу аптечних закладів. На сторінках фахових та інших професійних видань значна увага приділяється проблемам освіти та підвищенню кваліфікації фахівців фармації. Серед загальних умов розвитку навчання фармацевтичних працівників можна виділити: безперервність, гуманізацію, індивідуалізацію, адаптацію до належного рівня якості лікарських засобів (ЛЗ) та фармацевтичної допомоги, збільшення інвестування в навчання персоналу [5, 6, 7].

Тому метою даної роботи є визначення ступеня залученості й спрямованості аптечних закладів на вирішення завдань професійного розвитку пра-

цівників та зіставлення отриманих результатів з вимогами й принципами внутрішнього навчання в системах забезпечення якості (СЗЯ).

**Методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети були використані методи інтерв'ювання, методи аналогій, порівняння, системний підхід. За період дослідження в інтерв'юванні взяли участь 87 керівників оптових фармацевтичних фірм, 107 завідуючих державними й комунальними аптеками та 413 представників керівного складу аптек приватної і колективної форм власності.

**Результати й обговорення.** В аптечних закладах при організації внутрішнього навчання щодо забезпечення якості необхідно дотримуватись принципів всеосяжності, обов'язковості, безперервності, комплексності, диференційованості, індивідуалізації, гнучкості й дієвості. Внутрішнє навчання персоналу повинно бути цілісним комплексом теоретичних концепцій, методів, управлінських заходів, способів подачі матеріалу, які забезпечують прийняття й підтримання принципів якості та враховують специфіку організації та її персоналу.

Однією з найскладніших проблем організації й впровадження внутрішнього навчання є оцінка його ефективності з використанням кількісних, якісних показників та показників широти охоплення персоналу.

На наш погляд, така оцінка повинна відображати ступінь забезпечення: професіоналізму й компетентності персоналу; підвищення продуктивності праці та якості фармацевтичної допомоги; реалізації принципів навчання персоналу в умовах впровадження й функціонування СЗЯ (табл. 1).

Для забезпечення належного виконання відповідних рольових характеристик та функцій у ке-

**Таблиця 1.** Показники оцінки реалізації принципів внутрішнього навчання в СЗЯ

№ з/п	Принципи навчання	Зміст принципів навчання	Показники оцінки відповідності
1	Всеосяжність	підготовка щодо забезпечення й підтримання якості охоплює всі рівні персоналу – від вищого керівництва до допоміжного персоналу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• широта охоплення персоналу навчанням щодо якості в цілому;</li> <li>• широта охоплення персоналу навчанням щодо якості за окремими категоріями, згідно з покладеними обов'язками</li> </ul>
2	Обов'язковість	підвищення кваліфікації й внутрішнє навчання щодо якості вважається професійним обов'язком кожного працівника організації	<ul style="list-style-type: none"> <li>• документування вимог до навчання в посадових інструкціях, кваліфікаційних вимогах, положеннях про підрозділи;</li> <li>• врахування результатів навчання щодо якості при просуванні й стимулюванні</li> </ul>
3	Безперервність	підвищення кваліфікації й навчання щодо якості розглядається як запланований і безперервний процес	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наявність плану внутрішнього навчання та його практична реалізація;</li> <li>• періодизація навчання щодо якості;</li> <li>• послідовність програм</li> </ul>
4	Комплексність	програма навчання передбачає різноплановість і збалансованість	<ul style="list-style-type: none"> <li>• структура й склад програм внутрішнього навчання: різноплановість, збалансованість, всебічність вивчення проблем щодо забезпечення якості</li> </ul>
5	Диференційованість	програми навчання диференціюються за складністю від опанування основ щодо забезпечення якості до відпрацювання професіоналізму	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кількість програм внутрішнього навчання щодо якості;</li> <li>• різноманітність програм за рівнем складності й охопленням актуальних, перспективних і поточних питань</li> </ul>
6	Індивідуалізація	кожний структурний підрозділ, група фахівців або, за необхідності, окремі працівники навчаються за індивідуальними програмами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наявність окремих програм для адміністративно-управлінського, виробничого, допоміжного персоналу, працівників різних підрозділів та окремих фахівців, які виконують різні функції в СЗЯ</li> </ul>
7	Гнучкість	внутрішнє навчання узгоджується з виникаючими поточними проблемами та адекватне змінам у СЗЯ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• оновлюваність програм навчання;</li> <li>• врахування зворотного зв'язку з зацікавленими групами (персонал, споживачі, керівники) при оновленні</li> </ul>
8	Дієвість	програми навчання спрямовані й сприяють постійному удосконаленню щодо забезпечення якості та діяльності організації в цілому	<ul style="list-style-type: none"> <li>• компетентність і професіоналізм;</li> <li>• рівень забезпечення якості ЛЗ;</li> <li>• якість фармацевтичної допомоги;</li> <li>• задоволеність споживачів, персоналу, керівництва</li> </ul>

рований і керуючій підсистемах СЗЯ, весь персонал аптечного закладу необхідно охопити й залучити до процесу навчання й розвитку. При цьому кожний працівник, незалежно від рівня ієрархії, повинен розуміти сутність принципів управління якістю та покладених на нього обов'язків щодо забезпечення якості, уявляти свою роль в СЗЯ й задоволенні вимог споживачів/пацієнтів, усвідомлювати наслідки неналежної праці, володіти навичками покращення роботи в команді.

Найголовніше в підготовці керівного персоналу аптечного закладу, орієнтованого на забезпечення якості й інтереси споживачів/пацієнтів, щоб управлінці, крім розуміння сутності й основних принципів СЗЯ, мали перспективне бачення національних і міжнародних проблем у галузі забезпечення якості, відпрацювали вміння приймати ефективні рішення щодо розробки, впровадження й функціонування СЗЯ,

були здатні сформулювати політику щодо якості, опанували засоби й методи створення належних умов для її реалізації.

Довільні відповіді респондентів зведені й згруповані з максимальним наближенням до запропонованої нами класифікації видів внутрішнього навчання, зокрема за критерієм узгодженості з СЗЯ [2]. Результати наведені в таблиці 2.

Найбільш поширеними видами внутрішнього навчання в аптечних закладах є первинне, при працевлаштуванні нових співробітників, та спеціальне, під час впровадження нововведень у роботу працівників. Проте слід зазначити, що, незважаючи на безумовну виробничу необхідність такого виду навчання і його нагальну потребу при функціонуванні СЗЯ, у жодній з досліджених вибірок питома частка позитивних відповідей не наблизилася до максимального стовідсоткового значення. Порівняно частіше первинне та спеціальне

**Таблиця 2.** Організація внутрішнього навчання в аптечних закладах (зіставлення частот нормоване за t-критерієм Стьюдента)

№ за/п	Види внутрішнього навчання	Розподіл відповідей керівників									
		державних і комунальних аптек (I)		приватних і колективних аптек (II)		t для I/II	аптек разом (III)		дис-триб'юторів ЛЗ (IV)		t для III/IV
		%	± Δ	%	± Δ		%	± Δ	%	± Δ	
1	Організують первинне навчання при працевлаштуванні та спеціальне – при нововведеннях	62,2	9,4	78,7	4,0	– 3,16**	75,4	3,8	87,4	7,1	–3,00**
2	Час від часу проводять семінарські заняття	49,5	9,7	42,6	4,9	1,28	44,0	4,4	32,2	9,9	2,15*
3	Проводять періодичне навчання, дотримуючись попередньо складеного плану	22,4	8,1	28,6	4,4	–1,35	27,3	3,9	18,4	8,3	1,93
4	Не змогли визначитися з відповіддю	5,6	4,4	7,7	2,6	–0,81	7,3	2,3	4,6	4,5	1,08

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

навчання персоналу проводять дистриб'ютори ЛЗ. Серед керівників аптек до таких організаційних заходів вдаються 75,4 % респондентів, з істотною різницею між показниками для державних і комунальних аптек та аптек приватного сектора.

Для підтримання належного рівня кваліфікації й компетентності персоналу близько половини опитаних керівників аптек час від часу проводять семінарські заняття. Аналогічні заходи застосовують третина управлінців оптових фармацевтичних фірм.

Привертає увагу розподіл відповідей керівників щодо проведення в аптечних закладах періодичного навчання за попередньо складеним планом, яке відображає узгодженість внутрішнього навчання з СЗЯ та його безперервність. Свідомо й виважено підходять до організації періодичного внутрішнього навчання лише 27,3% керівників аптек та 18,4% керівників дистриб'юторів ЛЗ. Крім того, в досліджених вибірках відповідно 7,3% та 4,6% опитаних управлінців

взагалі не змогли визначитися з відповіддю на відкрите запитання щодо внутрішнього навчання в очолюваних ними організаціях.

Особливу увагу навчанню персоналу слід приділяти при виникненні критичних невідповідностей щодо забезпечення якості ЛЗ, а також для постійного покращення якості фармацевтичної допомоги при роздрібній реалізації ЛЗ чи якості обслуговування під час здійснення оптової реалізації ліків. При цьому російські вчені наголошують на необхідності термінового (екстреного) навчання, а закордонні фахівці користуються більш широко інтонованим поняттям – ситуаційне навчання [1, 4, 9]. Результати інтерв'ювання керівників щодо вживаних у таких ситуаціях заходів наведено в таблиці 3.

При виникненні організаційних збоїв з вини працівника більшість опитаних управлінців використовують адміністративні або дисциплінарні заходи. В аптеках державної і комунальної форм власності керівники найчастіше об-

**Таблиця 3.** Організаційні заходи, які застосовують в аптечних закладах при виникненні невідповідностей або збоїв з вини працівника (зіставлення частот нормоване за t-критерієм Стьюдента)

№ за/п	Організаційні заходи	Розподіл відповідей керівників									
		державних і комунальних аптек (I)		приватних і колективних аптек (II)		t для I/II	аптек разом (III)		дис-триб'юторів ЛЗ (IV)		t для III/IV
		%	± Δ	%	± Δ		%	± Δ	%	± Δ	
1	Проводять особисто з працівником бесіду виховного характеру	62,6	9,4	58,6	4,8	0,75	59,4	4,3	44,8	10,7	2,56*
2	Застосовують заходи матеріального покарання (позбавлення премій, надбавок тощо)	18,7	7,5	50,1	4,9	– 6,98***	43,7	4,4	70,1	9,8	– 4,89***
3	Оголошують усну або письмову догану	20,6	7,8	31,5	4,6	–2,42*	29,2	4,0	27,6	9,6	0,31
4	Проводять інструктажі, тренінги або інші форми навчання з працівником чи задіяною групою	7,5	5,1	8,5	2,7	–0,34	8,3	2,4	11,5	6,8	–0,88

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

межуються особистою виховною бесідою з працівником. Керівники приватних аптек та дистриб'юторів ЛЗ достовірно частіше суміщають проведення бесід виховного характеру із застосуванням засобів фінансового стягнення у вигляді позбавлення премій, надбавок тощо.

Лише 7-8 % управлінців в аналогічних ситуаціях проводять інструктажі, тренінги або інші види навчання, підвищуючи рівень кваліфікації працівника і розуміючи, що від кадрового потенціалу кожного з них залежить ефективність діяльності організації в цілому. Зазначене можна розглядати як цілеспрямоване термінове навчання.

Слід звернути увагу, що згідно з вимогами стандартів належних практик проведення такого виду внутрішнього навчання є обов'язковим при виникненні збоїв у роботі. При цьому передбачається не лише індивідуальний підхід, а й охоплення терміновим навчанням групи фахівців, які виконують аналогічну роботу або

задіяні в розгортанні міжфункціональних процесів, що, в свою чергу, розглядається як дієвий засіб для попередження критичних невідповідностей і постійного покращення діяльності.

**Висновки.** Зіставлення отриманих результатів з переліком і змістом принципів внутрішнього навчання в СЗЯ дозволяє стверджувати, що існуючий підхід керівників до організації внутрішнього навчання унеможливорює реалізацію таких принципів його проведення, як всеосяжність, обов'язковість, безперервність, комплексність, дієвість та обмежує диференційованість, індивідуалізацію й гнучкість навчання. За таких умов унеможливується перехід від одноконтурного навчання до двоконтурного та дейтеронавчання з відпрацюванням і постійним удосконаленням відповідних рольових характеристик (функцій) персоналу в керованій і керуючій підсистемах СЗЯ, що потребує відповідних заходів на рівні державного управління галуззю.

