

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

---

---

**4(24)/2012**

---

---

*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 (фармацевтичні науки)  
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 № 5 від 28 листопада 2012 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 4 від 27 листопада 2012 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», 2012

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2012

## ЗМІСТ

### СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула, О. В. Вознюк,  
Р. Б. Лесик (Львів, Тернопіль)  
СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ  
НОВИХ НЕКОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ  
ПІРАЗОЛІНУ З 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНИМ ТА  
БЕНЗАЗОЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ В  
МОЛЕКУЛАХ
- Н. І. Банна, О. С. Криський, І. П. Банний,  
В. М. Савченко (Харків)  
СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ  
R-БЕНЗОЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ
- Т. О. Олексієнко, І. С. Гриценко,  
Т. П. Осолодченко (Харків)  
МЕТОДИ СИНТЕЗУ 2-АРИЛАМІНО-4-  
МЕТИЛКІНОЛІН-6-ФЕНІЛСУЛЬФАМІДІВ ТА ЇХ  
АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

### ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- С. М. Марчишин, М. С. Гарник (Тернопіль,  
Вінниця)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ РОЗХІДНИКА  
ЗВИЧАЙНОГО (GLECHOMA HEDERACEA L.)
- О. А. Зотікова, В. С. Кисличенко, В. В. Вельма  
(Харків)  
МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД  
ЛИСТЯ ПЕТРУШКИ КУЧЕРЯВОЇ, КОРЕНЕВОЇ ТА  
ЛИСТКОВОЇ
- О. В. Криворучко, А. В. Кононенко,  
О. О. Андрущенко (Харків)  
АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ SORBUS  
AUCUPARIA ТА SORBUS DOMESTICA
- Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов (Харків)  
МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД РОСЛИННОГО ЗАСОБУ  
ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «КАСДЕНТ»
- І. З. Кернична (Тернопіль)  
ОРГАНІЧНІ І ЖИРНІ КИСЛОТИ ЛИСТКІВ  
ШПИНАТУ ГОРОДНЬОГО
- С. М. Марчишин, О. Б. Калущка, Г. І. Островська  
(Тернопіль)  
АНАТОМІЧНА БУДОВА КОРЕНІВ ХАМЕРІЮ  
ВУЗЬКОЛИСТОГО (CHAMERION  
ANGUSTIFOLIUM (L.) HOLUB)

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

- Н. О. Зарівна, Т. А. Грошовий, Л. В. Вронська  
(Тернопіль)  
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ  
ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ КАПСУЛ З ГУСТИМ  
ЕКСТРАКТОМ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО
- Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк  
(Харків)  
ВИБІР ТА ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ НОВОЇ

## CONTENTS

### SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula, O. V. Voznyuk,  
R. B. Lesyk (Lviv, Ternopil)  
7 SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF NON-  
CONDENSED PYRAZOLINE DERIVATIVES WITH  
1,2,4-TRIAZOLE AND BENZOAZOLE FRAGMENTS  
IN MOLECULES
- N. I. Banna, O. S. Kryskiv, I. P. Bannyi,  
V. M. Savchenko (Kharkiv)  
12 SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY  
OF THE R-PHENYLOXAMIDOETHANOIC ACIDS
- T. O. Oleksiyenko, I. S. Hrytsenko, T. P.  
Osolodchenko (Kharkiv)  
17 SYNTHESIS OF 2-ARYLAMINO-4-  
METHYLQUINOLINE-6-PHENYLSULFAMIDE AND  
THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

### PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- S. M. Marchyshyn, M. S. Harnyk (Ternopil,  
Vinnytsia)  
21 THE INVESTIGATION OF POLYSACCHARIDES OF  
GROUND IVY (GLECHOMA HEDERACEA (L.))
- O. A. Zotikova, V. S. Kyslychenko, V. V. Velma  
(Kharkiv)  
24 MACRO- AND MICROELEMENT CONTENT OF  
CURLY, ROOT AND LEAF PARSLEY
- O. V. Kryvoruchko, A. V. Kononenko,  
O. O. Andrushchenko (Kharkiv)  
27 THE STUDY OF AMINO ACIDS FROM SORBUS  
AUCUPARIA AND SORBUS DOMESTICA LEAVES
- L. I. Shulha, O. F. Piminov (Kharkiv)  
31 MINERAL CONTENT OF HERBAL REMEDY WITH  
THE CONDITIONAL NAME "CASDENT"
- I. Z. Kernychna (Ternopil)  
35 ORGANIC AND FATTY ACID IN THE LEAVES OF  
SPINACH (SPINACIA OLERACEA L.)
- S. M. Marchyshyn, O. B. Kalushka, H. I. Ostrovska  
(Ternopil)  
39 ANATOMICAL STRUCTURE OF THE ROOTS OF  
LOW-LEAVED CHAMERION (CHAMERION  
ANGUSTIFOLIUM (L.) HOLUB)

### PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

- N. O. Zarivna, T. A. Hroshovi, L. V. Vronska  
(Ternopil)  
43 CHOICE OF EXCIPIENTS FOR CAPSULE  
OBTAINING WITH A DENSE EXTRACT OF THE  
WILD THYME
- N. V. Khokhlenkova, T. H. Yarnykh, M. V. Buryak  
(Kharkiv)  
47 CHOOSING AND GROUNDING OF

МАЗІ НА ОСНОВІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КОРИ ДУБА

К. В. Толочко, Т. Г. Ярних (Харків)  
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ ПІД  
УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТРЕЦИВІТ-ПРОСТ»

М. М. Васенда (Тернопіль)  
ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ  
НАНЕСЕННЯ КИШКОВОРОЗЧИННОЇ  
ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ-ЯДРА МАГНІЮ  
АСПАРАГІНАТУ

О. В. Тригубчак (Тернопіль)  
ВИВЧЕННЯ РЕЖИМІВ ПИТОМОГО ТИСКУ  
ПРЕСУВАННЯ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ  
ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ  
АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

М. Б. Демчук (Тернопіль)  
РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА  
УМОВ НАНЕСЕННЯ ПЛІВКОВОЇ ОБОЛОНКИ НА  
ТАБЛЕТКИ ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

#### АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

С. С. Козачок, С. М. Марчишин,  
Б. О. Виноградов (Тернопіль, Ялта)  
ЯКІСНИЙ СКЛАД ТА КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ  
ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ЗБОРІ  
АНТИАЛЕРГІЧНОМУ

В. С. Бондар, Л. С. Аносова (Харків)  
ВИСОКОЕФЕКТИВНА РІДИННА  
ХРОМАТОГРАФІЯ В АНАЛІЗІ КЛОПІДОГРЕЛЮ

О. А. Євтіфєєва (Харків)  
АНАЛІЗ СКЛАДНИХ ПОРОШКІВ АПТЕЧНОГО  
ВИГОТОВЛЕННЯ НА ВІДПОВІДНІСТЬ  
ВИМОГАМ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

І. М. Владимірова (Харків)  
ВИЗНАЧЕННЯ ТРОПАНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ У  
ТРАВІ НЕТРЕБИ ЗВИЧАЙНОЇ

О. А. Євтіфєєва (Харків)  
СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ОЦІНКИ  
ВИПРОБУВАННЯ НА ІДЕНТИФІКАЦІЮ  
КОМПОНЕНТІВ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕТОДОМ  
СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

В. К. Яковенко, В. А. Георгіянц,  
І. А. Вишневський (Харків)  
РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СЕНОЗИДІВ У  
КРАПЛЯХ СКЛАДНИХ «ПІКОСЕН»

#### ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

О. В. Посилкіна, А. Г. Хроміх (Харків)  
МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ТА ІНСТРУМЕНТИ  
ПОБУДОВИ ІНТЕГРОВАНИХ ЛОГІСТИЧНИХ  
СИСТЕМ У ФАРМАЦІЇ

COMPOSITION FOR NEW OINTMENT ON THE  
BASIS OF OAK BARK EXTRACT

50 K. V. Tolochko, T. H. Yarnykh (Kharkiv)  
DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF  
SUPPOSITORIES UNDER CONDITIONAL NAME  
"TREZIVIT-PROST"

54 M. M. Vasenda (Ternopil)  
RESEARCH OF COMPOSITION AND  
TECHNOLOGY OF APPLICATION OF  
ENTERICSOLUBLE SHELL ON TABLETS -  
CORES OF MAGNESIUM ASPARAGINATE

58 O. V. Tryhubchak (Ternopil)  
STUDYING OF MODE OF SPECIFIC PRESSURE  
PRESSING ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL  
PROPERTIES OF ACETYSALICYLIC ACID  
TABLETS

63 M. B. Demchuk (Ternopil)  
THE ELABORATION OF OPTIMAL COMPOSITION  
AND CONDITIONS OF COVERAGE THE TABLETS  
BY PROTECTIVE FILM OF FAMOTIDINE WITH  
THIOTRIAZOLINE

#### ANALYSIS OF DRUGS

67 S. S. Kozachok, S. M. Marchyshyn,  
B. O. Vynohradov (Ternopil, Ialta)  
QUALITATIVE COMPOSITION AND QUANTITY  
CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN THE HERBAL  
ANTIALLERGIC COMPOSITION

73 V. S. Bondar, L. S. Anosova (Kharkiv)  
HIGH-PERFORMANCE LIQUID  
CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF  
CLOPIDOGREL

79 O. A. Yevtifeyeva (Kharkiv)  
ANALYSIS OF THE COMPLEX EXTEMPORAL  
POWDERS TO THE REQUIREMENTS OF THE  
STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

84 I. M. Vladymyrova (Kharkiv)  
DETERMINATION OF TROPAN ALKALOIDS IN  
THE GRASS OF COCKLEBUR USUAL

87 O. A. Yevtifeyeva, K. I. Proskurina, A. Yu. Mordinson  
(Kharkiv)  
STANDARDIZATION OF APPROACHES TO  
ASSESSMENT OF TESTS ON IDENTIFICATION  
OF COMPONENTS OF EXTEMPORANEOUS  
PREPARATIONS BY SPECTROPHOTOMETRY  
METHOD

93 V. K. Iakovenko (Kharkiv)  
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE  
METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF  
SENNOSIDES IN THE COMPLEX DROPS  
«PICOSEN»

#### INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

99 O. V. Posylkina, A. H. Khromykh (Kharkiv)  
METHODICAL APPROACHES AND  
INSTRUMENTS OF CONSTRUCTION OF  
INTEGRATED LOGISTICS SYSTEM  
IN PHARMACY

- I. V. Bushuyeva, M. S. Ponomarenko, G. V. Zahoriy (Zaporizhian, Kyiv) **108** ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL MODELING STRATEGY OF ALTERNATIVE VERSIONS ON ASSURED OF PHARMACEUTICAL SERVICES SALES OF PHARMACEUTICALS AND VETERINARY PRODUCTS TO THE POPULATION OF UKRAINE WITH NOOPHARMACY POSITIONS AND NOOETHICS
- ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА**
- PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS**
- I. V. Oikhova, V. V. Trokhymchuk (Odesa) **114** THE STUDY OF THE MEDICINES SUPPLY FOR TREATMENT OF CHILDREN WITH GASTRITIS AND DUODENITIS
- A. S. Nemchenko, L. S. Simonian (Kharkiv) **120** INVESTIGATION OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTIBACTERIAL MEDICINES FOR POST-FLU PNEUMONIA TREATMENT
- N. V. Honcharuk (Ternopil) **125** MARKET ANALYSIS OF ANTIANAEMIC MEDICINAL PREPARATIONS
- ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ**
- ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK**
- S. P. Oliynyk, T. H. Kalynyuk, Ye. Ye. Yevstratyev (Lviv) **129** DETERMINATION OF REQUIREMENT IN ANTI-BACTERIAL MEDICINES FOR REGIONAL RESERVE ON THE CASE OF EXTRAORDINARY SITUATIONS
- ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН**
- PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**
- Ya. O. Butko, S. M. Drohovor, A. M. Lyapunova (Kharkiv) **134** STUDYING OF A POSSIBLE SIDE EFFECTS ELIMINATION OF CREAMS WITH GLUCOCORTICOSTEROIDS ON THE HEALING PROCESS OF WOUNDS
- A. L. Stroblia, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi (Uzhhorod, Ternopil) **139** RESEARCH OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DRY EXTRACT FROM THE LEAVES OF APRICOT ON THE MODEL OF ADRENALIN CARDIOPATHY
- I. V. Lutsak, S. Yu. Shtryhol, A. V. Melnyk (Kharkiv, Vinnytsia) **143** THE RESEARCH OF THE BIOCHEMICAL MECHANISMS OF THE ADAPTOGENIC INFLUENCE OF ASPEN BARK EXTRACT ON THE MODEL OF THE IMMOBILIZATION STRESS IN RATS
- O. V. Babiy, S. A. Yermoshchenko (Vinnytsia) **147** EXPERIENCE OF APPLICATION OF TILORON IN CLINICAL PRACTICE
- I. I. Medvid, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi (Ternopil) **152** SELECTION OF THE CONDITIONALLY

ЕКСТРАКТУ ТА НАСТОЙКИ З ЛИСТЯ  
ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ НА МОДЕЛІ  
ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

THERAPEUTIC DOSE OF THE BLACK  
MULBERRY LEAVES EXTRACT AND TINCTURE  
ON THE MODEL OF TETRACHLOROMETHANE  
HEPATITIS

#### ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

#### PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DRUGS

A. O. Дроздова (Київ)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ДІЮЧИХ  
РЕЧОВИН У СКЛАДІ АЕРОЗОЛЮ МЕТОДОМ ІN  
VITRO **155**

A. O. Drozdova (Kyiv)  
RESEARCH OF THE PHARMACOKINETICS OF  
ACTIVE SUBSTANCES IN COMPOSITION OF  
AEROSOL METHOD IN VITRO

B. B. Підгірний (Тернопіль)  
ГЕПАТОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ ЛАНСОПРАЗОЛУ,  
МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ **159**

V. V. Pidhirnyi (Ternopil)  
HEPATOTOXIC EFFECT OF COMBINED USE OF  
LANSOPRAZOL, METRONIDAZOL AND  
CLARITHROMYCIN

#### ФАРМАКОЕКОНОМІКА

#### PHARMACOECONOMICS

O. I. Беляєва, B. B. Трохимчук (Одеса)  
КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ  
ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ **163**

O. I. Bieliayeva, V. V. Trokhymchuk (Odesa)  
CLINICAL AND ECONOMIC CHARACTERISTICS  
OF PHARMACOTHERAPY OF COMMUNITY-  
ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

A. B. Черкашина, A. A. Котвіцька,  
M. B. Колочавіна (Харків)  
СТРАХУВАННЯ СУБ'ЄКТІВ КЛІНІЧНИХ  
ДОСЛІДЖЕНЬ В УКРАЇНІ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА  
ПЕРСПЕКТИВИ **169**

A. V. Cherkashyna, A. A. Kotvitska,  
M. V. Kolochavina (Kharkiv)  
INSURANCE OF SUBJECTS OF CLINICAL TRIALS  
IN UKRAINE: CURRENT STATE AND  
PROSPECTS

#### ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

#### PHARMACEUTICAL EDUCATION

I. P. Бекус (Тернопіль)  
САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ В УМОВАХ  
КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ  
ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ НА  
КАФЕДРІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ **175**

I. R. Bekus (Ternopil)  
STUDENTS' INDIVIDUAL WORK IN THE  
CONDITIONS OF CREDIT-MODULAR SYSTEM  
OF EDUCATIONAL PROCESS ORGANIZATION AT  
THE DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL  
CHEMISTRY

#### ОГЛЯДИ

#### REVIEWS

C. M. Гуреева, O. I. Лукашів, T. A. Грошовий  
(Київ, Тернопіль)  
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ  
РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ  
НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ **178**

S. M. Hureyeva, O. I. Lukashiv, T. A. Hroshovyi (Kyiv,  
Ternopil)  
RESEARCH OF THE ASSORTMENT OF  
EXCIPIENTS USED IN MEDICINES PRODUCTS  
WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE

I. B. Завалько (Київ)  
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ СУСПЕНЗІЙ  
ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ  
ТА ОТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ **184**

I. V. Zavalko (Kyiv)  
MODERN STATE OF CREATION OF  
SUSPENSIONS FOR OPHTHALMOLOGICAL AND  
OTOLOGICAL USE

#### ЮБІЛЕЙ

#### JUBILEE

ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ  
ВИДАТНОГО УКРАЇНСЬКОГО ВЧЕНОГО В  
ГАЛУЗІ ФАРМАЦІЇ ПРОФЕСОРА МИКОЛИ  
ТУРКЕВИЧА **189**

FOR THE 100TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH  
OF THE FAMOUS UKRAINIAN SCIENTIST IN THE  
FIELD OF PHARMACY PROFESSOR MYKOLA  
TURKEYVCH

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

УДК 615.012.1:547.789.1

**СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ НОВИХ НЕКОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛІНУ З 1,2,4-ТРІАЗОЛЬНИМ ТА БЕНЗАЗОЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ**

©Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула<sup>1</sup>, О. В. Вознюк, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** на основі реакцій S-алкілювання здійснено синтез нових похідних піразоліну з 1,2,4-тріазольним та бензазольними фрагментами в молекулах. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР спектроскопії. Для чотирьох синтезованих сполук здійснено прескринінг протипухлинної активності *in vitro*, за результатами якого сполуки 3a та 3c відібрано для детальних досліджень. Встановлено високу селективність дії досліджуваних сполук щодо окремих ліній ракових клітин, зокрема обидві речовини характеризуються найнижчими показниками ефективної концентрації на лінії меланоми MDA-MB-435. Здійснено COMPARE аналіз, результати якого не дозволяють однозначно передбачити механізм цитотоксичності тестованих сполук, що, ймовірно, свідчить про новий механізм реалізації антинеопластичної дії.

**Ключові слова:** синтез, піразоліни, бензазоли, протипухлинна активність, COMPARE аналіз.

**Вступ.** Поєднання піразолінового фрагмента з іншими гетероциклами є виправданим напрямком пошуку нових біологічно активних сполук, зокрема, протипухлинних агентів [9]. Наші дослідження дозволили встановити високу антимітотичну активність піразолін-тіазолідинових систем [1,5,13-15] та ідентифікувати високоактивну сполуку серед похідних піразоліну з 2-оксоіндоліновим фрагментом [12]. Логічним продовженням зазначеної тематики, на нашу думку, є поєднання піразолінового та бензазольних чи тріазольного фрагментів, похідні яких також характеризують протипухлинну активність [2-4,11].

**Методи дослідження.** Синтетична частина досліджень полягала у використанні піразолін-2-хлороетанонів, одержаних за відомими методиками [1] в реакціях S-алкілювання. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії. Спектри ПМР знімали на приладі Varian Gemini 400, розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають вирахованим (±0,3 %). Протиракову активність одержаних похідних вивчали в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program), Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) [6-8,10,16].

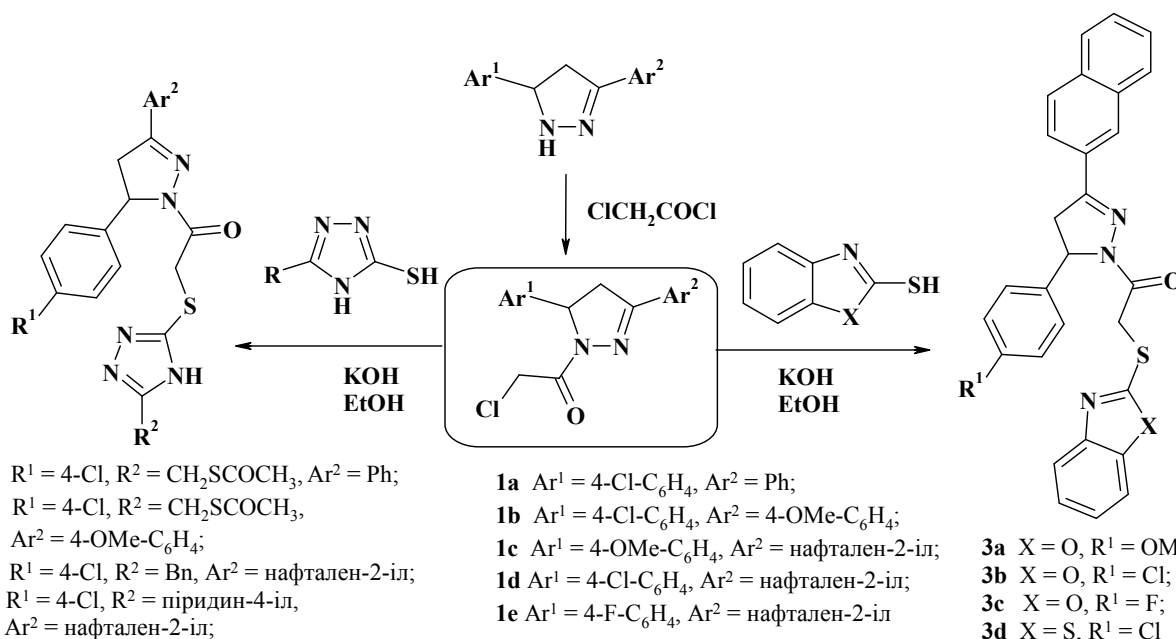
**Результати й обговорення.** З метою реалізації синтетичних досліджень як проміжні реагенти одержано піразолін-2-хлороетанони (1a-

1e) шляхом ацилювання відповідних піразолінів. Сполуки 1a-1e успішно використали як алкілюючі агенти у реакціях із калійними солями, генерованими *in situ*, 2-меркаптобензазолів та 3-меркапто-5-R-1,2,4-тріазолів. Такий підхід дозволив одержати з високими виходами неконденсовані похідні з піразоліновим та спорідненими гетероциклами 2a-2d, 3a-3d згідно з схемою.

Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР. Для одержаних неконденсованих систем спостерігають характерний субспектр піразолінового циклу з AMX-системою фрагмента CH<sub>2</sub>CH, кожен з протонів якої є дублетом дублетів. Протони метиленової групи фрагмента CH<sub>2</sub>CO характеризують синглет при 4.19 м.ч. (2a, 2b) чи два дублети (3a, 3b) в ділянці 4,70 – 4,96 м.ч.

Для сполук 2d, 3a-3c проводили вивчення протипухлинної активності (табл. 1) у концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані представлено як відсоток росту клітин ліній раку (GP) на фоні речовин порівняно з контролем. Слід відзначити, що поєднання піразолінового фрагмента з бензоксазольним фрагментом є виправданим напрямком пошуку нових протипухлинних агентів, про що свідчать результати прескринінгу тестованих сполук. Встановлено, що зазначені похідні мають високу селективність дії на

Схема



окремі лінії ракових клітин. Так, сполука **3b** проявила цитотоксичну дію на лінії CCRF-CEM (Лей-

кемія), NCI-H522 (Рак ЦНС), LOX IMVI (Меланома), MALME-3M (Меланома).

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

Сполука	Протипухлинна активність на 60 лініях ракових клітин у концентрації 10,00µM			
	середнє значення активності, %	діапазон активності, %	найбільш чутливі лінії	відсоток росту чутливих ліній
2d	83,23	49,35 – 105,39	CAKI-1 (Рак нирок)	49,35
3a	62,12	1,52 – 100,23	MDA-MB-435 (Меланома) SR (Лейкемія) SNB-75 (Рак ЦНС)	1,52 22,03 16,02
3b	76,74	-34,47 – 108,54	CCRF-CEM (Лейкемія) NCI-H522 (Рак ЦНС) LOX IMVI (Меланома) MALME-3M (Меланома)	-34,47 -22,81 -23,79 -16,60
3c	61,40	0,24 – 106,55	MALME-3M (Меланома) MCF7 (Рак молочної залози)	0,24 17,65

За результатами прескрінингу сполуки **3a** та **3c** відібрані для ґрунтовного *in vitro* скрінингу, який полягав у вивченні активності речовини у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні (100µM - 0,01µM) [6–8,10,16]. У результаті експерименту розраховано 3 дозозалежні параметри: 1)  $\text{GI}_{50}$  – концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії (ефективне інгібування росту); 2) TGI – концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин (цитостатичний ефект); 3)  $\text{LC}_{50}$  – концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин (цитотоксична дія).

У результаті проведених досліджень сполука **3a** проявила цитостатичний ефект на 19 лініях клітин, який був найсильніше виражений на лінії меланоми MDA-MB-435 ( $\text{GI}_{50} = 1,87 \mu\text{M}$ ). Водночас сполука **3c** проявила високу інгібуючу ак-

тивність щодо 31 ( $\text{GI}_{50} < 10 \mu\text{M}$ ) із 46 ліній пухлинних клітин (табл. 2). Слід відзначити високу селективність дії сполуки **3c** до окремих клітинних ліній, а саме її цитостатичний ефект на лінії меланоми MDA-MB-435 ( $\text{GI}_{50} = 2,07 \mu\text{M}$ , TGI = 8,36 µM), раку нирок A498 ( $\text{GI}_{50} = 1,87 \mu\text{M}$ ) та раку молочної залози MCF-7 ( $\text{GI}_{50} = 1,57 \mu\text{M}$ ).

З метою встановлення можливого механізму протипухлинної активності високоактивних сполук проведено COMPARE аналіз, котрий полягав у порівнянні експериментальних значень параметрів  $\text{GI}_{50}$  і TGI досліджуваних сполук та відомих протипухлинних агентів [16]. Одержані результати коефіцієнта кореляції Пірсона (PCC) не дозволяють однозначно передбачити механізм цитотоксичності тестованих сполук (табл. 3). Найвищі показники кореляції встанов-



**Таблиця 2.** Результати ґрунтового скринінгу протипухлинної активності сполук **3a** та **3c**

Захворювання	Лінія клітин	3a		3c	
		GI <sub>50</sub> (μM)	TGI (μM)	GI <sub>50</sub> (μM)	TGI (μM)
MG MID		52,8	96,5	49,51	98,5
Лейкемія	CCRF-CEM	5,69	29,2	5,96	>100,0
	HL-60 (TB)	-	-	5,01	>100,0
	RPMI-8226	-	-	5,49	>100,0
	SR	-	-	3,08	>100,0
Рак легень	A549/ATCC	-	-	6,96	>100,0
	EKVX	-	-	6,81	>100,0
	HOP-62	21,2	>100,0	-	-
	NCI-H460	6,21	>100,0	4,45	>100,0
Рак товстої кишки	NCI-H522	4,82	55,2	3,92	>100,0
	COLO 205	-	-	7,54	>100,0
	HCT-116	7,24	>100,0	7,46	>100,0
	HCT-15	-	-	9,27	>100,0
	HT29	-	-	4,85	>100,0
	KM12	4,66	>100,0	3,02	>100,0
Рак ЦНС	SW-620	-	-	4,65	>100,0
	SF-295	5,36	>100,0	5,15	>100,0
	SNB-75	4,40	>100,0	3,20	>100,0
Меланома	LOX IMVI	4,92	20,6	-	-
	MALME-3M	10,3	>100,0	7,07	>100,0
	M14	-	-	6,78	>100,0
	MDA-MB-435	1,87	-	2,07	8,36
	SK-MEL-2	-	-	6,57	>100,0
	SK-MEL-5	5,48	>100,0	6,62	>100,0
Рак яєчників	IGROV1	12,4	>100,0	9,61	>100,0
	OVCAR-3	3,94	>100,0	3,89	>100,0
	OVCAR-4	76,1	>100,0	8,92	>100,0
	NCI/ADR-RES	3,44	>100,0	3,24	>100,0
Рак нирок	A498	-	-	1,87	>100,0
	CAKI-1	-	-	6,48	>100,0
	RXF 393	31,9	>100,0	-	-
Рак молочної залози	MCF7	3,52	>100,0	1,57	>100,0
	HS 578T	9,69	>100,0	7,94	>100,0
	T-47D	-	-	8,37	>100,0

**Таблиця 3.** Результати COMPARE аналізу сполук **3a** та **3c**

Сполука	Параметр активності	PCC	Стандартний агент	Механізм дії
<b>3a</b>	<b>TGI</b>	0.635	6-меркаптопурин	Інгібітор синтезу ДНК шляхом блокування утворення пуринових нуклеотидів
		0.63	макбецин II	Інгібітор хітшокового протеїну Hsp90
		0.628	гідразинсульфат	Інгібітор моноамінооксидазної активності
		0.602	L-бутіонін сульфохімін	Інгібітор γ-глутамілцистеїн синтетази
<b>3c</b>	<b>TGI</b>	0.661	5-азадеоксицитидин	Індуктор селективної деградації ДНК-метилтрансферази-1

лено на рівні цитостатичного ефекту (TGI) до 6-меркаптопурину (для сполуки **3a**) та 5-азадеоксицитидину (для сполуки **3c**).

*Експериментальна хімічна частина*

Загальна методика синтезу 1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2-(5-R-4H-[1,2,4]тріазол-3-

ілсульфаніл)-етанонів (2a-2d) та 2-(бензазол-2-ілсульфаніл)-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів (3a-3d). До суспензії 0,005 моль відповідного 2-меркаптобензокс(ті)азолу чи 3-меркапто-5-R-1,2,4-тріазолу в 10 мл етанолу додають 0,005 моль гідроксиду калію в 5 мл ета-

нолу та перемішують протягом 5 хв. До утвореного розчину додають 0,0055 моль відповідного 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанону (1a-1e) та кип'ятять протягом 3 год. Після охолодження розчину продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

Естер S-(5-{2-[5-(4-хлорофеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілметил)тіооцтової кислоти (2a). Вихід 79 %. Тпл. 140-141 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч.: 2,18с (3Н, СН<sub>3</sub>), 3,13дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 18,0 Гц, 4,8 Гц), 3,34с (2Н, СН<sub>2</sub>), 3,84дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 18,0 Гц, 11,6 Гц), 4,19с (2Н, СОСН<sub>2</sub>), 5,53дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 11,6 Гц, 4,8 Гц), 7,24д, 7,39д (4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, J = 8,3 Гц, 4-Сl-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>), 7,49т, 7,79-7,85м (5Н, С<sub>6</sub>Н<sub>5</sub>), 12,45шс (1Н, NH).

Естер S-(5-{2-[5-(4-хлорофеніл)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілметил)тіооцтової кислоти (2b). Вихід 87 %. Тпл. 221-223 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч.: 2,18с (3Н, СН<sub>3</sub>), 3,14дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 17,8 Гц, 4,5 Гц), 3,34с (2Н, СН<sub>2</sub>), 3,81с (3Н, ОСН<sub>3</sub>), 3,84дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 17,8 Гц, 11,7 Гц), 4,19с (2Н, СОСН<sub>2</sub>), 5,54дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 11,7 Гц, 4,5 Гц), 7,01д, 7,70д (4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, J = 8,6 Гц, 4-ОСН<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>), 7,24д, 7,39д (4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, J = 8,3 Гц, 4-Сl-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>), 12,47шс (1Н, NH).

2-(5-Бензил-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілсульфаніл)-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (2с). Вихід 76 %. Тпл. 152-154 °С.

1-[5-(4-Хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-(5-піридин-4-іл)-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілсульфаніл)-етанон (2d). Вихід 72 %. Тпл. 194-196 °С.

2-(Бензоксазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-метоксифеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3a). Вихід 85 %. Тпл. 192-194 °С. ЯМР

<sup>1</sup>Н, δ, м.ч.: 3,36дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 17,8 Гц, 4,6 Гц), 3,79с (3Н, ОСН<sub>3</sub>), 4,04дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 17,8 Гц, 11,7 Гц), 4,71д, 4,94д (2Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, J = 16,3 Гц, СОСН<sub>2</sub>), 5,68дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 11,7 Гц, 4,6 Гц), 7,04д, 7,32-7,40м, 7,58-7,66м, 7,96-8,06м, 8,34с (15Н, аром.).

2-(Бензоксазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3b). Вихід 80 %. Тпл. 181-183 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч.: 3,36дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 17,9 Гц, 4,6 Гц), 4,03дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 17,9 Гц, 11,8 Гц), 4,70д, 4,96д (2Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, J = 16,2 Гц, СОСН<sub>2</sub>), 5,67дд (1Н, СН<sub>2</sub>СН, J = 11,8 Гц, 4,6 Гц), 7,30-7,36м, 7,57-7,67м, 7,96-7,99м, 8,07д, 8,23с (15Н, аром.).

2-(Бензоксазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-фторофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3с). Вихід 78 %. Тпл. 168-170 °С.

2-(Бензтіазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3b). Вихід 69 %. Тпл. 152-153 °С.

**Висновки.** 1. Здійснено синтез нових похідних піразоліну з 1,2,4-тріазольним та бензозольними фрагментами в молекулах шляхом S-алкілювання калійних солей 3-меркапто-5-R-1,2,4-тріазолів та меркаптобензозолів відповідними піразолін-2-хлороетанолами.

2. Проведено скринінг протипухлинної активності *in vitro*, який дозволив ідентифікувати дві високоактивні сполуки (3a та 3с) та встановити їх селективність дії щодо окремих ліній ракових клітин з найбільш вираженим впливом на лінію меланоми MDA-MB-435.

3. На основі здійсненого COMPARE аналізу не вдалось однозначно передбачити механізм цитотоксичності тестованих сполук, що, ймовірно, свідчить про новий механізм реалізації антинеопластичної дії.

## Література

1. Гаврилюк Д. Я. Синтез та вивчення протипухлинної активності нових 5-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2-оксоетиліден]-2,4-тіазолідиндіонів / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик // Фармацевтичний журнал – 2009. – № 3. – С. 51-55.
2. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідрозонів бензозол-2-тіоацетатних кислот / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53-58.
3. Синтез і попередня оцінка фармакологічного потенціалу похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в молекулах / Л. М. Мосула, Д. Я. Гаврилюк, Г. В. Казьмірчук [та ін.] // Фармацевтичний журнал – 2009. – № 1. – С. 54-60.
4. Патент на корисну модель № 32670 Україна. С07D 277/00. 2-{2-[3-(Бензтіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-4-хлорфенокси}-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід, що виявляє протипухлинну

активність / Мосула Л. М., Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б., Гаврилюк Д. Я.; заявл. 11.01.2008; опубл. 26.05.2008, Бюл. № 10.

5. Патент на корисну модель № 69857 Україна. С07D 277/08. 3-{2-[5-(3,5-Діарил)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4Н-тіазол-5-іліден}-1,3-дигідроіндол-2-они, що виявляють протипухлинну активність / Гаврилюк Д. Я., Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б., Роман О. М.; заявл. 01.12.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 19.

6. Boyd M. R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute *in vitro* anticancer drug discovery screen / M. R. Boyd, K. D. Paull // Drug Development Research. – 1995. – Vol. 34. – P. 91-109.

7. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M. C. Alley, D. A. Scudiero, P. A. Monks [et al.] // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.

8. Grever M. R. The national cancer institute: cancer drug

- discovery and development program / M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner // *Seminars in Oncology*. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622–638.
9. Shaaban M. R. Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines / M. R. Shaaban, A. S. Mayhoub, A. M. Farag // *Expert Opin. Ther. Patents*. – 2012. – Vol. 22, Iss.3. – P. 253–291.
10. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.
11. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, Iss. 11. – P. 5012–5021.
12. Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.]. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2011. – Vol. 344. – P. 514–522.
13. Synthesis of new 4-azolidinones with 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazole moiety and evaluation of their antitumor activity in vitro / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska*. – Lublin, Polonia. – 2010. – Vol. XXIII, № 3 (21). – P. 107–110.
14. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, Iss. 4. – P. 1396–1404.
15. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky, D. V. Kaminsky [et al.] // *Biopolymers and cell*. – 2011. – Vol. 27, №. 2. – P. 107–117.
16. <http://dtp.nci.nih.gov>

## СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИНА С 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫМ И БЕНЗАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ

Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула<sup>1</sup>, О. В. Вознюк, Р. Б. Лесык

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

<sup>1</sup>*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** на основе реакций S-алкилирования предложен метод синтеза новых производных пиразолина с 1,2,4-триазольным и бензазольными фрагментами в молекулах. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ПМР. Осуществлен прескрининг противоопухолевой активности четырех производных, по результатам которого соединения **3a** и **3c** отобраны для дальнейших исследований. Установлена селективность действия исследуемых соединений на отдельные линии раковых клеток с наиболее выраженным эффектом на линию меланомы MDA-MB-435. Проведен COMPARE анализ, результаты которого не позволяют предвидеть механизм действия тестируемых соединений, что, по-видимому, может свидетельствовать о новом механизме реализации антинеопластической активности.

**Ключевые слова:** синтез, пиразолины, бензазолы, противоопухолевая активность, COMPARE анализ.

## SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF NON-CONDENCED PYRAZOLINE DERIVATIVES WITH 1,2,4-TRIAZOLE AND BENZOAZOLE FRAGMENTS IN MOLECULES

D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula, O. V. Voznyuk, R. B. Lesyk

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

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

**Summary:** the synthesis of novel non-condensed pyrazoline derivatives with 1,2,4-triazole and benzoazole fragments are proposed based on the S-alkylation reactions. The structures of synthesized compounds were confirmed using the methods of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The evaluation of antitumor activity of four compounds allowed us to identify the highly active conjugates **3a** and **3c** with selective influence on some tumor cell lines, especially on MDA-MB-435 (melanoma). COMPARE analysis was performed for active compounds, however obtained results didn't allow to distinguish cytotoxicity mechanism of tested compounds with high probability, which may indicate their unique mode of anticancer action.

**Key words:** synthesis, pyrazolines, benzoazoles, antitumor activity, COMPARE analysis.

## СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ R-БЕНЗОЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ

© Н. І. Банна<sup>1</sup>, О. С. Криській<sup>1</sup>, І. П. Банний<sup>1</sup>, В. М. Савченко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Резюме:** з метою пошуку речовин з діуретичною, протизапальною та анальгетичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолуксамідоетанових кислот. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що більшість сполук виявляє діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності.

**Ключові слова:** R-бензолуксамідоетанові кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

**Вступ.** Арсенал лікарських засобів, які використовують у сучасній медицині, налічує велику кількість ефективних препаратів, але усі вони певною мірою виявляють небажані побічні ефекти, що обмежує їх застосування [10, 11]. Тому цілеспрямований пошук вискоєфективних та безпечних препаратів є актуальною проблемою сучасної медицини.

В останні роки хіміки та фармакологи проводять інтенсивний пошук біологічно активних речовин серед похідних оксамоїламінокислот. У вказаних рядах сполук знайдено речовини з різноманітними видами фармакологічної активності [1 – 3, 6 – 8].

Мета даної роботи – синтез нових груп сполук похідних оксамідоетанової кислоти, вивчення їх фармакологічної активності та її залежності від будови нових сполук.

**Методи дослідження.** УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровано на приладі SPECORD 200 (фірма «Analytikjena») в етанолі. ІЧ-спектри виміряно на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма «Bruker») у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 0,5%). Спектри ПМР записано у DMSO-D<sub>6</sub> на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

3-Хлоробензолуксамідоетанова кислота (IIIп, табл. 1).

Таблиця 1. Характеристики R-бензолуксамідоетанових кислот

Спол.	R	Вихід, %	Т. пл. *, °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %			R <sub>f</sub> **
				C	H	N		C	H	N	
Ша	2-ОН	67	176 – 178	51,36	4,34	12,02	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	51,28	4,30	11,96	0,71
б	3-ОН	71	164 – 165	51,42	4,35	12,06	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	51,28	4,30	11,96	0,58
в	4-ОН	81	182 – 184	51,44	4,34	12,08	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	51,28	4,30	11,96	0,62
г	2-СН <sub>3</sub>	80	202 – 204	56,10	5,16	11,94	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	55,93	5,12	11,86	0,48
д	4-СН <sub>3</sub>	77	196 – 198	55,98	5,17	11,98	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	55,93	5,12	11,86	0,66
е	2-ОСН <sub>3</sub>	68	186 – 188	52,46	4,85	11,16	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	52,38	4,79	11,10	0,56
ж	3-ОСН <sub>3</sub>	72	191 – 193	52,50	4,84	11,14	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	52,38	4,79	11,10	0,45
з	4-ОСН <sub>3</sub>	77	211 – 213	52,47	4,86	11,13	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	52,38	4,79	11,10	0,64
і	3-СООН	73	167 – 168	49,76	3,85	10,63	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	49,63	3,79	10,52	0,70
к	4-СООН	79	178 – 180	49,78	3,81	10,67	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	49,63	3,79	10,52	0,55
л	3-СООС <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	79	154 – 155	53,18	4,82	9,58	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	53,06	4,79	9,52	0,67
м	3-NO <sub>2</sub>	84	156 – 167	45,12	3,41	15,80	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	44,95	3,39	15,73	0,43
н	4-NO <sub>2</sub>	76	166 – 167	45,14	3,44	15,82	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	44,95	3,39	15,73	0,51
о	2-Cl	77	171 – 172	46,94	3,59	11,02	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	46,80	3,53	10,91	0,65
п	3-Cl	84	180 – 182	46,89	3,58	11,00	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	46,80	3,53	10,91	0,45

**Примітки:** \* – кристалізують з пропанолу-2; \*\* – константи R<sub>f</sub> визначено методом ТШХ у системі розчинників: етанол-гексан-хлороформ (1:1:1) на пластинках «Silufol UV-254», проявлення парами йоду.

До розчину 0,56 г (0,01 моль) калію гідрокси-аміноетанової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,27 г (0,01 моль) етилового

естеру 3-хлороксанілової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють до рН 3. Осад, що випав, відфільтровують, висушать і кристалізують з пропанолу-2. Т. пл. 180 – 182 °С. Вихід – 2,14 г.

Аналогічно одержують сполуки IIIa-о.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при їх внутрішньошлунковому введенні білим мишам [9]. Середні смертельні дози (ЛД<sub>50</sub>) визначали методом Кьорбера [5].

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210 – 240 г [9]. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

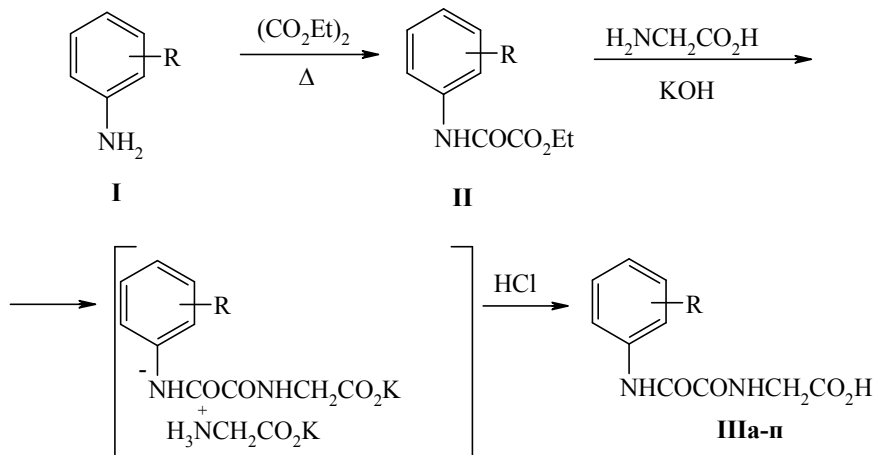
Протизапальну активність нових сполук вивчали на моделі гістамінового набряку [9]. Досліди проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 210 – 220 г. Одержані результати наведено у таблиці 3.

Анальгетичну активність досліджували на моделі «оцтових корчів» у дослідах на білих щурах масою 180 – 220 г [9]. Одержані результати наведено у таблиці 3.

Увесь експериментальний матеріал оброблено методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента [4].

**Результати й обговорення.** Як реагенти для синтезу R-бензолуксамідоетанових кислот IIIa-п використано заміщені аніліни (I, схема).

Схема



При кип'ятінні заміщених анілінів (I) з діетил-оксалатом синтезовані етилові естери заміщених оксанілових кислот (II). У результаті амідування естерів II аміноетановою кислотою у присутності калій гідроксиду утворюються калієві солі R-бензолуксамідоетанових кислот, при підкисленні яких одержано R-бензолуксамідоетанові кислоти (IIIa-p).

Сполуки IIIa-p (табл. 1) – безбарвні кристалічні речовини, легкокорозивні у водних лугах, а при нагріванні – у ДМФА, спирті, діоксані.

Будову сполук IIIa-p підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів, індиферентності – методом ТШХ (табл. 1, 2).

В УФ-спектрах найінтенсивнішим є поглинання основного структурного фрагмента молекули, що містить бензолільний цикл. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання при значеннях  $\lambda$  204 – 218 нм,  $\epsilon$  6730 – 9840 л $\times$ см<sup>-1</sup> $\times$ моль<sup>-1</sup>.

В ІЧ-спектрах сполук IIIa-p (табл. 2) виявлено смуги поглинання у ділянці 1715 – 1684 см<sup>-1</sup>, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання у ділянці 1580 – 1538 см<sup>-1</sup> належать до деформа-

ційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при 3368 – 3320 см<sup>-1</sup> та 3294 – 2996 см<sup>-1</sup> – до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання у ділянці 3178 – 2982 см<sup>-1</sup> відповідають гідроксильній групі. Валентні коливання зв'язків C–Cl спостерігаються при 786 – 742 см<sup>-1</sup>.

У ПМР-спектрах сполук IIIa-p (табл. 2) присутня група сигналів при 7,92 – 7,42 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Сигнали метиленової групи спостерігаються при 3,87–3,76 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 10,12 – 8,64 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп, а в більш слабкому полі з хімічним зсувом 12,02 – 11,80 м.ч. виявляються протони карбоксильної групи у вигляді широкого синглету.

Результати проведених досліджень показали, що гостра токсичність вивчених сполук перебувала у діапазоні 1976 – 2740 мг/кг (табл. 3). Найменш токсичною виявилась 3-хлоробензолуксамідоетанова кислота IIIп, ЛД<sub>50</sub> якої становить 2740 мг/кг. Найтоксичнішою виявилась сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензолільного кільця метоксигрупу, ЛД<sub>50</sub> її становить 1976 мг/кг.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що більшість синтезованих спо-

Таблиця 2. ІЧ- (см<sup>-1</sup>) та ПМР-спектри (δ, м.ч.) R-бензолуксамідоетанових кислот

Спол.	ІЧ-спектр, см <sup>-1</sup> νC=O (амід I)	ПМР-спектр, δ, м.ч.				
		Н аром.	NH (1H, с)	-CH <sub>2</sub> -	-OH (1H, с)	Інші протони
Ша	1685	7,46 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,88; 8,75	3,83 (2H, д)	11,92	
б	1692	7,43 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,96; 8,76	3,78 (2H, д)	12,00	
в	1687	7,47 (2H, д), 7,86 (2H, д)	9,92; 8,68	3,76 (2H, д)	11,86	
г	1688	7,44 (2H, д), 7,90 (2H, д)	9,90; 8,72	3,82 (2H, д)	11,80	2,60 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
д	1692	7,45 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,86; 8,71	3,77 (2H, д)	11,88	2,48 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
е	1686	7,42 (2H, д), 7,88 (2H, д)	10,02; 9,16	3,84 (2H, д)	12,02	3,72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
ж	1690	7,48 (2H, д), 7,86 (2H, д)	9,87; 8,73	3,78 (2H, д)	11,84	3,75 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
з	1682	7,45 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,94; 8,67	3,82 (2H, д)	11,80	3,72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
і	1685	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,86; 8,66	3,76 (2H, д)	11,96	
к	1688	7,44 (2H, д), 7,90 (2H, д)	9,92; 8,64	3,85 (2H, д)	11,85	
л	1695	7,46 (2H, д), 7,87 (2H, д)	9,87; 9,06	3,78 (2H, д)	11,92	1,30 (3H, т, CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 4,26 (2H, к, CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
м	1681	7,56 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,90; 8,88	3,82 (2H, д)	11,88	
н	1687	7,62 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,86; 8,74	3,76 (2H, д)	11,82	
о	1690	7,47 (2H, д), 7,86 (2H, д)	10,00; 9,02	3,84 (2H, д)	11,96	
п	1684	7,42 (2H, д), 7,84 (2H, д)	9,92; 8,86	3,87 (2H, д)	12,02	

Таблиця 3. Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність R-бензолуксамідоетанових кислот

Спол.	Активність				ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
	діуретична, % у дозі 0,01 ЛД <sub>50</sub>		протизапальна, % у дозі 10 мг/кг	анальгетична, % у дозі 50 мг/кг	
	через 2 год	через 4 год			
Ша	106,5	128,7	10,6	14,2	2146
б	112,4	130,5	21,4	18,8	1994
в	98,7	112,4	–	2,0	2135
г	65,6	88,4	–	–	2615
д	66,1	92,3	2,8	4,4	2268
е	74,6	98,2	14,6	12,5	2046
ж	68,8	84,5	19,7	14,6	1976
з	102,6	123,3	21,2	23,7	2090
і	161,4	169,2	–	–	2146
к	170,2	181,4	16,8	14,4	2210
л	126,5	134,2	41,5	38,8	2082
м	76,2	84,5	17,8	14,2	2176
н	82,6	93,4	14,6	17,7	2115
о	67,6	79,2	28,7	22,9	2122
п	76,6	96,1	52,6	49,1	2740
Гіпотіазид	159,2	168,5			1175
Фуросемід	321,4	403,8			1000
Адiурекрин	55,4	57,9			
Анальгін			50,8	48,6	1197
Диклофенак			56,2	52,5	360

лук в умовах водного навантаження викликали збільшення видільної функції нирок у середньому на 12,4 – 81,4 % (табл. 3). Виразу діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, показала сполука, що містить у положенні 4 бензольного циклу карбоксильну групу. Вказана сполука (IIIк) за 2 години збільшувала діурез

на 70,2%, а за 4 години – 81,4%. Сполука IIIі показала активність на рівні гіпотіазиду. Вказана сполука за 2 год збільшувала діурез на 70,2, а за 4 год – на 81,4. Заміна вказаних замісників у бензольному ядрі зменшує діуретичний ефект.

Аналіз результатів вивчення протизапальної активності свідчить, що більшість досліджених

сполук зменшувала розвиток експериментального набряку у середньому на 2,8 – 52,6 % (табл. 3). Найбільш виражений антиексудативний ефект виявлено у сполуки IIIп, яка містить у положенні 3 бензольного ядра атом хлору. Вказана сполука пригнічувала розвиток набряку на 52,6%, що дорівнює дії анальгін та не досягає дії диклофенаку. Заміна вказаних радикалів на інші зменшує антиексудативний ефект. Сполуки IIIв, IIIг та IIIі виявились неактивними.

З таблиці 3 видно, що більшість вивчених сполук виявляє помірну анальгетичну активність.

### Література

1. Альрахові Х. Синтез та біологічна активність аренсульфонілоксаміол- та аренсульфогідрозидооксаліламінокислот та їх солей з 2-етокси-6,9-діаміноакридином / Х. Альрахові, Г. П. Петюнін, І. Л. Дикий // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 62–67.
2. Синтез и биологическая активность 4-(N-R-оксамидосульфонила)-бензолметилоксаминовых кислот / И. П. Банний, Б. А. Самура, В. Е. Литаров [и др.] // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – № 2 (28). – С. 47–49.
3. Синтез і біологічна активність гідрозиду та ацилгідрозидів 4-сульфамілбензілоксамінової кислоти / І. П. Банний, В. П. Черних, Б. А. Самура [та ін.] // Вісник фармації. – 2001. – № 4 (28). – С. 9–12.
4. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – 2-е изд. – Л.: Медицина, 1963. – С. 99 – 107.
5. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М.: Медицина, 1977. – 131 с.
6. Синтез, гостра токсичність та діуретична активність

γ-(R-бензолсульфоніл-оксамідо)-бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Вісник фармації. 2007. – № 4 (52). – С. 3–8.

7. Синтез, гостра токсичність та біологічні властивості γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот та γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 34–40.

8. Протизапальна та анальгетична активність γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Укр. вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 3 (56), додаток. – С. 69–71.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

10. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. – 14-е изд. – М.: Новая волна, 2003. – Т. 1. – 540 с., Т. 2. – 608 с.

11. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии / И. С. Чекман. – Киев: «Здоров'я», 1980. – 236 с.

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ R-БЕНЗОЛОКСАМИДОЭТАНОВЫХ КИСЛОТ

Н. И. Банная<sup>1</sup>, О. С. Крыськив<sup>1</sup>, И. П. Банний<sup>1</sup>, В. Н. Савченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

**Резюме:** с целью поиска веществ с диуретической, противовоспалительной и анальгетической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений – R-бензолксамидоэтановых кислот. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что большинство соединений проявляют диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность при низкой токсичности.

**Ключевые слова:** R-бензолксамидоэтановые кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE R-PHENYLOXAMIDOETHANOIC ACIDS

N. I. Banna<sup>1</sup>, O. S. Kryskiv<sup>1</sup>, I. P. Bannyi<sup>1</sup>, V. M. Savchenko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Kharkiv National University by V. N. Karazin

**Summary:** with the purpose of search of substances with diuretic, antiinflammatory and analgesic activity the synthesis of a new group of R-phenyloxamidoethanoic acids was carried out. The structure of synthesized compounds was confirmed by methods of elemental analysis, UV-, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacologic researches showed that the majority of synthesized compounds displays diuretic, antiinflammatory and analgesic activity and low toxicity.

**Key words:** R-phenyloxamidoethanoic acids, pharmacological activity, toxicity.



Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком  
УДК 547.831.7

## МЕТОДИ СИНТЕЗУ 2-АРИЛАМІНО-4-МЕТИЛХІНОЛІН-6-ФЕНІЛСУЛЬФАМІДІВ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

©Т. О. Олексієнко, І. С. Гриценко, Т. П. Осолодченко<sup>1</sup>

Національний фармацевтичний університет, Харків

<sup>1</sup>Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова

**Резюме:** взаємодією 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфаміду з відповідними ароматичними амінами здійснено синтез нових 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів (3 а-е) та вивчено їх фізико-хімічні характеристики. Підтверджено перспективність застосування реакції Ульмана для синтезу 2-ариламінохінолінів. Вивчено антибактеріальну активність нових синтезованих похідних щодо запропонованих референс-штамів та проаналізовано вплив замісників на їх активність відносно *C. albicans*, *S. aureus*, *B. Subtilis*, *E. coli* та *P. Vulgaris*.

**Ключові слова:** хіноліни, 2-ариламінохіноліни, сульфаніламіди, синтез, антимікробна активність.

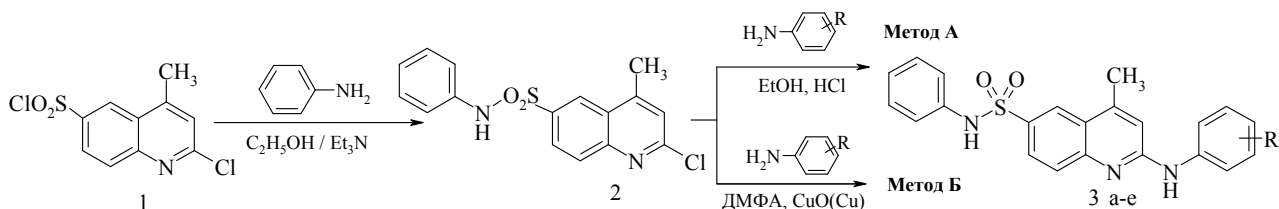
**Вступ.** Продовжуючи дослідження реакційної здатності похідних 4-метил-6-сульфамідхінолінів та пошук на їх основі нових протимікробних засобів, ми на основі 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфаміду одержали ряд 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів.

**Методи дослідження.** Синтез 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів було здійснено двома методами (схема). Як вихідну сполуку

використано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлаорид (1), амінолізом якого було синтезовано 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфамід (2).

Шляхом взаємодії сполуки 2 з надлишком ароматичного аміну в середовищі етанолу, в присутності концентрованої хлоридної кислоти, одержано відповідні 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфаміди (метод А).

### Схема



а). R=H; б). R=4-CH<sub>3</sub>; в). R=2,4-CH<sub>3</sub>; г). R=3-Cl; д). R=3,4-CH<sub>3</sub>; е). R=3-NO<sub>2</sub>

Для синтезу амінопохідних NH-гетероциклічних структур, зокрема хінолінів, в літературі широко описується застосування реакції Ульмана [5] як найбільш зручної та економічної альтернативи вже відомим методам [1, 4, 6].

Суть методу Б полягала у взаємодії 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфаміду (2) з еквімолярною кількістю відповідного ароматичного аміну в середовищі диметилформаміду та в присутності мідного каталізатора.

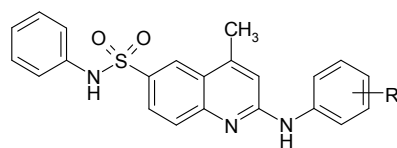
Фармакологічне дослідження синтезованих сполук на протимікробну активність проводять методом дифузії в агар «колодязями». Розчин досліджуваних сполук в димексиді вносять в лунки агару Мюллера-Хінтона на чашці Петрі. Оцінку антимікробної активності проводять шляхом вимірювання діаметра зон затрим-

ки росту мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми використовували референс-штами *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*.

**Результати й обговорення.** Як з'ясувалось, метод Б виявився перспективнішим для синтезу цільових 2-ариламінохінолінів (3 а-е), оскільки потребує менших затрат часу, на відміну від реакції кислотного гідролізу та призводить до підвищення виходу та чистоти цільових сполук 3 (табл. 1).

Одержані сполуки 3 а-е – жовті кристалічні речовини, розчинні в етанолі, пропанолі-2, ДМФА і нерозчинні у воді, чистоту яких контролювали тонкошаровою хроматографією (див. табл. 1). Структура сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2).

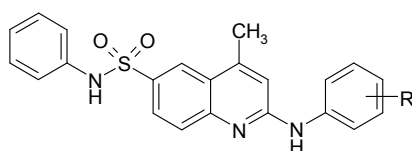
Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонамідів (3 а-е)



Сполука	R	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> , °C	Вихід, %		Rf*
				метод А	метод Б	
а	H	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	182-183	77	86	0,62
б	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	186-187	71	78	0,58
в	2,4-CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	168-169	68	74	0,54
г	3-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	196-197	63	68	0,67
д	3,4-CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	172-173	67	80	0,50
е	3-NO <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	201-202	73	82	0,48

Примітка. \* – система розчинників гексан-ізопропанол-2 (1:1).

Таблиця 2. Спектри ПМР 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонамідів (3 а-е)



Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.									
	H <sub>хінол.</sub>				4-CH <sub>3</sub> <sub>хінол.</sub> (3H, c)	2-NH- (1H, c)	2-H <sub>аром</sub>	6-NH- (1H, c)	6-H <sub>аром</sub>	R
	5-H	7-H	8-H 1H, д, J=8,8	3-H						
3-а	8,15 (1H, д, J=1,8)	7,80; 1H, дд, J <sub>1</sub> =8,8; J <sub>2</sub> =1,8	7,69	7,36-7,06, 6H, м*	2,52	9,60	7,91, 2H, д, J=7,7 7,03-6,91, 3H, м	10,21	7,36-7,06, 6H, м*	-
3-б	8,14 (1H, д, J=1,8)	7,82-7,74 м, 3H**	7,66	7,25-7,07, 6H, м*	2,49	9,51	7,82-7,74, 3H, м** 7,03-6,90, 2H, м	10,20	7,25-7,07, 6H, м*	2,25, 3H, c
3-в	8,24 (1H, д, J=1,8)	7,95; 1H, дд J <sub>1</sub> =8,8; J <sub>2</sub> =1,8	7,86	7,26-7,08 6H, м*	2,56	10,44	7,05-6,95, 1H, м 7,40-7,30, 2H, м	10,99	7,26-7,08 6H, м*	2,23, 6H, c
3-г	8,25 (1H, д, J=1,2)	7,93; 1H, дд J <sub>1</sub> =8,8; J <sub>2</sub> =1,2	7,83	7,27-7,08, 6H, м*	2,55	10,41	8,01, 1H, c 7,65, 1H, д, J=8,2 7,4, 1H, т, J=7,9(2) 6,99, 1H, т, J=6,7(2)	10,88	7,27-7,08, 6H, м*	-
3-д	8,24 (1H, д, J=1,8)	7,95; 1H, дд J <sub>1</sub> =8,8; J <sub>2</sub> =1,8	7,86	7,26-7,08 6H, м*	2,56	10,44	7,05-6,95, 1H, м 7,38-7,25, 2H, м	10,99	7,26-7,08 6H, м*	2,23, 6H, c
3-е	8,21, (1H, д, J=1,2)	7,84, 1H, дд J <sub>1</sub> =8,8; J <sub>2</sub> =1,2	7,76	7,25-7,06 6H, м*	2,54	10,14	7,90, 1H, c 7,58, 1H, т, J=7,9(2) 7,04-6,93, 2H, м	10,27	7,25-7,06 6H, м*	-

Примітки: \* – мультиплет має інтегральну інтенсивність 6H і містить сигнали C-3 протона хінолонового ядра та протони ароматичного замісника при сульфамідному фрагменті; \*\* – мультиплет має інтегральну інтенсивність 3H і містить сигнали C-7 протона хінолонового ядра та два протони ароматичного замісника при C-2 положенні хінолінового гетероциклу.

У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР синтезованих 2-ариламіно-сульфамідів **3 а-е** спостерігають характерні сигнали ароматичних протонів хінолінового гетероциклу у вигляді АВС-системи, наявний синглет

протона сульфамідної групи (10,20...10,99 м. ч.), який проявляється у більш слабкому полі на відміну від 2-хлорзаміщеного хіноліна (10,19...10,25 м.ч.) та синглет NH-групи при C-2

положенні хінолінового циклу (9,51...10,44 м. ч.), який відсутній в спектрах відповідних 2-хлорхінолінів [2]. Крім того, в спектрах сполук 3 а-е з'являються сигнали ароматичних протонів в С-2 положенні хінолінового циклу, мультиплетність якого залежить від структури ароматичного аміну, та сигнали аліфатичних протонів замісників.

**Таблиця 3.** Антибактеріальна активність 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонамідів (3 а-е)

Сполука	Діаметри зон затримки росту, мм					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> 885/653
3 а	19,19,19	15,15,14	Pict	20,21,19	19,19,19	21,22,22
3 б	17,18,18	17,17,19	Pict	17,17,17	17, 19, 17	20,21,19
3 в	16,16,16	Pict	Pict	Pict	17,16,16	17,17,18
3 г	20,20,19	17,16,16	Pict	20,20,19	21,21,22	24,25,24
3 д	15,16,15	Pict	Pict	Pict	17,17,18	17,16,18
3 е	22,21,22	12, 14, 13	Pict	21,22,22	24,25,25	25,25,26
Фурацилін	19,18,18	18,16,17	16,15,16	17,18,18	18,19,19	23,24,24

Згідно з результатами (табл. 3) видно, що досліджувані сполуки **3 а-е** виявились активними щодо стандартних референс-штамів мікроорганізмів, винятком стала *Pseudomonas aeruginosa*, відносно якої 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонаміди показали відсутність зон затримки росту.

Так, активність сполуки, що містить незаміщений фенільний радикал (**3 а**), знаходиться на рівні препарату порівняння, а щодо *Proteus vulgaris*, то перевищує його. Введення акцепторних замісників до фенільного радикала в С-2 положення хінолінового гетероциклу (сполуки **3 г** та **3 е**) приводить до підвищення протимікробної активності. Винятком стала *Escherichia coli*, до якої активність сполуки **3 е** з нітрогрупою у фенільному ядрі нижча, ніж у сполуки **3 а** та препарату порівняння. Заміна акцепторного замісника на метильну групу (**3 б**) приводить до підвищення активності відносно *Escherichia coli* та до її зниження відносно зазначених референс-штамів. Але зони затримки росту сполуки **3 б** знаходяться на рівні зони затримки росту фурациліну. А введення двох метильних груп (**3 в**, **3 д**) призводить до зниження антимікробної активності відносно *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtilis*, *Candida albicans* та дані сполуки стають неактивними відносно *Proteus vulgaris* та *Escherichia coli*.

Отже, аналізуючи результати можна відмітити, що введення ариламінів у С-2 положення хінолінового гетероциклу є перспективною передумовою для пошуку нових протимікробних та антигрибкових засобів, а підвищенню даної активності сприяє введення акцепторних груп у бензольне ядро ариламіну 2-*R*-феніламінохінолінів, про що також свідчать і попередні дослідження [3].

Синтезовані 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонаміди (**3 а-е**) досліджено на наявність протимікробної активності щодо стандартних референс-штамів мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*. Як препарат порівняння було використано фурацилін (табл. 3).

#### Експериментальна частина

Спектри <sup>1</sup>H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-d<sub>6</sub> на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфамід (**2**) 2,76 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфофохлориду, 0,01 моль аніліну та 0,01 моль тріетиламіну кип'яють в 30 мл етанолу протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розведеною хлоридною кислотою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

#### 4-метил-2-феніламіно-6-сульфамідохінолін (**3 а**) (Метод А)

2,57 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлор-6-фенілсульфаміду (**2**), 0,02 моль аніліну та 0,02 моль хлоридної кислоти кип'яють в 20–30 мл етанолу протягом 5 год під зворотним холодильником. Реакційну суміш розводять водою. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Аналогічно синтезовано сполуки 3 б-д.

#### 4-метилхінолін-2-феніламіно-6-фенілсульфамід (**3 а**) (Метод Б)

2,57 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлор-6-фенілсульфаміду (**2**), 0,01 моль аніліну та 0,005 моль хлоридної кислоти кип'яють в 5 мл диметилформаміді протягом 2 год під зворотним холодильником. Реакційну суміш розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Аналогічно синтезовано сполуки 3 б-д.

**Висновки.** 1. Шляхом кислотного гідролізу та за реакцією Ульмана здійснено синтез 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів. Встановлено переваги та недоліки для кожного з запропонованих методів.

2. Для синтезованих сполук проведено скринінгове дослідження протимікробної активності, за результатами якого виявлено, що введення акцепторних замісників в структуру 2-ариламі-

нохінолінів приводить до підвищення активності відносно *Staphylococcus aureus*, *Proteus Vulgaris*, *Bacillus subtilis* та *Candida albicans*, а введення донорних замісників – до її зниження.

#### Література

1. Пат. 2010/7825253 США, МПК<sup>7</sup> С 07 D 215/38. 2-Aminoquinoline derivatives / Kolezewski S., Riemer C., Steward L. et al.; Hoffmann-La Roche Inc. (US). – № 11/859045; заявл. 03.04.2008; опубл. 02.11.2010.
2. Синтез біологічно активних речовин з антимікробною активністю в ряду 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів / І. С. Гриценко, Т. О. Олексієнко, В. О. Зубков, Т. О. Цапко // Вісник фармації. – 2011. – № 2(66). – С. 24–28.
3. Синтез та антимікробна активність сульфаниламідоподібних 2,4,6-трізаміщених хінолінів / І. С. Гриценко, Т. О. Олексієнко, Т. О. Цапко, Є. О. Цапко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1(8). – С. 31-35.
4. Synthesis and biological evaluation of phenolic Mannich bases of benzaldehyde and (thio)semicarbazone derivatives against the cysteine protease falcipain-2 and a chloroquine resistant strain of *Plasmodium falciparum* / A. Chipeleme, J. Gut, P. J. Rosenthal [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, № 1. – P. 273–282.
5. Islam M. An efficient recyclable polymer supported copper (II) catalyst for C-N bond formation by N-arylation / M. Islam, S. Mondal, P. Mondal [et al.] // Catal. Lett. – 2011. – № 141. – P. 1171–1181.
6. A Study of Antibacterial Activity of Some Novel 8-Methoxy-4-methyl-quinoline Derivatives / S. Singh, V. Kumar, A. Kumar [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 3605–3610.

## МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2-АРИЛАМИНО-4-МЕТИЛХИНОЛИН-6-ФЕНИЛСУЛЬФАМИДОВ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Т. А. Алексеенко, И. С. Гриценко, Т. П. Осолодченко<sup>1</sup>

Национальный фармацевтический университет, Харьков

<sup>1</sup>Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова

**Резюме:** взаимодействием 4-метил-2-хлорхинолин-6-фенилсульфамида с соответствующими ароматическими аминами осуществлён синтез новых 2-ариламино-4-метилхинолин-6-фенилсульфамидов (3 а-е) и изучены их физико-химические свойства. Подтверждена перспективность использования реакции Ульмана для синтеза 2-ариламинохинолинов. Изучена антибактериальная активность новых синтезированных производных по отношению к представленным референс-штамам и проанализировано влияние заместителей на их активность по отношению к *C. albicans*, *S. aureus*, *B. Subtilis*, *E. coli* и *P. Vulgaris*.

**Ключевые слова:** хинолины, 2-ариламинохинолины, сульфаниламиды, синтез, антимикробная активность.

## SYNTHESIS OF 2-ARYLAMINO-4-METHYLQUINOLINE-6-PHENYLSULFAMIDE AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Т. О. Oleksiyenko, I. S. Hrytsenko, Т. P. Osolodchenko<sup>1</sup>

Nathional University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>1</sup>Institute of Microbiology and Immunology by I. I. Mechnykov

**Summary:** the new 2-arylamino-4-methylquinoline-6-phenylsulfamides (3 a-e) were obtained by interaction of 4-methyl-2-chloroquinoline-6-phenylsulfamide (2) with corresponding arylamines. Physico-chemical properties for these substances were studied. Perspective of the use of Ullmann reaction was confirmed for the synthesis of 2-arylaminoquinolines. According to the results of microbiological screening obtained compounds possess high-activity in relation to *C. albicans*, *S. aureus*, *B. Subtilis* and selective active to *E. coli* and *P. vulgaris*.

**Key words:** quinoline, 2-arylaminoquinoline, sulfanilamides, synthesis, antimicrobial activity.

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

УДК 582.929.4:577.114.4

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ РОЗХІДНИКА ЗВИЧАЙНОГО (GLECHOMA HEDERACEA L.)**

©С. М. Марчишин<sup>1</sup>, М. С. Гарник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Резюме:** досліджено полісахаридний комплекс надземної частини розхідника звичайного. З трави розхідника виділено фракції водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин, визначено їх мономерний склад та встановлено кількісний вміст.

**Ключові слова:** розхідник звичайний, трава, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини.

**Вступ.** Полісахариди – природні високомолекулярні біологічно активні речовини, які складаються із залишків моносахаридів та їх похідних, з'єднаних О-глікозидними зв'язками [6, 8]. Полісахариди широко розповсюджені у природі, входять до складу тканин усіх живих організмів, рослини ж є основними джерелами їх одержання [8, 13].

Рослинні полісахариди широко використовують у фармацевтичній промисловості та медичній практиці. Вони є як самостійними лікарськими засобами, так і допоміжним матеріалом у технології виготовлення ліків [1, 5, 8]. Відомо, що полісахариди рослинного походження виявляють високу біологічну активність при різних захворюваннях, потенціюють фармакологічну активність флавоноїдів та інших БАР, пролонгують їх дію та підвищують ефективність, проявляють протизапальну, обволікувальну, муколітичну, радіопротекторну, імуномодельючу, протипухлинну дії [5, 6, 8, 11].

Порівняно із синтетичними полімерами, полісахариди мають вагомні переваги: рослинні глікани підлягають мікробіологічному та ферментативному розщепленню, тому повністю виводяться із організму; полісахариди, в більшості, розчинні у воді, нерозчинні полісахариди завдяки простим хімічним перетворенням стають розчинними або набувають у воді з утворенням гелів; більшість полісахаридів та їх метаболітів нетоксичні [8, 11].

У народній медицині з давніх-давен застосовують траву розхідника звичайного як апетитний, відхаркувальний, протизапальний, антисептичний, кровоспинний та знеболювальний засіб [4, 12, 13].

Полісахаридний комплекс розхідника звичайного практично не вивчали. Тому метою наших досліджень було виявлення, виділення і вивчен-

ня полісахаридів надземної частини розхідника звичайного.

Об'єктами для досліджень була трава розхідника звичайного, зібрана на території Тернопільської та Вінницької областей у травні 2011 року, відповідно об'єкти № 1 та № 2.

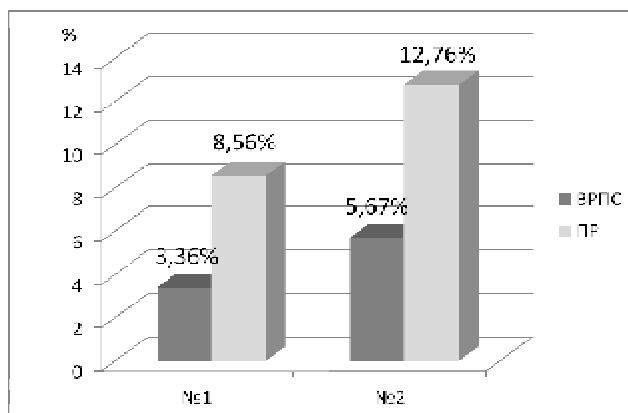
**Методи дослідження.** Визначення кількісного вмісту полісахаридів проводили гравіметричним методом [3, 6, 7, 11].

З метою визначення мономерного складу водорозчинних полісахаридів і пектинових речовин проводили кислотний гідроліз 10 % сульфатною кислотою [2, 6, 10, 11]. Брили осади водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин по 1,0 г, розчиняли у воді, додавали стільки ж 10 % розчину кислоти сульфатної та нагрівали на водяній бані протягом 5-6 год. Отриманий гідролізат нейтралізували карбонатом барію за універсальним індикатором. Осад сульфату барію відокремлювали фільтруванням, промивали водним розчином спирту етилового, відкидали, отриманий фільтрат концентрували [11].

Встановлення якісного мономерного складу полісахаридів після гідролізу проводили методом ПХ на папері *Filtrak FN № 4* у системі розчинників н-бутанол-піридин-вода (6:4:3) паралельно зі стандартними зразками цукрів (глюкоза, галактоза, фруктоза, арабіноза, ксилоза, рамноза). Хроматограми обробляли розчином анілін-фталату. Температура проявлення – 105 °С, тривалість проявлення – 10 хв. Моносахариди проявлялись у вигляді червонувато-коричневих плям [2, 6, 11].

**Результати й обговорення.** У результаті проведених досліджень з надземної частини розхідника звичайного було виділено водорозчинні полісахариди та пектинові речовини. Вихід водорозчинних полісахаридів у об'єкті № 1 становив 3,36 %, у об'єкті № 2 – 5,67 %, вихід пек-

тинових речовин – 8,56 % та 12,76 % відповідно. Результати кількісного вмісту полісахаридних комплексів у траві розхідника звичайного зображено на рисунку 1.



**Рис. 1.** Кількісний вміст полісахаридів у траві розхідника.

Виділені водорозчинні полісахариди – це аморфні порошки світло-коричневого або коричневого кольору (із об'єкта № 1) та темно-коричневого (із об'єкта № 2), які розчиняються у воді (рН водних розчинів знаходиться в межах 5-6, розчини опалесціють), у водних розчинах лугів та кислот і не розчиняються в органічних розчинниках. Полісахариди дають позитивний результат при реакції осадження 96 % спиртом етиловим та з реактивом Фелінга після проведення кислотного гідролізу.

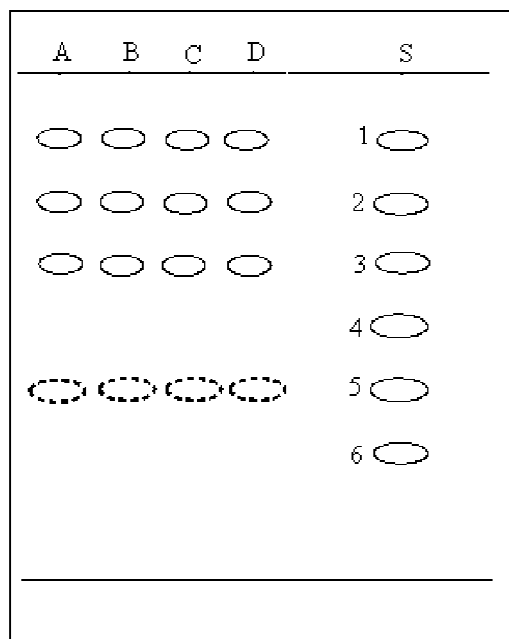
Пектинові речовини – це аморфні порошки коричневого кольору (із обох зразків сировини), у воді розчиняються з утворенням колоїдних в'язких мутних розчинів, рН яких становить 4-5. Водні розчини пектинових речовин осаджуються 1 % розчином алюмінію сульфату з утворенням пектатів.

Методом хроматографії на папері паралельно зі стандартними зразками цукрів у гідролізатах водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин виявлено галактозу, глюкозу, фруктозу та сліди ксилози (рис. 2).

**Висновки.** 1. Проведено вивчення та по-

#### Література

1. Андреев П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности / П. В. Андреев // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 37–41.
2. Бубенчиков Р. А. Новые растительные источники биологически активных полисахаридов / Р. А. Бубенчиков, И. Л. Дроздова // Фармация. – 2005. – № 4. – С. 16-17.



**Рис. 2.** Схема паперової хроматографії трави розхідника звичайного: А – гідролізат пектинових речовин об'єкта № 1; В – гідролізат водорозчинних полісахаридів об'єкта № 1; С – гідролізат пектинових речовин об'єкта № 2; D – гідролізат водорозчинних полісахаридів об'єкта № 2; S – вільні цукри: 1 – галактоза, 2 – глюкоза, 3 – фруктоза, 4 – арабіноза, 5 – ксилоза, 6 – рамноза.

рівняльний аналіз полісахаридів трави розхідника звичайного, заготовленого на території Тернопільської та Вінницької областей.

2. Встановлено, що кількісний вміст водорозчинних полісахаридів і пектинових речовин вищий у розхідника, заготовленого на території Вінницької області, та становить 5,67 і 12,76 % відповідно.

3. Методом паперової хроматографії встановлено мономерний склад полісахаридного комплексу трави розхідника звичайного. До складу водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин у обох досліджуваних об'єктах входять галактоза, глюкоза, фруктоза та незначна кількість ксилози.

3. Владимірова І. М. Виділення та вивчення мономерного складу пектинових речовин у капусті броколі / І. М. Владимірова, В. С. Кисличенко // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 30-31.

4. Гарник М. С. Перспективи використання трави розхідника звичайного як джерела біологічно активних речовин / М. С. Гарник // III Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених: мат-ли конф.