#### **Література**

1. Джой – Меттьюс Д., Меггисон Д., Сюрте М. Развитие человеческих ресурсов: пер. с англ. – М.: Эксмо, 2006. – 432 с.
2. Дьякова Л.Ю., Немченко А.С., Носенко О.А. Управление внутренним обучением та розвитком персоналу аптечних закладів в умовах впровадження належних практик (GDP і GPP) // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 125-132.
3. Колпаков В. Управление развитием персонала: теория и практика // Персонал. – 2004. – № 11. – С. 64-69.
4. Нифантьев О.Е. Надлежащая производственная практика (GMP) в вопросах и ответах. Вып. 2, Обучение персонала. – М.: РТК – Регион, 2002. – 160 с.
5. Пономаренко М.С., Бабський А.А., Краснянська Т.М. Законодавчі та нормативно-правові засади розробки кваліфікаційних характеристик на прикладі посади медичного працівника фармацевтичного підприємства // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 17-22.
6. Слабий М.В. Аналіз динаміки підготовки провізорів

- у вищих навчальних закладах МОЗ України за 2001-2006 роки // Фармац. журн. – 2006. – № 6. – С. 22-26.
7. Толочко В.М., Галій Л.В. Управление персоналом фармацевтичних організацій на основі створення моделі компетенцій // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 12-16.
8. Anderson J.R., Reder L.M., Simon H.A. Situated learning and education // Educational Researcher. – 1996. – №25 (4). – P. 5-11.
9. Joy-Matthews J. The situatedness of learning: a phenomenographical study of the personal and professional learning of post and undergraduate students, Doctor of Education thesis. – Sheffield: Sheffield University, 2003. – P. 5.
10. Leavy B. The concept of learning in the strategy field: review and outlook // Management Learning. – 1998. – № 29 (4). – P. 447-466.
11. Senge P. The Fifth Discipline: The art and practice of the learning organization. – London: Century, 1990. – P. 10.

## **ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ ВНУТРЕННЕГО ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**А.С. Немченко, Л.Ю. Дьякова, А.А. Носенко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** обоснована необходимость систематизации внутреннего обучения персонала аптечных учреждений и направленности его на перспективное видение и решение проблем в области обеспечения качества ЛС и фармацевтической помощи. Предложены принципы внутреннего обучения, их содержание и показатели оценки соответствия. Уточнены недостатки практической реализации в аптечных учреждениях первичного, специального,

периодического и экстренного обучения. Отмечено невозможность отработки, при имеющемся в аптечных учреждениях подходе к организации внутреннего обучения, соответствующих ролевых характеристик персонала в управляемой и управляющей подсистемах СОК.

**Ключевые слова:** руководитель, персонал, аптека, дистрибьютор, внутреннее обучение, принципы обучения, система обеспечения качества.

## ORGANIZATIONAL BASES OF INSIDE LEARNING OF PERSONNEL OF PHARMACY ESTABLISHMENTS IN THE SYSTEM PROVIDING OF QUALITY OF DRAGS

A.S. Nemchenko, L.Yu. Dyakova, A.A. Nosenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

**Summary:** the necessity of systematization of the inside learning of personnel of pharmacy establishments and it's direction of the perspective vision and decision of problems in industry of providing the quality of medicines and pharmaceutical help were basically observed. Principles of the inside learning, their maintenance and indexes of accordance of estimation are offered. The lacks of practical realization in the pharmacy establishments of the primary, special, periodic and urgent learning were specified. It is noticed the impossibility of working off at the approach present in the pharmacy establishments to organize the inside learning of the proper roll descriptions of personnel in the guided SPQ subsystems.

**Key words:** leader, personnel, pharmacy, distributor, inside learning, principles of studying, system providing of quality.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. М. М. Слободянюком

УДК 615.1:338.5

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ НАПРЯМКІВ РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМ ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В КРАЇНАХ СНД

© К.Л. Косяченко, А.С. Немченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** досліджено основні організаційно-економічні засади формування системи цін на лікарські засоби (ЛЗ) у країнах СНД, сформульовані найбільш впливові чинники. Проведено порівняльний аналіз методологічних принципів реімбурсації вартості ЛЗ відповідно вимогам ВООЗ та встановлено, що у більшості країн СНД системи реімбурсації вартості ліків не є сформованими. Проаналізовано підходи до державного регулювання системи цін на ЛЗ, за його результатами визначено найбільш ефективні методи державного регулювання ціноутворення на ЛЗ в умовах економічної кризи, до них належать: моніторинг системи цін та показників доступності на ЛЗ, а також державна реєстрація оптово-відпускних цін на ліки.

**Ключові слова:** лікарські засоби, система цін, доступність, реімбурсація вартості, моніторинг, державна реєстрація.

**Вступ.** Сучасна соціально-економічна ситуація в країні вимагає від державних органів влади впровадження дієвих регуляторних заходів, насамперед, в соціально значущих галузях економіки, до яких належить система охорони здоров'я та фармація. Тому система ціноутворення на лікарські засоби (ЛЗ), яка є на сьогодні практично єдиним механізмом забезпечення доступ-

ності фармацевтичної допомоги населенню в Україні, за останні два роки зазнала певних змін. Зокрема введено загальнодержавний механізм державного регулювання цін на ліки, змінено підходи до застосування граничних рівнів торговельних націнок, запропоновано кілька проєктів з проведення моніторингу системи цін на ліки та запровадження їх державної реєстрації.



Однак зазначені зміни мають перманентний характер і не призводять до суттєвих позитивних результатів у системі забезпечення населення доступною та якісною медичною й фармацевтичною допомогою.

Схожі проблеми є характерними для всіх країн пострадянського простору, але, якщо досвід європейсько-орієнтованих держав, на нашу думку, є добре вивченим як вітчизняними, так і зарубіжними вченими, проблемним питанням з реформування системи цін на ЛЗ та реімбурсації їх вартості у країнах СНД присвячено досить обмежене коло досліджень [1-3, 5-7, 12-14, 17, 19]. З огляду на вищевказане, метою нашої роботи стало дослідження основних напрямків реформування систем ціноутворення на ЛЗ у країнах СНД за сучасних умов економічної кризи. Основними завданнями дослідження нами було визначено:

- аналіз організаційно-економічних засад формування системи цін на ЛЗ та реімбурсації їх вартості у країнах СНД;
- дослідження основних методів регулювання фармацевтичного ціноутворення у зазначених країнах за сучасних умов економічної кризи;
- визначення ефективних напрямків реформування систем ціноутворення на ЛЗ країн Співдружності з позицій використання у вітчизняній системі охорони здоров'я й фармації.

**Методи дослідження.** У роботі використано метод системного аналізу, у т.ч. документальний; економіко-статистичний, зокрема, узагальнення та групування даних.

**Результати й обговорення.** Системи охорони здоров'я країн СНД, до яких належить і Україна, мають низку спільних організаційно-економічних підходів до формування систем цін на ЛЗ, отже, цей процес відбувся під впливом майже однакових чинників. Як «вихідні дані» під час становлення незалежних держав ці країни мали практично схожу політичну та соціально-економічну систему, а також систему управління медичною й фармацевтичною галуззю, її організаційну структуру. Незначний з історичної точки зору термін часу розвитку країн Співдружності зумовив наявність багатьох схожих рис і на сьогодні. Це підтвердили результати наукового узагальнення досвіду країн СНД з питань формування національних систем ціноутворення на ЛЗ та реімбурсації їх вартості, які дозволили нам сформулювати найбільш впливові чинники для 11 країн Співдружності (табл.1) [1, 3, 16].

Відповідно до результатів аналізу встановлено, що для всіх країн СНД є характерними невисокі показники економічного розвитку, які суттєво погіршилися під час світової фінансово-економічної кризи. Лише Узбекистан, Азербайджан та Таджикистан продемонстрували у 2009 р. зростання ВВП. Білорусь, Казахстан і Киргизія отри-

**Таблиця 1.** Аналіз чинників формування систем цін на ЛЗ у країнах СНД\*

Чинники формування	Країна										
	Азербайджан	Білорусь	Вірменія	Казахстан	Киргизія	Молдова	Росія	Таджикистан	Туркменістан	Узбекистан	Україна
Низький рівень економічного розвитку											
Відсутність системи ОМС або її низька ефективність											
Відсутність системи реімбурсації вартості ЛЗ або її низька ефективність											
Низькі показники фінансування системи охорони здоров'я											
Превалювання частки фінансування закупівель ЛЗ за рахунок населення у структурі їх загального фінансування											
Відносно невисокий платоспроможний попит населення											
Посилення державного регулювання й контролю за цінами на ЛЗ											

**Примітка.** \*  – так  – ні.

мали стабільність у розвитку, інші країни, такі, як Вірменія, Молдова, Росія й Україна, знизили показники економічного розвитку від 8 до 16 % %. При цьому Україна сьогодні посідає останнє місце за вказаним показником серед усіх країн СНД. Разом з тим у 2009 р. для країн Співдружності було характерним зростання споживчих цін на товари та послуги (у середньому на 11 % порівняно з 2008 р.) та вперше за роки незалежності індекси споживчих цін на ЛЗ випереджали загальні показники інфляції в країнах.

Показники фінансування системи охорони здоров'я (у середньому на рівні 4 % від ВВП)

серед країн аналізу не відповідають вимогам ВООЗ, за оцінками якої мінімальний рівень доступності медичної та фармацевтичної допомоги можливо забезпечити при фінансуванні її на рівні 6 % від ВВП.

У структурі фінансування фармацевтичної допомоги населенню у країнах СНД превалюють витрати населення. На відміну від країн Європи, в яких від 70 до 90 % вартості ліків підлягає реімбурсації страховими фондами обов'язкового медичного страхування (ОМС), у країнах СНД цей показник не перевищує 35 % (рис. 1) [1, 3, 4, 18].



**Рис. 1.** Аналіз структури фінансування фармацевтичної допомоги населенню в окремих країнах СНД у 2009 р.

На наступному етапі дослідження нами було проаналізовано методологічні принципи реімбурсації у країнах СНД та їх відповідність вимогам ВООЗ. Результати аналізу надали нам змогу дійти висновку, що незважаючи на наявність систем ОМС у більшості країн СНД, си-

стема реімбурсації вартості ліків, не є сформованою. Системи компенсації фармацевтичної допомоги в цих країнах, на відміну від загальноєвропейських, практично не пов'язані з системами ОМС і не відповідають вимогам ВООЗ (табл. 2), а саме:

**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз методологічних принципів реімбурсації в країнах СНД відповідно до вимог ВООЗ

Методологічні принципи реімбурсації	Рекомендації ВООЗ	Практика країн СНД
Джерела фінансування	Ресурси ФОМС	Бюджетні витрати
Умови надання компенсації	Для ОЛЗ	Для ЛЗ, що можуть закуповуватись за бюджетні кошти
Ціноутворення на ЛЗ	Державне регулювання для ОЛЗ, вартість яких компенсується	Державне регулювання не пов'язано, або частково пов'язано з найменуваннями ЛЗ, вартість яких компенсується
Принципи включення до позитивних переліків	Фармакоекономічна оцінка	Фармакоекономічна оцінка задекларована у окремих країнах, але не проводиться у повному обсязі

- функціонування систем компенсації регулюється окремими нормативно-правовими актами;

- фінансування закупівель ліків здійснюється за рахунок державних та місцевих бюджетів;

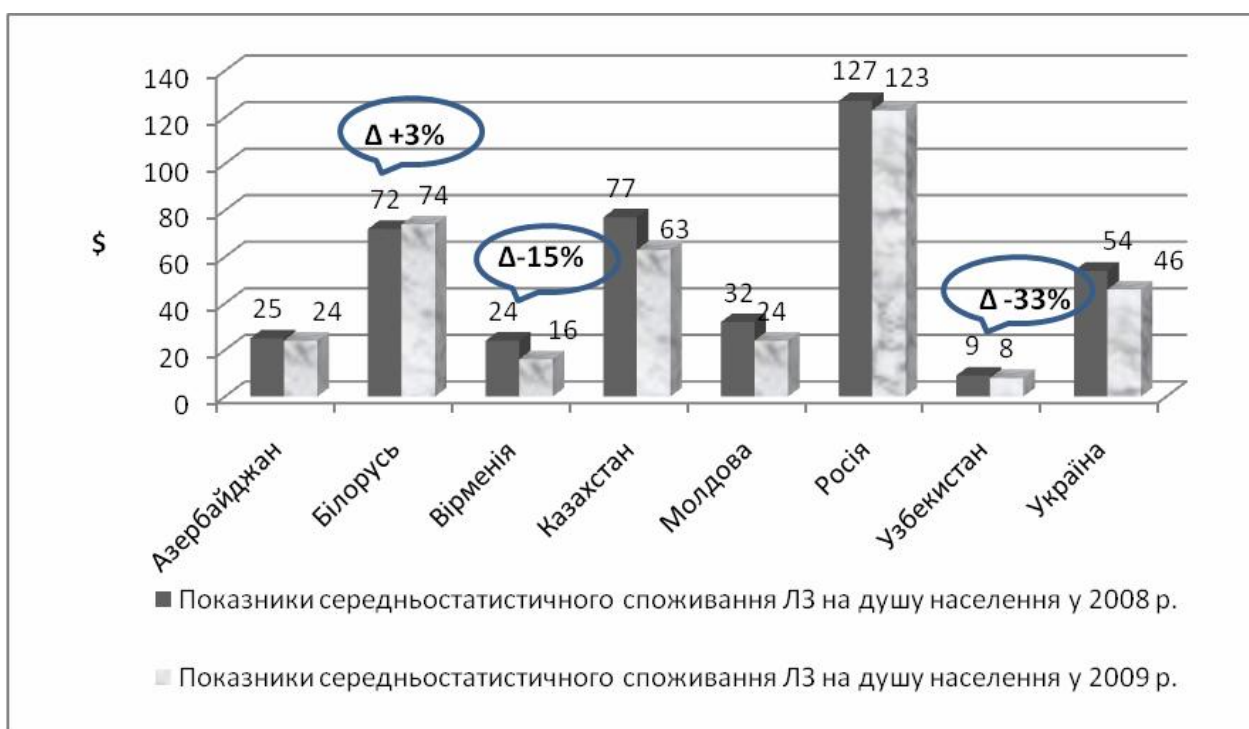
- системи ціноутворення на ЛЗ не пов'язані з системами компенсації їх вартості;

державне регулювання цін на ЛЗ та компенсація їх вартості здійснюється за різними соціально-економічними регулюючими переліками ЛЗ [1, 7, 9 15].