- (Вінниця, 17-18 квітня 2012). – Вінниця, 2012. – С. 24.
5. Гергель Є. М. Дослідження вмісту вуглеводів у плодах маслинки багатоквіткової (*Elaeagnus multiflora* L.) та маслинки вузьколистої (*Elaeagnus angustifolia* L.) / Є. М. Гергель, О. Ю. Коновалова, Т. В. Джан // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 6. – С. 96-98.
6. Калущка О. Б. Полісахаридний комплекс підземних і надземних органів пирію повзучого (*Agropyron repens* (L.)) // Медична хімія. – 2009. – № 3. – С. 22-24.
7. Кисличенко В. С. Полісахариды *Brassica oleracea* var. *Italica* plenck / В. С. Кисличенко, И. Н. Владимировва // Химия природных соединений. – 2008. – № 1. – С. 61-62.
8. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. та фармац. ф-тів вищих мед. навч. закл. III – IV рівнів акред. / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова; за ред. В. М. Ковальова. – Харків: Вид-во НФаУ „Прапор”, 2000. – 703 с.
9. Практикум по фармакогнозии: учебное пособие для студ. высш. уч. зав. / [В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др.]; под ред. В. Н. Ковалева. – Харьков: Изд-во НФаУ „Золотые страницы” „МТК-Книга”. 2004. – 512 с.
10. Круглая А. А. Полисахаридный состав растений рода зопник / А. А. Круглая, Д. А. Муравьева, И. А. Борисенко // Фармация. – 2007. – № 6. – С. 10-11.
11. Дослідження полісахаридів любистку лікарського (*Levisticum officinale* Koch.) / С. М. Марчишин, Н. В. Челін, О. Б. Калущка, Д. З. Довганюк // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4. – С. 12-15.
12. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин / М. М. Сафонов. – Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2008. – 384 с.
13. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – Київ: ТОВ «РАДА». – 2006. – 656 с.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ БУДРЫ ПЛЮЩЕВИДНОЙ (*GLECHOMA HEDERACEA* L.)

С. М. Марчишин<sup>1</sup>, М. С. Гарник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

<sup>2</sup>Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

**Резюме:** исследован полисахаридный комплекс надземных органов будры плющевидной. Из травы будры выделено фракции водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ, определен их мономерный состав и установлено количественное содержание.

**Ключевые слова:** будра плющевидная, трава, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества.

## THE INVESTIGATION OF POLYSACCHARIDES OF GROUND IVY (*GLECHOMA HEDERACEA* (L.))

S. M. Marchyshyn<sup>1</sup>, M. S. Harnyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

<sup>2</sup>Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

**Summary:** complex of overground part of ground ivy was investigated. Fractions of water-soluble polysaccharides and pectins were extracted, their monomeric composition was detected and their qualitative content was determined.

**Key words:** ground ivy, grass, water-soluble polysaccharides, pectins substances.

## МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ ПЕТРУШКИ КУЧЕРЯВОЇ, КОРЕНЕВОЇ ТА ЛИСТКОВОЇ

© О. А. Зотікова, В. С. Кисличенко, В. В. Вельма

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** атомно-емісійним спектрографічним методом встановлено наявність 19 елементів у листі петрушки кучерявої, кореневої та листкової. У всіх досліджуваних зразках кількісно переважають калій, кальцій, силіцій, магній, фосфор та натрій.

**Ключові слова:** петрушка, елементний склад, атомно-емісійний спектрографічний метод.

**Вступ.** Більше 99 % елементного складу живих організмів складають карбон, кисень, гідроген, нітроген, фосфор та сульфур. Крім вищеперелічених біоелементів, до складу тваринних та рослинних організмів входять макроелементи (натрій, калій, кальцій, магній) та мікроелементи (ферум, купрум, цинк, манган, кобальт, силіцій та інші), які впливають на основні функції організму (ріст, розвиток, розмноження, кровотворення), виконують біологічно важливі структурні, регуляторні та каталітичні функції [3, 6].

Калій – один із найважливіших макроелементів, оскільки забезпечує проведення нервових імпульсів та передачу їх в органи; забезпечує скорочення м'язів, у тому числі і серцевого, і підтримку кров'яного тиску у нормі. Калій бере участь у підтримці іонної рівноваги, внутрішньоклітинному обміні [1, 2, 4].

Кількісно кальцій – п'ятий мінеральний компонент з усіх, наявних в організмі (приблизно 1000–1200 г у дорослої людини). Основна роль Са – утворення та зберігання скелетної системи. Майже 98–99 % всього кальцію організму міститься у кістковій та хрящових тканинах. Лише 1 % кальцію, що залишився, бере участь у згортанні крові, генерації і передачі нервових імпульсів, виступає чинником, що поєднує процеси збудливості і скорочення м'язів, збудження і викиду медіаторів, активації певних ферментативних систем і вивільнення деяких гормонів, регулює метаболічні процеси (глюкогенез, глікогеноліз) [1, 2, 4, 6].

Силіцій стимулює фагоцитоз, бере участь у формуванні сполучної та епітеліальної тканин, основна його роль – це участь у хімічній реакції, яка скріплює колаген та еластин разом. Силіцій сприяє росту волосся та нігтів [2, 6].

Магній функціонує як кофактор у більш ніж 300 відомих ферментних реакціях. Він бере участь у біосинтезі білка, передачі нервового сигналу, впливає на процеси синтезу ДНК і РНК,

вироблення енергії, метаболізму глюкози, окиснення жирних кислот, активацію амінокислот. Магній допомагає адаптуватися до холоду, є структурним компонентом кісток та зубної емалі. 1/5 всього магнію, який є в організмі людини, депонується в серцево-судинній системі, це свідчить про надзвичайно велике значення цього катіона в серцевій діяльності [2, 4].

Фосфор і кальцій надає міцність кісткам і зубам, активує розумову і фізичну діяльність, бере участь у багатьох хімічних реакціях: утворенні енергії, метаболізмі білків, вуглеводів та жирів, синтезі білків [2, 6].

Натрій є основним іоном, що знаходиться у рідинах організму поза мембранами клітин (всередині клітин діє калій). Натрій відіграє важливу роль у перенесенні амінокислот через плазматичну мембрану, у водно-сольовому обміні, регулює тиск крові, активує діяльність травних ферментів, допомагає регулювати перенос речовин (наприклад, цукру крові) всередину та назовні кожної клітини, генерувати нормальні електричні нервові сигнали і брати участь у м'язовому скороченні [2, 4, 6].

Тому актуальним є пошук та розробка нових лікарських засобів, які б містили комплекс життєво важливих біологічно активних речовин, зокрема макро- та мікроелементів.

Мета роботи – дослідження макро- та мікроелементного складу листя петрушки кучерявої, листя петрушки кореневої та листя петрушки листкової.

**Методи дослідження.** Дослідження якісного складу і визначення кількісного вмісту макро- та мікроелементів проводили методом атомно-емісійної спектрографії з фотографічною реєстрацією [5].

Підготовка проби для аналізу складалася з обережного обвуглювання сировини при нагріванні в муфельній печі (температура не більш 500 °С) з попередньою обробкою проб кисло-



тою сульфатною розведеною. Випаровування проб проводили з кратерів графітових електродів у розряді дуги перемінного струму при силі струму 16 А й експозиції 60 с. Для одержання спектрів та їх реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС-8. Вимір інтенсивностей ліній у спектрах аналізованих проб і градувальних зразків (ГЗ) проводили за допомогою мікрофотометра МФ-1. Умови фотографування спектрів: сила струму дуги перемінного струму – 16 А; фаза підпалу – 60 °С; частота підпалювальних імпульсів – 100 розрядів за секунду; аналітичний проміжок – 2 мм; ширина щілини спектрографа – 0,015 мм; експозиція – 60 с. Спектри фотографували в ділянці 230–330 нм.

Фотопластинки проявляли, сушили, потім фотометрували наступні лінії (в нм) у спектрах проб і ГЗ, а також фон біля них. Для кожного

елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння лінії і фону для спектрів проб і ГЗ. Потім будували градувальний графік. За цим графіком знаходили вміст елемента в золі. Вміст елемента в рослинному матеріалі (x, %) знаходили за формулою:

$$x = \frac{a \cdot m}{M},$$

де  $a$  – вміст елемента в золі, %;

$m$  – маса золи, г;

$M$  – маса сировини, г [5].

**Результати й обговорення.** Результати дослідження макро- та мікроелементного аналізу листя петрушки кучерявої, листя петрушки кореневої та листя петрушки листової наведено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати макро- та мікроелементного дослідження листя петрушки кучерявої, кореневої та листової

№ за/п	Елемент	Вміст елемента, мг/100 г		
		листя петрушки кучерявої	листя петрушки кореневої	листя петрушки листової
1	K	4470	4290	3990
2	Ca	1190	1150	1065
3	Si	1070	1000	1065
4	Mg	445	470	425
5	P	255	215	225
6	Na	150	170	800
7	Al	75	115	135
8	Fe	75	72	105
9	Mn	15	14	27
10	Zn	12	7	13
11	Sr	3	2,9	4
12	Cu	0,74	0,43	0,66
13	Ni	0,15	<0,03	2,7
14	Pb	<0,03	<0,03	<0,03
15	Co	<0,03	<0,03	<0,03
16	Mo	<0,02	<0,02	<0,02
17	Cd	<0,01	<0,01	<0,01
18	As	<0,01	<0,01	<0,01
19	Hg	<0,01	<0,01	<0,01

Як видно з даних таблиці 1, листя петрушки кучерявої, листя петрушки кореневої та листя петрушки листової характеризуються достатньо високим вмістом калію (3990–4470 мг/100г), кальцію (1065–1190 мг/100г), силіцію (1000–1070 мг/100г), магнію (425–470 мг/100г), фосфору (215–225 мг/100г) та натрію (150–800 мг/100г). Отже, листя петрушки кучерявої має більш високий вміст калію, кальцію та силіцію, листя петрушки кореневої є концентратором магнію, а листя петрушки листової накопичує більше натрію (800 мг/100г), алюмінію (135 мг/100г), феруму (105 мг/100г), мангану (27 мг/100г), купруму (13 мг/100г) порівняно з іншими досліджу-

ваними зразками. Однакову кількість фосфору містить петрушка кучерява та петрушка листової (225 мг/100г).

**Висновок.** Отриманні експериментальні дані макро- та мікроелементного складу листя петрушки кучерявої, кореневої та листової свідчать про наявність не менше 19 елементів. У всіх досліджуваних зразках кількісно переважають калій, кальцій, силіцій, магній, фосфор та натрій. Проведені дослідження будуть використані для подальшого фітохімічного дослідження з метою розробки проектів методик контролю якості, а також при розробці нового лікарського засобу з заздалегідь бажаним фармакологічним ефектом.

### Література

1. Башкірова Л. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів (огляд) / Л. Башкірова, А. Руденко // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 59–65.
2. Витамины и минеральные вещества: Полная энциклопедия / сост. Т. П. Емельянова. – СПб. : ЗАО «ВЕСЬ», 2000. – 368 с.
3. Губський Ю. І. Біологічна хімія. Підручник / Ю. І. Губський. – Київ–Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 656 с.
4. Дереча Л. М. Макро- і мікроелементи: сучасні уявлення про їх функціональне значення в теплокровному організмі / Л. М. Дереча, В. В. М'ясоєдов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 4. – С. 21–27.
5. Елементний склад насіння, трави і стручок стручечків талабану польового / Г. С. Тартинська, І. О. Журавель, В. С. Кисличенко // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 190–191.
6. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова; за ред. проф. В. М. Ковальова. – Харків: «Прапор», вид-во НФаУ, 2000. – 703 с.

## МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ ПЕТРУШКИ КУЧЕРЯВОЙ, КОРНЕВОЙ И ЛИСТОВОЙ

**О. А. Зотикова, В. С. Кисличенко, В. В. Вельма**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** с помощью атомно-эмиссионного спектрографического метода было установлено наличие 19 элементов в листьях петрушки кучерявой, корневой и листовой. Во всех исследуемых образцах количественно преобладают калий, кальций, кремний, магний, фосфор и натрий.

**Ключевые слова:** петрушка, элементный состав, атомно-эмиссионный спектрографический метод.

## MACRO- AND MICROELEMENT CONTENT OF CURLY, ROOT AND LEAF PARSLEY

**O. A. Zotikova, V. S. Kyslychenko, V. V. Velma**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the presence of 19 elements in the leaves of curly, root and leaf parsley was determined with the help of atomic-emission spectrographic method. Potassium, calcium, silicon, magnesium, phosphorus and sodium dominated in all the studied samples.

**Key words:** parsley, element content, atomic-emission spectrographic method.

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

УДК 577.112.3:582.734.3

## АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ *SORBUS AUCUPARIA* ТА *SORBUS DOMESTICA*

© О. В. Криворучко, А. В. Кононенко, О. О. Андрущенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** за допомогою амінокислотного аналізатора LKB 4151 "Альфа Плюс" (Швеція) у листі *Sorbus aucuparia* L. та *Sorbus domestica* L. встановлено кількісний вміст 15 амінокислот, із яких 9 – незамінні.

**Ключові слова:** амінокислоти, горобина (*Sorbus* L.).

**Вступ.** Рід горобина (*Sorbus* L.) з родини розові (*Rosaceae* Juss.) включає 84 види, чисельні гібриди і форми, які поширені майже виключно в помірному поясі північної півкулі. В країнах СНД у дикому стані росте 34 види, в Україні – 3. Культивується. Найбільш поширений вид – Г. звичайна (*S. aucuparia* L.) – здавна відома як цінна плодова, лікарська і декоративна рослина. В офіційній медицині використовують її плоди, а листя, квітки та кору – в народній медицині та гомеопатії. Згідно з літературними даними, плоди, листя і квітки горобини звичайної містять вітаміни, терпеноїди, фенольні сполуки, вуглеводи, органічні кислоти, макро- і мікроелементи, які зумовлюють їх полівітамінну, діуретичну, жовчогінну, послаблювальну дію. Інші види горобини вивчено недостатньо [2, 5, 9, 15, 16].

Проведено фітохімічне та фармакологічне дослідження листя різних видів горобини [7, 8, 10-12]. Мета дослідження – визначення амінокислотного складу листя горобини звичайної та горобини домашньої для подальшої стандартизації сировини.

Амінокислоти є важливими органічними сполуками, з яких будуються всі тваринні і рослинні білки. Нині відомо близько 1000 амінокислот, в організмі людини існує понад 60, але до складу білків з них входять приблизно 20, які називаються протеїногенними, тобто білковими амінокислотами. Ці амінокислоти можуть знаходитися в клітинах також і у вільному стані. Протеїногенні амінокислоти *in vivo* утворюються або з проміжних небілкових продуктів вуглеводного об-

міну, або при розщепленні в шлунково-кишковому тракту білків, які надходять із їжею. При цьому 8 амінокислот в людському організмі не синтезуються. Це так звані незамінні амінокислоти, які людина повинна отримувати разом із їжею. Окрім того, дві амінокислоти – гістидин і аргінін синтезуються у людському організмі з недостатньою швидкістю, внаслідок чого, особливо у дитячому віці, їх треба додавати разом із їжею. На відміну від людини, вищі рослини здатні синтезувати практично всі амінокислоти, які є вихідним матеріалом для біосинтезу білків, алкалоїдів, поліфенолів, вітамінів та ін., і можуть бути для людини джерелом легкозасвоюваних амінокислот у комплексі з іншими біологічно активними сполуками. В рослинах, окрім 20 протеїногенних амінокислот, також є велика кількість непротеїногенних амінокислот, які є лише у вільному стані або у складі коротких пептидів. Ці амінокислоти присутні в рослинах у невеликій кількості [1, 13].

**Методи дослідження.** Для проведення дослідження листя горобини звичайної та горобини домашньої (*S. domestica* L.) заготовляли у травні 2010 р. в ботанічному саду Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Кількісний вміст амінокислот після гідролізу у досліджуваних зразках визначали за допомогою амінокислотного аналізатора LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеція) на колонці, заповненій катіонообмінною смолою «Ultracrap-8» відповідно до інструкції [6]. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Кількісний вміст амінокислот листя *Sorbus aucuparia* та *Sorbus domestica*

Назва амінокислоти	Загальна формула	Вміст, % на суху вагу	
		№ 1	№ 2
Аспарагінова кислота	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> N	0,97	0,79
Треонін*	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N	0,43	0,38
Серин	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> N	0,56	0,52
Глутамінова кислота	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N	2,94	2,49

Продовження табл. 1

Назва амінокислоти	Загальна формула	Вміст, % на суху вагу	
		№ 1	№ 2
Гліцин	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> N	0,43	0,38
Аланін	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> N	1,21	1,05
Валін*	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N	1,11	0,79
Метіонін*	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> NS	0,35	0,25
Ізолейцин*	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	0,59	0,41
Лейцин*	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	1,49	1,23
Тирозин	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N	0,52	0,39
Фенілаланін*	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N	0,63	0,54
Гістидин*	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	0,32	0,28
Лізин*	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	0,47	0,38
Аргінін*	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	0,65	0,59
Сума всіх амінокислот		12,67	10,47
Сума незамінних амінокислот		6,04	4,85
Вміст незамінних амінокислот у загальній сумі амінокислот, %		47,67	46,32

Примітки: № 1 – листя *Sorbus aucuparia*; № 2 – листя *Sorbus domestica*; \* – незамінні амінокислоти.

Вміст загального білка у листі горобини звичайної та горобини домашньої визначали методом К'ельдаля [3, 4].

На рисунках 1 та 2 представлено хроматограми амінокислотного складу білків листя горобини звичайної та горобини домашньої.

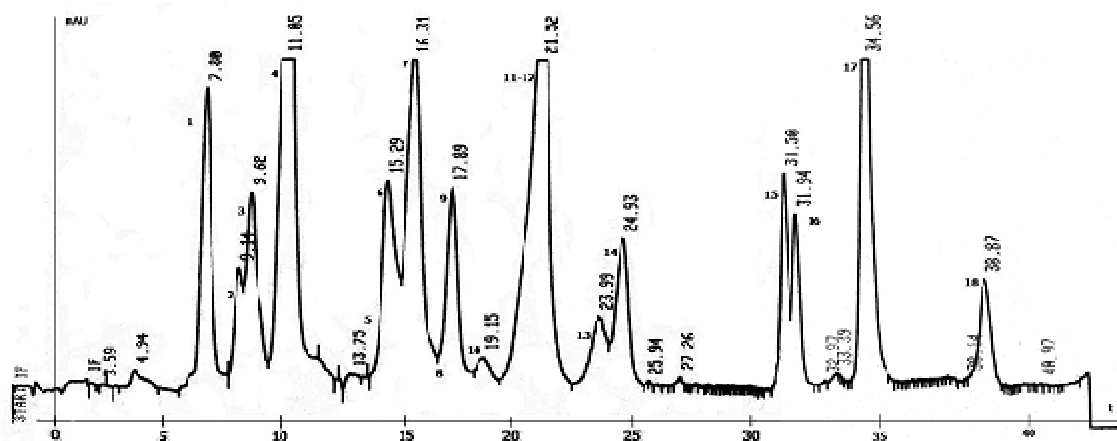


Рис. 1. Хроматограма амінокислотного складу білків листя *Sorbus aucuparia*.

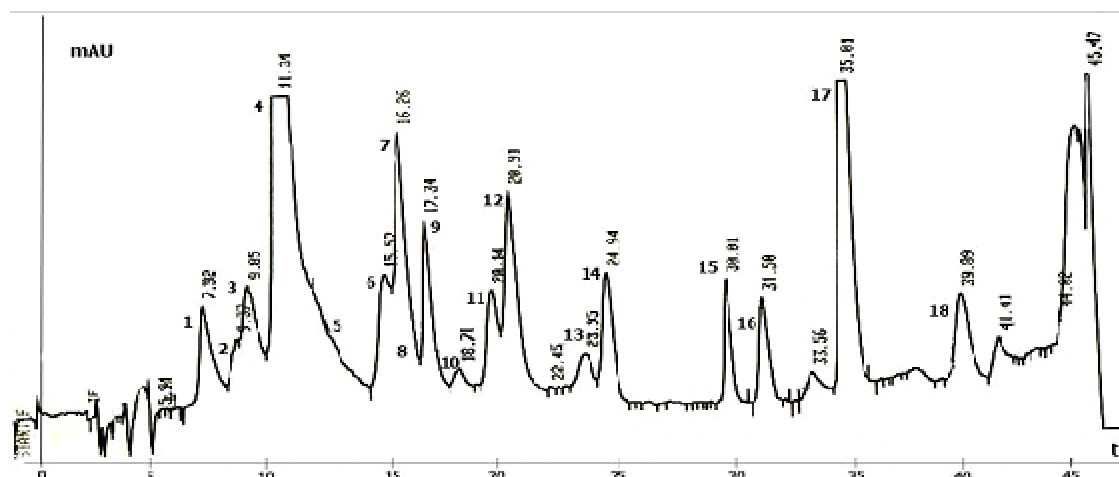


Рис. 2. Хроматограма амінокислотного складу білків листя *Sorbus domestica*.

**Результати й обговорення.** За допомогою амінокислотного аналізатора LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеція) у листі горобини звичайної та горобини домашньої було виявлено 15 амінокислот (аспарагінова кислота, треонін, серин, глутамінова кислота, гліцин, аланін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін, гістидин, лізин, аргінін), у тому числі 9 незамінних (треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин і аргінін). Сумарне співвідношення незамінних амінокислот становить 47,67 та 46,32 % від загальної кількості амінокислот. У листі обох видів горобини значно містяться глутамінова, аспарагінова кислоти, аланін, лейцин та валін. Це збігається з даними літератури, що основна маса азоту більшості амінокислот проходить в реакціях обміну через стадії перетворення в аспарагінову і глутамінову кислоти або в  $\alpha$ -аланін. Також нас цікавило виявлення незамінної амінокислоти гістидину,

#### Література

1. Биохимия растений / Под ред. к. б. н. Л. А. Красильниковой. – Ростов-на-Дону: «Феникс», 2004. – 224 с.
2. Дендрофлора України. Дикорослі й культивовані дерева і кущі. Покритонасінні. Частина II. Довідник / Кохно М. А., Трофименко Н. М., Пархоменко Л. І. та ін. – К. : Фітосоціоцентр, 2005. – 716 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – 531 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доп. 4. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
5. Зузук Б. М. Горобина птахоприваблива або звичайна (*Sorbus aucuparia* L.) (Частина I-IV) / Б. М. Зузук, Р. В. Куцик // Провізор. – 2008. – № 13–14. – С. 76–79; № 15. – С. 35–40; № 16. – С. 51–53; № 17. – С. 44–46.
6. Канаан Х. М. Аміно- та жирнокислотний склад *Fucus vesiculosus* L. / Х. М. Канаан, О. В. Криворучко, Х. Я. Маклауф // Вісник фармації. – 2003. – № 4 (36). – С. 60–63.
7. Кононенко А. В. Вивчення хімічного складу та протизапальної активності листя горобини звичайної / А. В. Кононенко, О. В. Криворучко, К. Г. Щокіна / Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квітня 2010 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2010. – С. 63.
8. Кононенко А. В. Вивчення антиексудативної активності екстракту листя горобини звичайної / А. В. Кононенко, К. Г. Щокіна, О. В. Криворучко // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 5(10) – С. 16–20.
9. Криворучко О. В. Горобина: фармацевтична енциклопедія / О. В. Криворучко; гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К. : «МОРІОН», 2010. – С. 380–381.

який підлягає в організмі декарбоксілюванню з утворенням гістаміну. Останній, як відомо, є одним з ендогенних факторів (медіаторів), які беруть участь в регуляції життєво важливих функцій організму та відіграють важливу роль у патогенезі деяких хвороб [14].

Вміст білка в листі горобини звичайної та горобини домашньої складає 14,73 та 12,36 % (на суху вагу) відповідно.

**Висновки.** 1. У сировині ідентифіковано 15 амінокислот, у тому числі 9 незамінних, причому переважають глутамінова, аспарагінова кислоти, лейцин, аланін та валін.

2. Встановлено вміст білка у листі горобини звичайної та горобини домашньої, який становить 14,73 та 12,36 % (на суху вагу) відповідно.

3. Листя горобини звичайної та горобини домашньої є перспективною сировиною для подальшого фармакогностичного дослідження з метою створення фітопрепаратів.

лопедія / О. В. Криворучко; гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К. : «МОРІОН», 2010. – С. 380–381.

10. Криворучко О. В. Елементний склад листя деяких видів роду *Sorbus* / О. В. Криворучко, А. В. Кононенко, В. І. Шатровська // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 1. – С. 104–107.

11. Криворучко О. В. Хромато-мас-спектрометричний аналіз запашних речовин листя *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* та *Sorbus torminalis* / О. В. Криворучко // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 102–106.

12. Криворучко О. В. Вивчення антимікробної активності листя горобини звичайної та черемхи звичайної / О. В. Криворучко, Н. Ю. Шевельова, І. О. Івачов // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: тези доп. III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 1–2 жовт. 2009 р. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2009. – С. 121.

13. Ластухін Ю. О. Хімія природних органічних сполук: навч. посібник / Ю. О. Ластухін. – Львів: Національний університет «Львівська політехніка», «Інтеллект-Захід», 2005. – 560 с.

14. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.

15. Носовская Т. Д. Лечебные свойства рябины обыкновенной / Т. Д. Носовская // Провізор. – 2000. – № 6. – С. 37–39.

16. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae / отв. ред. А. Л. Буданцев. – СПб.; М. : Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

## АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ *SORBUS AUCUPARIA* И *SORBUS DOMESTICA*

**Е. В. Криворучко, А. В. Кононенко, О. А. Андрущенко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** с помощью аминокислотного анализатора LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеция) в листьях *Sorbus aucuparia* L. и *Sorbus domestica* L. установлено количественное содержание 15 аминокислот, из которых 9 – незаменимые.

**Ключевые слова:** аминокислоты, рябина (*Sorbus* L.).

## THE STUDY OF AMINO ACIDS FROM *SORBUS AUCUPARIA* AND *SORBUS DOMESTICA* LEAVES

**O. V. Kryvoruchko, A. V. Kononenko, O. O. Andrushchenko**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the quantitative content of 15 amino acids including 9 essential has been found in the leaves *Sorbus aucuparia* L. and *Sorbus domestica* L. by aminoacid analyzer LKB 4151 “Alpha-Plus” (Sweden).

**Key words:** amino acids, Montain ash (*Sorbus* L.)

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

УДК 615.32:615.326:615.451.16

## МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД РОСЛИННОГО ЗАСОБУ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «КАСДЕНТ»

©Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Харків

**Резюме:** досліджено елементний склад рослинного засобу «Касдент» та лікарської рослинної сировини (кореневищ аїру, кореневищ та коренів родовика, коренів солодки), з якої одержано складну настоянку. Визначено наявність 19 макро- та мікроелементів та встановлено їх кількісний вміст. У настойці відзначено превалювання вмісту калію, магнію, кальцію.

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина, фітозасіб, мінеральні елементи.

**Вступ.** Рослинні об'єкти здавна є невичерпним джерелом одержання фітопрепаратів багатогранної дії завдяки ряду біологічно активних сполук, у тому числі й макро- та мікроелементів, які необхідні для процесів життєдіяльності як у фізіологічних умовах, так і в разі виникнення патології [2, 6, 8, 9, 11, 13, 15]. Порушення мінеральної рівноваги в організмі супроводжує ряд стоматологічних захворювань, серед яких хвороби пародонта (гінгівіт, пародонтит), твердих тканин зуба (карієс) тощо [1, 5]. Дослідження взаємозв'язків захворювань пародонта зі станом мінерального балансу ротової порожнини дозволяє визначити додаткові фактори розвитку означених патологій та вчасно провести профілактичні заходи [7,12].

На цей час є незаперечні докази ролі слини в мінералізації зубної емалі, а саме постачанні неорганічних сполук – іонів кальцію, фосфатів і фтору. Багатьма дослідженнями доведено, що ремінералізуючий потенціал ротової рідини у ряді випадків виявляється недостатнім для попередження розвитку патологічного процесу в зубах, що є передумовою для створення штучних джерел поповнення твердих тканин макро- та мікроелементами. Так, для місцевої ремінералізуючої терапії початкового карієсу застосовують засоби, які сприяють відновленню ступеня мінералізації емалі, доповнюючи у кристалах емалі іони та підвищуючи її стійкість до дії карієсогенних чинників. Патогенетично обґрунтованим є призначення з цією метою препаратів кальцію і фтору. А для місцевого лікування початкового карієсу широко застосовують, окрім препаратів кальцію, препарати фосфору, які, у разі поєднання з останніми, підвищують ремінералізуючий вплив [10,12]. Обмін кальцію тісно пов'язаний з обміном фосфатів, які депонуються в кісткових структурах. Утворені фосфорно-кальцієві сполуки забезпе-

чують мінералізацію зубів. Оптимальним для мінералізації є співвідношення в слині  $Ca^{2+}/P$ , що дорівнює 1,67 при підсиленні процесу мінералізації наступними елементами –  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ . Доведено високу клінічну ефективність різних зубних паст, еліксирів та інших гігієнічних засобів, що містять у своєму складі різні сполуки фтору, кальцію та інших мінеральних речовин і володіють протикарієсною дією [3,14]. В останні роки поряд з відомими препаратами (глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію) для профілактики карієсу зубів застосовують біологічно активні добавки на основі ячної шкаралупи, яка також входить до складу лікувально-профілактичних зубних паст [4].

Отже, корекція порушень мікроелементної рівноваги, що супроводжує захворювання пародонта, може бути здійснена порівняно незначними концентраціями елементів стоматологічних препаратів.

Мета роботи – дослідження мінерального складу настоянки під умовною назвою «Касдент» та вихідної лікарської рослинної сировини (ЛРС) – кореневищ аїру, кореневищ та коренів родовика, коренів солодки, з якої її одержано, для з'ясування ймовірних механізмів дії розробленого фітозасобу.

**Методи дослідження.** Для проведення вивчення ЛРС-об'єкти дослідження (кореневища аїру, кореневища та корені родовика, корені солодки) було придбано через аптечну мережу, а настоянку «Касдент» виготовлено екстемпорально.

Визначення якісного складу і кількісного вмісту хімічних елементів досліджуваних об'єктів проводили в ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України, використовуючи прилад КАС-120 за атомно-абсорбційним спектроскопічним методом, що базується на випаровуванні золи

об'єктів у дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного у спектр випромінювання та вимірюванні інтенсивності спектральних ліній елементів.

Проби аналізованих об'єктів піддавали обережному обвуглюванню в муфельній печі при температурі не більше 500 °С з попередньою їх обробкою розведеною кислотою сірчаною. Далі проводили випарювання проб із кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму силою 16А при експозиції 60 с (джерело збудження спектрів типу ІВС-28).

Одержання та реєстрацію спектрів на фотоплівці здійснювали за допомогою спектрографа ДФС-8 з дифракційними ґратами 600 штр/мм та тринізною системою освітлення щілини. Вимірювання інтенсивності ліній у спектрах аналізованих проб і градуированих зразків виконували на мікрофотометрі МФ-1. При фотографуванні спектрів дотримувалися певних умов: фаза підпалювання – 60 °С; частота підпалю-

вальних імпульсів – 100 розрядів за одну секунду; аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини спектрографа – 0,015 мм. Спектри знімали в ділянці довжини хвилі 230–347 нм.

За допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ІСОМ-23-27) в інтервалі вимірюваних концентрацій будували градуировальні графіки, за якими стосовно кожного елемента визначали його вміст у золі.

**Результати й обговорення.** Результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів рослинного засобу «Касдент», а також вихідної сировини, з якої його одержано, а саме, кореневищ аїру, кореневищ та коренів родовика, коренів солодки представлено у таблиці 1.

Аналізуючи отримані дані, відмічаємо, що ЛРС, яку використовували для створення екстракційного препарату, містить достатньо широкий спектр хімічних елементів. Проведеним дослідженням встановлено наявність 19 речовин.

**Таблиця 1.** Мінеральний склад фітозасобу «Касдент» та вихідної лікарської рослинної сировини

Хімічний елемент	Об'єкти дослідження			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
<i>Макроелементи (вміст мг/100 г)</i>				
Ca	310	990	940	80
Mg	235	280	355	220
P	135	105	50	40
Na	235	60	355	50
K	2340	185	355	1470
<i>Мікроелементи (вміст мг/100 г)</i>				
Fe	31	12	47	0,2
Al	40	6	120	<0,03
Si	210	330	460	0,05
Cu	0,19	0,16	0,18	0,20
Zn	4	6	6	<0,01
Mn	4	0,9	0,6	1,0
Mo	0,19	0,12	0,18	<0,02
Sr	4	12	6	<0,03
Ni	<0,03	0,12	0,06	0,12
Pb	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Co	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Cd	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
As	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Hg	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

**Примітки.** № 1 – кореневища аїру; № 2 – кореневища та корені родовика; № 3 – корені солодки; № 4 – настояка «Касдент».

Досліджувані зразки ЛРС характеризуються індивідуальними особливостями акумулювання окремих елементів. Так, за даними експерименту, видно, що у кореневищах аїру у найбільшій кількості накопичуються калій (2340 мг/100 г),

кальцій (310 мг/100 г), магній (235 мг/100 г), натрій (235 мг/100 г) та кремній (210 мг/100 г); у кореневищах та коренях родовика – кальцій (990 мг/100 г), кремній (330 мг/100 г) та магній (280 мг/100 г), а у коренях солодки виявлено



найбільший вміст кальцію (940 мг/100 г), кремнію (460 мг/100 г), натрію, калію та магнію (по 355 мг/100 г).

Серед мікроелементів всіх об'єктів ЛРС у коренях солодки переважають кремній, алюміній та залізо, вміст якого за значеннями знижується у ряді: корені солодки > кореневища айру > кореневища та корені родовика.

Встановлені максимальні значення деяких елементів серед всіх досліджуваних об'єктів. Калію міститься найбільше у кореневищах айру (2340 мг/100 г). Кореневища та корені родовика відрізняються максимальним вмістом кальцію – 990 мг/100 г, а кремній та магній у більшій кількості накопичують корені солодки – 460 мг/100 г і 355 мг/100 г відповідно.

Такі ультрамікроелементи, як плумбум, кобальт, кадмій, арсен, гідраргірум у всіх досліджуваних зразках наявні у незначних кількостях.

Стосовно вмісту хімічних елементів фітозасобу «Касдент» проведеним вивченням встановлено превалювання вмісту калію (1470 мг/100 г), магнію (220 мг/100 г), кальцію (80 мг/100 г). Але зафіксовано вірогідно нижчий вміст кальцію у слині пацієнтів з хронічним генералізованим пародон-

титом порівняно із концентрацією даного макроелемента у ротовій рідині здорової людини.

Мікроелементи та ультрамікроелементи визначені у рослинному засобі у дуже незначних кількостях, так елемента алюмінію <0,03 мг/100 г, а вміст заліза не перевищує 0,2 мг/100 г.

**Висновки.** 1. Проведено вивчення якісного складу та кількісного вмісту вихідної рослинної сировини фітозасобу «Касдент» за допомогою методу атомно-абсорбційної спектроскопії. У всіх досліджуваних об'єктах встановлено наявність 19 хімічних елементів, серед яких дуже незначні кількості важких металів.

2. Визначено максимальні значення елементів у рослинній сировині: калію найбільше у кореневищах айру, кальцію – у кореневищах та коренях родовика, а магнію та кремнію – у коренях солодки.

3. Враховуючи значення виявлених мікроелементів, настоянка «Касдент» є об'єктом для більш поглибленого вивчення фармакологічних властивостей з метою обґрунтування її придатності для корекції мінерального обміну в твердих тканинах зубів поряд із здоланням запальних процесів пародонта.

## Література

1. Антоненко М. Ю. Нові можливості підвищення ефективності гігієнічних заходів у комплексній профілактиці стоматологічних захворювань у осіб молодого віку / М. Ю. Антоненко, Л. Ф. Сідельнікова, М. О. Дуднікова // Новини стоматології. – 2011. – № 3. – С. 53-56.
2. Биоэлементология: основные понятия и термины: терминологический словарь / [А. В. Скальный, И. А. Рудаков, С. В. Нотова и др.]. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2005. – 50 с.
3. Булгакова А. И. Особенности микроэлементного гомеостаза и иммунного статуса полости рта у больных генерализованным пародонтитом / А. И. Булгакова, А. Ш. Галикеева // Пародонтология. – 2011. – № 3. – С. 6-9.
4. Влияние зубной пасты Sensodyne F на содержание макро- и микроэлементов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом с синдромом цервикальной гиперестезии / Г. Ф. Белоклицкая, В. А. Пахомова, О. О. Протрунkevич, О. В. Копчак // Современная стоматология. – 2003. – № 2. – С. 53-57.
5. Гаджула Н. Г. Вивчення біодоступності лікарських препаратів на основі мінеральних компонентів для профілактики карієсу зубів / Н. Г. Гаджула // Новини стоматології. – 2011. – № 2. – С. 32-35.
6. Коритнюк Р. С. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях / Р. С. Коритнюк, О. Я. Коритнюк, С. А. Гладишева // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 106-109.
7. Некоторые показатели минерального обмена у больных генерализованным пародонтитом первой степени / А. В. Борисенко, А. С. Магомедов, И. Н. Фе-

дянович [и др.] // Современная стоматология. – 2002. – № 4. – С. 25-27.

8. Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.

9. Сметаніна К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження / К. І. Сметаніна // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 2. – С. 95-98.

10. Терапевтична стоматологія: підручник у 4 томах (Т. 2.) / [М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, А. М. Політун та ін.]. – К.: Здоров'я, 2004. – 400 с.

11. Ціхоцька О. О. Вплив магнієвмісних лікарських засобів на процеси пероксидації у тварин в експерименті / О. О. Ціхоцька, Р. С. Коритнюк, О. С. Покотило // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 115-117.

12. Ярова С. П. Порушення ремінералізації твердих тканин зуба та способи їх усунення (огляд літератури) / С. П. Ярова, О. С. Гензицька // Вісник стоматології. – 2009. – № 3. – С. 118-121.

13. Efficacy of subgingival irrigation using herbal extracts on gingival inflammation / A. Pistorius, B. Willershausen, E. M. Steinmeier, M. Kreisler // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74. – P. 616-622.

14. Thompson A. Model for assessment of carious lesion remineralization, and remineralization by a novel toothpaste / A. Thompson, L. P. Grant, J. M. Tanzer // J. Clin. Dent. – 1999. – Vol. 10. – P. 34-39.

15. Williamson E. M. Synergy and other interactions in phytomedicines / E. M. Williamson // Phytomedicine. – 2001. – Vol. 8. – P. 401-409.

## МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «КАСДЕНТ»

Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов

*Институт повышения квалификации специалистов фармации, Харьков*

**Резюме:** изучен элементный состав растительного средства «Касдент» и лекарственного растительного сырья (корневищ аира, корневищ и корней кровохлебки, корней солодки) из которого получена сложная настойка. Определено наличие 19 макро- и микроэлементов и установлено их количественное содержание. В настойке отмечено превалирование содержания калия, магния, кальция.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, фитосредство, минеральные элементы.

## MINERAL CONTENT OF HERBAL REMEDY WITH THE CONDITIONAL NAME “CASDENT”

L. I. Shulha, O. F. Piminov

*Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement, Kharkiv*

**Summary:** the elemental content of herbal remedy “Casdent” and medicinal plant raw materials (sedge rootstocks, rootstocks and roots of burnet, licorice roots), that make up the complex tincture, were investigated. The presence of 19 macro- and microelements was identified, their quantitative content was determined. Prevalent content of potassium, calcium, magnesium was observed.

**Key words:** medicinal plant raw material, herbal remedy, mineral elements.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин  
УДК 615.32:661.732.9.661.73

## ОРГАНІЧНІ І ЖИРНІ КИСЛОТИ ЛИСТКІВ ШПИНАТУ ГОРОДНЬОГО

### ©І. З. Кернична

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** досліджено якісний склад і кількісний вміст жирних та органічних кислот у листках шпинату городнього. Встановлено наявність 15 жирних кислот, з яких 8 насичені та 7 ненасичені. Серед 18 виявлених органічних кислот домінує щавлева, яблучна і лимонна.

**Ключові слова:** органічні кислоти, шпинат городній, насичені та ненасичені жирні кислоти.

**Вступ.** Поглиблене фітохімічне вивчення видів вітчизняної флори з метою введення у медичну практику нових лікарських рослин є завданням багатьох науковців. Пошук перспективних лікарських рослин триває серед дикорослих та культивованих видів. Здоров'я сучасної людини багато в чому залежить від якості та кількості біологічно активних речовин, що надходять з їжею. Відомий лікар давньогрецької медицини Гіппократ говорив, що наша їжа повинна бути ліками. Насамперед це свіжі фрукти і овочі, які широко використовують у лікувально-профілактичному харчуванні [2].

Серед культивованих в Україні ранньовесняних рослин, які використовують люди у харчуванні, є шпинат городній (*Spinacia oleracea* L.) з родини лободових (*Chenopodiaceae*). Молоді розеткові листи у свіжому або відвареному вигляді рекомендують вживати хворим із гіпохромною анемією, вагітним, пацієнтам з цукровим діабетом і гіпертонією, при гіпоацидному гастриті й ентероколіті. Як джерело вітамінів шпинат городній використовують у дієтотерапії та при ожирінні. Однак є застереження щодо вживання рослини при нирковокам'яній хворобі, нефритах, подагрі, захворюваннях печінки, жовчного міхура і підшлункової залози, оскільки у органах шпинату городнього накопичується щавлева кислота [7, 8]. При заготівлі виду також слід враховувати період вегетації та способи зберігання.

Метою нашої роботи було вивчення якісного і кількісного складу органічних і жирних кислот у листках шпинату городнього сорту «Красень Полісся» у фазу листової розетки.

**Методи досліджень.** Для досліджень використовували модифіковану методику визначення жирних кислот для рослинної сировини з подальшим визначенням (у вигляді метилових ефірів) органічних кислот. Розділяли метилові ефіри кислот (жирних і органічних) під час хроматографування [10].

До висушеної рослинної сировини додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекану в гексані) і 1 мл метилюючого агента (14%  $\text{BCl}_3$  в метанолі, Supelco 3-3033). Суміш витримували герметично при 65 °С в закритому віалі 8 годин. За цей час із рослинної сировини повністю виділяють жирні олії, відбувається їх гідроліз на складові компоненти жирні кислоти та метиловані похідні. Реакційну суміш зливали з осаду рослинної сировини і розводили 1 мл дистильованої води. Для вилучення метилових ефірів жирних кислот додавали 0,2 мл метилен хлориду (дихлор метан), струшували декілька раз протягом 1 год, а потім хроматографували одержаний екстракт метилових ефірів.

Для хроматографування використовували хроматограф Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973, капілярну хроматографічну колонку INNOWAX (внутрішній діаметр 0,25 мм і довжина 30 м). Швидкість введення проби 1,2 мл/хв протягом 0,2 хв. Швидкість газу-носія (*гелію*) 1,2 мл/хв. Температура нагрівання введення проби – 250 °С. Температуру термостату програмували від 50 до 250 °С із швидкістю 4 °С/хв.

Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 із загальною кількістю спектрів більшою за 470000 в поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS и NIST. Для кількісного розрахунку використовували метод внутрішнього стандарту.

Дослідження проведено в лабораторії Національного інституту винограду і вина «Магарач» Української академії аграрних наук.

**Результати й обговорення.** Відомо, що жирні олії є важливим продуктом харчування, тому недостатнє їх надходження в організм негативно впливає на обмінні процеси, функціональний стан окремих органів і систем, що призводить до зниження працездатності і опірності організму до несприятливих чинників навколишнього середовища [3]. Для проходження багатьох біохімічних процесів необхідними ком-

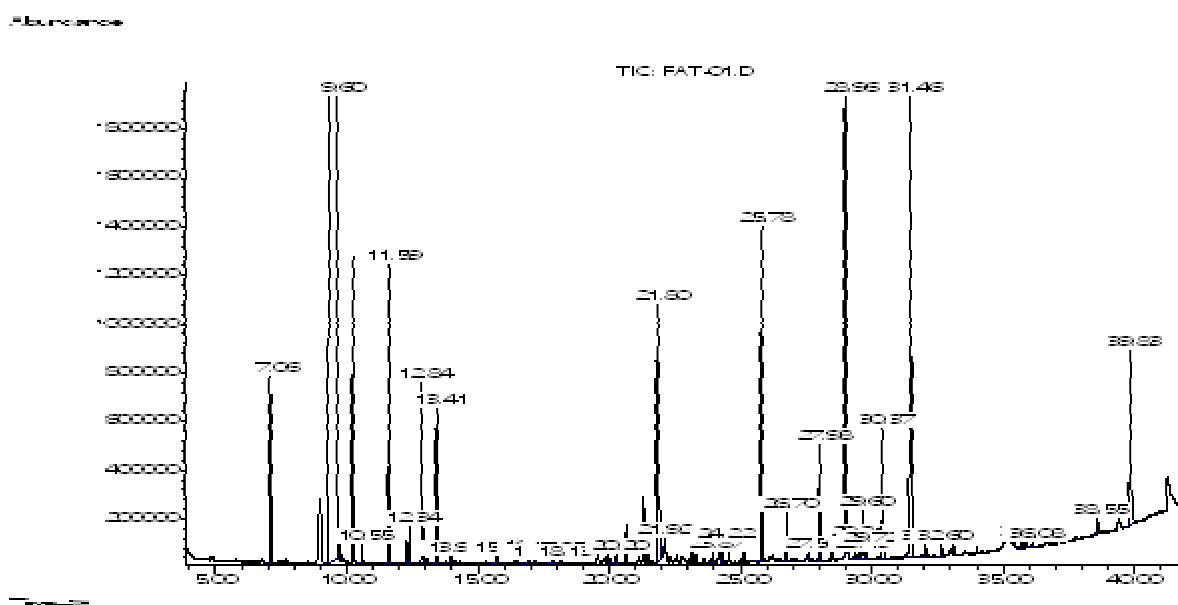
понентами жирних олій є ненасичені жирні кислоти [4, 9]. Вони входять до складу клітинних мембран, необхідних для синтезу гормонів, впливають на еластичність судин, їх використовують для профілактики та лікування атеросклерозу, дерматитів тощо [5, 6].

У результаті досліджень у листках шпинату городнього сорту «Красень Полісся» виявлено 15 жирних кислот (лауринову, міристинову, пентадеканову, пальмітинову, пальмітолеїнову, гептадеканову, 7,10,13-гексадекатрієнову, стеаринову, олеїнову, 10-октадецену, лінолеву, ліноленову, арахінову, бегенову кислоти)

(табл. 1, рис.1). Встановлено, що жирнокислотний склад досліджуваної рослини представлений 8 насиченими та 7 ненасиченими жирними кислотами. Серед насичених кислот домінують пальмітинова, 7,10,13-гексадекатрієнова та пальмітолеїнова кислоти. Найвищий вміст серед ненасичених жирних кислот зафіксовано ліноленову (72,8 %), лінолеву (15,5 %) та олеїнову (5,9 %) кислоти. Порівняно з іншими жирними кислотами найменший відсотковий вміст (до 1 %) виявлено пентадеканової та гептадеканової кислот серед насичених та 10-октадецену, арахінову, бегенову – серед ненасичених.

**Таблиця 1.** Якісний склад та кількісний вміст жирних кислот листків шпинату городнього

№	Час утримання, хв	Кислота	мг/кг	Вміст, %
1	17,85	лауринова	72	0,55
2	21,92	міристинова	173	1,33
3	23,87	пентадеканова	79	0,61
4	25,78	пальмітинова	3166	24,32
5	26,69	пальмітолеїнова	437	3,36
6	27,55	гептадеканова	75	0,58
7	27,98	7,10,13-гексадекатрієнова	1043	8,01
8	29,3	стеаринова	169	1,30
9	29,6	олеїнова	458	3,52
10	29,72	10-октадецену	116	0,89
11	30,37	лінолева	1212	9,31
12	31,45	ліноленова	5679	43,63
13	32,6	арахінова	104	0,80
14	35,67	бегенова	84	0,65
15	38,55	тетракозанова	150	1,15
			13017	100,00



**Рис. 1.** Схема хроматограми метилових ефірів жирних і органічних кислот листків шпинату городнього.

Органічні кислоти є проміжними продуктами обміну білків, вуглеводів і жирів, сполуки мають широкий спектр біологічної дії на живі організми. Вченими відмічено протизапальні, антиоксидантні, протиалергічні властивості цих сполук. Органічні кислоти разом із цукрами і дубильними речовинами підвищують функцію травних залоз, сприяють кращому засвоєнню їжі, підвищують перистальтику кишечника [1, 2]. Нагромадження органічних кислот в рослинах залежить

від фотосинтетичної діяльності, інтенсивності ферментативних реакцій, температури тощо.

Результати визначення якісного складу і кількісного вмісту органічних кислот наведено в таблиці 2, на рисунку 1. Листки шпинату городнього містять не менш ніж 18 сполук цієї групи. Одержані дані свідчать про значний вміст щавлевої кислоти у досліджуваному об'єкті 78,2 %. Майже 12 % суми органічних кислот складають яблучна та лимонна кислоти.

**Таблиця 2.** Якісний склад та кількісний вміст органічних кислот листків шпинату городнього

№	Час утримання, хв	Кислота	Вміст, мг/кг
1	9,6	щавлева	50924
2	10,54	фурфурол*	134
3	11,58	малонова	1092
4	12,34	фумарова	309
5	12,83	левулінова кислота*	1285
6	13,4	янтарна	1117
7	13,92	бензойна	47
8	15,68	глутарова	71
9	16,88	фенилоцтова	71
10	17,14	саліцилова	31
11	18,12	адипінова	20
12	20,19	3-окси-2-метилглутарова	108
13	21,8	яблучна	3584
14	24,21	азелайнова	222
15	28,96	лимонна	4082
16	31,99	ванілінова	134
17	36,07	ізоферулова	59
18	39,82	ферулова	1820

**Примітка.** \* – кислоти, які утворюються як побічні в процесі метилювання.

**Висновки.** 1. Вперше ідентифіковано та кількісно визначено 8 насичених та 7 ненасичених жирних кислот у листках шпинату городнього.

2. Встановлено наявність 18 органічних кислот *Spinacia oleracea* L., серед яких домінує

щавлева, яблучна і лимонна.

3. Виявлені сполуки розширюють відомості про хімічний склад досліджуваної рослини і створюють передумови для подальшого фітохімічного дослідження листків шпинату городнього.

#### Література

1. Бензель І. Л. Дослідження вмісту аскорбінової кислоти та вільних органічних кислот у фітосубстанціях бадану товстолистого / І. Л. Бензель, Р. Є. Дармограй, Л. В. Бензель // Фарм. журн. – 2010. – № 2. – С. 98–101.
2. Бензель Л. В. Харчові лікарські рослини в медицині та кулінарії / Л. В. Бензель, П. В. Олійник, В. Є. Бабій. – Л.: Галицька Видавнича Спілка, 2004. – 292 с.
3. Даценко З. М. Вплив омега-3 ПНЖК на склад жирних кислот печінки щурів за окислювального стресу / З. М. Даценко, О. М. Кривенко // Український біохімічний журнал. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 60–64.
4. Когтева Г. С. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы / Г. С. Когтева, В. В. Бе-

зуглов // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – С. 6–15.

5. Кривенко О. М. Вплив  $\alpha$ -токоферолу та фосфоліпідів, що містять  $\omega$ -3 жирні кислоти, на властивості мембран / О. М. Кривенко // УБЖ. – 1999. – № 5. – С. 127–131.

6. Марчишин С. М. Дослідження ліпофільної фракції трави хмелю вузьколистого / С. М. Марчишин, М. І. Коліцька // Фарм. часопис. – 2011. – № 1. – С. 18–21.

7. Полный атлас лекарственных растений / И. С. Алексеев. – Донецк: Глорія Трейд, 2012. – С. 348.

8. Лікарські рослини / відп. ред. А. М. Гродзинський. – К., 1992. – С. 482–483.

9. Calder P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and

human health outcomes / P. C. Calder, P. Yaqoob // Biofactors. – 2009. – № 35(3). – P. 266–272.  
10. Carrapiso A. I. Development in lipid analysis: some

new extraction techniques and in situ transesterification / A. I. Carrapiso, C. Garcia // Lipids. – 2000. – Vol/ 35, № 11. – P. 1167–1177.

## ОРГАНИЧЕСКИЕ И ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ЛИСТЬЕВ ШПИНАТА ОГОРОДНОГО

**И. З. Керничная**

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

**Резюме:** исследовано качественный состав и количественное содержание жирных и органических кислот в листьях шпината огородного. Установлено наличие 15 жирных кислот, из которых 8 насыщенные и 7 ненасыщенные. Среди 18 выявленных органических кислот доминирует щавелевая, яблочная и лимонная.

**Ключевые слова:** органические кислоты, шпинат огородный, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты.

## ORGANIC AND FATTY ACID IN THE LEAVES OF SPINACH (SPINACIA OLERACEA L.)

**I. Z. Kernychna**

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

**Summary:** the qualitative and quantitative composition of the fatty and organic acids in the spinach leaves was studied. The presence of 15 fatty acids, 8 of which are saturated and unsaturated 7 was determined. Among the 18 identified organic acids oxalic acid, malic and citric acids dominate.

**Key words:** organic acids, spinach, saturated and unsaturated fatty acids.

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

УДК 582.776:581.44

## АНАТОМІЧНА БУДОВА КОРЕНІВ ХАМЕРІЮ ВУЗЬКОЛИСТОГО (CHAMERION ANGUSTIFOLIUM (L.) HOLUB)

С. М. Марчишин, О. Б. Калушка, Г. І. Островська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** у статті наведено результати вивчення анатомічної будови коренів хамерію вузьколистого; встановлено основні мікроскопічні діагностичні ознаки, які будуть використані з метою ідентифікації нової лікарської рослинної сировини.

**Ключові слова:** хамерій вузьколистий, корені, анатомічна будова.

**Вступ.** Хамерій вузьколистий – багаторічна трав'яниста рослина до 2 м заввишки з прямим стеблом і товстим, сланким кореневищем та вертикальними коренями, на яких утворюються додаткові бруньки, які сприяють швидкому вегетативному розмноженню рослини. Рослину здавна використовують у народній медицині як протизапальний, безпечний і обволікувальний засіб при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, а також як седативний, протисудомний, кровоспинний, протівірусний засіб [2, 3, 4, 6].

У джерелах наукової літератури даних про морфолого-анатомічне та фітохімічне вивчення даної рослини, особливо її підземної частини, недостатньо, тому метою нашої роботи було провести дослідження анатомічної будови коренів хамерію вузьколистого та встановити їх основні діагностичні ознаки.

**Методи дослідження.** Анатомічну будову підземних органів (коренів), зібраних восени на території Тернопільської області (на осушених

болотах), аналізували на поперечних, поздовжніх зрізах та препаратах із поверхні під мікроскопом МС 10 (окуляри Х5, Х10, об'єктиви Х10, Х40). Мікрофотографії зроблено фотокамерою Samsung PL50 [1, 5].

На підставі порівняння будови коренів по всій довжині та на різних стадіях вегетації встановлено сукупність мікроскопічних діагностичних ознак.

**Результати й обговорення.** Анатомічна будова безпучкова (рис. 1). Приблизно однакову площу займають паренхіма кори і деревина. Корок перидерми 1-5-шаровий, дуже легко відокремлюється у вигляді тонкої буро-коричневої плівки і складається із продовгуватих трохи звивистих клітин з великими просвітами й тонкою окорковою темно-коричневою оболонкою (рис. 2). Відшарування корка пов'язане з утворенням у верхніх шарах фелодерми кристаловмісних ідіобластів з рафідами, які поступово збільшуються у розмірах і відділяють шари корка (рис. 2).

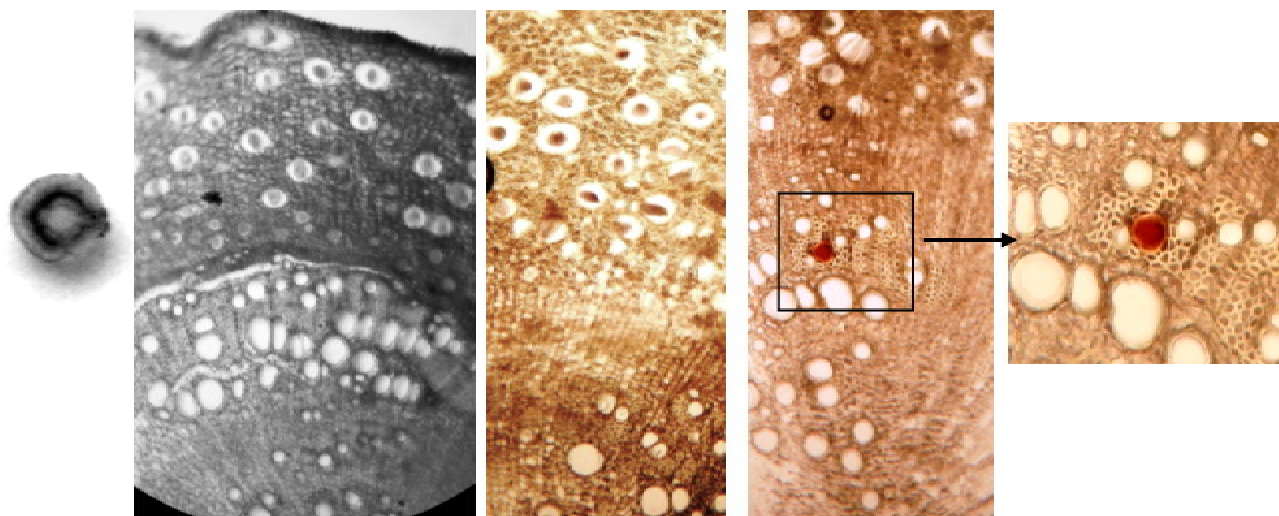
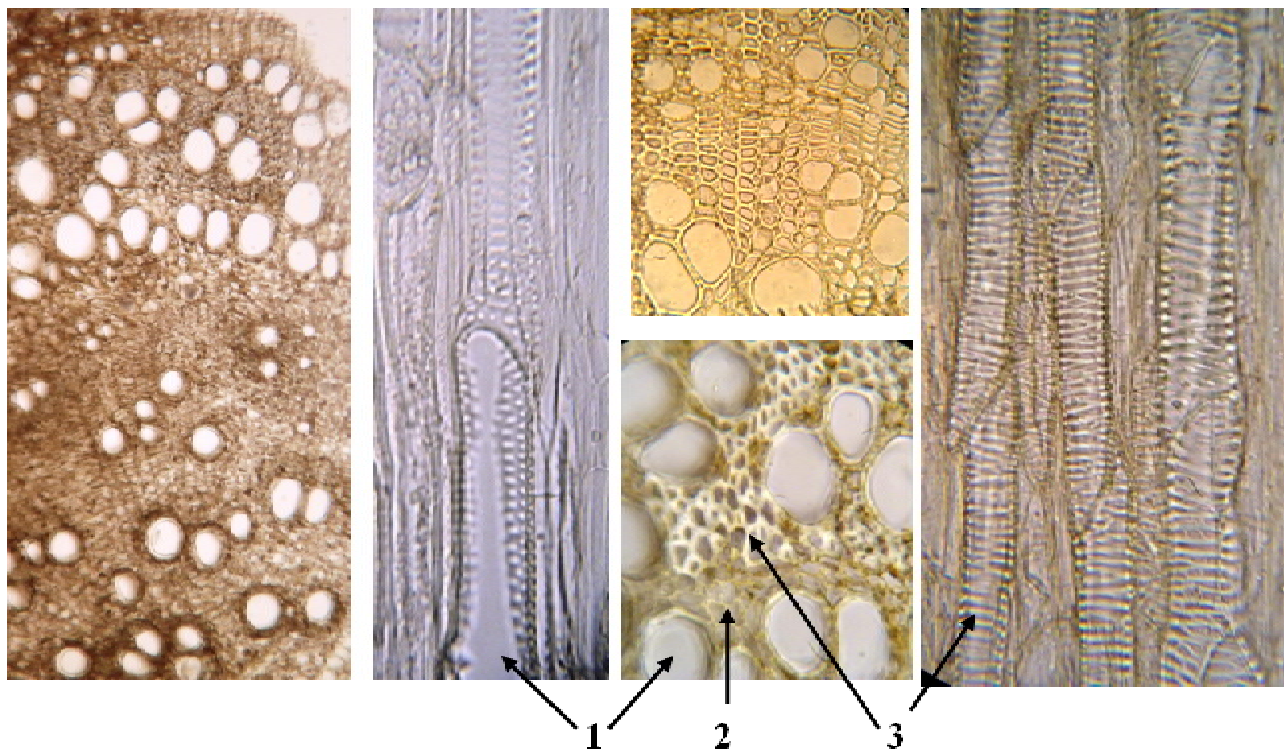


Рис. 1. Поперечні зрізи кореня у плані та при малому збільшенні (10x10).







**Рис. 4.** Поперечні й поздовжні зрізи ксилеми коренів: 1 – пористі судини, 2 – пухка коленхіматозна паренхіма, 3 – драбинчасті трахеїди.

**Висновок.** Вперше проведено вивчення анатомічної будови коренів хамерію вузьколистого, зібраного на території Тернопільської об-

ласті, та визначено його основні мікроскопічні ознаки, які будуть використані з метою ідентифікації нової лікарської рослинної сировини.

#### Література

1. Бавуто Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавуто, Л. М. Ерей. – Мн. : Новое издание, 2002. – 464 с.
2. Лавренов В. К. Полная энциклопедия лекарственных растений / В. К. Лавренов, Г. В. Лавренова. – СПб., М., 1999. – 736 с.
3. Лебедев В. П. Клиническая фитотерапия / В. П. Лебедев. – Новосибирск, 2003. – 368 с.

4. Синяков А. Ф. Зеленая аптека. Лечение травами / А. Ф. Синяков. – М. : КСП, 1995. – С. 111–112.
5. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятова и др.]. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
6. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / [сост. И. Путырский, В. Прохоров]. – Мн. : Книжный Дом; М. : Махаон, 2000. – С. 148–149.

### АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ КОРНЕЙ ХАМЕРИЯ УЗКОЛИСТОГО (*CHAMERION ANGUSTIFOLIUM* (L.) HOLUB)

**С. М. Марчишин, Е. Б. Калушка, Г. И. Островская**

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

**Резюме:** в статье приведены результаты изучения анатомического строения корней хамерия узколистого; установлены основные микроскопические диагностические признаки, которые будут использованы с целью идентификации нового лекарственного растительного сырья.

**Ключевые слова:** хамерий узколистый, корни, анатомическое строение.

**ANATOMIC STRUCTURE OF THE ROOTS OF LOW-LEAVED CHAMERION (CHAMERION ANGUSTIFOLIUM (L.) HOLUB)**

**S. M. Marchyshyn, O.B. Kalushka, H. I. Ostrovska**

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

**Summary:** the article adduces the results of studying of anatomic structure of roots of low-leaved chamerion and determines the main microscopic diagnostic features that will be used with the purpose of identification of the new medicinal herbal raw material.

**Key words:** low-leaved chamerion, roots, anatomic structure.

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

УДК 615. 014. 47/.672 : 615. 451. 16 : 615. 322: 582: 929.4

## **ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ КАПСУЛ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО**

© **Н. О. Зарівна, Т. А. Groшовий, Л. В. Вронська**

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

**Резюме:** проведено дослідження з вибору допоміжних речовин при створенні нового лікарського засобу у формі капсул, що вміщує густий екстракт чебрецю. Показано, що для одержання порошкової маси з необхідними фармако-технологічними характеристиками доцільно використати наступне поєднання допоміжних речовин: неусілін UFL2, натрій кроскармелоза, МКЦ 101.

**Ключові слова:** порошкова маса, густий екстракт, чебрець повзучий, допоміжні речовини, капсули.

**Вступ.** Згідно з даними інституту фізіатрії і пульмонології НАМН України, частка захворювань органів дихання складає третину всіх зареєстрованих в Україні захворювань, а в структурі смертності вони займають четверте місце після патологій системи кровообігу, злоякісних новоутворень і нещасних випадків [1]. У фармакотерапії патологій верхніх дихальних шляхів значна частка препаратів, виготовлених з рослинної сировини [2]. Це зумовлено тим, що фітозасоби, при правильному дозуванні, практично нетоксичні, але ефективні, відносно доступні і замінити їх синтетичними препаратами почасти неможливо, оскільки комплекс біологічно активних речовин (БАР) лікарської рослинної сировини є унікальним.

Препарати на основі чебрецю повзучого призначають при бронхітах, запаленні легень, кашлю як відхаркувальний засіб [3, 4]. Аналіз ринку препаратів-муколітиків на основі трави чебрецю повзучого показав, що частка українських виробників щодо іноземних становить 25 % проти 75 % [5]. Тому, виходячи з вище сказаного, створення нового вітчизняного ЛЗ з муколітичною активністю на основі чебрецю повзучого є актуальним завданням сьогодення. Метою дослідження є вибір допоміжних речовин для отримання твердих капсул, які містять густий екстракт чебрецю повзучого.

**Методи дослідження.** Активним інгредієнтом розроблюваного засобу є густий екстракт чебрецю повзучого, який отримували згущенням при температурі 80 °С рідкого екстракту чебрецю повзучого, технологія якого була запропонована нами раніше [6]. До складу густого екстракту входять різні за хімічною природою БАР чебрецю повзучого: амінокислоти, флавоноїди, полісахариди та інші, які, зазнаючи впливу навколишнього середовища, можуть окислюватись, гідролізувати тощо.

Крім того, потрібно було, отримуючи тверду лікарську форму, використати різні за природою і властивостями допоміжні речовини. Оскільки чебрець повзучий є ефіроолійною сировиною, з допоміжних речовин вибирали такі, які б мали здатність адсорбувати і утримувати компоненти ефірної олії, а після змішування з екстрактом зберігали б порошкоподібний стан. Необхідно було ввести до складу також і ряд інших допоміжних речовин, які б давали можливість гомогенізувати масу з рослинним екстрактом та отримати гранули відповідної міцності та в загальному – забезпечити порошковій масі належну насипну густину та насипний об'єм [7–9]. Тому ми вивчали допоміжні речовини з різними фізичними і технологічними властивостями (наповнювачі, розпушувачі та ін.), які широко використовуються у фармацевтичній промисловості для виробництва твердих лікарських форм і досліджували вплив їхніх поєднань на показники якості отриманої маси для капсулювання [10, 11].

Перелік допоміжних речовин, які застосовувалися в процесі розробки складу порошкової маси з густим екстрактом чебрецю, наведено в таблиці 1.

Експеримент будували на основі 3х3 греко-латинського квадрату, що дозволило обмежитись лише 9 серіями дослідів.

Матриця планування експерименту та результати дослідження показників якості порошкової маси наведено в таблиці 2.

Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу, за допомогою якого визначали, які групи ДР є значущими, тобто на скільки від їх наявності залежить показник, що вивчається, а також порівнювали допоміжні речовини у межах досліджуваної групи за значущістю впливу на той чи інший технологічний показник [12].

**Таблиця 1.** Фактори та їх рівні при отриманні порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого

Фактор	Рівень фактора
А – структуроутворювачі з групи неорганічних солей	a <sub>1</sub> – магнію карбонат легкий a <sub>2</sub> – магнію карбонат важкий a <sub>3</sub> – неусілін UFL2
В – розпушувачі	b <sub>1</sub> – крохмаль картопляний b <sub>2</sub> – натрію кроскармелоза b <sub>3</sub> – поліплаздон К-90
С – структуроутворювачі з групи целюлоз	c <sub>1</sub> – МКЦ 101 c <sub>2</sub> – МКЦ 102 c <sub>3</sub> – Prosolv 90

**Таблиця 2.** Матриця планування експерименту і результати визначення технологічних показників порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого

№ серії	А	В	С	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub> '	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub> '	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub> '	D	D'
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	53,16	52,72	0,31	0,32	0,33	0,34	0,70	0,70
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	48,62	49,34	0,38	0,36	0,40	0,39	0,80	0,80
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	42,75	43,18	0,27	0,28	0,32	0,33	0,45	0,45
4	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	48,51	49,02	0,24	0,25	0,27	0,28	0,25	0,26
5	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	37,95	38,36	0,33	0,32	0,36	0,35	0,49	0,49
6	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	34,15	33,91	0,30	0,31	0,36	0,37	0,30	0,39
7	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	44,86	45,13	0,41	0,43	0,48	0,49	0,79	0,80
8	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	58,72	58,67	0,38	0,39	0,44	0,45	0,91	0,91
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	69,23	68,92	0,32	0,33	0,36	0,37	0,80	0,80

**Примітка:** y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – швидкість течії через насадку, с/100 г; y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – насипна густина до усадки, г/мл; y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – насипна густина після усадки, г/мл; D, D' – функція бажаності.

**Результати й обговорення.** Результати дисперсійного аналізу показали, що найбільш значущий вплив на швидкість течії через насадку порошкової маси мають структуроутворюючі речовини з групи неорганічних солей (фактор А). Ранжований ряд для цих речовин має вигляд: a<sub>3</sub> > a<sub>1</sub> > a<sub>2</sub>. Найбільший вплив на швидкість течії через насадку порошкової маси має неусілін UFL2.

Наступною групою речовин за значущістю впливу на швидкість течії через насадку є зразки МКЦ. Сила впливу речовин групи С може бути представлена таким рядом: c<sub>2</sub> > c<sub>1</sub> > c<sub>3</sub>. Лідером із цієї групи речовин є МКЦ 102, їй поступаються МКЦ 101 та Prosolv 90.

Найменший вплив на швидкість течії через насадку порошкової маси проявляють розпушувачі, які дають близькі значення даного показника. Проте і з цих речовин кращий показник плинності порошкової маси забезпечує крохмаль картопляний.

Наступним відгуком, який характеризує якість порошкової маси, є насипна густина до усадки (y<sub>2</sub>). Вплив факторів на даний показник можна відобразити наступним рядом переваг: А > В > С. Серед структуроутворюючих речовин з групи неорганічних солей лідером за впливом на даний показник є неусілін UFL2. Гірші показники насипної маси до усадки спостерігали при зас-

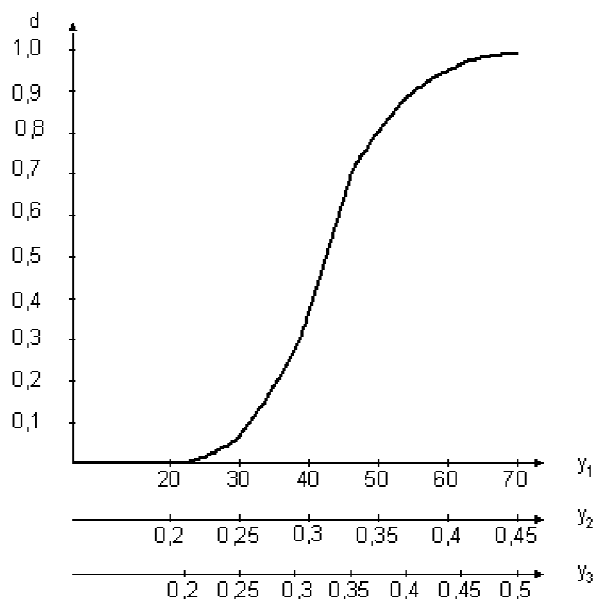
тосуванні у складі порошкової маси магнію карбонату легкого та магнію карбонату важкого.

Менш виражений вплив на досліджуваний показник проявляли ДР з групи розпушувачів. Лідером у цій групі можна вважати натрій кроскармелозу. Вплив на цей показник інших речовин з цієї групи виявився подібним. Менш впливовими на насипну густина до усадки виявились зразки МКЦ, проте серед них найбільший вплив має Prosolv 90.

На підставі отриманих результатів і проведеного дисперсійного аналізу встановлено, що значущість впливу використовуваних речовин на насипну густина після усадки можна представити наступним рядом: А > В > С. Найбільш значущий вплив на цю характеристику порошкової маси мають структуроутворюючі речовини з групи неорганічних солей, зокрема, неусілін UFL2. Дещо менш значущим за ступенем впливу були речовини фактора В. Серед вказаної групи слід виділити натрію кроскармелозу. Із рівнів фактора С лідером за впливом на цей показник є Prosolv 90. Інші речовини з цієї групи характеризуються близькими значеннями впливу на насипну густина після усадки і суттєво на неї не впливають.

Для вибору кращих поєднань допоміжних речовин при отриманні порошкової маси для капсулювання використовували узагальнений

показник якості – функцію бажаності. При цьому первинні результати усіх відгуків переводили у безрозмірні величини і відкладали отримані значення показників у відповідній шкалі.



**Рис. 1.** Функція бажаності при розробці складу порошкової маси з густим екстрактом чебрецю для властивостей:  $y_1$  – швидкість течії через насадку порошкової маси, г/с;  $y_2$  – насипна густина порошкової маси до усадки, г/мл;  $y_3$  – насипна густина порошкової маси після усадки, г/мл.

Результати, отримані за допомогою функції бажаності, наведені в таблиці 2 (графи **D** та **D'**). Дисперсійний аналіз отриманих значень дозволив встановити, що найбільш значущий вплив на функцію бажаності проявляють структуроутворювачі з групи неорганічних солей, зокрема,

#### Література

1. Зайцева О. В. Рациональный выбор муколитической терапии в комплексном лечении осложненных пневмоний и хронических болезней органов дыхания / О. В. Зайцева, А. Б. Левин // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 175–179
2. Волошин О. І. Ліки рослинного походження : сучасні тенденції у вітчизняній та світовій клінічній медицині і фармації / О. І. Волошин, О. В. Пішок, Л. О. Волошина // *Фітотерапія*. – 2003. – № 3. – С. 3–7.
3. Остапчук И. Ф. Фитотерапия заболеваний легких и верхних дыхательных путей / И. Ф. Остапчук. – К. : Украинская Энциклопедия, 1998. – 200 с.
4. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / під ред. В. М. Ковальова. – Х. : Прапор, 2000. – С. 383.
5. Зарівна Н. О. Аналіз ринку лікарських засобів на основі чебрецю звичайного / Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, М. М. Михалків // *Фармацевтичний часопис*. – 2010. – № 4. – С. 59–63.

лідером є неусілін UFL2, який забезпечує найкращі результати швидкості течії через насадку, насипної густини до та після усадки. Натрій кроскармелоза виступає лідером серед розпушувачів. Для групи зразків МКЦ ранжований ряд переваг має наступний вигляд: МКЦ 101 > МКЦ 102 > Prosolv 90 тощо.

При реалізації наступної комбінації допоміжних речовин: неусілін UFL2, натрій кроскармелоза і МКЦ 101 з густим екстрактом чебрецю повзучого одержана порошкова маса мала такі фармако-технологічні показники: насипна густина до усадки – 0,39 г/мл, насипна густина після усадки – 0,45 г/мл, швидкість течії через насадку – 58,72 с/100 г. Використання цих ДР дозволило одержати капсульну масу із задовільними фармако-технологічними характеристиками. Тому для подальших досліджень впливу кількостей ДР на фармако-технологічні показники порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого необхідно зупинити свій вибір на такій комбінації: неусілін UFL2, натрій кроскармелоза і МКЦ 101.

**Висновки.** 1. Вивчено вплив 9 допоміжних речовин та різних їхніх комбінацій на фармако-технологічні показники порошкової маси, що містить густий екстракт чебрецю повзучого.

2. Проведені дослідження дозволили встановити значущий вплив на фармако-технологічні показники якості порошкової маси для капсулювання таких речовин – неусілін UFL2, натрій кроскармелоза та МКЦ 101.

3. Для оптимізації складу порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого необхідно дослідити вплив кількостей відібраних речовин-лідерів на показники якості маси для капсулювання.

6. Пат. 73543 України, МПК<sup>51</sup> С 11 В 1/10, А 61 К 9/08, А 61 К 35/00. Спосіб отримання рідкого екстракту чебрецю повзучого / Зарівна Н. О., Вронська Л. В., Грошовий Т. А.; заявник і патентовласник ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"; заявл. 26.03.2012; опубл. 25.09.2012; Бюл. № 18.
7. Dahl T. C. The influence of disintegrant level and capsule size on dissolution of hard gelatin capsules stored in high humidity conditions / T. C. Dahl, I. T. Sue // *Yum A Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 1991. – № 17. – P. 35–38.
8. Kokubo H. Effect of several cellulosic binders on particle size distribution in fluidized bed granulation / H. Kokubo, S. Nacamura, H. Sunada // *Chem. and Pharm. Bull.* – 1995. – Vol. 43, № 8. – P. 1402–1406.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».

– 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 280 с.

10. Rowe R. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 Ed. / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn – London, 2009. – 888 p.

11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і

терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт. – уклад: І. А. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та інш.; за ред. І. А. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600с.

12. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

## **ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДЫХ КАПСУЛ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ЧАБРЕЦА ПОЛЗУЧЕГО**

**Н. О. Заривна, Т. А. Грошовый, Л. В. Вронска**

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

**Резюме:** проведены исследования по выбору вспомогательных веществ при создании нового лекарственного препарата в форме капсул, содержащих густой экстракт чабреца. Показано, что для получения порошкообразной массы с необходимыми фармако-технологическими характеристиками рационально использовать следующую композицию вспомогательных веществ: неусилин UFL2, натрий кроскармеллоза, МКЦ 101.

**Ключевые слова:** порошковая масса, густой экстракт, чабрец ползучий, вспомогательные вещества, капсулы.

## **CHOICE OF EXCIPIENTS FOR CAPSULE OBTAINING WITH A DENSE EXTRACT OF THE WILD THYME**

**N. O. Zarivna, T. A. Hroshovyi, L. V. Vronska**

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

**Summary:** a study on the choice of excipients in the development of a new drug in capsule form that contains a dense extract of thyme was conducted. It is shown that to obtain a powder mass with the necessary pharmaco-technological characteristics it is appropriate to use a combination of the following excipients: neusilin UFL2, croscarmellose sodium and microcrystalline cellulose 101.

**Key words:** powder mass, dense extracts, wild thym, dense extract, excipients, capsules.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком  
УДК 615.454.1:615.451.16:616-001.4:581.135.51

## ВИБІР ТА ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ НОВОЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КОРИ ДУБА

© Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** теоретично обґрунтовано склад нової дерматологічної мазі на основі екстракту кори дуба для застосування в терапії II фази ранового процесу. На основі літературних джерел проаналізовано доцільність введення до складу мазі ефірного масла коріандру. Підбрано оптимальну основу з урахуванням медико-біологічних вимог та фізико-хімічних властивостей діючих речовин.

**Ключові слова:** мазь, екстракт кори дуба, ефірна олія коріандру, рановий процес.

**Вступ.** Зростання вимог сучасної терапії гнійно-запальних процесів м'яких тканин зумовили цілеспрямований пошук та створення нових ефективних препаратів, а саме на основі природної сировини. Аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку показав, що до складу мазей для лікування ран входять діючі речовини з різних фармакотерапевтичних груп. Однак більшість – препарати синтетичного походження з деякими недоліками, що обмежують їх застосування [2]. Головний недолік цих препаратів як лікарських засобів для місцевого лікування ран і опіків пов'язаний з виникненням у процесі лікування резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і появою великої кількості госпітальних штамів бактерій. Тому багато хворих страждають від лікарських алергій [2, 4].

З огляду на недоліки антибіотикотерапії ран актуальним є проведення пошуку і створення нового лікарського препарату на основі субстанції природного походження, який би мав достатню антимікробну і протизапальну дію з мінімальними побічними проявами.