Узагальнення результатів дослідження показало, що для систем фармацевтичного забезпечення населення країн СНД в умовах економічної кризи є характерним значне підвищення вартості ліків (від 12 до 30 відсотків на рік), при цьому

показники споживання ЛЗ нижчі у десятки разів за відповідні у країнах Європи і мають тенденцію до подальшого зниження (рис. 2) [3, 4, 18].

За таких умов основним механізмом забезпечення доступності фармацевтичної допомоги населенню в країнах СНД є на сьогодні ціноутворення на ЛЗ. Тому наступним етапом дослідження був аналіз основних підходів до державного регулювання цін на ЛЗ у країнах СНД. За результатами аналізу встановлено, що в усіх країнах Співдружності застосовуються прямі і непрямі методи державного регулювання цін у фармації, які наразі характеризуються впровадженням заходів з посилення державного регулювання та контролю за цінами на ЛЗ (табл. 3) [1, 4, 16].



**Рис. 2.** Аналіз показників середньостатистичного споживання ЛЗ у країнах СНД за 2008-2009 рр.

**Таблиця 3.** Аналіз основних підходів до державного регулювання цін на ЛЗ у країнах СНД

Країни	Підходи до державного регулювання системи цін на ЛЗ		
	Механізм державного регулювання	Методи державного регулювання	ЛЗ, ціни на які підлягають регулюванню
1	2	3	4
Білорусь	Загальнодержавний	✓ Диференційована шкала торговельних надбавок (оптових та роздрібних) ✓ Моніторинг системи цін	Ціновий перелік Окремі ОЛЗ
Вірменія	Загальнодержавний	✓ Фіксовані ціни	Перелік ЖВНЛЗ
Казахстан	Загальнодержавний	✓ Граничний рівень закупівельних цін ✓ Граничний рівень роздрібних торговельних націнок	Перелік ГОБМД

1	2	3	4
Росія	Загальнодержавний Регіональний	✓ Державна реєстрація граничних відпускних цін ✓ Моніторинг системи цін ✓ Граничний рівень торговельних націнок	Перелік ЖВНЛЗ Окремі ЖВНЛЗ Перелік ЖВНЛЗ
Узбекистан	Загальнодержавний	✓ Референтне ціноутворення	Перелік ОЛЗ
Україна	Загальнодержавний	✓ Граничний рівень торговельних націнок (оптових та роздрібних) ✓ Моніторинг системи цін ✓ Фіксовані ціни	Перелік ОЛЗ Бюджетний перелік Перелік ЛЗ для лікування пандемічного грипу

Як основний прями метод більшість країн застосовують встановлення граничного рівня торговельних надбавок (Росія, Казахстан, Україна). Білорусь з 2005 р. застосовує диференційовану шкалу торговельних надбавок (націнок). Зокрема, якщо оптово-відпускна ціна на ЛЗ не перевищує 5 \$ за упаковку, допускається оптова надбавка до 11 %, торговельна – до 30 %. Якщо ціна ЛЗ становить від 5 до 10 \$, розмір оптової та торговельної надбавки не повинен перевищувати 10 і 25 % відповідно. На ціни від 15 до 30 \$ можлива оптова надбавка до 8 %, торговельна – до 17 %. У випадку, якщо оптово-відпускна ціна на препарат складає 50-100 \$, то оптова надбавка обмежується 4 %, торговельна – 6 % [15].

Застосування цього методу державного регулювання цін на ЛЗ стимулює, на думку фахівців, насамперед, реалізацію недорогих ліків.

Наприкінці 2009 р. під час епідемії грипу А/Н1Н1 в Україні та Вірменії були застосовані фіксовані ціни на ліки. У Вірменії цей метод розповсюджується на 150 ЛЗ, в Україні на 54 ЛЗ за торговельними назвами.

В усіх країнах, що аналізувалися, застосовуються загальнодержавні соціально-економічні регулюючі переліки ЛЗ, перш за все Переліки основних ЛЗ (ОЛЗ) – в Узбекистані, Україні, Вірменії та Білорусії; Переліки життєво важливих (необхідних) ЛЗ (ЖВНЛЗ) – у Росії та Вірменії, окрім того, державне регулювання в окремих країнах здійснюється за найменуваннями ЛЗ «Цінового» та «Бюджетного» переліків [8-11].

Найбільш системно питання реформування системи цін на ЛЗ та подолання наслідків кризи вирішується, на наш погляд, у Росії та Білорусії, в яких із 2010 р. запроваджується державна реєстрація оптово-відпускних цін на ЛЗ, що забезпечує прозорість формування цін на ЛЗ та дозволяє ефективно планувати державні витрати на їх закупівлю. Крім того, як підготовчі заходи в цих країнах у 2009 р. застосовується внутрішній моніторинг системи цін на ЛЗ та показників їх доступності. За оцінками російських фахівців, проведе-

ний моніторинг цінової і асортиментної доступності дозволив привернути особливу увагу до ситуації, що склалася в сфері ціноутворення на лікарські засоби, в тому числі і вищого керівництва країни і суб'єктів РФ. Результатом роботи стала стабілізація, а в деяких випадках і зниження цін на ЛЗ. Роль оперативного моніторингу суттєво підвищиться за умов функціонування системи державної реєстрації цін на ЛЗ, оскільки його результати сприятимуть підвищенню ефективності державного контролю за цінами.

У подальшому робота з удосконалення підходів до державного регулювання цін на ЛЗ у Росії та Білорусії передбачає такі напрямки:

- розробку та функціонування електронного довідника лікарських засобів із зазначенням цін заводів-виробників ЛЗ, оптових і роздрібних цін, курсу долара, євро тощо для можливості оперативного моніторингу динаміки цін;
- економічне обґрунтування оптимального складу переліків ЛЗ, ціни на які підлягають моніторингу;
- запровадження зовнішнього моніторингу цін на ЛЗ в країнах СНД (Росія, Україна, Казахстан, Білорусь) і далекого зарубіжжя;
- визначення базового рівня цін на ЛЗ, який підлягає реімбурсації шляхом референтного ціноутворення [8, 9, 10, 15].

Таким чином, протягом останніх років першочерговим завданням держав у сфері охорони здоров'я й фармації було розробка та впровадження ефективних заходів з подолання кризових явищ у галузі з метою недопущення зростання соціальної напруги у суспільстві країн. З огляду на це, звернення у часі щодо впровадження дієвих методів державного регулювання та контролю за цінами у вітчизняній фармації, перш за все, моніторингу системи цін на ЛЗ і показників їх доступності, а також державної реєстрації оптово-відпускних цін на ліки значно знижує ефективність очікуваних соціально-економічних реформ.

**Висновки.** 1. За результатами організаційно-економічних засад формування системи цін

на ЛЗ у країнах СНД визначено низку найбільш впливових чинників: це, передусім, відносно невисокий рівень соціально-економічного розвитку країн, відсутність або недієздатність систем ОМС та реімбурсації вартості ліків, невисокий платоспроможний попит населення і разом з тим превалювання витрат населення у структурі загального фінансування ЛЗ.

2. Встановлено, що у більшості країн СНД системи реімбурсації вартості ліків не є сформованими, вони практично не пов'язані з системами ОМС, ціноутворення на ЛЗ та за своїми

методологічними принципами не відповідають вимогам ВООЗ.

Результати аналізу основних підходів до державного регулювання системи цін на ЛЗ у країнах СНД свідчать, що за сучасних умов економічної кризи практика застосування регульованих цін є більш жорсткою: окремими країнами впроваджено фіксовані та граничні ціни. Найбільш ефективними методами з огляду на показники споживання ЛЗ є моніторинг системи цін та показників доступності на ЛЗ, а також державна реєстрація оптово-відпускних цін на ліки.

### Література

1. Демидов Н. Украинский фармрынок в зазеркалье фармрынков стран СНГ, а также Грузии, в 2009-2010 гг. / Н. Демидов // Фармацевтический рынок Украины 2009-2010. Возвращение в будущее...: материалы аналит. конф. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/26920>.
2. Косяченко К. Л. Наукове узагальнення підходів до формування системи цін на лікарські засоби та реімбурсації їх вартості в країнах ЄС / К. Л., Косяченко, А.С. Немченко // Фармаком. – 2010. – № 1. – С. 15-19.
3. Крестинский Ю. Система лекарственного обеспечения как инструмент реализации долгосрочных государственных стратегий / Ю. Крестинский // Фармацевтический рынок Украины 2009-2010. Возвращение в будущее...: материалы аналит. конф. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/26920>.
4. Межгосударственный статистический комитет стран СНГ. Офіційний сайт – Режим доступа: <http://www.cisstat.com/>
5. Немченко А. С. Державне регулювання цін на лікарські засоби в Україні: проблеми та перспективи / А. С. Немченко, І. В. Кубарева, Л. В. Галій // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 8 – 11.
6. Немченко А. С. Дослідження основних напрямків реформування системи цін на лікарські засоби у країнах зарубіжжя / А. С. Немченко, І. В. Кубарева // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 1. – С.18-21.
7. Немченко А. С. Методологічне обґрунтування сучасних принципів реімбурсації та ціноутворення на лікарські засоби / А. С. Немченко, І. В. Кубарева, А. А. Котвіцька // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 3 – 9.
8. О государственной регистрации предельных отпускных цен производителей на ЖНВЛС: Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 899-Пр/10 от 11.02.2010 – Режим доступа: <http://www.remedium.ru/legislation/document/reg/detail.php?ID=33076>.
9. О формировании цен на лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинскую технику: Указ Президента Республики Беларусь № 366 от 11.08.2005 г. – Режим доступа: <http://www.minzdrav.by/med/ibp/index.php>.
10. Об утверждении перечня лекарственных средств, производимых организациями Республики Беларусь, цены на которые регулируются Министерством экономики: Постановление СМРБ от 16.04.2005 г. № 403 – Режим доступа: <http://www.minzdrav.by/med/ibp/index.php>.
11. Об утверждении Списка основных (жизненно важных) лекарственных средств: Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 22. 12. 2004 г. № 883. – Юридическая газета. – № 243-244. – 2005. – С. 977-978.
12. Півень О. П. Ціноутворення на готові лікарські засоби в країнах центральної та Східної Європи. / О. П. Півень, Л. Л. Нестеренко // Фармац. журн. – 2002. – № 3. – С. 19-27.
13. Регулирование предпринимательской деятельности в системах здравоохранения европейских стран; под ред. Р. Солтмана, Р. Буссе, Э. Моссиалоса. – Изд-во «Весь Мир», 2002. – 274 с.
14. Регулирование фармацевтического сектора в Европе: ради эффективности, качества и равенства; под ред. Д. Фигераса, М. МакКи, Э. Моссиалоса, Р. Солтмана. – Изд-во «Весь Мир», – 2004. – 380 с.
15. Угрожение строптивых цен // Журнал «Ремедиум». – № 8-9. – Режим доступа: [http://www.remediumjournal.ru/archiv/section.php?SECTION\\_ID=3756](http://www.remediumjournal.ru/archiv/section.php?SECTION_ID=3756).
16. Центр маркетинговых исследований «Фармексперт» – Режим доступа: <http://www.pharmexpert.ru/>
17. Ess S. European healthcare policies for controlling drug expenditure / S. Ess S. Schneeweiss, T. Szucs // Pharmacoeconomics. – 2003. – № 21 (2). – P. 89–103.
18. Organisation for Economic Cooperation and Development. Statistics Portal – Режим доступа: [http://www.oecd.org/home/0,2987,en\\_2649\\_201185\\_1\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/home/0,2987,en_2649_201185_1_1_1_1_1,00.html).
19. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. Country reports // Commissioned by European Commission, WHO Regional Office for Europe: Trine Lyager Thomson (editor-in-chief) – Режим доступа: <http://ppri.oebig.at/index.aspx?Navigation=r|2|1->

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РЕФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В СТРАНАХ СНГ

**К.Л. Косяченко, А.С. Немченко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** исследованы основные организационно-экономические принципы формирования системы цен на лекарственные средства (ЛС) в странах СНГ, сформулированы наиболее влиятельные факторы. Проведен сравнительный анализ методологических принципов реимбурсации стоимости ЛС и установлено, что в большинстве стран СНГ системы реимбурсации стоимости лекарств не являются сформированными. Проанализированы подходы к государственному регулированию системы цен на ЛС, определены наиболее эффективные методы государственного регулирования ценообразования на ЛС в условиях экономического кризиса, к ним относятся: мониторинг системы цен и показателей доступности на ЛС, а также государственная регистрация оптово-отпускных цен на лекарства.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, система цен, доступность, реимбурсация стоимости, мониторинг, государственная регистрация.

## STUDY GUIDELINES FOR REFORM SYSTEM PRICING MEDICINES IN THE CIS

**K.L. Kosyachenko, A.S. Nemchenko**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the basic organizational and economic principles of the formation of medicines prices in countries of the CIS, formulated the most influential factors. A comparative analysis of methodological principles reimbursement cost of medicines and found that in most countries of the CIS reimbursement cost system of medicines are not formed. Review the approach to government regulation of prices of medicines, determine the most effective methods of state regulation of pricing of the medicines, the economic crisis, these include: the monitoring price system and performance availability of the medicines, as well as the state registration of the wholesale selling prices of medicines.

**Key words:** medicines, a price system of medicines, availability, reimbursement cost, monitoring, state registration.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. А.Б. Зіменковським

УДК 615.03: 615.252.349

## **ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ**

**© Н.Б. Ярко, Б.П. Громовик, А.І. Бойко, О.Р. Левицька, Г.Ю. Корець, Н.В. Галайко, Н.Л. Ханик**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** впорядковано класифікацію засобів для парентерального введення інсуліну: інсулінових шприців (за будовою, об'ємом, за ціною поділки, типом кріплення голки до циліндра) і шприц-ручок (за ціною ділення кратністю дози, віком хворого, кратністю використання, одномоментно максимальною введеною дозою). Узагальнені і деталізовані принципи фармацевтичної опіки при парентеральному введенні інсуліну, вміст: вибір інсуліну, і способу для його введення, технологію введення, вибір місця введення, ін'єкції інсуліну, попередження негативних проявів інсулінотерапії і періодичний контроль навиків пацієнта.

**Ключові слова:** цукровий діабет, засоби для парентерального введення інсуліну, фармацевтична опіка.

**Вступ.** В останнє десятиліття значно розширився асортимент препаратів інсуліну та їх аналогів, якісно змінилися засоби їх введення [2, 4]. При цьому численні клінічні дослідження показали, що правильна технологія введення інсуліну впливає на максимально повну компенсацію діабету [5, 9]. Проте іншим дослідженням виявлено недостатню поінформованість вітчизняних хворих на цукровий діабет щодо правильного введення препаратів інсуліну [3], що вказує на актуальність дослідження з опрацювання принципів фармацевтичної опіки при використанні засобів для парентерального введення інсуліну (ЗПВІ).

**Методи дослідження.** При проведенні дослідження використані методи товарознавчого аналізу, семантичного аналізу, порівняння, синтезу, формалізації і моделювання. Об'єктами дослідження був ринок засобів для введення інсуліну та інструкцій щодо їх застосування.

**Результати й обговорення.** Першим етапом дослідження було проведення товарознавчого аналізу ЗПВІ, у результаті якого нами упорядкована їх класифікація. Як видно з даних рисунка 1, парентеральне введення інсуліну здійснюється з використанням шприців ін'єкційних інсулінових одноразового застосування (інсулінові шприци), шприц-ручок, інсулінових помп (дозаторів) та інсулінових ін'єкторів. Необхідно зауважити, що інсулінові ін'єктори не зареєстровані в Україні, а широкому використанню інсулінових помп перешкоджає висока вартість як їх самих, так і витратних матеріалів до них.

Інсулінові шприци нами виокремлені за будовою (дво- і трикомпонентні), об'ємом (0,3, 0,5 та

1 мл), ціною поділки або кроком\* шприца (0,5, 1 та 2 МО), типом кріплення голки до циліндра (незнімні та знімні голки).

У свою чергу, шприц-ручки розподілені за ціною поділки (0,5, 1 та 2 МО), кратністю дози (при кратності «1» можна встановити дозу інсуліну 1, 3, 5 МО тощо, а при кратності «2» - 2, 4, 6 МО тощо), віком хворого, для якого призначена шприц-ручка (діти або дорослі), кратністю використання (багаторазового використання та попередньо заправлені шприц-ручки одноразового використання), максимальною одномоментною дозою введення інсуліну (до 60, 70, 80 МО). Шприц-ручки підприємства-виробники виготовляють для застосування лише з картриджами інсуліну певного об'єму (1,5 мл або 3,0 мл) та конкретної торгової марки. Низка виробників виготовляють ручки різного кольору для різних типів інсуліну. Усі сучасні шприц-ручки мають візуальний та звуковий контроль набору дози та візуальний контроль введення.

Далі шляхом семантичного аналізу інструкцій щодо застосування ЗПВІ нами опрацьовано принципи фармацевтичної опіки при їх використанні, які систематизовані у вигляді схеми, представленої на рисунку 2. Як видно з її даних, препарати інсуліну, як рецептурні лікарські засоби, призначаються лікарем, проте важлива роль у виборі ЗПВІ в умовах лікувально-профілактичного закладу відводиться клінічному провізору, а в умовах аптеки – провізору.

Перший етап фармацевтичної опіки стосується **вибору інсуліну і засобу його введення** та правил їх зберігання. Добираючи ЗПВІ, слід враховувати його крок (дорослі – бажано не більше

\*крок – найменша доза інсуліну, яку можна ввести обраним засобом.

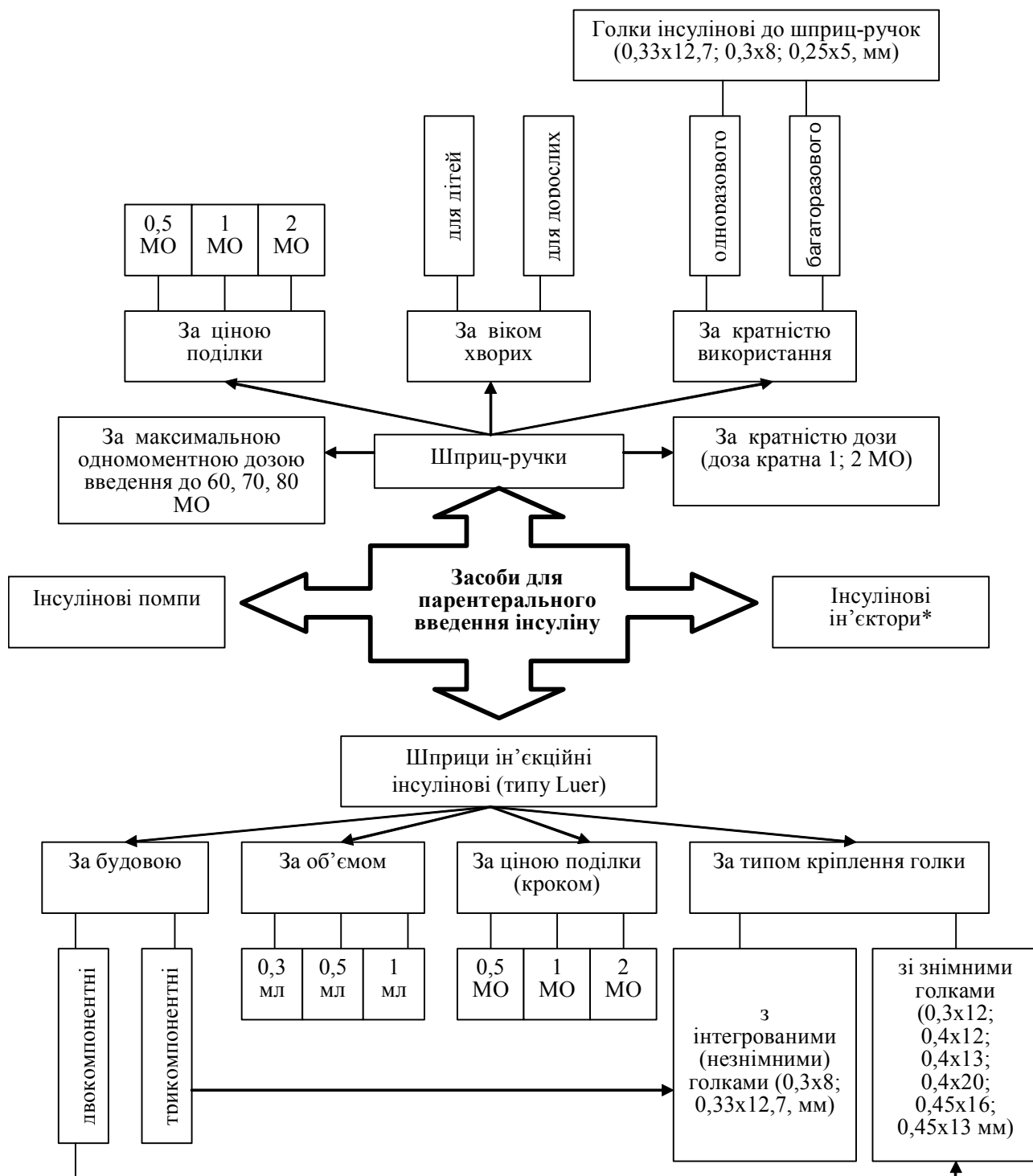


Рис 1. Класифікація засобів для парентерального введення інсуліну: \* інсулінові ін'єктори не зареєстровані в Україні.

1 МО, діти – 0,5 МО) та підібрати відповідний розмір голки. При виборі інсулінового шприца перевагу надають шприцам типу Луер з інтегрованими незнімними голками, позаяк вони не мають “мертвого простору”. Для введення інсуліну дорослим з нормальною масою тіла і дітям

використовують голки розміру 0,3x8 мм, дорослим з надлишковою масою тіла – 0,33x12,7 мм.

Вибір шприц-ручки ґрунтується на її виключно індивідуальному застосуванні. Оскільки при експлуатації вона може бути втрачена чи пошкоджена, завжди треба мати запасний ЗПВІ.



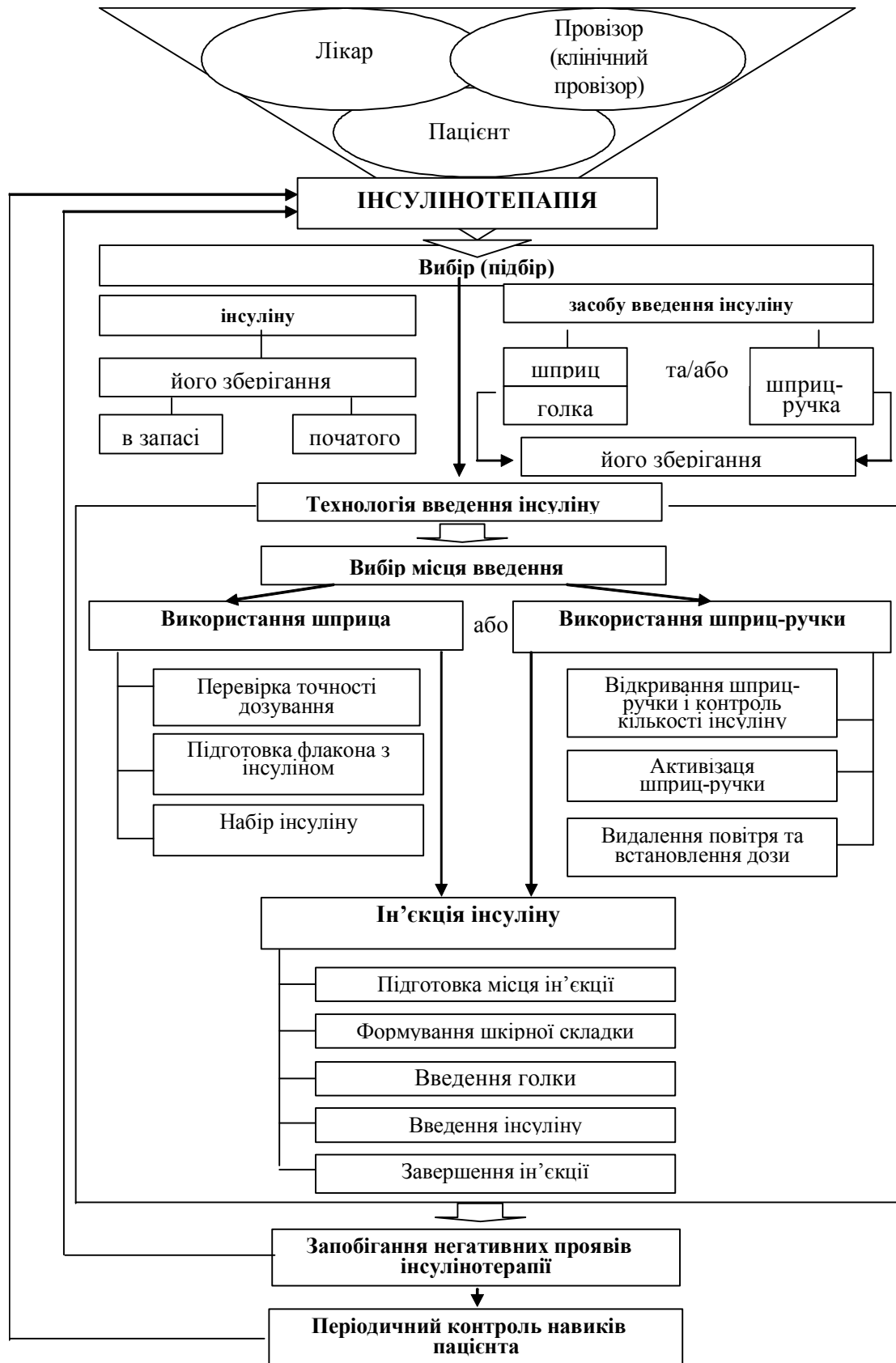


Рис. 2. Блок-схема фармацевтичної опіки при використанні ЗПВІ.