Мета роботи – розробка науково обґрунтованого складу мазі з густим екстрактом кори дуба для застосування в дерматології, а саме в терапії II фази ранового процесу.

**Методи дослідження.** Осмотичну активність основ оцінювали за ступенем адсорбції рідини методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

На основі проведених раніше досліджень розроблено технологію та отримано густий екстракт кори дуба (ГЕКД) [5]. Основними діючими речовинами ГЕКД є дубильні речовини з класу фенольних сполук [5, 8]. Дубильні речовини як основні біологічно активні речовини зумовлюють основну фармакологічну дію екстракту: в'язучу, протизапальну, антимікробну та противірус-

ну [5, 6]. За рахунок взаємодії дубильних речовин з білками тканин утворюється захисна плівка, яка захищає тканини від місцевого подразнення. Це гальмує процес запалення та зменшує біль. За рахунок ущільнення клітинної мембрани під впливом дубильних речовин зменшується і навіть усувається ексудативний компонент запальної реакції [6, 8]. Тому застосування ГЕКД як діючої речовини в мазі для лікування II фази ранового процесу є актуальним.

При лікуванні опіків, інфікованих і гангренозних ран найбільшу небезпеку становлять інтоксикація через всмоктування поверхнею ран продуктів розпаду тканин і мікробних токсинів. Відомо, що ефірні олії здатні з'єднуватися з продуктами розпаду тканинних альбумінів, це призводить до утворення нетоксичних сполук, які легко виводяться із організму [1]. Також здавна відомо, що ефірні олії мають виражений протизапальний, бактерицидний та антисептичний ефект [1, 7]. Це дозволяє широко використовувати ефірні олії для лікування ран. Серед ефірних олій, які застосовують в дерматології, ефірну олію коріандру традиційно використовують при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату. Але з інших літературних джерел відомо, що ефірна олія коріандру має високу активність щодо антибіотикостійких штамів стафілококів та інших мікроорганізмів, також стимулює процеси репарації та грануляції [7]. Тому доцільне ведення ефірної олії до складу мазі для лікування II фази ранового процесу. На підставі проведених фармакологічних досліджень обґрунтовано концентрацію діючих речовин у мазі для лікування II фази ранового процесу [6].

Для досягнення бажаного терапевтичного ефекту необхідно враховувати не лише фармакологічні властивості діючих речовин, але і допоміжних речовин, а саме мазевої основи [3].

Одним з найважливіших показників специфічної дії лікарських препаратів для місцевого лікування запальних процесів є їх осмотична активність. Це пов'язано з необхідністю прояву дегідратаційного впливу лікарського препарату на вогнище запалення і навколишні тканини, що призводить до зменшення набряку, сприяє

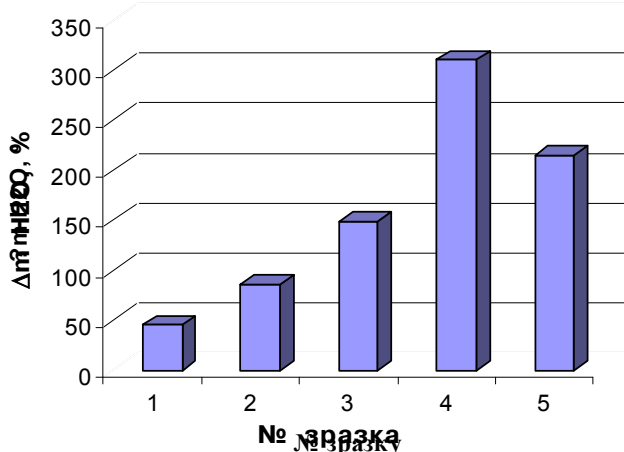
прискоренню обмінних процесів та нормалізації стану хворого [3, 6].

З метою вибору оптимального носія досліджуваної мазі вивчено осмотичні властивості основ (табл. 1) Результати досліджень свідчать, що найменшу осмотичну активність має зразок, виготовлений на основі № 1, що не задовольняє

**Таблиця 1.** Склад модельних мазевих основ

№	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини
1	Емульсійна типу В/О Кутумової	Вазелін Емульгатор Т-2 Вода очищена
2	Емульсійна типу О/В	Олія рицинова Гліцерин Eumulgin HRE 40 ПЕО-400 ПЕО-1500 ПЕО-4000
3	Гідрофільна	Проксанол-268 1,2-пропіленгліколь ПЕО-400
4	Гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500
5	Гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500 1,2-пропіленгліколь

вимоги, які висувають до мазей для лікування ран (рис. 1). Зразок № 3, виготовлений на проксаноловій основі з додаванням неводних розчинників, поглинав 148 % рідини. Виразу осмотичну дію мають зразки гідрофільних основ, до складу яких входять високомолекулярні поліетиленоксиди (основи № 4, 5) – 310 та 215 %



**Рис. 1.** Осмотична активність модельних мазевих основ.

відповідно. Додавання до поліетиленоксидної основи олії рицинової та гліцерину (зразок № 2) зменшує осмотичну активність зразка до 85 %, що задовольняє медико-біологічні вимо-

ги, які висувають до мазей для лікування II фази ранового процесу.

Результати проведених досліджень дозволили встановити – оптимальну основу мазі для лікування ран у II фазі ранового процесу, це зразок № 2, застосування якого як носія не призведе до дегідратації та пошкодження грануляційної тканини. Для мазей на емульсійних основах характерне незначне значення в'язкості, зменшення сухості шкіри, підвищення її м'якості і еластичності, підтримання нормального водного балансу шкіри, зниження запальовальних явищ, вони мають задовільний товарний вигляд, що є найбільш оптимальним для лікування другої фази ранового процесу [3].

Враховуючи вищевикладене ми обґрунтували оптимальний склад мазі з густим екстрактом кори дуба для терапії II фази ранового процесу. Отримані дані ми врахуємо при подальшому дослідженні мазі.

**Висновки.** 1. Обґрунтовано можливість розробки мазі для лікування II фази ранового процесу на основі густого екстракту кори дуба та ефірної олії коріандру, яка завдяки вмісту активних компонентів рослинного походження при використанні оптимальної мазевої основи буде ефективним засобом комплексної репаративної, протизапальної, антимікробної дії.

2. Експериментально обґрунтовано склад



емульсійної основи для створення мазі з ГЕКД для лікування II фази ранового процесу, яка

містить олію рицинову, гліцерин, Eumulgin HRE 40, ПЕО-400, ПЕО-1500, ПЕО-4000.

### **Література**

1. Солдатченко С. С. Ароматерапия. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами / С. С. Солдатченко, Г. Ф. Кащенко, А. В. Пίδαев. – Симферополь: изд. «Таврида», 2002. – 108 с.
2. Бутко Я. А. Фармакокоррекция раневого процесса / Я. А. Бутко // Провізор. – 2007. – №15. – С. 26-32.
3. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике / И. М. Перцев, Н. Н. Беркало, С. А. Гугоров, В. В. Постольник // Вісник фармації. – 2002. - № 2(30). – С. 7 –10.
4. Семкина О. А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты (обзор) / О. А. Семкина // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 7. – С. 30–36.
5. Хохленкова Н. В. Вивчення технологічних властивостей кори дуба / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 1(5). – С. 12–15.
6. Яковлева Л. В. Вивчення фармакологічної активності нової ранозагоювальної мазі, створеної на основі субстанції рослинного походження / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова // Вісник фармації. – 2005. – № 4(44). – С. 65–68.
7. Modern Phytomedicine: turning Medicinal Plants into Drugs / Iqbal Ahmad, Farrukh Agil and Mohammad Owais (Ed.). – WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 2006. – 384 p.
8. Bhat Sudeendra R. Formulation and evaluation of polyherbal wound treatments / R. Sudeendra Bhat, J. Shankrappa, H. G. Shivakumar // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2007. – 2. – P. 11–17.

## **ВЫБОР И ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА НОВОЙ МАЗИ НА ОСНОВЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА КОРЫ ДУБА**

**Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** теоретически обосновано состав новой дерматологической мази на основе экстракта коры дуба для применения в терапии II фазы раневого процесса. На основе литературных источников проанализирована целесообразность введения в состав мази эфирного масла кориандра. Подобрано оптимальную основу с учетом медико-биологических требований и физико-химических свойств действующих веществ.

**Ключевые слова:** мазь, экстракт коры дуба, эфирное масло кориандра, раневой процесс.

## **CHOOSING AND GROUNDING OF COMPOSITION FOR NEW OINTMENT ON THE BASIS OF OAK BARK EXTRACT**

**N. V. Khokhlenkova, T. H. Yarnykh, M. V. Buryak**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** in theory the composition of new dermatological ointment on the basis of oak bark extract for application in therapy of the II phase of wound process has been grounded. On the basis of literary sources expedience of introduction essential oil of coriander in the complement of ointment has been analysed. Optimum has been selected basis neated taking into account medical-biological requirements and physical and chemical properties of medical substances.

**Key words:** ointment, oak bark extract, essential oil of coriander, wound process.

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТРЕЦИВІТ-ПРОСТ»

© К. В. Толочко, Т. Г. Ярних

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** на основі результатів проведених досліджень розроблено раціональну технологію приготування супозиторіїв «Трецивіт-прост». Проведені дослідження зі встановлення критичних параметрів технологічного процесу.

**Ключові слова:** технологія, супозиторії.

**Вступ.** Рівень захворюваності чоловічого населення України на простатит значно зріс за останні роки. Факторами, що сприяють розвитку цього захворювання, є безладне статеве життя, застій секрету в ацинусах, порушення гемодинаміки, механічні травми сечівника, інфікування передміхурової залози, вік тощо. Часто гострий простатит переходить у простатит хронічний, який важко діагностувати та ще важче остаточно вилікувати. Також хронічний абактеріальний простатит майже завжди присутній у літніх чоловіків у більш чи менш вираженій формі [7, 8].

Асортимент лікарських препаратів, які використовують для лікування хвороб передміхурової залози, спрямований на лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози та гострого простатиту, тоді як ефективних препаратів для лікування саме хронічного абактеріального простатиту дуже мало [1, 3, 4].

Зважаючи на високу потребу в нових ефективних та безпечних комплексних препаратах, ми розробили супозиторії комбінованого складу для лікування простатиту [2].

Мета роботи – розробка технології супозиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост».

**Методи дослідження.** На основі проведених раніше фармакологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень ми розробили склад супозиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост» [2].

Порядок введення діючих речовин у ліпофільну супозиторну основу (твердий жир) визначали відповідно до їхніх фізико-хімічних властивостей.

Вітамін Е вводили шляхом розчинення в розплавленій основі.

Екстракт кори осики сухий (ЕКОС) та цинку сульфат гептагідрат вводили за типом емульсії [5, 6]. Спочатку їх подрібнювали, потім ретельно перемішували з розчинником (вода очищена або пропіленгліколь) та додавали емульгатор (емульгатор № 1, емульгатор Т-2, МГД або лецитин).

Супозиторії, масою 3,0 г, виготовляли методом виливання розплавленої супозиторної маси у контурні чарункові упаковки з полівінілхлоридної плівки та охолоджували в умовах холодильника. В отриманих зразках супозиторіїв вивчали залежність рівномірного розподілу діючих речовин від виду розчинника та емульгатора.

При введенні ЕКОС із використанням емульгаторів № 1 та Т-2 супозиторна маса під час застигання супозиторіїв розшаровувалась, на верхні та на кінчиках супозиторіїв спостерігали частинки ЕКОС (рис. 1), що свідчить про нерівномірність його розподілу у супозиторній масі.

Оптимальний розподіл екстракту у гідрофобній супозиторній основі забезпечено при використанні як розчинника пропіленгліколю та як емульгатора – лецитину. Вказані допоміжні речовини також забезпечують однорідність розподілу цинку сульфату у супозиторній масі.

Оскільки температурний режим – це один з основних технологічних факторів у виробництві супозиторіїв, ми провели дослідження зі встановлення оптимальної температури введення ЕКОС без небезпеки його руйнування.

Температуру розкладання субстанції вивчали на кафедрі біофізики Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. В. О. Тиманюка методом деривативної термогравіметрії.

Як видно з рисунка 2, виділення маси речовини проходить у два етапи, які перекривають один одного:

I. У температурних межах 50-130 °С; з виділенням маси  $\Delta m \approx 5\%$  від наважки.

II. При температурі вище 130 °С і максимальній швидкості при температурі 198 °С.

Тобто, граничною температурою нагрівання ЕКОС є  $(50 \pm 2)$  °С. При нагріванні екстракту вище вказаної температури починається руйнування його складових. Тому введення ЕКОС у супозиторну основу слід проводити при температурі не вище вказаної.

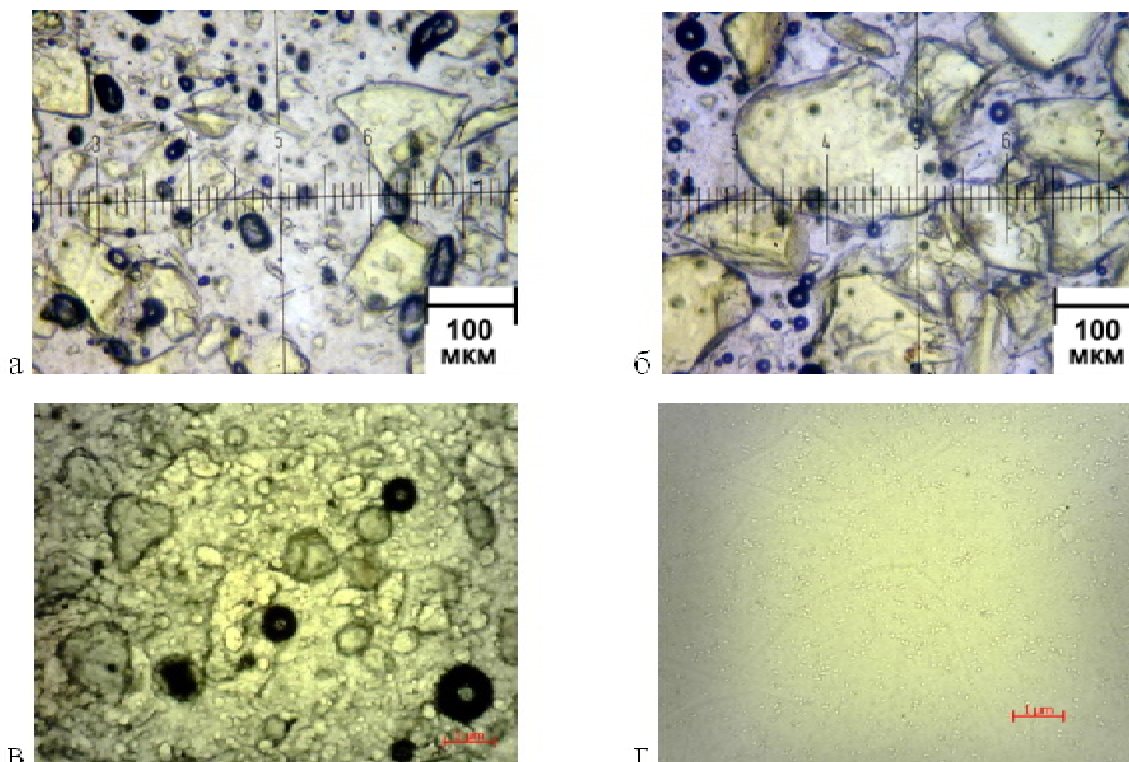


Рис. 1. Дослідження розміру часток ЕКОС у супозиторіях, виготовлених із використанням емульгатора Т-2 (а), емульгатора № 1 (б), МГД (в) та лецитину (г).

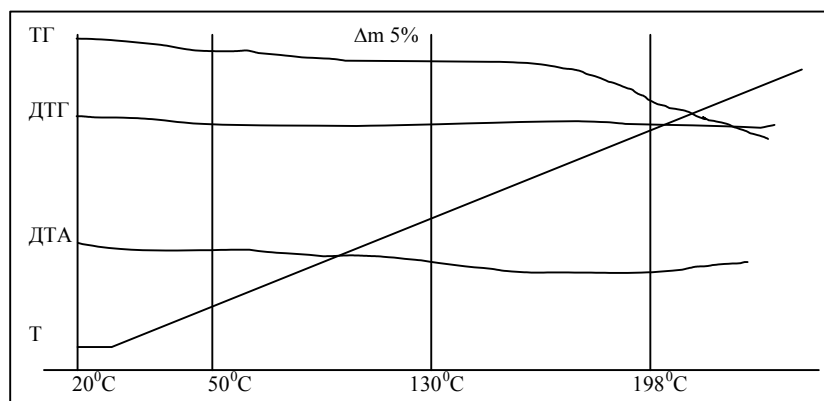


Рис. 2. Дериватограма екстракту кори осики сухого.

У подальшому проведено дослідження залежності рівномірного розподілу діючих речовин в основі від швидкості та часу перемішування, при сталій обраній температурі.

Враховуючи робочі параметри обладнання, використовованого виробниками, супозиторну масу послідовно перемішували мішалкою з частотою обертання  $2,5 \text{ c}^{-1}$  (150 об./хв) та  $0,9 \text{ c}^{-1}$  (54 об./хв) протягом 60 хв. Кожені 10 хв брали проби супозиторної маси та оцінювали її зовнішній вигляд.

Отримані результати показали, що при перемішуванні супозиторної маси з частотою  $0,9 \text{ c}^{-1}$  протягом 50 хв довше та з частотою  $2,5 \text{ c}^{-1}$  протягом 40 хв і довше, спостерігається утворення піни на поверхні маси, що ускладнює точне до-

зування супозиторної маси та погіршує якість отриманих супозиторіїв. Тоді як при перемішуванні супозиторної маси з частотою  $0,9 \text{ c}^{-1}$  протягом 40 хв та з частотою  $2,5 \text{ c}^{-1}$  протягом 30 хв вона стає однорідною, рівномірно забарвленою у жовто-коричнеуватий колір.

**Результати й обговорення.** Таким чином, технологія приготування супозиторіїв «Трецивіт-прост» така: подрібнення та змішування діючих речовин (ЕКОС, цинку сульфат), приготування концентрату діючих речовин (ЕКОС, цинку сульфат, пропіленгліколю, лецитин), приготування супозиторної маси (твердий жир,  $\alpha$ -токоферолу ацетат, концентрат діючих речовин), формування супозиторіїв, пакування готових супозиторіїв.

Для отриманих супозиторіїв визначали органолептичні показники якості, однорідність, середню масу, температуру плавлення, стійкість до руйнування та час повної деформації (табл. 1).

**Таблиця 1.** Органолептичні та фармакотехнологічні показники якості супозиторіїв «Трецивіт-прост»

№ за/п	Показник якості	Результат
1	Зовнішній вигляд	Отримані супозиторії жовто-коричнеуватого кольору, однорідні, зі специфічним запахом
2	Середня маса, г	3,0 ± 0,15
3	Температура плавлення, °С	34,5
4	Стійкість до руйнування, кг	2,8
5	Час повної деформації	7 хв 17 с
		n = 5

Як видно з таблиці 1, супозиторії відповідають вимогам ДФУ.

Виробництво лікарських препаратів, у т. ч. і супозиторіїв, є комплексною діяльністю. Тому для оптимізації технологічного процесу виготовлення препарату встановлено критичні параметри готового продукту й напівпродукту та критичні параметри процесу виробництва.

Критичними параметрами готового продукту можуть бути усі показники якості, наведені у МКЯ, а напівпродукту – час та швидкість перемішування. Всі вихідні речовини як діючі, так і допоміжні, а також матеріали первинної упаковки,

мають відповідати усім вимогам відповідної нормативної документації.

Критичні параметри процесу виробництва – це технологічні параметри, які безпосередньо впливають на характеристики отриманого продукту під час його виготовлення та підлягають ідентифікації та регулюванню. Критичними параметрами технологічного процесу виготовлення супозиторіїв «Трецивіт-прост» є температура приготування супозиторної маси, час та швидкість перемішування супозиторної маси, температура її розливу та застигання.

Технологічну схему виробництва супозиторіїв наведено на рисунку 3.



**Рис. 3.** Технологічна схема приготування супозиторіїв «Трецивіт-прост».

Результати проведених досліджень використано при розробці проекту технологічного регламенту на виробництво супозиторіїв «Трецивіт-прост».

**Висновки.** 1. На основі проведених досліджень розроблено технологію виготовлення су-

позиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост». 2. Встановлено критичні параметри приготування супозиторіїв. 3. На основі отриманих результатів розроблено проект технологічного регламенту на виробництво супозиторіїв «Трецивіт-прост».

#### **Література**

1. Дроговоз С. М. Сравнение эффективности и безопасности фитопростатопротекторов / С. М. Дроговоз, В. В. Россихин // Провизор. – 2008. – № 23. – С. 58–63.
2. Пат. 64802 Україна. А61К9/02, А61К36/76, А61К31/355, А61К33/30, А61Р13/08. Фармацевтична композиція у формі ректальних супозиторіїв для лікування простатиту / Ярних Т. Г., Толочко К. В., Чушенко В. М., Малоштан Л. М., Гладченко О. М., Манжура О. І.; заявл. 09.03.2011; опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22.
3. Простатопротекторы / [Дроговоз С. М., Бухтиарова Т. А., Россихин В. В. и др.] – Х. : ООО Производственное предприятие Пляда, 2005. – 184 с.
4. Россихин В. В. Клинико-экспериментальная характеристика современных простатопротекторов / В. В. Россихин, А. Г. Чистяков, А. В. Зайченко // Провизор. – 2007. – № 2. – С. 32–36.
5. Толочко Е. В. Изучение способа введения экстрак-

та коры осины в суппозитории / Е. В. Толочко, Т. Г. Ярных // Материалы VIII съезда фармацевтических работников Республики Беларусь, 8-9 апреля 2010 г. – Витебск. – 2010. – С. 121–124.

6. Толочко К. В. Розробка складу супозиторіїв простатопротекторної дії / К. В. Толочко, Т. Г. Ярних // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених (21-22 квітня 2010 р.).–Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – С. 218.

7. Brian V. Le. Genitourinary pain syndromes, prostatitis, and lower urinary tract symptoms / V. Le. Brian, A. J. Schaeffer // Urol. Clin. N. Am. – 2009. – Vol. 36, Is. 4. – P. 527–536.

8. McClure M. W. Chronic Prostatitis / M. W. McClure. – Integrative medicine, 2<sup>nd</sup> ed.: Rake, 2006. – P. 655 – 663.

### **РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «ТРЕЦИВИТ-ПРОСТ»**

**Е. В. Толочко, Т. Г. Ярных**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** на основании результатов проведенных исследований разработана рациональная технология приготовления суппозиторииев «Трецивит-прост». Проведены исследования по установлению критических параметров технологического процесса.

**Ключевые слова:** технология, суппозитории.

### **DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF SUPPOSITORIES UNDER CONDITIONAL NAME “TREZIVIT-PROST”**

**К. V. Tolochko, T. H. Yarnykh**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** on the basis of the findings, rational technology of suppositories “Trezivit-prost” preparation is developed. Research on establishment of critical parameters of technological process was carried out.

**Key words:** technology, suppositories.

## ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ НАНЕСЕННЯ КИШКОВОРОЗЧИННОЇ ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ-ЯДРА МАГНІЮ АСПАРАГІНАТУ

© М. М. Васенда

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** з допомогою регресійного аналізу встановлено склад та технологію кишковорозчинного покриття на основі розчину Selecoat з метою нанесення на таблетки магнію аспарагінату. Вивчено вплив концентрації плівкоутворювача та товщини кишковорозчинної плівки на фармако-технологічні властивості покритих таблеток магнію аспарагінату.

**Ключові слова:** таблетки-ядра, кишковорозчинна оболонка, регресійний аналіз, псевдозріджений шар.

**Вступ.** Магній є найважливішим внутрішньоклітинним елементом, який бере участь в обмінних процесах, тісно взаємодіючи з калієм, натрієм, кальцієм; є активатором для багатьох ферментативних реакцій. Нормальний рівень магнію в організмі необхідний для забезпечення “енергетики” життєво важливих процесів, регуляції нервово-м’язової провідності, тонуусу гладкої мускулатури (судин, кишечника, жовчного і сечового міхура і т. д.). Магній стимулює утворення білків, регулює зберігання і вивільнення АТФ, знижує збудження в нервових клітинах [1, 2, 3].

Аспарагінат, цитрат та інші органічні солі магнію використовують при виготовленні БАД і лікарських препаратів з широким спектром лікувально-профілактичної дії, таких, як хронічний стрес, захворювання серцево-судинної системи, цукровому діабеті, вагітності та ін. [4, 5].

Раніше ми встановили співвідношення між відібраними допоміжними речовинами та запропонували оптимальний склад таблеток магнію аспарагінату [6, 7].

Розроблені таблетки доцільно покривати кишковорозчинною оболонкою з метою покращення всмоктування магнію в кров, а отже, для підвищення його біодоступності [8, 9, 10].

Мета роботи – розробити склад та технологію плівкоутворюючої системи для нанесення захисної оболонки на водній основі в установці псевдозрідженого шару та вивчити технологічні показники покритих таблеток магнію аспарагінату.

**Методи дослідження.** Об’єктом дослідження були таблетки-ядра магнію аспарагінату; як плівкоутворюючу систему використано водну суспензію сополімеру метакрилової кислоти (торгова назва Selecoat).

При складанні рецептури плівкоутворюючої системи для покриття таблеток-ядер магнію ас-

парагінату використовували математичне планування експерименту [11].

Процес покриття таблеток-ядер магнію аспарагінату проводили в лабораторній установці псевдозрідженого шару, яку попередньо прогрівали до 60 °С. Спочатку на таблетки-ядра подавали розчин ізолюючого шару протягом 2 хв, а потім проводили нанесення кишковорозчинної оболонки.

На першому етапі досліджень було вивчено вплив концентрації плівкоутворюючої композиції та товщини оболонки на процес нанесення та фармако-технологічні властивості покритих таблеток магнію аспарагінату. Встановлено, що найкраще процес нанесення оболонки проходить при концентрації плівкоутворюючої композиції в межах 13–17 %. При високих концентраціях полімеру настає швидка коагуляція і порушується процес подачі плівкоутворюючої суспензії через розпилюючу форсунку. Відповідно до отриманих результатів, найкращий результат забезпечує використання 150 мл 15 % плівкоутворюючого розчину при нанесенні оболонки на 300 г таблеток магнію аспарагінату.

На процес утворення кишковорозчинної оболонки суттєво впливає концентрація плівкоутворювача, товщина плівки, температура повітря під газорозподільною решіткою, кількість пігментів та пластифікаторів.

З метою забезпечення всіх необхідних технологічних властивостей покритих таблеток, а саме стійкості до кислого середовища, вологостійкості, необхідно встановити оптимальне співвідношення між концентрацією плівкоутворюючої системи та товщиною оболонки. Перелік факторів, які вивчали, та їх рівні наведено у таблиці 1. Матрицю планування експерименту та результати дослідження наведено у таблиці 2.

**Таблиця 1.** Фактори та їх рівні, які вивчали в процесі отримання кишковорозчинного покриття на таблетки магнію аспарагіату

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка «-б»	нижній рівень «-»	основний рівень «0»	верхній рівень «+»	верхня зіркова точка «+б»
x <sub>1</sub> – концентрація розчину, %	10,75	12	15	18	19,24
x <sub>2</sub> – маса плівкоутворювача, г на 100 табл.	5,17	6	8	10	10,82

**Таблиця 2.** План експерименту та результати досліджень таблеток магнію аспарагіату, покритих кишковорозчинною оболонкою

№ серії	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>
1	+	+	4	3,68	120	7
2	-	+	4	3,38	120	11
3	+	-	4	4,31	20	не проводили
4	-	-	5	4,98	15	не проводили
5	+б	0	4	3,35	120	4
6	-б	0	4	3,18	120	6
7	0	+б	5	4,50	120	6
8	0	-б	4	4,30	120	3
9	0	0	4	3,39	120	5
10	0	0	5	2,82	120	4
11	0	0	5	3,00	120	4
12	0	0	4	3,59	120	6
13	0	0	5	3,62	120	5

**Примітки:** y<sub>1</sub> – зовнішній вигляд покритих таблеток, бал; y<sub>2</sub> – однорідність маси, ± %; y<sub>3</sub> – стійкість таблеток до штучного шлункового соку, хв; y<sub>4</sub> – розпадання таблеток у штучному кишковому соку, хв.

**Результати й обговорення.** Таблетки магнію аспарагіату покриті кишковорозчинною оболонкою досліджували за зовнішнім виглядом, однорідність маси, стійкість таблеток до штучного шлункового соку, розпадання в штучному кишковому соку.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та зовнішнім виглядом покритих таблеток описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 4,625 - 0,301x_1 - 0,125x_2$$

У дане та нижченаведене рівняння регресії включено статично значущі коефіцієнти.

Відповідно до отриманого рівняння регресії, на зовнішній вигляд покритих таблеток магнію аспарагіату впливають два досліджуваних фактори. Із збільшенням концентрація плівкоутворюючого розчину та маси плівкоутворювача зовнішній вигляд таблеток погіршується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та однорідністю маси покритих таблеток описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 3,48 - 0,243x_2 + 0,242x_1x_2 + 0,522x_2^2$$

Згідно з рівнянням, для однорідності маси найбільше значення має маса плівкоутворюва-

ча. Із збільшенням її однорідність маси покращується.

Встановлено, що всі серії досліджуваних таблеток магнію аспарагіату з кишковорозчинною оболонкою, крім 3 та 4 серій, були стійкими до дії штучного шлункового соку протягом 120 хв.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та розпаданням покритих таблеток у штучному кишковому соку описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 5,25 - 0,85x_1 + 2,78x_2$$

Відповідно до отриманого рівняння, на даний показник найбільше впливає маса плівкоутворювача. Із зміною значень рівнів даного фактора в інтервалі від „-α” до „+α” час розпадання покритих таблеток магнію аспарагіату в штучному кишковому соку збільшується.

З метою визначення оптимальної технології нанесення кишковорозчинної оболонки на таблетки магнію аспарагіату будували лінії рівного виходу в площині перетину двох факторів.

Згідно з рисунком 1, найкращий зовнішній вигляд покритих таблеток магнію аспарагіату кишковорозчинною оболонкою спостерігається

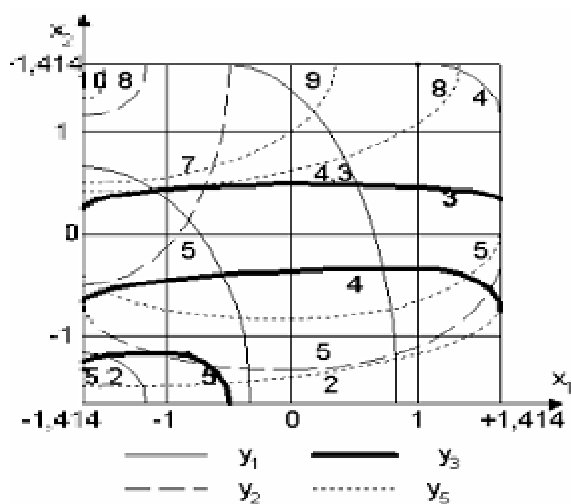


Рис. 1. Вплив концентрації плівкоутворюючого розчину та товщину оболонки на властивості таблеток магнію аспарагіату, покритих кишковорозчинною оболонкою.

ся, коли два фактори вивчаються на нижній зірковій точці. Приріст оболонки зростає і становить 8,28 %, коли фактор  $x_1$  вивчається на

нижній зірковій точці, а фактор  $x_2$  на верхньому рівні.

Найменший приріст оболонки спостерігається при стабілізації обох факторів на верхній зірковій точці. Найменше відхилення від середньої маси спостерігають, коли фактор  $x_2$  вивчають на основному рівні.

Найшвидше покриті таблетки магнію аспарагіату розпадаються в штучному кишковому соку при стабілізації фактора  $x_1$  на верхній зірковій точці, а фактора  $x_2$  на нижній зірковій точці, що становить близько 1 хв.

**Висновки.** 1. Оптимальні режими нанесення кишковорозчинної оболонки на таблетки магнію аспарагіату в установці псевдозрідженого шару забезпечують при використанні 15 % плівкоутворюючої суспензії сополімеру метакрилової кислоти (торгова назва Selecoat), температурі повітря під газорозподільною решіткою 60 °С.

2. Проведено математичний опис процесу покриття таблеток магнію аспарагіату кишковорозчинною оболонкою в установці псевдозрідженого шару за допомогою рівнянь регресій другого порядку.

#### Література

1. Corica F. magnesium levels in plasma, erythrocyte and platelet in hypertensive and normotensive patients with type 2 diabetes mellitus / F. Corica, R. Lentile, A. Allegra // J. Biol. Trance Elem. Res. – 1996. – Vol. 52, № 1. – P. 13.
2. Межевитинова Е. А. Роль магнія в розвитку предменструального синдрому / Е. А. Межевитинова, В. Н. Прилепская, Н. М. Назарова // Гинекология. – 2003. – № 2. – С. 23–33.
3. Altura V. M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. V. M. Altura // Magnesium & Trace Elements. – 1991. – Vol.10. – P. 167–171.
4. Дефіцит магнія и артериальная гипертензия / А. М. Шилов, Ж. Г. Рабинович, М. В. Мельник [и др.] // Рос. мед. вести. – 2005. – № 2. – С. 62–65.
5. Кальційзалежне пошкодження міокарда та використання калію-магнію аспарагіату для його попередження та лікування / В. О. Бобров, А. П. Степаненко, О. Г. Білоножко [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 3. – С. 93–100.
6. Васенда М. М. Вивчення фізико-технологічних показників магнію аспарагіату з метою вибору методу одержання таблетованого засобу / М. М. Васенда // Матеріали XIII міжнар. мед. конгрес студ. і молодих вчених, 27-29 квіт. 2009 р. : – Тернопіль, 2009. – С. 208.
7. Васенда М. Н. Изучения влияния вспомогательных веществ на свойства таблеток магния аспарагината / М. Н. Васенда // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы IX междунар. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию образования Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, 29-30 окт. 2009 г. : тезисы докл. – Витебск, 2009. – С. 398–400.
8. Бурчинский С. Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции [Электронный ресурс] / С. Г. Бурчинский // Здоровье Украины. – 2004. – № 3. – Режим доступа до журн.: <http://www.health-ua.com/articles/983.html>
9. Бурчинский С. Г. Магнийсодержащие препараты в современной медицине / С. Г. Бурчинский // Ежедельник аптека. – 2004. – № 40. – С. 8.
10. Экспериментальное сравнительное исследование биодоступности магнийсодержащих препаратов Маг-вит В<sub>6</sub> и Магне-В<sub>6</sub> [Электронный ресурс] / В. В. Либи-на, И. Н. Орлова, Л. В. Иванов [и др.] // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – Режим доступа до журн. : [http://farmacomua.narod.ru/Arx\\_23\\_2005/2\\_3\\_2005.htm](http://farmacomua.narod.ru/Arx_23_2005/2_3_2005.htm).
11. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.



## ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКИ НА ТАБЛЕТКИ-ЯДРА МАГНИЯ АСПАРАГИНАТА

**М. Н. Васенда**

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

**Резюме:** с помощью регрессионного анализа установлено состав и технологию кишечнорастворимого покрытия на основе раствора Selecoat с целью нанесения на таблетки магния аспарагината. Изучено влияние концентрации пленкообразователя и толщины кишечнорастворимой оболочки на фармако-технологические свойства покрытых таблеток магния аспарагината.

**Ключевые слова:** таблетки-ядра, кишечнорастворимая оболочка, регрессионный анализ, псевдооживленный шар.

## RESEARCH OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF APPLICATION OF ENTERICSOLUBLE SHELL ON TABLETS - CORES OF MAGNESIUM ASPARAGINATE

**М. М. Vasenda**

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

**Summary:** using regression analysis composition and technology of entericsoluble coating based on solution Selecoat was found for coating the tablets of magnesium asparaginate. The influence of the concentration of shellforming and thickness of entericsoluble shell on pharmaco-technological properties of coated tablets of magnesium asparaginate was studied.

**Key words:** tablets-cores, entericsoluble shell, regression analysis, fluidized layer.

## ВИВЧЕННЯ РЕЖИМІВ ПИТОМОГО ТИСКУ ПРЕСУВАННЯ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© О. В. Тригубчак

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** наведено результати впливу питомого тиску пресування на показники стираності, стійкості до роздавлювання та розпадання таблеток на основі кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування. Обґрунтовано вибір раціонального режиму таблетування з метою отримання таблеток, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

**Ключові слова:** тиск пресування, таблетки, кислота ацетилсаліцилова, метод прямого пресування.

**Вступ.** При виготовленні таблеток методом прямого пресування одним з визначальних напрямків дослідження технології таблеток залишається вивчення процесу одержання готової лікарської форми. На ефективність пресування впливає ряд факторів: величина питомого тиску, властивості та склад матеріалу, розміри матеріалу, тривалість процесу таблетування. Вплив виробничих факторів можна встановити при дослідженні основних фармако-технологічних показників таблеток, які визначають стабільність препарату, швидкість вивільнення діючої речовини з лікарської форми, інтенсивність всмоктування, терапевтичну ефективність [1].

У попередніх дослідженнях було вивчено вплив природи та кількостей допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Для відібраних кращих допоміжних речовин встановлено їх оптимальне співвідношення в складі таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г [2, 3], кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г [4, 5] і таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном [6, 7]. При оптимальному складі компонентів визначальний вплив на процес пресування та властивості отриманих таблеток має питомий тиск пресування у промислових умовах. Як відомо, від зміни тиску пресування залежать фармако-технологічні показники таблеток, що визначають якість виготовленої продукції.

У масштабах промислового виробництва, щоб уникнути відбракування, необхідно не лише налаштувати оптимальні режими таблетування, а й знати властивості таблеток при можливих коливаннях питомого тиску пресування в діапазоні близького робочому. Вважають, що оптимальними властивостями характеризується маса для таблетування, яку можна пресувати в ши-

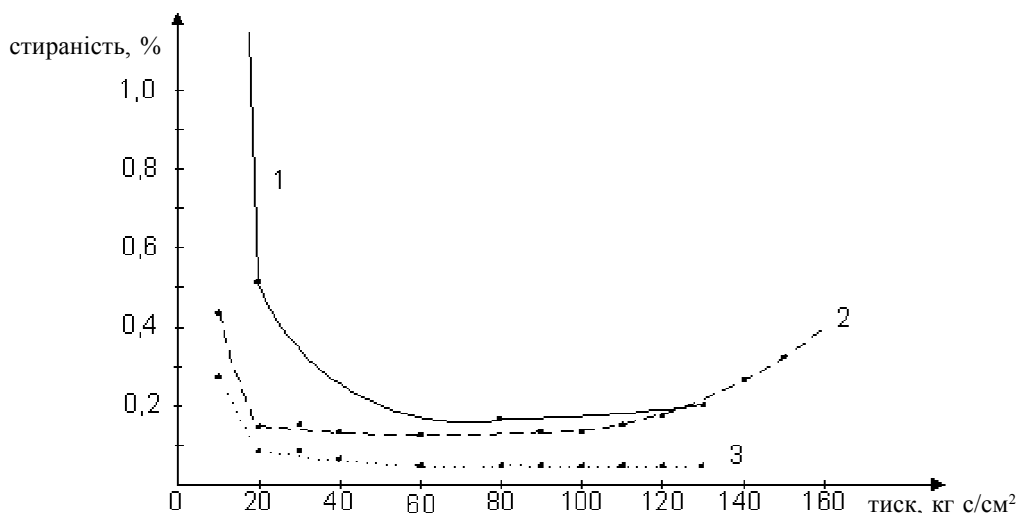
роких діапазонах зміни тиску, а отримані при цьому таблетки відповідають вимогам Державної Фармакопеї України [8].

Тому метою дослідження було вивчити вплив тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

**Методи дослідження.** Кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г отримали методом прямого пресування при дії питомого тиску в діапазоні 10–160 кг с/см<sup>2</sup>. Запропоновані склади таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г і таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном пресували при показниках тиску в межах 10–130 кг с/см<sup>2</sup>. Подальше збільшення тиску таблетування було неможливим, оскільки могла відбутись механічна поломка пуансонів. У зазначених інтервалах питомого тиску отримані таблетки мали силу виштовхування менше 15 кг с/см<sup>2</sup>, що вказує на оптимальне рішення складу таблеток.

У процесі дослідження отримані таблетки випробували на стираність, стійкість до роздавлювання і час розпадання згідно з вимогами Державної Фармакопеї України [8]. При визначенні часу розпадання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г спочатку використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, а після 120 хв випробування середовище змінювали на фосфатний буферний розчин при значенні рН 6,8. Розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г і таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотріазоліном здійснювали у водному середовищі.

**Результати й обговорення.** Таблетки на основі кислоти ацетилсаліцилової запропонованих складів чутливо реагували на режими пресування. Результати дослідження стираності залежно від тиску пресування відображено на рисунку 1.



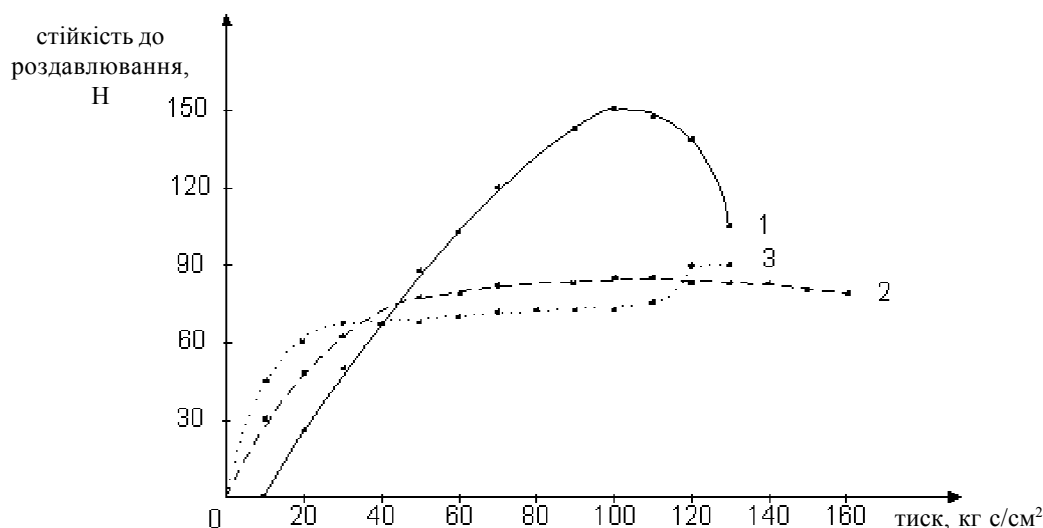
**Рис. 1.** Залежність стираності таблеток (1 – таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г; 2 – кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г; 3 – таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном) від тиску пресування.

З рисунка 1 випливає, що таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г, отримані методом прямого пресування, при дії питомого тиску 10 кг/см² не витримували випробування на стираність. Зі збільшенням тиску пресування від 20 до 60 кг/см² стираність таблеток зменшується від 0,51 до 0,21 %. Подальше збільшення тиску пресування не зменшує стираності досліджуваних таблеток (лінія 1).

При низькому тиску пресування (10 кг/см²) кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г і таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном залишались цілими після випробування на стираність та

відповідали фармакопейним вимогам (0,43 і 0,27 % відповідно). При пресуванні кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г під дією питомого тиску 20-100 кг/см² стираність коливалася в межах 0,12-0,17 %, проте подальше підвищення тиску приводить до поступового збільшення втрати маси при стиранні до 0,38 % (лінія 2). Показники питомого тиску пресування в інтервалі 20–130 кг/см² забезпечують стираність таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном в діапазоні від 0,08 до 0,04 % (лінія 3).

Вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання наведено на рисунку 2.



**Рис. 2.** Вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання: 1 – таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г; 2 – кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г; 3 – таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном.

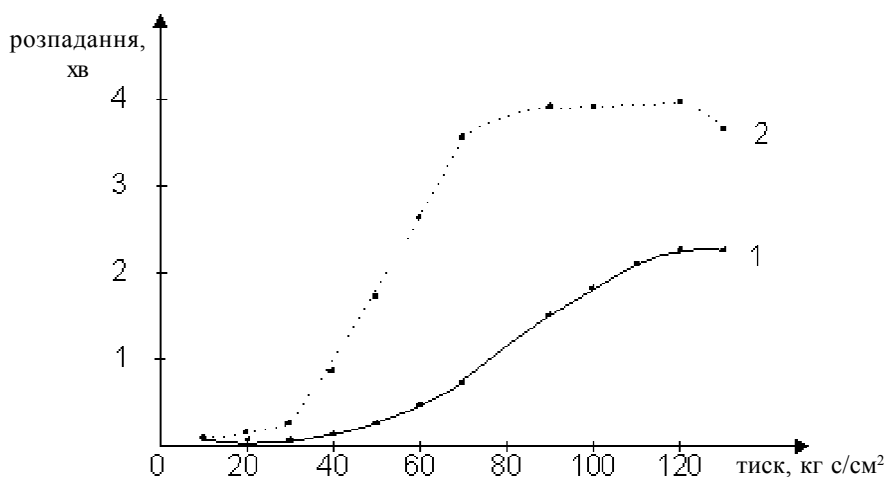
За результатами дослідження таблеток на основі кислоти ацетилсаліцилової отримано криву процесу пресування, яка підтверджує, що здійснюється пластична деформація порошкової маси до певної межі прикладеного тиску (рис. 2). Максимальне значення досліджуваного показника 153 Н досягли при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г під дією питомого тиску  $100 \text{ кг с/см}^2$ . При подальшому збільшенні тиску пресування проходить руйнування частинок компонентів таблеток і їх стійкість до роздавлювання зменшується до 109 Н (лінія 1).

Для кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г відносно стабільна механічна міцність (79–88 Н) досягається при дії питомого тиску вище  $40 \text{ кг с/см}^2$  (лінія 2).

Збільшення тиску пресування таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном суттєво підвищує їх стійкість до роздавлювання, під

впливом питомого тиску  $30 \text{ кг с/см}^2$  механічна міцність досягає 68 Н. При дії тиску пресування  $40\text{--}100 \text{ кг с/см}^2$  стійкість таблеток-ядер до роздавлювання залишається на рівні 76–80 Н. Подальше підвищення тиску таблетування приводить до поступового підвищення стійкості до роздавлювання до 90Н (лінія 3).

Важливим фармако-технологічним показником таблеток є розпадання. Для твердих дозованих форм визначення часу розпадання дозволяє оцінити поведінку діючої речовини, контролювати стадії технологічного процесу і зміни в процесі виробництва, проаналізувати якість готового лікарського засобу, вивчити стабільність, визначити властивості діючої речовини, параметри лікарської форми і технологічного процесу, що є критичними. Вплив тиску пресування на час розпадання таблеток на основі кислоти ацетилсаліцилової наведено на рисунку 3.



**Рис. 3.** Діаграми зміни часу розпадання таблеток (1 – таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г; 2 – таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном) залежно від тиску пресування.

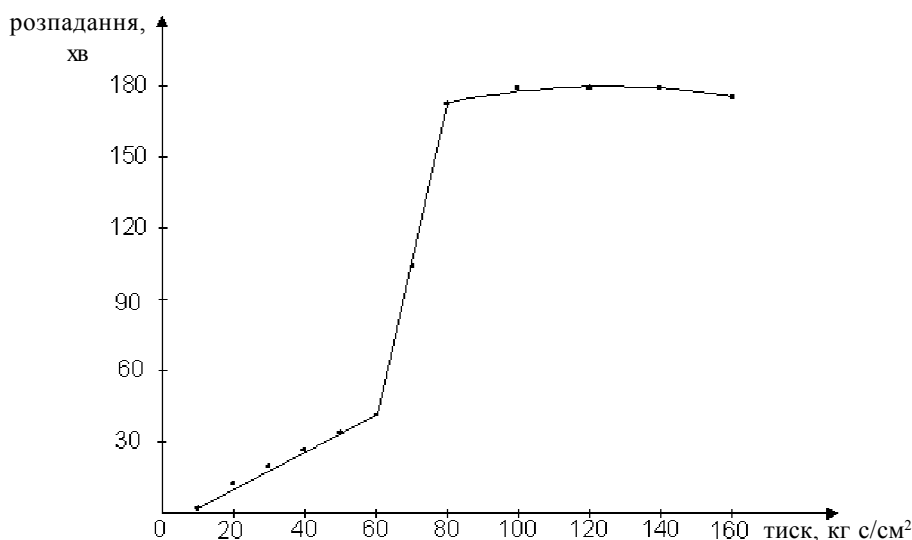
Лінія 1 на рисунку 3 демонструє поступове збільшення часу розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г від 4 с до 3,5 хв залежно від тиску таблетування. Збільшення питомого тиску пресування таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном підвищує час їх розпадання і при тиску  $120 \text{ кг с/см}^2$  досягає максимального значення 3 хвилини 58 с (лінія 2). Отже, запропоновані склади таблеток кислоти ацетилсаліцилової характеризується оптимальними властивостями, оскільки забезпечуються необхідні фізичні показники з допустимим часом розпадання.

Після перебування кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г у розчині кислоти хлористоводневої 0,1 М Р впродовж 120 хв усі таблетки залишалися твердими. Їх розпадання визначали у середовищі

фосфатного буферного розчину з рН 6,8. Вплив тиску пресування на час розпадання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г наведено на рисунку 4.

Аналіз рисунка 4 показав, що зі збільшенням питомого тиску пресування від 10 до  $60 \text{ кг с/см}^2$  таблетки на основі кислоти ацетилсаліцилової у лужному середовищі розпадалися від 2 до 37 хвилин. Збільшення докладеної сили в процесі таблетування характеризується суттєвим подовженням часу розпадання досліджуваних таблеток і при дії питомого тиску пресування вище  $80 \text{ кг с/см}^2$  кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г не розпадаються впродовж 3 годин.

Отже, при високому тиску утворюються крупніші агломерати кислоти ацетилсаліцилової, зростає стійкість таблеток до роздавлювання,



**Рис. 4.** Залежність часу розпадання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г у фосфатному буферному розчині рН 6,8 після перебування 120 хв у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої від тиску пресування.

збільшується час розпадання. Таким чином, високий тиск пресування може призвести до збільшення густини зв'язків між гранулами в таблетці (до згущення структури) і тим самим сповільнити розчинення таблетованих речовин при дезінтеграції таблетки, що, звичайно, зменшить біологічну доступність препаратів. Тому оптимальний тиск пресування для таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г повинен становити 90–120 кг с/см<sup>2</sup>. Стабільні показники стираності, стійкості до роздавлювання і розпадання досягаються під дією питомого тиску 40–60 кг с/см<sup>2</sup>. Для отримання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном доціль-

но встановити тиск пресування в діапазоні 60–120 кг с/см<sup>2</sup>.

**Висновки.** 1. Вивчено вплив питомого тиску пресування на показники стираності, стійкості до роздавлювання та розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г, кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г та таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотріазоліном.

2. Встановлено оптимальні режими таблетування, що контролюється непрямим методом за показниками стираності, стійкості до роздавлювання і розпадання.

#### Література

1. Белоусов В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Пат. № u 2007 12543 МПК: А61 К 9/20, А 61 К 31/60 Спосіб виготовлення кислоти ацетилсаліцилової / Тригубчак О. В., Шалата В. Я., Вронська Л. В., Грошовий Т. А.; заявлено 12.11.2007. Рішення про видачу патенту від 12.12.2007.
3. Тригубчак О. В. Оптимізація складу і технології виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3 (11). – С. 46–49.
4. Пат. 85800 Україна, МПК7 А 61 К 9/20, А 61 К 31/616, А 61 Р 29/00. Спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової / Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. – № а 2008 01669 ; заявл. 08.02.08; опубл. 25.02.09, Бюл. № 4.
5. Розробка оптимального складу кишково-розчин-

- них таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис 2011. – № 4. – С. 54–58.
6. Пат. UA 92872, МПК А61К 31/616, А61К 31/41, А61Р 7/02, А61Р 39/06. Комбінований антиагрегантний і антиоксидантний лікарський засіб / Левих А. Е., Мамчур В. Й., Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Георгієвський Г. В., Тригубчак О. В. - № а200912967 ; заявл. 14.12.2009; опубл. 10.12.2010, Бюл. № 23, 2010 р. – 16 с.
7. Оптимізація складу і технології таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном / О.В. Тригубчак, Л.І. Кучеренко, Т.А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2011. – випуск XXIV, № 3. – С. 86–89.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

## ИЗУЧЕНИЕ РЕЖИМОВ УДЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТКИ КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

**О. В. Тригубчак**

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

**Резюме:** представлены результаты влияния удельного давления прессования на показатели истираемости, устойчивости к раздавливанию и распаду таблеток на основе кислоты ацетилсалициловой, полученных методом прямого прессования. Обоснован выбор рационального режима таблетирования с целью получения таблеток, соответствующих требованиям Государственной Фармакопеи Украины.

**Ключевые слова:** давление прессования, таблетки, кислота ацетилсалициловая, метод прямого прессования.

## STUDYING OF MODE OF SPECIFIC PRESSURE PRESSING ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF ACETYLSALICYLIC ACID TABLETS

**O. V. Tryhubchak**

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

**Summary:** the results of specific pressure pressing impact on the performance of abrasion, resistance to crushing and disintegration of tablets based on acetylsalicylic acid, obtained by direct compression are presented. The choice of rational tableting to obtain tablets that meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine was substantiated.

**Key words:** pressure pressing, tablets, acetylsalicylic acid, direct compression method.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим  
УДК 615.014.6:615.225.2/.272.4:615.243.4

## РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА УМОВ НАНЕСЕННЯ ПЛІВКОВОЇ ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© М. Б. Демчук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** за допомогою методу регресійного аналізу встановлено оптимальне співвідношення кількостей допоміжних речовин у складі плівкоутворюючої системи та умови нанесення плівкової оболонки на таблетки фамотидину з тіотриазоліном.

**Ключові слова:** оптимальний склад, плівкове покриття, таблетки фамотидину з тіотриазоліном.

**Вступ.** У фармацевтичній практиці часто виникає необхідність нанесення покриття на тверді лікарські форми. Так, дослідження фізико-технологічних властивостей порошоків фамотидину, тіотриазоліну та таблеток-ядер на їх основі свідчать про доцільність покриття таблеток плівковою оболонкою. Це зумовлено неприємними органолептичними властивостями фамотидину та високою гігроскопічністю тіотриазоліну [1].

Раніше ми вивчили вплив водних розчинів плівкоутворювачів, пластифікаторів, пігментів та барвників на якість полімерної плівки та фармако-технологічні показники покритих таблеток фамотидину з тіотриазоліном [2, 3].

Мета роботи – встановити оптимальний склад плівкоутворюючої системи, а також вивчити вплив температури повітря в установці псевдозрідженого шару на якість утвореної плівки та основні технологічні характеристики покритих таблеток фамотидину з тіотриазоліном.

Для детального вивчення впливу концентрації розчину гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) марки Pharmacoat 606, маси полімеру у перерахунку на 300 г таблеток-ядер, вмісту твіну 80 та титану діоксиду, а також температури повітря у камері установки для покриття використовували симетричний ротатбельний композиційний уніформ план № 22 [4]. Перелік кількісних факторів і їх рівнів наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу плівкоутворюючої системи для покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном полімерною оболонкою

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка „-α”	нижній „-”	основний „0”	верхній „+”	верхня зіркова точка „+α”
x <sub>1</sub> – концентрація розчину ГПМЦ Pharmacoat 606, %	4	5	6	7	8
x <sub>2</sub> – маса полімеру, г/300 г табл.	5	7	9	11	13
x <sub>3</sub> – вміст твіну 80, %	4	7	10	13	16
x <sub>4</sub> – вміст титану (IV) оксиду, %	6	9	12	15	18
x <sub>5</sub> – температура повітря, °С	70	75	80	85	90

Процес покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном проводили в лабораторній установці псевдозрідженого шару, яку попередньо

прогрівали до 70 °С. У камеру установки завантажували таблетки-ядра. Після 2 хв циркуляції відкривали заслінку, створюючи псевдозрі-

джений шар для сталого кипіння таблеток і розпочинали подачу плівкоутворюючої системи із постійною швидкістю.

**Результати й обговорення.** Реалізовано 30 серій дослідів, 4 з яких введено для встановлення помилки експерименту. Матрицю пла-

нування експерименту та результати дослідження покритих таблеток фамотидину з тіотріазоліном наведено у таблиці 2. Випробування таблеток, покритих оболонкою, проводили відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [5-7].

**Таблиця 2.** Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток фамотидину з тіотріазоліном, покритих полімерною оболонкою

№ серії	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>
1	+	+	+	+	+	3	2,82	10
2	-	+	+	+	-	3	2,82	7
3	+	-	+	+	-	2	1,34	5
4	-	-	+	+	+	2	1,93	3
5	+	+	-	+	-	2	4,18	6
6	-	+	-	+	+	2	3,43	9
7	+	-	-	+	+	3	2,44	8
8	-	-	-	+	-	3	2,04	12
9	+	+	+	-	-	3	1,48	9
10	-	+	+	-	+	3	1,36	11
11	+	-	+	-	+	4	1,63	8
12	-	-	+	-	-	3	0,57	10
13	+	+	-	-	+	3	1,97	7
14	-	+	-	-	-	3	1,98	5
15	+	-	-	-	-	4	3,16	11
16	-	-	-	-	+	4	1,23	8
17	+α	0	0	0	0	4	1,40	9
18	-α	0	0	0	0	4	0,64	9
19	0	+α	0	0	0	5	2,44	9
20	0	-α	0	0	0	5	3,62	8
21	0	0	+α	0	0	4	2,06	9
22	0	0	-α	0	0	4	1,47	9
23	0	0	0	+α	0	3	3,36	8
24	0	0	0	-α	0	5	0,86	10
25	0	0	0	0	+α	4	1,45	9
26	0	0	0	0	-α	4	1,65	9
27	0	0	0	0	0	5	1,29	8
28	0	0	0	0	0	4	2,16	8
29	0	0	0	0	0	5	1,49	9
30	0	0	0	0	0	5	0,69	8

**Примітки:** y<sub>1</sub> – якість утвореної плівки на таблетках, бал; y<sub>2</sub> – однорідність маси покритих таблеток %; y<sub>3</sub> – розпадання таблеток, покритих оболонкою, хв.

Перш за все, оцінювали зовнішній вигляд таблеток, покритих оболонкою щодо якості утвореної плівки (y<sub>1</sub>) за п'ятибальною шкалою.

Оцінку „2” бали отримували таблетки з оболонкою нерівномірною за товщею, з порушенням цілісності, значними скупченнями пігменту. Оцінку „3” виставляли, якщо оболонка на таблетках була нерівномірною по товщині, без пошкоджень, однак із скупченнями пігменту. Якщо оболонка була рівномірною, без дефектів, проте з незначними скупченнями пігменту, то експерти оцінювали такі серії таблеток у „4” бали. Максимальну оцінку „5” балів отримували таб-

летки з рівномірно нанесеною оболонкою та однорідним розподілом пігменту на поверхні.

Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі аналізу рівнянь регресії. Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів перевіряли адекватність моделей за допомогою F-критерію. Рівняння регресії були адекватними, коли  $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$ . Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і зовнішнім виглядом полімерної оболонки описується наступним рівнянням регресії:



$$y_1 = 5,050 - 0,458x_4 - 0,413x_1^2 - 0,413x_3^2 - 0,413x_4^2 - 0,413x_5^2$$

У цьому та нижче наведених рівняннях регресії наведено статистично значущі коефіцієнти. Якість оболонки на таблетках значною мірою залежить від кількості введеного титану (IV) оксиду в плівкоутворюючу систему (фактор  $x_4$ ). Із зменшенням вмісту пігменту у складі для покриття від 18 до 9 %, якість плівки покращується, проте подальше зменшення вмісту титану (IV) оксиду від 9 до 6 % призводить до погіршення зовнішнього вигляду таблеток, утворення неоднорідного покриття. Найвищі оцінки якості нанесеної плівки отримували при вивченні фактора  $x_4$  на нижньому рівні (9 %), коли інші фактори стабілізували на основному рівні.

При збільшенні вмісту твіну 80 (фактор  $x_3$ ) у плівкоутворюючій системі від 4 до 10 %, значення досліджуваного показника покращується. Але подальше збільшення від 10 до 16 % призводить до погіршення якості оболонки на таблетках. Оптимальні показники якості покриття досягаються при стабілізації фактора  $x_3$  на основному рівні (10 %).

Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю маси таблеток фамотидину з тіотриазоліном, покритих оболонкою, описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 1,372 + 0,526x_4 + 0,432x_2^2$$

Визначальний вплив на однорідність маси таблеток, покритих оболонкою, чинять фактор  $x_4$  – вміст титану (IV) оксиду в плівкоутворюючій системі та фактор  $x_2$  – маса полімеру ГПМЦ марки Pharmacoat 606 у перерахунку на 300 г таблеток-ядер.

Із збільшенням концентрації пігменту в інтервалі від 6 до 18 % відхилення від середньої маси таблеток зростає. Оптимальні значення однорідності маси покритих таблеток фамотидину з тіотриазоліном досягаються, коли вміст титану (IV) оксиду становить 6 %, а маса полімеру ГПМЦ марки Pharmacoat 606 – 9 %.

Вплив досліджуваних факторів на розпадання таблеток, вкритих оболонкою, описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 8,516 - 0,542x_4 + 1,438x_2x_3 + 0,563x_2x_4 + 1,313x_2x_5 - 1,063x_3x_4$$

Згідно з рівнянням регресії, значущими є лінійний коефіцієнт для фактора  $x_4$ , а також парні коефіцієнти. При вивченні факторів  $x_2$ ,  $x_3$  та  $x_5$  на основному рівні, із збільшенням вмісту титану (IV) оксиду в плівкоутворюючій системі, час розпадання таблеток зменшується до 8 хв [5].

Зменшення часу розпадання таблеток відбувається при збільшенні вмісту ГПМЦ Pharmacoat 606 в складі оболонки, коли інші три фактори стабілізовані на нижньому та нижньому зірковому рівнях.

Згідно з рівнянням регресії максимальні оцінки якості плівкової оболонки таблеток фамотидину з тіотриазоліном, мінімальне відхилення від їх середньої маси та оптимальні значення розпадання таблеток, покритих оболонкою, отримували, коли кількість пігменту титану діоксиду стабілізували на нижньому рівні (9 %), масу полімеру фіксували на основному рівні (9 %) і кількість твіну 80 – також на основному рівні (10 %).

З метою одержання оптимального складу системи для покриття таблеток оболонкою необхідно також визначити бажані значення концентрації розчину полімеру ( $x_1$ ) і температури повітря в установці псевдозрідженого шару ( $x_5$ ).

Для цього ми перетворили рівняння регресії в моделі для двох факторів із стабілізацією інших трьох факторів на оптимальних для досліджуваної ділянки рівнях, а саме:  $x_2=(0)$ ,  $x_3=(0)$ ,  $x_4=(-1)$ :

$$y_1 = 5,095 - 0,413x_1^2 - 0,413x_5^2$$

На основі перетвореної моделі будували лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_5$  (рис. 1).

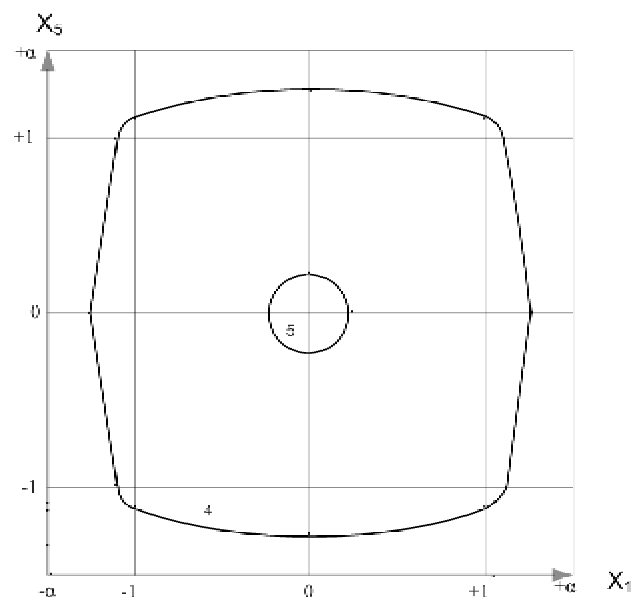


Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1$  та  $x_5$  за результатами перетвореного рівняння регресії.

Як видно з даних рисунка 1, при стабілізації факторів  $x_1$  та  $x_5$  на основному рівні отримали максимальні значення оцінки якості оболонки на таблетках.

Підстановка фіксованих значень факторів  $x_2=(0)$ ,  $x_3=(0)$ ,  $x_4=(-1)$  в рівняння регресії для відгуків  $y_2$  та  $y_3$  дозволило одразу отримати оптимальні значення параметрів оптимізації, а саме для однорідності маси таблеток, вкритих оболонкою – 0,846 %, часу розпадання таблеток – 9 хв.

$$y_2 = 1,372 + 0,526x_4 + 0,432x_2^2 = 0,846$$
$$y_3 = 8,516 - 0,542x_4 + 1,438x_2x_3 + 0,563x_2x_4 + 1,313x_2x_5 - 1,063x_3x_4 = 9,058$$

Отже, оптимальні значення факторів при роботі плівкоутворюючого складу для покриття таблеток оболонкою наступні: концентрація розчину полімеру – 6 %, маса полімеру – 9 %, вміст твіну 80 – 10 %, вміст титану (IV) оксиду – 9 %, температура повітря в установці псевдозрідженого шару – 80 °С. Таким чином, на основі проведених досліджень, запропоновано кількісний

склад компонентів плівкоутворюючої системи, який був підтверджений експериментально.

На запропонований таблетований, вкритий оболонкою, засіб отримано патент на корисну модель № 53205 [8].

**Висновки.** За допомогою методу регресійного аналізу встановлено оптимальне співвідношення кількостей допоміжних речовин у складі плівкоутворюючої системи та умови нанесення плівкової оболонки на таблетки фамотидину з тіотріазоліном.

### Література

1. Демчук М. Б. Оптимізація складу й технології таблеток фамотидину з тіотріазоліном / М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // Запорозький медичинський журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 218–220.
2. Грошовий Т. А. Дослідження складу плівкоутворюючої системи для покриття таблеток фамотидину з тіотріазоліном захисною оболонкою / Т. А. Грошовий, М. Б. Демчук // Фарм. часопис. – 2011. – № 1. – С. 28–31.
3. Демчук М. Б. Дослідження впливу барвників на якість полімерної оболонки таблеток фамотидину з тіотріазоліном / М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4. – С. 51–54.
4. 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.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с.

мство „Науково-експертний центр”. – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с.

6. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : PIPEГ, 2004. – 520 с.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Х. : Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.

8. Пат. № 53205 Україна, МПК А61К 9/20, А61К 31/41 Таблетований, вкритий оболонкою, засіб антисекреторної дії / Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Вронська Л. В., Кліщ І. М., Кучеренко Л. І.: заявник і патентовл. ТзОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон»». – u201004233; заявл. 12.04.2010; опубл. 27.09.2010; Бюл. №18.

## РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И УСЛОВИЙ НАНЕСЕНИЯ ОБОЛОЧКИ НА ТАБЛЕТКИ ФАМОТИДИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ

**М. Б. Демчук**

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

**Резюме:** с помощью метода регрессионного анализа установлено оптимальное соотношение количеств вспомогательных веществ в составе пленкообразующей системы и условия нанесения пленочной оболочки на таблетки фамотидина с тиотриазолином.

**Ключевые слова:** оптимальный состав, пленочное покрытие, таблетки фамотидина с тиотриазолином.

## THE ELABORATION OF OPTIMAL COMPOSITION AND CONDITIONS OF COVERAGE THE TABLETS BY PROTECTIVE FILM OF FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE

**M. B. Demchuk**

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

**Summary:** with the help of a method of the regressive analysis the optimal ratio of the excipients in the film-forming system and conditions of coverage the tablets by film famotidine with thiotriazoline was determined.

**Key words:** optimal composition, film coating, tablets of famotidine with thiotriazoline.

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

УДК 615.322.074:547:615.218.3

## **ЯКІСНИЙ СКЛАД ТА КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ЗБОРІ АНТИАЛЕРГІЧНОМУ**

© **С. С. Козачок<sup>1</sup>, С. М. Марчишин<sup>1</sup>, Б. О. Виноградов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

<sup>2</sup>Національний інститут винограду і вина "Магарач"

**Резюме:** здійснено дослідження збору лікарських рослин для лікування і профілактики хворих з алергічними захворюваннями (збір антиалергічний) та його інгредієнтів на наявність вільних органічних кислот. Встановлено якісний склад і кількісний вміст вільних органічних кислот у зборі антиалергічному та його компонентах.

**Ключові слова:** вільні органічні кислоти, тонкошарова хроматографія, газова хроматографія, потенціометричне титрування, збір антиалергічний.

**Вступ.** Алергії є досить поширеними захворюваннями. За даними різних авторів від алергію страждає 20–35 % населення. Найбільш розповсюдженими є алергічний риніт (АР), алергічний дерматит (АД), бронхіальна астма (БА). Є дані, що АР (сезонний і цілорічний) зустрічається у 10–22 % населення, АД – у 5–12 %, БА – у 5–9 %. За останні 10–15 років частота АР (обидві форми) у європейських країнах зросла, кількість хворих сягає 47 млн чоловік (лише зареєстровані випадки) [7].

Для лікування багатьох захворювань, особливо хронічних, застосовують рослинні композиції – збори, які при правильному їх складанні мають вищу ефективність лікувальної дії, ніж одна лікарська рослина [1]. Це забезпечує можливість потенціювання фармакологічного і терапевтичного ефектів, що базується на полівалентності дії однойменних компонентів, розширення якісного складу біологічно активних речовин та зменшення ймовірності побічних проявів [5].

У наукових працях останніх років є інформація, що найчастіше для лікування алергій у традиційній та народній медицині використовують такі лікарські рослини та їх збори: череду трироздільну, бузину чорну, фіалку триколірну, кропиву дводомну, подорожник великий, солодку голу, календулу лікарську, цикорій дикий, мелісу лікарську, пирій повзучий, кульбабу лікарську тощо [5, 8]. Інгредієнти антиалергічного збору ми відбирали після ретельного аналізу літератури, які згідно з народними прописами широко використовують для лікування та профілактики алергічних захворювань.

Метою нашого дослідження було визначення якісного складу та кількісного вмісту вільних органічних кислот у зборі антиалергічному та його рослинних компонентах.

**Методи дослідження.** Об'єктами для дослідження обрано інгредієнти антиалергічного збору: листки кропиви, листки меліси, листки подорожника великого, квітки ромашки, трава фіалки, трава череди, кореневище з коренями пирію та збір. Сировину збору заготовляли у 2011 році в селі Вербівці Теребовлянського району Тернопільської області.

Визначення якісного складу вільних органічних кислот проводили методом хроматографії у тонкому шарі сорбента за допомогою хроматографічних пластинок «Silufol» із силікагелем LS 5-40 на алюмінієвій підкладці. Для хроматографування використовували попередньо одержані екстракти збору антиалергічного і його компонентів [4] та розчини свідків органічних кислот: саліцилова, шавлева, бензойна, лимонна, бурштинова, винна, яблучна. Дослідження здійснювали у системі розчинників 95 % етиловий спирт-концентрований розчин амоніаку (16:4,5) [6]. Хроматограми після хроматографування добре висушували й обробляли розчином бромкрезолового зеленого, нагрівали у сушильній шафі та спостерігали проявлення речовин у вигляді жовтих плям на синьому фоні.

Встановлення кількісного вмісту індивідуальних органічних кислот здійснювали за допомогою модифікованої методики визначення жирних кислот для рослинної сировини з подальшим виявленням органічних кислот. Вона оснований на добуванні метилових естерів кислот (жирних, органічних, фенольних) за допомогою метилуючого агента та їх вилучення для подальшого хроматографування на газовому хроматографі [10, 11].

Для цього до 50 мг (точна наважка) висушеної рослинної сировини у віалі на 2 мл додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекана в гек-

сані) і 1 мл 14 %  $\text{VCl}_3$  у метанолі. Суміш витримували в герметично закритій віалі 8 годин при 65 °С. Реакційну рідину зливали з осаду рослинної сировини, упарювали до сухого залишку і розводили 1 мл дистильованої води. До одержаного розчину додавали 0,2 мл метилен хлориду, струшували декілька разів впродовж 1 години. Вилучений екстракт метилових естерів використовували для хроматографування на газовому хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973.

Введення проби (2 мкл) у хроматографічну колонку здійснюють у режимі splitless, без поділу потоку. Швидкість введення проби 1,2 мл/хв протягом 0,2 хв. Хроматографічна колонка – капілярна INNOWAX із внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м. Швидкість газу-носія (гелій) 1,2 мл/хв. Температура нагрівання введення проби – 250 °С. Температура термостата з програмуванням від 50 до 250 °С із швидкістю 4 °С/хв.

Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеки мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 із загальною кількістю спектрів більшою за 470000 у поєднанні з програми для ідентифікації AMDIS та NIST.

Визначення кількісного вмісту вільних органічних кислот у перерахунку на яблучну кислоту проводили для листків кропиви і трави фіалки; на лимонну кислоту – для квіток ромашки, трави череди, кореневищ з коренями пирію, листків меліси, збору антиалергічного; на малонову кислоту – для листків подорожника великого проводили за методикою ДФ СРСР [2] та потенціометрично для кореневищ з коренями пирію і збору [3].

pH-потенціометричне титрування здійснювали на приладі «Иономер И – 130» з використанням індикаторного електрода і скляний електрод «ЭСЛ – 43-07» (виробник ЗИП, Гомель) та електрода порівняння – хлоридосрібний електрод, насиченим розчином калій хлориду типу «ЭВЛ – 1 М 3.1».

Кількісний вміст вільних органічних кислот для збору антиалергічного визначали за різницею результатів двох титрувань: основного розчину з пробю (10 мл витягу [2] збору антиалергічного і 1 мл 0,1 М розчин хлоридної кислоти) та основного розчину без проби (сліпа («холоста») проба – 0,1 М розчин хлоридної кислоти); для водного витягу кореневищ з коренями пирію [9] – прямим титруванням, в обох випадках використовували як титрант 0,1 М розчин натрій гідроксиду, який виготовляли за Гілебрандом та стандартизували за хімічно чистою бурштиновою кислотою згідно з рекомендованою методикою [9].

**Результати й обговорення.** Результати досліджень представлені на рисунках 1–3 та наведено у таблицях 1 і 2.

За результатами хроматографування у тонкому шарі сорбенту ідентифікували щавлеву, лимонну, яблучну, бурштинову кислоти у зборі антиалергічному та його 7 інгредієнтах. Крім того, бензойна кислота була виявлена у листках кропиви, квітках ромашки, траві фіалки, кореневищах з коренями пирію та у зборі; у листках меліси та коренях з кореневищем пирію, крім щавлевої, лимонної, яблучної, бурштинової кислот, спостерігали наявність саліцилової кислоти. У досліджуваних об'єктах не виявлено винної кислоти.

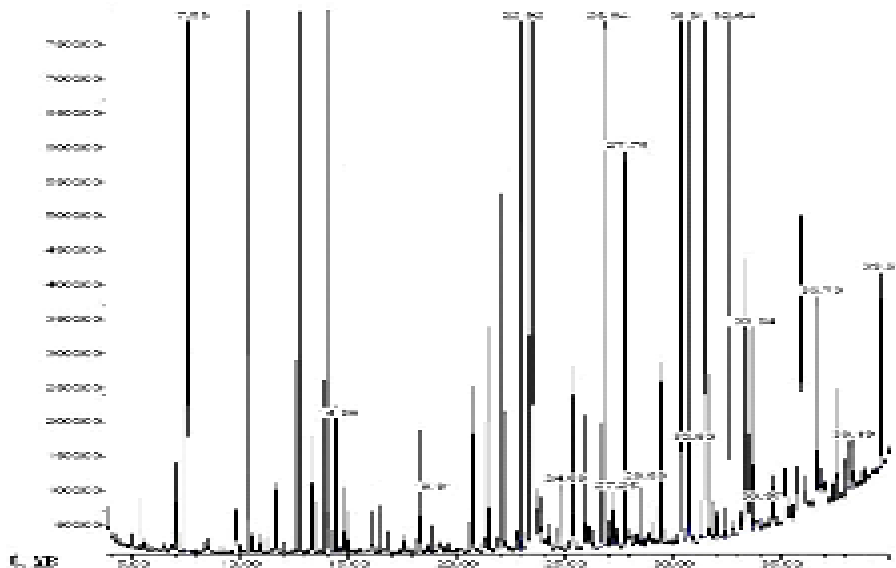


Рис. 1. Хроматограма органічних кислот збору антиалергічного.

Таблиця 1. Вміст органічних кислот у зборі антиалергічному та його інгредієнтах

№	Назва кислоти (RT*)	Листки кропиви	Листки меліси	Листки ПВ*	Квітки ромашки	Трава фіалки	Трава череди	К-ще з к-ми пірію	Збір антиалерг.
		мг/кг							
1	диметоксиоцтова (9,87)	151	30	17	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
		1,49	0,80	0,36					
2	щавлева (10,33)	2150	861	184	445	717	341	69	398
		21,20	23,06	3,9	6,58	15,69	7,82	6,08	10,50
3	3,3-димето-ксіпропіонова (10,55)	54	20	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
		0,53	0,54						
4	оцтова (11,73)	64	27	н/в	н/в	34	34	н/в	26
		0,63	0,72			0,74	0,78		0,69
5	малонова (12,68)	583	504	2276	1155	199	594	56	1026
		5,75	13,50	48,18	17,07	4,35	13,62	4,94	27,06
6	4,4-димето-ксімасляна (13,28)	64	61	41	45	17	37	н/в	25
		0,63	1,63	0,87	0,67	0,37	0,85		0,66
7	фумарова (13,39)	66	23	49	63	47	40	н/в	43
		0,65	0,62	1,04	0,93	1,03	0,92		1,13
8	фуранова (14,16)	66	22	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
		0,65	0,59						
9	бурштинова (14,52)	309	265	172	181	295	141	39	138
		3,05	7,10	3,64	2,68	6,45	3,23	3,44	3,64
10	бензойна (15,02)	49	н/в	н/в	71	7	н/в	7	16
		0,48			1,05	0,15		0,62	0,42
11	фенілоцтова (16,9)	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	2	н/в
								0,18	
12	саліцилова (18,29)	н/в	52	н/в	н/в	н/в	н/в	2	н/в
			1,39					0,18	
13	3-окси-2-метилглютарова (21,48)	447	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
		4,41							
14	яблучна (23,08)	3433	515	1085	2304	2311	1447	166	1006
		33,86	13,79	22,97	34,06	50,56	33,18	14,64	26,53
15	3-форміл-3-метилтіо-валеріанова (24,32)	н/в	70	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
			1,87						
16	азелаїнова (25,40)	301	126	70	н/в	н/в	н/в	51	н/в
		2,97	3,37	1,48				4,50	
17	аконітова (25,42)	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	341	н/в
								30,07	
18	вератрова (27,16)	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	19	н/в
								1,68	
19	лимонна (30,34)	2403	1158	731	2437	944	1685	343	1039
		23,70	31,01	15,47	36,02	20,65	38,64	30,25	27,40
20	ванілінова (33,46)	н/в	н/в	82	64	н/в	42	10	75
				1,74	0,95		0,96	0,88	1,98
21	3(6-метокси-3метил-2бензофураніл)пропіонова(34,38)	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	29	н/в
								2,56	

Примітки: н/в – не виявлено; RT – час утримання; ПВ – подорожник великий.