Перед початком використання шприц-ручки ретельно вивчають інструкцію для застосування, яку суворо дотримуються. Голки до шприц-ручок слід підбирати, користуючись рекомендаціями, які наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Рекомендована довжина голок для шприц-ручок залежно від віку і будови тіла

Пацієнт/вік	Будова тіла	Довжина голки (мм)	Пацієнт/вік	Будова тіла	Довжина голки (мм)
Діти <12р	усі	5	Чоловіки	нормостенічна	8
Юнаки 12-18р.	усі	8	Чоловіки	гіперстенічна	12,7
Дівчата 12-18р.	нормостенічна	8	Жінки	нормостенічна	8/12,7
Дівчата 12-18р.	гіперстенічна	12,7	Жінки	гіперстенічна	12,7

**Таблиця 2.** Умови та терміни зберігання інсуліну та ЗПВІ

Інсулін	Умови зберігання		ЗПВІ	Умови зберігання	
	Температура (°C)	термін зберігання		температура (°C)	термін зберігання
Флакони і картриджі (запас)	від +2 до +8	до дати, вказаної на упаковці	Шприци	при кімнатній температурі	до дати, вказаної на упаковці
Відкритий флакон	від +2 до +8	до 3-х місяців	Шприц-ручки	згідно з інструкцією щодо використання	безтерміновий до 4-х тижнів
			Шприц-ручки (що використовуються)		
Відкритий флакон	при кімнатній температурі (до 25)	до 6-ти тижнів	Попередньо заправлені шприц-ручки	від +2 до +8	до дати, вказаної на упаковці

збовтування. Звертається увага на заборону використовувати препарат інсуліну після заморожування і наступного розморожування (втрачає властивості), закінчення терміну зберігання, зазначеного на упаковці та порушенні цілісності флакона або картриджа, а також при нерівномірній мутності суспензії інсуліну. Ознаками неякісності для прозорих препаратів інсуліну є зміна забарвлення, мутність і наявність завислих частинок, для непрозорих – наявність гранул, пластивців, осаду [7].

Необхідно наголошувати на одноразовості використання шприца та голки, позаяк:

- ін'єкція стає болючою (голки покриті лубрикантом силіконом, який при багаторазовому використанні стирається);
- кінчик голки тупиться, закручується і може зламатись, залишившись у тілі пацієнта;
- місця ін'єкцій можуть кровити і залишати неестетичні синці;
- виникають ліподистрофії;
- внутрішній просвіт голки може блокуватись залишками крові чи інсуліном, який залишається і кристалізується в голці.

Наступний етап фармацевтичної опіки – **технологія введення**, елементами якої є вибір місця введення інсуліну, використання шприца або шприц-ручки та власне ін'єкція інсуліну.

Особливу увагу слід приділяти правилам зберігання інсуліну і ЗПВІ (табл. 2).

Важливо запобігати дії надто високої чи низької температури довкілля, прямого сонячного проміння на препарати інсуліну та інтенсивного їх

При виборі місця введення інсуліну слід враховувати фактори, що впливають на швидкість його всмоктування:

- вид інсуліну (рекомендується інсулін короткої дії вводити в ділянку живота, середньої тривалості дії – у передню поверхню стегна, тривалої дії – в стегна або сідниці, комбінований – у живіт або стегно; щотижня змінюють сторону тіла, а в межах однієї ділянки постійно проводять ротацію місця ін'єкції (крок – ширина одного пальця);
- доза (чим вона вища, тим вищий пік та тривалість дії препарату);
- час проведення ін'єкції (повинен відповідати певній ділянці тіла, наприклад, вранці – у живіт, ввечері – у стегно);
- глибина введення (місце найкращої абсорбції інсуліну – підшкірна жирова клітковина; внутрішньом'язове введення може прискорювати кінетику інсуліну та провокувати розвиток гіпоглікемії, а внутрішньодермальне – провокувати біль та місцеві імунні реакції);
- фізична активність (робота м'язів підвищує швидкість всмоктування інсуліну);
- температура довкілля чи тіла (підвищення температури сприяє більш швидкому всмоктуванню інсуліну);

· наявність ущільнень в підшкірних тканинах (уповільнюють всмоктування) [9].

Перед набором інсуліну в обраний ЗПВІ, ретельно вимивши руки, перевіряють термін придатності, зовнішній вигляд препарату та цілісність флакону/картриджу.

Послідовність дій при використанні шприца:

1. *Перевірка точності дозування:* перевіряють відповідність концентрації інсуліну маркуванню шприца. Для інсулінів з концентрацією 100 МО/мл використовують шприц з маркуванням 100 МО (виробники позначають такі шприци помаранчевим кольором), позаяк при наборі інсуліну з концентрацією 100 МО/мл в шприц з маркуванням 40 МО хворий отримає у 2,5 раза більшу дозу, що може призвести до розвитку гіпоглікемії [9].

2. Підготовка флакона з інсуліном:

· не знімаючи верхній гумовий корок флакона з інсуліном, протирають його спиртом та проколюють по центру декілька разів товстою голкою для медичного шприца (це дозволяє полегшити введення тонкої голки інсулінового шприца у подальшому);

· циліндр флакона енергійно потирають між долонями близько 30 с (змішують та нагрівають інсулін). Дана операція для інсулінів короткої дії рекомендована (нагрітий інсулін вводити краще), а для інсулінів середньої і тривалої дії – обов'язкова, позаяк пролонгатор, який в них знаходиться, у процесі зберігання осідає.

3. Набір інсуліну:

· знімають захисні ковпачки і переміщують шток шприца на відмітку необхідної дози;

· беруть флакон у ліву руку, шприц – у праву (для ліворуких – навпаки), вводять голку шприца в проколену ділянку корка і опускають шток до кінця (у флакон поступає об'єм повітря, що дорівнює потрібній дозі інсуліну);

· тримаючи флакон і шприц, перевертають флакон шийкою вниз, переміщують поршень шприца, набираючи потрібну дозу інсуліну та ще 1-2 одиниці додатково. Постукуванням по корпусу шприца та випусканням надлишку інсуліну разом з повітрям у флакон видаляють пухирці повітря, які потрапили в шприц;

· витягують голку, відставляють флакон і ще раз перевіряють точність дози.

**Послідовність дій при використанні шприц-ручки:**

1. *Відкривання шприц-ручки і контроль кількості інсуліну.* Знімають захисний ковпачок і переконаються, що у картриджі є необхідна для встановлення дози кількість інсуліну; за необхідності картридж змінюють, попередньо переконавшись у відповідності торгової марки інсуліну даній шприц-ручці (перевірка дозування);

2. *Активізація шприц ручки.* Потирають шприц-ручку або картридж між долонями 10 разів (для інсулінів пролонгованої дії та сумішей), приєднують голку, знімають зовнішній (його викидати не можна), а потім внутрішній захисний ковпачок. Голки до шприц-ручок приєднують безпосередньо перед ін'єкцією, а опісля – зразу ж від'єднують, позаяк за підвищеної температури повітря інсулін може розширюватися і витікати з голки, а при зниженні – стискуватися і в картридж може потрапляти повітря;

3. *Видалення повітря та встановлення дози.* Утримуючи шприц-ручку голкою вверх (подалі від обличчя) та обережно постукуючи пальцем по картриджу кілька разів (пухирці збираються у верхній частині картриджа), натискають на кнопку дози до повної фіксації – інсулін повинен з'явитись на кінчику голки. Якщо інсулін не з'явився на кінчику голки, треба замінити голку і всю процедуру повторити (але не більше 5-6 разів). Якщо після цього інсулін не з'являється на кінчику голки, то така шприц-ручка не придатна до використання.

Заключний елемент технології введення – **ін'єкція інсуліну**. Для того, щоб швидкість всмоктування інсуліну була передбачуваною, потрібно завжди дотримуватись однакових умов проведення ін'єкції, які для шприца і шприц-ручки є тотожними:

1. *Підготовка місця ін'єкції.* Місце на шкірі, куди буде вводиться інсулін, звільняють від одягу, прикрас тощо. Протирати його спиртом не потрібно.

2. *Формування шкірної складки.* Великим та вказівним пальцями формують шкірну складку (при використанні коротких голок (5 мм) це робити не обов'язково).

3. *Введення голки.* Вводять голку в основу шкірної складки під кутом приблизно 45° (дозволяється вводити голку вертикально у вершину шкірної складки). Якщо підшкірна основа товща, ніж довжина голки, то ін'єкцію можна проводити під кутом 90°.

4. *Введення інсуліну.* Не відпускаючи складку, плавно натискають шток чи пускову кнопку та вводять інсулін. Почекавши 5-7 с (порахувати до десяти), витягують ЗПВІ та візуально контролюють об'єм інсуліну, що введено.

5. *Завершення ін'єкції.* Голку видаляють з тіла та одягають на неї захисний ковпачок (при використанні шприц-ручки спочатку від'єднують голку, потім закривають захисним ковпачком) і утилізують. Питання утилізації одноразових інсулінових шприців та голок хворими, що самостійно проводять ін'єкції за межами лікувально-профілактичного закладу на даний час у нашій країні не вирішене, тому їх утилізують з побутовим сміттям.

Третім етапом фармацевтичної опіки є **запобігання негативних проявів інсулінотерапії** шляхом попередження пацієнта про [1, 6]:

- гіпоглікемію;
- можливість алергічних реакцій загалом на інсулін або на певний тип інсуліну, що проявляються свербжею ділянки ін'єкції або всього тіла;
- виникнення ліподистрофій, які можуть бути атрофічними (заглибини або провали на шкірі як результат зникнення підшкірної жирової клітковини в місцях ін'єкцій) та гіпертрофічними (ущільнення і непривабливі на вигляд безболісні утворення). Для запобігання їх появи потрібно користуватись голками тільки одноразово, проводити ротацію (зміну) місця ін'єкції, не протирати шкіру спиртом та не вводити холодний інсулін;

- інсулінові набряки.

При будь-яких негативних проявах хворий повинен звертатись до лікаря.

Заключним етапом фармацевтичної опіки є **періодичний контроль навиків пацієнта** – перевіряють дотримання пацієнтом умов зберігання та застосування інсулінів і ЗПВІ, а також контроль технології введення інсуліну.

**Висновки.** 1. На підставі товарознавчого аналізу ЗПВІ упорядкована їх класифікація.

2. Шляхом семантичного аналізу інструкцій щодо застосування ЗПВІ опрацьовано принципи фармацевтичної опіки при застосуванні цих засобів, використання яких підвищить якість життя інсулінозалежних хворих.

### Література

1. Арбатская Н.Ю. Диабет и беременность / Н.Ю. Арбатская // Диабет образ жизни. – 2006. – № 1. – С. 1-3.
2. Бойко А.І. Оптимізація інформаційного забезпечення фармацевтичної опіки інсулінозалежних хворих / А.І. Бойко, Б.П. Громовик, Н.Б. Ярکو та ін. // Клінічна фармація. – 2009. – № 1. – С. 28-30.
3. Бойко А.І. Шляхи оптимізації лікарського забезпечення хворих діабетом. Повідомлення I. Історія питання / А.І. Бойко // Фармац. журн. – 2002. – № 6. – С. 91-100.
4. Бойко А.І. Шляхи оптимізації лікарського забезпечення хворих діабетом. Повідомлення II. Актуальний стан питання / А.І. Бойко // Фармац. журн. – 2003. – № 1. – С. 100-104.
5. Дедов И.И. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом / И.И. Дедов, Е.В. Суркова, А.Ю. Майоров и др. – М.: Реафарм, 2004. – 200 с.
6. Тронько М.Д. Інсулінотерапія у фокусі безпеки / М.Д. Тронько, В.В. Корпачев, А.М. Кваченюк та ін. // Провизор. – 2009. – № 16. – С. 2-4.
7. Электронный ресурс. – Режим доступа: [www.intera.org.ru](http://www.intera.org.ru), [www.medix.ru](http://www.medix.ru), [www.dialand.ru](http://www.dialand.ru), [www.pangea-center.ru](http://www.pangea-center.ru), [www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com).
8. Kenneth Strauss, Heidi De Gols, Irene Hannel, Tuula-Maria Partanen, Anders Fred: A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. Pract Diab Int April 2002, 19, 3.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРАНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА

**Н.Б. Ярко, Б.П. Громовик, А.И. Бойко, О.Р. Левицкая, Г.Ю. Корец, Н.В. Галайко, Н.Л. Ханьк**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** упорядочена классификация средств для парентерального введения инсулина: инсулиновых шприцев (по строению, объему, цене деления, типу крепления иглы к цилиндру) и шприц-ручек (по цене деления, кратности дозы, возрастом больного, кратности использования, одномоментной максимальной вводимой дозе). Обобщены и детализированы принципы фармацевтической опеки при парентеральном введении инсулина, содержащие: выбор инсулина и средства для его введения, технологию введения, выбор места введения, инъекции инсулина, предупреждение отрицательных проявлений инсулинотерапии и периодический контроль навыков пациента.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, средства для парентерального введения инсулина, фармацевтическая опека.

## PHARMACEUTICAL CARE DURING THE USEGE OF THE DEVICES FOR PARENTERAL INTRODUCTION OF INSULIN

**N.B. Jarko, B.P. Hromovyk, A.I. Boyko, O.R. Levytska, G.J. Korets, N.V. Galajko, N.L. Khanyk**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

**Summary:** classification of the devices for insulin administration: insulin syringes (according to the structure, volume, division value, type of fastening of a needle to a cylinder) and pen-syringes (according to the division value, dosage multiplicity, patient age, multiplicity of use, simultaneously maximum administrated dosage) is offered.

Principles of pharmaceutical care during parenteral administration of insulin were generalized and detailed. They include the choice of insulin and device for its administration, technology of administration, choice of a place of its administration, prevention of side effects of insulin therapy and periodical control of patient skills.

**Key words:** diabetes, devices for parenteral administration of insulin, pharmaceutical care.

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ****© О.І. Онишків, Н.М. Белей, В.М. Коваль, А.І. Денис, О.А. Мельник,  
О.З. Зворська, Н.О. Зарівна, Т.А. Groшовий***Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського***Повідомлення 3. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом пресування з попереднім гранулюванням**

На сьогодні більшість лікарських препаратів випускають у вигляді твердих лікарських засобів, а саме у таблетованій формі. В Україні, як і в усьому світі, ця лікарська форма (ЛФ) займає перше місце.

Особливу увагу при створенні таблетованих лікарських засобів (ТЛЗ) із заданими біофармацевтичними параметрами приділяють науково обґрунтованому вибору прийнятних технологічних схем виробництва, які забезпечують потрібну надійність у відтворенні заданої якості готового продукту. Вибір оптимальної технології виробництва таблеток залежить від фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей лікарських речовин (ЛР), їх кількості у складі таблетки, сумісності з допоміжними речовинами (ДР), стійкості до дії чинників зовнішнього середовища та ін.

Більшість лікарських речовин не мають властивостей, які б забезпечили їх безпосереднє пресування, тому часто при виробництві твердих лікарських форм використовують попереднє гранулювання, за допомогою якого таблетованій масі надають необхідних фармако-технологічних властивостей [20]. Зокрема, збільшення насипної маси і густини, покращення плинності забезпечує точність дозування та однорідність маси таблеток. Тому даний метод використовують для усіх порошкоподібних речовин, якими б незадовільними технологічними властивостями вони не володіли [8, 57].

Незважаючи на те, що даний метод є трудомістким та високовартісним, він знайшов широке використання у промисловому виробництві, оскільки використання методу пресування з попереднім гранулюванням передбачає можливість поєднання у ТЛЗ компонентів із різними властивостями, які не піддаються прямому пресуванню, а також виготовлення ТЛЗ із контрольованим вивільненням діючих речовин. Метод пресування з попереднім гранулюванням передбачає використання різних ексципієнтів, за

допомогою яких масі для таблетування надаються необхідні фармако-технологічні властивості, які забезпечують точність дозування, механічну міцність, здатність до розпадання і стабільність таблеток у процесі зберігання; спрощення технології отримання та механізації процесів виготовлення; можливість створення ряду нових, більш ефективних ТЛЗ; сприяють оптимальній доставці, абсорбції та вивільненню активних речовин [15, 40, 57].

Як ДР можуть використовуватися речовини, які є фармакологічно індиферентними, хімічно інертними, технологічно ефективними, не мають шкідливого впливу на організм, не погіршують якість таблеток при виготовленні, транспортуванні, зберіганні і вживанні [12, 52].

На сьогодні існує широкий асортимент (близько 6 000 найменувань) допоміжних речовин, які використовують при виготовленні твердих лікарських форм, зокрема, таблеток. Залежно від фізико-хімічних властивостей ЛР, методу отримання таблеток, рекомендованих дозувань і цілого ряду інших факторів, використовують ДР, які відіграють різну роль: наповнювачів, розпушувачів (дезінтегратори), антифрикційних (ковзкі, змашувальні) речовин, коригентів смаку і запаху, регуляторів динаміки вивільнення лікарських речовин (ЛР), барвники та ін. Однак чіткого їх розподілу на групи немає, оскільки одні і ті ж речовини можна віднести до декількох груп одночасно [6].

Всі параметри якості лікарського засобу тією чи іншою мірою залежать від допоміжних речовин, які входять до його складу, тому велику увагу приділяють їх оптимальному науково обґрунтованому підбору.

Для отримання необхідної середньої маси таблетки, а також забезпечення технологічних властивостей маси для таблетування вводять наповнювачі, які повинні володіти необхідними технологічними властивостями з метою покращення швидкості вивільнення, повноти всмоктування ЛР, їх стабільності [17, 43]. До них належать такі нерозчинні сполуки, як кальцію дигідрат, кальцію фосфат двозаміщений і тризаміщений, кальцію карбонат, крохмаль, мо-

дифіковані крохмалі, мікрокристалічна целюлоза, розчинні сполуки – декстроза, цукор молочний, сахароза, маніт, сорбіт та ін. [48, 57].

У виробництві таблеток широко використовують лактозу. Завдяки ряду переваг, а саме – природному походженню, стабільності при зберіганні, економічній доступності – її часто включають у склад багатьох прописів. Результати вимірювання швидкості вивільнення кислоти аскорбінової із гранул з різними допоміжними речовинами показали, що додавання лактози до порошкової маси збільшує повноту вивільнення ЛР, а також забезпечує таблеткам необхідну середню масу [14, 35].

Публікації останніх років, свідчать про те, що лактоза може активно впливати на фармакокінетику і активність деяких ЛР. В результаті комплексування вона знижує терапевтичний ефект ізоніазиду. В присутності лактози посилюється швидкість всмоктування тестостерону, а також вивільнення фенобарбіталу із твердих ЛФ [19].

Ще одним наповнювачем, який широко використовується при виготовленні таблеток методом пресування з попереднім гранулюванням, є мікрокристалічна целюлоза (МКЦ). На ринку допоміжних речовин присутні різні марки МКЦ багатьох фірм (Blanver Farmoquimica, J. Rettenmaier & Sohne, FMC, Wei Ming Pharmaceutical Mfg, Mingtai Chemical тощо), які розрізняють за розміром частинок та вмістом вологи. При виготовленні таблеток методом пресування з попереднім зволоженням найчастіше використовується МКЦ 101, оскільки вона покращує фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості таблеток. Так, введення МКЦ 101 до складу таблеток з обніжжям бджолиним та “Муміфер” дозволило отримати ЛФ із задовільним зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлювання та розчинністю [4, 32].

Також як структуроутворюючу речовину можна використовувати сахарозу, введення якої у пропис таблеток рутану та бромкамфори дало змогу отримати таблетки, які відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) [18, 30]. Недоліком ж даного ексцепієнта є те, що таблетки, до складу яких входить сахароза та речовини лужного характеру, мають властивість змінювати колір, а також погіршується їх здатність до розпадання при тривалому зберіганні [48].

Для підвищення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей таблеток до їх складу вводять також і комбінації двох і більше наповнювачів. Так, при використанні лактози в суміші із МКЦ вдалося розробити оптимальний склад таблеток пентоксифіліну [15] та таблеток з гіпоглікемічною дією “Глісульфазид” [10].

Використання сорбіту як структуроутворюючого компонента при оптимізації складу таблеток-ядер тинідазолу дало змогу отримати таблетки із відмінними показниками якості. Сорбіт, поряд із доброю здатністю до пластифікації, володіє високою пресованістю і вологостабілізацією, корегуванням смаку. Він покращує змочуваність грануляту, має здатність знімати статичну напругу і знижувати час розпадання таблеток за рахунок доброї розчинності. Експериментальні дослідження показали, що сорбіт не лише сприяв формуванню пластичних, із відмінною пресованістю, але дозволив отримати таблетки з чіткими, рівними краями і високою стійкістю до роздавлювання і стираністю [11].

Як наповнювачі використовують інші природні цукри, а саме – маніт та фруктозу. Розробляючи склад таблеток на основі компонентів “Сухой мікстури від кашлю” з метою забезпечення необхідних технологічних властивостей маси для таблетування як структуроутворюючу речовину використовували фруктозу [25]. Маніт має приємний солодкуватий присмак, тому його використовують, як правило, у жувальних таблетках або таблетках для розжовування, також його вводять до складу ТЛФ, які містять вологочутливі компоненти [48].

Використання при розробці оптимального складу ЛФ таких нерозчинних неорганічних сполук, як фосфат кальцію двозаміщений та кальцію карбонат, на сьогодні не знайшло широкого застосування. Використання фосфату та карбонату кальцію в ролі наповнювачів вимагає обов'язкового додавання розпушувачів, оскільки вони сприяють цементації [48].

Важливою групою ДР є розпушуючі речовини. Вони забезпечують розпадання таблетки в шлунково-кишковому тракті, сприяючи вивільненню ЛР з таблетованої ЛФ та її кращій біодоступності [45]. За механізмом руйнування таблетки розпушувачі поділяються на газоутворюючі (суміші натрію гідрокарбонату з лимонною або винною кислотами, кальцію карбонату з лимонною кислотою), набрякаючі (амілопектин, ультраамілопектин, бентоніти, альгінова кислота та її солі, агар-агар, желатин, крохмаль) і ті, що покращують змочування частинок (твіни, крохмаль, цукор, глюкоза) [33, 42].

Збільшити біодоступність нерозчинних і погано розчинних у воді ЛР дозволяє використання супердезінтегрантів – це ряд поперечноз'язаних полімерів. Ця група речовин поглинає вологу при змочуванні, що зумовлює дезінтегруючий ефект, і при цьому зберігається їх початкова структура. Також супердезінтегранти коректують негативний вплив несистемних антацидів, а також гідрофобних лубрикантів на

дезінтеграцію таблеток і біoadгезію ЛР. Вони мають здатність суттєво покращувати такі показники якості, як твердість і міцність таблеток [7, 31]. До них належить натрієва сіль поперечнозв'язаної целюлози – натрій карбоксиметилцелюлоза, натрієва сіль поперечнозв'язаного крохмалю – натрій гліколят крохмаль, поперечнозв'язаний полівінілпіролідон (ПВП) і його похідні: Kollidon, Polyplasdone [24].

Натрій кроскармелоза як високомолекулярна сполука гідрофільного характеру має здатність до швидкого водопоглинання і набрякання із збільшенням об'єму. Це робить її ефективним супердезінтегрантом. При розробці складу таблеток вона забезпечує необхідний час розпадання [21, 23, 24, 31], а також покращує плинність маси для таблетування за рахунок вирівнювання жорсткості поверхні гранул через велику дисперсність частинок [14].

Колідони марок CL і CL-M – є білими або майже білими порошками з великою площею поверхні без смаку і запаху. Вони, особливо Колідон CL, володіють дуже доброю плинністю. Їх називають найчастіше кросповідон, а також кросполівідон, нерозчинний полівідон, нерозчинний ПВП, зшитий ПВП. Однією з основних особливостей кросповідонів є їх повна нерозчинність у всіх стандартних розчинниках. Ці продукти відрізняються фізичними характеристиками: особливо за насипною щільністю, набряканням і розміром частинок [5].

При виготовленні таблеток важливе значення має розмір частинок допоміжних речовин. Відомо, що великий вміст дрібних фракцій погіршує сипучість, великі частинки сприяють розшаруванню маси і нерівномірному розподіленню компонентів в таблетках. У кросповідонів вміст частинок розміром приблизно 50 мкм становить 60 %, вміст частинок розміром менше 250 мкм – мінімально 95 %. 90 % частинок Колідону марки CL-M має розмір, що не перевищує 15 мкм. При введенні їх до складу таблеток дозволяє звести до мінімуму зміни на їх поверхні, що виникають в результаті впливу атмосферної вологи і набрякання [38].

Однією з найбільш важливих характеристик Колідону CL, що визначає галузь його використання, є здатність набрякати прогнозованим чином без утворення гелю. Тиск набрякання для нерозчинного Колідону змінюється залежно від його типу. Значення даного процесу у воді приблизно в 2 рази перевищує те ж значення для тонкоподрібненого Колідону CL-M. Ідеальним розміром частинок для забезпечення найбільшого тиску набрякання має фракція Колідону CL з частинками, розмір яких лежить в межах 106-125 мкм [39].

Колідони марок CL і CL-M утворюють комплекси або асоціати з великою кількістю ЛР залежно від хімічної структури останніх, що забезпечує збільшення швидкості їх розчинення. В даному випадку утворення комплексів є зворотним процесом і, до того ж, вони не утворюються в лужному середовищі. Також встановлено, що фенольні і карбоксильні групи мають сильний вплив на процес комплексоутворення [44].

Нерозчинні марки кросповідону мають ряд властивостей, які дозволяють застосовувати їх при виробництві різних фармацевтичних продуктів, наприклад, з метою прискорення розпадання таблеток, покращення розчинності і біодоступності ЛР в результаті їх прогнозованого набрякання або за рахунок комплексоутворення, стабілізація вітамінів, маскування смаку парацетамолу тощо [9].

Те, що кросповідони покращують розчинення ЛР є важливим при виробництві таблеток і гранул. Оптимальна кількість даних речовин в твердих ЛФ залежить від конкретного складу рецептури і не може бути точно прогнозовано. Найчастіше їх використовують в кількості від 1 до 5 % [46].