Методом хромато-мас-спектрометрії (ХМС) ідентифікували органічні кислоти збору антиалергічного та його інгредієнтів, а за методом внутрішнього стандарту розраховували їх кількісний вміст (рис. 1, табл. 1). Встановили, що антиалергічна композиція у максимальній кількості містить лимонну кислоту (1039 мг/кг, що відповідно становить 27,40 % від загального вмісту органічних кислот), найменше є бензойної кислоти (16 мг/кг, 0,42 %), тому обчислення загального кількісного вмісту вільних органічних кислот для збору антиалергічного здійснювали у перерахунку на лимонну кислоту (рис. 2, 3, 4, табл. 2). Серед компонентів збору найбільша кількість лимонної кислоти спостерігається у листках меліси (1158 мг/кг, 31,01 %),

квітках ромашки (2437 мг/кг, 36,02 %), траві череди (1685 мг/кг, 38,64 %), кореневищах з коренями пирію (343 мг/кг, 30,25 %). Щодо інших інгредієнтів, то у листках подорожника великого переважає малінова кислота – 2276 мг/кг (48,18 %); у листках кропиви, траві фіалки – яблучна кислота, що становить 3433 мг/кг (33,86 %) та 2311 мг/кг (50,56 %) відповідно (табл. 1).

Кількісний вміст вільних органічних кислот у листках кропиви, траві фіалки, квітках ромашки, траві череди, листках меліси, листках подорожника великого, кореневищах з коренями пирію та у зборі антиалергічному встановили за допомогою кислотно-основного титрування з індикаторним фіксуванням точки еквівалентності згідно з методикою ДФ СРСР [2] (табл. 2).

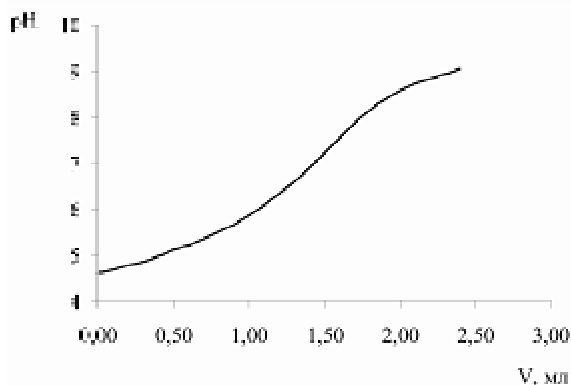
**Таблиця 2.** Кількісний вміст вільних органічних кислот у перерахунку на суху сировину у зборі та його рослинних компонентах

Назва ЛРС	Вміст органічних кислот, %
Листки кропиви	0,37±0,02
Листки меліси	0,55±0,025
Листки подорожника великого	0,43±0,01
Квітки ромашки	0,21±0,01
Трава фіалки	1,1±0,14
Трава череди	0,52±0,02
К-ще з к-ми пирію	0,57±0,03
Збір антиалергічний	0,45±0,02

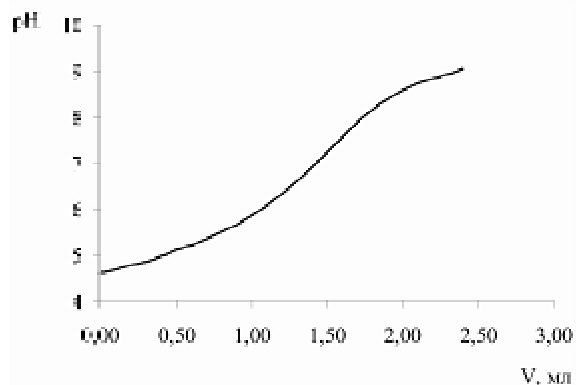
Результати досліджень показали, що трава фіалки містить найбільшу кількість органічних кислот (1,1±0,14) %, квітки ромашки – найменшу (0,21±0,01) %. Збір антиалергічний містить (0,45±0,02) % органічних кислот.

pH-потенціометричним методом титрування визначили вміст вільних органічних кислот у зборі антиалергічному та кореневищах з коренями пирію. Для водного витягу композиції на титрування основного розчину з пробєю (рис. 1, 2) витрачено 1,56 мл 0,1 М розчину натрій

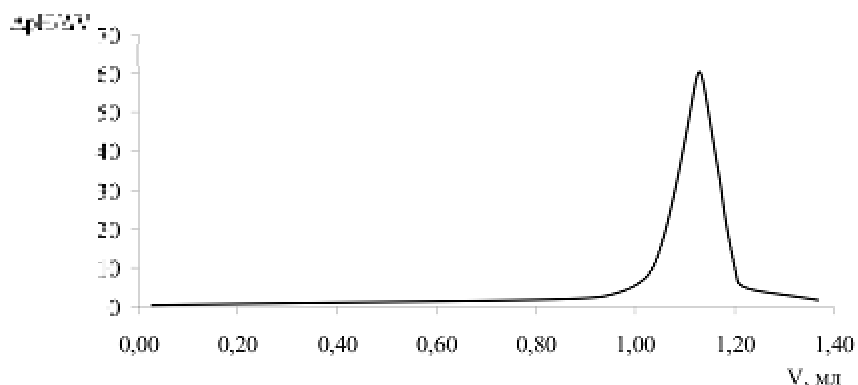
гідроксиду, а основного розчину без пробі (рис. 3) і 1,15 мл титранту. За різницею двох титрувань розраховали вміст вільних органічних кислот для збору антиалергічного, що у перерахунку на лимонну кислоту становив (0,3±0,02) %. У результаті прямого титрування водного витягу кореневищ з коренями пирію 0,1 М розчином натрій гідроксиду, який прореагував у кількості 0,62 мл, вміст вільних органічних кислот у перерахунку на лимонну кислоту становив (0,45±0,02) %.



**Рис. 2.** Інтегральна крива потенціометричного титрування основного розчину (1 мл 0,100 М НСІ) з пробєю (10 мл витягу збору антиалергічного).



**Рис. 3.** Диференціальна крива потенціометричного титрування основного розчину (1 мл 0,1000 М НСІ) з пробєю (10 мл витягу збору).



**Рис. 4.** Диференційна крива потенціометричного титрування основного розчину (у сліпому досліді – 1,00 мл 0,1000 моль/л розчину HCl).

**Висновки.** 1. Проведено якісне та кількісне визначення вільних органічних кислот у зборі антиалергічному та його інгредієнтах.

2. Методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту визначено у досліджуваних об'єктах наявність лимонної, бурштинової, яблучної, саліцилової, бензойної, щавлевої кислот.

3. За допомогою газової хроматографії вста-

новлено якісний та кількісний склад індивідуальних органічних кислот збору антиалергічного та його інгредієнтів.

4. Визначено кількісний вміст вільних органічних кислот у досліджуваних об'єктах титриметричним методом із індикаторним та потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування.

#### Література

1. Гарник Т. П. Деякі аспекти застосування лікарських рослин та рослинної сировини в медицині / Т. П. Гарник, Ф. А. Мітченко, Т. К. Шураєва // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 1-2 – С. 70–72.
2. Государственная фармакопея СРСР. Вип. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СРСР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 408 с.
3. Державна Фармакопея України / МОЗ України. – 1-ше видання. – Харків, 2001. – С. 30-32.
4. Ємельянова І. В. Вивчення якісного складу та динаміки накопичення вільних органічних кислот у вегетативних і генеративних органах гринделії розчепіреної / І. В. Ємельянова, В. М. Ковальов, С. В. Ковальов // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 80-83.
5. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині / А. Я. Кобзар. – Київ, 2004. – 479 с.
6. Кусова Р. Дз. Исследование плодов барбариса обыкновенного произрастающего в республике Северная Осетия – Алания / Р. Дз. Кусова // Фармация.

– 2008. – № 5. – С. 22–23.

7. Пухлик Б. М. Алергологія: посібник для студ. мед. вузів, лікарів-інтернів / Б. М. Пухлик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 240 с.

8. Рибак О. В. Пошук перспективних рослин для лікування алергічних захворювань / О. В. Рибак, Ю. О. Платинова // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 3. – С. 65–67.

9. Сусленикова В. М. Руководство по приготовлению титрованных растворов / В. М. Сусленикова, К. К. Киселева. – Л.: Химия, 1978. – 184 с.

10. Carrapiso A.I. Development in lipid analysis: some new extraction techniques and in situ transesterification / A.I. Carrapiso, C. Garcia // Lipids. – 2000. – Volume 35, № 11. – P. 1167–1177.

11. Lewis T. Evaluation of extraction methods for recovery of fatty acids from lipid-producing microheterotrophs / T. Lewis, P. D. Nichols, T. A. McMeekin // J Microbiol Methods. – 2000. – Volume 43, № 2. – P. 107–116.

## КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В СБОРЕ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОМ

**С. С. Козачок<sup>1</sup>, С. М. Марчишин<sup>1</sup>, Б. А. Виноградов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

<sup>2</sup>Национальный институт винограда и вина “Магарач”

**Резюме:** осуществлено исследование сбора лекарственных растений для лечения и профилактики больных с аллергическими заболеваниями (сбор антиаллергический) и его ингредиентов на наличие органических кислот.

Установлено качественный состав и количественное содержание свободных органических кислот в сборе антиаллергическом и его составляющих.

**Ключевые слова:** свободные органические кислоты, тонкослойная хроматография, газовая хроматография, потенциометрическое титрование, сбор антиаллергический.

## QUALITATIVE COMPOSITION AND QUANTITY CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN THE HERBAL ANTIALLERGIC COMPOSITION

<sup>1</sup>S. S. Kozachok, <sup>1</sup>S. M. Marchyshyn, <sup>2</sup>B. O. Vynogradov

<sup>1</sup>*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

<sup>2</sup>*National Institute of Grapes and Vine "Maharach"*

**Summary:** there was carried out the study of herbal composition for treatment and preventing allergic diseases (anti-allergic composition) and its ingredients for the presence of organic acids. It was established the qualitative composition and quantitative content of free organic acids in the anti-allergic composition and its constituents.

**Key words:** free organic acids, thin layer chromatography, gas chromatography, potentiometric titration, the anti-allergic composition.



Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк

УДК 615.225.4:543.857.6

## ВИСОКОЕФЕКТИВНА РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ В АНАЛІЗІ КЛОПІДОГРЕЛЮ

© В. С. Бондар, Л. С. Аносова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** запропоновано умови якісного аналізу клопідогрелю та його основного метаболіту, що одночасно є продуктом його лужного та кислотного гідролізу, – клопідогрель карбонової кислоти – методом ВЕРХ. Встановлено, що лужний гідроліз клопідогрелю відбувається кількісно. Розроблено методики кількісного визначення клопідогрелю та продукту його метаболізму – клопідогрель карбонової кислоти – методом ВЕРХ.

**Ключові слова:** клопідогрель, лужний гідроліз, кислотний гідроліз, клопідогрель карбонова кислота, високоефективна рідинна хроматографія.

**Вступ.** У практиці хіміко-токсикологічного аналізу досить поширеною є ситуація, що характеризується повною невизначеністю переліку речовин, на наявність яких треба проводити аналіз. Такою, наприклад, є ситуація отруєння невідомою речовиною або речовинами.

Одним з найбільш поширених методів хіміко-токсикологічного аналізу є високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), але її використання у традиційному вигляді вимагає застосування для кожної речовини «своєї» хроматографічної колонки, «своїх» мобільних фаз, а також «своєї» унікальної процедури аналізу [6]. У ситуації невизначеності це потребує великої кількості експериментів, а, відповідно, великої кількості матеріалів для аналізу.

Альтернативою традиційному ВЕРХ-аналізу є тиражований ВЕРХ-аналізатор для аналізу великої кількості речовин, створити який зроблено багато спроб [5, 7, 8]. Цей підхід полягає в проведенні аналізу всіх сполук певного списку – від 20 до 500 найменувань – в одній хроматографічній системі, заздалегідь відкаліброваної по кожній речовині окремо. Ідентифікацію піків на хроматограмі досліджуваної речовини виконують шляхом порівняння її часу утримування та спектральних характеристик у ділянці УФ-спектра з параметрами, заздалегідь отриманими для стандартних речовин. Сукупність таких «довідкових» параметрів являє собою «базу даних». Застосування ВЕРХ-аналізатора спрощує процедуру аналізу та зводить його тривалість до мінімуму. Прототип такого аналізатора розроблено на основі хроматографа «Міліхром А-02» та має ряд переваг [3]:

– хроматограф «Міліхром А-02» виготовляється за технологією, що гарантує зберігання його основних технічних характеристик від приладу до приладу;

– робота з колонками об'ємом лише 0,2 мл, що дозволяє, маючи 1 кг сорбенту однієї партії,

зробити 5000 однакових колонок, та декілька років використовувати їх без коректування «базу даних»;

– забезпечення економії коштовних рухомих фаз;

– застосування елюентів, що мають високу прозорість в короткохвильовій ділянці УФ-спектра та не містять УФ-поглинаючих домішок, що виявляються в вигляді додаткових піків на хроматограмі; наявність в рухомій фазі кислоти (рН 2,8) поліпшує хроматографування карбонових кислот, а високий вміст іонів літію поліпшує хроматографування амінів;

– УФ-детектування проводять одночасно при 8 довжинах хвиль: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 та 300 нм, тому кожній речовині на хроматограмі відповідає 8 піків з однаковим часом утримування, але з різними амплітудами, що прямо пропорційні абсорбції речовини. Для кожної речовини розраховуються 7 характерних нормованих спектральних параметрів – відношення площ піків при довжинах хвиль  $\lambda_2 - \lambda_8$  до площі піку при довжині хвилі  $\lambda_1 = 210$  нм ( $R = S_{\lambda} / S_{210}$ ). Сукупність цих спектральних відношень R разом з величиною об'єму утримування ( $V_R$ ) використовують для ідентифікації піку речовини на хроматограмі.

Нами було поставлено за мету провести аналіз клопідогрелю та продукту його метаболізму [4] – клопідогрель карбонової кислоти – методом ВЕРХ в зазначених умовах.

**Методи дослідження.** У роботі використано такі реактиви: клопідогрель фармакопейної чистоти та клопідогрель карбонова кислота кваліфікації "х. ч."

Для проведення досліджень використовували розчини клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти в суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої та води (1:1) різних концентрацій. Об'єм проби складав 2 мкл.

Попередньо проводили хроматографування розчинника – суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої та води (1:1).

Роботу з хроматографом “Міліхром А-02” (ЗАТ «ЕкоНова», Новосибірськ) виконували на базі НВФ “Аналітика” (м. Харків). Обробку хроматограм проводили за допомогою програми “Аналітика – Chrom”, розробленої цією ж установою.

У роботі використовували колонку  $\phi$  2 × 75 мм, упаковану оберненою фазою ProntoSIL – 120 – 5 – C18 AQ («Bischoff Analysentechnik und Gerate GmbH», Германия), що має ефективність не менше 5000 теоретичних тарілок.

Градiente елюювання виконували змішуванням двох елюентів: елюент А – [4М LiClO<sub>4</sub> – 0,1М HClO<sub>4</sub>] – H<sub>2</sub>O (5:95); елюент Б – ацетонітрил «для ВЕРХ».

ВЕРХ-аналіз виконували в таких умовах: швидкість потоку – 100 мкл / хв; елюювання – лінійний градієнт від 5 до 100 % ацетонітрилу за 40 хв, потім 100 % ацетонітрил протягом 3 хв; температура колонки – 40 °С.

Правильність методики аналізу періодично контролювали шляхом хроматографування спеціального контрольного багатокомпонентного розчину [3].

**Методика побудови градувальних графіків для клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти.** 0,1000 г речовини вносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняли в 10,00 мл 0,1М розчину кислоти хлористоводневої та доводили об’єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 1, концентрація 1000 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 50,00 мл стандартного розчину 1 і доводили об’єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 2, концентрація 500 мкг/мл). У дві мірні колби місткістю 50,0 мл вносили 20,00 та 10,00 мл стандартного розчину 2 відповідно і доводили об’єми розчинів до позначки розчинником (розчини 3 та 4 відповідно, концентрація 200 та 100 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 2 і доводили об’єм розчину до позначки розчинником (розчин 5, концентрація 50 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 та 20,00 мл розчину 4

відповідно і доводили об’єми розчинів до позначки розчинником (розчини 6 та 7 відповідно, концентрація 10 та 20 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 6 та доводили об’єм розчину до позначки розчинником (розчин 8; концентрація 1 мкг/мл).

Розчини клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти 3, 4, 5, 6 та 8 хроматографували за вищезазначених умов; об’єм проби становив 2 мкл. Хроматографування кожного розчину проводили тричі.

**Методика лужного гідролізу клопідогрелю.** У мірну колбу місткістю 50,0 мл вносили 10,00 мл розчину клопідогрелю 3, додавали 2 мл 10 % розчину гідроксиду натрію при кімнатній температурі та через 2 хв доводили об’єм розчину до позначки розчинником (лужний гідролізат).

**Методика кислотного гідролізу клопідогрелю.** До 10 мл розчину клопідогрелю 3 додавали 50 мл 6 М розчину кислоти хлористоводневої та кип’ятили на водяній бані протягом 1 год зі зворотним холодильником. Після охолодження суміші її екстрагували хлороформом тричі порціями по 20 мл. Хлороформні витяги об’єднували та упарювали досуха. Сухий залишок розчиняли в 10 мл розчинника (кислотний гідролізат).

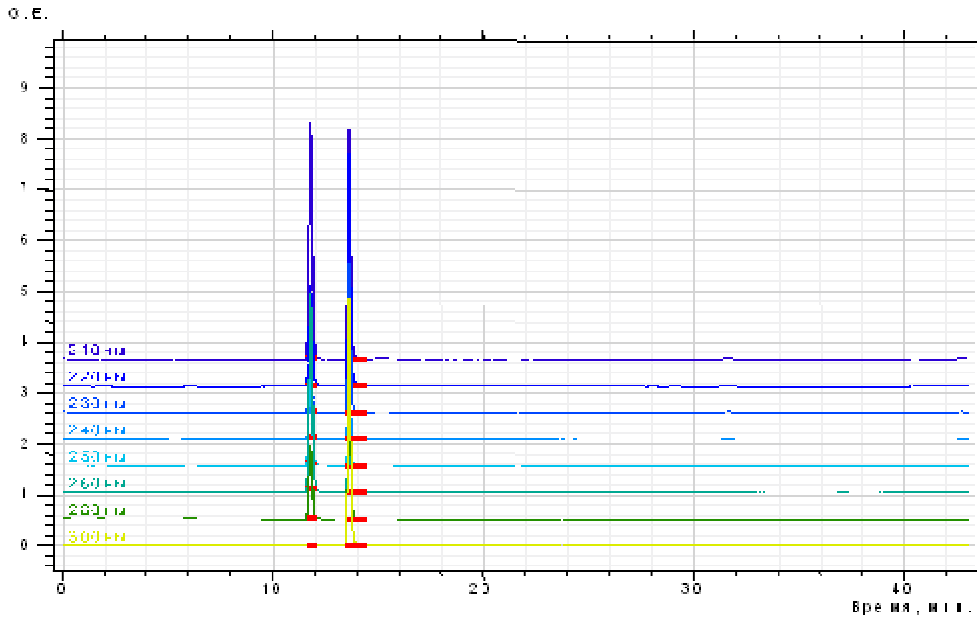
**Методика визначення клопідогрелю за клопідогрель карбоновою кислотою.** У ряд мірних колб місткістю 50,0 мл вносили по 10,00 мл розчинів клопідогрелю 3, 4, 5 та 7, додавали по 2 мл 10% розчину гідроксиду натрію та через 2 хв доводили об’єми розчинів до позначки розчинником. Хроматографування отриманих сумішей проводили в вищезазначених умовах; об’єм проби становив 2 мкл.

**Результати й обговорення.** Основні хроматографічні параметри клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти при визначенні методом ВЕРХ за зазначеною методикою наведено в таблиці 1, а типову хроматограму – на рисунку 1.

При цьому встановлено, що мінімальна концентрація клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти в розчині, що можна визначити за допомогою наведеної методики, становить 0,25 мкг/мл, що відповідає вмісту речовин у введеному об’ємі проби 0,5 нг.

**Таблиця 1.** Основні хроматографічні параметри клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти при визначенні методом ВЕРХ

Речовина	t <sub>R</sub>	V <sub>R</sub>	R (S <sub>x</sub> / S <sub>210</sub> )							
			210 нм	220 нм	230 нм	240 нм	250 нм	260 нм	280 нм	300 нм
			210 нм	210 нм	210 нм	210 нм	210 нм	210 нм	210 нм	210 нм
Клопідогрель	13,738	1373,8	1,0000	0,9837	0,6383	0,2167	0,2058	0,2801	1,0756	0,6231
Клопідогрель карбонова кислота	11,849	1184,9	1,0000	0,4088	0,1750	0,1813	0,3783	0,2977	0,7897	0,0348



**Рис. 1.** Хроматограма розчинів клопідогрель карбонової кислоти (1) та клопідогрелю (2), що отримана за методом ВЕРХ.

Становить інтерес вивчення методом ВЕРХ також продукту лужного гідролізу клопідогрелю та продукту розпаду клопідогрелю в умовах кислотного гідролізу, що застосовують в аналізі препаратів групи бензодіазепінів [2].

У таблиці 2 наведено основні хроматографічні параметри отриманих лужного та кислотного гідролізатів при визначенні методом ВЕРХ за зазначених умов.

**Таблиця 2.** Основні хроматографічні параметри лужного та кислотного гідролізатів при визначенні методом ВЕРХ

Речовина	$t_R$	$V_R$	$R(S_\lambda / S_{210})$							
			$\frac{210 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$	$\frac{220 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$	$\frac{230 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$	$\frac{240 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$	$\frac{250 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$	$\frac{260 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$	$\frac{280 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$	$\frac{300 \text{ нм}}{210 \text{ нм}}$
Лужний гідролізат	11,853	1185,3	1,0000	0,4117	0,1698	0,1854	0,3774	0,7845	0,0298	0,3024
Кислотний гідролізат	11,857	1185,7	1,0000	0,4200	0,1747	0,1801	0,3798	0,7877	0,0254	0,3110

лено серію розчинів зазначених речовин та проведено їх хроматографування за вказаних умов.

За отриманими даними будували градувальні графіки, використовуючи як робочу довжину хвилі 280 нм для клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти. Даним графікам відповідають рівняння прямих (1) та (2) відповідно виду  $y = bx + a$ , що мають вигляд [1]:

$$S = 0,0005912 \cdot C - 0,001385, \quad (1)$$

$$S = 0,0006082 \cdot C - 0,001247, \quad (2)$$

де  $S$  – площа піку, а  $C$  – концентрація речовини, мкг/мл.

Метрологічні характеристики отриманих градувальних залежностей [1] наведено в таблиці 3.

**Таблиця 3.** Метрологічні характеристики градувальних залежностей (1) та (2) площі піку від вмісту речовини ( $y = bx + a$ ), отриманих методом ВЕРХ

Пряма	$r^2$	$b$	$a$	$S^2$	$\Delta b$	$\Delta a$
1	0,9998	0,0005912	-0,001385	0,000002529	0,000005713	0,001075
2	0,9998	0,0006082	-0,001247	0,000002017	0,000005102	0,0009604

Після перевірки значущості коефіцієнтів  $a$  в рівняннях (1) та (2) було зроблено висновок про неможливість переходу до рівнянь виду  $y = bx$  [1].

Отримані залежності лінійні для клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти в діапазоні концентрацій від 1 до 400 мкг/мл, що

відповідає вмісту речовин у введеному об'ємі проби від 2 нг до 800 нг відповідно.

Отримані градієнтні графіки та рівняння прямих (1) та (2) було використано для розрахунку концентрації клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти в модельних розчинах.

Отримані дані наведено в таблицях 4 та 5.

**Таблиця 4.** Результати кількісного визначення клопідогрелю методом ВЕРХ у модельних розчинах ( $\lambda = 280$  нм; об'єм проби 2 мкл)

Концентрація розчину клопідогрелю, мкг/мл	Площа піку	Знайдено клопідогрелю		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
10,0	0,004435	9,84	98,40	$\bar{X} = 99,73$ $S = 1,096$ $S_{\bar{X}} = 0,548$ $\Delta \bar{X} = 1,74$ $\varepsilon = \pm 1,75\%$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 99,73 \pm 1,74$
50,0	0,02815	49,96	99,92	
100,0	0,05747	99,55	99,55	
200,0	0,1181	202,11	101,06	

**Таблиця 5.** Результати кількісного визначення клопідогрель карбонової кислоти методом ВЕРХ у модельних розчинах ( $\lambda = 280$  нм; об'єм проби 2 мкл)

Концентрація розчину клопідогрель карбонової кислоти, мкг/мл	Площа піку	Знайдено клопідогрель карбонової кислоти		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
10,0	0,005886	9,88	98,80	$\bar{X} = 99,11$ $S = 1,853$ $S_{\bar{X}} = 0,927$ $\Delta \bar{X} = 2,95$ $\varepsilon = \pm 2,98\%$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 99,11 \pm 2,95$
50,0	0,02994	49,43	98,86	
100,0	0,05897	97,16	97,16	
200,0	0,1235	203,26	101,63	

Відносна невизначеність середнього результату становить  $\pm 1,81\%$  та  $\pm 2,98\%$  відповідно.

Проведене кількісне визначення клопідогрелю за продуктом його лужного та кислотного гідролізу – клопідогрель карбоновою кислотою. Проводили лужний або кислотний гідроліз клопідогрелю (див. експ. част.) та виконували хро-

матографування отриманих розчинів в зазначених умовах. Концентрацію клопідогрелю в розчині розраховували за допомогою рівняння прямої (2) та коефіцієнта перерахунку клопідогрель карбонової кислоти на клопідогрель, що дорівнює 1,037.

Результати наведено в таблиці 6.

**Таблиця 6.** Результати кількісного визначення клопідогрелю методом ВЕРХ у модельних розчинах за умов лужного гідролізу ( $\lambda = 280$  нм; об'єм проби 2 мкл)

Концентрація розчину клопідогрелю, мкг/мл	Площа піку	Знайдено клопідогрелю		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
10,0	0,005816	10,13	101,30	$\bar{X} = 101,30$ $S = 0,652$ $S_{\bar{X}} = 0,326$ $\Delta \bar{X} = 1,04$ $\varepsilon = \pm 1,02\%$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 101,30 \pm 1,04$
50,0	0,02964	50,75	101,50	
100,0	0,05877	100,42	100,42	
200,0	0,1195	203,96	101,98	

Отримані дані свідчать про те, що лужний гідроліз клопідогрелю відбувається кількісно. Це дозволяє використовувати градувальний графік для кількісного визначення клопідогрель карбонової кислоти для кількісного визначення клопідогрелю за продуктом його лужного гідролізу.

Оскільки клопідогрель карбонова кислота є основним продуктом метаболізму клопідогрелю [4], цю методику можна використовувати для визначення «загального клопідогрелю» в біологічних об'єктах.

Встановлено, що кислотний гідроліз клопідогрелю відбувається не кількісно.

**Висновки.** 1. Проведено аналіз клопідогрелю та продукту його лужного гідролізу – клопідогрель карбонової кислоти методом ВЕРХ.

2. Проведено лужний та кислотний гідроліз клопідогрелю, виконано дослідження продуктів гідролізу методом ВЕРХ. Встановлено, що при цьому утворюється клопідогрель карбонова кислота, що підтверджується за величинами часу утримування та спектральних характеристик.

3. Розроблено методики кількісного визначення клопідогрелю та клопідогрель карбонової кислоти методом ВЕРХ.

4. Встановлено, що лужний гідроліз клопідогрелю відбувається кількісно, що дозволяє використовувати градувальний графік для кількісного визначення клопідогрель карбонової кислоти для кількісного визначення клопідогрелю за продуктом його лужного гідролізу.

### Література

- 1 Анализ наркотических средств. Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств / С. К. Еремин, Б. Н. Изотов, Н. В. Веселовская. – М.: Мысль, 1993. – 272 с.
2. Доерфель К. Статистика в аналитической химии / пер. с нем; под ред. В. В. Налимова. – М.: Мир, 1994. – 223 с.
3. Перспективы применения высокоэффективной жидкостной хроматографии в скрининговом анализе / Г. И. Барам, В. В. Болотов, Б. Н. Изотов, Г. П. Петюнин, Н. П. Молибога [и др.] // Журнал хроматографічного товариства. – 2004. – Т. IV, № 1. – С. 11–20.
4. Assay method for the carboxylic acid metabolite of clopidogrel in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry / P. P. Lagorce, Y. Y. Perez,

- J. J. Ortiz [et al.] // J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. – 1998. – Vol. 720 (1 – 2). – P. 107 – 117.
5. Bogusz M. Standardized HPLC/DAD system, based on retention indices and spectral library, applicable for systematic toxicological screening / M. Bogusz, M. Wu // J. Anal. Toxicol. – 1991. – Vol. 15. – P. 188–197.
6. European Pharmacopea. – 4 ed. – Council of Europe. – Strasbourg, 2002. – 2416 p.
7. Rapid screening for 100 basic drugs and metabolites in urine using cation exchange solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode-array detection / B. K. Logan, D. T. Stafford, I. R. Tebbett, C. M. Moore // J. Anal. Toxicol. – 1990.
8. Tracqui A. Systematic toxicological analysis using HPLC/DAD / A. Tracqui, P. Kintz, P. Mangin // J. Forensic Sci. – 1995. – Vol. 40 (2). – P. 254 – 262.

## ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ

**В. С. Бондарь, Л. С. Аносова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** предложены условия качественного анализа клопидогреля и его основного метаболита, который является одновременно продуктом его щелочного и кислотного гидролиза, – клопидогрель карбоновой кислоты – методом ВЭЖХ. Установлено, что щелочной гидролиз клопидогреля протекает количественно. Разработаны методики количественного определения клопидогреля и продукта его метаболизма – клопидогрель карбоновой кислоты – методом ВЭЖХ.

**Ключевые слова:** клопидогрель, щелочной гидролиз, кислотный гидролиз, клопидогрель карбоновая кислота, высокоэффективная жидкостная хроматография.

## HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF CLOPIDOGREL

V. S. Bondar, L. S. Anosova

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the conditions of analysis of clopidogrel and its main metabolite, which is the product of its alkaline and acid hydrolysis, – clopidogrel carboxylic acid – by HPLC method have been offered. It has been set, that the alkaline hydrolysis of clopidogrel occurs quantitatively. The methods of quantitative determination of clopidogrel and product of its metabolism – clopidogrel carboxylic acid – by HPLC method have been developed.

**Key words:** clopidogrel, alkaline hydrolysis, acid hydrolysis, clopidogrel carboxylic acid, high-performance liquid chromatography.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Гладішевим

УДК 615.12:54.062:543.24

## АНАЛІЗ СКЛАДНИХ ПОРОШКІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ НА ВІДПОВІДНІСТЬ ВИМОГАМ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

© О. А. Євтіфєєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** проведено дослідження складних порошків аптечного виготовлення на відповідність вимогам загальної статті ДФУ "Порошки для орального застосування". За результатами фармако-технологічних випробувань проаналізовано відповідність досліджуваних порошків вимогам щодо однорідності дозованих одиниць (стаття 2.9.40 ДФУ) та кількісного вмісту.

**Ключові слова:** екстемпоральна рецептура, складні порошки, фармако-технологічні випробування.

**Вступ.** На сьогодні контролю якості екстемпоральної рецептури та її стану приділяють велику увагу як за кордоном [5, 6], так і в Україні. У Доповненні 2 до ДФУ увійшла стаття 5.N.1. "Екстемпоральні лікарські засоби". Введення даної статті до фармакопеї свідчить про важливість існування екстемпоральної рецептури та встановлює на державному рівні вимоги до якості цих препаратів. Зокрема, в статті зазначено, що всі екстемпоральні лікарські засоби мають відповідати вимогам загальних статей на лікарські форми та чинним нормативним документам. До ДФУ [1] входять статті на "Рідкі лікарські засоби для орального застосування", "Порошки для орального застосування", яка містить національну частину "приготування порошків *ex tempore*"<sup>N</sup>, "М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування" та "М'які лікарські засоби для місцевого застосування". Кожна з цих статей містить перелік випробувань, які дозволять на належному рівні контролювати якість виготовленого лікарського засобу.

Одним із головних показників якості порошків аптечного виготовлення є відповідність вимогам щодо однорідності дозованих одиниць або однорідності маси/однорідності вмісту та кількісного вмісту. За вимогами національної частини "Приготування порошків *ex tempore*"<sup>N</sup> статті "Порошки для орального застосування" відхилення у вмісті діючих речовин мають становити не більше  $\pm 10\%$  від прописаного [1].

Попередніми дослідженнями ми довели відповідність простих та двокомпонентних порошків з цукром вимогам ДФУ [2, 3]. Метою нашої подальшої роботи стала перевірка відповідності складних порошків аптечного виготовлення вимогам статті "Порошки для орального застосування".

Для проведення дослідження обрано два прописи складних порошків, які часто виготовляють аптеки як внутрішньоаптечну заготовку.

Rp.: Pyridoxini hydrochloridi 0,002  
Acidi ascorbinici 0,05  
Calcii gluconatis 0,25  
M. D. S.

Rp.: Thiamini bromidi 0,04  
Acidi ascorbinici 0,2  
Acidi nicotinicis 0,1  
Rutini 0,05  
Riboflavini 0,01  
M. D. S.

**Методи дослідження.** Для роботи застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ [1], аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO, субстанції кальцію глюконату (виробник Zhejiang Ruibang Laboratories, Китай серії 0110268; сертифікат аналізу № 5582 від 25.11.2010 р.) та кислоти аскорбінової (виробник Hebei Welcome Pharmaceutical Co. Ltd, Китай серії 09034112229; сертифікат аналізу № 2588 від 19.10.2009 р.). Для проведення кристалографії використовували мікроскоп Kruss MBL 2100 (Німеччина) з окуляр-мікрометром. Вивчення технологічних характеристик проводили на віброприладі ВП12А МЗТО (вимірювання плинності) та приладі для визначення насипного об'єму Pharma test PT-TD 1.

Для проведення експерименту на базі двох аптек Черкаської області було виготовлено обрані порошки № 100 за основними принципами аптечної технології. Для аналізу було відібрано із кожної фасовки порошків за вимогами статті 2.9.40 ДФУ [1] 10 одиниць за принципом кожний десятий порошок та взяті вихідні субстанції у кількості, необхідній для дослідження фармако-технологічних параметрів.

*Методика визначення кислоти аскорбінової методом йодометрії (порошок № 1):* наважку цілого порошку (т. н.) розчиняють в 3,00 мл сірчаної кислоти розведеної, 30,00 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р, додають 1,00 мл розчину крохмалю і титрують 0,05 М розчином йоду до синього забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 8,81 мг кислоти аскорбінової.

*Методика титрування кальцію глюконату методом комплексонометрії:* наважку цілого порошку (т. н.) розчиняють в 6,00 мл гарячої води Р, охолоджують і доводять об'єм розчину водою Р до 100,00 мл, додають 6,00 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого Р, близько 5 мг індикаторної суміші кальконкарбонатової кислоти і титрують 0,1 М розчином едетату натрію до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 44,84 мг кальцію глюконату.

*Методика титрування кислоти аскорбінової методом йодометрії (порошок № 2):* наважку цілого порошку (т. н.) розчиняють в 1,50 мл сірчаної кислоти розведеної Р і 10,00 мл води, вільної

від вуглецю діоксиду Р. Додають 1,00 мл розчину крохмалю Р і титрують 0,05 М розчином йоду до одержання стійкого синьо-фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 8,81 мг кислоти аскорбінової.

**Результати й обговорення.** У першому порошку проведено аналіз однорідності дозування кислоти аскорбінової та кальцію глюконату. Для проведення кількісного визначення кислоти аскорбінової обрано титрування методом йодометрії. Для проведення аналізу однорідності дозування кальцію глюконату в обраному порошку обрано метод комплексонометричного титрування, наведений в ДФУ [1]. Перед проведенням аналізу верифіковано методику з метою доведення можливості її використання в аналізі обраного пропису. Отримані результати свідчать про належну правильність та прецизійність методики ( $S_{2'}\% = 0,22$ ;  $\Delta_{As'}\% = 0,42$ ;  $\delta = 0,28$ ).

За отриманими результатами кількісного визначення кислоти аскорбінової та кальцію глюконату розраховано параметри відповідності за статтею 2.9.40 ДФУ (табл. 1).

**Таблиця 1.** Результати аналізу однорідності дозування кислоти аскорбінової та кальцію глюконату в досліджуваних порошках

Аптека № 1	Аптека № 2	Аптека № 1	Аптека № 2
кислота аскорбінова		кальцію глюконат	
кількісний вміст у кожній одиниці, %			
89,62	106,26	102,28	104,64
108,12	108,08	96,96	104,04
180,18	106,44	104,68	106,12
118,58	106,14	103,64	105,52
113,08	105,36	108,38	105,16
91,54	102,76	100,92	104,96
102,20	106,26	103,28	104,52
84,24	105,18	112,84	103,72
88,28	108,12	109,08	106,08
112,26	108,74	94,52	105,28
середнє значення, %			
108,81	106,33	103,66	105,004
приймальне число, AV			
74,03	9,00	15,42	5,42
відносне стандартне відхилення, RSD			
25,55	1,63	5,33	0,76
критерій відносного стандартного відхилення, S			
3,20	4,24	5,35	4,79

З отриманих даних видно, що за показниками однорідності дозування кислоти аскорбінової порошки, виготовлені в аптеці № 1, не відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ, хоч і середнє

значення кількісного вмісту не набагато відрізняється від середнього значення вмісту, яке отримане при дослідженні порошків, виготовлених в аптеці № 2. Значення приймального чис-



ла, розраховане для порошків, виготовлених в аптеці № 1 значно перевищує допустиме значення ( $AV=74,03 > 15,00$ ), відносно стандартне відхилення більше ніж у вісім разів перевищує розрахований критерій. Отримані дані свідчать про нерівномірний розподіл кислоти аскорбінової у виготовлених порошках за рахунок недостатнього змішування порошкової маси. При аналізі досліджуваних порошків помічено, що виготовлені порошки неоднорідні, були добре помітні частки кальцію глюконату, який був подрібнений недостатньо. Порошки, виготовлені в аптеці № 2, відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ.

Показники однорідності дозування кальцію глюконату також свідчать, що порошки, виготовлені в аптеці № 1, не відповідають вимогам статті 2.9.40 ДФУ. Порівняно з однорідністю дозування кислоти аскорбінової в даних порошках, приймальне число, отримане для однорідності вмісту кальцію глюконату, значно менше. Відносно стандартне відхилення дозування кальцію глюконату не перевищує свій розрахований критерій, але дуже близьке до нього. Менше відхилення розрахованих приймального числа та відносного стандартного відхилення від своїх критеріїв у випадку кальцію глюконату порівняно з кислотою аскорбіновою у порошках, виго-

товлених в аптеці № 1, можна пояснити більшою його масою в кожній окремій дозованій одиниці. Порошки, виготовлені в аптеці № 2, витримали випробування за однорідністю дозування кальцію глюконату, незважаючи на те, що отримане середнє значення його вмісту перевищує прописане в рецепті ( $X_{сер.}=0,2625$  г).

За показником кількісного вмісту кислоти аскорбінової та кальцію глюконату порошки, виготовлені в аптеці № 1, не відповідають встановленим вимогам.

Для встановлення причин невідповідності порошків, виготовлених в аптеці № 1, вимогам статті 2.9.40 ДФУ проаналізовано фармако-технологічні параметри кислоти аскорбінової та кальцію глюконату (табл. 2). При проведенні експерименту встановлено, що кальцію глюконат має дуже хорошу плинність, що зумовлено великим розміром його кристалів. Значення фармако-технологічних параметрів кислоти аскорбінової та кальцію глюконату значно відрізняються між собою. Кальцію глюконат має значно нижчу здатність до усадки за рахунок більшого розміру кристалів.

Також проведено кристалографію субстанцій кислоти аскорбінової та кальцію глюконату до та після подрібнення їх у ступці (табл. 3).

**Таблиця 2.** Результати вивчення фармако-технологічних параметрів порошкової маси

Назва субстанції	насипний об'єм (мл)	об'єм після усадки (мл)	здатність до усадки (мл)	насипна густина (г/мл)	густина після усадки (г/мл)	плинність, с
кислота аскорбінова	107,30	92,70	9,70	0,93	1,08	21,21
кальцію глюконат	174,80	144,80	2,00	0,57	0,69	13,97

**Таблиця 3.** Розміри кристалів досліджуваних субстанцій

Назва субстанції	Розміри кристалів вихідних субстанцій, мкм	Розміри кристалів після подрібнення у ступці, мкм
кислота аскорбінова	від 180×70 до 350 × 330	від 111 × 77 до 248 × 218
кальцію глюконат	від 1630 × 1000 до 4500 × 3530	від 44 × 38 до 118 × 114

Розмір не подрібнених кристалів кальцію глюконату значно перевищує розміри кристалів кислоти аскорбінової, що і може бути причиною невідповідності однорідності дозування порошків, виготовлених в аптеці № 1 вимогам ДФУ поряд із різницею у величинах фармако-технологічних параметрів.

При аналізі відповідності другого порошку вимогам статті 2.9.40 ДФУ здійснено кількісне визначення кислоти аскорбінової, оскільки доцільно було перевірити рівномірність її розподілу в порошковій масі. Перед проведенням дослідження було оцінено вплив інших складових компонентів порошку на результати кількісного визначення кислоти аскорбінової. При проведенні титрування методом йодометрії було вста-

новлено, що інші компоненти порошку не впливають на точність аналізу ( $S_z=0,2012$ ;  $\Delta_{As}, \%=0,3543$ ;  $\delta=0,16$ ). З огляду на отримані результати дослідження однорідності дозованих одиниць проводили з використанням результатів кількісного визначення кислоти аскорбінової за методом йодометричного титрування.

За результатами отриманого кількісного вмісту кислоти аскорбінової у досліджуваних порошках розраховано значення приймального числа та відносного стандартного відхилення (табл. 4).

Отримані дані свідчать про дуже хороший розподіл кислоти аскорбінової у всьому об'ємі порошкової маси, що вказує на належну якість досліджуваних порошків та їх відповідність вимогам ДФУ, а саме статті 2.9.40 за всіма критеріями

Таблиця 4. Результати дослідження однорідності дозування порошків щодо кислоти аскорбінової

Кількісний вміст кислоти аскорбінової у кожній одиниці, %	
100,25	100,35
100,50	99,10
98,40	100,90
100,80	99,45
99,40	103,10
середнє значення, % 100,23	
приймальне число, AV=3,10	
відносне стандартне відхилення, RSD=1,29	
критерій відносного стандартного відхилення, S=6,25	

та вимогам щодо кількісного вмісту відносно кислоти аскорбінової.

**Висновки.** 1. Проведено дослідження відповідності складних порошків аптечного виготовлення вимогам статті 2.9.40 ДФУ.

2. Встановлено, що досліджувані порошки відповідають встановленим вимогам. Для по-

рошків, які не відповідають вимогам ДФУ, визначено фактори, які впливають на якість кінцевого продукту.

3. У подальшій роботі планується дослідження відповідності рідких та м'яких лікарських форм аптечного виготовлення вимогам ДФУ.

#### Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 556., Доповнення 2. – Харків: PIPEГ. – 2008. – 608 с.  
2. Євтіфеева О. А. Вивчення однорідності маси простих порошків, виготовлених в умовах аптеки, на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України / О. А. Євтіфеева, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 64–78.  
3. Оцінка якості виготовлення дозованих складних порошків в аптечних умовах / О. А. Євтіфеева, Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, К. Л. Косяченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки. –

2010. – № 1. – С. 36–39.

4. Тихонов А. И. Технология лекарств: учеб. для фармацевт. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних; пер. с укр.; под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.: 139 ил.

5. Best Practices for Hospital and Health-System Pharmacy: Positions and Guidance Documents of ASHP 2006 – 2007 // American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), June 2006, Bethesda. – 516 p.

6. Compounding Around the World / Jane Vail, Aldo Mario Naddeo, Renaat Kinget [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2008. – № 2. – P. 102–115.

## АНАЛИЗ СЛОЖНЫХ ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ

**О. А. Евтифеева**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведено исследование сложных порошков аптечного приготовления на соответствие требованиям общей статьи ГФУ "Порошки для орального употребления". По результатам фармако-технологических испытаний проанализировано соответствие исследуемых порошков требованиям по однородности дозированных единиц (статья 2.9.40 ГФУ) и количественному содержанию.

**Ключевые слова:** экстенпоральная рецептура, сложные порошки, фармако-технологические испытания.

---

**ANALYSIS OF THE COMPLEX EXTEMPORAL POWDERS TO THE REQUIREMENTS OF THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE**

**O. A. Yevtifiyeva**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the research of the complex extemporal powders to the requirements of the article of the State Pharmacopoeia of Ukraine "Powders for the oral use" was conducted. The correspondence of the powders to the uniformity of dosage units (article 2.9.40 SPhU) and quantitative maintenance was determined with the help of the pharmaco-technological tests.

**Key words:** extemporal compounding, complex powders, pharmaco-technological tests.

**ВИЗНАЧЕННЯ ТРОПАНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ У ТРАВІ НЕТРЕБИ ЗВИЧАЙНОЇ**© **І. М. Владимірова**

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** екстракційно-фотометричним методом у траві нетреби звичайної визначено вміст алкалоїдів групи тропану, який включає одержання водно-спиртового витягу з сировини шляхом кип'ятіння на водяній бані з десятикратною кількістю етанолу 40 % протягом 60 хв, використання реагенту бромтимолового синього при рН 7,5, потрійну екстракцію хлороформом, фільтрацію, додавання до фільтрату спиртового розчину кислоти борної з подальшим вимірюванням оптичної густини за довжини хвилі 420 нм порівняно з розчином стандартного зразка атропіну.

**Ключові слова:** нетреба звичайна, алкалоїди, екстракційна фотометрія.

**Вступ.** Нетребу звичайну широко застосовують у народній і офіційній медицині. В Україні зареєстровано лікарські засоби, зокрема, «Фонг Те Тхап» (виробник «Fito Pharma Co., Ltd», В'єтнам), «Аденостоп» (виробник «Біофарм С.А., Медхім», Румунія) та добавки дієтичні «Тиреофіт» (виробник ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс», Україна) на основі сировини нетреби звичайної [2, 6]. Відомо, що основними діючими речовинами нетреби є йодовмісні речовини, поліфенольні сполуки, сесквітерпенові лактони [1–4, 8]. Поряд з тим, трава нетреби звичайної містить речовини, що є токсичними для організму і можуть спричинити отруєння при передозуванні чи використанні нестандартизованої лікарської рослинної сировини, алкалоїди групи тропану, глікозиди (ксантострумарин) [6, 8].

Токсична дія атропіну та інших алкалоїдів цієї групи характеризується збудженням, що виражається в галюцинаціях, підвищеній рухливості та збудженості; після збудження настає пригнічення. Атропін паралізує також закінчення парасимпатичних нервів, що іннервують мускулатуру (очей, серця, легень, шлунку, кишечника), і залози (слинні, потові та ін.). Згодом настає розширення зіниць, що зберігається часто навіть після смерті, порушення зору, сухість в носі, хрипота, шкіра стає сухою і гарячою; виявляють й інші ознаки отруєння [6].

Тому при створенні лікарських засобів на основі алкалоїдовмісної лікарської рослинної сировини необхідне визначення кількісного вмісту даного класу сполук з метою визначення нетоксичної дози та можливості використання сировини з профілактичною та лікувальною метою.

Методи кількісного визначення алкалоїдів у рослинній сировині включають вагові, об'ємні, фізико-хімічні. Серед наведених методів електронну спектроскопію широко використовують як

при встановленні структури нових біологічно активних речовин, так і при контролі якості лікарських речовин [5, 7, 9].

**Методи дослідження.** Об'єктами вивчення були дві серії трави нетреби звичайної, зібраної в період з вересня по жовтень 2011 р. у Харківській обл.

Визначення алкалоїдів проводили екстракційно-фотометричним методом [7]. З 1.000 г здрібненої на порошок сировини отримували 40 % спиртовий екстракт у співвідношенні 1:10. З отриманого екстракту готували випробовуваний розчин.

**Приготування випробовуваного розчину.** 1 мл спиртового екстракту висушували до суха у випарювальній чашці, сухий залишок розчиняли у буферному розчині з рН 7,5 та переносили у ділильну лійку. Додавали розчин бромтимолового синього Р, 10 мл хлороформу Р та збовтували протягом 3 хв. Хлороформну витяжку відфільтровували через паперовий фільтр з натрію сульфатом безводним Р у мірну колбу. Екстракцію хлороформом Р повторювали ще двічі, відфільтровували через той самий фільтр, який промивали хлороформом. До об'єднаної хлороформної витяжки додавали розчин кислоти борної Р, доводили спиртом етиловим 96 % до позначки. Отриманий розчин використовували для вимірювання оптичної густини.

**Приготування розчину стандартного зразка атропіну.** Субстанцію атропіну кількісно переносили водою у ділильну лійку, додавали концентрований розчин аміаку Р та тричі збовтували з хлороформом Р. Хлороформну витяжку переносили у мірну колбу на 100 мл, доводили розчином до позначки. Аліквоту отриманого розчину переносили у ділильну лійку, додавали хлороформ Р, розчин бромтимолового синього Р, буферний розчин з рН 7,5 та збовтували протягом 3 хв. Хлороформну витяжку поміщали у мірну

колбу, додавали розчин кислоти борної Р та доводили спиртом етиловим 96 % до позначки.

Приготування буферного розчину з рН 7,5. До 0,5 М розчину натрію гідроксиду Р додавали концентровану кислоту фосфорну Р до тих пір, доки потенціометрично не було встановлено значення рН 7,5.

Приготування розчину бромтимолового синього Р. Суміш, що складалася з рівних частин бромтимолового синього Р та натрію карбонату Р, розчиняли у невеликій кількості води Р у мірній колбі при нагріванні. Після охолодження доводили водою до позначки.

Приготування розчину кислоти борної Р. Субстанцію кислоти борної Р розчиняли у суміші спирту етилового 96 % та води Р при нагріванні.

Кількісний вміст алкалоїдів у випробовуваному екстракті у перерахунку на атропін обчислювали за формулою:

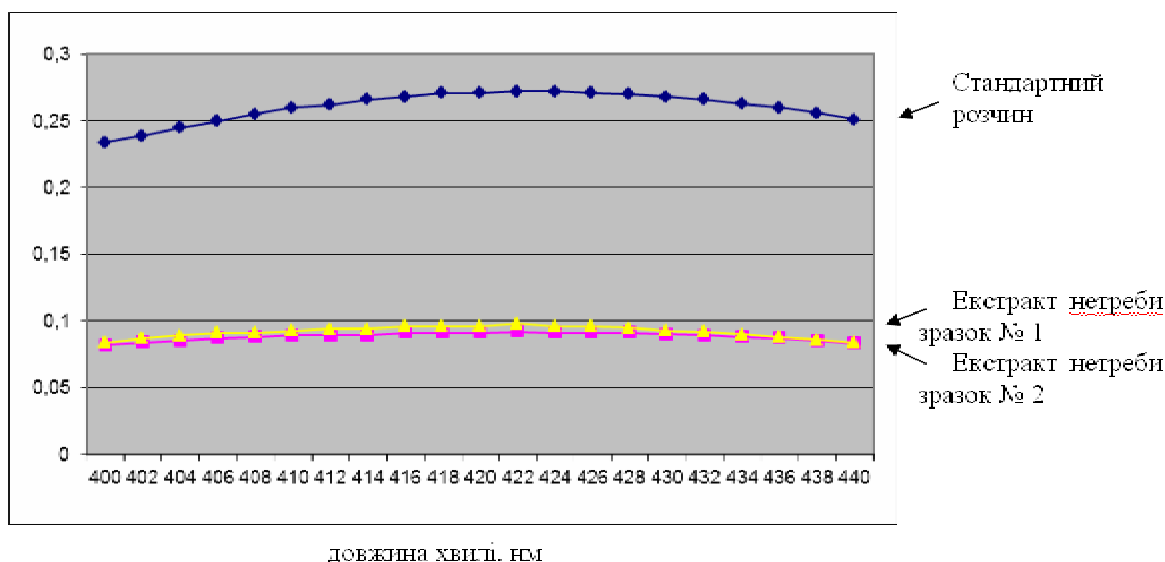
$$X = \frac{A_1 \cdot 0,0003 \cdot 100}{A_0}$$

де  $A_1$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину стандартного зразка атропіну;

0,0003 – вміст атропіну у розчині стандартного зразка, г.

**Результати й обговорення.** Спектри поглинання досліджуваних розчинів зразків нетреби лікарської та розчину стандартної речовини атропіну характеризувались наявністю максимумів поглинання за однаковою довжиною хвилі 420 нм (рис. 1). Метрологічні характеристики результатів визначення наведено в таблиці 1.



**Рис. 1.** Спектр поглинання випробовуваних розчинів та розчину стандартної речовини атропіну у видимій ділянці спектра.

**Таблиця 1.** Метрологічні характеристики результатів визначення

ЛРС	$\bar{X}$	S	$\bar{X} \pm \Delta X^*$ (%)	$\epsilon$ , %
Трава нетреби зразок № 1	0,0834	0,0005	0,08±0,0014	1,69
Трава нетреби зразок № 2	0,0882	0,0006	0,08±0,0016	1,84

**Примітка.** \* –  $p \leq 0,05$ ;  $t(P, n) = 2,78$ ;  $n = 5$ .

Визначений вміст алкалоїдів у досліджуваних зразках трави нетреби звичайної був практично однаковий і складав 0,083 та 0,088 %. Отримані результати свідчать про можливість використання методики для визначення даного класу сполук у траві нетреби звичайної.

**Висновки.** 1. Обґрунтовано можливість використання методу екстракційної фотометрії для визначення алкалоїдів у лікарській рослинній сировині трави нетреби звичайної; визначено

кількісний вміст алкалоїдів групи тропану в перерахунку на атропін склав 0,083 та 0,088 % для досліджуваних зразків.

2. Отримані результати свідчать про можливість використання методики для визначення даного класу сполук у траві нетреби звичайної з метою визначення токсичності рослини при використанні даної лікарської рослинної сировини та засобів на її основі для профілактики та лікування різних захворювань.

### Література

1. Владимірова І. Н. Фармакологічна роль мінеральних речовин *Xanthium strumarium* L. при захворюваннях щитовидної залози / І. Н. Владимірова, В. А. Георгіянець // Матеріали 65-ї регіональної конференції по фармації і фармакології (18-22 янв. 2010 г., Пятигорська державна фармацевтична академія). – Пятигорск, 2010. – С. 436–437.
2. Владимірова І. М. Визначення технологічних та мікробіологічних показників субстанцій та готової лікарської форми добавки дієтичної «Тиреофіт» / І. М. Владимірова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 1, Вип. XXIII. – С. 22–25.
3. Владимірова І. М. Перманганатометричне визначення поліфенольних сполук добавки дієтичної «Тиреофіт» / І. М. Владимірова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (21-22 квітня 2011 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2011. – С. 46.
4. Владимірова І. М. Вольтамперометричне визначення вмісту йоду в надземній частині нетреби звичайної / І. М. Владимірова, Л. І. Філіпович // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 2 (43). – С. 73–76.
5. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид., 3 доп., 2008. – 620 с.
6. Компендіум 2007 – лікарські препарати / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Моріон, 2007.
7. Костенникова З. П. Оптимізація умов екстракційно-фотометричного визначення алкалоїдів групи тропана / З. П. Костенникова, І. В. Чичкова // Фармація, 1989 – № 5. – С. 35–39.
8. Лесюк М. Траволікування захворювань щитовидної залози / М. Лесюк. – Львів: СП «БаК», 1999. – 32 с.
9. European Pharmacopoeia 7<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2011. – 5092 p.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОПАНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ В ТРАВЕ ДУРНИШНИКА ОБЫКНОВЕННОГО

**И. Н. Владимірова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** экстракционно-фотометрическим методом в траве дурнишника обыкновенного определено содержание алкалоидов группы тропана, который основан на получении водно-спиртового извлечения из сырья путем кипячения на водяной бане с десятикратным количеством этанола 40 % в течении 60 мин, использование в качестве реагента бромтимолового синего при pH 7,5, тройной экстракции хлороформом, фильтрации, добавление к фильтрату спиртового раствора кислоты борной с дальнейшим определением оптической плотности при длине волны 420 нм в сравнении с раствором стандартного образца атропина.

**Ключевые слова:** дурнишник обыкновенный, алкалоиды, экстракционная фотометрия.

## DETERMINATION OF TROPAN ALKALOIDS IN THE GRASS OF COCKLEBUR USUAL

**I. M. Vladymyrova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** by an extraction-photometric method in the grass of Cocklebur usual there was determined the quantitative content of tropan alkaloids, which is based on the receipt of aqueous-alcoholic extraction from raw material by boiling on an aquatic bath-house with the tenfold amount of ethanol 40 % during 60 minutes, use as a reagent bromtimol dark blue at pH 7,5, to triple extraction by a chloroform, filtrations, adding to the filtrate of a spirit solution of acid of the coniferous forest with further determination of absorption at a wave-length 420 nm in comparison with the solution of standard of atropine.

**Key words:** cocklebur usual, alkaloids, extraction photometry.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк

УДК 615.07:54.062:543.422.

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ОЦІНКИ ВИПРОБУВАННЯ НА ІДЕНТИФІКАЦІЮ КОМПОНЕНТІВ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

© О. А. Євтіфеева

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** вперше науково обґрунтовано підходи до формування критичних значень для допусків коливання величини співвідношення при довжині хвилі двох максимумів або мінімумів для методик ідентифікації компонентів екстемпоральних лікарських засобів на основі методу спектрофотометрії. На основі цих підходів розроблено та валідовано методику ідентифікації папаверину гідрохлориду в екстемпоральній лікарській формі. Згідно з отриманими експериментальними даними методика може бути коректно відтворена та придатна для використання в аптечних умовах та лабораторіях з контролю якості лікарських засобів.

**Ключові слова:** стандартизація, спектрофотометрія, випробування на ідентифікацію, екстемпоральні лікарські засоби, папаверину гідрохлорид.

**Вступ.** Сьогодні при контролі якості лікарських засобів перевагу надають фізико-хімічним методам аналізу. Вони дозволяють визначити органічні сполуки з різноманітною хімічною будовою та при незначних витратах аналізу отримати достовірні дані про якість лікарського засобу.

Згідно з Державною Фармакопеею України (ДФУ) метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра використовують для проведення випробувань на ідентифікацію, чистоту та кількісного аналізу субстанцій і готових лікарських засобів (ЛЗ). При аналізі методів ідентифікації речовин за УФ-спектром поглинання, наведених у ДФУ, виявлено, що з цією метою застосовують метод визначення максимуму поглинання при певній довжині хвилі, питомого показника поглинання та відношення оптичного поглинання речовини при довжині хвилі двох максимумів або мінімумів [3–6].

При здійсненні контролю якості екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) для випробування на ідентифікацію використовують хімічні методи та метод спектрофотометрії, оскільки спектрофотометричне устаткування є обов'язковим для лабораторій з аналізу ЛЗ та досить розповсюдженим для виробничих аптек. З метою оцінки хімічних методів ідентифікації компонентів ЕЛЗ раніше було проведено науково-теоретичне обґрунтування підходів стандартизації та розроблено процедуру валідації методик [7]. Тому для отримання в умовах лабораторій та аптек коректних результатів якісного аналізу актуально дослідити аспекти валідації, здійснити стандартизацію підходів до оцінки випробування на

ідентифікацію компонентів ЕЛЗ методом спектрофотометрії та провести опрацювання даної схеми при розробці та валідації методики ідентифікації папаверину гідрохлориду в екстемпоральній лікарській формі (ЕЛФ).

**Методи дослідження.** Для проведення дослідження було використано субстанцію папаверину гідрохлориду виробництва фірми "Recordati", серії № 09100023, яка відповідає вимогам ДФУ [5]; мірний посуд класу А, який відповідає вимогам ДФУ; аналітичне обладнання: спектрофотометр "SPECORD 200", спектрофотометр 46 "Ломо"; аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO.

Для експерименту приготували модельні розчини папаверину гідрохлориду.

**Приготування модельних розчинів для ЛФ 2,00 % розчину в діапазоні 80,00–120,00 %.** Готують п'ять розчинів згідно з діапазоном застосування методики [3, 5] у концентраціях 80,00, 90,00, 100,00, 110,00, 120,00 % від номінальної. Точну наважку папаверину гідрохлориду (m, г) поміщають у мірну колбу місткістю 100,00 мл та доводять водою Р до 100,00 мл.

**Методика ідентифікації папаверину гідрохлориду в ЕЛФ 2,00 % розчину за УФ-спектром поглинання.** 1,00 мл розчину папаверину гідрохлориду поміщають у мірну колбу місткістю 100,00 мл, доводять 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки (розчин А). 10,00 мл розчину А поміщають у мірну колбу місткістю 100,00 мл, доводять 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки. Вимірюють УФ-спектр поглинання розчину в ділянці від 270 до 320 нм, який повинен мати два максимуми при довжинах

хвиль 285 та 310 нм. Співвідношення оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 310 нм до оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 285 нм повинно бути від 1,25 до 1,30.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили відповідно до статті ДФУ “Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту” [4].

**Результати й обговорення.** Застосування абсорбційної спектрофотометрії в УФ та видимій ділянках спектра для якісного аналізу лікарських речовин обмежене через неспецифічність. Провести ідентифікацію речовин шляхом порівняння спектра поглинання аналітичного розчину та розчину стандартного зразка або за збігом положень максимумів, на відміну від спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці, неможливо. За наявності того чи іншого максимуму при певній довжині хвилі можна припустити наявність у структурі того чи іншого хромофору та ідентифікувати хіба що клас речовин. Стандартних спектрів для різних фармацевтичних речовин взагалі немає [2, 8, 9]. Винятки становлять випадки, коли крива поглинання оптичної густини характеризується декількома максимумами і мінімумами (надзвичайно сильні або слабкі ділянки оптичного поглинання). В таких випадках для субстанцій при використанні спектрофотометричного методу як критерій, який підвищує специфічність визначення, використовують співвідношення величин оптичної густини при довжині хвилі двох максимумів або мінімумів, які характеризують хімічну структуру речовини. Для здійснення ідентифікації компонентів ЕЛФ можна застосовувати саме цей тип випробування. Селективність ідентифікації може бути підвищена шляхом комбінування тонкошарової хроматографії з хімічними реакціями.

При цьому характері визначення умовою випробування на ідентифікацію є експериментально отримана величина співвідношення, математичне значення якої повинно перебувати у певних інтервалах значень з довірчою імовірністю 95,00 %. Тобто, невизначеність даного випробування можна охарактеризувати стандартним відхиленням та/або шириною довірчого інтервалу. Тому ми пропонуємо такий порядок проведення експерименту:

1. Дослідження ультрафіолетового спектра поглинання аналізованої речовини та визначення аналітичних довжин хвиль для здійснення аналізу. Співвідношення зазначених величин спектральної поглинальної здатності, як правило, не повинно перевищувати 5. Такі умови дозволяють запобігти приготуванню додаткових розведень, що підвищує точність визначення.

2. Розробка методики, визначення оптимального порядку розведення аналітичного розчину на основі оцінки невизначеності прободготовки.

3. Дослідження валідаційних характеристик: прецизійність (на рівні збіжності та відтворюваності) на всьому діапазоні застосування методики, робастність і прогноз повної невизначеності аналізу.

4. Дослідження проводять на п'яти випробуваних ЛФ з різними рівновіддаленими концентраціями аналізованої речовини на всьому діапазоні застосування. Далі, відповідно до методики аналізу, готують по три паралельних розведень аналітичних розчинів для аналізу, кожний з яких аналізують тричі (n=15).

5. Визначення відтворюваності здійснюють на різних серіях модельних розчинів, у трьох різних лабораторіях, на різному обладнанні, щоб урахувати вплив невеликих змін умов проведення та спектральну похибку аналізу.

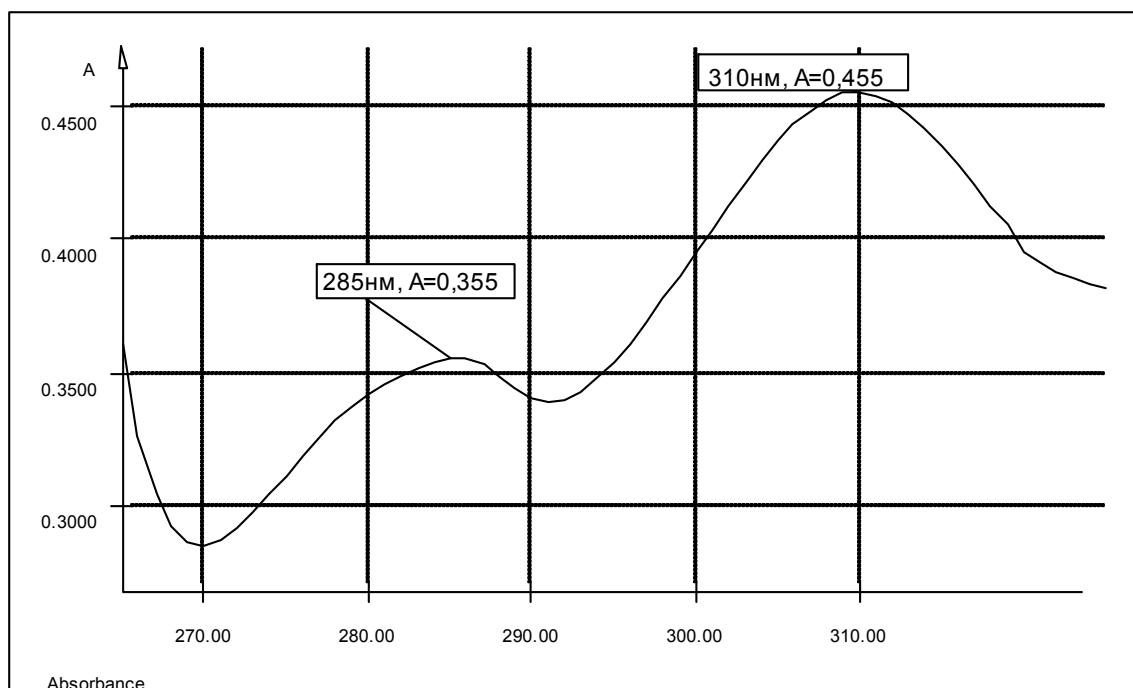
6. З метою встановлення критичних значень для допусків коливання величини співвідношення при довжині хвилі двох максимумів або мінімумів використовують “принцип незначущості” [3–6].

Для проведення ідентифікації субстанції папаверину гідрохлориду ДФУ регламентує методи абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці та тонкошарової хроматографії [5]. Американська та Російська Фармакопеї рекомендують проводити ідентифікацію субстанції папаверину гідрохлориду за наявністю максимумів при певних довжинах хвиль [2, 9].

З метою розробки спектрофотометричного методу ідентифікації папаверину гідрохлориду у водному розчині було розглянуто спектри поглинання та обрано аналітичні довжини хвиль, прийнятні для аналізу. Для проведення ідентифікації за співвідношенням величин оптичного поглинання важливо, щоб при одній концентрації величина поглинання максимумів, які обирають для аналізу, перебувала в певних межах величин. Враховуючи те, що найбільш розповсюдженим спектрофотометричним обладнанням лабораторій з аналізу та виробничих аптек є СФ-46, ми обрали концентрацію аналітичного розчину  $2 \times 10^{-5}$  г/мл, при якій поглинальна здатність у максимумах була в межах від 0,3 до 0,8 за умови використання стандартних 1 см кювет (рис. 1).

Для оцінки коректності відтворювання методики проведено прогнозування максимально допустимої невизначеності результатів [4, 5]. Невизначеність даної методики прогнозували за результатами розрахунку невизначеності прободготовки – стадій зважування та розведення, використовуючи фармакопейні вимоги до гра-





**Рис. 1.** Спектр поглинання папаверину гідрохлориду в концентрації  $2 \times 10^{-5}$  г/мл у 0,01 М розчині хлористоводневої кислоти.

нично припустимих похибок для мірного посуду, ваг та приладів, і значення невизначеності кінцевої аналітичної операції  $\Delta_{FAO} = 0,70\%$  для спектрофотометричного визначення [1]. Ре-

зультати розрахунку повної невизначеності методики спектрофотометричного випробування на ідентифікацію папаверину гідрохлориду наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Оцінка повної невизначеності методики ідентифікації папаверину гідрохлориду методом прямої спектрофотометрії

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
<i>Випробовуваний розчин для лікарської форми 2,00 % розчину папаверину гідрохлориду</i>		
Зважування на аналітичних вагах, г	$m_{st}$	$0,0002/20 \times 100 = 0,001$
Доведення до об'єму мірної колби, мл	100 0	0,05
Узяття аліквоти піпеткою (на 5 мл), мл	1,0	0,6
Доведення до об'єму мірної колби, мл	100	0,12
Узяття аліквоти піпеткою (на 5 мл), мл	10,0	0,5
Доведення до об'єму мірної колби, мл	100	0,12
Невизначеність пробопідготовки	$\Delta_{sp} = \sqrt{(0,001^2 + 0,05^2 + 0,6^2 + 0,12^2 + 0,5^2 + 0,12^2)} = 0,8$	
Прогноз повної невизначеності методики	$\Delta_{As} = \sqrt{(0,8^2 + 0,70^2)} = 1,06\%$	

Розрахований за результатами експерименту довірчий інтервал співвідношення при обраних довжинах хвиль 310 та 285 нм для модельних розчинів папаверину гідрохлориду в діапазоні 80,00–120,00 % дорівнює 0,92 % від середнього значення  $\sim 1,28$ . Теоретична прогнозована невизначеність випробування  $\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)}$  (невизначеність мірного посуду відповідно до про-

понованого порядку розведення) складає  $\Delta_{As} = 1,06\%$  і перевищує експериментально отримане значення  $\Delta_{As} (\%) \leq \max \Delta_{As}$ . Щоб покрити невеликі зміни або спектральні огріхи, прийнятні допуски формували з урахуванням критерію незначущості  $\max \Delta_{As} = 0,32 \times B$ , тому в нашому випадку допуски дорівнюють

$B = \max \Delta_{As} / 0,32 = 3,31 \approx 3,0\%$ . Тобто, при ідентифікації папаверину гідрохлориду в 2,00 % розчині інтервал значень співвідношення оптичної густини при смугах поглинання 310 та 285 нм не повинен перевищувати значення від 1,25 до 1,30.

Визначення оптичного поглинання та його співвідношення при обраних хвилях для модельних розчинів папаверину гідрохлориду

було проведено на всьому діапазоні концентрацій  $\pm 20,00\%$  від номінальної за прописом.

Отримані дані (табл. 2) щодо відносного стандартного відхилення 0,40 % та довірчого інтервалу окремого значення  $\Delta x = \pm 0,69\%$  (що складає довірчий інтервал величини співвідношення від 1,26 до 1,28), задовольняють вимоги до зазначених меж критичних значень 1,25–1,30.

**Таблиця 2.** Метрологічні характеристики в діапазоні застосування методики ідентифікації папаверину гідрохлориду в ЕЛФ методом спектрофотометрії

Модельний розчин, %	Оптична густина		Співвідношення оптичної густини
	$\lambda=285$ нм	$\lambda=310$ нм	
80,00	0,291	0,371	1,2749
	0,290	0,370	1,2759
	0,291	0,371	1,2749
90,00	0,327	0,417	1,2752
	0,328	0,417	1,2713
	0,328	0,418	1,2744
100,00	0,360	0,461	1,2806
	0,362	0,463	1,2790
	0,361	0,462	1,2798
110,00	0,403	0,512	1,2705
	0,402	0,511	1,2711
	0,402	0,511	1,2711
120,00	0,445	0,563	1,2652
	0,444	0,562	1,2658
	0,445	0,563	1,2652
Середнє значення			1,2730
Відносне стандартне відхилення $S_z$ , %			0,40
Довірчий інтервал окремого значення $\Delta x$ , %			$\pm 0,69$

Щоб урахувати вплив невеликих змін умов проведення та спектральну похибку аналізу, запропоновано проводити експериментальне визначення довірчого інтервалу на всьому діапазоні застосування методики та в умовах різних лабораторій на різному обладнанні.

Відтворюваність методики досліджували в умовах трьох різних лабораторій з контролю якості лікарських засобів. Проведено аналіз розчинів однієї аналітичної серії на різному обладнанні, в різні дні, різними аналітиками. Отримані метрологічні оцінки відтворюваності методики наведено в таблиці 3.

**Таблиця 3.** Результати вивчення відтворюваності методики ідентифікації папаверину гідрохлориду в ЕЛФ методом спектрофотометрії

Діапазон 80,00–120,00 % Модельні розчини, n=15	Співвідношення оптичної густини $A_{310}/A_{285}$ , $Z_i$		
	лаб. 1	лаб. 2	лаб. 3
Середнє значення	1,2730	1,2785	1,2814
Об'єднане середнє $Z_{intra}$	1,2776		
Відносне стандартне відхилення $RSD_z$ , %	0,39	0,69	0,43
Відносне стандартне відхилення $RSD_{intra}$ , %	0,52		
Відтворюваність $\Delta_{intra}$ , %	$\pm 0,92$		

Довірчий інтервал дорівнює від 1,26 до 1,29 та свідчить про те, що метрологічні характеристики методики перебувають у межах максималь-

но допустимих значень відповідно до критичних меж інтервалу значень від 1,25 до 1,30. Результати експерименту довели, що дану методику

можна використовувати в умовах лабораторій з контролю якості ЛЗ та ВМП.

**Висновки.** Обґрунтовано підходи до формування критичних значень для допусків коливання величини співвідношення при довжині хвилі двох максимумів або мінімумів для методик ідентифікації компонентів ЕЛЗ на основі методу спектрофотометрії. За допомогою цих підходів встановлено інтервал критичних значень для допусків співвідношення оптичного поглинання папаверину гідрохлориду в максимумах  $A_{310}/A_{285}$ , що дорівнює 1,25–1,30, та валідовано методику ідентифікації папаверину гідрохлориду в ЕЛФ.

Підтверджено чутливість та специфічність запропонованої методики в умовах різних лабораторій з контролю якості лікарських засобів. Вивчено метрологічні характеристики методики в діапазоні застосування: прецизійність на рівні внутрішньолабораторної точності, відтворюваність в умовах різних лабораторій, а також повну невизначеність. Доведено, що методика дозволяє контролювати якість виготовлених в умовах аптеки розчинів папаверину гідрохлориду та може бути коректно відтворена в різних лабораторіях з контролю якості лікарських засобів.

### Література

1. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А. И. Гризодуб, Н. Н. Зволинская, Н. Н. Архипова и др. // Фармаком. – 2004. – № 2. – С. 20–34.
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации / Изд-во “Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008. – 704 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – С. 556 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид., 1 допов. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
5. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид., 2 допов. – Харків : РІРЕГ, 2008. – 608 с.
6. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид., 3 допов. – Х. : РІРЕГ, 2009. – 190 с.
7. Євтіфеева О. А. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських препаратів / О. А. Євтіфеева // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – № 1. – С. 19–24.
8. European Pharmacopoeia. – 6<sup>th</sup> ed. – Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. – Vol. 2. – 3308 p.
9. The USP Pharmacists' Pharmacopoeia. – 2-nd ed. – Rockville, 2008. – 1519 p.

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПОДХОДІВ К ОЦЕНКЕ ІСПЫТАНИЙ ПО ІДЕНТИФІКАЦІИ КОМПОНЕНТОВ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛЕКАРСТВЕННИХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

**О. А. Евтифеева**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** впервые научно обосновано подходы к формированию критических значений для допусков колебания величины соотношения при длине волны двух максимумов или минимумов для методик идентификации компонентов экстемпоральных лекарственных средств на основании метода спектрофотометрии. На основании этих подходов разработано и валидировано методику идентификации папаверина гидрохлорида в экстемпоральной лекарственной форме. Согласно полученным экспериментальным данным, методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для использования в аптечных условиях и лабораториях по контролю качества лекарственных средств.

**Ключевые слова:** стандартизация, спектрофотометрия, испытание по идентификации, экстемпоральные лекарственные средства, папаверина гидрохлорид.

## STANDARDIZATION OF APPROACHES TO ASSESSMENT OF TESTS ON IDENTIFICATION OF COMPONENTS OF EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS BY SPECTROPHOTOMETRY METHOD

**O. A. Yevtifiyeva**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** for the first time the scientific-theoretical substantiation of approaches to forming of critical values for limits of oscillation of size of correlation at length of wave of two maximums or minimums for the methods of identification by spectrophotometry method of medicinal substances those enter into the composition of extemporaneous preparation was conducted. On the basis of this approach the method of identification of papaverine hydrochloride in extemporaneous preparations was developed and validated.

**Key words:** standardization, spectrophotometry, identification, extemporaneous preparations, papaverine hydrochloride.

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

УДК 615.322:615.014.24:615.246.4

## РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СЕНОЗИДІВ У КРАПЛЯХ СКЛАДНИХ «ПІКОСЕН»

© В. К. Яковенко, В. А. Георгіянець, І. А. Вишневський

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** розроблено методику кількісного визначення сенозидів у складі препарату «Пікосен», краплі оральні, методом абсорбційної спектрофотометрії. Проведено валідацію розробленої методики та визначено основні валідаційні характеристики: специфічність, правильність та прецизійність, лінійність, робастність. Методика характеризується достатньою чутливістю та простотою виконання. Результати досліджень використано при розробці методів контролю якості препарату «Пікосен», краплі оральні.

**Ключові слова:** кількісний аналіз, спектрофотометрія, сенозиди, валідаційні характеристики.

**Вступ.** В асортименті лікарських засобів для лікування запорів значне місце посідають препарати рослинного походження. Листя сени, кора крушини, коріння ревеню містять похідні антрацену, а саме похідні емодину, які посилюють перистальтику товстої кишки і мають проносну дію. У свіжозібраній сировині зазвичай містяться відновлені форми антраглікозидів, у висушеній – окиснені, часто в рослинній сировині присутні обидві форми. Антраценпохідні містять групи C=O, -OH, C=C, а також хіноїдний цикл, що обумовлює їх слабку кислотність, здатність вступати в реакції комплексоутворення, приєднання, окиснення, відновлення, люмінесценції та поглинання при різних довжинах хвиль. Ці властивості покладено в основу більшості методів аналізу. Для виявлення антрахінонів у рослинній сировині відповідно до ДФ СРСР XI видання та ДФУ використовують реакцію з лугом або сублимацію, хроматографію в тонкому шарі сорбента. Застосування хроматографічних систем для якісної і кількісної характеристики зумовлене різною розчинністю і полярністю агліконів та їх глікозидів у безводних органічних розчинниках. Більшість методів кількісного визначення антраценпохідних базується на проведенні попереднього гідролізу антраглікозидів та визначенні суми вільних оксіантрахінонів [2, 3, 5, 8].

Розроблено складні краплі проносної дії на основі синтетичної субстанції та рослинного екстракту. 1 мл препарату «Пікосен» містить натрію пікосульфату 7,5 мг, сени листя екстракту сухого 10 мг, як допоміжні речовини – сорбіт, натрію метилпарагідроксибензоат та воду очищену.

Мета роботи – розробка методики кількісного визначення гідроксиантраценових глікозидів у краплях складних «Пікосен» та її валідація.

**Методи дослідження.** Об'єкти дослідження – складні оральні краплі «Пікосен», які містять гідроксиантраценові глікозиди сени.

Визначення гідроксиантраценових глікозидів проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках (ДФУ, 2.2.25<sup>М</sup>) [3]. Вимірювання проводили на спектрофотометрі Varian Cary 50, реактиви які використовували, мають клас чистоти «фармакопейний» або «чистий для аналізу».

**Проведення прободготовки.** Випробовуваний розчин (а): 10 мл препарату поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали близько 80 мл води Р, перемішували і доводили водою Р до мітки. 10 мл отриманого розчину поміщали у круглодонну колбу зі шліфом на 100 мл, додавали 20 мл розчину заліза (III) хлориду Р1 і перемішували. Колбу з вмістом нагрівали протягом 20 хв зі зворотним холодильником на киплячій водяній бані з рівнем води, вищим від рівня рідини в колбі, додавали 10 мл кислоти хлористоводневої Р і знову нагрівали протягом наступних 20 хв. Вміст колби охолоджували, кількісно за допомогою 25 мл ефіру Р переносили у ділильну лійку і збовтували протягом 5 хв. Ефірний шар відокремлювали і поміщали в іншу ділильну лійку. Екстрагували ефіром Р ще 2 рази в тих самих умовах. Ефірні екстракти об'єднували у ділильній лійці і промивали двома порціями води Р, по 15 мл кожна. Ефірний шар кількісно переносили у мірну колбу місткістю 100 мл, фільтруючи через паперовий фільтр із 3,0 г натрію сульфату безводного Р, доводили об'єм отриманого розчину ефіром Р до мітки.

**Випробовуваний розчин (б):** 10 мл випробовуваного розчину (а) поміщали у конічну колбу місткістю 50 мл, випарювали насухо, залишок розчиняли у 10 мл розчину 5 г/л магнію ацетату

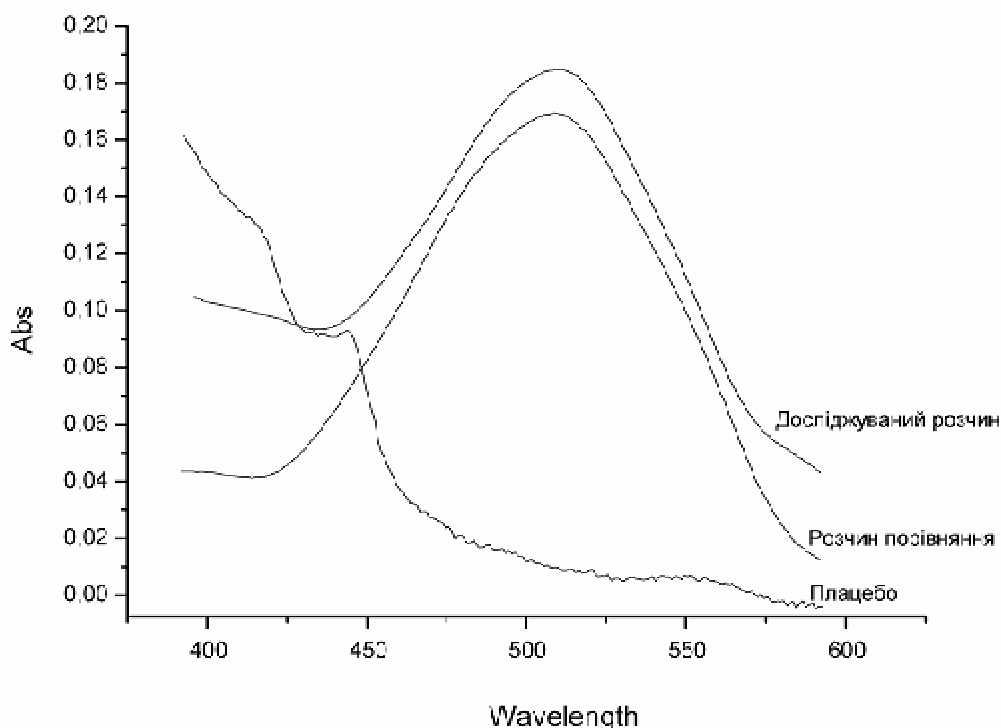
Р у метанолі Р при нагріванні на водяній бані з температурою 30 °С протягом 5 хв. Вимірювали оптичну густину випробовуваного розчину (b) і холостого розчину (розчин 5 г/л магнію ацетату Р в метанолі Р) на спектрофотометрі за довжини хвилі 515 нм, використовуючи як компенсаційний розчин метанол Р. Спектри поглинання, одержані при кількісному визначенні гідроксиантраценових глікозидів у препараті «Пікосен», наведено на рисунку 1.

Вміст гідроксиантраценових глікозидів ( $X_2$ ), у 1 мл препарату, в міліграмах, розраховували за формулою:

$$X_2 = \frac{(A - A_0) \times 100 \times 100 \times 1000}{240 \times 100 \times 10 \times 10} = \frac{(A - A_0) \times 1000}{240},$$

де А – оптична густина випробовуваного розчину (b);

$A_0$  – оптична густина холостого розчину;



**Рис. 1.** Спектри поглинання досліджуваних розчинів: 1 – випробовуваний розчин препарату «Пікосен»; 2 – розчин порівняння стандартного зразка сенозиду В; 3 – холостий розчин.

Розрахована невизначеність встановленого питомого показника поглинання становить 1,3 %, невизначеність пробопідготовки 0,88 %, сумарна невизначеність 1,57 %. Отже, використане в процесі аналізу обладнання має забезпечити необхідну точність вимірювань.

Далі проведено валідацію розробленої методики та досліджено її основні валідаційні характеристики, такі, як специфічність, правильність та прецизійність, лінійність, робастність [1, 6, 7, 8].

240 – питомий показник поглинання сенозиду В за довжини хвилі 515 нм.

Вміст гідроксиантраценових глікозидів, у перерахунку на сенозид В, у 1 мл препарату має бути від 0,65 мг до 0,85 мг.

**Результати й обговорення.** Прогноз невизначеності пробопідготовки і спектрофотометричного вимірювання розраховувався відносно загальних вимог ДФУ до лабораторного обладнання. Відносну невизначеність методики розраховували з огляду на невизначеність встановленого питомого показника поглинання і невизначеності пробопідготовки. При розрахунку невизначеності питомого показника поглинання використовували паспортну (0,15 %), а не максимально допустиму похибка вимірювань спектрофотометра, оскільки встановлення питомого показника поглинання не передбачали в інших аналітичних лабораторіях.

**Специфічність.** Дослідження специфічності проводиться при валідації випробувань на ідентифікацію, контроль домішок і кількісне визначення. Спосіб підтвердження специфічності залежить від завдань, для розв'язання яких призначено аналітичну методику. При дослідженні на специфічність аналітичний метод повинен забезпечувати ідентифікацію лікарської речовини в присутності інших сполук подібних за хімічною структурою [4, 6].

Специфічність методу кількісного визначення гідроксиантраценових глікозидів у препараті

«Пікосен» доводили шляхом порівняння спектрів досліджуваного розчину і розчину стандартного зразка сенозиду В, приготованих за описаною вище методикою. Отримані спектри мають максимум поглинання за довжини хвилі 515 нм.

Поглинання холостого розчину ( $A_{\text{abs}} = 0,00212$ ) складає 1,12 % від оптичної густини препарату при номінальному вмісті діючої речовини. Отримані результати свідчать, що використовувана методика відповідає вимогам ДФУ, яка допускає відхилення не більше 10 % від ширини вимірюваного діапазону, в експерименті цей показник не перевищив 2,6 % [3].

**Правильність та прецизійність.** Правильність характеризує ступінь відповідності між відомим справжнім значенням або довідковою величиною і значенням, одержаним за даною методикою. Показником правильності методу зазвичай є значення систематичної похибки. У випадку кількісного визначення речовини в лікарській формі правильність аналітичної методики встановлюється за результатами її застосування до аналізу модельної суміші, яка включає всі компоненти лікарської форми, і відома кількість речовини, яку визначають. Прецизійність аналітичної методики виражає ступінь наближення (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірів, виконаних за даною методикою на різних пробах одного і того самого однорідного зразка [1, 6].

Для перевірки правильності методики приготовано 3 окремі суміші з точно відомим вмістом

сенозиду В, які охоплювали діапазон застосування методики (з концентраціями 80, 100, 120 від номінальної). Для кожної модельної суміші проведено 3 паралельні аналізи. Відповідно до ДФУ розраховано такі критерії: систематична похибка  $\delta$  % (для правильності) і відносний довірчий інтервал  $\Delta_z$  (для прецизійності) [3]:

$$s_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \quad (1)$$

$$\Delta_z = s_z(\%) \cdot t(95\%, n-1) \leq \Delta_{As} \quad (2)$$

$$\delta\% = \left| \bar{Z} - 100 \right| \leq \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

де  $s_z$  – відносне стандартне відхилення, % (розраховане для відношень «знайдено/введено»);

$n$  – обсяг вибірки;

$\Delta_z$  – відносний довірчий інтервал;

$\Delta_{As}$  – критичне значення для збіжності результатів;

$t$  – односторонній критерій Стюдента для імовірності 95 % і числа ступенів свободи  $n = n - 1$ ;

$\delta$  % – систематична похибка;

$Z$  – знайдений вміст, у % до введеного;

$\bar{Z}$  – середнє значення  $Z$ .

Результати вимірювань та проведених розрахунків наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати дослідження правильності та прецизійності методики кількісного визначення гідроксиантраценових глікозидів у розробленому препараті

Вміст у модельній суміші, у % до номінального	Оптична густина $A_i$	Знайдено вміст до номінального, %	Знайдено вміст до введеного, %
80	0,127	79,78	99,72
80	0,129	80,89	101,11
80	0,125	78,67	98,33
100	0,165	100,89	100,89
100	0,161	98,67	98,67
100	0,163	99,78	99,78
120	0,201	120,89	100,74
120	0,198	119,22	99,35
120	0,200	120,33	100,28
Середнє значення $Z$			99,87
Відносне стандартне відхилення $S_z$ %			0,98
Відносний довірчий інтервал $\Delta_z$			1,81
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As}$			< 3,2
Систематична похибка $\delta\%$			0,13
Критерій невизначеності систематичної похибки			< 0,60

Експериментальні результати прецизійності характеризуються припустимим розкиданням відносно середнього і відповідно низьким стандартним відхиленням  $S_z \%$  ( $S_z \% = 0,98 < 3,2$ ) на всьому діапазоні концентрацій (80-120 %). Систематична похибка методики становить  $\delta \%$  = 0,13, що значно нижче встановленого критерію невизначеності та характеризує достатню близькість середнього результату до його номінального значення.

**Лінійність** встановлюють на основі результатів досліджень, які пропорційні концентрації речовини, що аналізується, в зразку в межах аналітичної методики  $A = k \cdot c + b$ .

Для підтвердження лінійності аналітичної методики використовують наступні параметри: коефіцієнт регресії, кут нахилу лінії регресії і залишкова сума площ. Аналітичну ділянку, в межах якої дотримується лінійна залежність, вибирали такою, щоб охоплювала інтервал  $\pm 20 \%$  відносно мінімально допустимої межі вмісту речовини, що аналізується (включаючи ці межі), в інтервалі цих меж даний метод забезпечує кількісне визначення з прецизійністю і правильністю, які вимагаються. Поза межами цих діля-

нок відхилення від прецизійності і правильності не матиме вирішального впливу на оцінку якості препарату. Аналітичну ділянку виражали в тих же одиницях, що і результати досліджень, отриманих за допомогою даної методики (%) [4, 6].

Для дослідження лінійності приготовлено 11 розведень препарату з концентраціями від 50 до 150 % від номінального вмісту гідроксиантраценглікозидів у препараті. Розчини готували вазовим способом.

**Методика розведення стандартного розчину.** 17,5 мг сенозиду В розчиняли в 25 мл води Р. До 10 мл розчину додавали 20 мл розчину заліза (III) хлориду Р1, перемішували і одержували розчин (а). В окремі колби поміщали від 5 до 15 мл розчину (а) з кроком 1 мл, випаровували насухо і розчиняли у 10 мл розчину 5 г/л магнію ацетату Р в метанолі Р при нагріванні на водяній бані з температурою 30 °С протягом 5 хв. Вимірювали оптичну густину випробовуваного розчину (b) і холостого розчину (розчин 5 г/л магнію ацетату Р в метанолі Р) на спектрофотометрі за довжини хвилі 515 нм, використовуючи як компенсаційний розчин метанол Р. Одержані дані оптичної густини і результати їх обробки наведено в таблиці 3 і 4.

**Таблиця 3.** Результати вивчення лінійності модельних розчинів сенозиду В

Концентрація, мкг/мл	Оптична густина	Концентрація, %	Оптична густина, %
3,85	0,092	51,31	51,24
4,51	0,108	60,08	60,22
5,19	0,126	69,21	69,94
6,08	0,146	81,08	80,86
6,79	0,164	90,56	91,12
7,50	0,180	100,00	100,00
8,21	0,198	109,44	110,14
9,16	0,219	122,16	121,84
9,63	0,234	128,46	129,77
10,60	0,253	141,29	140,58
11,42	0,275	152,31	152,66

**Таблиця 4.** Параметри лінійності методики кількісного визначення сенозиду В

Назва параметра	Результат	Критерій
Кутовий коефіцієнт лінійної залежності, b	0,99	–
Вільний член лінійної залежності, a	0,236	< 5,1
Коефіцієнт кореляції, r	0,99985	> 0,99236

Графік лінійної регресії наведено на рисунку 2.

Як видно з графіка (рис. 2), вимоги до параметрів лінійної залежності виконують в усьому діапазоні застосування методики (50–150 %).

**Робастність** методики характеризує стійкість її до незначних змін умов експерименту. Для досліджуваного розчину ми перевірили його стійкість до зберігання, термін зберігання складав 2 го-

дини. Проводили вимірювання оптичної густини досліджуваного розчину протягом всього проміжку часу та порівнювали з початковою. Результати досліджень наведено в таблиці 5.

Таким чином, розраховане відносне стандартне відхилення (RSD) результатів вимірювання оптичної густини становить 1,32, що не перевищує межі абсолютної допустимої похибки.



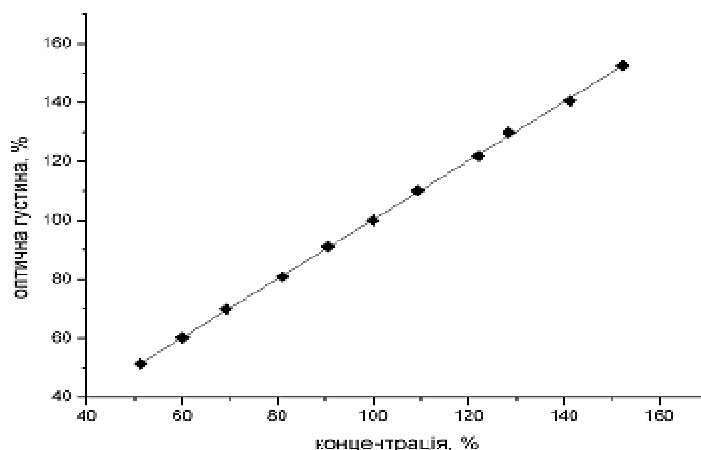


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини від концентрації сенозиду В.

Таблиця 5. Результати визначення стабільності досліджуваного розчину

Час зберігання, хв	Концентрація досліджуваного розчину		
	Оптична густина, А	Зміна, %	Різниця, % від початкової
0	0,181	100,00	0,00
15	0,178	98,34	-1,66
30	0,184	101,66	1,66
60	0,180	99,45	-0,55
90	0,183	101,10	1,10
120	0,180	99,45	-0,55
RSD,%	1,32		

**Висновки.** 1. Доведено можливість застосування спектрофотометричного методу для кількісного визначення гідроксиантраценових глікозидів у складі препарату «Пікосен».

2. Валідаційними дослідженнями підтверджено специфічність, правильність, прецизійність, робастність та лінійність методики кількісного виз-

начення гідроксиантраценових глікозидів у препараті «Пікосен» в діапазоні 50–150 % від номінального вмісту.

3. Отримані результати використано при розробці методів контролю якості лікарського препарату «Пікосен», краплі оральні.

#### Література

- Гризодуб А. И. Валідация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ / А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2002. – №3. – С. 42–50.
- Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1990. – 399 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.
- Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / В. Л. Багиров, А. И. Гризодуб, Т. Х. Чибиляев [и др.]. – М., 2007. – 48 с.
- European Pharmacopoeia. – 4<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
- McB. (Eds.) Method validation in pharmaceutical analysis / J. Ermer, J. H. Miller. Germany: 1st Ed., Wiley-VCH Pub., 2005.
- US FDA. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices // U.S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Evaluation and Research Medicine (CVM) – 2011. – 22 p.
- United States Pharmacopoeia 30 / National Formulary 25 (2007) United States Pharmacopoeia Convention. Rockville. – 2007.

## РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕННОЗИДОВ В СЛОЖНЫХ КАПЛЯХ «ПИКОСЕН»

**В. К. Яковенко, В. А. Георгиянц, И. А. Вишневский**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** разработана методика количественного определения сеннозидов в составе препарата «Пикосен», капли оральные, методом абсорбционной спектрофотометрии. Проведена валидация разработанной методики и определены основные валидационные характеристики: специфичность, правильность и прецизионность, линейность, робастность. Методика характеризуется достаточной чувствительностью и простотой выполнения. Результаты исследований использованы при разработке методов контроля качества препарата «Пикосен», капли оральные.

**Ключевые слова:** количественный анализ, спектрофотометрия, сеннозиды, валидационные характеристики.

## DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF SENNOSIDES IN THE COMPLEX DROPS «PICOSEN»

**V. K. Iakovenko, V. A. Heorhiyants, I. A. Vyshnevskyi**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the method of quantitative determination of sennosides in the complex drug «Picosen», oral drops, was created by the absorptive spectrophotometry. The validation of created method was carried out and the basic validative parameters were determined, such as specificity, accuracy, precision, linearity and robustness. This method is characterized by sufficient sensitivity and simplicity of performing. Results of the research were used while method developing of quality control of «Picosen», oral drops.

**Key words:** quantitative analysis, spectrophotometry, sennosides, validation parameters.

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

УДК 615.1:658.7

## **МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ТА ІНСТРУМЕНТИ ПОБУДОВИ ІНТЕГРОВАНИХ ЛОГІСТИЧНИХ СИСТЕМ У ФАРМАЦІЇ**

© **О. В. Посилкіна, А. Г. Хромих**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** у статті обґрунтовано актуальність впровадження інтегрованих логістичних систем у фармацевтичній галузі. Запропоновано визначення сутності інтегрованих фармацевтичних логістичних систем. Визначено основні перспективи та труднощі логістичної інтеграції у вітчизняній фармацевтичній галузі. Розроблено схеми мікрологістичної та макрологістичної інтеграції в фармації. Сформульовано переваги впровадження інтегрованої системи планування як основного інструмента управління інтегрованими фармацевтичними логістичними системами.

**Ключові слова:** інтегрована фармацевтична логістична система, фармацевтична галузь, фармацевтичне підприємство, інтегрований логістичний фармацевтичний ланцюг, інтегроване планування.

**Вступ.** Сучасна економіка України все більше повертається у бік системних структурних перетворень, орієнтованих на логістику. Нову економіку характеризує ефект інтеграції, який сприяє істотному зниженню витрат і зростанню якості обслуговування споживачів.

Реальна потреба в інтеграції сьогодні притаманна підприємствам різних галузей. Крім того, задекларований урядом України перехід до інноваційно-інвестиційної моделі розвитку також актуалізує потребу в об'єднанні промислових, торговельних підприємств і компаній в інтегровані логістичні системи (ІЛС). Саме вони здатні швидко, вчасно та з мінімальними витратами здійснювати виробництво і поставку якісної продукції споживачу [9].

Передумовою створення і розвитку ІЛС у фармацевтичній галузі є: нове розуміння ринкових механізмів і логістики як стратегічного елемента в реалізації і розвитку конкурентного потенціалу вітчизняних фармацевтичних підприємств (ФП); реальні перспективи і сучасні тенденції інтеграції учасників фармацевтичного ринку; розвиток нових організаційних форм; поширення конкурентної кооперації (кооперенції); технологічні можливості у сфері новітніх інформаційних технологій тощо [10].

Сутність інноваційної парадигми інтегрованої фармацевтичної логістики полягає у розгляді логістичного процесу як єдиного цілого у фармацевтичному ланцюзі постачань для більш ефективного досягнення головної мети: своєчасного забезпечення населення необхідними і якісними лікарськими засобами (ЛЗ) в необхідній кількості і за доступними цінами. Концепція інтегрованої логістики відображає нове розуміння фармацевтичної галузі як складної

макрологістичної системи, де окремі ФП і організації розглядають як ланки загального логістичного ланцюга, які прямо або побічно пов'язані у єдиному інтегрованому процесі управління матеріальними, фінансовими й інформаційними потоками, спрямованими на ефективне лікарське забезпечення населення.

Проблемам розробки теоретичних і практичних підходів відносно застосування інструментарію логістики в умовах фармацевтичної галузі присвячені роботи таких науковців, як Б. П. Громовик, О. П. Гудзенко, З. М. Мнушко, О. В. Посилкіна, В. М. Толочко, В. В. Трохимчук, С. В. Барнатович, Л. П. Дорохова, С. А. Куценко, Р. В. Сагайдак-Нікітюк, О. Ю. Горбунова та інших [4, 10, 11].

Метою роботи є обґрунтування доцільності і розробка методичних засад впровадження в діяльність суб'єктів фармацевтичного ринку інструментів й технологій інтегрованого управління поточковими процесами для підвищення ефективності лікарського забезпечення населення України.

Таким чином, актуальність побудови інтегрованих фармацевтичних логістичних систем (ІФЛС) обумовлена широко розповсюдженням на практиці очікуванням, що професійне управління та інтеграція бізнес-процесів у фармацевтичному ланцюзі постачань будуть сприяти підвищенню ринкової успішності учасників ланцюга та ефективності лікарського забезпечення населення. Це досягається завдяки більш гнучкої адаптації учасників ІФЛС до мінливих ринкових умов, зниженню загальних логістичних витрат, зменшенню загроз виникнення конфліктів цілей між партнерами, підвищенню рівня координації їх діяльності та ін. [10, 11].

**Методи дослідження.** Проведені дослідження показали, що до цього часу на більшості вітчизняних ФП переважно використовують традиційний підхід до управління ресурсами. Внаслідок цього відсутня координація в діяльності як окремих підрозділів підприємств, так і між різними суб'єктами фармацевтичного ринку. Це обумовлює необхідність упровадження концепції інтегрованої логістики в управління діяльністю суб'єктів фармацевтичного ринку незалежно від характеру їхньої діяльності і форми власності.

**Результати й обговорення.** Сутність логістичної інтеграції у фармації полягає у тому, щоб досягнення кожної окремої функціональної галузі робили максимальний внесок у загальну компетентність ФП у сфері логістики. Це висуває перед менеджерами з логістики складне завдання – подолати «місницьке» мислення, характерне для діяльності відносно ізольованих функціональних підрозділів ФП. За цих умов топ-менеджери з логістики мають відігравати роль міжфункціональних координаторів та розглядають функціональні сфери логістики як ресурси, необхідно інтегрувати у єдину систему менеджменту ФП [10].

Інтегрований підхід у логістиці вимагає об'єднання різних функціональних галузей та їх учасників у рамках єдиної логістичної системи з метою її оптимізації. Такий підхід поширюється як на мікроекономічний рівень самого ФП, так й на певні платформи бізнесу (B2B, B2C, C2C або C2). Важливо, щоб, вирішуючи проблеми оптимізації управління на мікрорівні, на рівні ФП – «господаря» логістичного процесу, менеджери виходили із завдання оптимізації логістичної системи в цілому. Прагнення до інтеграції і координації сфер постачання, виробництва та розподілу є важливою перспективою досягнення стратегічних цілей ФП (організацій) за умов оптимального рівня витрат. Крім того, такий підхід дозволяє отримати точну інформацію про

стан та місцезнаходження фармацевтичної продукції у будь-який момент – від «входу» (джерела одержання субстанцій і матеріалів) до «виходу» – отримання якісних і доступних за ціною ЛЗ кінцевим споживачем, а також інформацію про виробничий процес та про всю мережу розподілу [1, 2, 9].

Інтегрований логістичний підхід, який базується на концепції «ланцюга цінностей», орієнтований на одержання переваг всіма його учасниками. Дослідження показали, що основними рівнями інтеграції при побудові ланцюгів цінностей в фармації є: відносини з постачальниками і споживачами; логістичні процеси всередині кожного підрозділу; логістичні процеси між підрозділами ФП (організацій); логістичні зв'язки між ФП (організаціями) в ІФЛС (рис. 1).

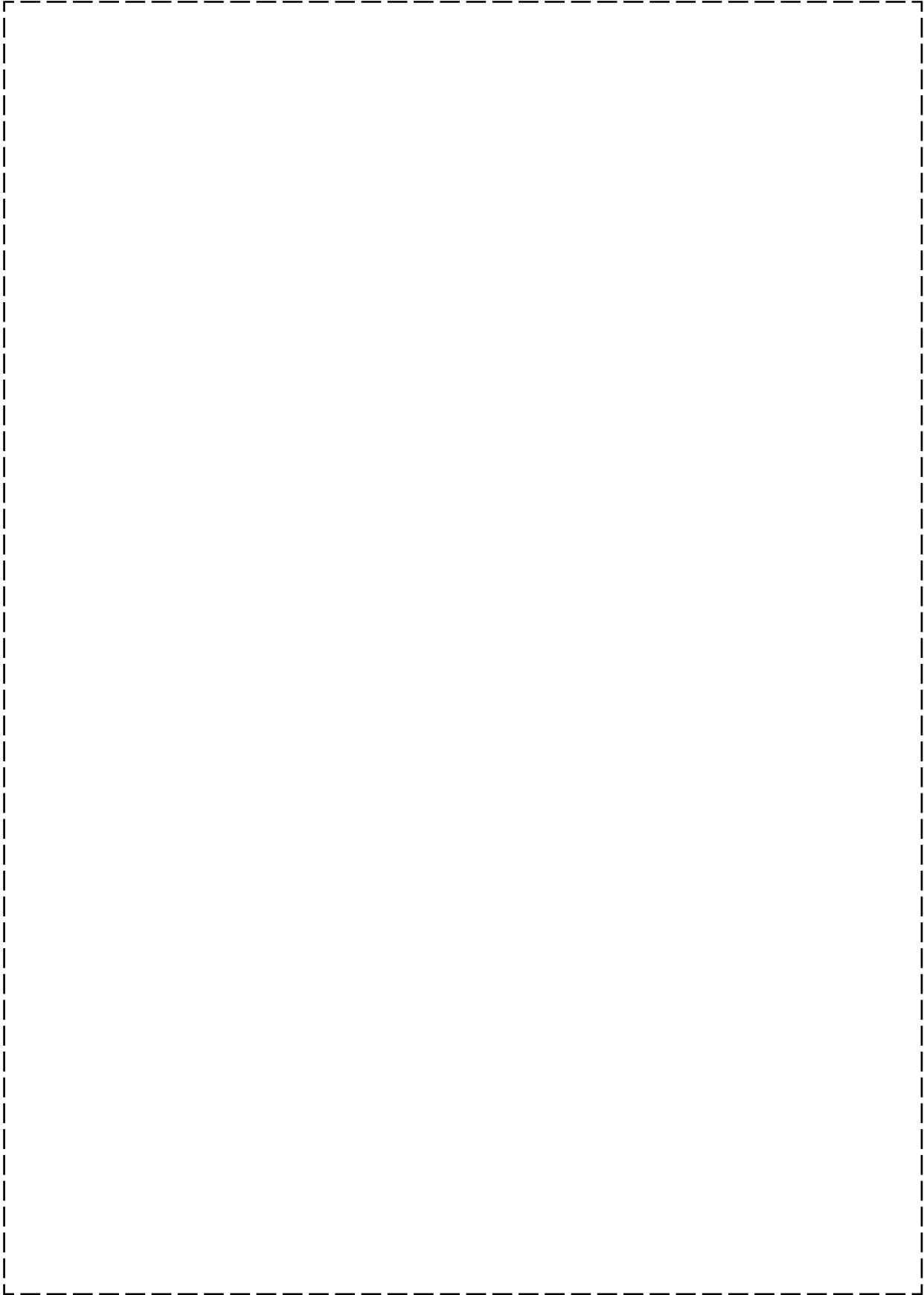
Як свідчить проведений аналіз, основними цілями інтеграції в межах ІФЛС є забезпечення необхідної якості фармацевтичної продукції; досягнення якості продукції при конкурентоспроможному рівні витрат; своєчасна доставка продукції конкретному споживачу; забезпечення споживача продукцією в необхідному обсязі; забезпечення потреб споживача в продукції у визначений термін; забезпечення потреб у продукції в потрібному місці; мінімізація логістичних ризиків тощо [12, 14].

Отже, можна визначити, що ІФЛС – це система збалансованого управління матеріальними та супутніми потоками (фінансовими, інформаційними, сервісними) протягом усього життєвого циклу фармацевтичної продукції (від її розробки до доставки кінцевому споживачу) для оптимізації цільової функції системи – своєчасного забезпечення конкретного споживача необхідною і якісною фармацевтичною продукцією з мінімальними витратами.

Проведені дослідження дозволили визначити основні переваги логістичної інтеграції для фармації порівняно з горизонтальною та вертикальною інтеграцією (табл. 1) [7, 8].

**Таблиця 1.** Переваги логістичної інтеграції для фармацевтичної галузі

Компоненти інтеграції	1. Функціонування в рамках основного потоку (горизонтальна)	2. Лідируюче положення в основному потоці (вертикальна)	3. Формування майбутнього (інтегрована логістика)
Головна спонукальна причина	Страховання від можливих втрат, збереження існуючого ринкового стану	Утримання лідируючих позицій у галузі	Міжгалузєва конкуренція
Орієнтація на майбутнє	Короткострокова тактика (до 3 років)	Середньострокова тактика (від 3 до 5 років)	Довгострокова (більше 5 років)
Критерій оптимальності	Прибуток при низькому рівні ризику	Максимальний прибуток	Узгодження цілей ФП (організацій) з соціальними завданнями суспільства



**Рис. 1.** Схема інтеграції основних логістичних процесів у фармацевтичному ланцюзі постачань.

Методичними принципами побудови ІФЛС у сучасних умовах є:

- принципи системного та стратегічного підходу до управління логістичною системою;
- принцип оптимізації тотальних (наскрізних) логістичних витрат;
- принцип логістичної координації та інтеграції (згідно з управлінням всіма потоковими процесами при реалізації цільової функції);
- інформаційний обмін та інформаційна підтримка протягом всього життєвого циклу фармацевтичної продукції;

- пріоритет якості, наскрізної стандартизації та синхронізації всіх логістичних бізнес-процесів;
- зниження ризиків і невизначеності внаслідок забезпечення максимальної доступності та прозорості інформації;
- інтегроване планування;
- розвиток довгострокових вигідних партнерських відносин тощо [4, 10, 11].

Перспективи, що сприяють успіху господарських зв'язків в ІФЛС, а також труднощі на шляху успішної взаємодії партнерів, наведено в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Перспективи та труднощі логістичної інтеграції у фармацевтичній галузі

Перспективи	Труднощі
інформаційний обмін; ✓ єдність цілей; ✓ усвідомлення взаємних вигід; ✓ контроль виконання; ✓ спільна ресурсна підтримка; ✓ високий рівень кооперації; ✓ підтримка з боку вищого керівництва; ✓ встановлення цільового рівня запасів фармацевтичної продукції на складах клієнтів у різних регіонах та запуск процедури відстеження рівня запасу на складах дистриб'юторів; ✓ накопичення необхідного рівня запасів основних ЛЗ внаслідок різниці між прогнозованим попитом та виробничими можливостями вітчизняних ФП та обсягами імпорту; ✓ впровадження єдиної системи мотивації та матеріальної відповідальності за кінцеві результати діяльності логістичного фармацевтичного ланцюга	✓ недостатність інформаційних зв'язків; ✓ несумісність форматів даних логістичних систем; ✓ недостатній рівень довіри між партнерами; ✓ опір змінам з боку клієнтів; ✓ недостатній рівень розвитку логістичної інфраструктури у фармацевтичній галузі

Процеси інтеграції у логістичній діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку можна розглядати з різних позицій, тобто тут потрібно застосувати своєрідний зворотний хід – диференціацію, яка представляє собою, за суттю класифікацію бізнес-процесів інтеграції за певними виділеними ознаками. За рівнем ієрархії економічних систем можна виділити: міжнародну інтеграцію (глобалізацію як сучасну форму інтернаціоналізації), макрологістичну інтеграцію (національну, регіональну), мезологістичну інтеграцію та мікрологістичну інтеграцію.

Міжнародна фармацевтична логістична інтеграція являє собою складні взаємопов'язані процеси глобалізації економічних процесів, інтернаціоналізації фармацевтичних ринків, поглиблення міжнародного поділу праці. Дуже часто міжнародну логістичну інтеграцію зводять до усунення міжнаціональних бар'єрів (політичних, економічних, фінансових тощо) для потоків фармацевтичної продукції та інформації. В принципі цей елемент в сучасних міжнародних економічних відносинах присутній, але застосовується він

дуже вибірково, і в основному в інтересах обмеженої групи розвинених країн.

Макрологістичну фармацевтичну інтеграцію, в свою чергу, можна поділити на внутрішньогалузеву та міжрегіональну. Мезологістична інтеграція поширюється на логістичні бізнес-процеси в межах певного регіону.

Мікрологістична інтеграція в фармації може бути зовнішньою (міжфірмовою) і внутрішньою (внутрішньофірмовою), а за ступенем охоплення ланок фармацевтичного ланцюга, її можна розділити на наскрізну і локальну. За формами прояву мікрологістичної інтеграції можна виділити її організаційний, функціональний та операційний види [1, 11].

Схеми макро- і мікрологістичної інтегрованих систем наведені відповідно на рисунку 2 і 3.

Одним із методів досягнення балансу інтересів учасників в ІФЛС є інтегроване планування, яке відповідає сучасному системному погляду на інтегровану логістику.

Сутність інтегрованого планування в умовах стратегічної взаємодії суб'єктів фармацев-

**Рис. 2.** Схема макрологістичної фармацевтичної інтегрованої системи.

**Рис. 3.** Схема мікрологістичної фармацевтичної інтегрованої системи.



тичного ринку полягає в узгодженні всіма учасниками процесу створення, виробництва, збуту, обслуговування та споживання кінцевого продукту всіма учасниками життєвого циклу ЛЗ, процесів продаж, виробництва, закупівель, розробки та сервісного обслуговування, ресурсів та показників діяльності ІФЛС тощо [9].

Система інтегрованого планування (рис. 4)

втілюється в планах, які визначають стратегічні цілі, обмеження, обумовлені наявними потужностями, потребами логістики, розміщенням запасів, виробничими потребами, потребами постачання, прогнозами на майбутнє. Процес планування включає планування матеріальних і супутніх до них фінансових, інформаційних та сервісних потоків як усередині ФП, так і між різними учасниками ІФЛС.

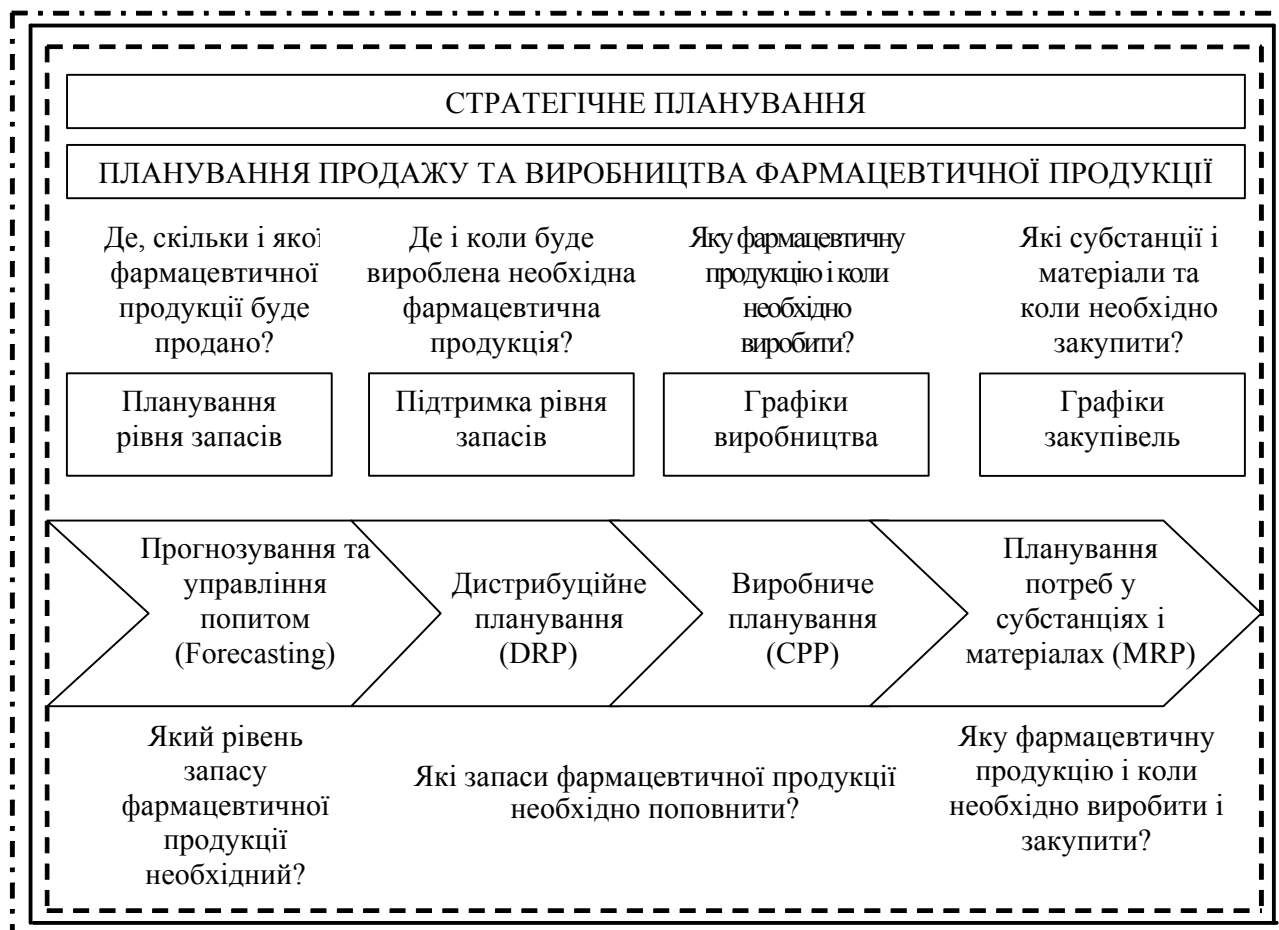


Рис. 4. Система інтегрованого планування

Для ІФЛС переваги впровадження інтегрованої системи планування виражаються у:

- надійній основі для створення річного бюджету виробництва ЛЗ та прогнозування річних обсягів закупівель субстанцій та матеріалів;
- постійному і наочному порівнянні попиту та потужностей;
- можливості створення передсезонного запасу тари і упаковки, підготовки складів, планування виробничих змін та найму персоналу;
- можливості переміщувати виробництво певних ЛЗ на деякий період часу, залученні сторонніх потужностей при нестачі власних;
- здійсненні планових інвестицій для оптимізації потужностей;

– своєчасному плануванні робіт з ремонту обладнання ФП тощо [1, 4].

Процес інтегрованого планування в фармації повинен фокусуватися на координації та знаходженні відповідності між попитом на фармацевтичну продукцію та пропозицією. Таким чином, можна сказати, що інтегроване планування в межах ІФЛС сприятиме наскрізному плануванню всього ланцюга постачань, оптимізації та розподілу запасів по всьому ланцюгу постачань, а також дозволить мінімізувати операційні витрати та удосконалити облік й враховувати всі обмеження в межах ІФЛС [3].

**Висновки.** Таким чином, враховуючи результати проведених наукових досліджень, можна

зробити наступні висновки:

1). Вивчення стану логістичної діяльності в Україні свідчить про необхідність упровадження методів й інструментів інноваційної парадигми інтегрованої фармацевтичної логістики для вдосконалення діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку.

2). Запропоновано визначення сутності інтегрованих фармацевтичних логістичних систем і

побудовані схеми макро- і мікрологістичних фармацевтичних систем.

3). Сформульовано основні методичні принципи побудови інтегрованих логістичних систем в фармації.

4). Визначено сутність і доведено переваги інтегрованого планування у межах створюваних інтегрованих фармацевтичних логістичних систем.

### **Література**

1. Бауэрсокс Д. Дж., Бауэрсокс Д. Дж. Клосс Д. Дж. Логистика: интегрированная цепь поставок: учебное пособие. – 2-е изд. – пер. с англ. Н. Н. Барышниковой, Б. С. Пинскера. – М. : ЗАО «Олимп Бизнес», 2008. – 640 с.
2. Бочкарев А. А. Планирование и моделирование цепи поставок: учеб. пособие / А. А. Бочкарев. – М. : Изд-во «Альфа-Пресс», 2008. – 192 с.
3. Буйлин А. В. Моделирование интегрированных логистических производственных систем для фармпроизводства / А. В. Буйлин // Ремедиум. – 2008. – № 4. – С. 55–60.
4. Громовик Б. П. Методологичні аспекти управління інтегрованими поточковими процесами у фармацевтичній галузі / Б. П. Громовик // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 3–11.
5. Миротин Л. Б. Логистика для предпринимателя: основные понятия, положения и процедуры: учеб. пособие. / Л. Б. Миротин, И. Э. Ташбаев. – М. : ИНФРА-М, 2003. – 252 с.
6. Миротин Л. Б., Некрасов А. Г. Эффективность интегрированной логистики / Л. Б. Миротин, А. Г. Некрасов. – [электронный ресурс]. – Режим доступа до сайта: [http://www.intalev.ru/agregator/logistika/id\\_1084](http://www.intalev.ru/agregator/logistika/id_1084).
7. Молина А. В. Формирование и развитие интегрированной системы логистики на промышленных пред-

приятиях: автореф. дисс. ... канд. эконом. наук: спец. 08.00.05. «Экономика и управление народным хозяйством: логистика». – Саранск, 2003 – 1-2 с.

8. Посилкіна О. В. Актуальність впровадження інтегрованої логістики в фармації / О. В. Посилкіна, А. Г. Хромих // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5 (19). – С. 37–42.

9. Логістичний менеджмент фармацевтичного виробництва: монографія / Посилкіна О. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Загорій Г. В., Горбунова О. Ю. [та ін.]. – Х. : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2011. – 772 с.

10. Родіонова О. Є. Упровадження інтегрованої системи логістики / О. Є. Родіонова, О. Г. Дерев'яно. – [електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.ipdo.kiev.ua/files/articles/but8.pdf>.

11. Савчук К. І. Інтегрована логістика в управлінні підприємством / К. І. Савчук. – [електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.intkonf.org/savchuk-ki-integrovana-logistika-v-upravlinnya-pidpriemstvom>.

12. Уотерс Д. Логистика. Управление цепью поставок: учебное пособие / Д. Уотерс; пер. с англ. – М. : ЮНИТИ-ДАНА, 2003. – 503 с.

13. Сток Дж. Р. Стратегическое управление логистикой / Дж. Р. Сток, Д. М. Ламберт; пер. с 4-го англ. изд. – М. : ИНФРА-М, 2005. – 797 с.

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ИНСТРУМЕНТЫ ПОСТРОЕНИЯ ИНТЕГРИРОВАННЫХ ЛОГИСТИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ФАРМАЦИИ**

**О. В. Посылкина, А. Г. Хромых**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье обосновывается актуальность внедрения интегрированных логистических систем в фармацевтической отрасли. Предложено определение сущности интегрированных фармацевтических логистических систем. Определены основные перспективы и трудности логистической интеграции в отечественной фармацевтической отрасли. Разработано схемы микрологистической и макрологистической интеграции в фармации. Сформулированы преимущества внедрения интегрированной системы планирования, как основного инструмента управления интегрированными фармацевтическими логистическими системами.

**Ключевые слова:** интегрированная фармацевтическая логистическая система, фармацевтическая отрасль, фармацевтическое предприятие, интегрированная фармацевтическая логистическая цепь, интегрированное планирование.

## **METHODICAL APPROACHES AND INSTRUMENTS OF CONSTRUCTION OF INTEGRATED LOGISTICS SYSTEM IN PHARMACY**

**O. V. Posylkina, A. H. Khromykh**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the article explains the relevance of integrated logistics systems implementation in the pharmaceutical industry. The definition of integrated pharmaceutical logistics systems was suggested. Main prospects and difficulties of logistics integration in domestic pharmaceutical branch were defined. Micro- and macrologistics integration schemes in pharmacy were developed. Benefits of integrated planning system implementation as the basic management tool for integrated pharmaceutical logistics systems were formulated.

**Key words:** integrated pharmaceutical logistics system, pharmaceutical industry, pharmaceutical company, integrated pharmaceutical logistics chain, integrated planning.

## ОРГАНІЗАЦІЙНО-МЕТОДОЛОГІЧНА СТРАТЕГІЯ МОДЕЛЮВАННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ ВЕРСІЙ ЩОДО ГАРАНТОВАНОГО НАДАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПОСЛУГ ІЗ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ З ПОЗИЦІЙ НООФАРМАЦІЇ ТА НООЕТИКИ

©І. В. Бушуєва<sup>1</sup>, М. С. Пономаренко<sup>2</sup>, Г. В. Загорій<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**Резюме:** розроблено блок-схему-алгоритм альтернативних версій надання соціальних послуг та реімбурсаційних витрат на лікування окремих категорій робітників і населення України. Такі методи дозволяють знизити соціальну напругу щодо забезпечення лікарськими засобами, часткового чи повного повернення коштів за надання медичних і фармацевтичних послуг.

**Ключові слова:** ноофармація, нооетика, фармація, виробництво, реалізація ліків, ветеринарні лікарські засоби, імбурсаційні витрати, доставка ліків.

**Вступ.** Моделювання альтернативних гіпотез методологічних стратегій є незворотним процесом, відгуком на економічні кризові виклики. Як не парадоксально, але такі негаразди є ефективним стимулом для тотальних перетворень, перегляду догматичних і застарілих прийомів, принципів, методів та технологій державного управління, управління галузями, об'єднаннями, окремими підприємствами.

**Методи дослідження.** У роботі використано логічний, порівняльний і системно-аналітичний методи аналізу.

**Результати й обговорення.** Сьогодні час прийняття рішучих дій, які б мінімували наслідки попередніх та назрілих проблем [1–8]. Однак процеси прискореного розвитку суспільства в цілому й фармацевтичної галузі зокрема пригальмовуються [6]. Таке становище зумовлене бажанням та переконаним прагненням керівників вищого, середнього рівня управління щодо прийняття радикальних реформ, з одного боку, і несприйняттям ідей перспективних керівників, вчених, командного корпусу, управлінців ланки низового ланцюжка та безпосереднього виконавця будь-яких ідей – робітника [10–12].

Перша кластерна група керівників, маючи можливість спостерігати за розвитком галузі за кордоном, переконливо впевнені у перспективі реконструкції, модернізації окремих підприємств та реформування й прискореного розвитку фармацевтичної галузі. Інша група як приховано, так і відкрито, демонструють недовіру й невпев-

неність у будь-яких реформах. Переконати персонал – чи не найскладніша проблема при будь-яких реформуваннях.

Комплаєнтна складова усвідомленого сприйняття й переконливої довіри до реформаторських змін може однозначно забезпечити позитивний розвиток галузі. Але такі збалансовані згармонізовані дії спостерігають не завжди. Сукупність переконливих доказів ефективного прискореного розвитку фармації з фокусуванням уваги на пацієнта зумовлює актуальність цього комплексного дослідження [9, 12].

У Києві 2 вересня 2011 р. відбулися установчі збори за участю інститутів громадського суспільства для формування нового складу Громадської ради при МОЗ України. Головна мета діяльності – це реалізація конституційних прав громадян щодо їх участі в управлінні державними справами та у формуванні політики і стратегії у сфері охорони здоров'я, фармації та їх комплексного реформування [1].

Аналіз останніх досліджень і публікацій свідчить, що по кожній із складових компонентів системи реформування фармацевтичного сектора охорони здоров'я провідними вченими та практиками визначенні науково-теоретично обґрунтовані заходи щодо їх втілення. Разом з тим, деякі частини, елементи потребують додаткових розробок, імplementування яких та доведення їх до логічного функціонального рівня знімає деякі неузгодженості між компонентами власне структури [13].

Зокрема такі проблеми існують при втіленні сімейної, страхової медицини. На жаль, пробле-

ма сімейної, страхової фармації залишається без уваги авторів реформування галузі. Не визначено ролі, значення і обов'язків, не передбачено правове нормування надання сервісних фармацевтичних послуг та ін. [4, 7-9, 12].

Більшість таких невирішених «дрібниць» мо-

жуть дискредитувати будь-яку перспективну ідею. Тому серед першочергових завдань нашого дослідження є одночасна розробка доповнень, пропозицій інструктивно-методичного характеру, які наведені у представленій нами блок-схемі алгоритмі практичних дій (рис. 1).

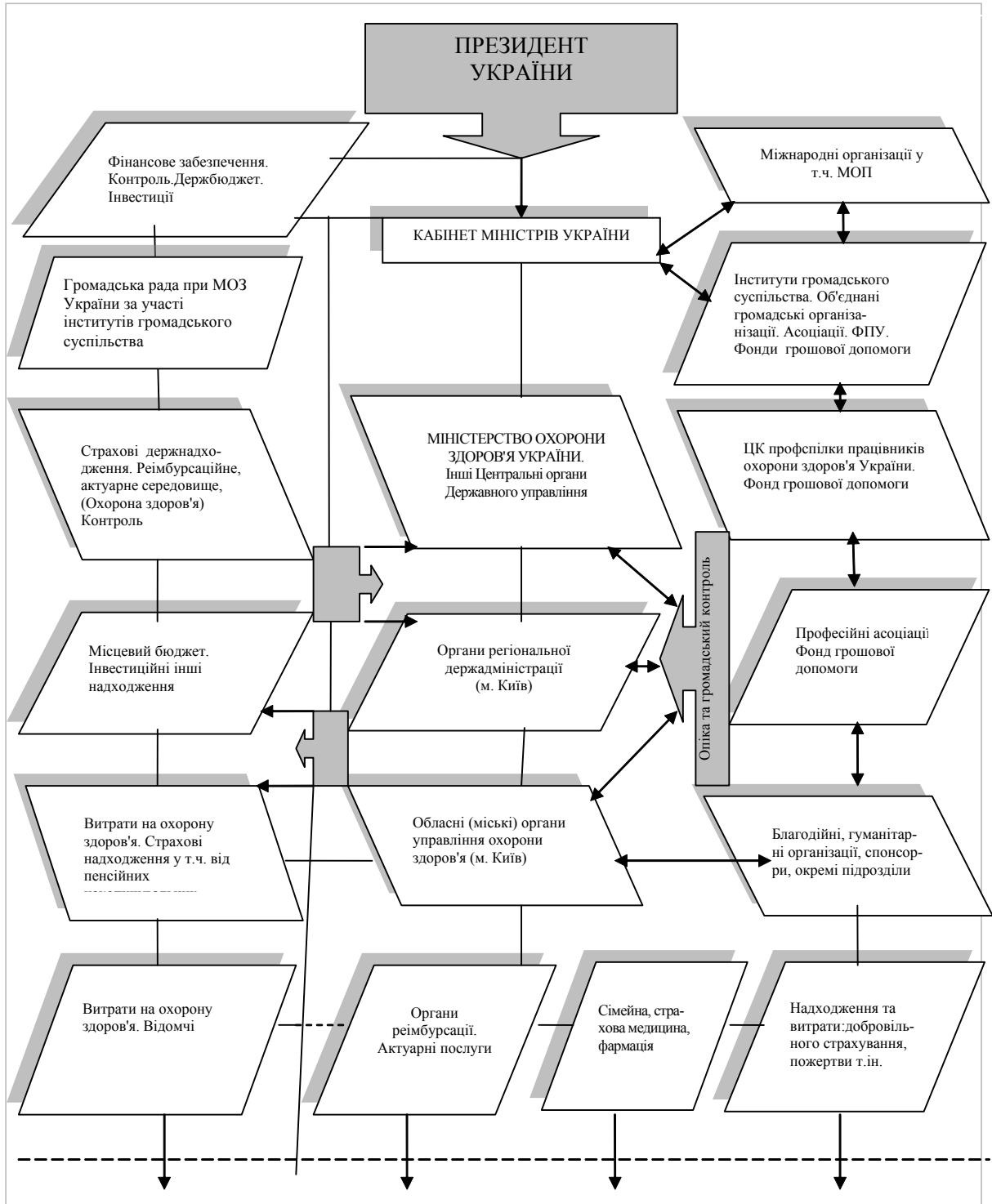
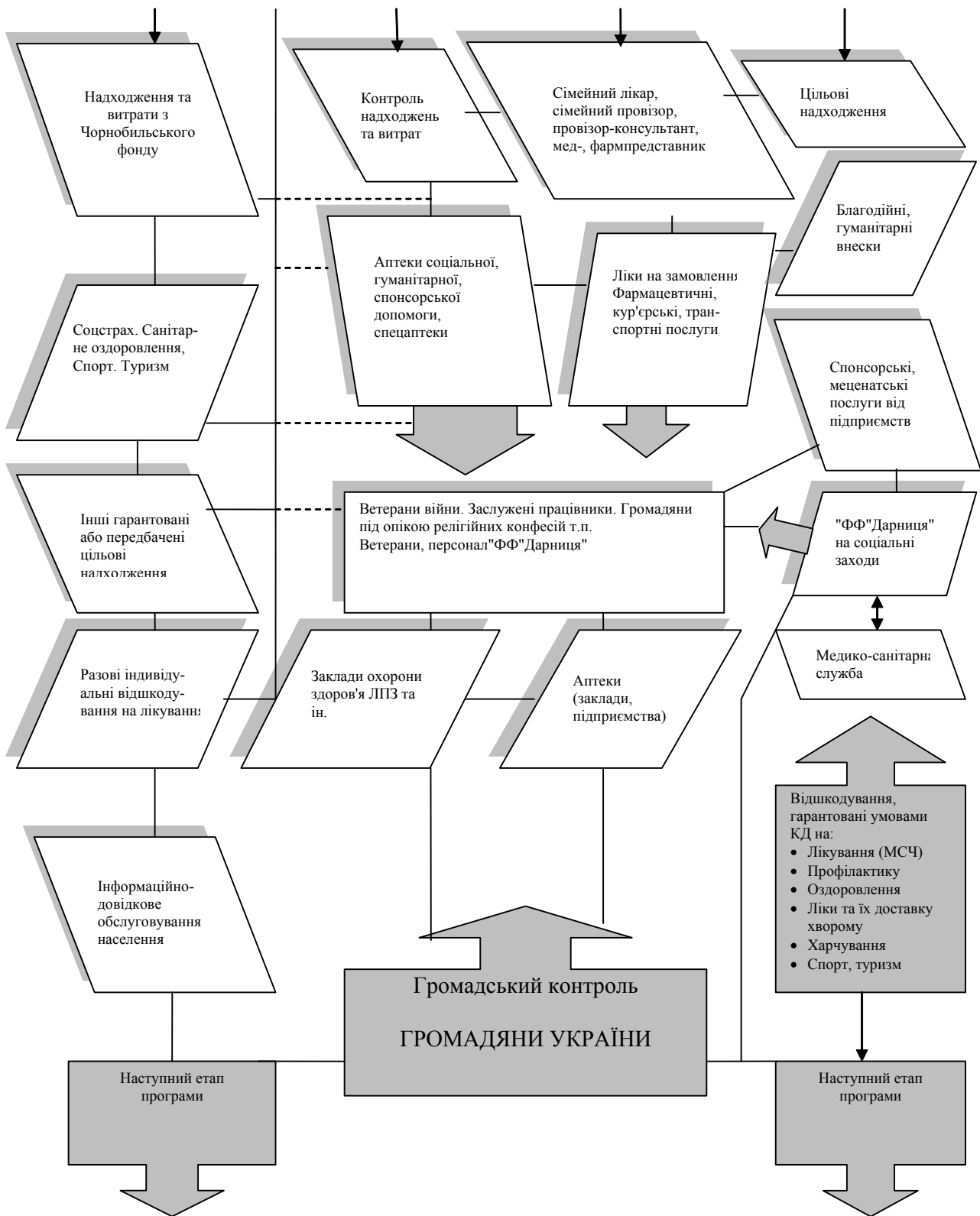


Рис. 1. Блок-схема-алгоритм альтернативних версій надання соціальних послуг та реімбурсаційних витрат на лікування окремих категорій працюючих та верств населення України.



**Рис. 1 (продовження).** Блок-схема-алгоритм альтернативних версій надання соціальних послуг та реімбурсаційних витрат на лікування окремих категорій працюючих та верств населення України.

Головною у вищезначених інструктивно-методичних рекомендаціях є відповідальність перед народом України та дотримання принципів морально-етичної чистоти, професійної свідомості й промоційної фармацевтичної ноетики. Адже, як відомо, ноетика – це сукупність позитивних традицій ретрофармації, сучасної ноетики та перспективи майбутнього фармації з огляду на минуле, сучасне й прогнозованого розвитку інтерпольованого в майбутнє [3, 9].

Саме тому основний акцент спрямовано на створення ноетичних усвідомлень.

**Таблиця 1.** Аналіз реімбурсаційних витрат ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» на благодійну допомогу у 2006 – 2010 рр.

Роки	Реімбурсаційні витрати на благодійну допомогу (грн)
2006	800722
2007	935302
2008	1091123
2009	490522
2010	1232085
Всього	4549754

Як видно з таблиці 1, щорічно спостерігається збільшення витрат на благодійну допомогу, за винятком 2009 року, коли відбулася економічна криза. Левова частка благодійної допомоги спрямована на лікування та придбання ліків для громадян України.

Разом з тим, при проведенні благодійних заходів ми зіткнулися з труднощами. Вони пов'язані з тим, що лікарні не приймають цільові кошти, направлені для окремих осіб. Це саме ті питання, які невнормовані на рівні держави.

У даному випадку адресна благодійна допомога була направлена на рахунок обласних комітетів профспілки працівників охорони здоров'я, які й звітували про їх цільове (адресне) використання. Отже, за аналогом, в межах громадських організацій, функції з надання актуарних послуг щодо адресного (цільового) розподілу реімбурсаційних витрат можуть здійснювати галузеві, регіональні та первинні профспілки, знімаючи на першому етапі проблеми щодо здійснення реімбурсаційної та актуарної діяльності. Одночасно слід зазначити, що спеціально створені реімбурсаційні органи, заклади, установи як посередники зазначених процедур потребують значних витрат на їх утримання, а профспілкові організації не потребують. Означене вище, на перший погляд, нагадує тривіальні «дрібниці», які ніколи не викликали наукового інтересу дослідників. Однак поглиблений аналіз свідчить на користь того, що громадські організації, у тому числі галузеві, обласні, міські та первинні профспілки, за останні роки відіграють чималу роль у виховній роботі, знятті стурбованості, зниженні соціальної напруги, в

соціальному захисті робітників. Про це йдеться в усьому світі. Так, учені Принстонського університету у 2008 році провели аналіз 340 847 американців віком від 18 до 85 років. У результаті виявили, що з віком у людини простежуються певні емоційні зміни: стресовий стан та відчуття злості починає зникати після 20 років, стурбованість досягає свого піку в середньому віці, але згодом знижується, а таке почуття, як сум, залишається на тому самому рівні протягом усього життя. Аналогічні ситуації в нашій країні відчутно відбиваються на морально-етичних стосунках, зниженні рівня культури у нашому суспільстві. Тому Верховна Рада України прийняла Постанову № 3709 від 8 вересня 2011 року «Про проведення парламентських слухань на тему: «Стан суспільної моралі в Україні».

Це дослідження розкриває лише частину блок-схеми гуманітарної або спонсорської підтримки та теоретичного зіставлення питомої ваги соціальної складової громадянських організацій. Зокрема, профспілки щодо надання допомоги для лікування та медикаментозного забезпечення мають свою помітну гуманітарну нішу.

За даними ВООЗ та ООН, враховуючи вищезначені витрати та інші реімбурсаційні витрати у т. ч. з соціального страхування державного санаторно-курортного лікування, витрати на охорону здоров'я на душу населення України, складають понад 4 тис. грн, (\$ 498 США) [1]. Разом з тим, порівняно, наприклад, з витратами у США, цей показник в Україні у 15,1 раза нижче (\$ 7536 США) [1]. Достеменно підтверджується аксіоматичний факт відносно того, що в дійсності

державний бюджет лише на 10 % забезпечує фінансове покриття витрат на охорону здоров'я населення України. Тому ми погоджуємося з думкою багатьох щодо того, що державна гарантія, означена 49 ст. Конституції щодо безкоштовного лікування та медикаментозного забезпечення, повинна мати чітко означені переліки обов'язкових, гарантованих і захищених безкоштовних медичних та фармацевтичних послуг.

Одночасно слід звернути увагу на стрімке, за останні 10 років, зростання захворюваності на діабет, серцево-судинні та нервові хвороби [14–18]. Тому підприємства промислової фармації повинні подбати про безперербійне забез-

печення населення України вкрай необхідними ліками.

**Висновки.** Багато країн світу мають обмежене фінансування системи охорони здоров'я. До таких країн належить й Україна. Авторами розроблена та наведена блок-схема-алгоритм альтернативних версій надання соціальних послуг та реімбурсаційних витрат на лікування окремих категорій працюючих та верств населення України. Такі заходи спільно з зусиллями держави дозволяють знизити соціальну напругу щодо забезпечення лікарськими засобами та часткового або повного повернення коштів за надання медичних та фармацевтичних послуг.

### **Література**

1. Белоножко И. Маркетинг и менеджмент / И. Белоножко // Еженедельник АПТЕКА. – 2011. – № 32. – С. 7.
2. Буде створено мережу соціальних аптек // Ваше здоров'я. – 2010. – № 47. – С. 17.
3. Гриценко О. М. Концепція біотичного виховання, професійної підготовки та безперервного навчання провізорів та фармацевтів з питань етики і деонтології / О. М. Гриценко, А. А. Бабський, М. С. Пономаренко // Фармац. журн. – 2009. – № 5. – С. 54–61.
4. Загорий Г. В. Маркетинг и менеджмент / Г. В. Загорий // Еженедельник АПТЕКА. – 2011. – № 32. – С. 7.
5. Лечимся опасными лекарствами // СЕГОДНЯ. – 2009. – № 49. – С. 5.
6. Пиріг Л. А. Чи є і чи стане лікар України лікарем? / Л. А. Пиріг // Ваше здоров'я. – 2010. – № 47. – С. 19.
7. Пономаренко М. С. Фармація сімейного формату / М. С. Пономаренко // Містер Білістер. – 2011. – № 1. – С. 1.
8. Охорона здоров'я та боротьба з загрозами здоров'ю – актуальні проблеми сьогодення / М. Л. Сятиня, В. П. Попович, А. А. Бабський [та ін.] // Охорона здоров'я України. – 2007. – № 1. – С. 267.
9. Сятиня В. А. Наукове обґрунтування форм та методів інформаційно-рекламної діяльності при просуванні ліків на фармацевтичному ринку України: дис... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Сятиня Вікторія Андріївна. – К., 2008. – 218 с.
10. Фазлеєва В. Приєднання до PIC/S-визнання спроможності держави та пряма користь для пацієнта / В. Фазлеєва // Ваше здоров'я. – 2010. – № 47. – С. 17.
11. Фролов В. М. Комплексная терапия от фармацевтической фирмы "Дарница". Новые данные доказательной медицины / В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, О. В. Круглова // Ваше здоров'я. – 2010. – № 47. – С. 10–11.
12. Чашин Н. А. Опыт работы Национального комитета по биоэтике при президиуме НАН Украины / Н. А. Чашин // Медичний всесвіт. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 16.
13. Як підготувати і захистити дисертацію на здобуття наукового ступеня (метод, поради) / автор-упорядник Л. А. Пономаренко. – К., 2007. – С. 13.
14. American Diabetes Association Clinical practice recommendations 2006 // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29(Suppl. 1). – P. 1–5.
15. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: Clinical Expert Consensus Documents. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / W. S. Aronow, J. L. Fleg, C. J. Pepine [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 2434–2506.
16. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
17. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertens. 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
18. Poon S. and Jovons / S. Poon // J. Marketing Management: Special Edition on Interpationalization. – 1997. – Vol. 13. – № 1-3.



**ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ВЕРСИЙ ОТНОСИТЕЛЬНО ГАРАНТИРОВАННОГО ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ УСЛУГ ПО РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ НАСЕЛЕННЮ УКРАИНЫ С ПОЗИЦИЙ НООФАРМАЦИИ И НООЭТИКИ**

**И. В. Бушуева<sup>1</sup>, Н. С. Пономаренко<sup>2</sup>, Г. В. Загорий<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Запорожский государственный медицинский университет*

<sup>2</sup>*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

**Резюме:** разработана и приведена блок-схема-алгоритм альтернативных версий предоставления социальных услуг и реимбурсационных затрат на лечение отдельных категорий рабочих и населения Украины. Такие методы совместными усилиями страны позволяют снизить социальное напряжение относительно обеспечения лекарственными средствами, частичного или полного возвращения средств за предоставление медицинских и фармацевтических услуг.

**Ключевые слова:** ноофармация, нооэтика, фармация, производство, реализация лекарств, ветеринарные лекарственные средства, имбурсационные затраты, доставка лекарств.

**ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL MODELING STRATEGY OF ALTERNATIVE VERSIONS ON ASSURED OF PHARMACEUTICAL SERVICES SALES OF PHARMACEUTICALS AND VETERINARY PRODUCTS TO THE POPULATION OF UKRAINE WITH NOOPHARMACY POSITIONS AND NOOETHICS**

**I. V. Bushuyeva<sup>1</sup>, M. S. Ponomarenko<sup>2</sup>, H. V. Zahoriy<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Zaporizhian State Medical University, Zaporizhia*

<sup>2</sup>*National Medical Academy of Post-Graduate education by P. L. Shupyk, Kyiv*

**Summary:** the authors have developed and shown a block diagram of the algorithm of social services and healthcare costs for the population of Ukraine. A method can reduce social tensions regarding providing drugs, partial or complete return of funds for the provision of medical and pharmaceutical services.

**Key words:** noopharmacy, nooethics, pharmacy, production, sale of drugs, veterinary medicines, costs, delivery of drugs.

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

УДК 615.243:614.21

## ДОСЛІДЖЕННЯ АРСЕНАЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГАСТРИТ І ДУОДЕНІТ

©І. В. Ольхова, В. В. Трохимчук

Одеський національний медичний університет

**Резюме:** проведено порівняльний аналіз номенклатури лікарських засобів для лікування дітей хворих, на гастрит і дуоденіт за вітчизняними та міжнародними джерелами інформації.

**Ключові слова:** гастроентерологічні лікарські засоби, фармацевтична допомога, порівняльний аналіз.

**Вступ.** Дитячий організм характеризується особливим динамізмом розвитку і залежно від віку дитини можна виділити специфічні ознаки в межах перебігу захворювання [1]. Результати аналізу поширення захворювань органів гастродуоденальної зони серед дітей в Україні свідчать про зростання їхньої частоти, насамперед за рахунок виявлених уперше в житті випадків захворювань [2]. Забезпечення права дитини на доступну та якісну медичну допомогу, збереження її життя та здоров'я можливе лише за умов надання дітям стандартизованої медичної і фармацевтичної допомоги [3]. Медичну допомогу надають лише у межах закладів охорони здоров'я з обов'язковим медичним страхуванням (ОМС) або за державними цільовими програмами в умовах обмеженого ресурсного фінансування. Тому рівень її ефективності її надання повинні регулювати державні органи та бути під адміністративним контролем [4]. Системний підхід до стандартизації може забезпечити реалізацію законодавства України щодо охорони здоров'я для розробки реального механізму управління якістю медичної та фармацевтичної допомоги [5].

Нагальним завданням є гармонізація вітчизняної системи охорони здоров'я та соціального захисту населення з рівнем держав Європейського Союзу, розвиток фармацевтичної діяльності у напрямку стратегії ВООЗ щодо обов'язкового впровадження на державному рівні всеохоплюючої системи забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) через інфраструктуру належного державного регулювання.

Дослідження у сфері оптимізації лікарського забезпечення дітей з інфекційними захворюваннями (гострі респіраторні інфекції та гострі кишкові інфекції) проводили Ю. В. Майнич [6]. Фармацевтична складова лікарського забезпечення дітей з поширеними захворюваннями легень комплексно вивчалася Г. Ю. Яцковою [7],

а маркетингові аспекти ЛЗ для дитячої гастроентерології досліджували Н. О. Пузак [8], зокрема вивчено асортимент ЛЗ, попиту на лікарські препарати, що використовують в дитячій гастроентерології. Фармацевтична і медична допомога при гастритах і дуоденітах у дітей сьогодні потребують детального вивчення.

Метою нашого дослідження є порівняльний аналіз ЛЗ для хворих дітей з гастродуоденальною патологією та оптимізація їх номенклатури.

**Методи дослідження.** Для отримання інформації про гастроентерологічні ЛЗ для лікування хворих дітей на гастрит і дуоденіт проводили порівняльний аналіз асортименту препаратів за вітчизняними та міжнародними джерелами інформації. Серед вітчизняних джерел були опрацьовані Протоколи лікування хронічного гастриту і гастродуоденіту у дітей [9], Державний формуляр ЛЗ України (ДФЛЗУ) [10], Довідник лікарських засобів України (ДЛЗУ) [11], Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення [12], Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів [13], Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускають без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [14].

Серед іноземних джерел вивчали Приблизний перелік ВООЗ основних лікарських засобів для дітей [15] та Британський національний формуляр для дітей (БНФД) [16], адже вони створені з урахуванням особливостей дитячого організму і призначені саме для лікування даної категорії хворих. Опрацювання інформації про ЛЗ здійснювали за такими показниками: міжнародна непатентована назва (INN), АТХ-група, лікарська форма.

**Результати й обговорення.** Відповідно до положень Програми подання громадянам га-

рантованої державою медичної допомоги в Україні дітям гарантовано надається безоплатно швидка та невідкладна медична, амбулаторно-поліклінічна, стаціонарна, стоматологічна допомога, а також проводиться санаторно-курортне лікування та утримання дітей у стаціонарі. Відповідно до встановлених стандартів всі види медичної допомоги надають дозволеними до застосування в Україні методами діагностики та лікування, лікарськими засобами, препаратами крові та її компонентами, а також лабораторними та іншими дослідженнями.

Фармакотерапія, що визначена клінічними протоколами лікування дітей, хворих на хронічний гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori*, складається з декількох етапів. Одним з основних компонентів сучасних протоколів фармакотерапії захворювань гастродуоденальної зони є етіотропне лікування з використанням препаратів ерадикаційної дії за однією із загальноприйнятих схем [9]. Серед антибактеріальних засобів за клінічним протоколом для лікування хворих можуть бути використані напівсинтетичні пеніциліни (J01CA) – амоксицилін (J01CA04); макроліди (J01FA) – рокситроміцин (J01FA06), кларитроміцин (J01FA09), азитроміцин (J01FA10); нітрофурані (G01AX) – ніфурател (G01AX05), фуразолідон (G01AX06). Під час проведення ерадикаційної терапії перевагу надають базисним препаратам колоїдного субцитрату (субсаліцилату) вісмуту (A02BX05), з паралельним призначенням антисекреторних препаратів: блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну другого чи третього покоління (ранітидин (A02BA02), фамотидин (A02BA03)) або інгібітори H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-ази (ІПН) – омепразол (A02BC01), пантопразол (A02BC02) з поступовим переходом на антациди, що не всмоктуються (A02A) – алюмінію фосфат (A02AB03) та інші сполуки алюмінію, магнію, кальцію (A02AD) – комбінації простих солей (A02AD01), магальдрат (A02AD02). Зазвичай найчастіше з антацидами при моторних порушеннях призначають прокінетики – домперидон (A03FA03), а також препарати альгінової кислоти (A02BX13). Паралельно рекомендують цитопротектори і репаранти – смектит (A07BC05), ліквіритон (чи інші похідні з кореня солодки), цитотек та ін. При спазмах і вираженому больовому синдромі рекомендують спазмолітики – мебеверин (A07BC05), папаверин (A03AD01), дротаверин (A03AD02); прифінія бромід (A03AB18), препарати беладони (A03B) тощо [17].

Порівняльний аналіз асортименту досліджуваних препаратів за вітчизняними та міжнародними регулюючими переліками показав, що в основному використовуються 42 лікарських засоби за INN (табл. 1). Для порівняльного аналізу

серед іноземних джерел було обрано БНФД, який постійно оновлюється і містить сучасну інформацію щодо раціонального призначення та використання ЛЗ за даними доказової медицини (схеми лікування, особливості прийому ЛЗ, їх взаємодії) [18].

БНФД містить 20 INN ЛЗ, а ДФЛЗУ – значно більше – 36 INN ЛЗ для лікування гастриту і дуоденіту у дітей. Приблизний перелік ВООЗ основних лікарських засобів для дітей [15] містить 5 ЛЗ INN: амоксицилін, еритроміцин, метоклопрамід, омепразол та ранітидин. Серед них до БНФД входять всі, крім ранітидину, до ДФЛЗУ та Протоколів лікування хронічного гастриту і гастродуоденіту у дітей – всі, крім еритроміцину [9].

Для проведення ерадикаційної терапії БНФД серед антибактеріальних ЛЗ рекомендує використовувати амоксицилін, метронідазол, кларитроміцин, ДФЛЗУ додатково містить азитроміцин, рокситроміцин, тетрациклін та фуразолідон. У Протоколах лікування хронічного гастриту і гастродуоденіту у дітей наявні амоксицилін, кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин та фуразолідон [9].

Сьогодні найважливішим напрямком дитячої гастроентерології можна вважати пошук лікарських засобів, які сприяють ефективному вирішенню запальних захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з *H. pylori*. Оптимальною схемою лікування гелікобактерної інфекції у дітей старшого віку слід вважати схему, яка включає амоксицилін (антибіотик, до якого *H. pylori* найменш резистентна) і препарати вісмуту у поєднанні з інгібіторами протонної помпи. У дітей молодшого віку базисними препаратами є препарати вісмуту в поєднанні з нітрофуранами на основі блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну. Застосування в дитячому віці (навіть у старших дітей) препаратів групи тетрацикліну слід вважати неприпустимим, метронідазолу – мало доцільним. Комбіновані антигелікобактерні препарати, що містять у блістері два антибіотики та інгібітор протонної помпи (орністат, пілобакт-нео), розраховані на дорослих і можуть застосовуватися лише у старших дітей при тяжких деструктивних процесах [19].

До складу фармакотерапії входять препарати як рецептурного, так і безрецептурного відпуску, що важливо для досліджуваних хворих при амбулаторному лікуванні. Згідно з Переліком [19] безрецептурними є 14 найменувань INN ЛЗ (алюмінію фосфат, вісмуту субцитрат колоїдний, сукральфат, смектит діоктаедричний, ранітидин тощо).

До Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я [13], увійшли 12 INN досліджуваних ЛЗ, серед

яких амоксицилін, метоклопрамід, омепразол та БНФД, ДФЛЗУ та Протоколах лікування хронічного сукральфат. Ці препарати складають основу в ного гастриту і гастродуоденіту у дітей.