Ефективність кросповідону залежить від способу введення його в таблетну масу. Кросповідон можна вводити до діючої речовини до стадії грануляції; можна частину вводити в масу для таблетування до, а іншу частину – після грануляції. Цей полімер можна також використовувати для отримання таблеток методом прямого пресування. Введення кросповідону до грануляції не має негативного впливу на процес набрякання. Додавання кросповідону після стадії грануляції полегшує вторинну переробку серії таблеток і тому є раціональним [47].

Використання Колідону CL може скоротити час розпадання і пришвидшити розчинення ЛР, що містяться в таблетці, при значній їх міцності. Також важливою особливістю даної речовини є те, що вона забезпечує незмінність показників розпадання та міцності в процесі тривалого зберігання таблеток, порівняно з іншими розпушувачами. Таблетки, що містять Колідон CL, повинні бути герметично упаковані, оскільки він є гігроскопічний і легко адсорбує вологу. При цьому змінюється зовнішній вигляд таблеток і суттєво зменшується їх механічна міцність. Вважається, що Колідони марок CL і CL-M поряд з кроскармелозою і карбоксиметилкрохмалем є кращими розпушувачами у виробництві таблеток. Завдяки своїй розпушувачій дії Колідон CL може сприяти покращенню розчинення і біодоступності ЛР [5].

Покращення розпушувачого ефекту було досягнуто при оптимізації складу таблеток з об-



ніжжям бджолиним, медом натуральним і кислото бурштиною [32] комбінуванням натрій кроскармелози і Polyplasdone XL, який є попережноштитий гомополімер 1-етенілпіролідін-2-он. Він може бути у вигляді гігроскопічного білого або жовтувато-білого порошку чи пластівців, практично нерозчинних у воді, 96 % спирті і метиленхлориді, але швидко розсмоктується і набрякає у воді, не утворюючи гелів. Є три види Polyplasdone, які є хімічно ідентичними, але відрізняються розмірами частинок: Polyplasdone XL з максимальним розміром частинок (100-300 μ), забезпечує максимально швидке розпадання таблеток за рахунок дії капілярності; Polyplasdone XL-10 (30-50 μ) додатково забезпечує однорідність вмісту в складі таблеток з середньою масою до 250 мг; Polyplasdone INF-10 (5-10 μ) має високі адсорбуючі властивості поряд із здатністю покращувати розпадання таблеток у невеликій кількості. Крім того, Polyplasdone забезпечує добру плинність маси для таблетування, покращує спресованість. Його розчинення не залежить від рівня рН, він не утворює іонних сполук із іонними ЛР, що могло б сповільнити вивільнення і розчинення останніх. Його використовують при виробництві швидко-розчинних і жувальних таблеток, оскільки він має гладку поверхню і таблетки характеризуються високою механічною міцністю. Він покращує розчинність, відповідно, біодоступність ЛР [28].

Крохмаль належить одразу до декількох груп ДР, що дає підстави вважати його універсальною ДР. Його також називають класичним розпушувачем, який не стільки сприяє руйнуванню таблеток за рахунок набрякання його зерен, скільки збільшує пористість таблеток і створює умови для проникнення у них рідини. Останнім часом в закордонній фармацевтичній промисловості широко використовують різні види модифікованих крохмалів – крохмалів із зміненими структурою і властивостями [41]. До них належать розщеплені, заміщені і набрякаючі крохмалі, які одержують внаслідок термічної і хімічної обробки природних крохмалів. Набрякаючі використовуються як наповнювачі і зв'язуючі ДР, що збільшують міцність і розпадання таблеток [53]. Заміщені крохмалі забезпечують тривалий термін придатності ЛФ, стійкість до температури, вологи. Вони можуть використовуватися і при прямому пресуванні, і при пресуванні з попереднім зволоженням і грануляції [2, 54]. При розробці складу таблеток-ядер тіндазолу використовували частково прожелатинований крохмаль Starch 1500 фірми Colorcon, США, який не є супердезінтегрантом, але він зменшував час розпадання таблеток і при цьому не зменшував їх міцності [11].

Камідь, одержана із насіння *Leucaena Leucoserphala*, пропонують як розпушувальну речовину і зв'язувальний агент, при збільшенні концентрації якого у складі таблеток зменшується вміст дрібної фракції і крихкість, та збільшується міцність і час дезінтеграції таблеток [5, 56], а також камідь одержана з *Khaya grandifolia*, що містить високорозгалужені полісахариди і має більш високі властивості ущільнення при заповненні матриці порівняно із стандартними зв'язуючими розчинами [26]. Одержані таблетки з матриці на основі ксантової камеді з пролонгованим вивільненням ЛР [50].

Фізико-хімічні і колоїдно-хімічні показники бентонітових глин дозволяють їх використовувати як зв'язувальні і розпушувальні речовини [36].

Для полегшення оптимізації складу твердих ЛФ, скорочення обсягу експериментальних робіт пропонуються так звані напівфабрикати у вигляді мікрогранульованих сумішей допоміжних речовин із задовільними технологічними властивостями, які призначені для змішування з ЛР безпосередньо перед таблетуванням [27, 29]. До їх складу включають лактозу, МКЦ, кросповідон, ПВП, ПЕГ 4000 [49]. Розроблено новий багатофункціональний адьювант, до складу якого входить три наповнювачі: моногідрат лактози, колоїдний діоксид кремнію, кальцій гідрофосфат, як пластичний компонент включено МКЦ [51].

З метою збільшення зчеплення окремих частинок таблетної маси, покращення плинності, підвищення однорідності дозування порошкоподібного матеріалу та для надання необхідної міцності гранулам та таблеткам використовують зв'язуючі речовини. До них належать такі природні речовини, як вода, етанол, цукровий сироп, камеді (акація, трагакант), розчини крохмалю, желатини та синтетичні полімери – розчини ПВП, метил- і етилцелюлози, гідрокси- і оксипропілцелюлози, альгінова кислота та її натрієві солі та ін. Їх склад і кількісне співвідношення підбирають індивідуально в кожному конкретному випадку.

Як зв'язуючу речовину при гранулюванні для гідрофобних, гігроскопічних і нестійких препаратів, а також таких, які містять природні субстанції, використовують спирт етиловий, крохмальний клейстер та інші зволожувачі. Зазвичай концентрація водно-спиртового розчину тим вища, чим гігроскопічніший порошок [37]. В результаті проведених технологічних досліджень при розробці складу і технології виготовлення таблеток бромкамфори рацемічної в ролі зволожуючого компонента запропоновано використовувати спирт етиловий [30].

Виходячи із результатів проведених досліджень встановлено, що таблетки на основі

лікарської субстанції Цеоліту, які містять в своєму складі крохмальний клейстер, найбільше відповідають вимогам ДФУ за показниками розпадання, стійкість до роздавлювання та стираності [13]. Так, використання крохмального клейстеру для зволоження маси при виробництві таблеток "Силібор 35" та "Муміфер" дозволило одержати якісний гранулят з хорошою плинністю, низькою стираністю ядер та високу стійкість таблеток до роздавлювання [4, 14]. Ведення цього ж зв'язуючого до складу гранул кислоти аскорбінової значно покращило сипучість маси [35].

ПВП широко використовуються у виробництві таблеток, в тому числі і як зв'язуючий агент. При розробці перорального гіпоглікемічного засобу "Глісульфазид" необхідна стійкість ТЛФ до роздавлювання та стирання досягається при введенні ПВП як розчину із відмінними зв'язуючими властивостями [10]. Введення до складу таблеток "Сухой мікстури від кашлю" та дротаверину гідрохлориду цього ж розчину дозволило отримати таблетки, які відповідають вимогам ДФУ за усіма показниками [8, 25]. На основі ПВП створено ряд продуктів, які використовують у сучасній фармацевтичній промисловості. При виготовленні таблетованих форм як зволожуючий компонент найбільш широке застосування знайшов Plasdone K, використання якого дозволило покращити фізико-хімічні та фармакологічні показники гранулятів [32]. Розчин Plasdone K 25 є оптимальним зволожувачем для грануляції в псевдорозрідженому шарі [15].

Воду очищену використовують в тих випадках, коли просте зволоження забезпечує нормальне гранулювання порошкоподібної маси. Як зв'язуючий агент її використали при розробці складу таблеток-ядер тінідазолу, що дало змогу отримати таблетки із необхідними показниками якості [11].

Зв'язуючі речовини, які використовуються при гранулюванні з попереднім зволоженням, неоднаково впливають на розпадання таблеток. Багато з них погіршують розпадання. При порівняльному вивченні встановлено суттєву різницю за ступенем впливу на розпадання таблеток між етилцелюлозою, ПВП, карбоксиметилцелюлозою і желатином. Не погіршує, а, навпаки, покращує розпадання таблеток декстрин, який може одночасно відігравати роль наповнвача і зв'язуючої речовини.

При виробництві ТЛЗ також вводять антифрикційні речовини до їх складу, які покращують плинність маси для таблетування, зменшуючи тертя між частинками. Вони оптимізують потік

матеріалів із бункера в матрицю таблетпреса, попереджують прилипання таблетної маси до робочих частин, полегшують виштовхування таблетки із матриці. Їх поділяють на 3 підгрупи: ковзкі (крохмаль, тальк, каолін, аеросил, поліетиленоксид-4000); змащувальні (стеаринова кислота та її солі, вазелінова олія, твін, поліетиленоксид-400, кремнієві вуглеці); речовини, які перешкоджають прилипанню (тальк, крохмаль, кислота стеаринова, її кальцієві і натрієві солі). Слід враховувати, що чим менший розмір частинок маси для таблетування, тим ширше розподілення гранул в ній, що забезпечує більш ефективно змащування.

Найширше у виробництві таблеток використовують кислоту стеаринову та її солі. Так, при розробці складу таблеток стевії, цеоліту, рутана, "Муміфер", "Глісульфазид" для зменшення адгезії грануляту до прес-інструменту вводять кальцій стеарат [4, 18, 10, 11, 22]. Останній при некоректному використанні за рахунок фізичної взаємодії здатний погіршувати розчинення препарату і, в подальшому, його біодоступність [1].

Для забезпечення ефекту змащування маси для таблетування інколи використовують суміш антифрикційних речовин, зокрема, при розробці складу таблеток з обніжжям бджолиним, медом натуральним порошкоподібним та кислотою бурштиною використали суміш аеросилу, тальку та магнію стеарату; при одержанні таблеток пентоксифіліну – аеросилу та магнію стеарату; для таблеток тінідазолу – кислоти стеаринової та тальку [16, 32, 34].

При оптимізації складу таблеток бромкамфори рацемічної з метою оптимізації процесу таблетування застосовують розчин кислоти стеаринової (0,6–1,0%). Використання даного розчину дозволило з більшою ефективністю покривати кожен частинку суміші для таблетування, створюючи на поверхні шар змащувальної речовини. Крім того, часткове розчинення легкоплавкої бромкамфори рацемічної із стеариновою кислотою створює на поверхні кристалів більш тугоплавку суміш, яка перешкоджає плавленню і адгезії маси для таблетування до прес-інструменту, який розігрівається при високому тиску таблетування [30].

У результаті проведеного літературного огляду можна зробити висновок про наявність широко асортименту ДР, які використовуються при виробництві ТЛФ методом пресування з попереднім гранулюванням, що створює нові можливості для оптимізації складу та технології виготовлення таблеток.