**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз регулюючих переліків лікарських засобів для лікування хворих дітей на гастрит і дуоденіт

№ за/п	Міжнародна непатентована назва	АТХ-код	Національний перелік основних ЛЗ і виробів медичного призначення (2009)	Приблизний перелік ВООЗ основних ЛЗ для дітей (2011)	Державний формуляр ЛЗ України (2011)	Перелік ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів (1996)	Протоколи лікування хронічного гастриту і гастродуоденіту у дітей (2010)	Довідник ЛЗ України (2011)	Британський національний формуляр для дітей (2011-2012)	Перелік ЛЗ, які дозволені до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів (2012)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Амоксицилін	J01C A04	+	+	+	+	+	+	+	
2	Рокситроміцин	J01F A06			+		+	+	-	
3	Кларитроміцин	J01F A09			+		+	+	+	
4	Азитроміцин	J01F A10	+		+		+	+	-	
5	Метронідазол	J01XD01			+			+	+	+
6	Тетрациклін	J01AA07			+			+		
7	Фуразолідон	G01A X06			+	+	+	+		
8	Альгінова кислота	A02B X13			+		+	+	+	
9	Вісмуту субцитрат колоїдний	A02B X05			+		+	+		+
10	Пірензепін	A02B X03			+	+	+	+		
11	Сукральфат	A02B X02			+	+	+	+	+	+
12	Смектит діоктаедричний	A07B C05			+		+			+
13	Ранітидин	A02B A02	+	+	+	+	+	+		+
14	Фамотидин	A02BA03			+			+		+
15	Фамотидин + кальцію карбонат + магнію гідроксид	A02B A03			+			+		
16	Омепразол	A02B C01		+	+	+	+	+	+	+
17	Пантопразол	A02B C02			+		+	+	-	
18	Лансопразол	A02B C03			+			+	+	
19	Езомепразол	A02B C05			+			+	+	
20	Рабепразол	A02BC04			+			+		
21	Алюмінію фосфат	A02A B03			+		+	+		+
22	Алюмінію гідроксид + магнію гідроксид	A02A D01			+		+	+	+	
23	Гідротальцит	A02A D04			+		+	+	+	+
24	Трисилікат магнію	A02AD01						+	+	
25	Домперидон	A03F A03			+		+	+	+	+
26	Ітоприду гідрохлорид	A03F A			+		+	+		
27	Метоклопрамід	A03F A01	+	+	+	+	+	+	+	
28	Еритроміцин	J01F A01	+	+				+	+	
29	Атропін	A03B A01	+		+	+	+	+		

Продовження табл. 1

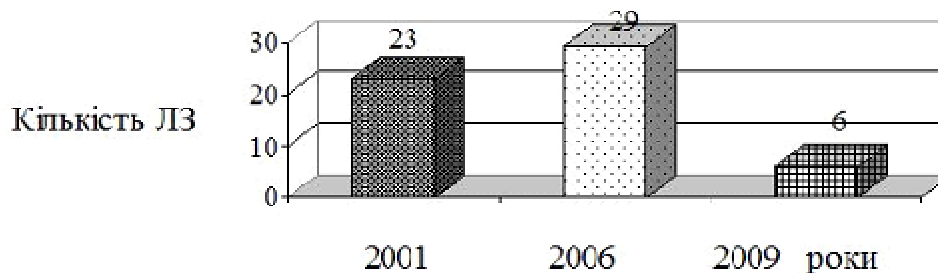
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
30	Гіосцин бутилбромід	A03B B01			+		+	+	+	
31	Папаверин та його похідні	A03A D01			+	+	+	+		
32	Дротаверин	A03A D02			+	+	+	+		
33	Прифінію бромід	A03A B18			+		+	+		
34	Дицикломін гідрохлорид	A03AA07						+	+	
35	Пропантелін	A03AB05							+	
36	Альверин	A03AX58							+	
37	Мебеверин	A03AA04			+			+	+	+
38	Пінаверіум бромід	A03AX04			+			+		
39	Олія м'яти перцевої	A04A D20						+	+	
40	Ацидин + пепсин	A09A C01			+		+	+		+
41	Подорожник великий	A02X			+	+	+	+		+
42	Подорожника сік	A15			+	+	+	+		+
43	Всього		6	5	36	12	27	40	20	14

**Примітка.** «+» – ЛЗ наявні в переліках.

До національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення увійшли лише 6 INN ЛЗ, а саме: антибактеріальні засоби амоксицилін, азитроміцин, які застосовують для антихелікобактерної терапії згідно з Протоколами лікування хронічного гастриту і гастродуоденіту у дітей, антагоніст  $H_2$ -рецепторів ранітидин, стимулятор перистальтики метоклопрамід,

еритроміцин (як стимулятор перистальтики лише згідно з БНФД) та спазмолітик атропін.

Порівняльний аналіз Національних переліків основних лікарських засобів України за 2001, 2006, 2009 роки, показує, що кількість лікарських засобів для лікування дітей, хворих на гастрит і дуоденіт, значно зменшилася в останній редакції даного переліку (рис.1).



**Рис. 1.** Динаміка кількості лікарських засобів для фармакотерапії гастриту і дуоденіту в дітей у Національних переліках основних ЛЗ України різних років видання.

Порівняльний аналіз трьох випусків ДФЛЗУ (2009, 2010, 2011) показав, що перший випуск (2009) включав до свого складу 37 ЛЗ, з другого (2010) були виключені комбіновані фітопрепарати (тирлич жовтий + золототисячник + ромашка лікарська + ммин звичайний; перстач гусячий + квітки ромашки лікарської + корінь солодки + корінь дягелю + трава кардобенедикта + трава полину гіркого + трава звіробію звичайного), кальцію карбонат + магнію карбонат, альгінова кислота та фамотидин + кальцію карбонат + магнію гідроксид. Другий і третій (2011) випуски ДФЛЗУ не відрізняються між собою за групою досліджуваних ЛЗ і включають по 36 препаратів.

Загалом у Протоколах лікування хронічного гастриту і гастродуоденіту у дітей містяться 27 INN ЛЗ з різних фармакотерапевтичних груп [9].

У Довіднику ЛЗ України міститься інформація про всі досліджувані препарати, окрім альверину та пропантеліну бромистого, які не зареєстровані на території України та містяться лише у БНФД і використовуються як спазмолітичні засоби.

Проведений аналіз основних фармакотерапевтичних груп лікарських засобів для лікування хворих дітей на гастрит і дуоденіт показав, що у протоколах лікування рекомендовано використовувати понад 300 зареєстрованих в Україні ЛЗ [17].

**Висновки.** Порівняльний аналіз ЛЗ для хворих дітей з гастродуоденальною патологією показав велику кількість найменувань гастроентерологічних лікарських засобів, яка потребує подальшого вивчення щодо створення обґрунтованих формулярних переліків для лікувально-профілактичних закладів з метою забезпечення ефективного, доступного та раціонально-

го використання ЛЗ в умовах обмеженого фінансування. Результати системного аналізу арсеналу лікарських засобів для фармакотерапії гастриту і дуоденіту можна застосовувати для формування інформаційної бази даних властивостей, схем лікування, особливостей фармацевтичної опіки і для планування потреби в них.

### Література

1. Боднар Г. Б. Клініко-генеалогічні особливості перебігу захворювань гастродуоденальної ділянки у дітей / Г. Б. Боднар // Современная педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 120–125.
2. Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В. І. Боброва, О. В. П'янова, Н. І. Надточій [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 33–36.
3. Радиш Я. Ф. Правове регулювання медичного забезпечення дитячого населення в Україні / Я. Ф. Радиш, А. Б. Віденський // Современная педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 8–14.
4. Немченко А. С. Розробка концепції надання фармацевтичної допомоги (послуги) за умов впровадження медичного страхування / А. С. Немченко, Г. Л. Панфілова // Запорожским медицинский журнал. – 2009. – Том 11, № 3. – С. 103–108.
5. Пономаренко В. М. Створення державної системи стандартизації в охороні здоров'я – актуальне завдання сьогодні / В. М. Пономаренко, Т. С. Грузева, А. Б. Зіменковський // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 3. – С. 5–10.
6. Майнич Ю. В. Оптимізація лікарського забезпечення дітей з інфекційними захворюваннями: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Ю. В. Майнич. – Л., 2010. – 24 с.
7. Яцкова Г. Ю. Оптимізація лікарського забезпечення дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 15.00.04 «Організація та економіка фармації» / Г. Ю. Яцкова. – Львів, 1996. – 24 с.
8. Пузак Н. О. Дослідження ринку лікарських препаратів, які використовують в дитячий гастроентерології: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 15.00.04 «Організація та економіка фармації» / Н. О. Пузак. – Х., 1993. – 24 с.
9. Наказ МОЗ України № 438 від 26.05.2010 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до наказу: <http://moz.gov.ua/main/docs/?docID=20685>.
10. Державний формуляр лікарських засобів. – 3-й вип. / за ред. В. С. Бліхара, В. Т. Чумака, В. І. Мальцева [та ін.] [Електронний ресурс]. – 80 Min / 442 MB. – К., МОЗ України, 2011. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium166 ; 64 Mb RAM ; Windows 95, 2000, XP ; MS Word 97-2000. – Державний експертний центр МОЗ України.
11. Довідник лікарських засобів. – 5-й випуск [Електронний ресурс]. – 80 Min / 442 MB. – К., МОЗ України, 2011. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM) ; 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 32 Mb RAM; Windows 95, 98, 2000, XP ; MS Word 97-2000. – Державний експертний центр МОЗ України.
12. Постанова КМ України № 333 від 25.03.2009 р. «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=333-2009-%EF>.
13. Постанова КМ України № 1071 від 5.09.1996 р. «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1071-96-%D0%BF>.
14. Наказ МОЗ України № 78 від 03.02.2012 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0277-12>.
15. WHO Model list of essential medicines for children 3rd list. - March 2011. – Can be found online at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf)
16. BNF for Children. – 2011–2012. – Can be found online at: <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/index.htm>.
17. Трохимчук В. В. Аналіз основних фармакотерапевтичних груп лікарських засобів для лікування дітей, хворих на гастрит і дуоденіт, та можливість їх імпортозаміни / В. В. Трохимчук, І. В. Ольхова // Одеський медичний журнал. – 2012. – №1 (129). – С. 58–62.
18. Майнич Ю. В. Належне інформаційне забезпечення фармакотерапії в педіатрії на прикладі Британського національного формуляра для дітей [Електронний ресурс] / Ю. В. Майнич, О. М. Заліська, Т. С. Колач // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 4. – Режим доступу: <http://rpt.health-ua.com/article/1191.html>.
19. Белоусов Ю. В. Педиатрические аспекты «консенсуса маастрихт-3»: необходимы ли два антибиотика в схемах лечения геликобактерной инфекции? / Ю. В. Белоусов // Современная педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 78–80.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АРСЕНАЛА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ И ДУОДЕНИТОМ

И. В. Ольхова, В. В. Трохимчук

*Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** проведен сравнительный анализ номенклатуры лекарственных средств для лечения детей, больных гастритом и дуоденитом по отечественным и международным источникам информации.

**Ключевые слова:** гастроэнтерологические лекарственные средства, фармацевтическая помощь, сравнительный анализ.

## THE STUDY OF THE MEDICINES SUPPLY FOR TREATMENT OF CHILDREN WITH GASTRITIS AND DUODENITIS

I. V. Olkhova, V. V. Trokhymchuk

*Odesa National Medical University*

**Summary:** a comparative analysis of the range of medicines for the treatment of children with gastritis and duodenitis based on domestic and international sources of information was conducted.

**Key words:** gastrointestinal medicines, pharmaceutical care, a comparative analysis.

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОСТГРИПОЗНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

© **А. С. Немченко, Л. С. Сімонян**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** наведено результати маркетингового аналізу вітчизняного арсеналу антибіотиків для лікування постгрипозної пневмонії за 2009 – 2011 рр. Проведено аналіз даних реєстрації антибактеріальних препаратів та встановлено динаміку коефіцієнтів ліквідності на вітчизняному оптовому ринку. Виявлено лідерів із продажу антибактеріальних препаратів. Представлено динаміку росту об'ємів продажу антибактеріальних препаратів та структуру споживання антибіотиків за 2011 рік у світі та в Україні.

**Ключові слова:** антибактеріальні препарати, антибіотики, препарати лідери, фірми-виробники, коефіцієнти ліквідності, фармакотерапія постгрипозної пневмонії.

**Вступ.** Вірусні інфекції дихальних шляхів є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки для них характерна висока поширеність, відсутність уніфікованих підходів до діагностики і лікування, різке зниження якості життя через розвиток тяжких ускладнень у більшості випадків швидкопрогресуючої вірусно-бактеріальної пневмонії. Найчастіше в етіології вірусної пневмонії наявні віруси грипу та парагрипу.

Сьогодні, в умовах обмеженого фінансування охорони здоров'я, необхідний пошук високоефективних, безпечних і економічно доступних схем фармакотерапії з використанням антибактеріальних препаратів, у зв'язку з цим є надзвичайно актуальним дослідження фармацевтичного ринку.

За даною важливою медико-соціальною проблемою виявлено обмежену кількість досліджень, проведених як закордонними (Bashar H., Donadio S., Monciardini P.) [6,7], російськими (А. С. Колбин, Ю. Е. Балькіна) [2], так й вітчизняними вченими (І. О. Савеліхіна, М. М. Островський, Т. С. Тодосійчук, В. А. Федоренко) [4, 5]. Роботи цих авторів присвячені аналізу ринку антибактеріальних препаратів.

На сьогодні в Україні дослідження сучасного стану фармацевтичного ринку антибіотиків, які застосовують для лікування постгрипозної пневмонії, детально не проводили. Разом з тим результати у вказаному напрямку досліджень можуть бути використані у комплексному аналізі якості фармацевтичної допомоги, яку надають хворим на постгрипозну пневмонію.

Метою дослідження є аналіз фармацевтичного ринку антибіотиків для лікування постгрипозної пневмонії, виявлення лідерів країн-виробників, співвідношення препаратів іноземного та

вітчизняного виробництва, а також оцінка стану конкуренції та цінних характеристик препаратів на вітчизняному ринку.

**Методи дослідження.** Використовували методи інформаційного пошуку, порівняння та системного аналізу. Об'єктами дослідження були: Державний реєстр лікарських засобів України. При дослідженні зареєстрованих лікарських засобів для лікування на постгрипозну пневмонію ми дотримувалися АТХ – класифікацій, за якою всі аналізовані препарати належать до J01 – антибактеріальні засоби для системного застосування, J01C – бета-лактамі антибіотики, пеніциліни, J01CR02 – амоксицилін та інгібітор фермента, J01D – інші бета-лактамі антибіотики, J01DD04 – цефтріаксон, J01DD08 – цефіксим, J01F – макроліти, лінкозаміди та стрептограміни, J01FA – макроліти, J01FA09 – кларитроміцин, J01FA10 – азитроміцин, J01M – антибактеріальні засоби групи хінолінів, J01MA – фторхінолони, J01MA06 – норфлоксацин, J01MA12 – левофлоксацин.

**Результати й обговорення.** Загальні витрати на лікування хворих із пневмонією в світі становлять понад 10 млрд дол. Щороку зростає смертність від пневмонії: при позалікарняних пневмоніях вона нині становить 5–15 % випадків, при госпітальних (нозокоміальних) – до 50 %. В Україні на постгрипозну пневмонію хворіють щороку від 40 до 50 тис. осіб [5].

За даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України, станом на жовтень 2011 року в Україні зареєстровано 267 торгових назв антибактеріальних препаратів протимікробної дії з урахуванням форм випуску, з яких 71 торгових назв склали азитроміцини, 47 – цефтріаксони, 44 – левофлокса-



цини, 40 – амоксициліни, 39 – кларитроміцини, 11 – цефіксими, 8 – норфлоксацини [1].

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, найбільшу питому вагу в структурі зареєстрованих торгових назв препаратів без урахування форм випуску займають препарати груп цефтріаксону та норфлоксацину (табл. 1).

Проведено аналіз динаміки продажу антибактеріальних препаратів у світі та Україні за 2009 – 2011 рр. Аналіз даних стосовно об'ємів продажу

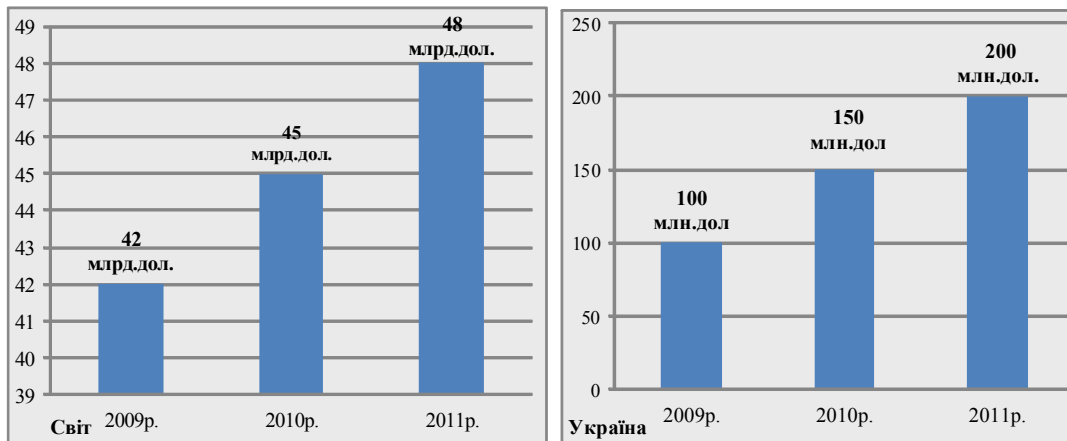
показав, що за останні три роки препарати антибактеріальної дії зросли на 12,5% (рис. 1).

Найбільша частка світового ринку антибіотиків (11,9 млрд дол. – 27 %) припадає на цефалоспорини, на другому місці за обсягом продажів (9,4 млрд дол. – 20 %) є ринок макролідів, третє місце займають хінолони та пеніциліни (7,1 млрд дол. – 18 %) [5, 6].

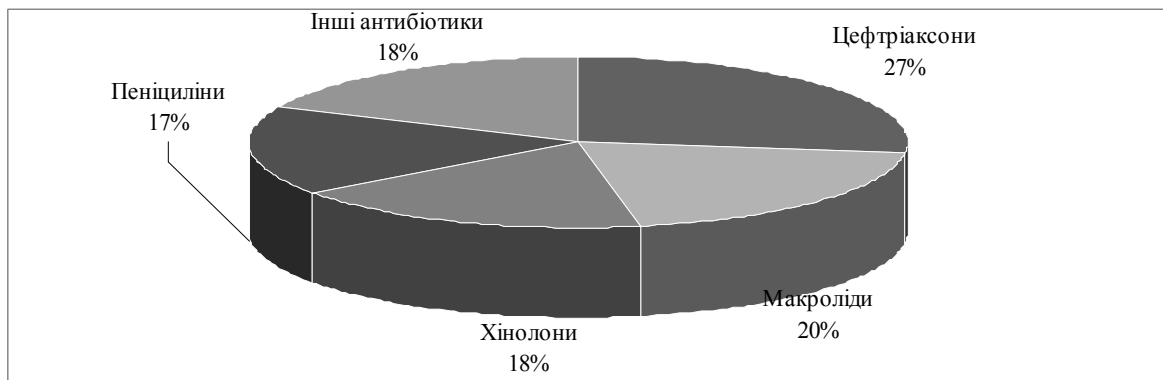
Структуру світового споживання цих препаратів представлено на рисунку 2.

**Таблиця 1.** Аналіз даних реєстрації (жовтень 2011 року) антибактеріальних препаратів згідно з INN

АТС код	INN препарату	Кількість зареєстрованих торгових назв без урахування форм випуску	
		Кількість зареєстрованих торгових назв без урахування форм випуску	Питома вага, % без урахування форм випуску
антибактеріальні засоби для системного застосування			
J01CR02	Амоксицилін	5	13,51
J01DD04	Цефтріаксон	9	24,33
J01DD08	Цефіксим	3	8,11
J01FA09	Кларитроміцин	4	10,81
J01FA10	Азитроміцин	5	13,51
J01MA06	Норфлоксацин	7	18,92
J01MA12	Левовфлоксацин	4	10,81
Всього		37	100



**Рис. 1.** Динаміка об'ємів продажу антибактеріальних препаратів у світі та Україні за 2009-2011 рр.



**Рис. 2.** Структура споживання антибактеріальних препаратів у світі за 2011р.

Розрахунок показників споживання антибактеріальних препаратів країн Європи та України

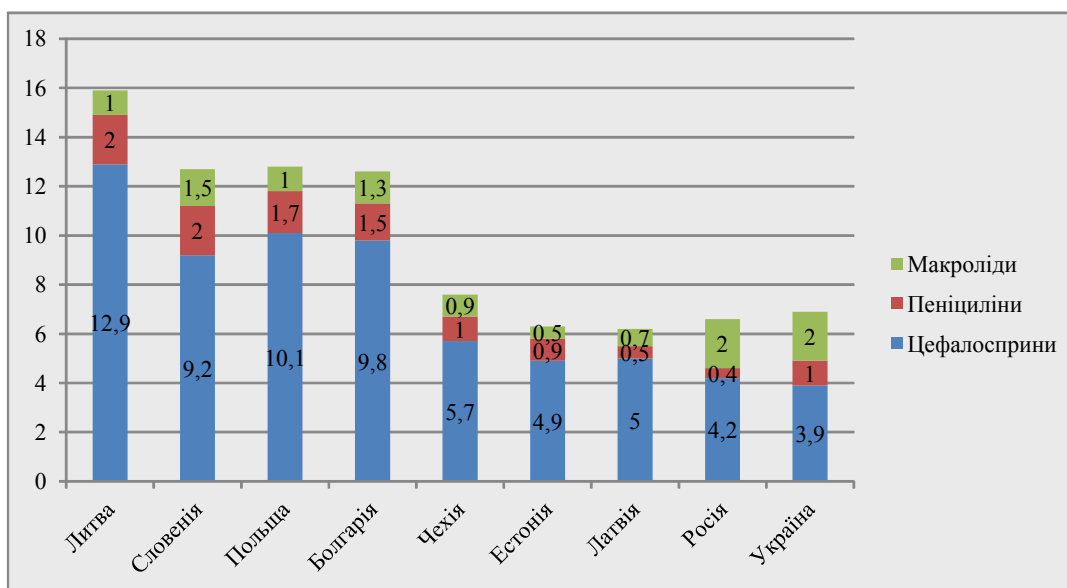
вказує, що країнами лідерами є Литва, Словенія, Польща та Болгарія (рис. 3).

На сьогодні Китай є найбільшим в світі експортером фармацевтичних субстанцій. Частка Китаю на світовому ринку субстанцій пеніциліну складає – 70 %, цефтріаксону – 45 %. Ціни на субстанції китайського виробництва зазвичай на 35–65 % нижчі, ніж у інших країн виробників.

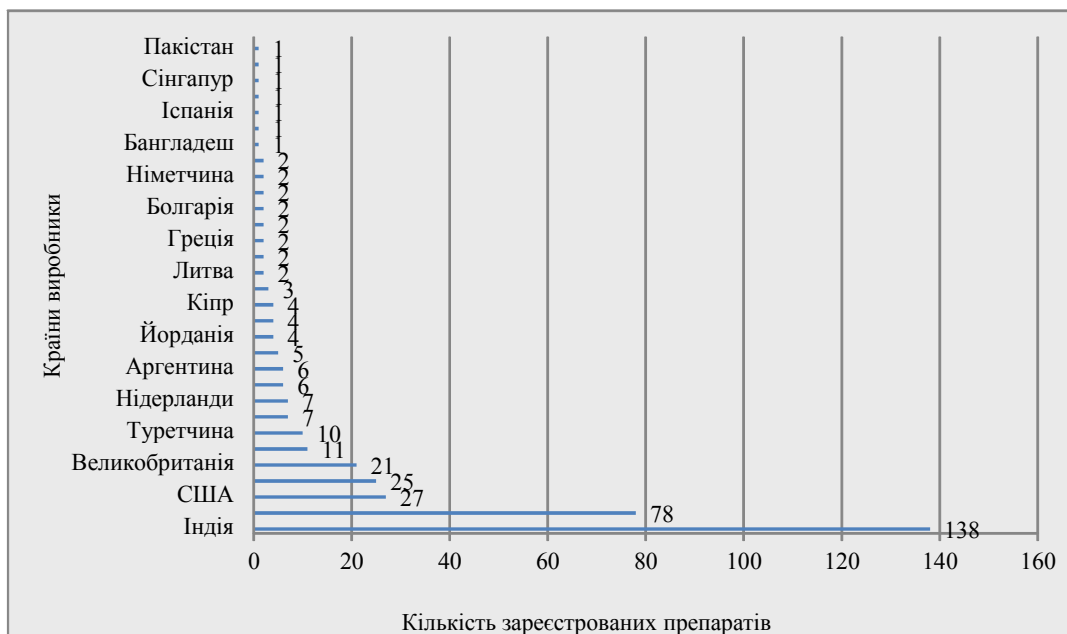
Лідерами у кількості зареєстрованих препаратів на вітчизняному ринку є Індія 36,41%, на другому місці Україна 20,58 % потім США та Словенія 7,12 та 6,59 % відповідно. В Україні достатня кількість фірм-виробників антибактеріальних препаратів: ТОВ «Здоров'я», «Лубнифарм», «Фармекс Груп», «Авант», «Дарниця», «Лекхім-

Харків», «ФАРМА ЛАЙФ», «Борщагівський ХФЗ». Фірми лідери вітчизняного виробництва препаратів антибактеріальної дії є «Борщагівський ХФЗ» та «Дарниця».

У ході дослідження проаналізовано коефіцієнти ліквідності за всім торговим назвам груп антибіотиків. Для узагальнення розраховано середні коефіцієнти ліквідності. Відхилення за торговими назвами достовірні (табл. 2). У 2009 році коефіцієнт ліквідності перевищує 0,5 % на такі групи антибіотиків, як азитроміцини, норфлуксацини та цефіксими, що свідчить про коливання цін від 50 % та вище.



А



Б

**Рис. 3.** Структура споживання антибактеріальних препаратів в Європі та Україна за 2011р. (А) та торгових назв антибіотиків, зареєстрованих в Україні за країнами виробниками (за грудень 2011р.) (Б).

**Таблиця 2.** Аналіз коефіцієнтів ліквідності цін на антибіотики для лікування пневмонії за 2009 – 2011 рр.

Код препарату та INN за класифікаційною системою АТС	Середній коефіцієнт ліквідності		
	2009 рік	2010 рік	2011 рік
	C liq	C liq	C liq
J01FA10 Азитроміцини	0,60	0,32	0,26
J01CR02 Амоксицилін	0,50	0,31	0,30
J01FA09 Кларитроміцин	0,42	0,23	0,22
J01MA12 Левофлоксацини	0,40	0,35	0,30
J01MA06 Норфлоксацини	0,61	0,50	0,42
J01DD08 Цефіксими	0,60	0,40	0,31
J01DD04 Цефтріаксони	0,43	0,20	0,22

Суттєве збільшення цін на антибактеріальні препарати у 2009 році зумовлено значним підвищенням епідемічного порогу в Україні. В цей період на вітчизняному фармацевтичному ринку виникли проблеми в забезпеченні населення антибактеріальними препаратами внаслідок значного перевищення попиту над пропозицією. Це свідчить про неготовність вітчизняної системи охорони здоров'я до пандемії грипу.

Зростання цін пояснює домінування на вітчизняному фармацевтичному ринку імпортованих антибактеріальних препаратів, вартість яких залежить від коливання курсу валют. Ціни ж реалізації антибактеріальних препаратів вітчизняного виробництва також зростають, що часто пов'язано зі специфікою вітчизняного виробництва ЛЗ, яке повністю залежить від закупівлі імпортованих субстанцій. Коефіцієнт ліквідності перевищує показник 0,5 за 8-ма торговими назвами препаратів, але в загальних показниках 0,5 не перевищують 98,2 % кількості препаратів, що характеризує стан конкуренції на ринку антибактеріальних препаратів як стабільний.

Узагальнюючи отримані дані розрахунків, зазначимо, що стан вітчизняного фармацевтичного ринку на сучасному етапі є прийнятним до споживачів.

**Висновки.** 1. Аналіз даних Державної реєстрації ЛЗ антибактеріальних препаратів за 2011 р. показав, що найбільшу питому вагу мають препарати цефтріаксону (24,3 %) та норфлоксацину (18,9 %).

#### Література

1. Державний реєстр лікарських засобів України// [www.drhz.kiev.ua](http://www.drhz.kiev.ua)
2. Балькіна Ю. Е. Педиатрическая фармакология / Ю. Е. Балькіна, А. С. Колбин. – 2010. – № 5. – С. 12–16.
3. Островський М. М. Медична газета «Здоров'я» / М. М. Островський, О. І. Варухів. – 2010. – № 1. – С. 40–42.
4. Савеліхіна І. О. Розлади локального захисного бар'єра слизових оболонок дихальних шляхів при негос-

2. Дослідження фармацевтичного ринку показали, що серед зареєстрованих в Україні антибактеріальних препаратів упродовж досліджуваного періоду відмічається домінування лікарських засобів іноземного виробництва 79,5 %.

3. Аналіз динаміки продажу антибіотиків за 2009-2011 рр. в Україні встановив, що об'єми продажу зросли за останні 3 роки на 12,5 %, це свідчить про подальше зростання темпів продажу цих препаратів.

4. Аналіз структури споживання антибактеріальних препаратів на світовому ринку свідчить, що найбільша частка продажу припадає на цефалоспорины (27 %) та макроліти (20 %).

5. Значна варіація розрахованих коефіцієнтів ліквідності цін на антибактеріальні препарати свідчить про високий темп зростання цін у період з 2009 по 2011 рр., завдяки підвищенню попиту в період пандемії. Значення середнього C liq за 2011 р. не перевищували 0,5 % у 98,2 % ЛЗ, що характеризує певною мірою стан конкуренції на ринку антибактеріальних препаратів як стабільний.

6. Виявлено суттєву варіацію між групами міжнародних непатентованих назв антибактеріальних препаратів: найбільша варіація показників коефіцієнтів ліквідності з 2009 по 2011 роки характерна для препаратів груп цефіксиму (від 0,60 % до 0,31 %), азитроміцину (від 0,60 % до 0,25 %) та норфлоксацину (від 0,61 % до 0,41 %).

- пільних пневмоніях, спричинених вірусною та вірусно-бактеріальною інфекціями в час пандемії грипу А(Н1N1) в Івано-Франківській області у 2009-2010 рр. / І. О. Савеліхіна, М. М. Островський // Буковинський медичний вісник – 2011. – № 2. – С. 58.
5. Тодосійчук Т. С. Сучасний стан перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків / Т. С. Тодосійчук, Т. І. Іздебська, А. Н. Громико [та ін.] // «Біологічна Студія». – 2011. – № 1. – С. 159–172.

6. Bashar H. Drug Discovery / H. Bashar // Antibiotic market. – 2010. – № 9. – P. 675–676. century: current trends and future perspectives / S. Donadio, P. Monciardini // The Journal of Antibiotics. – 2010. – № 63 – P. 423–430.
7. Donadio S. Antibiotic discovery in the twenty-1rst

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ**

**А. С. Немченко, Л. С. Симонян**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** приведены результаты маркетингового анализа отечественного арсенала антибиотиков для лечения постгриппозной пневмонии за 2009 – 2011 гг. Проведен анализ данных регистрации антибактериальных препаратов, а так же установлена динамика коэффициентов ликвидности на отечественном оптовом рынке. Выявлены лидеры продаж антибактериальных препаратов. Представлена динамика роста объемов продаж антибактериальных препаратов и структура потребления антибиотиков за 2011 год в мире и в Украине.

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, антибиотики, препараты лидеры, фирмы-производители, коэффициенты ликвидности, фармакотерапия постгриппозной пневмонии.

## **INVESTIGATION OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTIBACTERIAL MEDICINES FOR POST-FLU PNEUMONIA TREATMENT**

**A. S. Nemchenko, L. S. Simonian**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the results for 2009 – 2011 marketing analysis of domestic arsenal of antibiotics in the field of post-flu pneumonia treatment were introduced. The analysis of registration data of anti-bacterial medicines is conducted. The sales leaders among the antiviral medications of the epidemic season are determined. The growth of the liquidity indices' dynamics as for the sales volume of anti-bacterial medicines together with the structure of the antibiotics consuming in the year of 2011 is observed (Ukraine and World scopes).

**Key words:** antiviral medicines, antibiotics, medicines leaders, firms – producers, the growth of the liquidity, pharmacotherapy of post-flu pneumonia.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською  
УДК 339.13 : 616.54

## АНАЛІЗ РИНКУ АНТИАНЕМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

©Н. В. Гончарук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** у статті наведено результати маркетингових досліджень ринку антианемічних лікарських засобів, які зареєстровані в Україні. Проведено аналіз препаратів за такими характеристиками: країна-виробник, форма випуску, фірма-виробник, діюча речовина. Доведено доцільність створення вітчизняних антианемічних препаратів на основі безпечних та дієвих субстанцій.

**Ключові слова:** антианемічні засоби, аналіз ринку.

**Вступ.** Фармацевтичний ринок України формується за рахунок лікарських засобів, виготовлених вітчизняними виробниками, та препаратів, які закуповуються за кордоном. Відсутність матеріально-технічної бази не дозволяє забезпечити населення України необхідними лікарськими засобами власного виробництва [1].

Згідно з даними, рівень самозабезпечення населення країни медикаментами складає 30 % [2]. Ще до недавня потребу в антианемічних препаратах для лікування анемії забезпечували за рахунок лікарських засобів, які містили сполуки двовалентного заліза (сульфат, фумарат, глюконат та ін.) [3].

Анемія – паталогічний стан, що характеризується зменшенням кількості еритроцитів та гемоглобіну в одиниці об'єму крові. Ці речовини виконують важливу функцію транспортування кисню в тканини. Таким чином, зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну зумовлює недостатнє забезпечення тканин киснем [4].

За даними Центру медичної статистики МОЗ, кількість людей, що мають захворювання крові, рік у рік зростає, щороку в Україні діагностують близько 200 тис. хворих [5]. Поширення анемії серед населення залежить від регіону, статі, віку, еколого-виробничих і кліматично-географічних умов. За даними ВООЗ, частота залізодефіцитної анемії у жінок складає 58,2 %, а у чоловіків – 23,5 %.

Встановлено, що поширення хвороби серед жінок, у яких трудова діяльність не пов'язана із впливом шкідливих факторів, складає 5,9 %, а які мають контакт із гематотропними факторами – 36,4 % [6].

Причинами розвитку анемії можуть бути екзогенні та ендогенні фактори. До екзогенних належить: недостатнє харчування або тривалий час дотримання дієти з обмеженим вмістом заліза. До ендогенних – підвищення втрата заліза при патологічних крововтратах.

Існує ряд фізіологічних станів, при яких потреба в залізі різко зростає. До них відносять вагітність та лактацію, а також періоди посиленого росту у дітей [6].

Мета роботи – провести аналітичний огляд ринку сучасних антианемічних препаратів.

**Методи дослідження.** Дослідження проводили за допомогою загальноприйнятих статистичних і маркетингових досліджень електронних і паперових джерел інформації. Об'єкт роботи – інформація про антианемічні препарати, зареєстровані в Україні.

**Результати й обговорення.** Досліджено номенклатуру антианемічних лікарських засобів з метою розробки нових безпечних медикаментів.

У таблиці 1 представлено асортимент антианемічних лікарських засобів, за класифікаційною системою АТС [7].

Таблиця 1. Антианемічні препарати, представлені на ринку України

№ за/п	Назва	Виробник	Країна	Лікарська форма	Ф/терапевтична група	
1	2	3	4	5	6	
1	Хеферол	Alkaloid	Швейцарія	таблетки	Заліза фумарат	Препарати двовалентного заліза для перорального використання (ВОЗАА)
2	Мегаферин	ABC Farmaceutici	Італія	таблетки	Заліза глюконат	
3	Гемофер	Medana Pharma Terpol Group	Польща	таблетки	Заліза хлорид	
4	Фероградумет	Abbott Lab	США	таблетки	Заліза сульфат	

1	2	3	4	5	6	
5	Глобіген	Genom Biotech	Індія	таблетки	Оксид заліза сахарат	Препарати тривалентного заліза для перорального використання (ВОЗАВ)
6	Залізне вино	Лубнифарм	Україна	розчин		
7	Феростат	Лубнифарм	Україна	таблетки	Гідроксид заліза з полімальтозою	
8	Фенюльс бебі	Ranbaxy	Індія	таблетки		
9	Феррум Лек	Sandoz	Швейцарія	таблетки		
10	Ферумбо	БорщагівськийХФЗ	Україна	таблетки		
11	Венофер	Vifor	Швейцарія	розчин	Оксид заліза сахарат	Препарати тривалентного заліза для парантерального використання (ВОЗАС)
12	Феррум Лек	Sandoz	Швейцарія	розчин	Гідроксид заліза з полімальтозою	
13	Ферролек-здоров'я	Здоров'я	Україна	розчин	Оксид заліза декстрановий комплекс	
14	Біофер	Micro Labs	Індія	розчин	Комплекс заліза з полімальтозою	
15	Мальтофер Фол	Vifor	Швейцарія	розчин		
16	Орофер	Actavis	Швейцарія	розчин		
17	Гемоферон	Сперко	Україна	таблетки	Комплекс заліза з вітаміном В <sub>12</sub> та фолієвою кислотою	Препарати заліза в комбінації з різними речовинами (ВОЗАЕ)
18	Гемсінером-ТД	USV Limited	Індія	таблетки		
19	Ганферон	Ranbaxy	Індія	таблетки	Комплекс заліза з полівітамінами	
20	Глобірон-Н	Aglowmed	Індія	таблетки		
21	Феррамін-Віта	Галичфарм	Україна	таблетки		
22	Фенюльс	Ranbaxy	Індія	таблетки		
23	Біовіталь Класік	Bayer	Німеччина	таблетки	Комплекс заліза з полівітамінами та мінералами	
24	Фенотек	Rusan Pharma	Болгарія	таблетки		
25	Глобіген	Genom Biotech	Індія	таблетки	Комплекс заліза з полівітамінами та мінералами	
26	Феррон форте	Genom Biotech	Індія	таблетки		
27	Хемсі	Alembic Europe	Індія	таблетки	Різні комбінації заліза	
28	Актіферин	Ratiopharm	Німеччина	сироп		
29	Гінотардіферон	Pirre Fabre Medikament	Франція	таблетки		
30	Ранферон-12	Ranbaxy	Індія	таблетки		
31	Залізо плюс С	Pharmavit	Чехія	таблетки		
32	Глогем ТР	Medicorp Technologies	Індія	таблетки		
33	Сорбіфер	Egis	Угорщина	таблетки		
34	Тардіферон	Euromedex	Франція	таблетки		
35	Тотема	Lab.Innotech International	Франція	розчин		
36	Феррамін-Віта	Галичфарм	Україна	розчин		
37	Ферроплекс	Teva	Ізраїль	таблетки		
38	Ферроплекс	Борщагівський ХФЗ	Україна	таблетки		
39	Ціанкобаламін	Галичфарм	Україна	розчин	Вітамін В <sub>12</sub>	Препарати вітаміну В <sub>12</sub> та фолієва кислота
40	Ціанкобаламін Дарниця	Дарниця	Україна	розчин		
41	Ціанкобаламін	Біостимулятор	Україна	розчин	Мекобаламін	
42	Нейромін	Ordain	Індія	таблетки		
43	Тифоль	KRKA	Словенія	таблетки	Фолієва кислота	
44	Кислота фолієва	Борщагівський ХФЗ	Україна	таблетки		
45	Содіофолін	Medac	Німеччина	таблетки		
46	Фолацин	Jadran	Хорватія	таблетки		

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	
47	Вепокс 2000	Wockhardt	Індія	таблетки	Еретропоїтин	Інші антианемічні препарати (ВОЗХА)
48	Вепокс 4000	Wockhardt	Індія	таблетки		
49	Гемакс	Sidus-Bio- Sidus	Аргентина	таблетки		
50	Рекормон	Roche Diagnosties	Швейцарія	таблетки		

Серед наведених 50 препаратів 13 – лікарські засоби вітчизняного виробництва (26 %), решта 37 – імпорتنі (74 %) (рис.1).

Встановлено, що виробництво вітчизняних препаратів здійснюють 7 підприємств, з яких провідними виробниками на сьогодні є ЗАТ НВЦ

«Борщагівський ХФЗ» та ВАТ «Галичфарм», що випускають по 3 препарати, а ВАТ «Лубнифарм» – по 2 препарати.

Закордонні антианемічні препарати на фармацевтичному ринку України представляють 14 країн, з яких найбільшу частку займають лікарські

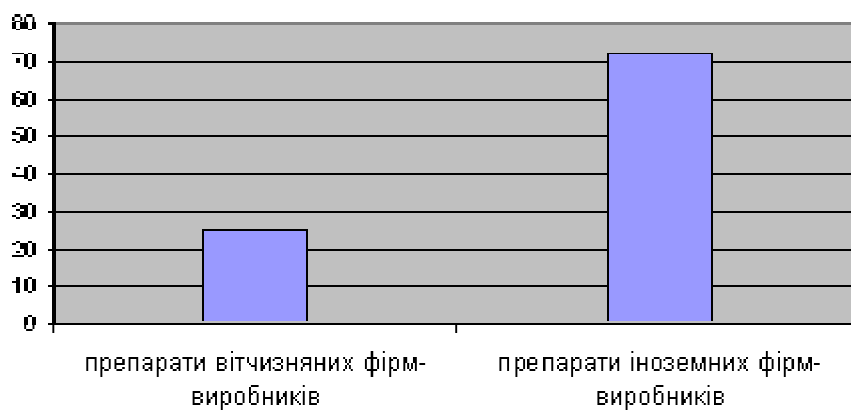


Рис. 1. Порівняльна гістограма антианемічних препаратів вітчизняного виробництва.

засоби з Індії, на другому місці – Швейцарія. Частина поставок вказаних препаратів із цих

країн складає, відповідно, 26 та 12 % від загальної кількості найменувань (рис. 2).

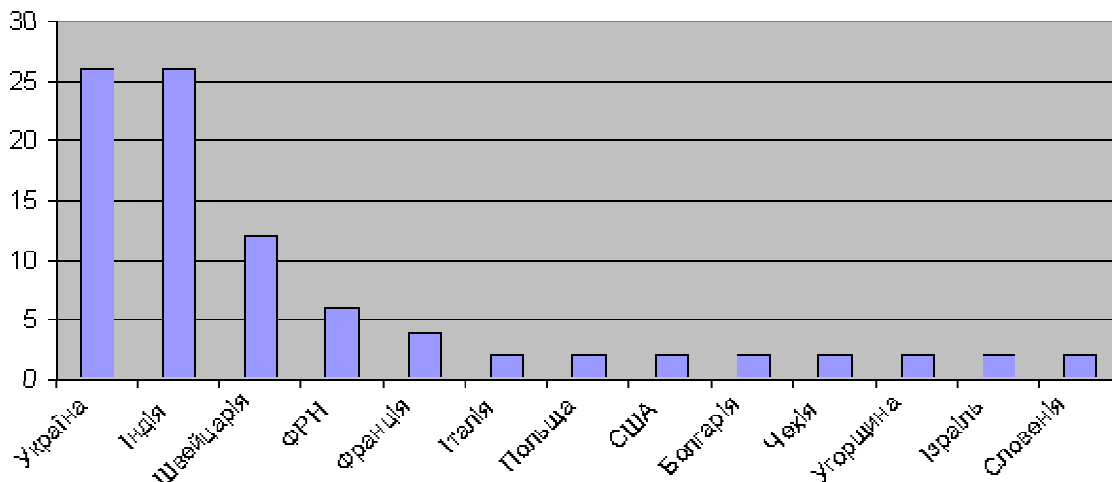


Рис. 2. Порівняльна гістограма структуризації ринку антианемічних препаратів залежно від країни-виробника.

Асортиментний аналіз препаратів показав, що провідні місця серед закордонних фірм-виробників посідають „Ranbaxy” (Індія) (3 препарати), „Sandoz” та „Vifor” (Швейцарія) постачають на український ринок по 2 найменування.

**Висновки.** 1. Вітчизняний ринок антианемічних препаратів сформований переважно закордонними виробниками. Серед країн-імпортерів лідером є Індія.

2. Досліджено, що найпоширенішими ЛФ у

загальній структурі асортименту даної групи є таблетки, які становлять 87 %.

3. Результати проведених маркетингових досліджень фармацевтичного ринку показали, що

необхідно створювати вітчизняні антианемічні лікарські засоби на основі безпечних та дієвих субстанцій, які мали б широкий діапазон терапевтичної дії і були б доступними для населення.

#### **Література**

1. Загорій В. А. Проблеми, резерви та шляхи вирішення основних питань насичення ринку України лікарськими засобами / В. Загорій, М. Пономаренко // Фармацевтичний журнал. – 2000. – № 1. – С. 10–13.  
2. Приемська В. О. Деякі аспекти фармацевтичного ринку України / В. О. Приемська // Фармацевтичний журнал. – 1997. – № 6. – С. 4–6.  
3. Кутасевич Я. Ф. Новые возможности в лечении анемий / Я. Ф. Кутасевич // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 158–162.  
4. Чекман І. С. Фармакологія / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов – К.: Вища школа, 2001. – С. 598.

5. Мнушко З. М. Фармакоєкономічний аналіз оптимальної терапії залізодефіцитної анемії / З. М. Мнушко, Н. В. Шолойко // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 46–49.  
6. Демченко В. О. Сучасні уявлення про патогенез і лікування анемії / В. О. Демченко // Вісник Вінницького національного медичного інституту. – 2009. – № 8. – С. 430–433.  
7. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – С. 78.

## **ОБЗОР РЫНКА АНТИАНЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Н. В. Гончарук**

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

**Резюме:** в статті приведені результати маркетингових досліджень ринку антианемічних препаратів, зареєстрованих в Україні. Проведен аналіз препаратів по таким характеристикам: країна-виробник, фірма-виробник, лікарська форма. Доказана цілесобразність створення вітчизняних антианемічних препаратів.

**Ключевые слова:** антианемические средства, анализ рынка.

## **MARKET ANALYSIS OF ANTIANAEMIC MEDICINAL PREPARATIONS**

**N. V. Honcharuk**

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

**Summary:** in the article the results of market of the antianaemic preparations registered in Ukraine researches are presented. There was conducted the analysis of preparations according to such descriptions: country-producer, issue form, medicinal form. Expediency of creation of home antianaemic preparations is well-proven.

**Key words:** antianaemic preparations, market analysis.



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

УДК 614.273:615.33]:614.8(-33)

## **ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ДЛЯ РЕГІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ НА ВИПАДОК НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ**

© **С. П. Олійник, Т. Г. Калинюк, Є. Є. Євстратьєв**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** запропоновано методику визначення потреби в антибактеріальних лікарських засобах регіонального резерву, необхідного для ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій природного і техногенного походження. Визначено асортимент антибактеріальних лікарських засобів і середні значення їх потреби на одного хворого за одну добу екстреної профілактики інфекційних захворювань і лікування інфекційних хворих в умовах ліквідації наслідків НС з урахуванням санітарно-епідемічних особливостей Львівської області.

**Ключові слова:** інфекційні захворювання, антибактеріальні лікарські засоби, надзвичайна ситуація, регіональний резерв.

**Вступ.** Напружена санітарно-епідемічна ситуація, що склалася в Україні останніми роками, виявляє тенденцію до погіршення. Існування на території країни природних вогнищ інфекційних захворювань, спільних для тварин і людей (лептоспіроз, туляремія, сибірська виразка), високий рівень захворюваності на гострі кишкові інфекції, відсутність вітчизняних діагностичних та профілактичних імунобіологічних препаратів, незадовільний рівень благоустрою населених місць, забруднення довкілля підвищують ризик виникнення епідемій в умовах надзвичайних ситуацій (НС) [5]. У Львівській області функціонує 1139 ліжок інфекційного профілю у 23 інфекційних стаціонарах: 2 інфекційних лікарнях, 6 інфекційних відділеннях міських лікарень і 15 інфекційних відділеннях центральних районних лікарень, які потребують належного забезпечення АЛЗ в умовах ліквідації наслідків НС [6].

Регіональні резерви лікарських засобів для запобігання та ліквідації медико-санітарних наслідків НС техногенного і природного походження, передбачені Наказом МОЗ України від 10.08.2001 року № 331, були створені до 1 січня 2004 року і з того часу їх асортимент і кількість не переглядалися [9]. Кількість АЛЗ регіонального і місцевих резервів була встановлена однаковою для усіх областей України і не враховувала санітарно-епідемічних особливостей кожної, у тому числі і Львівської області. Тому для екстреної профілактики поширення інфекційних хвороб (ІХ), лікування інфекційних хворих в осередках НС та продовження лікування інфекційних хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні у лікувальних закладах регіону, необхідно визначити потребу в АЛЗ для регіонального резерву, що і стало підставою для даного дослідження.

Наукові роботи останніх років присвячені дослідженням у напрямі оптимізації методики розрахунку потреби в окремих препаратах АЛЗ [8], обґрунтуванню формулярних переліків для медикаментозного забезпечення постраждалих при виникненні НС [1]. Окремі роботи стосуються особливості державного управління лікарським забезпеченням в умовах НС [3], обґрунтування методу визначення потреби в АЛЗ для лікування інфекційних захворювань в умовах НС [2], фармакоекономічних проблем створення резерву АЛЗ для ліквідації осередків особливо небезпечних ІХ [4].

Незначна кількість наукових досліджень щодо визначення потреби в АЛЗ регіонального резерву, призначеного для екстреної профілактики і лікування інфекційних захворювань в умовах НС, зумовили актуальність даного дослідження.

**Мета роботи** – обґрунтування методу визначення потреби в АЛЗ регіонального резерву для поліпшення фармацевтичного обслуговування інфекційних хворих у період ліквідації наслідків НС природного і техногенного походження.

**Методи дослідження.** У процесі дослідження використовували: методи контент-аналізу, узагальнення, імітаційного моделювання. Об'єкти досліджень: Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення; перелік життєво важливих антибактеріальних препаратів, рекомендованих ВООЗ (10 редакція); Державний формуляр лікарських засобів (третьої випуск), база клінічних протоколів для лікування інфекційних захворювань, затверджених МОЗ України; нормативні документи МОЗ України, які стосуються створення резервів лікарських засобів для попередження і ліквідації наслідків НС природного і техногенного походження.

**Результати й обговорення.** Визначення потреби в АЛЗ для регіонального резерву проводять у певній послідовності, яка передбачає визначення асортименту, необхідної лікарської форми та її добової дози кожного АЛЗ, необхідного для екстреної профілактики поширення ІХ, лікування інфекційних хворих в осередках НС, які можуть виникнути у регіоні, та продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться у стаціонарах. При цьому необхідно враховувати асортимент і кількість АЛЗ місцевих резервів лікувальних закладів, які будуть здійснювати стаціонарне лікування інфекційних хворих, що знаходяться у них на момент виникнення НС і надходять з осередків НС. Визначення потреби у конкретних АЛЗ для регіонального резерву проводять за формулою:

$$R_k = (R_{1k} + \sum_{j=1}^n R_{2jk} + \sum_{j=1}^n R_{3jk}) - \sum_{j=1}^n R_{4jk}, \quad (1)$$

де  $R_k$  – потреба регіону в АЛЗ к номенклатури для регіонального резерву на одну добу;

$R_{1k}$  – потреба в АЛЗ к номенклатури для екстреної профілактики поширення ІХ на одну добу;

$\sum_{j=1}^n R_{2jk}$  – потреба в АЛЗ к номенклатури на одну добу лікування інфекційних хворих, які надходять до  $j$  лікувального закладу з осередків НС;

$\sum_{j=1}^n R_{3jk}$  добу лікування стаціонарних інфекційних хворих  $j$  лікувального закладу, що знаходяться у них на момент виникнення НС;

$\sum_{j=1}^n R_{4jk}$  – фактична наявність АЛЗ к номенклатури у місцевому резерві  $j$  лікувального закладу.

Екстрена профілактика – це комплекс медичних заходів, спрямованих на швидке попередження інфекційних захворювань серед населення при підозрі на зараження і при природному перебізі епідемічного процесу. Вона поділяється на загальну і спеціальну. Загальна екстрена профілактика проводиться до встановлення виду збудника, що викликав інфекційну патологію. Спеціальна екстрена профілактика здійснюється після визначення виду збудника, його антибіотикочутливості і підтвердження клінічного діагнозу. Екстреній профілактиці в осередку НС підлягають окремі особи або групи населення, яких за даними епідеміологічно-

го обстеження вважають такими, що заразилися. Проводять:

- серед осіб, які були в контакт з джерелом збудника інфекції, тобто з хворим або носієм;
- у дитячих установах, стаціонарах, на харчових об'єктах, будинках для інвалідів, в установах спеціального режиму при виникненні випадків захворювань (носійства);
- серед усього населення населеного пункту або його частини при виникненні групових захворювань.

Потребу в АЛЗ к номенклатури для екстреної профілактики розповсюдження ІХ визначають за формулою:

$$R_{1k} = C_{1k} \cdot \bar{X}_{1k}, \quad (2)$$

де  $C_{1k}$  – середня кількість осіб, які потребують екстреної профілактики для попередження розповсюдження ІХ;

$\bar{X}_{1k}$  – середні значення потреби кожного з АЛЗ к номенклатури на одну добу екстреної профілактики на одну особу.

Середні значення потреби кожного з АЛЗ к номенклатури на одну добу екстреної профілактики на одну особу для кожного інфекційного захворювання, яке може виникнути у даному регіоні

( $\bar{X}_{1k}$ ), визначають шляхом вивчення клінічних протоколів лікування інфекційних захворювань. Асортимент АЛЗ і середні значення їх потреби на одну особу за одну добу екстреної профілактики інфекційних захворювань, які можуть виникнути у Львівській області показані у таблиці 1.

Потребу в АЛЗ к номенклатури для лікування інфекційних хворих, які поступають до  $j$  лікувального закладу з осередків НС, визначають за формулою:

$$\sum_{j=1}^n R_{2jk} = C_{2k} \cdot \bar{X}_{2k}, \quad (3)$$

де  $C_{2k}$  – загальна кількість інфекційних хворих, яка може виникнути у даному регіоні;

$\bar{X}_{2k}$  – середні значення потреби кожного з АЛЗ к номенклатури на одну добу лікування одного інфекційного хворого, які надходять з осередків НС.

Середні значення потреби АЛЗ к номенклатури на одну добу лікування одного інфекційного хворого, який надходить з осередку НС, для кожного інфекційного захворювання, яке може виникнути у даному регіоні ( $\bar{X}_{2k}$ ), визначають шляхом вивчення клінічних протоколів і нормативних документів МОЗ України. Асортимент АЛЗ і середні значення їх потреби на ліку-

вання одного інфекційного хворого, що надходить з осередку НС, за одну добу, показані на прикладі Львівської області (табл. 1).

Потребу в АЛЗ к номенклатури для лікування стаціонарних інфекційних хворих і лікувального закладу, що знаходяться у них на момент виникнення НС, визначають за формулою:

$$\sum_{j=1}^n R_{зк} = C_{зк} \cdot \bar{X}_{зк}, \quad (4)$$

де  $C_{зк}$  – середня кількість стаціонарних інфекційних хворих і лікувального закладу, що знаходяться у них на момент виникнення НС;

$\bar{X}_{зк}$  – середні значення потреби кожного з АЛЗ к номенклатури на одну добу лікування одного стаціонарного інфекційного хворого.

Середні значення потреби АЛЗ к номенклатури на одну добу лікування одного стаціонарного інфекційного хворого ( $\bar{X}_{зк}$ ) визначають шляхом вивчення клінічних протоколів і нормативних документів МОЗ України. Асортимент АЛЗ і середні значення їх потреби на лікування одного стаціонарного інфекційного хворого за одну добу показані на прикладі Львівської області (табл. 1).

**Таблиця 1.** Асортимент АЛЗ і середні значення їх потреби на одного хворого за одну добу ліквідації наслідків НС (на прикладі Львівської області)

№ за/п	АТХ група і найменування АЛЗ	Одиниця виміру	Потреба в АЛЗ на 1 добу для:		
			екстреної профілактики	лікування хворих, які надходять з осередків НС	лікування стаціонарних хворих
1	2	3	4	5	6
J01DD Цефалоспорины 3-го покоління					
1	Цефтріаксон, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 1000 мг	г	-	2,0	2,0
2	Цефотаксим, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 500 мг	г	-	-	6,0
J01CR Пеніциліни з інгібіторами бета-лактамаз					
3	Амоксицилін + клавуланова кислота, порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 500 мг/125 мг	фл.	-	-	5
J01MA Фторхінолони					
4	Ципрофлоксацин, розчин для інфузій 0,2% по 100 мл	фл.	-	4	4
	Ципрофлоксацин, таблетки по 250 мг	г	1,0	1,0	1,0
J01XD Похідні імідазолу					
5	Метронідазол, розчин для інфузій 0,5% по 100 мл	фл.	-	-	8
	Метронідазол, таблетки по 250 мг	г	-	-	1,5
J01CE Пеніциліни, чутливі до бета-лактамаз					
6	Бензилпеніцилін, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 1000 мг	г	-	3,0	3,0
J01AA Тетрацикліни					
7	Доксициклін, таблетки по 100 мг	г	0,2	0,2	0,2
J02AA Протигрибкові препарати системної дії					
8	Амфотерицин В, порошок для приготування р-ну для інфузій по 50 мг	фл.	-	-	1
J01XA Антибіотики глікопептидної структури					
9	Ванкоміцин, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 500 мг	г	-	-	2,0
J01FA Макроліди					
10	Еритроміцин, таблетки по 100 мг	г	-	-	2,0
J01GB Інші аміноглікозиди					
11	Амікацин порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 250 мг	г	-	1,0	1,0

1	2	3	4	5	6
12	Гентаміцин, розчин для ін'єкцій 4 % по 2 мл в ампулах	амп.	-	5	5
J01DB Цефалоспорины 1-го покоління					
13	Цефазолін, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 500 мг	г	-	-	2,0
J01CA Пеніциліни широкого спектра дії					
14	Ампіцилін, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 500 мг		-	2,0	2,0
	Ампіцилін, таблетки по 250 мг	г	1,5	1,5	-
15	Амоксицилін, таблетки по 500 мг	г	1,5	1,5	1,5
J01BA Амфеніколи					
16	Хлорамфенікол, таблетки по 500 мг	г	-	2,0	2,0
J01FF Лінкозаміди					
17	Кліндаміцин, капсули по 150 мг	г	-	1,2	1,2
J04AB Протитуберкульозні препарати					
18	Рифампіцин, капсули по 150 мг	г	0,6	0,6	0,6
J01DE Цефалоспорины 4-го покоління					
19	Цефепім, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 2000 мг	г	-	-	2,0
J01DC Цефалоспорины 2-го покоління					
20	Цефуроксим, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 1500 мг	г	-	-	3,0
J01DH Карбапенеми					
21	Меропенем, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 1000 мг	г	-	-	3,0
J01CF Пеніциліни, стійкі до бета-лактамаз					
22	Оксацилін, порошок для приготування р-ну для ін'єкцій по 500 мг	г	-	4,0	4,0

Середню кількість осіб, які потребують екстреної профілактики для попередження розповсюдження ІХ і загальну кількість інфекційних хворих, яка може виникнути у регіоні, визначають за методикою, яка вказана у методичних рекомендаціях "Планування заходів щодо попередження епідемічних ускладнень внаслідок надзвичайних ситуацій, викликаних повеннями", затверджених наказом МОЗ України № 454 від 13 серпня 2008 року [7].

Середню кількість стаціонарних інфекційних хворих, які перебувають у лікувальних закладах на момент виникнення НС і фактичну наявність АЛЗ у місцевому резерві кожного лікувального закладу, визначають за даними звітності відповідного органу управління охорони здоров'я.

Кількість діб, на які розрахований резерв, визначається відповідним органом управління охорони здоров'я. Асортимент і кількість АЛЗ регіонального і місцевих резервів повинні бути

достатніми для проведення комплексу медичних заходів, направлених на попередження розповсюдження інфекційних захворювань серед населення і лікування інфекційних хворих, терміном не менше 3 діб – до відновлення шляхів сполучення і постачання регіону лікарськими засобами.

**Висновки.** 1. Запропонована методика визначення потреби в антибактеріальних лікарських засобах регіонального резерву, необхідно для ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій природного і техногенного походження.

2. Визначені асортимент антибактеріальних лікарських засобів і середні значення їх потреби на одного хворого за одну добу екстреної профілактики інфекційних захворювань і лікування інфекційних хворих в умовах ліквідації наслідків НС природного і техногенного походження з урахуванням санітарно-епідемічних особливостей Львівської області.

## Література

1. Дмитрієвський Д. І. Обґрунтування формулярних переліків для медикаментозного забезпечення постраждалих при виникненні надзвичайних ситуацій / Д. І. Дмитрієвський, А. С. Немченко, Г. М. Юрченко // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С.855-856.
2. Калинюк Т. Г. Обґрунтування методу визначення потреби в антибіотиках для лікування інфекційних захворювань в умовах НС / Т. Г. Калинюк, С. П. Олійник // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С. 32–37.
3. Лермонтова Ю. О. Особливості державного управління лікарським забезпеченням в умовах надзвичайних ситуацій. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.nbuv.gov.ua/portal/Soc\\_Gum/Ardu/2010\\_2/doc.pdf](http://www.nbuv.gov.ua/portal/Soc_Gum/Ardu/2010_2/doc.pdf)
4. Мельникова О. А. Создание резерва лекарственных средств для ликвидации последствий особо опасных инфекций / О. А. Мельникова, О. В. Колясников, А. Ю. Петров // Фармация. – 2009. – № 1. – С. 34–37.
5. Національний План дій з гігієни довкілля на 2000 – 2005 роки / Постанова Кабінету Міністрів України № 1556 від 13 жовтня 2000 року. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.health.gov.ua/www.nsf/93201abf2094fef4c2256b880046527e/9cb7f8275da239e2c2256b8800468b2a>
6. Планова робоча колегія ГУОЗ ЛОДА від 22 червня 2010 року. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://lviv.medprof.org.ua/lviv/socialno-ekonomichnii-zakhist/novini-upravlinnja/>
7. Про затвердження методичних рекомендацій “Планування заходів щодо попередження епідемічних ускладнень внаслідок надзвичайних ситуацій, викликаних повеннями” / Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 454 від 13 серпня 2008 року. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/icsm/sesinfo/infect/>.
8. Про Комісію з біобезпеки та біологічного захисту при Раді національної безпеки і оборони України / Указ Президента України № 423/2009 від 10 червня 2009 року. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.president.gov.ua/documents/9430.html>
9. Про затвердження номенклатури резервів лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичного обладнання для запобігання та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру / Наказ МОЗ України № 331 від 10.08.2001 року. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?uid=1039.6115.0>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ ДЛЯ РЕГИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА НА СЛУЧАЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

С. П. Олійник, Т. Г. Калынюк, Е. Е. Евстратъев

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** предложена методика определения потребности в антибактериальных лекарственных средствах регионального резерва, необходимого для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций природного и техногенного происхождения. Определены ассортимент антибактериальных лекарственных средств и средние значения их потребности на одного больного за одни сутки экстренной профилактики инфекционных заболеваний и лечения инфекционных больных в условиях ликвидации последствий ЧС с учетом санитарно-эпидемических особенностей Львовской области.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, антибактериальные лекарственные средства, чрезвычайная ситуация, региональный резерв.

## DETERMINATION OF REQUIREMENT IN ANTI-BACTERIAL MEDICINES FOR REGIONAL RESERVE ON THE CASE OF EXTRAORDINARY SITUATIONS

S. P. Oliynyk, T. H. Kalynyuk, Ye. Ye. Yevstratyev

*Lviv National Medical University by Danylo Halatskyi*

**Summary:** there is suggested a method of determination of requirement of regional reserve in anti-bacterial medicines, necessary for liquidation of consequences of extraordinary situations of natural and technogenic origin. There is determined an assortment of anti-bacterial drugs and an average values of their necessity on one patient for one day of urgent prophylaxis of infectious diseases and treatment of infectious patients in the conditions of liquidation of consequences of ES, taking into account sanitary-epidemic features of the Lviv region.

**Key words:** infection diseases, antibacterial medical drugs, extraordinary (emergency) situation, regional reserve.

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

УДК 615.015.615.454.122

## ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОГО УСУНЕННЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ КРЕМІВ З ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ НА ПРОЦЕС ЗАГОЄННЯ РАН

© Я. О. Бутко, С. М. Дрогвоз, А. М. Ляпунова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Державний науково-дослідницький центр лікарських засобів, Харків

**Резюме:** проведено вивчення негативного впливу глюкокортикостероїдів на процес загоєння на моделі площинних ран, про що свідчить відсутність динаміки загоєння та епітелізації ран, приєднання інфекційного процесу і загибель тварин. Введення керамідів до складу крему сприяє зниженню негативного впливу глюкокортикостероїдів на рановий процес, про що свідчить відсутність загибелі тварин та епітелізації ран. Отже, перспективне подальше вивчення крему мометазону фуруат на емульсійній основі I роду з керамідами з метою підвищення ефективності та безпеки глюкокортикостероїдної терапії.

**Ключові слова:** побічна дія, глюкокортикостероїди, загоєння ран, кераміди.

**Вступ.** Незалежно від етіологічного фактора універсальним механізмом багатьох захворювань шкіри є запалення [5,11]. Оскільки в результаті пошкодження клітин і мікросудин шкіри відбувається вивільнення цитокінів, інтерлейкінів, медіаторів запалення та інших БАР, які визначають швидкість, інтенсивність і поширення запальної реакції, остання, як правило, динамічно розвивається і складається з фаз: альтерації, ексудації та проліферації [5, 6, 10]. Тому патогенез запальних захворювань шкіри розглядають з позиції ранового процесу (фази запалення, регенерації та епітелізації), закінченням якого є загоєння пошкодженої шкіри [9]. При пошкодженні дерми рани загоюються шляхом епітелізації: спостерігається міграція та проліферація клітин епітелію. Наявність факторів росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту, Т-клітинний фактор росту та епітеліальний фактор росту підтримує синтез колагену, стимулює міграцію та поділ епітеліальних клітин, прискорює затягування країв рани. Потрібно зазначити, що епітелізація є більш успішною при підтриманні балансу вологи в рані [1,10].

Враховуючи важливу роль запалення в патогенезі дерматитів в дерматологічній практиці для місцевого лікування використовують глюкокортикостероїди (ГКС), які мають протизапальну, антипроліферативну, протисвербіжну та імунодепресивну дію [2,11]. Завдяки високій ефективності вони є незамінними при лікуванні запальних захворювань шкіри. Але при їх тривалому застосуванні залишається ризик розвитку несприятливих побічних ефектів [2]. Зокрема, ця дія глюкокортикостероїдів (ГКС) на процес ранового загоєння, яке значною мірою

зумовлене їх здатністю пригнічувати розвиток проліферативної фази запалення ранового загоєння з порушенням міграції лейкоцитів у рані [1, 8]. У результаті порушується процес фіброплазії (за рахунок інгібування синтезу ДНК, колагену та ін.), уповільнюється епітелізація, порушується процес загоєння рани, а також знижується стійкість шкіри до інфекцій [1, 7].

Отже, враховуючи загальний патогенез дерматитів та ранового процесу, а також вказані недоліки ГКС, основними вимогами до створення крему з ГКС для застосування його в дерматологічній практиці стали:

- наявність вираженої протизапальної активності (за рахунок введення мометазону фуруат, який має виражену терапевтичну дію та мінімальні побічні ефекти);

- стимуляція регенерації, поновлення структури та нормалізація функцій шкіри, збільшення бар'єрних властивостей шкіри (за рахунок введення керамідів, які стимулюють проліферативні процеси в шкірі, поповнюють дефіцит керамідів, за рахунок чого підтримується баланс вологи, підвищується еластичність та пружність шкіри).

Мета роботи – вивчення впливу складових компонентів крему (мометазону фуруат, кераміди, емульсійна основа I роду) на загоєння ран та можливості усунення побічної дії глюкокортикостероїдів на процес загоєння.

**Методи дослідження.** Об'єкт досліджень – креми, технологія яких розроблена в Державному науково-дослідному центрі лікарських засобів (ДНЦЛЗ) під керівництвом проф. М. О. Ляпунова (табл. 1).

Вивчення репаративної ефективності складових нового крему проводили на моделі площин-

**Таблиця 1.** Склад зразків досліджуваних кремів

Серія кремів	Склад
Крем № 1	Емульсійна основа I роду «масло у воді»
Крем № 2	Мометазону фураат, кераміди, емульсійна основа I роду
Крем № 3	Мометазону фураат, емульсійна основа I роду
Крем № 4	Кераміди, емульсійна основа I роду

них ран. Як референтний препарат використаний крем «Пантенол» (ОАО «Фітофарм»), який стимулює загоєння ран.

Досліди проводили на 36 щурах вагою 170–220 г. Площинні рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри, у наркотизованих тіопенталом тварин, для цього вирізали шкіру, розміром 2 x 2 см<sup>2</sup> (400 мм<sup>2</sup>) [4]. Лікування починали через добу після відтворення ран і до повного загоєння. Тварин розділили на 6 груп по 6 щурів у кожній: 1 група – контрольна патологія (тварин не лікували), 2–5 групи – тварини, яких лікували кремом № 1–4; 6 група – тварини, яких лікували кремом «Пантенол». Площу ран вимірювали на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19,

21, 23, 25, 27, 29, 31 день досліду. В ці терміни вираховували коефіцієнт швидкості загоєння ран за формулою 1:

$$V = [S_{\max} - S(t)] / S(t), \quad (1)$$

де V – коефіцієнт швидкості загоєння ран; S<sub>max</sub> – максимальна площа ран (на 1 день), мм<sup>2</sup>; S(t) – площа рани в день вимірювання, мм<sup>2</sup>.

Вірогідність відмінностей між середніми величинами визначали за t критерієм Стьюдента. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95 % (p ≤ 0,05) [3].

**Результати й обговорення.** Результати дослідів репаративної дії зразків досліджуваних кремів на моделі площинних ран наведені в таблицях 2 і 3.

**Таблиця 2.** Показники ранозагоювальної дії зразків досліджуваних кремів на моделі площинних ран у щурів, n=6

Дні досліду	Контрольна патологія		Крем № 1 (основа)		Крем № 2 (мометазон+кераміди)		Крем № 3 (мометазон)		Крем № 4 (кераміди)		Крем «Пантенол»	
	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V
Вихід	403,8±21,9		344,2±11,9		428,2±26,5		390,0±25,2		428,7±25,8		388,7±25,8	
1 день	335,5±30,5	0,20	288,8±15,5	0,19	360,7±12,4	0,19	348,0±24,4	0,12	363,7±23,9	0,18	335,0±15,3	0,16
3 день	308,3±27,1	0,31	226,8±11,3	0,52	290,0±21,3	0,48	317,0±26,6	0,23	311,7±25,2	0,38	275,2±18,9	0,41
5 день	261,7±23,6	0,54	161,8±18,4	1,10	262,2±20,7	0,63	263,3±26,6	0,48	220,5±30,2	0,94	154,8±23,9*	1,50
7 день	210,7±30,0	0,92	129,0±17,3	1,71	229,0±22,1	0,87	318,8±41,8	0,22	107,7±27,6*	2,98	91,5±16,1*	3,30
9 день	162,3±23,2	1,49	78,3±10,0*	3,40	191,7±26,5	1,23	391,5±53,2	-0,004	46,2±11,3*	8,30	39,5±9,8*	8,79
11 день	120,7±21,3	2,35	46,2±6,5*	6,52	170,8±22,7	1,51	395,8±55,6	-0,02	21,7±7,4*	18,8	23,3±4,2*	15,7
13 день	90,0±16,5	3,49	35,3±10,0*	8,80	156,2±21,8	1,74	436,0±72,8	-0,12	13,8±6,5*	30,1	14,3±3,4*	26,2
15 день	55,3±13,7	6,30	22,8±5,3*	14,1	138,7±17,3	2,10	444,8±81,6	-0,14	7,3±2,4*	57,7	8,3±2,2*	45,8
17 день	45,7±10,7	7,84	13,0±3,6*	25,5	112,7±18,2	2,80	461,5±91,6	-0,18	4,8±1,8*	88,3	4,8±1,3*	80,0
19 день	38,8±9,2	9,40	6,0±1,3*	56,4	88,7±21,5	3,83	473,2±106,5	-0,21	2,7±1,0*	157,8	2,8±0,8*	137,8
21 день	23,8±5,8	16,0	4,0±1,1*	85,1	69,2±22,3	5,20	500,8±109,5	-0,28	2,0±0,7*	213,4	1,5±0,16*	258,1

Дні дослід- ду	Контрольна патологія		Крем № 1 (основа)		Крем № 2 (мометазон+кераміди)		Крем № 3 (мометазон)		Крем № 4 (кераміди)		Крем «Пантенол»	
	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V
23 день	18,3±4,2	21,1	1,8±0,16	190,0	57,3±20,5	6,50	450,8±97,3	-0,16	0,67±0,16*	638,9	0,67±0,16*	579,2
25 день	11,3±3,7	34,7	0,67±0,16	512,7	45,7±20,0	8,40	453,0±106,8	-0,16	-	-	0,16±0,16*	2428,4
27 день	4,7±1,3	84,9	0,33±0,16	1042	34,2±16,8	11,5	371,5±47,1	0,22	-	-	-	-
29 день	2,0±0,5	200,9	-	-	26,5±16,3	15,2	385,0±48,5	0,01	-	-	-	-
31 день	-	-	-	-	16,0±6,5	25,8	385,0±43,7	0,01	-	-	-	-

**Примітки:** 1. V – коефіцієнт швидкості загоєння ран; 2. \* – вірогідне відхилення щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ; 3. n – кількість тварин в дослідних групах.

**Таблиця 3.** Динаміка епітелізації ран у тварин під дією дослідних кремів на моделі площинних ран, n=6

Дні дослід- ду	% тварин із загоєними ранами					
	Контрольна патологія	Крем № 1 (основа)	Крем № 2 (мометазон+кераміди)	Крем № 3 (мометазон)	Крем № 4 (кераміди)	Крем «Пантенол»
17 день	-	-	-	-	-	-
19 день	-	-	-	-	33,3	16,7
21 день	-	-	-	-	50,1	33,3
23 день	-	-	-	-	50,1	50,1
25 день	-	33,3	-	-	100	83,3
27 день	16,7	66,7	16,7	-	-	100
29 день	33,3	100	16,7	-	-	-
31 день	100	-	50,1	-	-	-

**Примітка:** n – кількість тварин в експериментальних групах.

Аналіз отриманих даних (табл. 2 та 3) показав, що у щурів, яких не лікували, скорочення площі ран протягом 7-ми діб відбувається повільно: на 3-тю добу коефіцієнт швидкості загоєння склав 0,31, на 5-ту добу – 0,54. З 9-ї доби загоєння контрольних ран відбувається інтенсивніше та до 27-ї доби спостерігається повна репарація ран у 16,7 % тварин, а на 31-шу добу – 100 % епітелізація ран.

Результати досліджень показали, що креми № 1 (основа), № 4 (кераміди) і «Пантенол» мають виражені репаративні властивості, про що свідчить прискорення загоєння ран, зменшення площини рани та строків загоєння порівняно з контролем (табл. 2 та 3).

Швидкість загоєння ран відбувається швидше вже з 3-ї доби лікування у тварин, яким наносили крем №1, 4 і «Пантенол» порівняно з контролем у 1,7 раза, 1,2 раза та 1,3 раза відповідно; на 5-ту добу – у 2 рази, у 1,7 раза та у 2,8 рази відповідно. У подальшому рани загоюють швидше: на 9-ту добу – у 2,3 раза, 5,6 разів і 5,9

разів відповідно; на 23-тю добу лікування – у 9,0 раз, 32,4 раза та 27,5 раза, відповідно.

Повну епітелізацію рани у всіх тварин (100 %) в групі, яких лікували кремом № 4, спостерігали на 25 день; в групі, яких лікували кремом «Пантенол» – на 27-й день; в групі, яких лікували кремом № 1 – на 29-й день експерименту. Таким чином, крем № 4 (кераміди) сприяв скороченню термінів загоєння ран на 6 днів, крем «Пантенол» – на 5 днів, крем № 1 (основа) – на 2 дні порівняно з контролем.

Загальний репаративний ефект, розрахований за площею під кривою «час-ефект», для крему № 1 (основа) склав 799,5; для крему № 4 (кераміди) – 1035,5 (різниця порівняно з основою склав 29,5 %), для крему № 5 «Пантенол» – 1076,6 (різниця порівняно з основою складає 34,7 %). Різниця в ефективності загоєння ран між кремом з керамідами і кремом «Пантенол» складає всього 4 %.

Крем № 3 (мометазон) не має репаративних властивостей, про що свідчить відсутність дина-



міки загоєння ран (площина рани на початку експерименту становила  $(390,0 \pm 25,2)$  мм<sup>2</sup>, в кінці досліду –  $(385,0 \pm 43,7)$  мм<sup>2</sup>). Протягом експерименту рани були великі за розміром, вкриті тонкою плівкою із кровоточивими вкрапленнями, а в подальшому спостерігали приєднання інфекційного процесу і загибель тварин (33 % щурів цієї групи загинуло). Отримані результати підтверджують дані літератури, що при довготривалому застосуванні ГКС відбувається затримка загоєння ран; атрофія епідермісу і дерми, поява пурпури на шкірі, приєднання інфекції [9].

На відміну від крему, що містить тільки мометазон (№3), крем, який містить мометазон та кераміди (№ 2), сприяє загоєнню ран, про що свідчать показники швидкості загоєння, зменшення пло-

щини та часткове загоєння ран усіх тварин у групі. Під впливом крему № 2 спостерігається наступна динаміка показника коефіцієнта швидкості загоєння ран: на початку досліду (на 3-й день) показник відповідав 0,44; в середині досліду (на 15-й день) – 2,10; в кінці досліду (на 27-й день) – 11,5. Тоді як в групі контролю даний показник на 3-тю добу експерименту склав 0,31; на 15-й день – 6,30; на 27-й день – 84,9. Результати спостереження за динамікою епітелізації ран у тварин під впливом крему № 2 показали, що на 27-му і 29-ту добу досліду повне загоєння ран спостерігали у 16,7 % тварин в групі, на 31-шу добу – у 50,1 % тварин. У тварин, яких лікували кремом, який містить тільки мометазон (№ 3), не було динаміки загоєння ран (табл. 4).

**Таблиця 4.** Порівняння репаративних властивостей кремів № 2 і 3

Показники репаративної дії	Крем № 2 (мометазон + кераміди)	Крем № 3 (мометазон)
Площа ран	↓ в 26,8 раза	↓ в 1,0 раз
Коефіцієнт швидкості загоєння	25,8	0,01
Епітелізація ран у тварин (%)	50,1	–
Загибель тварин (%)	–	33,3

Отже, за результатами порівняльного аналізу репаративної дії кремів № 2 (мометазон+керамідами) та № 3 (мометазон) можна зробити висновок, що крем мометазон з керамідами меншою мірою, але все ж таки сприяв загоєнню ран, про що свідчить зменшення площини ран, швидкість загоєння та епітелізація ран. За результатами даних досліджень крем № 2 виявляє позитивну динаміку на процес загоєння ран за рахунок введення до складу крему керамідів. Необхідно також відмітити, що введення керамідів сприяє зниженню негативного впливу мометазону на рановий процес, про що свідчить відсутність загибелі тварин та епітелізації ран.

**Висновки.** Проведено вивчення впливу складових компонентів крему (мометазону фураат, кераміди, емульсійна основа I роду) на загоєння ран та можливість усунення негатив-

ної дії глюкокортикостероїдів на процес загоєння на моделі площинних ран. В результаті досліду встановлено:

1. Мометазон негативно впливає на процес загоєння ран, про що свідчить відсутність динаміки загоєння та епітелізації ран, приєднання інфекційного процесу і загибель тварин.

2. Введення керамідів до складу кремів з глюкокортикостероїдами призвело до зниження негативного впливу глюкокортикостероїдів на загоєння ран.

3. Кераміди мають ранозагоювальну дію та за ефективністю вони не поступаються препарату порівняння – «Пантенолу».

4. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення крему мометазону на емульсійній основі I роду з керамідами з метою підвищення ефективності та безпеки глюкокортикостероїдної терапії.