## Література

1. Алеєва Г.Н. / Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г.Н. Алеєва, М.В. Журавлев, Р.Х. Хафизьянова // Химико - фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 51 – 56.
2. Андреев П.В. Применение модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 37-41.
3. Андреев П.В. Применение модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности / 11 Международная конференция по крахмалу. – Москва, 2003. – С. 167.
4. Бечканов Х.К. / Оптимизация состава и разработка технологии таблеток «Мумифер» с применением метода математического планирования эксперимента / Х.К. Бечканов, А.М. Усуббаев, М.У. Усуббаев // Химико – фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 46– 48.
5. Бюлер Ф. Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической продукции / Бюлер Ф.; [пер. з англ. К. В. Алексеева]. – Ludvigshafen, Germany : BASF, 2001. – 310 с. – (BASF Aktiengesellschaft Pharma Ingredients)
6. Воскобойникова И.В. / Вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / [И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др.] // Химико – фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22 – 28.
7. Воскобойникова И.В. / Применение супердизинтегрантов в твердых дозированных лекарственных формах / [И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др.] // Фармация. – 2005. – № 2. – С. 35-37.
8. Гаврилов А. С. / Разработка состава и технология получения таблеток дротаверина гидрохлорида методом влажной грануляции / А. С. Гаврилов, Е. В. Гусельникова, А. Ю. Петров // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 5. – С. 49 - 52.
9. Григорчук О.Ю. / Вибір допоміжних речовин із метою одержання таблеток на основі густих екстрактів валеріани і хмелю / О.Ю. Григорчук, О.І. Тихонов, Т.А. Грошовий // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 1-5.
10. Грубних І. М. / Удосконалення технології одержання цукрознижуючого препарату «Глісульфазид» та дослідження його фармакологічної дії / І. М. Грубних, П.Д. Пашнев, П.П. Пашнев // Клінічна фармація. – 2006. – № 3. – С. 56–60.
11. Емшанова С.В. / Разработка состава и технологии таблеток-ядер тинидазола / [С.В. Емшанова, А.П. Зуев, Н.П. Садчиков и др.] // Химико - фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 11. – С. 42 – 45.
12. Загорій В.А. / Критерії якості виробництва таблеток / [ В.А. Загорій., Є.Є. Борзунов. В.Є., Буцька та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 2. – С. 75-78.
13. Зайцев О.І. / Розробка складу і технології таблетованої форми на основі лікарської субстанції Цеоліт / О.І. Зайцев, П.Д. Пашнев, Є.В. Гладух // Фармаком. – 2002. – № 4. – С. 14–17.
14. Зубченко Т.М. / Фармацевтична розробка складу таблеток «Силібор 35» / Т.М. Зубченко, Т.Г. Ярних, М.В. Штейнгарт // Вісник фармації. – 2006. – № 4. – С. 45–49.
15. Зуев А.П. / Оптимизация состава и технологии таблеток-ядер пентоксифиллина / [А.П. Зуев, С.В. Емшанова, Н.П. Садчиков и др.] // Химико – фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 10. – С.27 – 30.
16. Зуев А. П. / Разработка состава и технологии таблеток карведилола / [А. П. Зуев, Н. П. Садчикова, И. И. Тюляев и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – № 11. – С. 29 - 33.
17. Кабба Самер, Гладух Є.В. Роль допоміжних речовин при одержанні таблеток з густим екстрактом кори вільхи // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 6. – С. 60-63.
18. Кариева Е.С. / Разработка состава и техноло Д.Н. Данилов // Провизор. – 2005. – № 23. – С. 33 – 35.
19. Киселева Г.С. / Матер. IV съезда фармацевтов / Г.С. Киселева, С.М. Выровщикова, Л.В. Сологуб. – Воронеж, 1981. – С. 12.
20. Кузнецов А. В. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с использованием предварительного гранулирования // Фармация. – 2002. – № 6. – С.27 - 29.
21. Кучеренко Л.І. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток амідарону з тіотриазоліном // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 3. – С. 103-107.
22. Малиновська С.А. / Технологічні аспекти розробки таблеток елагової кислоти / С.А. Малиновська, Є.В. Гладух, О.І. Зайцев // Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 3. – С. 83-86.
23. Мацех О.Ю. / Оптимізація складу і технології таблеток, що містять екстракти валеріани та хмелю / [О.Ю. Мацех, Л.В. Вронська, О.І. Тихонов та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 2. – С. 65–69.
24. Пашнев П.П., Казаринов Н.А. Технологические аспекты создания комбинированного препарата на основе панкреатина и силибора // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 66-70.
25. Паращак Н.О. / Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі компонентів «Сухой мікстури від кашлю» / Н.О. Паращак, Л.В. Вронська, С.Я. Белей // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 57–61.
26. Пат. 6153220 США, МПК А 61 К 9/14. Teste-masked formulations. / Elan Corp., plc Cumming Kenneth Iain, Harris Elaine. – № 09/163731; Заявл. 30.09.1998; Опубл. 28.11.2000; НПК 424/464.
27. Пат. 635833 США, МПК А 61 К 9/14. Pharmaceutical excipients having improved compressibility/ Edvard Mendell, Co., Inc., Sherwood Bob E., Staniforth John H., Hunter Edvard A. – № 09/754760; Заявл. 04.01.2001; Опубл. 19.03.2002; НПК 424/494.
28. Пат. 6555133 США, МПК А 61 К 9/20. Formulation of fast-dissolving efavirenz capsules or tablets using superdisintegrants / Makooi-Morehead W. T. Buehler J. D.; Bristol-myers Squibb Co. – № 09/824071; заявл. 02.04.01; опубл. 29.04.03. – Реферативный журнал «Химия». – 2004. – Т. 2, № 13. – С. 37.

29. Пат. 6569463 США, МПК А 61 К 9/16. Solid carriers for improved of hydrophobic active ingredients in pharmaceutical compositions. / Lipocine, Inc., Patel Mahesh V., Chen Feng-Jing – № 09/800593; Заявл. 06.03.2001; Опубл. 27.05.2003; НПК 424/497.
30. Петров А.Ю., Кузнецов А.В. Исследование по разработке состава и выбора оптимальной технологии таблетирования бромкамфоры рацемической // Химико - фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 3. – С. 46– 47.
31. Сліпченко Г.Д. / Оптимізація складу та параметрів виробництва таблетованого препарату на основі фітопорошку з вітамінами / Г.Д. Сліпченко, М.О. Казарінов, Р.О. Пашнева // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 70-72.
32. Тихонов О.І. / Оптимізація складу і технології таблеток з обніжжям бджолиним, медом натуральним порошкоподібним та кислотою бурштиною / О.І. Тихонов, А. Ю, Тимченко, Р.О. Пашнева // Фармацевтичний журнал. – 2008. - № 3. – С. 114–117.
33. Халіфаєв Д.Р. / Фізико-хімічні характеристики бентонітових глин Таджикистан / [Д.Р. Халіфаєв, М.А. Куканиєв, Х.Р. Сафієв та ін. ] // Фармація. – 2002. – Т. 51, № 3. – С. 9-13.
34. Холтоєв Ф.Т. / Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / [Ф.Т. Холтоєв, Н.С. Файзуллаєва, М.У. Усуббаєв и др.] // Химико - фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 6. – С. 42 – 45.
35. Шубина Г.М. Разработка технологии гранул, содержащих кислоту аскорбиновую // Химико - фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 53 – 54.
36. Alebiowu G., Itiola O.A. Compression characteristics of native and pregelatinized forms of sorghum, plantain, and corn starches and the mechanical properties of the tablets // Drug Dev. and Industrial Pharmacia. – 2002. – V. 28, № 6. – P. 663-672.
37. Buhler V. Kollidon. – BASF. – 1999.- P. 251.
38. Caramella C., Colombo P., Bettinetti G., Giordano F. / Acta Pharm.Tech – 1984. – № 2,V. 30. – P. 132-139
39. Caramella C., Ferrari F., Bonferoni M. C., Ronchi M. /Drug Dev. Ind. Pharm. – 1990. – № 16.,V. 17. – P. 2561-2577
40. Crowley P. J. Excipients as stabilizers // Pharm. Sci. Tech. Today. – 1999. – Vol. 2, № 6. – P. 237-243.
41. Dreu R. Heat-moisture treated cassava starch as tablets disintegrate / [R. Dreu, J. Sirca, K. Pintye-Hodi and oth.] // Pharmaceutical vestn. – 2003. – V. 54. – P. 451-452.
42. Edge S. Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrates / [S. Edge, D.AF. Steele, J.N. Staniforth and oth.] // Drug Dev. and Industrial Pharmacia. – 2002. – V. 28, № 98. – P. 989-999.
43. Eyjolfsson R. Calcium sulphate dehydrate: an useful excipient for tablets containing labile actives // Pharmazie. – 2004. – V. 59, № 9. – P. 725-726.
44. Fromming K.H., Ditter W., Horn D. / J. Pharm. Sci. – 1981. – № 7, V 70.– P. 738-743.
45. Gaazyerly Omaima E.N. Release of pentoxifylline from xanthan gum matrix tablets. // Drug Dev. and Industrial Pharmacia. – 2003. – V. 29, № 2. – P. 241-246.
46. Gordon M.S., Chowhan Z.T. / Drug. Dev. Ind. Pharm. – 1990. – № 3, V. 16. – P. 437-447.
47. Gould P. L., Tan S.B. / Drug. Dev. Ind. Pharm. – 1985. – № 2-3, V. 11. – P. 441-460.
48. Lieberman Herbert A. Pharmaceutical dosage forms: tablets. – [Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwart] /-Vol.1, 2nd ed., rev. – Marcel Dekker Inc., 1989 – 583 p.
49. Michrafy A. Wall friction and its effects on the density distribution in the compaction of pharmaceutical excipients / A. Michrafy, M.S. Kadiri, J.A. Dodds // Chemistry Eng. Res. and Des. – 2003. – V. 81, № 8. – P. 946-952.
50. Mukesh C. Gohel Development of agglomerated directly compressible diluents consisting of brittle and ductile material / C. Gohel Mukesh, D. Jogani Pranav, H. Bariya Shital // Pharmaceutical dev. and technology. – 2003. – V.8, № 2. – P. 143-151.
51. Mukesh C. Gohel, Jogani Pranav D. Exploration of melt granulation technique for the development of coprocessed directly compressible adjuvant containing lactose and microcrystalline cellulose // Pharmaceutical dev. and technology. – 2003. – V.8, № 2. – P. 175-185.
52. Sims Jonathan L. A new approach to accelerated drug-excipient compatibility testing / [Jonathan L. Sims, Judith A. Carreira, Daniel J. Carreira and oth.] // Pharmaceutical dev. and technology. – 2003. – V.8, № 2. – P. 119-126.
53. Verma P. R. P., Razdan B. Evaluation of Leucaena leucocephala seed gum in tableting. II. Binding properties in granules and tablets // STP pharmaceutical sciences. – 2002. – V.12, № 2 – P. 113-119.
54. Verma P. R. P., Razdan B. Evaluation of Leucaena leucocephala seed gum in tableting. Disintegrates properties // STP pharmaceutical sciences. – 2002. – V.12, № 2 – P. 109-112.
55. Watano S., Takashima H., Miyunami K. // Chem.Pharm. Bull.-1997-Vol.44, №7.- P 1193-1197.
56. Zhang Li-jun Hebei daxue xuebao. Ziran kexue dan / Li-jun Zhang, Wei-li Wang, Jun-gang Gao // Journal Hebei Universal Natural Sciences Educations. – 2003. – V.29, № 1. – P. 79-88.
57. Zheng J. Formulation and analytical development for low-dose oral drug products. – John Wiley & Sons Inc., 2009 – 455 p.

## 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, статтю, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

9. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначити її номер згідно списку літератури у квадратних дужках.

10. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші. Джерела друкують за алфавітом.

### Приклади бібліографічних посилань.

– посилання на книги:

1. Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калинський М. І. Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 744 с.

Якщо кількість авторів книги, статті, тез доповідей п'ять і більше, то подавати належить лише три прізвища з наступним "та ін.", "и др.", "et al."

2. Мазур І. А., Волошин Н. А., Чекман І. С. и др. Тиотриазолин: фармацевтические аспекты и клиническое применение. – Запоріжжя, 2005. – 156 с.

3. Фармацевтична хімія: Навчальний посібник / За загальною редакцією П. О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 552 с.

4. Halliwell B. Free Radical Biology Medicine. – Oxford Press, 1999. – 248 p.

5. David G. Watson. Pharmaceutical Analysis. Second edition. – Churchill Livingstone, 2005. – 383 p.

Перекладні видання:

6. Мавров І. І. Статеві хвороби: Пер. з рос. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 716 с.

– посилання на статті:

1. Ісаєв С. Г. Методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів 4,6-дихлор 2-карбоксисукцинілової кислоти // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 63-69

2. Бондар В. С., Бур'ян Г. О., Полуян С. М. та ін. ТЛХХ – скринінг деяких токсичних речовин при їх сумісній присутності // Вісник фармації. – 2005. – № 4 (44). – С. 20-23.

3. Armutcu F., Coskun O., Gurel A., et al. Altinyazar C. Vitamin E protects against acetone induced oxidative stress in ret blood cells // Cell., Biol. Toxicol. – 2005. – 21, № 1 - p. 53-60.

– посилання на доповіді, тези доповідей:

1. Павх О. І., Соколова Л. В. Біофармацевтичні дослідження назальних гелів: Матеріали ІХ Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 190

2. Sada A., Petillo O., Cara F. et al. The role of tissue transglutaminase in cellular morphology and adhesion // 24-th Meeting of FEBS: Abstracts. – Barcelona, 1996. – P. 121.

– посилання на патенти, авторські свідоцтва:

1. Пат. 62577 Україна 7А61К35/78. Фармацевтична композиція адаптогенної дії „Поллентар”/Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Яковлева Л. В., Міщенко О. Я., Лелека М. В., Данькевич О. С. (Україна). Заявл. 11.04.2003; Опубл. 15.12.2003.

2. Пат. 2251411 Росія, МПК<sup>7</sup> А 61К 9/08, А 61К 9/19, А 61К 38/12, А 61Р 31/10. Стабилізована фармацевтична композиція в ліофілізованій формі / Савай Сейдзи, Касай Акихиро, Отото Казуми. – № 2001108569 15; Заявл. 2000.06.29; Опубл. 2005.05.10

– посилання на дисертації і автореферати дисертацій:

1. Гудзенко О. П. Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2004. – 335 с.

2. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пілку та бурштинової кислоти: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харків, 2005. – 20 с.

11. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

12. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У, насамперед, друкуються статті переддруків журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

13. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених в статті і у списку літератури.

14. Публікація статей платна. Вартість – 20 грн за 2000 знаків. Оплата здійснюється після рецензування статті.

15. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу "Фармацевтичний часопис", видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

#### **РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

**Головний редактор** – *Грошовий 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 30.09.2010. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragma. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 12,56. Обл.-вид. арк. 12,45.

Тираж 600. Зам. № 285.

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