#### Література

- Абаев Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 427 с.
- Рациональные подходы к местной глюкокортикостероидной терапии хронических дерматозов с расчетом потенциальной активности препаратов / Т. П. Коржочкова, В. И. Степаненко, Л. В. Сологуб [та ін.] // Дерматология и венерология. – № 3(13). – 2010. – С. 3–7.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – М. : Морион,

2001. – 408 с.

- Рибак В. А. Фармакологічне вивчення ранозагоювальної та репаративної дії нової комбінованої мазі «Трофепарин» / В. А. Рибак, В. М. Кузнецова // Одеський мед. журнал. – 2003. – № 5. – С. 26–28.
- Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / под. ред. Н. Г. Короткого. – Тверь: «Губернская медицина», 2001. – 528 с.
- Altemeyr P. Wound Healing and skin physiology / P. Altemeyr. – Berlin: Spriger, 1995. – 717 p.
- Angelotti N. Treatment of skin ulcers and wounds through

the centuries / N. Angelotti, P. Martini // *Minerva Med.* – 1997. – Vol. 88, № 1. – P. 49–55.

8. Bowyer G. W. Small fragment wounds: biophysics and pathophysiology / G. W. Bowyer, G. J. Cooper, D. Rice // *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* – 1996. – Vol. 40, Suppl. – P. 159–164.

9. Evans D. Topical negative pressure for treating chronic wounds: a systematic review / D. Evans, L. Land // *Br. J.*

*Plast. Surg.* – 2001. – Vol. 54, № 9. – P. 238–242.

10. Mousa H. A. Wound management: a literature review / H. A. Mousa // *J. Clin. Nurs.* – 1998. – Vol. 37, № 1. – P. 11–17.

11. F. Schultz-Larsen *Epidemiol. Of atopic dermatitis* Schultz-Larsen F / F. Schultz-Larsen, J. M. Hanifin // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 22 – P. 1–24.

## **ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО УСТРАНЕНИЯ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ КРЕМОВ С ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН**

**Я. А. Бутко, С. М. Дроговоз, А. Н. Ляпунова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

*Государственный научно-исследовательский центр лекарственных средств, Харьков*

**Резюме:** проведено изучение негативного влияния глюкокортикостероидов на процесс заживления ран, о чем свидетельствует отсутствие динамики заживления и эпителизации ран, присоединение инфекционного процесса и гибель животных. Введения керамидов в состав крема способствует снижению негативного влияния глюкокортикостероидов на раневой процесс, о чем свидетельствует отсутствие гибели животных и эпителизация ран. Поэтому перспективно дальнейшее изучение крема мометазона фуруат на эмульсионной основе I рода с керамидами с целью повышения эффективности и безопасности глюкокортикостероидной терапии.

**Ключевые слова:** побочный эффект, глюкокортикостероиды, заживления ран, керамиды.

## **STUDYING OF A POSSIBLE SIDE EFFECTS ELIMINATION OF CREAMS WITH GLUCOCORTICOSTEROIDS ON THE HEALING PROCESS OF WOUNDS**

**Ya. O. Butko, S. M. Drohovo, A. M. Lyapunova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

*State Research Center of Medicines, Kharkiv*

**Summary:** the studying of glucocorticosteroids side effects on the healing process of wounds was carried out. It was seen by the absence of the dynamics of healing and epithelialization of wounds, the joining of infection and death of animals. The introduction of ceramides into the cream helps to decrease the side effects of glucocorticosteroids on wound process. It was seen by the absence of the death of animals and epithelialization of wounds. Therefore, the further study of cream mometasone furoate on the emulsion base of the I kind with ceramides is perspective and helps to improve the effectiveness and safety of glucocorticosteroid therapy.

**Key words:** side effect, glucocorticosteroids, wound healing, ceramides.

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

УДК 615.32+634.21:616.12]-001.5

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АБРИКОСА НА МОДЕЛІ АДРЕНАЛІНОВОЇ КАРДІОПАТІЇ

© А. Л. Штробля, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький

Ужгородський національний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** на моделі токсичного ураження серця адреналіном встановлені антиоксидантні властивості сухого екстракту з листя абрикоса звичайного. Доведено, що через 24 год після ураження у групі тварин, які отримували сухий екстракт, вірогідно підвищується активність каталази в сироватці крові та серці щурів. Поряд з цим у сироватці крові зростає активність супероксиддисмутази та знижується підвищений після ураження вміст церулоплазміну.

**Ключові слова:** сухий екстракт, листя абрикоса, ураження серця адреналіном, антиоксидантні властивості.

**Вступ.** Однією з проблем дослідження ефективності методів лікування є розробка коректних нових лікарських засобів, які б знайшли своє застосування на фармацевтичному ринку України. Серцево-судинні захворювання зайняли одне з перших місць серед патологій, що виникають в умовах урбанізації та сучасного темпу життя людини. Катехоламіни є важливими нейротрансмітерами, що беруть участь у регуляції функцій серцево-судинної системи. У фізіологічних концентраціях вони стимулюють метаболізм міокарда, не викликаючи патологічних зрушень [4, 5]. Проте значне і тривале підвищення їх рівня у крові призводить до пошкодження кардіоцитів. Адреналін у великих концентраціях сприяє порушенню кровопостачання, провокує метаболічний дисбаланс [7, 9]. Тому застосування підвищених доз адреналіну для відтворення токсичного ураження міокарда дозволяє вивчити на даній моделі коригуючі властивості нових лікарських засобів, які б в подальшому знайшли використання як кардіопротекторні препарати.

Особливої уваги заслуговують лікарські засоби рослинного походження, які є більш м'якими у своїй дії, менш алергенні порівняно з синтетичними препаратами і значно дешевшими для пацієнтів [1, 2].

Мета дослідження – дослідити антиоксидантні властивості сухого екстракту з листя абрикоса на моделі токсичного ураження серця адреналіном.

**Методи дослідження.** В експерименті використано білі щури-самці, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Токсичне ураження серця викликали шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату з розрахунку 1 мг/кг за методикою О. О. Маркової [7].

Дослідження антиоксидантної активності сухого екстракту з листя абрикосу проводили на моделі токсичної міокардіодистрофії. Сухий екстракт з листя абрикосу, який отримували тварини в дозі 70 мг/кг маси тіла, був виготовлений на базі Національного фармацевтичного університету.

Тварини розділені на 4 групи: 1-ша – інтактний контроль; 2-га – тварини, уражені адреналіном; 3-тя група – щури, яким за 1 год до ураження адреналіном інтрагастрально вводили екстракт з листя абрикоса звичайного; 4-й групі тварин до ураження внутрішньовенно вводили корвітин в дозі 42 мг/кг маси тіла.

Евтаназію тварин проводили з використанням тіопенталу натрію через 3 та 24 год з моменту введення адреналіну.

Досліджували сироватку крові та серце щурів, де визначали активність каталази (КТ) та [3], супероксиддисмутази (СОД) [8] та вміст церулоплазміну (ЦП) [6].

Експерименти проводили згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001) та узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, Франція, 1985).

**Результати й обговорення.** У попередніх наших дослідженнях показано, що ураження серця токсичною дозою адреналіну супроводжується інтенсифікацією вільнорадикальних реакцій у міокарді та сироватці крові, що неминує призводить до розвитку ендогенної інтоксикації організму, деструкції та дестабілізації клітинних мембран, деградації їх ліпідних та білкових компонентів. Як наслідок можуть відбу-

ватися зміни активності багатьох ферментів. Виявлені порушення призводять до порушень захисно-компенсаторних сил, особливо стану антиоксидантної системи, як ферментативної, так і неферментативної її ланки.

Результати наших експериментів показали, що ураження серця адреналіном супроводжується глибоким порушенням ферментативної антиоксидантної системи.

Екстракт з листя абрикоса проявив позитивний вплив на показники антиоксидантної системи. При його введенні в організм ми спостерігали підвищення знижених після ураження активностей каталази (табл. 1) та супероксиддисмутази, зниження підвищеного вмісту церулоплазміну в обидва терміни дослідження.

При введенні екстракту в уражений організм ми спостерігали підвищення активності катала-

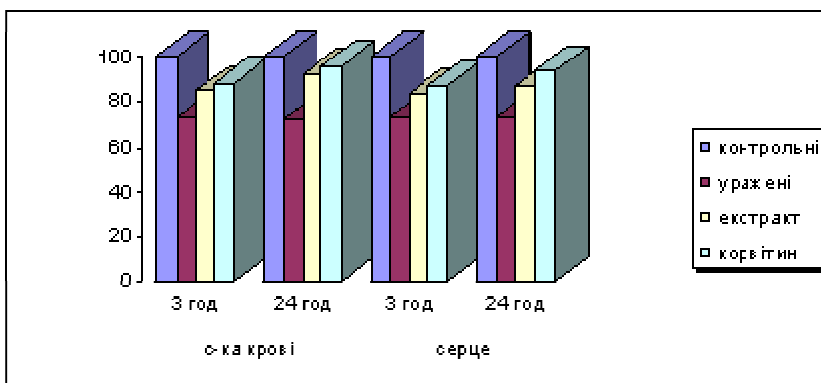
зи в сироватці крові та серці (на 12 та 10 % відповідно) через 3 год від початку експерименту. Через 24 год з моменту ураження активність каталази після застосування екстракту з абрикоса становила у сироватці крові 93 % відносно контролю, у серці – 87 % (рис. 1).

Аналогічна тенденція до підвищення активності каталази спостерігали і після застосування корвітину. Практично обидва чинники спричинили позитивний вплив на даний показник, який виявився на одному рівні.

Ураження серця адреналіном призвело до значного підвищення в сироватці крові вмісту церулоплазміну (табл. 2) – ферменту, який нейтралізує супероксидні та гідроксильні радикали ( $O_2^*$  та  $OH^*$ ), тобто проявляє дію, аналогічну внутрішньоклітинній дисмутази. Його вміст підвищився в 1,2 та 1,3 раза через 3 та 24 год відповідно.

**Таблиця 1.** Активність каталази в сироватці крові та серці щурів, уражених адреналіном, після введення екстракту з листя абрикоса та корвітину ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Групи тварин	Каталаза, мкат/л		Каталаза, мкат/кг	
	сироватка крові		серце	
	Терміни дослідження, год			
	3-тя	24-та	3-тя	24-та
Контрольні	7,50±0,25		9,80±0,15	
Уражені адреналіном	5,50±0,20*	5,40±0,18*	7,25±0,13*	7,30±0,23*
Уражені + ліковані екстрактом, 70 мг/кг	6,40±0,12**	7,00±0,30**	8,25±0,17**	8,90±0,32**
Уражені + ліковані корвітином, 42 мг/кг	6,70±0,15**	7,20±0,23**	8,50±0,12**	9,25±0,19**



**Рис. 1.** Активність каталази в сироватці крові та серці щурів, уражених адреналіном та після застосування екстракту з листя абрикоса, %.

**Таблиця 2.** Активність СОД (мкмоль/л) та вміст ЦП (мг/л) в сироватці крові щурів, уражених адреналіном, після введення екстракту з листя абрикоса та корвітину ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Групи тварин	СОД		ЦП	
	терміни дослідження, год		терміни дослідження, год	
	3-тя	24-та	3-тя	24-та
Контрольні	45,5±1,7		12,5±0,2	
Уражені адреналіном	32,8±1,3 *	33,4±1,4 *	15,5±0,3*	16,2±0,4*
Уражені + ліковані екстрактом, 70 мг/кг	34,5±1,5**	38,4±1,2	13,8±0,5**	13,3±0,7**
Уражені + ліковані корвітином, 42 мг/кг	35,2±2,0	40,5±1,3	13,5±0,6**	13,0±0,5**

Використані нами коригуючі засоби викликали зниження вмісту церулоплазміну. До кінця експерименту він становив 106 % при застосуванні досліджуваного екстракту та 104 % після застосування корвітину.

При дослідженні СОД відмічалось однакове збільшення її активності у сироватці крові тварин, що отримували екстракт та корвітин (на 4-5 %) порівняно з ураженими через 3 год від початку експерименту. Через 24 год для даного показника застосування корвітину виявилось більш ефективним вплив, ніж екстракту, хоча

різниця в їх ефективності становила 5 %.

Отримані нами дані свідчать про виражену антиоксидантну активність сухого екстракту з листя абрикоса звичайного, яка практично не відрізняється від відомого кардіопротектора та антиоксиданта корвітину.

**Висновки.** Результати досліджень вказують на антиоксидантні властивості сухого екстракту з абрикоса в умовах адреналінового ушкодження серця, що дозволить розширити арсенал препаратів, які використовують для лікування серцево-судинних захворювань.

### Література

1. Барабой В. А. Биоантиоксиданты / В. А. Барабой. – К. : Книга плюс, 2006. – 462 с.
2. Громовая В. Ф. Антиоксидантные свойства лекарственных растений / В. Ф. Громовая, Г. С. Шаповал, И. Е. Миронюк, Н. В. Нестюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 26-29.
3. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
4. Лепявко А. А. Морфометрический анализ ступеня повреждения миокарда в щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 29-31.
5. Мисула І. Р. Морфологічні зміни серцевого м'яза щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клінічної та експеримен-

тальної медицини. – 2008. – Т. 8, №1. – С. 47-51.

6. Мжельская Т. И. Биологические функции церулоплазмина и их дефицит при мутации генов, регулирующих обмен меди и железа / Т. И. Мжельская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 8. – С. 124-133.

7. Хара М. Р. Роль холинэргической системы в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук. – Тернопіль, 2006. – 32 с.

8. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

9. A. Simple and First Experimental Model of Myocardial Infarction in the Mouse. Jinfeng Wang, Huaben Bo, Yin Wu [et al.] // Tex. Heart Inst. J. – 2006. – Vol. 33(3). – P. 290-293.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ АБРИКОСА НА МОДЕЛИ АДРЕНАЛИНОВОЙ КАРДИОПАТИИ

**А. Л. Штробля, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий**

*Ужгородский национальный университет*

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

**Резюме:** на модели токсического поражения сердца адреналином установлены антиоксидантные свойства сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного. Доказано, что через 24 ч после поражения в группе животных, получавших сухой экстракт, достоверно повышается активность каталазы в сыворотке крови и сердце крыс. Наряду с этим в сыворотке крови возрастает активность супероксиддисмутазы и снижается повышенное после поражения содержание церулоплазмина.

**Ключевые слова:** сухой экстракт, листья абрикоса, поражения сердца адреналином, антиоксидантными свойствами.

**RESEARCH OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DRY EXTRACT FROM THE LEAVES OF APRICOT ON THE MODEL OF ADRENALIN CARDIOPATHY**

**A. L. Strobliа, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi**

*Uzhhorod National University,*

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

**Summary:** on the model of toxic heart disease by adrenaline there were established the antioxidant properties of dry extract from the leaves of apricot usual. It is shown that in 24 hours after the defeat in the group of animals treated with dry extract significantly increased catalase activity in serum and heart of rats. Along with this increase in serum superoxide dismutase activity and reduced lesion increased ceruloplasmin after content.

**Key words:** dry extract from leaves of apricot, heart disease epinephrine and antioxidant properties.

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

УДК 615.214.21

## ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ АДАПТОГЕННОГО ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ НА МОДЕЛІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ

©І. В. Луцак, С. Ю. Штриголь, А. В. Мельник<sup>1</sup>

Національний фармацевтичний університет, Харків

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Резюме:** проведено дослідження впливу екстракту кори осики на біохімічні показники у щурів на тлі іммобілізаційного стресу. Встановлено позитивний вплив досліджуваного фітопрепарату на показники енергетичного, вуглеводного обміну, пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів. За ефективністю екстракт кори осики не поступається класичному фітоадаптогену екстракту родіоли рідкому.

**Ключові слова:** екстракт кори осики, екстракт родіоли, іммобілізаційний стрес, метаболізм.

**Вступ.** Пошук нових видів адаптогенних рослин є актуальним завданням фармації. Це зумовлено тим, що лікарські рослини з адаптогенними властивостями (родіола рожева, елеутерокок, лимонник китайський тощо) переважно зустрічаються у Сибіру, на Далекому Сході, у країнах Південно-Східної Азії, а ресурси багатьох видів обмежені [14, 15].

Відомий і добре вивчений адаптоген – екстракт родіоли рідкий (ЕРР), фармакологічні ефекти якого зумовлені переважно простим фенолом тирозолом і фенологікозидом салідрозидом [7, 17, 18]. Ці речовини у великій кількості містяться в осиці (тополі тремтячій, *Populus tremula* L., родина вербові – *Salicaceae*), в т. ч. у корі [2]. Сировинна база цієї рослини в Україні велика. Препарати осики відомі потогінними, жарознижувальними, протизапальними, знеболювальними, пом'якшувальними, в'язучими, сечогінними властивостям [14]. Сухий екстракт кори осики (ЕКО) має низьку токсичність ( $LD_{50} > 5$  г/кг) і протизапальну активність у дозах 15-50 мг/кг ( $ED_{50}=25$  мг/кг), а в дозах 1-10  $ED_{50}$  не впливає на ЦНС щурів [4]. Ми вперше виявили адаптогенні властивості ЕКО в умовно ефективній дозі 1 г/кг [8–11]. ЕКО стимулює рухову активність та орієнтовно-дослідницьку поведінку тварин у тесті відкритого поля, не поступаючись ЕРР (але з додатковим седативним ефектом), і збільшує фізичну витривалість у тесті плавання з навантаженням. У тесті звисання над водою ЕКО підвищує статичну силову витривалість, у тесті повторного плавання без перерви гальмує розвиток стомлення. За проявами актопротекторної дії ЕКО не поступається ЕРР (1-5 мл/кг) або перевершує його. На відміну від ЕРР, ЕКО чинить фрігопротекторний ефект – підвищує опірність до гострого загального охо-

лодження. Особливо необхідно вказати на стреспротекторні властивості ЕКО, доведені за поведінковими тестами та впливом на фізичну витривалість після іммобілізаційного стресу [10].

Мета роботи – з'ясувати біохімічні механізми адаптогенного ефекту ЕКО на моделі іммобілізаційного стресу.

**Методи дослідження.** Експерименти виконано на 24 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г. Усі тварини були розподілені на 4 групи по 6 особин. Перша група – інтактні тварини. Друга група – контрольна патологія (КП). Щури третьої і четвертої груп отримували внутрішньошлунково, відповідно, неспиртовий екстракт родіоли рідкий (ЕРР) у дозі 1 мл/кг та екстракт кори осики (ЕКО) у дозі 1 г/кг. Усі засоби вводили профілактично протягом двох тижнів до відтворення стресу. Тварини групи КП отримували дистильовану воду в об'ємі, еквівалентному об'єму препаратів. Дотримувались методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ і вимог біоетики згідно з Національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Стрес моделювали шляхом 3-годинної іммобілізації щурів на спині на операційному столику атравматичним фіксуванням за кінцівки. Враховуючи, що стадія тривоги припадає на перші 12 год від початку дії чинника, що викликає стрес, стреспротективну дію препаратів оцінювали через 2 год після завершення впливу стресорного фактора, як запропоновано в [16]. Інтактних щурів стресовому впливу не піддавали. Щурів забивали під пропофоловим наркозом шляхом дислокації шийних хребців.

Вплив препаратів на процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту оцінювали відповідно за показниками активності креатинфосфокінази (КФК) в гомогенаті скелетних м'язів; ТБК-реактивів, супероксиддисмутази (СОД) та карбонільних груп білків (КГБ) в гомогенаті печінки; в сироватці крові досліджували рівень глюкози, лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват, які відображають стан енергетичного обміну.

Сироватку отримували центрифугуванням крові при 1500 г 15 хв при 18-22 °С. Наважку м'язів стегна гомогенізували (тефлон-скло, 3000 об./хв) в 1,15% розчині хлориду калію (1:3 за об'ємом), гомогенат проціджували через 2 шари марлі. Печінку перфузували холодним 1,15% розчином КСІ, гомогенізували при 3000 об./хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15% КСІ (співвідношення 1:3), після чого гомогенати центрифугували 30 хв при 600 г.

Вміст глікогену визначали після його повного гідролізу за зростанням вмісту глюкози [12]. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом з використанням стандартних наборів (Філісіт-Діагностика, Україна). Загальний білок визначали у гомогенатах м'язів і печінки мікробіуретовим методом із реактивом Бенедикта [6], ТБК-реактивні – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [3], КГБ – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним [13]. Вміст пірувату та лактату визначали колориметричним методом [1]. Активність КФК визначали кінетичним методом (стандартний набір фірми «Lachema», Чехія). Активність СОД оцінювали за гальмуванням окиснення кверцетину [5].

Статистичну обробку виконували з використанням t критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Результати дослідів наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Порівняльний вплив екстракту кори осики та екстракту родіоли рідкого на біохімічні показники щурів на тлі іммобілізаційного стресу, M±m

Показники	Інтактні тварини (n=6)	Іммобілізаційний стрес		
		контрольна патологія(n=6)	ЕРР, 1мл/кг (n=6)	ЕКО, 1 г/кг (n=6)
Гомогенат скелетних м'язів				
КФК, мкмоль/хв на 1 мг білка	57,7±3,16	42,1±3,86*	51,2±1,42#	53,2±1,96#
Глікоген, мкмоль/г тканини	33,3±2,25	22,7±1,14*	28,4±1,37#	29,3±1,30#
Загальний білок, мг/г тканини	198,8±5,76	183,6±8,88	195,6±5,88	194,0±4,80
Гомогенат печінки				
Загальний білок, мг/г тканини	171,2±4,041	156,4±1,79	162,0±7,16	168,0±8,08
Глікоген, мкмоль/г тканини	76,7±3,54	45,2±1,77*	62,5±2,65*#	66,2±1,74*#
ТБК-реактивні, нмоль/мг білка	10,9±0,44	23,4±1,85*	12,3±1,01#	11,9±0,97#
КГБ, нмоль/мг білка	8,43±0,28	15,3±1,18*	9,67±0,73#	9,40±0,66#
СОД, ум.од./мг білка	8,25±0,33	5,11±0,61*	7,58±0,42#	7,87±0,62#
Сироватка крові				
Глюкоза, ммоль/л	5,16±0,10	6,49±0,31*	5,40±0,21#	5,30±0,18#
Лактат, ммоль/л	1,51±0,05	4,43±0,12*	2,31±0,14*#	1,92±0,10*#
Піруват, ммоль/л	0,34±0,02	0,47±0,02*	0,41±0,01*#	0,37±0,01#
Лактат / піруват	4,56±0,30	9,61±0,53*	5,67±0,44#	5,13±0,26#

**Примітки:** 1. ЕКО – екстракт кори осики, ЕРР – екстракт родіоли рідкий, КФК – креатинфосфокіназа, КГБ – карбонільні групи білків, СОД – супероксиддисмутаза; 2. \* – p<0,05 відносно інтактних тварин, # – p<0,05 відносно контрольної патології.

Під впливом іммобілізаційного стресу в щурів групи КП статистично значуще знижувалася активність КФК у скелетних м'язах у середньому на 27,0 %, що може свідчити про порушення енергетичного обміну. На тлі ЕКО та ЕРР це зниження склало лише 7,8 і 11,3 % відповідно не сягаючи вірогідного рівня. Вміст глікогену у м'язах і печінці тварин групи КП знижувався на 31,8-41,1% (p<0,002), відбиваючи виснаження цього енерговмісного субстрату. Обидва досліджувані фітопрепарати сприяли нормалізації даного показника, який залишався вірогідно зниже-

ним порівняно з інтактним контролем лише в печінці на 13,7–18,5 % (p<0,01).

Рівень загального білка у м'язах та печінці у групі КП невірогідно знижувався на 7,6–8,6 %, а в групах ЕРР та ЕКО – на 1,6–5,4 % порівняно з показником інтактних щурів.

У тварин групи КП, як видно з даних таблиці 1, мала місце активація ПОЛ, що доводиться зростанням вмісту в печінці ТБК-реактивних на 112 % і КГБ на 81,5 % (p<0,001), на тлі виснаження антиоксидантного захисту (активність СОД знизилася на 38,1 %,



$p < 0,002$ ). ЕКО та ЕРР однаковою мірою усували ці зміни.

Посилення глікогенолізу в скелетних м'язах і печінці, що свідчить про закономірну в умовах стресу симпатoadреналову активацію, супроводжувалося зростанням концентрації глюкози в крові щурів групи КП (табл.1). При цьому відбувалося накопичення лактату (його вміст зростає на 193 %,  $p < 0,001$ ) на тлі значно меншого зростання пірувату (на 38,2%,  $p < 0,001$ ), що свідчить про неповне окиснення глюкози з розвитком ацидозу. Співвідношення лактат/піруват зросло на 110 % ( $p < 0,001$ ). ЕКО та ЕРР нормалізували концентрацію глюкози в крові, що вказує на її посилену утилізацію тканинами, значно редукували зростання лактату й пірувату (останній показник на тлі ЕКО повністю нормалізувався), а також сприяли нормалізації показни-

ка лактат/піруват (він залишався невірогідно ( $p > 0,05$ ) збільшеним порівняно з інтактним контролем на 24,3 % у групі ЕРР і на 12,5 % – у групі ЕКО, що свідчить про антиацидотичну дію обох препаратів).

Отже, біохімічні механізми стреспротекторної дії ЕКО, за якою він не поступається еталонному адаптогенному препарату ЕРР, пов'язано з антиоксидантним впливом і покращенням енергетичного обміну, зокрема метаболізму глюкози.

**Висновки.** 1. Екстракт кори осики (1 г/кг) чинить стреспротекторну дію на моделі іммобілізаційного стресу в щурів, не поступаючись екстракту родіоли рідкому (1 мл/кг).

2. Біохімічні механізми стреспротекторної дії екстракту кори осики пов'язані з антиоксидантним впливом і покращенням енергетичного обміну.

### Література

1. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия / В. С. Асатиани. – М. : Изд-во АН СССР, 1957. – 836 с.
2. Бородіна Н. В. Фармакогностичне дослідження рослин роду тополя : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук / Н. В. Бородіна. – К., 2007. – 21 с.
3. Владимиров Ю. В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 252 с.
4. Деркач Н. В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / Н. В. Деркач. – К., 2006. – 20 с.
5. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – № 2. – С. 88–91.
6. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии / Г. А. Кочетов. – М. : Высшая школа, 1980. – 272 с.
7. Куркин В. А. Фенилпропаноиды лекарственных растений, распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность / В. А. Куркин // *Химия природных соединений.* – 2003. – № 2. – С. 87.
8. Луцак І. В. Вивчення адаптогенних властивостей екстракту кори осики / І. В. Луцак, С. Ю. Штриголь // *Клінічна фармація.* – 2011. – Т.15, № 3. – С. 62-66.
9. Луцак І. В. Вивчення антигіпоксичних властивостей екстракту кори осики в якості адаптогена : тези доп. XVI міжнар. медичного конгресу студентів та молодих учених / І. В. Луцак. – Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2012. – С.272.
10. Луцак І. В. Вплив фітоадаптогенів на поведінкові реакції та фізичну витривалість після іммобілізацій-

ного стресу: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання створення нових лікарських засобів / І. В. Луцак, С. Ю. Штриголь. – Х. : НФаУ, 2012. – С. 387.

11. Луцак І. В. Екстракт кори осики – потенційний адаптоген // *Фармакологія та лікарська токсикологія : тези доп. IV Національного з'їзду фармакологів України / І. В. Луцак, С. Ю. Штриголь.* – 2011. – № 5 (24). – С. 200.

12. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М. : Мед., 1968. – 372 с.

13. Пат. № 58110А, Україна МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові / С. В. Шевчук, О. О. Пентюк, Р. А. Мусін, Н. В. Заїчко (Україна) заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003.

14. Практикум по фармакогнозии: учебное пособие / под общ. ред. В. Н. Ковалева. – Х. : Изд-во НФаУ „Золотые страницы”, 2003. – 512 с.

15. Саратиков А. С. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень) / А. С. Саратиков, Е. А. Краснов. – [3-е изд., испр. и доп.]. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1987. – 254 с.

16. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: метод. рекомендації / [Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська та ін.]. – К., 2009. – 37 с.

17. Panossian A. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy // *Phytomedicine.* – 2010. – Vol.6, № 17. – P. 481–493.

18. Panossian A. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration // *Phytother. Res.* – 2005. – Vol.19. – P. 819–838.

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АДАПТОГЕННОГО ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ НА МОДЕЛИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА У КРЫС

И. В. Луцак, С. Ю. Штрыголь, А. В. Мельник<sup>1</sup>

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

<sup>1</sup>*Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова*

**Резюме:** проведено исследование влияния экстракта коры осины на биохимические показатели крыс на фоне иммобилизационного стресса.

Выявлено положительное влияние исследуемого фитопрепарата на показатели энергетического, углеводного обмена, угнетение процессов перекисного окисления липидов. По эффективности экстракт коры осины не уступает классическому фитоадаптогену экстракта родиолы жидкому.

**Ключевые слова:** экстракт коры осины, экстракт родиолы, иммобилизационный стресс, метаболизм.

## THE RESEARCH OF THE BIOCHEMICAL MECHANISMS OF THE ADAPTOGENIC INFLUENCE OF ASPEN BARK EXTRACT ON THE MODEL OF THE IMMOBILIZATION STRESS IN RATS

I. V. Lutsak, S. Yu. Shtryhol, A. V. Melnyk<sup>1</sup>

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

<sup>1</sup>*Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov*

**Summary:** there was carried out the research of the aspen bark extract effect on the biochemical indicators of rats on the background of the immobilization stress. The positive influence of the phytopreparation under research on the indicators of the energetic, carbohydrate exchange was established, as well as the suppression of peroxide lipids oxidation processes. The aspen bark extract is as effective as the classical phytoadaptogen fluid rhodiola extract.

**Key words:** aspen bark extract, rhodiola extract, immobilisation stress, metabolism.

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

УДК 615.281.8.03

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТИЛОРОНУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

© О. В. Бабій, С. А. Єрмощенко

Вінницький медичний коледж імені акад. Д. К. Заболотного

**Резюме:** в огляді узагальнено результати досліджень, отримані в процесі впровадження лікарського засобу (ЛЗ) в медичну практику. Розглянуто питання механізму дії, фармакологічної дії та безпеки, клінічної оцінки терапевтичної ефективності тилорону.

**Ключові слова:** індуктори інтерферонів, вірусні інфекції, тилорон.

**Вступ.** Актуальною проблемою сучасної медицини є профілактика і лікування вірусних захворювань, епідемічні спалахи яких за останні роки почастишали.

Науковці визнають, що єдиний спосіб боротьби з вірусними інфекціями – це індукція в організмі синтезу інтерферонів (ІФ) [1]. Одним із ефективних ЛЗ із широким спектром проти-вірусної активності, що стимулюють синтез ІФ в організмі, є тилорон (Tiloronum), клінічна ефективність якого доведена для лікування і профілактики вірусних інфекцій [1].

Тилорон (дигідрохлорид 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуоренон-9) синтезовано у 1968 році групою американських вчених [2], проте дослідження американських лікарів були невдало сплановані і не отримали очікуваних результатів.

У 1975 році співробітники Одеського фізико-хімічного інституту імені О. В. Богацького АН УРСР ресинтезували тилорон за покращеною методикою [2]. У 80-ті роки запропоновано нову назву субстанції і таблетованої лікарської форми – «Аміксин», дозволений фармакологічним комітетом України до використання в медичній практиці (наказ МОЗ і МП України № 3495 від 23.07.1998 р.) і Росії (приказ МЗ и МП Росії № 252 от 18.06.1996 г.) [1].

Мета роботи – пошук інформації в літературних та електронних джерелах і узагальнення даних щодо механізму дії, фармакологічних властивостей тилорону, а також можливих галузей застосування даного ЛЗ.

**Методи дослідження.** Об'єкти дослідження: літературні та електронні джерела інформації щодо механізму дії, фармакологічних властивостей, застосування тилорону. Використали методи: моніторинг даних літератури, групування та систематизація даних.

**Результати й обговорення.** Широкомасштабні дослідження тилорону як індуктора інтер-

феронів, розпочаті у 1980 році вченими Одеси, Києва, Львова, Донецька, Москви та Ленінграду, поставили питання про доцільність впровадження його в медичну практику [3].

З 1998 року і до сьогодні лікарі швидкої допомоги та поліклінік України та Росії застосовують тилорон для проведення сезонних профілактичних заходів проти грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Так, згідно з даними літератури, завдяки застосуванню тилорону як профілактичного засобу знизився рівень захворюваності на грип та ГРВІ у 3,6 раза (у сезон 1998-1999 рр.) [4].

На фармацевтичному ринку України тилорон представлений таблетованими препаратами «Аміксин ІС» («Інтерхім», Україна) і «Лавомакс» («Нижфарм», Росія), а на ринку Росії – «Аміксин» («Фармстандарт-Томскхімфарм», «Дальхімфарм», Росія), «Лавомакс» («Нижфарм», Росія) [3].

Тилорон повністю сумісний з антибіотиками та іншими засобами лікування вірусних та бактеріальних інфекцій, проявляє інтерфероніндукуючі, імуномодуючі, протизапальні, антиоксидантні та інші властивості, має широкий спектр застосування в медицині, а саме [1]:

1. Ефективний проти широкого кола вірусних інфекцій, у тому числі проти вірусів грипу, інших ГРВІ, гепато- і герпесвірусів. Механізм антивірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірусспецифічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція ДНК- і РНК-вмісних вірусів (родина *Herpadnoviridae*, *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* та ін.) [3, 5].

2. Індукує утворення інтерферону першого (альфа, бета) і другого (гамма) типів, яке здійснюється без допоміжних клітин, що доведено в експериментах з чистою культурою, зокрема Т-клітин. Основними продуцентами інтерферону у відповідь на введення тилорону є кліти-

ни епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити, нейтрофіли та гранулоцити [1].

3. Збільшує кількість і підвищує активність НК-клітин і макрофагів [5, 6].

4. Посилює продукцію імуноглобулінів різних класів (M, G, A) [5].

5. Підвищує співвідношення високоавідні/низькоавідні антитіла [3].

6. Залежно від дози посилює антитілоутворення [1].

7. Пригнічує реакції клітинного імунітету туберкульозного типу [1].

8. Є інгібітором лізосомальних ферментів, що відповідають за розщеплення глікозаміногліканів, збільшує активність протеїнази в клітинах [5].

9. Інгібує ферменти, субстратом яких є ДНК: ДНК-полімераза, топоізомераза, зворотною транскриптази, що зумовлює противірусний ефект [1, 7].

10. Інгібує агрегацію тромбоцитів [1].

11. Стимулює експресію на мембранах клітин молекул HLA першого класу і антигенів HLA-DR другого класу головного комплексу гістосумісності [5].

12. Відновлює співвідношення Т-супресори/Т-хелпери [5].

13. Зменшує ступінь імунодепресії, викликані введенням канцерогену [8].

14. Викликає цілеспрямовану поляризацію Th0@Th1 [8].

15. Підвищує чутливість клітин-мішеней до власного інтерферону [1].

16. Стимулює стовбурові клітини кісткового мозку [8].

17. Під його впливом посилюється перекисне окиснення ліпідів в тимоцитах і знижується в спленоцитах, макрофагах і гепатоцитах [1, 5].

18. Знижує вміст цитохрому P-450, дезактивує монооксигеназу печінки [1, 5].

19. Помірно підвищує супероксиддисмутазну активність крові, що супроводжується зниженням концентрації первинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в сироватці крові [1].

20. Є регулятором цитокинів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП, хемокінів) [9, 10].

Тилорон швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Після прийому всередину максимум продукції інтерферону визначається у послідовності кишечник – печінка – кров через 4–24 години. Біодоступність становить 60 %. Близько 80 % препарату зв'язується з білками плазми, не піддається біотрансформації і не накопичується в організмі. Виводиться практично в незміненому вигляді з калом (70 %) і з сечею (9 %). Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) становить 48 годин [1, 5].

Аналіз літературних даних показує широкий спектр застосування препаратів тилорону для

профілактики і комплексної терапії таких патологічних станів:

– вірусні гепатити А, В, С. Сьогодні у запропонованих стандартах терапії вірусних гепатитів важливе місце належить інтерферонам. Альтернативою є терапія інтерферонами, одним з яких є тилорон. Клінічні дослідження показали його високу ефективність при вірусних гепатитах: тилорон скорочує «вірусне навантаження», сприяє елімінації вірусів у перші 2–3 тижні лікування, прискорює процеси нормалізації клініко-біохімічних показників [6, 11, 12];

– герпетична інфекція. Стан імунного гомеостазу при герпетичній інфекції характеризується дисбалансом в Т-клітинному імунітеті з порушенням імунорегуляторної функції Т-клітин, зниженням продукції ІФН- $\gamma$  та протизапальних цитокинів [9]. Включення тилорону в комплексну терапію призводить до скорочення періоду загострення, більш інтенсивного зменшення чи зникнення таких скарг, як загальна слабкість, свербіж, біль в ділянках висипки, прискорення процесу елімінації елементів висипки [13, 14].

Проведені імунологічні дослідження свідчать про виражений імуномодельючий вплив тилорону на стан імунного гомеостазу хворих на генітальний герпес. Застосування тилорону сприяло відновленню цитолітичної функції натуральних кілерів клітин, нормалізації цитокинового та інтерферонового статусу. Відновлення міжклітинної асоціації усувало диспропорції в Т-клітинному імунітеті, гіперактивізацію гуморальної ланки і нейтрофільних гранулоцитів [15, 16].

У стадії загострення ефективність тилорону була оцінена як «висока» – досягнення стійкої ремісії до 7–10 доби за даними клінічного спостереження (нормалізація температури тіла, повне відторгнення кірок, відсутність суб'єктивних скарг) [13, 14].

При проведенні протирецидивної терапії пацієнтам репродуктивного віку з хронічною, часто рецидивуючою генітальною герпес-вірусною інфекцією, показана висока ефективність препаратів тилорону: стійкість ремісії або значне подовження безрецидивного періоду, скорочення тривалості поточного рецидиву, швидкий регрес клінічних проявів [17, 18];

– грип та інші ГРВІ, в тому числі у дітей. Проведені клініко-епідеміологічні плацебо-контролюючі випробування показали клінічну ефективність тилорону при профілактиці і лікуванні грипу та ГРВІ у 80 % випадків [19, 20 – 23].

У дітей з неускладненими формами ГРВІ, які приймали тилорон на тлі антибіотикотерапії, спостерігали скорочення тривалості симптомів інтоксикації і катаральних проявів у 2,5 раза, а у дітей з ускладненими формами – скорочення

строків видужування в 2 рази. Крім того, застосування тилорону сприяло елімінації вірусних антигенів [24].

Згідно з наказом МОЗ України № 933 від 01.11.2010 р. (із змінами №149 від 21.03.2011р.) тилорон включено до обов'язкового мінімального асортименту ЛЗ та виробів медичного призначення для аптек на період загрози епідемії грипу. Також тилорон внесено до переліку безрецептурних ЛЗ для попередження захворювання на грип та ГРВІ (протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ, наказ МОЗ України від 16.05.2011р. № 284);

– розсіяний склероз. Імунологічні реакції, проведені у хворих на розсіяний склероз, показали позитивну динаміку специфічного імунітету після лікування тилороном: поліпшення супресорної функції лімфоцитів, зниження запальної активності крові та сенсibiliзації імунокомпонентних клітин до гліального і мієлінового антигенів, відновлення ІФН-статусу організму. Проведена терапія сприяла зниженню тяжкості процесу на 0,5-1 бали за шкалою EDSS. Також експериментально доведено, що тилорон знижує кількість ТБК-активних продуктів і збільшує вміст кортизолу в сироватці крові тварин з експериментальним алергічним енцефаломієлітом [1, 5, 25];

– внутрішньоклітинні інфекції, в тому числі генітальний і респіраторний хламідіоз. Тилорон має антипроліферативну та антибактеріальну дію, запобігає внутрішньоклітинному розмноженню хламідій [15, 26].

Застосування тилорону в комплексній терапії хламідіозу має достовірний позитивний вплив на ключові параметри гуморальної і клітинної ланок імунітету: збільшується кількість В-клітин, натуральних кілерів, хелперів-індукторів, а також вміст цитотоксичних лімфоцитів. Крім того, відмічається збільшення вмісту IgA і IgM. Ефективність тилорону в комплексній терапії урогенітального хламідіозу досягає 96 % [27, 28];

– імуноопосередковані дерматози. Включення тилорону у комплексне лікування хворих на дерматози зменшує частоту та ймовірність розвитку їх рецидивів, позитивно впливає на динаміку патологічних процесів, прискорює відновлення структури епідермісу, нормалізує функціональну активність печінки. Розроблений комплексний метод лікування придатний до застосування як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах [29, 30];

– мікробна екзема, ускладнена трофічними виразками. У пацієнтів, лікування яких було доповнено застосуванням тилорону, значно скорочуються строки лікування, клінічне видужування настає в середньому на 7 днів раніше, ніж при застосуванні традиційних способів лікування [31];

– ентеровірусні менінгіти. Проникнення тилорону через гематоенцефалічний бар'єр дозволяє патогенетично обґрунтувати доцільність його застосування в комплексній терапії даної патології. Результати проведених досліджень: зниження вираженості і тривалості інтоксикаційного, гіпертензійно-лікворного і менінгіального синдромів, скорочення строків санації ліквору і тривалості перебування хворих в стаціонарі, зменшення частоти ускладнень і рецидивів, внаслідок ранньої нормалізації показників імунного та інтерферонового статусу [9, 10];

– геморагічна лихоманка з нирковим синдромом (ГЛНС). Клінічна ефективність тилорону у хворих характеризувалась менш тривалим періодом інтоксикації та олігоурії, зменшенням частоти геморагічних проявів [32];

– папіломовірусна (HPV) інфекція. В ході досліджень доведено, що тилорон є ефективним і безпечним засобом в лікуванні даної патології [33];

– хронічні запальні захворювання органів малого таза герпесвірусно-бактеріальної етіології. Застосування тилорону в комплексній терапії у жінок з даною патологією супроводжувалось зниженням частоти діагностування хламідіозу, уреаплазмозу та гарднерельозу, поліпшення динаміки контамінації статевих шляхів нормальною мікрофлорою, нормалізацією показників висіву умовнопатогенної мікрофлори та грибів роду *Candida*. Результати клініко-лабораторних досліджень вказують на позитивний вплив препарату на функціонування фагоцитів, активізацію процесів локального захисту, нормалізацію показників системного та місцевого імунітетів [34];

– лихоманка Західного Нілу (ЛЗН). На основі експериментальних даних при клінічному дослідженні доведено лікувальну та профілактичну роль тилорону при лихоманці Західного Нілу [35, 36];

– аденокарцинома ендометрію. Тилорон має виражену імуномодулюючу активність поруч з антимутогенними, антиканцерогенними, антиметастатичними властивостями, що були вивчені в експерименті на лабораторних тваринах з хімічно індукованим канцерогенезом. Результати вказують на позитивний вплив тилорону на імунні механізми протипухлинної резистентності організму, що може бути одним з патогенетичних підходів в лікуванні раку ендометрію [37].

**Висновки.** Таким чином, результати аналізу літературних джерел показали, що тилорон є сучасним ефективним і безпечним лікарським засобом, який широко застосовують в комплексній терапії захворювань, які супроводжуються імуносупресивними станами. Проте на фар-

мацевтичному ринку обмежений вибір лікарських засобів з тилороном, що свідчить про необхідність розробки лікарських засобів з тило-

роном у різних лікарських формах з метою більш широкого використання тилорону в медичній практиці.

### Література

1. Амиксин. Возможности и перспективы применения в клинической практике: информационно-аналитический сборник. – М. : Медицина, 2001. – 56 с.
2. А.с. 921227 СССР, МКИ С07С97/10, А61К31 /13 / Способ получения 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]-флуоренона-9 / А. В. Богатский, С. А. Андронати, Л. А. Литвинова, В. И. Суярова, Н. Г. Лукьяненко. – № 2973212/23-04; заявлено 18.08.80; опубл. 14.12.81. – 5с.
3. Ляхов С. А. Механизмы противовирусной активности амиксина / С. А. Ляхов // Сучасні інфекції. – 2008. – № 2. – С. 112–116.
4. Селькова Є. П. Неспецифічна профілактика грипу та ГРВІ вітчизняним препаратом амиксин [Електронний ресурс] / Є. П. Селькова, Г. Ю. Нікітіна. – Режим доступу: <http://doctor.wpoonline.com/article.php?sid=23090>
5. Галян С. П. Индуктор эндогенных интерферонов амиксин в терапии инфекционных болезней / С. П. Галян // Провізор. – 2002. – № 6. – С. 41–43.
6. Вивчення впливу інтерфероногену «Аміксин ІС» на інтерфероногенез і цитотоксичну активність NK-клітин у хворих на хронічний гепатит С / Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко [та ін.] // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2(12). – С. 4–8.
7. Binding of Tilorone: 1H NMR and Calorimetric Studies of the Intercalation / Tomoki Nishimura, Tadashi Okobira, Andrew M. Kelly [et al.] // Biochemistry. – 2007. – Vol. 46, № 27. – P. 8156–8163.
8. Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона – на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / Е. П. Селькова, Т. А. Семенович, Н. Н. Носик [та ін.] // Микробиология. – 2001. – № 4. – С. 31–35.
9. Никитин Е. В. Использование амиксина в терапии и профилактике вирусных инфекций / Е. В. Никитин // Сучасні інфекції. – 2003. – № 2. – С. 76–82.
10. Степанова Т. Ю. Вплив тилорону на рівень ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$  та ІЛ-10 у тканинах мишей з експериментальним алергічним енцефалітом / Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін // Досягнення біології та медицини. – 2010. – № 1 (15). – С. 17–20.
11. Ільїна Н. І. Застосування аміксину у лікуванні хронічного гепатиту С / Н. І. Ільїна, В. В. Захлебаєва // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: науково-практична конференція і пленум Асоціації інфекціоністів України, 26-27 квітня 2007р.: матеріали конференції. – Донецьк, 2007. – С. 51–53.
12. Зв'язування інтерфероногену амиксин рецепторами Т-лімфоцитів та його вплив на перебіг хронічного гепатиту С / Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко [та ін.] // Досягнення біології та медицини. – 2005. – № 1. – С. 35–38.
13. Андрейчин М. А. Современная комбинированная терапия герпетических инфекций / М. А. Андрейчин, Н. Г. Завидюк // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С.90-93.
14. Панкратов О.В. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса / О.В. Панкратов // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 18–24.
15. Баткаев Э. А. Амиксин в комплексной терапии урогенитального хламидиоза и рецидивирующего генитального герпеса / Э. А. Баткаев, А. В. Гаврилова, А. В. Тышкевич. – М. : РМАПО, 2000. – 46 с.
16. Аль Сабунчи Т. В. Иммунотропная терапия в комплексном лечении генитального герпеса / Т. В. Аль Сабунчи, В. Ю. Уджуху, М. А. Арсанукаева // Актуальные вопросы и особенности дерматовенерологии в детском возрасте. Проблемы и перспективы: научно-практическая конференция, 24 мая 2007 г.: материалы конференции. – Москва, 2007. – С. 164–165.
17. Федотов В. П. Амиксин ІС в терапии хронического часто рецидивирующего герпеса / В. П. Федотов, А. Д. Дюдюк // Здоровье Украины. – 2007. – № 21(178). – С. 66–67.
18. Корюкова Е. Б. Лавомакс в лечении генитального герпеса // В сб.: Лавомакс в клинической практике. – М. : МДВ, 2007. – С. 145–155.
19. Досвід застосування препарату Амиксин® ІС у комплексній терапії хворих на грип та інші ГРЗ / В. М. Козько, О. І. Могиленець, Н.Ф. Меркулова [та ін.] // Провізор. – 2011. – № 2. – С. 16–20.
20. Оценка реактогенных свойств амиксина и его эффективности при профилактике острых инфекций респираторного тракта / Е. П. Селькова, М. Х. Турьянов, Т. Н. Пантюхова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 10. – С. 14.
21. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers / Е. В. Tazulakhova, О. V. Parshina, Т. S. Guseva, F. I. Ershov // J. Interferon Cytokine Res. – 2001. – V. 21, № 2. – P. 65–73.
22. Лыткина И. Профилактическая эффективность препарата «Лавомакс» при гриппе и ОРВИ / И. Лыткина, Т. Гренкова // Врач. – 2010. – № 4. – С. 64–67.
23. Волчек И. В. Профилактическая и лечебная эффективность амиксина при гриппе и других острых респираторных инфекциях / И. В. Волчек // TERRA MEDICA nova. – 2004. – № 4. – С. 25–28.
24. Учайкин В. Ф. Терапевтическая эффективность и безопасность амиксина при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях у детей [Электронный ресурс] / В. Ф. Учайкин, С. Г. Чешик, И. И. Балаболкин. – Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_1394.htm](http://www.rmj.ru/articles_1394.htm).
25. Лисяный Н. И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза / Н. И. Лисяный. – К. : ЗАТ «Випол», 2003. – 251 с.

26. Комплексная терапия хронического урогенитального хламидиоза с использованием индуктора эндогенных интерферонов тилорона («Лавомакс») / Г. М. Бондаренко, Ю. В. Щербакова, Т. В. Губенко [та ін.] // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 4 (50). – С. 47–55.
27. Бочкарев Е. Г. Оценка эффективности лечения хламидийной инфекции с применением Амиксина методами лабораторной диагностики / Е. Г. Бочкарев, Ю. В. Сергеев // VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: материалы конгресса. – Москва, 2000. – С. 295.
28. Ковалева Л. Н. Амиксин в терапии урогенитального хламидиоза / Л. Н. Ковалева // Иммунологія та алергологія. – 2001. – № 1. – С. 86–87.
29. Позднякова О. Н. Результаты клинического исследования препарата «Амиксин» (Тилорон) в комплексной терапии иммуноопосредованных дерматозов / О. Н. Позднякова // «Здоровье молодежи – Здоровье нации!»: II конгресс акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов, 10-11 февраля 2009г.: материалы II Конгресса акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов. – Новосибирск, 2009. – С. 34.
30. Поліщук Д. С. Карнітин і тилорон у комплексному лікуванні хворих на псоріаз / Д. С. Поліщук, С. Й. Поліщук // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 17–19.
31. Лысенко О. В. Применение тилорона при лечении микробной экземы на фоне трофических язв / О. В. Лысенко, Л. В. Лукьянчикова, Т. В. Подшивалова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 85–89.
32. Логинова С. Я. Противовирусная активность in vivo лекарственных препаратов в отношении возбудителя геморрагической лихорадки с почечным синдромом / С. Я. Логинова, С. В. Борисевич, А. В. Ковальчук // Вопросы вирусологии. – 2007. – № 4. – С. 34–36.
33. Снисаренко Е. А. Опыт применения препарата «Лавомакс» в комплексном лечении папилломавирусной инфекции / Е. А. Снисаренко, И. А. Коваленко // Урология, гинекология, дерматовенерология. – 2007. – № 10 (144). – С. 72–77.
34. Корнацька А. Г. Клінічне застосування препарату Лавомакс® в комплексній терапії жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза герпесвірусно-бактеріальної етіології [Електронний ресурс] / А. Г. Корнацька, О. Ю. Борисюк, Н. Є. Горбань. – Режим доступу: <http://medexpert.org.ua/modules/myarticles/article.php?storyid=614>.
35. Амиксин при профилактике и лечении экспериментальной формы лихорадки Западного Нила / С. Я. Логинова, А. В. Ковальчук, С. И. Сыромятникова [та ін.] // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика: 6-я Российско-итальянская конференция, 14-16 декабря 2000 г.: материалы конференции. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 147.
36. Петров В. А. Вопросы лечения Западно-Нильского энцефалита / В. А. Петров // Человек и лекарство: VII Российский национальный конгресс, 10-14 апреля 2000 г.: материалы конференции. – Москва, 2000. – С. 220.
37. Амиксин в качестве средства иммунологического сопровождения комбинированного и комплексного лечения больных аденокарциномой эндометрия / М. Г. Венедиктова, И. К. Румянцева, М. А. Демидова [та ін.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2002. – № 1. – С. 29.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИЛОРОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Е. В. Бабий, С. А. Ермощенко**

*Винницкий медицинский колледж имени акад. Д. К. Заболотного*

**Резюме:** в обзоре обобщены результаты исследований, полученные в процессе внедрения лекарственного средства в медицинскую практику. Рассмотрены вопросы механизма действия, фармакологических свойств и безопасности, клинической оценки терапевтической эффективности тилорона.

**Ключевые слова:** индукторы интерферонов, вирусные инфекции, тилорон.

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF TILORON IN CLINICAL PRACTICE

**O. V. Babiy, S. A. Yermoshchenko**

*Vinnitsia Medical College by acad. D. K. Zabolotnyi*

**Summary:** review article contains literature data devoted to tiloron as an interferon inducer. This review summarizes the research results obtained in the process of introducing the drug in medical practice. The questions of the mechanism of action, pharmacological properties and safety, clinical evaluation of therapeutic efficacy of tiloron were substantiated.

**Key words:** inductors the interferons, virus infections, tiloron.

## ПІДБІР УМОВНО ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ ЕКСТРАКТУ ТА НАСТОЙКИ З ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

©І. І. Медвідь, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** обґрунтовано раціональне використання фармакологічних препаратів з листя шовковиці чорної для лікування токсичних уражень печінки, проведено підбір умовно терапевтичної дози для густого екстракту та настойки з листя шовковиці чорної на моделі тетрахлорметанового гепатиту.

**Ключові слова:** густий екстракт, настойка, листя шовковиці чорної, умовно терапевтична доза, тетрахлорметановий гепатит.

**Вступ.** Актуальною проблемою медицини та фармації є пошук і створення ефективних фітозасобів для лікування токсичних уражень печінки.

Існуючий асортимент синтетичних лікарських засобів не дозволяє повністю вирішити проблему терапії захворювань печінки, оскільки багато препаратів мають ряд протипоказань та багато побічних наслідків.

Протягом останніх десятиліть у сучасній медичній практиці велику увагу приділяють лікарським засобам рослинного походження та їх раціональному використанню. Фітозасоби, які використовують для лікування захворювань печінки, мають переваги порівняно з синтетичними. Це, перш за все, м'якість та комплексність дії біологічно активних речовин, незначні побічні явища та низька токсичність [4, 5].

Враховуючи перевірену ефективність використання в народній медицині, доступність та дешевизну лікарської рослинної сировини, є перспективним її вивчення з метою розробки нових фітозасобів.

Мета нашого дослідження – проведення фармакологічного скринінгу екстракту та настойки з листя шовковиці чорної шовковиці та встановлення їх умовно терапевтичної дози в умовах експериментального гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження були густий екстракт та настойка з листя шовковиці чорної. Для проведення експерименту ми використали модель ураження тварин тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>).

Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 170–190 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

**Результати й обговорення.** Аналіз даних літератури показав, що розвиток метаболічних

порушень в організмі тварин на 4-ту добу тетрахлорметанового гепатиту максимальний, тому ступінь ендогенної інтоксикації та стан антиоксидантної системи ми досліджували саме в цей термін [1, 2, 3].

Для підбору умовно терапевтичної дози густого екстракту та настойки брали дев'ять груп (по шість тварин у кожній). Вивчали коригуючий вплив густого екстракту листя шовковиці (ГЕЛШ) у дозі 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг на метаболічні порушення в організмі тварин. Коригуючий вплив настойки вивчали у дозі 0,1 мл, 0,15 мл та 0,2 мл на кілограм маси тіла тварини. Ступінь ендогенної інтоксикації організму тварин та стан антиоксидантної системи після введення коригуючих чинників оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), молекул середньої маси (МСМ), церулоплазміну (ЦП) та активністю каталази (КТ).

Як видно з таблиць 1 та 2, введення тетрахлорметану в організм тварин призводить до суттєвого зростання вмісту ТБК-активних продуктів. У цей термін даний показник зріс у сироватці крові та печінці після ураження в 1,7 та 1,6 раза, відповідно, відносно інтактних тварин ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 1, 2).

Активність КТ після введення екстракту в дозі 150 мг/кг та настойки в дозі 0,2 мл/кг у сироватці крові знизилась відповідно на 29,5 та 29 %, в печінці підвищилась на 58,7 та 55,9 % відносно контрольної патології (КП) (табл. 1, 2).

Після дослідження впливу екстракту з листя чорної шовковиці на розвиток вільнорадикальних процесів в організмі щурів, встановлено, що мінімальний ефективний вплив спричинила доза 150 мг/кг.

Введення настойки в дозі 0,1 мл/кг привело до незначної нормалізації досліджуваних показників, проте достовірних змін не відмічено ( $p_i \geq 0,05$ ).



**Таблиця 1.** Вплив різних доз екстракту та настойки з листя шовковиці на біохімічні показники у сироватці крові щурів, уражених  $CCl_4$ , 4-та доба ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

Група тварин	Показники				
	ТБК мкмоль/л	ЦП г/л	МСМ(МСМ <sub>1</sub> ) ум.од/л	МСМ(МСМ <sub>2</sub> ) ум.од/л	КТ мкат/л
ІК	7,82 ± 0,14	9,63 ± 0,21	67,00 ± 2,35	81,67 ± 1,89	21,35 ± 0,27
КП	13,02 ± 0,25*	17,24 ± 0,19*	104,7 ± 2,23*	118,00 ± 2,37*	31,12 ± 0,18*
КП+50 мг/кг ГЕЛШ	12,37 ± 0,16	16,56 ± 0,28	98,67 ± 2,16	113,30 ± 2,11	29,05 ± 0,33
КП+100 мг/кг ГЕЛШ	12,17 ± 0,27	14,41 ± 0,22**	91,00 ± 2,13**	111,33 ± 2,46	28,34 ± 0,25
КП+150 мг/кг ГЕЛШ	8,72 ± 0,20**	10,22 ± 0,23**	73,84 ± 2,11**	86,71 ± 1,82**	23,27 ± 0,15**
КП+200 мг/кг ГЕЛШ	8,40 ± 0,19**	9,95 ± 0,30**	70,33 ± 1,76**	84,64 ± 1,89**	22,01 ± 0,29**
КП+0,1 мл/кг НЛШ	12,46 ± 0,15	16,95 ± 0,32	95,00 ± 2,77**	112,16 ± 1,98	28,95 ± 0,20
КП+0,15 мл/кг НЛШ	11,86 ± 0,19	14,32 ± 0,18**	85,67 ± 2,39**	103,67 ± 2,95**	27,52 ± 0,31
КП+0,2 мл/кг НЛШ	9,08 ± 0,18**	10,75 ± 0,38**	76,10 ± 2,73**	89,00 ± 2,24**	23,90 ± 0,16**

**Примітки.** \* – (p) достовірні зміни між інтактними та ураженими тваринами; \*\* – (p<sub>1</sub>) достовірні зміни між ураженими та лікованими тваринами.

**Таблиця 2.** Вплив різних доз екстракту та настойки з листя шовковиці на біохімічні показники у печінці щурів, уражених  $CCl_4$ , 4-та доба ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

Група тварин	Показники			
	ТБК мкмоль /л	МСМ (МСМ <sub>1</sub> ) ум.од/л	МСМ (МСМ <sub>2</sub> ) ум.од/л	КТ мкат/л
ІК	66,24 ± 0,89	0,51 ± 0,03	0,55 ± 0,02	26,27 ± 0,22
КП	107,80 ± 1,55*	1,01 ± 0,05*	0,95 ± 0,03*	16,28 ± 0,17*
КП+50 мг/кг ГЕЛШ	103,40 ± 3,18	0,94 ± 0,02	0,92 ± 0,03	18,07 ± 0,34
КП+100 мг/кг ГЕЛШ	101,50 ± 1,21	0,91 ± 0,03	0,86 ± 0,03	18,91 ± 0,24
КП+150 мг/кг ГЕЛШ	71,35 ± 1,85**	0,61 ± 0,02**	0,63 ± 0,02**	24,42 ± 0,15**
КП+200 мг/кг ГЕЛШ	69,44 ± 1,54**	0,57 ± 0,02**	0,60 ± 0,02**	25,88 ± 0,23**
КП+0,1 мл/кг НЛШ	104,40 ± 1,03	0,98 ± 0,04	0,93 ± 0,15	18,26 ± 0,27
КП+0,15 мл/кг НЛШ	101,78 ± 1,66	0,92 ± 0,03	0,88 ± 0,02	19,45 ± 0,19**
КП+0,2 мл/кг НЛШ	75,51 ± 1,18**	0,59 ± 0,02**	0,65 ± 0,03**	24,20 ± 0,21**

**Примітки.** \* – (p) достовірні зміни між інтактними та ураженими тваринами; \*\* – (p<sub>1</sub>) достовірні зміни між ураженими та лікованими тваринами.

При вивченні вмісту МСМ у крові уражених тварин на 4-ту добу дослідження встановлено зростання фракції МСМ<sub>1</sub> на 56,3 %, МСМ<sub>2</sub> на – 44,5 % відносно інтактних тварин. Після введення 150 мг/кг густого екстракту та 0,2 мл/кг настойки з листя шовковиці відмічено зниження даного показника в обох випадках практично до рівня інтактного контролю (ІК). У печінці спостерігали аналогічну тенденцію (табл. 2).

Після застосування  $CCl_4$  відмічено достовірне підвищення вмісту ЦП у сироватці крові ураже-

них тварин. Корекція екстрактом в дозі 150 мг/кг та настойки в дозі 0,2 мл/кг виявилась ефективною (табл. 1, 2).

**Висновки.** Застосування густого екстракту та настойки з листя чорної шовковиці приводить до значного зменшення метаболічних порушень у тварин з модельованим токсичним гепатитом. На основі проведених досліджень як умовно терапевтичну дозу для густого екстракту з чорної шовковиці можна рекомендувати дозу 150 мг/кг; для настойки – 0,2 мл/кг.

### Література

1. Вікові особливості ліпідного статусу печінки щурів за умов токсичного ураження тетрахлорметаном / І. М. Кліщ, М. М. Корда, К. А., Посохова [та ін.] // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 44–47.
2. Вивчення структурно-функціонального стану мембран ендоплазматичного ретикулаума печінки щурів за умов отруєння тетрахлорметаном та фармакологі-

1. чної корекції ацетилсаліциловою кислотою / Ю. І. Губський, Г. Г. Горюшко, Р. Г. Приман [та ін.] // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 12–16.
3. Вороніна Л. М. Вивчення гепатопротекторної активності екстракту, отриманого з гички буряка звичайного / Л. М. Вороніна, І. В. Сенюк, К. В. Стрільченко // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 4 – С. 92–95.

4. Muriel P. Beneficial drugs for liver diseases / P. Muriel, Y. Rivera-Espinoza // J. Appl. Toxicol. – 2008. – Vol. 28, № 2 – P. 93–103.

5. Oxidative stress and total antioxidant capacity in human plasma / A. Buico, C. Cassino, M. Ravera [et al.] // Redox. Rep. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 125–131.

## **ПОДБОР УСЛОВНО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ЭКСТРАКТА И НАСТОЙКИ ИЗ ЛИСТЬЕВ ШЕЛКОВИЦЫ ЧЕРНОЙ НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА**

**И. И. Медвидь, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий**

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

**Резюме:** обосновано рациональное использование фармакологических препаратов из листьев шелковицы черной для лечения токсических поражений печени, проведен подбор условно терапевтической дозы для густого экстракта и настойки из листьев шелковицы черной на модели тетрахлорметанового гепатита.

**Ключевые слова:** густой экстракт, настойка, листья шелковицы черной, условно терапевтическая доза, тетрахлорметановый гепатит.

## **SELECTION OF THE CONDITIONALLY THERAPEUTIC DOSE OF THE BLACK MULBERRY LEAVES EXTRACT AND TINCTURE ON THE MODEL OF TETRACHLOROMETHANE HEPATITIS**

**I. I. Medvid, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi**

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

**Summary:** there was substantiated the rational usage of the pharmaceutical products from the black mulberry leaves for the treatment of the toxic liver damage, conducted the conventionally therapeutic dose selection for the thick extract and tincture of the black mulberry leaves on a model of tetrachloromethane hepatitis.

**Key words:** thick extract, tincture, black mulberry leaves, conditionally therapeutic dose, tetrachloromethane hepatitis.

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

УДК 615.014 : 615.451.35 : 615.015 / . 03 : 616 – 092.4

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ АЕРОЗОЛЮ МЕТОДОМ IN VITRO**

© **А. О. Дроздова**

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

**Резюме:** проведено фармакокінетичні дослідження пінного аерозолю з сперміцидною та антимікробною активністю. Встановлено фармакокінетичні показники лікарського засобу: константа швидкості процесу вивільнення та період напіввивільнення. Доведено порядок вивільнення діючих речовин з лікарської форми.

**Ключові слова:** пінний аерозоль, метронідазол, хінозол, молочна кислота, кінетика, порядок реакції.

**Вступ.** Сьогодні спостерігають високий ризик виникнення інфекцій, що передаються статевим шляхом не тільки серед підлітків, але й серед сексуально активних жінок [2, 4]. Тому актуальною проблемою є пошук нових, ефективних засобів місцевої контрацепції. Перевага таких препаратів полягає в їх безпечності, відсутності протипоказань, а також в захистній дії проти захворювань, що передаються статевим шляхом. У цьому напрямку особливо перспективним є створення препаратів місцевої контрацепції комбінованої дії, що містять сперміцидні, антибактеріальні, фунгіцидні засоби, які здатні не тільки запобігати небажаній вагітності, але й є засобами профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом. Доведено, що використання бар'єрних методів контрацепції в 2 – 3 рази знижує ризик виникнення захворювань, що передаються статевим шляхом, причому ефективність бар'єрних засобів значно збільшується при одночасному застосуванні зі сперміцидами (пінний аерозоль, паста, крем, гель тощо) [3, 5 – 7].

Розроблено новий лікарський засіб комбінованої дії у формі пінного аерозолю з метронідазолом, хінозолом та молочною кислотою. Проведено дослідження із визначення фармакокінетичних параметрів методом in vitro [1].

**Методи дослідження.** Визначення кінетичних параметрів ЛЗ проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану (знежирена кишка). Для цього застосовували камеру, яка складалася з двох циліндрів, діаметром 50 та 70 мм, відповідно, кожний.

Внутрішній циліндр із зразком (5 г) поміщали в діалізну камеру з певною кількістю води очищеної (100 мл) при температурі (36±1) °С. Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (100 мл). Відбір проб проводили через 30, 60, 180, 360, 720, та 1440 хв.

Підтримували постійну температуру за допомогою спірального теплообмінника, зв'язаного з ультратермостатом – УТ-15. Камеру поміщали між трубами теплообмінника і всю систему закривали в спеціальну коробку з пінопласту, що забезпечувало термоізоляцію.

Кількісне визначення ДР в діалізаті проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Концентрацію ДР речовин розраховували за формулою (1).

$$C_n = C'_n + \frac{V_{np}}{V_{об}} \cdot \sum_{s=1}^n C_s, \quad (1)$$

де  $C_n$  – концентрація діючої речовини (мг) в п досліді за умови, що проби з камери не відбирали;

$C'_n$  – визначена концентрація речовин (мг) у досліді;

$V_{np}$  – об'єм проби, яку взяли для аналізу, мл;

$V_{об}$  – об'єм у діалізній камері, мл;

$C_s$  – загальна концентрація в (n – 1) дослідях;

s – кількість дослідів;

$$\sum_{s=1}^n \quad \text{– сума дослідів.}$$

**Результати й обговорення.** Результати експериментальних досліджень наведено в таблиці 1.

На підставі даних, наведених у таблиці 1, будували графічну залежність вивільненої речовини від часу (рис.1) у логарифмічному масштабі (lg %).

Отримані результати свідчать про те, що вивільнення метронідазолу, хінозолу та молочної кислоти із пінного аерозолю підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис. 1).

За нахилом ліній на рисунку 1 можна вирахувати швидкість реакції вивільнення ЛР, яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення.

Таблиця 1. Кількість вивільнених діючих речовин із препарату залежно від часу

Номер зразка	Кількість вивільненої речовини через					
	30 хв	60 хв	180 хв	360 хв	720 хв	1440 хв
	концентрація вивільненої речовини, %					
метронідазол						
1	3,85	5,82	8,24	14,74	22,18	43,52
2	3,89	5,94	8,45	14,69	22,21	44,02
3	3,95	5,95	8,38	15,11	22,25	44,36
4	4,15	6,02	8,51	15,15	22,36	44,52
5	4,20	6,15	8,58	15,16	22,38	44,52
$\bar{X} \pm \Delta X$	4,01±4,88	5,98±2,52	8,43±1,92	14,97±1,94	22,28±0,50	44,19±1,19
хінозол						
1	1,21	4,15	5,97	9,69	18,65	34,23
2	1,24	4,22	6,25	9,85	18,69	34,25
3	1,24	4,42	6,18	10,12	18,72	35,12
4	1,28	4,18	6,22	10,32	18,80	35,16
5	1,30	4,15	5,98	10,36	19,05	35,22
$\bar{X} \pm \Delta X$	1,25±3,54	4,22±3,33	6,12±2,73	10,07±3,61	18,78±1,05	34,80±3,44
молочна кислота						
1	1,14	3,52	6,20	10,12	19,87	41,45
2	1,18	3,55	6,28	10,32	19,94	41,45
3	1,22	3,58	6,42	10,45	19,94	41,52
4	1,25	4,02	6,52	10,48	20,05	41,66
5	1,25	4,00	5,50	10,04	20,16	41,66
$\bar{X} \pm \Delta X$	1,21±4,90	3,73±8,40	6,18±8,07	10,28±2,37	19,99±0,71	41,55±0,32

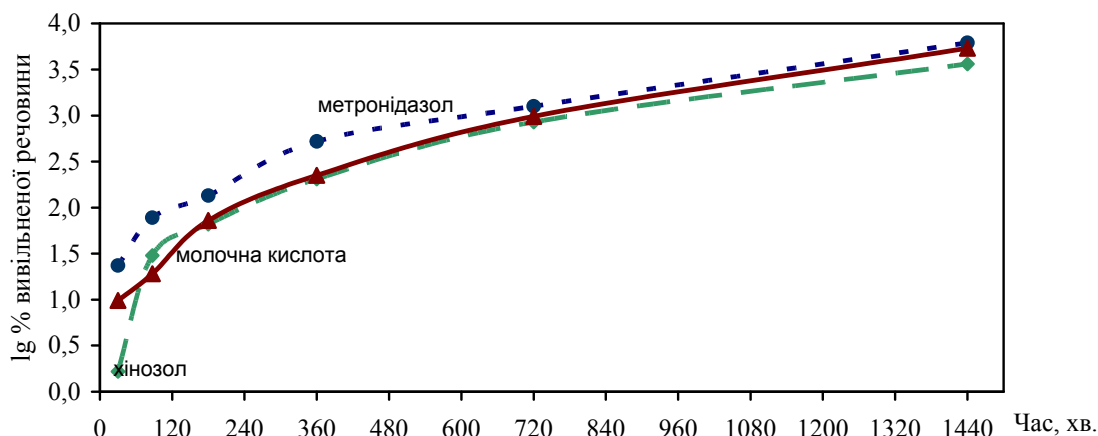


Рис. 1. Кінетична залежність вивільнення діючих речовин із аерозолію від часу.

Швидкість реакції вивільнення ЛР визначали за формулою (2).

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1}, \quad (2)$$

де  $K_B$  – швидкість реакції вивільнення ЛР,  $c^{-1}$ ;  
 $C_{(1)}$ ;  $C_{(2)}$  – концентрація вивільненої речовини за час  $t_1$ ,  $t_2$  і  $t_2$ ,  $t_3$   
 $t_1$ ,  $t_2$  – с.

Для метронідазолу швидкість реакції вивільнення ЛР дорівнює:

$$K_{B1} = 1,09 \cdot 10^{-3} c^{-1};$$

$$K_{B2} = 3,40 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B3} = 6,06 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B4} = 3,38 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B5} = 5,07 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

Для хінозолу швидкість реакції вивільнення ЛР становила:

$$K_{B1} = 1,65 \cdot 10^{-3} c^{-1};$$

$$K_{B2} = 2,75 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B3} = 3,66 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B4} = 4,49 \cdot 10^{-4} c^{-1};$$

$$K_{B5} = 3,71 \cdot 10^{-4} c^{-1}.$$

Для молочної кислоти швидкість реакції вивільнення ЛР становила:

$$K_{B1} = 1,40 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B2} = 3,40 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B3} = 3,79 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B4} = 3,38 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

$$K_{B5} = 4,99 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1};$$

Параметри константи швидкості реакції в часі визначали за формулою (5.2):

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (3)$$

де  $k$  – константа швидкості реакції;  
 $t$  – час;

$C_0$  – початкова концентрація (%) ЛР;

$C$  – концентрація (%) вивільненої ЛР через час  $t$ .

Параметри константи швидкості реакції діючих речовин в часі, які визначали за формулою (3), наведено в таблиці 2.

Другою характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація дифундуючої речовини зменшується наполовину від початкового значення – період напіввивільнення  $t_{1/2}$ .

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (4):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}, \quad (4)$$

де  $t_{1/2}$  – період напіввивільнення;

$k$  – константа швидкості.

Період напіввивільнення ДР, який визначали за формулою (4), наведено в таблиці 2.

З огляду на розрахунки можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення при температурі 310 К для метронідазолу зменшується від  $1,77 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  до  $1,01 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ , для хінозолу від  $2,85 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  до  $9,45 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ , а для молочної кислоти від  $2,96 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  до  $1,55 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ . Метронідазол і молочна кислота вивільняються спочатку активніше, потім процес уповільнюється. А для хінозолу спочатку збільшується вивільнення, а потім з 3600 с зменшується. Це біофармацевтичний фактор, що має велике значення при створенні лікарського засобу з антимікробною та сперміцидною дією для досягнення певної терапевтичної дії.

Таблиця 2. Кінетичні параметри речовин у дослідах in vitro

Кінетичні параметри	Вивільнення через					
	1800 с	3600 с	10800 с	21600 с	43200 с	86400 с
метронідазолу						
$k$ –константа швидкості процесу вивільнення, $\text{с}^{-1}$	$1,77 \cdot 10^{-3}$	$1,13 \cdot 10^{-3}$	$4,01 \cdot 10^{-4}$	$2,88 \cdot 10^{-4}$	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$1,01 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с	391,53	613,27	1728,17	2406,25	4200,0	6861,39
хінозолу						
$k$ – константа швидкості процесу вивільнення, $\text{с}^{-1}$	$2,85 \cdot 10^{-4}$	$9,21 \cdot 10^{-4}$	$3,86 \cdot 10^{-4}$	$2,46 \cdot 10^{-4}$	$1,56 \cdot 10^{-4}$	$9,45 \cdot 10^{-5}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с	243,15	752,44	1795,34	2817,07	4442,31	7333,33
молочної кислоти						
$k$ – константа швидкості процесу вивільнення, $\text{с}^{-1}$	$2,96 \cdot 10^{-3}$	$2,19 \cdot 10^{-3}$	$8,40 \cdot 10^{-4}$	$2,40 \cdot 10^{-4}$	$2,37 \cdot 10^{-4}$	$1,55 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с	234,12	316,44	825,00	2887,50	2924,05	4470,97

Отже, зазначимо, що при застосуванні даного препарату спочатку буде вивільнятися хінозол, який буде проявляти сперміцидну та антимікробну дію, потім у часі почне вивільнятися метронідазол (антимікробна активність) та молочна кислота (сперміцидна дія за рахунок регуляції рН середовища). Тобто, препарат можна застосувати як сперміцидний засіб з антимікробною активністю.

#### Література

1. Давтян Л. Л. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 62–66.

**Висновки.** Встановлено, що: 1) кінетичні процеси вивільнення ДР із препарату проходять за рівнянням першого порядку; 2) вивільнення хінозолу з аерозолу спочатку проходить активно, але з часом зменшується, тоді як метронідазол та молочна кислота вивільняються повільно; 3) швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

2. Изучение контрацептивного действия лекарственного средства на основе этония / С. С. Камаева, И. В. Мухина, Л. А. Поцелуева [та ін.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Сер. 11. – 2009. – Вып.

1. – С. 168 – 174
3. Камаева С. С. Лекарственные формы для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / С. С. Камаева // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 163–166.
4. Кулаков В. И. Руководство по планированию семьи / под ред. В. Н. Серова. – Русфармамед, 2004. – 298 с.
5. Про затвердження Державної програми “Репродуктивне здоров’я нації” на період до 2015 року, затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 року №1849.
6. Association of NASP with HSP90 in mouse spermatogenic cells: stimulation of ATPase activity and transport of linker histones into nuclei / O. M. Alekseev, E. E. Widgren, R. T. Richardson, M. G. O’Rand // J. Biol. Chem. – 2005. – № 280(4). – P. 2904–2911.
7. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne / A. O. Arowojolu, M. F. Gallo, L. M. Lopez [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub 4.

## **ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ АЭРОЗОЛЯ МЕТОДОМ IN VITRO**

**А. О. Дроздова**

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

**Резюме:** проведены фармакокинетические исследования пенного аэрозоля с спермицидной и антимикробной активностью. Установлены фармакокинетические показатели лекарственного средства: константа скорости процесса высвобождения и период полувыведения. Показан порядок высвобождения действующих веществ из лекарственной формы.

**Ключевые слова:** пенный аэрозоль, метронидазол, хинозол, молочная кислота, кинетика, порядок реакции.

## **RESEARCH OF THE PHARMACOKINETICS OF ACTIVE SUBSTANCES IN COMPOSITION OF AEROSOL METHOD IN VITRO**

**А. О. Drozdova**

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

**Summary:** there were conducted the pharmacokinetic studies of foam aerosol with spermicidy and antimicrobial activity. There were set the pharmacokinetic parameters of the medicine: the rate constant of the process of the release and the period of halfrelease. It is proved the order of release of the active substance from the dosage form.

**Key words:** foam aerosol, metronidazolium, chinosolum, lacticum acid, kinetics, order of reaction.

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

УДК 615.224-02:616.36-008.9+616.381

## ГЕПАТОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ

© В. В. Підгірний

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** застосування препаратів потрібної терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину) супроводжується вираженим гепатотоксичним ефектом у здорових тварин. Одержані результати націлюють на доцільність включення у стандарт противиразкової терапії препаратів з гепатопротекторними властивостями. Доклінічне встановлення ефективності тіотріазоліну відносить його до ряду перспективних протекторів токсичного ураження печінки противиразковими препаратами, що вимагає клінічного підтвердження.

**Ключові слова:** лансопразол, метронідазол, кларитроміцин, гепатотоксичний вплив, тіотріазолін.

**Вступ.** Застосування препаратів потрібної терапії стало вибором у лікуванні хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки. Недостатню увагу приділяють побічній дії антихелікобактерної терапії.

У більшості публікацій щодо лікування таких хворих немає системного аналізу побічних ефектів. Такі симптоми, як загальна слабкість, рідкі випорожнення, запаморочення і головний біль, здуття і бурчання в животі, нудота, біль і відчуття дискомфорту в правому підребер'ї та ін. часто не пов'язують причинно-наслідковими зв'язками з фармакотерапією пептичної виразки, хоча за даними ряду авторів вони виникають більш ніж у половини пацієнтів, які приймають противиразкові препарати [3].

Більшість препаратів, які застосовують для терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, метаболізуються в печінці цитохром-Р-450 залежними ферментами. Завдяки цьому вони мають різною мірою виражену здатність до активації печінкових систем детоксикації і включені в список лікарських засобів, які необхідно з обережністю застосовувати у пацієнтів із захворюваннями печінки [6]. Необхідність комплексного прийому різних лікарських препаратів значно потенціює їх гепатотоксичні ефекти [7].

Мета роботи – вивчити гепатотоксичні прояви стандартної потрібної антихелікобактерної терапії лансопразолу (ЛП), кларитроміцину (КМ) і метронідазолу (МН) в експерименті й апробувати ефективність одночасного застосування препарату з гепатопротекторними властивостями – тіотріазоліну.

**Методи дослідження.** Експерименти виконано на 18 нелінійних білих щурах-самцях. Дози

препаратів відповідали середнім терапевтичним дозам при лікуванні хворих на виразкову хворобу: лансопразолу – 60 мг на добу, кларитроміцину і метронідазолу – по 1000 мг на добу [4]. Зазначені дози перераховували на еквівалентні для білих щурів [5] і становили для лансопразолу – 5,4 мг·кг<sup>-1</sup>, кларитроміцину і метронідазолу – по 90,7 мг·кг<sup>-1</sup>. Лансопразол вводили у вигляді желатинової суспензії для запобігання руйнуванню у шлунку. Курс склав 7 днів.

В окремій групі разом з противиразковими препаратами внутрішньочеревно вводили 2,5 % розчин тіотріазоліну в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup>, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [2].

В експериментах використовували лансопразол торгової марки ЛАНЗА (виробник "Дженом", Індія), метронідазол і кларитроміцин – фармацевтичної компанії "Здоров'я" (Україна), тіотріазолін – фармацевтичної корпорації "Артеріум" (Україна). Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [8].

На 8-му добу у тварин вивчали жовчоутворювальну і поглинально-видільну функції печінки. В умовах тіопентало-натрієвого знеболення у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і протягом 1 год збирали жовч, після чого щурам у стегнову вену вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Визначали тривалість зникнення барвника в жовчі [1].

В отриманій жовчі за методикою В. П. Мирошніченко і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу. Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні

жовчні кислоти/холестерол. У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубину за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна. Розраховували ступінь кон'югації білірубину за співвідношенням: прямий білірубін  $\times 100$  / загальний білірубін.

У сироватці крові визначали активність аланін-амінотрансферази (АлАТ) уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000; у гомогенаті печінки – вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1].

Отриманий цифровий матеріал піддавали статистичному аналізу. Для оцінки достовірності

відмінностей використовували критерій Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Внаслідок застосування досліджуваної комбінації препаратів (табл. 1) порівняно із контрольною групою відмічали статистично достовірне зниження вмісту в жовчі загальних жовчних кислот – на 45,2 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ) і прямого білірубину – на 41,0 % ( $p_{1,2} < 0,01$ ). Внаслідок цього суттєво зменшилися холато-холестеролове співвідношення – на 52,8 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ) та ступінь кон'югації білірубину – на 29,6 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ). У сироватці крові суттєво зростала активність АлАТ – більш

**Таблиця 1.** Гепатотоксичні прояви протівовиразкових перапаратів та гепатопротекторна ефективність тіотріазоліну ( $M \pm m$ )

Показник	Група 1 контроль, n=6	Група 2 МН+ЛП+ КМ, n=6	Група 3 МН+ЛП+ КМ+ тіотріазолін, n=6	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
Загальні жовчні кислоти (Ж), г·л <sup>-1</sup>	3,650±0,148	2,000±0,120	2,875±0,090	<0,001	<0,01	<0,001
Холато-холестероловий коефіцієнт (Ж)	12,7±1,0	6,0±0,6	11,5±1,6	<0,001	>0,05	<0,01
Прямий білірубін (Ж), мкмоль·л <sup>-1</sup>	67,6±5,1	39,9±3,4	51,3±3,1	<0,01	<0,05	<0,05
Ступінь кон'югації білірубину (Ж), %	68,6±1,9	48,3±3,5	65,5±4,8	<0,001	>0,05	<0,05
АлАТ (СК), ммоль·год <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>	0,31±0,02	0,95±0,05	0,40±0,02	<0,001	<0,01	<0,001
ТБК-активні продукти ПОЛ (ГП), мкмоль·кг <sup>-1</sup>	2,985±0,144	7,980±0,210	4,252±0,157	<0,001	<0,001	<0,001
Тривалість виділення бромсульфалеїну, хв	34,33±1,31	60,33±0,92	44,50±2,22	<0,001	<0,01	<0,001

**Примітки:** 1. Ж – показник, визначений у жовчі; СК – у сироватці крові; ГП – у гомогенаті печінки;

$p_{1,2}$  – достовірність відмінностей між показниками групи 1 і 2;  $p_{1,3}$  – між показниками групи 1 і 3;  $p_{2,3}$  – між показниками групи 2 і 3.

ніж у 3 рази ( $p_{1,2} < 0,001$ ), у гомогенаті печінки – вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у 2,7 рази ( $p_{1,2} < 0,001$ ). Крім цього, на тлі застосування комбінації препаратів статистично достовірно зменшувалася швидкість виділення бромсульфалеїну: час екскреції зростав на 75,8 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ).

Застосування тіотріазоліну в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup> на тлі введення здоровим лабораторним тваринам ЛП, МН і КМ нівелювало гепатотоксичні прояви протівовиразкових препаратів. Відмічалися менші порушення показників функціонального стану печінки, знижувалися біохімічні прояви цитолізу гепатоцитів, інтенсивності ПОЛ. У жовчі тварин, які одержували тіотріазолін, на 43,8 % більшим був вміст загальних жовчних кислот ( $p_{2,3} < 0,001$ ), на 91,6 % – холато-холестеролове співвідношення ( $p_{2,3} < 0,01$ ), на 28,6 % – прямого білірубину ( $p_{2,3} < 0,05$ ), на 35,6 % – ступінь кон'югації білірубину ( $p_{2,3} < 0,05$ ); у сироватці крові більш ніж у 2 рази знижувалася активність АлАТ ( $p_{2,3} < 0,001$ ), на 46,7 % вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки ( $p_{2,3} < 0,001$ ), на 26,3 % зменшувалася тривалість виділення бромсульфалеїну на 26,2 % ( $p_{2,3} < 0,001$ ).

Незважаючи на профілактичне застосування тіотріазоліну, у жовчі стосовно контрольної гру-

пи продовжував залишатися зниженим вміст загальних жовчних кислот – на 21,2 % ( $p_{1,3} < 0,01$ ) і прямого білірубину – на 24,1 % ( $p_{1,3} < 0,05$ ). Разом із тим, наставала нормалізація холато-холестеролового співвідношення та ступеня кон'югації білірубину ( $p_{1,3} > 0,05$ ). У сироватці крові не досягали рівня контролю активність АлАТ та вміст у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ, яка виявилася відповідно на 29,0 і 42,4 % більшими ( $p_{1,3} < 0,01$ ). Довшою, ніж у контролі виявилася й швидкість виділення бромсульфалеїну – на 29,6 % ( $p_{1,3} < 0,01$ ).

Отримані результати свідчать що застосування комбінації препаратів потрібної терапії супроводжується істотним гепатотоксичним ефектом, що проявляється зниженням жовчоутворювальної і поглинально-видільної функції печінки, збільшенням літогенних властивостей жовчі, вираженим цитолітичним синдромом та інтенсифікацією ПОЛ. Одночасне застосування тіотріазоліну разом з протівовиразковими препаратами істотно нівелює їх гепатотоксичні прояви за всіма досліджуваними показниками, викликаючи нормалізацію холато-холестеролового співвідношення та ступеня кон'югації білірубину.



Можна припустити, що виявлені відхилення в організмі тварин, що отримували комбінацію із досліджуваних препаратів, є наслідком розвитку супутнього реактивного гепатиту. Останнє є прямим показанням до включення у комплексне антихелікобактерне лікування препаратів з гепатопротекторними властивостями, зокрема тіотриазоліну. Необхідно зазначити, що останній здійснює позитивний вплив і на регенерацію слизової оболонки шлунка.

**Висновки.** 1. Застосування препаратів потрійної терапії пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки супроводжується вираженим гепатотоксичним ефектом, що проявляється

пораженнями жовчоутворювальної і поглинально-видільної функцій печінки, цитолітичним синдромом та інтенсифікацією ПОЛ.

2. Проведене експериментальне дослідження націлює на доцільність включення у стандарт противиразкової терапії препаратів з гепатопротекторними властивостями. Доклінічне встановлення ефективності тіотриазоліну відносить його до ряду перспективних протекторів токсичного ураження печінки противиразковими препаратами.

У перспективі доцільно вивчити ефективність тіотриазоліну в клінічних умовах на тлі антихелікобактерної терапії у хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки.

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 6. — С. 71–74.
3. Проблемы и перспективы исследований инфекции *Helicobacter pylori* / Л. Б. Лазебник, И. А. Морозов, А. А. Ильченко [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 4–14.
4. Маев И. В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Гастроэнтерология. — 2006. — Т. 8, № 1. — [http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/06\\_01/3.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/06_01/3.shtml)
5. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для мле-

копитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии наук СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513–1516.

6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Вялкова, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. — М., 2003. — Вып. IV.

7. Хомерики Н. М. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции / Н. М. Хомерики, С. Г. Хомерики // Гастроэнтерология. — 2005. — Т. 7, № 2. — [http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/05\\_02/22.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/05_02/22.shtml)

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — 1986. — No 123. — P. 52.

## ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА

**В. В. Пидгирный**

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

**Резюме:** применение препаратов для тройной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (лансопразола, метронидазола и кларитромицина) сопровождается выраженным гепатотоксическим эффектом у здоровых животных. Полученные результаты нацеливают на целесообразность включения в стандарт противоязвенной терапии препаратов с гепатопротекторными свойствами. Доклиническое установление эффективности тиотриазолина относит его к ряду перспективных протекторов токсического поражения печени противоязвенными препаратами, что требует клинического подтверждения.

**Ключевые слова:** лансопразол, метронидазол, кларитромицин, гепатотоксическое влияние, тиотриазолин.

## **HEPATOTOXIC EFFECT OF COMBINED USE OF LANSOPRAZOL, METRONIDAZOL AND CLARITHROMYCIN**

**V. V. Pidhirnyi**

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

**Summary:** the use of drugs of ulcer triple therapy (Lansoprazole, Clarithromycin and Metronidazole) is accompanied with the expressive hepatotoxic effects in healthy animals. The result obtained in the experiment showed that drugs with hepatoprotective properties should be included in the standard anti-ulcer drug therapy. Pre-clinical setting performance of Thiotriazoline relates it to a number of promising protectors toxic liver damage anti-ulcer drugs that require clinical confirmation.

**Key words:** Lansoprazol, Metronidazol, Clarithromycin, hepatotoxic effect, Thiotriazolin.

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

УДК 615.1:616.24-002:615.281.9

## **КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ**

© **О. І. Беляєва, В. В. Трохимчук**

*Одеський національний медичний університет*

**Резюме:** у статті наведено результати дослідження економічних характеристик (динаміка змін середньозважених оптових цін, коефіцієнти ліквідності та адекватності платоспроможності) лікарських засобів (ЛЗ) для лікування хворих дітей на позалікарняну пневмонію за період 2007–2011 рр. Отримані результати вказують, що більшу частину асортименту ЛЗ займають препарати іноземних фірм-виробників, ціни на які значно вищі, ніж на вітчизняні. Встановлено зниження доступності препаратів, що є негативною тенденцією та потребує ефективної державної політики щодо лікарського забезпечення хворих дітей на позалікарняну пневмонію.

**Ключові слова:** лікарські засоби, фармацевтичне забезпечення, лікування пневмонії у дітей.

**Вступ.** Проблема адекватної фармакотерапії пневмонії – одного з найбільш поширених інфекційних захворювань органів дихання – залишається актуальною проблемою охорони здоров'я підростаючого покоління. Особлива увага приділяється етіологічному лікуванню хворих дітей на пневмонію як найбільш фінансово та економічно затратнішого. Фармацевтичний ринок антибактеріальних ЛЗ в Україні постійно змінюється як в кількісному, так і якісному відношенні. Тому раціональне використання антибактеріальних ЛЗ для лікування хворих дітей на позалікарняну пневмонію є важливою умовою підвищення якості фармацевтичної допомоги та забезпечення її доступності.

У 2009 році ВООЗ і ЮНІСЕФ оголосили про "Глобальний план дій з профілактики пневмонії і боротьби з нею" (GAPP), основною метою якого є активізація боротьби з пневмонією шляхом підвищення доступності антибактеріальних, муколітичних, протизапальних ЛЗ та забезпечення кожної хворої дитини правильним лікуванням за допомогою лікаря в амбулаторних умовах, а в разі тяжкого захворювання – в стаціонарних умовах медичного закладу.

Показники захворюваності дітей на пневмонію в різних областях України коливаються від 4 до 20 випадків на 1000 дітей віком від 1 місяця до 15 років. При госпіталізації дітей із гострими бронхолегеневими захворюваннями частка хворих на пневмонію становить в межах 25–30 %, 50–55 % та 10–20 % відповідно за віком до 1 року, від 1 до 5 років та старше 5 років [1].

Різними аспектами організаційно-економічного, медико-соціального, фармакоекономічного, нормативно-правового характеру медично-

го забезпечення дитячого населення з питань лікування пневмонії приділяли увагу багато вітчизняних вчених [2–4]. Дослідження у сфері оптимізації лікарського забезпечення дітей проводили Г. Ю. Яцкова [5]. Окремі аспекти забезпечення лікарськими засобами для лікування дітей з інфекційними захворюваннями вивчали О. М. Заліська і Ю. В. Майнич [6]. Разом з тим, дослідження з фармацевтичного забезпечення хворих дітей на позалікарняну пневмонію в Україні не проводили. Тому метою наших досліджень є вивчення вітчизняного ринку ЛЗ для етіологічного лікування хворих дітей на позалікарняну пневмонію, аналіз напрямків його розвитку в сучасних умовах.

Для вирішення даної мети розроблено наступні завдання: маркетинговий аналіз вітчизняного ринку ЛЗ для етіологічного лікування хворих дітей на позалікарняну пневмонію; моніторинг оптових цін за 2007–2011 рр. та вивчення темпів їх росту, коефіцієнтів ліквідності цін на ЛЗ та адекватності платоспроможності населення.

**Методи дослідження.** Загальноприйняті статистичні та маркетингові дослідження електронних та паперових джерел інформації. Обробку даних здійснювали за допомогою програмного продукту Microsoft Excel 7.0, Microsoft Access 2003, ABBYY Fine Reader 7.0.

**Результати й обговорення.** Об'єкт наших досліджень – вітчизняний фармацевтичний ринок ЛЗ для етіологічного лікування хворих дітей на позалікарняну пневмонію. Відомо, що антибактеріальні препарати є найбільш часто вживаною групою ЛЗ та займають від 10 до 28 % обсягу фармацевтичного ринку зі стабільною тенденцією щорічного зростання. При лікуванні хворого в стаціонарі антибактеріальні препара-

ти займають близько чверті від загальних призначень ЛЗ [7].

Вибір препаратів для дослідження здійснювали згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія», який затверджено наказом МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р. та даними наукових публікацій [1, 3, 8]. За протоколом для стартової емпіричної терапії середнього та середньотяжкого перебігу гострої позалікарняної пневмонії у дітей рекомендують бета-лактамі антибіотики (J01C, J01D,) та макроліди (J01F). Але у практичному використанні перші місця посідають препарати групи J01DD «Цефалоспорины третього покоління». Тому предметом аналізу стали дані реєстрації лікарських засобів антибактеріальної дії групи J01DD у Державному експертному центрі МОЗ України та дані прайс-листів щотижневика «Аптека» за 2007–2011 роки.

При попередньому дослідженні пропозицій на фармацевтичному ринку та прайс-листів оптових компаній було встановлено, що найбільший асортимент ЛЗ стосується цефалоспоринових антибіотиків третього покоління групи J01DD.

Відомо, що у більшості випадків позалікарняна пневмонія приєднується до гострих респіраторних захворювань, які найчастіше виникають в початковий зимовий період, що пов'язується з фактором холоду. Тому для подальших досліджень були відібрані прайс-листи на ЛЗ за грудень 2007–2011 років.

У 2011 році на фармацевтичному ринку України цефалоспоринові антибіотики третього покоління представлені 6 діючими речовинами за 59 торговими назвами препаратів, а з урахуванням форм випуску кількість препаратів складає 79.

Такі лікарські засоби надходять як від 7 вітчизняних виробників, так і 36 іноземних фармацевтичних фірм, що представлені 14 країнами світу.

Більшість з представленого на ринку асортименту складають препарати іноземних фармацевтичних компаній. При цьому частка 8 фірм-виробників країн Європи складає 57,1%, а частка 6 заводів країн Азії – 42,9 %. Останні представлені переважно за рахунок індійських виробників, які поставляють на вітчизняний ринок 14 ЛЗ. Вітчизняні виробники пропонують лише 8 ЛЗ, що становить 13,6 % від загальної кількості препаратів групи цефалоспоринових третього покоління.

Лідерами серед українських виробників за кількістю торгових назв ЛЗ є ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», ВАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Необхідно вказати, що вітчизняні заводи практично не виробляють оригінальні препарати, а випускають генеричні препарати на основі імпортованих субстанцій (цефтазидим, цефотаксим, цефтріаксон і цефоперазон).

Асортимент досліджуваних ЛЗ достатньо широкий, що зумовлює значну кількість пропозицій від багатьох оптових посередників, серед яких «Альба Україна», «Оптіма-фарм», «БАДМ», «Вента», «Едельвейс», «Фра-М», «Фіто-Лек», «Галафарм», «Луцькфармація», «Фалбі», «Оптова компанія «Дарниця»», «АВС Логістик Парк», «Аптека-95», «Норма», «Фарм-пульс», «Томаш», «ЮЛГ» та інші. Кількість пропозицій з 2007 по 2011 роки була нерівномірною і найбільша їх кількість спостерігалась у 2011 році.

Результати маркетингового аналізу ЛЗ групи цефалоспоринових третього покоління представлені в таблиці 1, 2. Проведений аналіз пока-

**Таблиця 1.** Маркетинговий аналіз ЛЗ групи цефалоспоринових (J01DD) для лікування хворих дітей на пневмонію за період 2007–2011 років

№ за/п	Загальні показники	2007	2008	2009	2010	2011	Коефіцієнт зростання 2011/2007
1	Кількість ЛЗ за МНН	4	5	5	5	6	1,5
2	Кількість пропозицій ЛЗ, у т. ч.:	46	131	62	32	139	3,0
		22	60	30	12	81	3,7
		24	71	32	20	58	2,4
3	Кількість ЛЗ з урахуванням лікарських форм, у т. ч.:	31	63	42	25	79	2,5
		15	32	22	10	49	3,3
		16	31	20	15	30	1,9
4	Питома вага пропозицій ЛЗ імпортованих вітчизняних, %	48/ 52	46/54	48/52	38/62	58/42	1,2/0,8
5	Середня кількість пропозицій для одного ЛЗ	1,5	1,9	1,4	1,2	1,7	1,1
		0,8	2,2	1,6	1,3	1,9	2,4
6	Кількість ЛЗ за торговими назвами, у т. ч.:	22	47	32	19	59	2,7
		14	26	19	11	22	1,6
		8	21	13	8	37	4,6

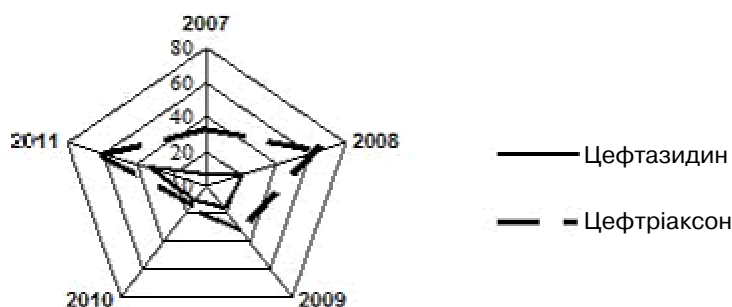
**Таблиця 2.** Розподіл ЛЗ класу J01D D «Цефалоспорины третього покоління» за МНН у 2011 р.

№ за/п	МНН лікарського засобу	Код АТХ	Загальна кількість	Питома вага, %
1	Цефтріаксон	J01DD04	34	42,3
2	Цефтазидим	J01DD02	22	28,2
3	Цефотаксим	J01DD01	12	15,4
4	Цефоперазон, комб.	J01DD62	8	10,3
5	Цефоперазон	J01DD12	2	2,5
6	Цефтріаксон, комбінації	J01DD54	1	1,3
	Всього		79	100

зав, що поряд із зростанням кількості генеричних ЛЗ, збільшується й кількість пропозицій, зменшується ціна та підвищується доступність препаратів при лікуванні хворих дітей.

Як видно із таблиці 2, понад 70 % всіх препа-

ратів класу J01DD «Цефалоспорины третього покоління» представлені на основі цефтріаксону та цефтазидиму. Вони також є лідерами на фармацевтичному ринку за кількістю пропозицій оптових компаній (рис. 1).



**Рис. 1.** Лікарські засоби, для яких характерна найбільша кількість пропозицій оптових компаній.

Наступним етапом було проведення моніторингу цін на лікарські засоби групи цефалоспоринів (J01DD) для лікування хворих дітей на позалікарняну пневмонію, результати якого свідчать про значне підвищення рівня середньозважених оптових цін на лікарські засоби протягом досліджуваного періоду. За даними аналізу динаміки

оптових цін розраховані індекси цін, що дали змогу визначити рівень зміни цін на лікарські засоби за упаковку препарату за досліджуваний період. Розрахунки індексів цін на препарати представлені на прикладі ЛЗ, які стабільно були присутні в прайс-листах оптових компаній у 2007–2011 роках (табл. 3).

**Таблиця 3.** Індекси цін ЛЗ групи цефалоспоринів за період 2007–2011 рр.

Найменування ЛЗ	Код АТХ	Виробник, країна	2008/ 2007	2009/ 2008	2010/ 2009	2011/ 2010
Орзід®, пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл., з розчин. в амп. 10 мл, № 1	J01DD02	Orchid, Індія	1,31	1,67	0,90	1,37
Цефотаксим-Дарниця, пор. д/п ін. р-ну 1,0 г фл., № 5	J01DD01	ЗАТ ФФ «Дарниця», Україна	1,02	1,08	1,06	1,12
Цефтріаксон, пор. д/п ін. р-ну 0,5 г фл., № 1	J01DD04	ЗАТ «Київмед препарат», Україна	1,09	1,17	0,94	0,95
Цефтріаксон-Дарниця, пор. д/п ін. р-ну 1,0 г фл., № 1	J01DD04	ЗАТ ФФ «Дарниця», Україна	1,13	1,0	1,02	1,02
Цефтріаксон-Дарниця, пор. д/п ін. р-ну 1,0 г фл., № 5	J01DD04	ЗАТ ФФ «Дарниця», Україна	1,04	1,04	0,93	1,20
Емсеф®, пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл., № 1	J01DD04	Emcure Pharmaceuticals, Індія	1,66	1,23	1,02	1,04

Як видно із даних таблиці 3, спостерігається щорічне коливання цін препаратів з тенденцією до зростання у більшості наведених ЛЗ.

На наступному етапі досліджували вплив низки чинників на обіг ЛЗ в умовах вітчизняного фармацевтичного ринку, серед яких: походжен-

ня ЛЗ за виробником (вітчизняний, закордонний), кількість препаратів та їх ціна.

За кількістю пропозицій досліджуваних препаратів переважають препарати групи J01DD04 цефтріаксону, які становили у 2011 році понад 33 % від загальної кількості ЛЗ даної групи.

Наприклад, ліофілізований порошок цефтріаксону по 1,0 для ін'єкцій, який має найбільш питому вагу в 2011 р. серед загальної кількості ЛЗ на ринку цефалоспоринових антибіотиків,

пропонують як вітчизняні, так і закордонні виробники (Індія, Грузія, Греція, Іран, Болгарія, Білорусь) з різним розміром цінової пропозиції (табл. 4).

**Таблиця 4.** Коливання цінових пропозицій виробників ліофілізованого порошку цефтріаксону по 1,0 г для ін'єкцій

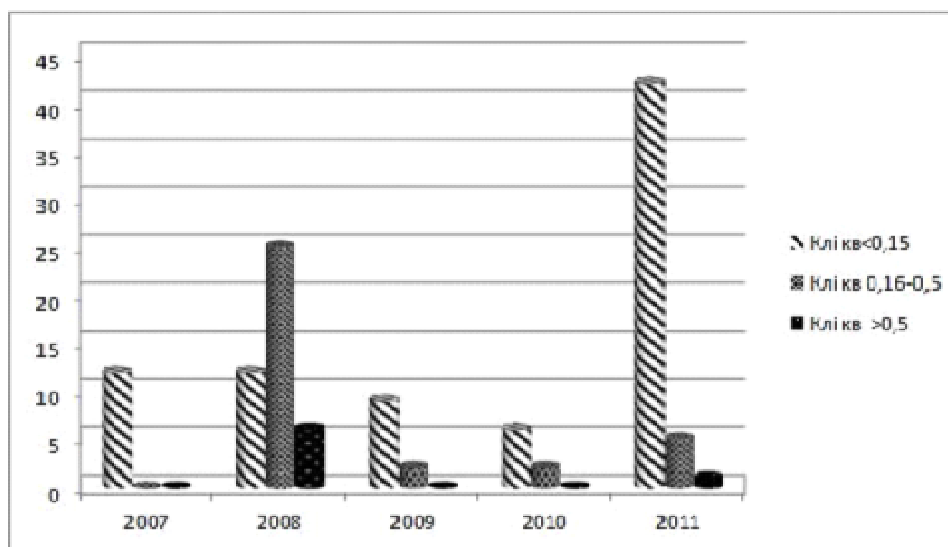
№ за/п пропозиції	Вартість окремої пропозиції, грн	Коливання вартості	
		(x - x), грн	%
1	24,37	+11,27	86,03
2	21,89	+8,79	67,10
3	17,61	+4,51	34,43
4	15,48	+2,38	18,17
5	15,10	+2,00	15,27
6	15,60	+2,50	19,08
7	13,62	+0,52	3,97
8	18,51	+5,41	41,30
9	5,29	-7,81	59,61
10	6,46*	-6,64	0,51
11	5,22*	-7,88	60,15
12	4,7*	-8,40	64,12
13	5,37*	-7,73	0,59
14	6,83*	-6,27	0,48
15	20,52	+7,42	56,64
Середня вартість, x	13,10	±5,97	35,16

**Примітка.** \* – вітчизняний виробник.

Із даних таблиці 4 видно, що ціна ЛЗ проаналізованих пропозицій коливається в широких межах відносно середнього значення (x) від 86,03 до 0,48% або у середньому становить 35,16%. Пропозиції  $X_{min}$  складає 5,29 грн (закордонний виробник) і  $X_{max}$  – 24,37 грн (закордонний виробник), тобто виникає різниця у ціні в 4,6 раза, що необхідно враховувати при обґрунтуванні шляхів оптимізації лікарського забезпе-

чення хворих дітей на пневмонію.

Проведення розрахунку коефіцієнтів ліквідності ціни на ЛЗ за період 2007–2011 рр. дозволило оцінити ступінь розвитку конкуренції на ринку і деякою мірою характеризує доступність ліків споживачам. Даний показник розраховується як відношення різниці між максимальною та мінімальною ціною до мінімальної ціни на препарат [9]. Результати аналізу представлено на рисунку 2.



**Рис. 2.** Порівняльна характеристика ЛЗ групи цефалоспоринів (J01DD) за їх коефіцієнтами ліквідності в 2007–2011 рр.

Як видно з даних рисунка 2, у загальній сукупності досліджуваних ЛЗ більше, ніж 86% у 2008 року та 97,9% у 2011 році мали значення коефіцієнта ліквідності менше 0,5, що свідчить про коректність та етичність цінових пропозицій щодо споживача.

Далі проаналізовано коефіцієнт адекватності платоспроможності пацієнтів ( $C_{a,s}$ ), який дозволяє визначити рівень доступності ЛЗ відповідно до доходів населення [10]. Були використані дані попередньо проведеного моніторингу оптових цін та результати інтерв'ювання керівників аптек м. Одеси та області, з метою визначення середнього рівня торгівельної націнки на лікарські засоби групи цефалоспоринів (J01DD). Крім цього, були враховані показники середньої заробітної плати за досліджуваний період з офіційного сайту Держкомстату України.

**Таблиця 5.** Розподіл ЛЗ групи цефалоспоринів (J01DD) для лікування хворих дітей на пневмонію в 2007–2011 рр. за ціновими групами

Цінова група в оптових цінах, грн	Кількість ЛЗ за роками				
	2007	2008	2009	2010	2011
5-10	16	26	18	10	13
11-20	5	16	10	4	13
21-30	4	8	5	3	22
31-50	1	4	4	3	11
51-100	4	7	3	4	11
101-150	-	-	-	-	5
Вище 151	1	2	2	1	6

Як видно з даних таблиці 5, у 2007, 2008, 2009, 2010 та 2011 роках до цінової групи в межах 5–10 грн увійшло відповідно 52, 41, 43, 40 та 16 % препаратів. Частка дешевих ліків постійно зменшується і посідала 10 найменувань в 2010 р. До складу вищої цінової групи у кожному досліджуваному році належали виключно іноземні препарати з групи цефалоспоринів третього покоління.

Отримані результати досліджень вітчизняного ринку ЛЗ групи цефалоспоринів для лікування хворих дітей на пневмонію є важливими для подальшого пошуку напрямків оптимізації лікарського забезпечення хворих дітей на пневмонію, в тому числі з використанням фармако-економічних методів, особливо в умовах обмеженого фінансування охорони здоров'я.

**Висновки.** Результати проведених дослід-

визначено, що на фоні зростання середньої заробітної плати в Одеській області, за період 2008/2007, 2009/2008, 2010/2009 і 2011/2010 роках зросла відповідно на 33,2, 9,4, 14,5 і 16,7 %, спостерігається зростання показника адекватності платоспроможності ( $C_{a,s}$ ) щодо ЛЗ іноземного виробництва. Для препаратів вітчизняного виробництва спостерігалась тенденція зниження значення показника  $C_{a,s}$ , що свідчило про підвищення їх доступності для населення.

За даними середньозваженої оптової ціни на препарати групи цефалоспоринів (J01DD) у 2007–2011 роках лікарські засоби розподілено за ціновими групами від 5–10, 11–20, 21–30, 31–50, 51–100, 101–150 та більше 150 грн за упаковку. Результати подано в таблиці 5.

джен показали, що асортимент ЛЗ групи цефалоспоринів для лікування хворих дітей на пневмонію на вітчизняному фармацевтичному ринку в 3,2 раза більше препаратів іноземного виробництва, які мають високу вартість та знижують доступність надання фармацевтичної допомоги.

Збільшення частки ЛЗ, які мають коефіцієнт ліквідності менш ніж 0,5, надає змогу стверджувати про коректність та етичність цінових пропозицій щодо споживача.

Зростання показника адекватності платоспроможності населення щодо ЛЗ іноземного виробництва є наслідком перевищення рівня зростання цін до рівня заробітної плати. Важливою тенденцією асортименту ЛЗ групи цефалоспоринів для лікування хворих дітей на пневмонію є наявність зменшення кількості препаратів у першій ціновій групі.

#### Література

1. Костроміна В. П. Пневмонія у дітей: принципи стартового контрольованого лікування / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // Дитячий лікар. – 2010. – № 2. – С. 5–11.  
2. Волосовець А. П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии: монографія / А. П. Волосовець, С. П. Кривоустов. – Х. : Прапор, 2007. – 184 с.

3. Волосовець А. П. Эволюция, проблемы и современные стандарты антимикробной терапии пневмонии у детей [ Электронный ресурс ] / А. П. Волосовець, С. П. Кривоустов // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. Режим доступу до сайту: <http://m-l.com.ua/?aid=110>

4. Юлиш Е. И. Подходы к оптимизации антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей / Е. И. Юлиш, Ю. А. Сорока, С. А. Левченко // Здоровье ребёнка. – 2007. – № 4. – С. 29–32.
5. Яцкова Г. Ю. Оптимізація лікарського забезпечення дітей [Текст]: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 15.00.04 «Історія фармації» / Г. Ю. Яцкова. – Львів, 1996. – 24 с.
6. Майнич Ю. В. Фармакоеконімічні аспекти лікування гострих кишкових інфекцій у дітей / Ю. В. Майнич, О. Є. Січкоріз, О. М. Заліська // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 15–21.
7. Опыт применения Цефодокса в терапии внегоспитальных пневмоний [Электронный ресурс] / Т. А. Крючко, О. В. Бастаногова, О. Я. Ткаченко, Т. В. Шпехт // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 18(292). – Режим доступа до журн. <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-10405/article-10456/>
8. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3977>
9. Немченко А. С. Моніторинг вітчизняного ринку ЛЗ для лікування хворих на наркозалежність / А. С. Немченко, О. С. Яковлева // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – Том I, № 4. – С. 57–62.
10. Мнушко З. Н. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации [текст]: Монография / З. Н. Мнушко, И. В. Пестун. – Х. : Из-во НФаУ, 2008. – 308 с.

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

**О. И. Беляева, В. В. Трохимчук**

*Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** в статье приведены результаты мониторинга фармацевтического рынка лекарственных средств (ЛС) для лечения больных детей пневмонией за 2007–2011 гг. Полученные результаты указывают, что большую часть ассортимента ЛС занимают препараты иностранных фирм-производителей, цены на которые значительно выше, чем на отечественные. Проанализированы ценовые характеристики препаратов, а именно: динамика изменений средневзвешенных оптовых цен, коэффициенты ликвидности и адекватности платежеспособности. Установлено снижение доступности препаратов, что является негативной тенденцией и требует эффективной государственной политики в отношении лекарственного обеспечения больных детей пневмонией.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, фармацевтическое обеспечение, лечение пневмонии у детей.

## CLINICAL AND ECONOMIC CHARACTERISTICS OF PHARMACOTHERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

**O. I. Bieliayeva, V. V. Trokhymchuk**

*Odesa National Medical University*

**Summary:** this article presents the results of studies of economic performance (dynamics weighted average wholesale price, liquidity coefficient and the adequate solvency) medication (drugs) for treatment of community acquired pneumonia in children during the period 2007–2011. These results indicate that most of the range occupied by drug agents of foreign manufacturers whose prices are much higher than homemade drugs. It is established a lowering availability of drugs, which is a negative trend and requires effective public policy on drug provision of sick children with pneumonia.

**Key words:** drugs, pharmacy software, treatment of pneumonia in children.



Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською  
УДК 615. 038: 368. 389: 340. 134

## СТРАХУВАННЯ СУБ'ЄКТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В УКРАЇНІ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

© А. В. Черкашина, А. А. Котвіцька, М. В. Колочавіна

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті наведено результати аналізу сучасного стану страхування суб'єктів клінічних досліджень в Україні. Визначено основні недоліки й обґрунтовано питання, які потребують подальшого вивчення та врегулювання на державному рівні. Запропоновано шляхи подальшого вдосконалення системи забезпечення страхового захисту учасників клінічних випробувань в Україні.

**Ключові слова:** клінічні дослідження, лікарські засоби, страхування, правові норми.

**Вступ.** Впровадження нових методів лікування у медичну практику, використання інноваційних лікарських засобів (ЛЗ) або розширення показань для застосування вже відомих препаратів, як і розвиток будь-якої системи охорони здоров'я в цілому, неможливі без такого виду науково-дослідницької діяльності, як клінічні випробування (КВ).

Дані ретроспективних досліджень свідчать про те, що перевірки нових ЛЗ і проведення клінічних досліджень (КД) за участю людини необхідні для попередження ризиків, які можуть виникнути при його широкому застосуванні. Наприклад, в міжнародній практиці відомі трагічні випадки через препарати "Талідомід", "Примадос", "Кліоквінол" [6].

Сьогодні позитивною тенденцією є те, що медична та фармацевтична спільнота усвідомлює надзвичайну важливість КД ЛЗ як напрямку науково-дослідницької діяльності, що проводиться для оцінки ефективності та безпечності лікарських препаратів. Окрім пошуку нових методів надання більш ефективної та безпечної медичної і фармацевтичної допомоги, КД сприймається всіма учасниками фармацевтичного ринку як один з найважливіших етапів у сфері обігу ЛЗ та один з перших у "життєвому циклі" лікарських препаратів [2, 10].

Україна поступово накопичує досвід проведення КД за міжнародними стандартами, які спрямовані насамперед на одержання вірогідної інформації про ефективність і безпеку ЛЗ, що відповідає принципам доказової медицини.

Участь нашої країни у міжнародних багаточетрових КД, як відомо, сприяє додатковому позабюджетному фінансуванню галузі охорони здоров'я, розбудові клінічних баз, підвищенню кваліфікації персоналу, безоплатному доступу пацієнтів до інноваційних препаратів та прогресивних методів лікування, що, в свою чергу, сприяє міжнародному науковому авторитету медичної та фармацевтичної галузі України і має вагомий вплив на розвиток соціально-економічної ситуації в країні [3].

Щороку в Україні близько 30–35 тис. людей добровільно долучаються до клінічних випробувань ЛЗ [5]. Участь у КД зумовлена декількома факторами:

- бажання пацієнтів отримати більш якісну й повну медичну допомогу, особливо у випадку важкого захворювання (в Україні цей фактор відіграє важливішу роль, ніж у США і Західній Європі, через меншу доступність сучасних методів діагностики й лікування);

- забезпечення всіма необхідними медикаментами (у т. ч. базове лікування за рахунок спонсора) на період проведення дослідження (достатньо важливий фактор з огляду на незначні державні асигнування в сектор охорони здоров'я, зокрема, на пільгове забезпечення ЛЗ);

- можливість отримання консультації у провідних спеціалістів;

- залучення до рідких і/або високовартісних методів обстеження;

- підтвердження діагнозу або виконання аналізів у кращих клініках і лабораторіях тощо.

Неможливість повного виключення ризику для життя й здоров'я людини у разі участі у КД вимагає формування стійкої системи захисту інтересів досліджуваних (пацієнтів та здорових добровольців) у випадку нанесення шкоди їх здоров'ю. У кожному нормативно-правовому акті зазначено, що інтереси досліджуваних (пацієнтів та здорових добровольців), завжди повинні переважати над інтересами науки і суспільства [1, 7-9, 11].

Одним із шляхів захисту учасників КД є гарантія добровільної участі та своєчасного інформу-

вання пацієнтів про всі ризики, пов'язані з досліджуванним препаратом (процедура інформованої згоди). Також не менш важливим фактором захисту учасників КД є гарантія відшкодування можливих ризиків з боку життя й здоров'я у вигляді страхування [10].

Мета нашої роботи – дослідження сучасного стану страхування суб'єктів клінічних випробувань в Україні шляхом проведення аналізу нормативно-правової бази, інформаційних повідомлень представників Центральної комісії з питань етики, співробітників страхових компаній і контрактних дослідницьких організацій.

**Методи дослідження.** У дослідженні використано ретроспективний, логічний та системно-аналітичний методи аналізу.

**Результати й обговорення.** Проведення КД в нашій країні узгоджене з міжнародними вимогами і відповідає стандарту Good Clinical Practice (GCP). Відповідність стандарту GCP є гарантією того, що права досліджуваних захищені, зберігається конфіденційність, отримані в ході досліджень дані є достовірними та правильно інтерпретованими. У посібнику з належної клінічної практики Міжнародної конференції по гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини (ICH GCP) зазначено: *“Стандарти і процедури спонсора повинні враховувати відшкодування вартості лікування учасників КД у випадку завдання шкоди здоров'ю у зв'язку із процедурами дослідження відповідно до нормативних вимог”* (п. 5.8.2 ICH E6) [9].

Відповідно до Директиви 2001/20/ЕС (стаття 3.2.f) *“клінічне дослідження може проводитися, тільки якщо... передбачені страхування або відшкодування збитків, що забезпечують відповідальність дослідника й спонсора”* [9, 11]. Вимогу про страхування пацієнтів (здорових добровольців), що беруть участь у КД, також включено й у Закон України № 123/96-ВР *“Про лікарські засоби”* (ст. 8): *“Замовник КД ЛЗ зобов'язаний перед початком КД укласти договір про страхування життя і здоров'я пацієнта (добровольця) у порядку, передбаченому законодавством”* [1, 9].

Забезпечення страхового захисту суб'єктів КД контролюється Державним експертним центром МОЗ України (далі – Центр) та Центральною комісією з питань етики МОЗ України (далі – Центральна комісія). *Центральна комісія* – незалежний науково-експертний орган, який забезпечує дотримання прав, безпеки та благополуччя пацієнтів (здорових добровольців), шляхом схвалення КВ, що ґрунтується на експертній оцінці етичних та морально-правових принципів КД [6, 7].

В Україні КВ, які мали правову регламентацію, почали проводитися лише наприкінці 90-х

років минулого сторіччя. До цього періоду в більшості випадків пацієнти взагалі не знали про те, що беруть участь у КВ [6]. Епоха сучасних КД у нашій країні почалася з визнання в 1996 р. стандартів GCP, коли в складі Фармакологічного комітету МОЗ (нині – Державний фармакологічний центр МОЗ України) був створений підрозділ, що займається питаннями КД [3].

До національних правових норм, які забезпечують законність проведення КД, належить також Наказ МОЗ № 690 *“Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики”* від 23.09.2009 р. Слід зазначити, що планування, проведення та звітність усіх фаз КД, у тому числі досліджень біодоступності / біоеквівалентності, здійснюються з дотриманням вимог Настанови *“Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008”*, затвердженої Наказом МОЗ № 95 від 16.02.2009 р.

Таким чином, аналіз чинних нормативно-правових актів, якими регламентовано проведення КД в Україні, дозволяє зробити висновок, що захист пацієнтів та здорових добровольців забезпечується шляхом оцінки ризику перед проведенням кожного КД на підставі попередніх досліджень, нагляду з боку Центральної та локальних комісій (комісії з питань етики при ЛПЗ) і Центру, а також страхового захисту [1, 7-8, 11].

Як вже було зазначено, неодмінною умовою проведення КД в нашій країні є дозвіл Центральної комісії. КД може бути розпочате тільки якщо Центральна комісія та Центр прийдуть до висновку, що очікувана терапевтична користь і користь для здоров'я пацієнтів виправдовують ризик. Наказом МОЗ № 690 від 23.09.2009 р. визначено, що серед обов'язкових документів, які заявник подає до Центральної комісії для одержання схвалення КД, неодмінно додається копія договору страхування відповідальності на випадок нанесення шкоди життю та здоров'ю досліджуваним, укладеного у передбаченому законодавством порядку, та копія сертифіката до нього [7].

Також у галузевому наказі № 690 зазначено, що з метою забезпечення захисту прав пацієнтів (здорових добровольців) комісія має звертати особливу увагу на наявність у договорі страхування пунктів такого змісту:

– *страховому захисту підлягають усі пацієнти (здорові добровольці), які мають намір взяти участь у КВ і які у встановленому порядку підписують інформовану згоду;*

– *тривалість дії договору страхування визначається сторонами цього договору, при цьому вра-*

ховуються особливості протоколу КД та фармакологічні характеристики досліджуваного ЛЗ, та в будь-якому випадку він не може бути меншої тривалості, ніж саме КД;

– не допускається дострокове розірвання сторонами договору страхування без повідомлення Центральної комісії з питань етики та Центру;

– при встановленні розміру відшкодування на одну особу має враховуватися краща світова практика та можливі реальні витрати в інтересах досліджуваного;

– при укладанні договору страхування не допускається встановлення штучних перешкод та обмежень у виплаті страхового відшкодування: визначення нереальних строків повідомлення страхової компанії про страховий випадок, попереднє підтвердження його та розміру збитків рішенням суду або висновками органів охорони здоров'я, встановлення франшизи тощо [7].

Необхідно зазначити, що дослідник також має бути поінформований щодо дій у разі виникнення події, яка може бути трактована як страховий випадок під час проведення КД: *“При виникненні будь-якої побічної реакції, що може розцінюватися як страховий випадок, відповідальний дослідник має невідкладно, але не пізніше ніж протягом двох днів, інформувати про це спонсора (контрактну дослідницьку організацію (КДО) за наявності делегованої спонсором функції співпраці зі страховою компанією)”. У свою чергу, КДО протягом 7 календарних днів має повідомити про непередбачену реакцію страхову компанію та Центральну комісію [7].*

Повідомити страхову компанію про факт настання побічної реакції для оцінки її як страхового випадку може ініціативно (що має бути зазначено в інформованій згоді) і сам досліджуваний або його законний представник протягом 9 днів, адже саме страхова компанія виступає гарантом його прав. Страхова компанія розглядає заяву і виносить рішення про виплату/невиплату компенсації.

Необхідно відзначити, що **страховим випадком** вважається нанесення шкоди життю і здоров'ю пацієнта (здорового добровольця), який бере участь у КД, пов'язане з досліджуваним препаратом або процедурами дослідження. Небажані явища, що розвилися в ході природного перебігу захворювання або пов'язані з іншими причинами, не є страховим випадком. Так, наприклад, погіршення стану або смерть пацієнта, що не пов'язані із прийомом препарату (наприклад, смерть у зв'язку із прогресуванням онкологічного захворювання), не вважається страховим випадком [9, 10].

Як правило, у КД беруть участь хворі на онкологічні, гематологічні, серцево-судинні, невро-

логічні та інші небезпечні патологічні захворювання систем та органів, які найчастіше є невиліковними [10]. Враховуючи вищезазначене, страхування таких досліджуваних також є обов'язковим.

На жаль, відсутність страхування учасників КВ або неправильно укладений договір про страхування є одним з основних зауважень до матеріалів КД. Матеріали наукової конференції *“Клінічні випробування в Україні: проблеми та перспективи їх вирішення”* (жовтень 2011 р., м. Київ) показують, що серед загальної кількості зауважень Центральної комісії до матеріалів клінічних випробувань, кількість зауважень до страхових договорів за 2010 р. складає 20,2 % (41 страховий договір було відправлено на доопрацювання).

Серед основних зауважень були визначені наступні: відсутність страхування всіх пацієнтів, яких планується залучити до КД; відсутність страхування контрольної групи пацієнтів; страхування не всіх ризиків, пов'язаних із застосування досліджуваного ЛЗ та медичних процедур; наявність франшизи в договорі страхування; відсутність інформації в договорі відносно страхової суми та страхових випадків; невідповідність строку дії страхового договору тривалості дослідження; наявність умов договору страхування, що унеможливають виплату страхового відшкодування [4].

Таким чином, можна зробити висновок, що існує необхідність подальшого вдосконалення системи забезпечення страхового захисту пацієнтів та здорових добровольців, які беруть участь у КД.

Необхідно зазначити, що діяльність кожного суб'єкта КД поєднана з певними ризиками, як з боку спонсора (фармацевтичної компанії), так і з боку дослідника або учасника дослідження (рис. 1) [10].

Ризики можуть бути пов'язані з недостатніми знаннями про фармакокінетику препарату, помилками при оформленні документації (протоколи КД, інформаційні буклети) та інші ненавмисні недогляди фахівців. Наприклад, помилка в протоколі КД може призвести до неправильного виконання процедур лікарями-дослідниками. Помилка в інформаційному буклеті, що одержують пацієнти, може призвести до неправильних дій з боку пацієнтів [10].

Слід зазначити, що у США та країнах ЄС склалася практика одночасного проведення обов'язкового страхування професійної відповідальності лікарів, громадянської відповідальності виробників і контрактних дослідницьких організацій та страхування життя й здоров'я пацієнтів (здорових добровольців), що беруть

участь у КД. Також у країнах ЄС відповідальність настає не тільки за нанесену шкоду, але й за потенційну небезпеку для досліджуваного [10]. В Україні, на жаль, страхування відповідальності дослідників не вимагає українське законодав-

ство і майже ніколи не включається в договір про страхування учасників КД. Тобто, пацієнти або добровольці, що беруть участь у КД, не застраховані від лікарської помилки або недбалості.



Рис. 1. Ризики при проведенні клінічних досліджень.

Порівняно з міжнародним досвідом серед інших особливостей та недоліків розвитку сфери страхування КД в Україні можна виділити наступні:

- регулювання страхування КД загальним страховим законодавством;
- здійснення страхової діяльності винятково страховиками-резидентами України (порівняно невисока конкуренція й відсутність на ринку іноземних страхових компаній);
- відсутність регламентації мінімального терміну подання заяви на компенсацію (ретроактивний період) у випадку виникнення у пацієнта віддалених побічних явищ після дослідження;
- недостатність відпрацювання механізму експертизи страхових випадків і прийняття рішень;
- наявність високих страхових тарифів тощо.

Прийняті нормативні правові акти декларують обов'язковість страхування, але не регламентують порядок і умови його проведення. Незважаючи на те, що за останні 5 років впроваджено ряд позитивних заходів з метою істотного

покращення якості КД, у вітчизняних законодавчих актах, на жаль, відсутні єдині підходи до визначення розмірів страхових сум при нанесенні шкоди життю й здоров'ю досліджуваних, а також вимоги до страховиків, які здійснюють страхування КД, і відповідальності за виконання прийнятих зобов'язань [5].

Для подальшого вдосконалення системи забезпечення страхового захисту всіх учасників клінічних випробувань, на наш погляд, необхідно:

- запровадити ліцензування страхових компаній, які матимуть право на страхування учасників КД;
- розробити програми моніторингу й оцінки реальних ризиків суб'єктів КД, співвідношення рівня страхових виплат і страхових премій з метою встановлення оптимальної тарифної політики;
- сформулювати бази даних страхових компаній, які пропонують найбільш сприятливі умови страхування при середньому рівні тарифів, на основі нормативно-правових і етичних норм;

- чітко визначити порядок та мінімальну суму відшкодувань за допомогою експертних висновків незалежних фахівців;

- ввести обов'язкове професійне страхування дослідників;

- передбачати додатковий (ретроактивний) період у договорі страхування, протягом якого пацієнт може подавати заяву на компенсацію.

**Висновки.** 1. Проведено аналіз сучасного стану страхування суб'єктів КД в Україні та встановлено, що нормативно-правова база проведення КД на сьогодні здебільшого гармонізована з міжнародними вимогами та практично відповідає міжнародним стандартам.

### Література

1. Закон України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>
2. Зупанець І. А. Розробка концептуальної моделі діяльності клінічного провізора в сфері клінічних випробувань лікарських засобів та шляхи підвищення професійної підготовки / І. А. Зупанець, Н. П. Безугла, М. Г. Старченко // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 4–7.
3. Колочавіна М. В. Дослідження сучасного стану проведення клінічних досліджень лікарських засобів у світі та в Україні / М. В. Колочавіна, А. А. Котвицька // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 8–13.
4. Корнацький В. М. Етичні аспекти досліджень лікарських засобів / В. М. Корнацький [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.ucab.org.ua/sites/default/files/file.ppt>
5. Корнацький В. М. Етичні аспекти досліджень лікарських засобів в Україні / В. М. Корнацький // Матеріали ІV Національного конгресу з біоетики, м. Київ, 20-23 верес. 2010 р. – К., 2010. – С. 32-33.
6. Корнацький В. М. Проблеми медичної етики на етапі дослідження та впровадження лікарських засобів в історичному аспекті / В. М. Корнацький, О. В. Сілантьєва // Український кардіологічний журнал. – 2007. № 4. – С. 88-95.
7. Наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 “Про зат-

2. Встановлено, що захист пацієнтів і здорових добровольців є фундаментальним принципом проведення КД практично в усіх країнах світу. В Україні цей принцип реалізується через страхування відповідальності замовника КВ перед досліджуваними на випадок нанесення шкоди їхньому життю і здоров'ю.

3. Визначено, що проведення КД поєднане з певними ризиками, які мають свої особливості для кожного суб'єкта.

4. Зазначено основні недоліки системи страхування суб'єктів КД в Україні та окреслено основні напрямки вдосконалення страхового захисту учасників КВ.

вердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики” [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090923\\_690.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090923_690.html)

8. Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», затверджена наказом МОЗ від 16.02.2009 № 95 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://uapravo.net/akty/administration-osnovni/akt5bbvc5c/>

9. Страхование клинических исследований лекарственных средств в Украине (ответственности заказчика на случай нанесения вреда жизни и здоровью исследуемым) / Т. В. Талаева, О. В. Силантьева, О. А. Скорина [и др.] // Метод. рекоменд. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://nbscience.com/straxovanie-klinicheskix-issledovanij-lekarstvennyx-sredstv-v-ukraine/>

10. Руднева Е. Страхование клинических исследований – необходимое условие их проведения // Еже-недельник Аптека. – 2007. – № 2 (573). – Режим до-ступу : [www.apteka.ua/article/4255](http://www.apteka.ua/article/4255)

11. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 [Електронний ре-сурс]. – Режим доступу : [http://www.wctn.org.uk/downloads/EU\\_Directive/Directive.pdf](http://www.wctn.org.uk/downloads/EU_Directive/Directive.pdf).

## СТРАХОВАНИЕ СУБЪЕКТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В УКРАИНЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**А. В. Черкашина, А. А. Котвицкая, М. В. Колочавина**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье приведены результаты анализа современного состояния страхования субъектов клинических исследований в Украине. Выделены основные недостатки, обоснованы вопросы, требующие дальнейшего изучения и урегулирования на государственном уровне. Предложены пути по дальнейшему совершенствованию системы страховой защиты участников клинических испытаний в Украине.

**Ключевые слова:** клинические исследования, лекарственные средства, страхование, правовые нормы.

## INSURANCE OF SUBJECTS OF CLINICAL TRIALS IN UKRAINE: CURRENT STATE AND PROSPECTS

A. V. Cherkashyna, A. A. Kotvitska, M. V. Kolochavina

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the results of the analysis of the current state of clinical trials participants' insurance in Ukraine were given in the article. The main shortcomings were marked out. The questions that require further study and resolution at the state level were substantiated. The ways for further improvement of the system of insurance protection for participants of clinical trials in Ukraine were proposed.

**Key words:** clinical trials, pharmaceuticals, insurance, legal rules.

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

УДК 378.147:37.041/022:615:54

## САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ НА КАФЕДРІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

©І. Р. Бекус

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** проаналізовано, що самостійна робота студентів, підходи до якої потребують докорінних змін, є основою вищої освіти, важливою частиною процесу підготовки фахівців. Саме організації самостійної роботи приділяють значну увагу у вищих навчальних закладах в цілому та на кафедрі фармацевтичної хімії зокрема.

**Ключові слова:** самостійна робота, кредитно-модульна система, Болонський процес.

**Вступ.** Обов'язковим компонентом навчального процесу є самостійна робота, ефективність якої визначає якість професійної підготовки студентів у вищих навчальних закладах [2]. Таким чином, за наявності бажання до навчання і самодисципліни студенти мають більше часу і можливостей для самостійної роботи. Саме самостійна робота є основою освіти, яка створює базу знань [4]. Самостійна робота ставить за мету розширення і закріплення знань та умінь, що здобуваються студентом на традиційних формах заняття. Важливим є забезпечення студента необхідними матеріалами для того, щоб перетворити самостійну роботу у творчий процес [2]. З огляду на це, студенти нашої кафедри користуються електронними виданнями та лекційними матеріалами викладачів. Як складне педагогічне явище, самостійна робота (СР) – це особлива форма навчальної діяльності, спрямована на формування самостійності студентів і засвоєння сукупності знань, вмінь, навиків, що здійснюється за умови запровадження відповідної системи організації всіх видів навчальних занять. Мета самостійної роботи студентів – формування самостійності як риси особистості і засвоєння знань, умінь, навиків.

**Методи дослідження.** Самостійна робота студентів – це набуття додаткових знань, перевірка отриманих знань на практиці, вироблення фахових та дослідницьких вмінь і навичок. Самостійна робота студентів включає читання (робота з підручником та іншими навчальними посібниками), відеострічка, слухання, конспектування, вправи, рішення задач і проблемних ситуацій, дослід, експериментування.

**Результати й обговорення.** Для сучасного стану розвитку національної вищої освіти характерні модернізація і реформування, спрямовані на приєднання до Болонського процесу з ме-

тою входження в європейський освітній і науковий простір.

Болонський процес – це здійснення структурного реформування вищої освіти, зміна освітніх програм, форм і методів навчання, контролю й оцінювання навчальних досягнень студента для підвищення якості освіти, спроможності випускників вищих навчальних закладів працювати на європейському ринку праці. Він ґрунтується на цінностях європейської освіти і культури й не нівелює національних особливостей освітньої системи України [5].

Для студента – майбутнього фахівця – важливо не лише осмислити й засвоїти інформацію, а й оволодіти способами її практичного застосування і прийняття рішень. За таких умов зменшується частка прямого, ззовні заданого інформування, і розширюється застосування інтерактивних форм і методів роботи студентів під керівництвом викладача та повноцінної самостійної роботи в лабораторіях, читальних залах.

Модернізація навчального процесу в руслі вимог Болонської декларації передбачає значне збільшення обсягів самостійної роботи студента (до 50 – 60 %) та індивідуалізацію навчання.

Однією із провідних форм організації процесу навчання у вищому навчальному закладі є самостійна робота студентів. Самостійна робота студента (СРС) – це самостійна діяльність студента, яку науково-педагогічний працівник планує разом зі студентом, але виконує її студент за завданнями та під методичним керівництвом і контролем викладача без його прямої участі.

Під час вивчення навчальної дисципліни використовують такі види самостійного навчання студента:

– слухання лекцій, участь у семінарських заняттях, виконання практичних і лабораторних робіт;

– відпрацювання тем лекцій та семінарських занять, виконання практичних і лабораторних робіт студентами заочної форми навчання (ЗФН);

– підготовка рефератів і курсових робіт, написання дипломної роботи;

– підготовка до модульного контролю та іспитів;

– робота з літературою та ін.

Кожен із зазначених видів потребує від студентів наполегливої самостійної праці [1].

Студентам першого курсу потрібно адаптуватися до самостійної навчальної роботи, оскільки у школі не передбачено такого виду роботи. Тому студенти-першокурсники мають пристосуватися до умов життя і діяльності у вищому навчальному закладі. Для цього тут необхідна цілеспрямована педагогічна допомога викладачів. Це, насамперед, уважне ставлення до студента, який відчуває психологічний дискомфорт, незручність, ніяковість, невпевненість.

Щоб самостійна робота була ефективною, студент має глибоко усвідомити її необхідність, мету й подальшу користь для себе. Обов'язкові умови успішного виконання СРС: точне і конкретне визначення завдання, його вмотивованість, наявність і знання студентом методики виконання, терміни, форми і види контролю, надання консультативної допомоги з боку викладача.

Матеріали для самостійної роботи, його обсяги добирає викладач, він же визначає графіки, терміни виконання, форми контролю. Розробляє систему завдань, теми рефератів, курсових, кваліфікаційних, дипломних робіт, методичні рекомендації та інструкції, списки обов'язкової і додаткової літератури.

СРС є основним засобом оволодіння навчальним матеріалом під час позааудиторної

навчальної роботи. Метою СРС є засвоєння в повному обсязі навчальної програми та послідовне формування самостійності як риси характеру, що відіграє суттєву роль у формуванні сучасної моделі фахівця вищої кваліфікації [3]. Зміст самостійної роботи студента у форматі дисципліни «Медична хімія», «Біологічна та біоорганічна хімія» визначається навчальними програмами, методичними матеріалами, завданнями та вказівками викладача. Самостійна робота студента забезпечує підготовку до поточних аудиторних занять [6].

На кафедрі фармацевтичної хімії форми СРС є наступними – підготовка до поточних аудиторних занять, вивчення обов'язкової та додаткової літератури, текстів лекцій, виконання домашніх завдань, підготовка до семінарських (практичних, лабораторних) занять, контрольних робіт та інших форм поточного контролю, активна участь у різних видах аудиторних занять. Самостійна робота студента над засвоєнням навчального матеріалу з дисциплін «Медична хімія» і «Біологічна та біоорганічна хімія» може виконуватися у бібліотеці, навчальних кабінетах і лабораторіях, комп'ютерних класах, а також у домашніх умовах. Студентам також рекомендується для самостійного опрацювання відповідної наукової літератури. Методичне забезпечення самостійної роботи студентів в умовах кредитно-модульної системи навчання передбачають й засоби самоконтролю, а саме тести, пакет контрольних завдань і т. ін.

**Висновки.** Сучасний практичний педагогічний досвід свідчить, що організація самостійної роботи студентів і зокрема в умовах кредитно-модульної системи навчання, вимагає інноваційних підходів, теоретичним підґрунтям яких має бути особисто орієнтована освіта.

## Література

1. Алексюк А. А. Педагогіка вищої освіти України, історія. Теорія / А. А. Алексюк. – К., 1998.
2. Місце та роль самостійної роботи студента в кредитно-модульній системі організації навчального процесу / В. М. Ждан, В. М. Бобирьов, О. В. Шешукова [та ін.] // Медична освіта. – 2011. – № 2. – С. 52–54.
3. Зайченко І. В. Педагогіка: навчальний посібник для студентів вищих педагогічних навчальних закладів / І. В. Зайченко. – Чернівці, 2003.
4. Ковальчук Л. Я. Результати реалізації концепції роз-

витку Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського на шлях його входження у світовий освітній простір / Л. Я. Ковальчук / Медична освіта. – 2011. – № 2. – С. 12–19.

5. Ніколаєнко С. М. Стратегія розвитку освіти України: початок XXI століття / С. М. Ніколаєнко. – К.: Знання, 2006.

6. Чайка В. М. Основи дидактики. Тексти лекцій і завдання для самоконтролю: навчальний посібник / В. М. Чайка. – Тернопіль: Астон, 2002.



**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ****И. Р. Бекус***Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** проанализировано, что самостоятельная работа студентов, подходы к которой нуждаются в существенных изменениях, является основой высшего образования, важной частью процесса подготовки специалистов. Именно организации самостоятельной работы отводится немалое внимание в высших учебных заведениях в целом и на кафедре фармацевтической химии в частности.

**Ключевые слова:** самостоятельная работа, кредитно-модульная система, Болонский процесс.

**STUDENTS' INDIVIDUAL WORK IN THE CONDITIONS OF CREDIT-MODULAR SYSTEM OF EDUCATIONAL PROCESS ORGANIZATION AT THE DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY****I. R. Bekus***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** in this article was analyzed that students' individual work, which approaches require radical changes, is the basis of higher education, an important part of the process of training. The considerable attention is given to this organization of individual work in higher educational institutions in general and at the Pharmaceutical Chemistry Department in particular.

**Key words:** individual work, credit-modular system, Bologna process.

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

УДК 615.453.6.013

## ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

© С. М. Гуреєва, О. І. Лукашів<sup>1</sup>, Т. А. Грошовий<sup>1</sup>

ПАТ «Фармак»

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** вивчено асортимент лікарських форм, що входять до складу 10710 лікарських засобів, які зареєстровані на території України. Встановлено, що тверді лікарські форми (таблетки, гранули, порошки, капсули) займають перше місце серед інших лікарських форм. Вивчено структуру і види таблетованих лікарських препаратів. Досліджено перелік допоміжних речовин, що входять до складу таблеток (без оболонки) – наповнювачів, розпушувачів, зв'язуючих, ковзких, змазуючих та барвників.

**Ключові слова:** лікарські форми, таблетки, допоміжні речовини.

### Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки)

**Вступ.** Створення високоякісних лікарських форм (ЛФ), що забезпечують максимальну фармакотерапевтичну ефективність, можливе тільки на основі використання усього комплексу так званих «фармацевтичних факторів» (фізико-хімічного складу препарату, виду і кількості допоміжних речовин, способу приготування тощо) та широкого проведення біофармацевтичних, фармакологічних і, нарешті, клінічних досліджень. Визнання ЛФ як складної фізико-хімічної системи, кожний компонент якої зумовлює ефективність лікарського препарату, накладає особливу відповідальність вже на проведення першої стадії зі створення лікарських засобів (ЛЗ) – пошук та вибір допоміжних речовин (ДР) і способу виготовлення.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 235 від 26.06.2002 року [5] ЛФ поділяються на рідкі, тверді, м'які, ті, що розпилюються та інші. Особливою групою виділено лікарську рослинну сировину. Кожна із цих груп має власну класифікацію лікарських форм.

При створенні ЛФ використовують різні групи ДР, асортимент яких щороку збільшується. Перелік ДР, які можна використовувати для виробництва ЛЗ в Україні, регламентований наказом МОЗ від 19.06.2007 р. № 339 і включає 586 найменувань [4]. Фізичні, хімічні та технологічні властивості ДР описані в навчальному посібнику [2]. Періодично виходить з друку довідник «Handbook of Pharmaceutical Excipients», де наводяться фізичні, хімічні та технологічні ха-

рактеристики відомих та нових ДР, а також приклади їх використання в ЛФ [8].

Більшість експериментальних досліджень із створення ЛЗ проводять у дослідних центрах фармацевтичних компаній. Отриманий склад та технологія ЛФ фармацевтичними компаніями не розголошуються, тому між інформацією, яка міститься в наукових публікаціях та переліком ДР, що входять до складу ЛФ, часто є суттєва різниця. Цікаво дослідити тенденцію створення ЛФ та асортимент використання ДР залежно від виду ЛФ.

Метою досліджень було вивчення асортименту ЛФ та ДР, які входять до складу ЛЗ, що зареєстровані на території України, а також допоміжних речовин в складі таблеток (без оболонки). Дослідити тенденцію використання нових ДР в створенні ЛФ.

**Методи дослідження.** При дослідженні застосовувалися методи системного і статистичного аналізу електронної та паперової інформації. Об'єктом була інформація про зареєстровані в Україні (ЛЗ) станом на 01.05.2012 року, згідно з електронною версією «Довідника лікарських засобів» [3]. Логічний аналіз став завершальним етапом дослідження та обґрунтуванням висновків.

**Результати й обговорення.** Всього проаналізовано 10710 найменувань ЛЗ. На основі аналізу інструкцій з медичного застосування складено перелік ЛФ, в яких ЛЗ зареєстрований на території України. Перелік ЛФ наведено в таблиці 1.

Аналіз таблиці 1 показав, що таблетовані лікарські препарати займають перше місце серед інших ЛФ, що зареєстровані в Україні – 5303 найменувань (49,09 %). Друге місце серед ЛФ займають розчини (ін'єкційні, пероральні тощо)

**Таблиця 1.** Перелік лікарських форм, у вигляді яких зареєстровані ЛЗ на території України

№ за/п	Лікарська форма	Кількість найменувань ЛЗ	Відсоткова кількість найменувань ЛЗ, %
1	Таблетки	5303	49,51
2	Розчини	1509	14,09
3	Капсули	1041	9,72
4	Порошки	698	6,52
5	М'які лікарські форми	442	4,13
6	Краплі	392	3,66
7	Лікарська рослинна сировина	221	2,06
8	Суспензії	153	1,43
9	Аерозолі та спреї	147	1,37
10	Супозиторії	130	1,21
11	Настойки	128	1,20
12	Гранули	123	1,15
13	Шампуні та лосьйони	109	1,02
14	Пастилки	49	0,46
15	Сиропо	104	0,97
16	Інші лікарські форми (пластирі трансдермальні, еліксири, екстракти, емульсії, олії, рідини та концентрати)	161	1,50
Всього		10710	100,00

– 1509 найменувань (14,09 %). Широкою номенклатурою представлені капсули (тверді і м'які) – 1041 найменувань (9,72 %).

Зареєстровані ЛЗ у формі таблеток підлягали більш детальному аналізу згідно з прийнятою для даної ЛФ класифікацією. Зазначимо, що таблетовані ЛЗ класифікуються за способом отримання (пресовані і тритураційні), за шляхом введення (пероральні, оральні, вагінальні, ректальні), за наявністю оболонки (вкриті оболонкою і без оболонки), за характером вивільнення (звичайні, таблетки з модифікованим вивільнен-

ням), за готовністю до застосування (готові і напівфабрикати), за способом введення (для розсмоктування, для жування і таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині) та інші [5].

Згідно з ДФ України таблеткові лікарські форми класифікуються на таблетки без оболонки, покриті оболонкою, "шипучі", розчинні, дисперговані, кишково-розчинні, з модифікованим вивільненням, для застосування у ротовій порожнині [1].

Перелік таблетованих лікарських препаратів залежно від виду наведено в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Види таблетованих лікарських препаратів

№ за/п	Вид таблеток	Кількість позицій таблетованих ЛЗ
1	Вкриті оболонкою	2348
2	Без оболонки	2252
3	З модифікованим вивільненням	194
4	Кишковорозчинні	151
5	Для жування	94
6	Дисперговані	71
7	Для смоктання	46
8	Шипучі	42
9	Розчинні	40
10	Сублінгвальні	26
11	Вагінальні	17
12	З цукровою оболонкою	11
13	Ректальні	10
14	Для приготування розчину	1
Всього		5303

Згідно з аналізом даних таблиці 2, лідируючі позиції на фармацевтичному ринку України займають таблетки, вкриті оболонкою. Вони зустрічалися 2348 раз серед інших видів таблеток.

Незначно поступаються їм таблетки без оболонки (2252 раз).

Також потрібно виділити групу таблеток з модифікованим вивільненням, які зустрічалися в

ході аналізу 194 рази та кишковорозчинні таблетки – 151 раз. Особливо цікавим є використання фармацевтичними розробниками і технологіями нових видів таблеток, таких, як: для жування, для смоктання, шипучі та дисперговані.

На даному етапі досліджень проведений аналіз ДР, що входять до складу таблеток без оболонки. ДР були згруповані за функціональним призначенням та технологічними властивостями. Враховуючи, що ряд ДР за функціональним призначенням належить до різних груп (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі тощо), при групуванні їх за ознаками відносили до переважачих. Наприклад, крохмаль картопляний використовують в таблетках як розпушувач. В

цей же час, крохмальний клейстер може слугувати як зв'язуюча речовина, а висушений крохмаль може бути використаний на стадії опудрення гранул і відігравати роль ковзкої речовини. В такому випадку крохмаль картопляний відносили до групи розпушуючих речовин.

В інструкції з медичного застосування ЛЗ повинні бути вказані діючі та допоміжні речовини. Однак при аналізі електронної версії «Довідника лікарських засобів» ми стикалися із ситуацією, коли перелік ДР в ЛФ був неповний або відсутній зовсім [3]. В цьому випадку такі ЛЗ ми не розглядали і в статистичні дані не включали.

Перелік груп ДР, які входять до складу непокритих таблеток, наведено в таблиці 3.

**Таблиця 3.** Перелік груп допоміжних речовин, які входять до складу таблеток без оболонки

№ за/п	Група допоміжних речовин	Кількість позицій у групі
1	Наповнювачі	2391
2	Розпушувачі	2248
3	Змашувальні речовини	1954
4	Ковзкі речовини	1654
5	Зв'язуючі речовини	1187
6	Коригенти кольору	457
7	Консерванти	192
8	Газоутворюючі речовини	145
9	Ароматизатори	66
10	Підсолоджувачі	59
11	Антиоксиданти	56
13	Розчинники	17
14	Коригенти смаку	17
15	Інші (хелатні сполуки,стабілізатори тощо)	54
Всього		10491

Аналіз таблиці 3 показав, що найчастіше фармацевтичні виробники використовують наповнювачі – 2391 найменувань таблеток. Друге місце у виробництві таблеток, серед ДР, займають розпушувачі із 2248 найменуваннями. Часто зустрічаються змашувальні (1954 найменувань) та ковзкі (1654 найменувань) речовини.

У групі розпушувачів найчастіше використовують різні види крохмалю, серед яких на першому місці знаходиться кукурудзяний (в 622 найменувань таблеток), на другому – картопляний (431 найменувань таблеток). Інші види природних крохмалів рідше зустрічаються у складі таблеток.

Відомо, що найкращу розпушувальну дію має картопляний крохмаль, висушений при +45° С і змішаний з готовим гранулятом. Розміри зерен крохмалю: кукурудзяний – 2–32 мм (середній розмір частинок 13 мм), картопляний – 10–100 мм (середній діаметр – 46 мм), рисовий – 2–20 мм (середній розмір – 5 мм), пшеничний – 2–45 мм. Оскільки картопляний крохмаль має найбільші зерна, тому найбільше набрякає (29%), тоді як кукурудзяний і рисовий мають

ступінь набрякання 5-6%. Насипна густина для крохмалів складає – 0,69–0,77 г/см<sup>3</sup> для кукурудзяного крохмалю, 0,80–0,90 г/см<sup>3</sup> для картопляного крохмалю і 0,76–0,80 г/см<sup>3</sup> для крохмалю пшениці. Крохмалі, крім розпушуючих властивостей, також виконують функцію ковзкої та зв'язуючої речовини у складі таблеток.

Було багато спроб змінити крохмаль, щоб поліпшити його ущільнення і особливості текучості. Тому з'явився крохмаль прежелатинізований, який отримав поширення у виробництві таблеток з використанням методу прямого пресування. Крім того, його можна використовувати як зв'язуючу речовину в вигляді суспензії. Його використовували в 219 найменуваннях таблеток.

Прежелатинізований крохмаль – це крохмаль, який хімічно і/або механічно оброблений, щоб розірвати всі або частину зерен, який містить 5 % вільної амілози, 15 % – вільного амілопектину і 80 % – незміненого крохмалю. Фармако-технологічні властивості цього виду крохмалю наступні: насипна густина до усадки (0,64 г/мл) і після усадки (0,879 г/мл), кут при-

родного відкосу ( $35^\circ$ ), середній розмір частинок (біля 100 мкм).

Прежелатинізований крохмаль входить в п'ятірку лідерів групи розпушувачів, в яку на ряду з вищезгаданими крохмаллями входить натрію крохмаль гліколят (використовують в 401 найменувань таблеток). Ця речовина очолює групу супердезінтегрантів, в яку входять ще дві речовини, зокрема натрію кроскармельоза та кросповідон [8].

Натрію крохмаль гліколят виготовляється шляхом часткової етерифікації гідроксильних груп, які є частиною полімерних молекул картопляного крохмалю. Ця модифікація перетворює природний крохмаль в більш ефективну добавку з доброю дезінтегруючою і солюбілізуючою функцією. Швидко і ефективно адсорбує воду, що проявляється в значному набуханні частинок. Це набухання призводить до швидкої дезінтеграції таблеток і гранул.

Завдяки своїй ефективності при низьких концентраціях, натрій кроскармельоза ідеально підходить для таблеток, в яких активні речовини та інші інгредієнти вимагають додавання дезінтегрантів у великих кількостях (використовують в 295 найменувань таблеток). При малих кількостях натрій кроскармельоза однаково ефективна в таблетках, які виготовляють за допомогою будь-якої технології таблетування.

У виробництві таблеток використовують кросповідон (поліплаздон) типу XL і XL 10 (у 176 найменувань таблеток). Кросповідон як дезінтегруючий агент забезпечує відчуття гладкості поверхні для швидкорозчинних та жувальних таблеток. Швидко набухає і вбирає воду за рахунок капілярності, забезпечуючи таким чином швидке розчинення при невеликій концентрації в складі таблетки. Має високу здатність до пресування, завдяки чому підходить для речовин з поганими компресійними властивостями, забезпечує хорошу плинність таблеткових мас [9].

У групі наповнювачів лактоза моногідрат складає 50 % випадків використання як допоміжної речовини у виробництві таблеток (в складі 1134 найменувань таблеток). Марки лактози різних виробників відрізняються формою і розмірами частинок, фракційним складом, характеристиками плинності та пресованості.

Використовується лактоза для виготовлення таблеток методом прямого пресування та вологої грануляції. Залежно від методу виробництва використовують лактозу з різними фармако-технологічними властивостями. Для вологої грануляції розмір часток становить від 70 до 230 меш, а для прямого пресування від 70 до 100 меш. Насипна густина до усадки для вологої грануляції становить  $0,535 \text{ г/см}^3$ , а насипна густина після усадки –  $0,80 \text{ г/см}^3$ . Для лактози, яку вико-

ристовують у випадку прямого пресування, межі насипної густини мають діапазон, який вміщується в межі лактози для вологої грануляції.

Внаслідок хімічної або термічної дегідратації прості кристали  $\alpha$  – лактози моногідрату перетворюються в агломерати безводної лактози, які є крихкішими, менш стійкими та еластичними. Вони легко піддаються подрібненню і при нижчих тисках, ніж лактоза моногідрат. Таблетки, що містять безводну лактозу, відносно повільно розпадаються.

Серед наповнювачів мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) посідає друге місце за частотою використання у виробництві таблеток. Як допоміжні речовини використовують різні типи мікрокристалічної целюлози (від МКЦ 12, МКЦ 101 до МКЦ 802). Типи МКЦ розрізняють за розміром частинок, насипною щільністю і вмістом вологи, тому використовують в різних рецептурах залежно від властивостей діючої речовини.

На третьому місці в групі наповнювачів знаходиться маніт (в складі 157 найменувань таблеток). До позитивних властивостей маніту відносять: велика площа поверхні після гранулювання, відмінні зв'язуючі властивості, низька гігроскопічність, хімічна інертність, можливість використання як для прямого пресування, так і для вологої грануляції.

Лідером групи зв'язуючих речовин є повідон (полівінілпіролідон, ПВП). Фармацевтична промисловість дану допоміжну речовину використовує у половині випадків (в складі 616 найменувань таблеток), що отримують з використанням методу вологої грануляції. Сучасний асортимент марок ПВП включає в себе продукти з різним значенням К (К характеризує середню молекулярну масу). Середньомасові молекулярні значення для різних марок повідону складають: К 12 – 2000–3000; К 17 – 7000–11000; К 25 – 28000–34000; К 30 – 44000–54000; К 90 – 100000–1500000; К 64 – 45000–70000.

Використання різних марок повідонів при виробництві таблеток і гранул як зв'язуючого компонента можливе при прямому пресуванні таблеток, а також у всіх сучасних методах вологої і сухої грануляції, включно грануляцію в псевдозрідженому шарі, екструзію-сферонізацію і сушіння за допомогою мікрохвильового випромінювання.

Окремо серед групи зв'язуючих речовин можна виділити коповідон, який використовують у фармацевтичній промисловості при виготовленні таблеток різними методами, покращує здатність до пресування діючих речовин, забезпечує міцність таблеток, покращує розчинність і біодоступність погано розчинних діючих речовин.

Друге місце у групі зв'язуючих речовин займають похідні целюлози, а саме: гідроксипропіл-метилцелюлоза (гіпромелоза), гідроксипропіл-целюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, ацетилфталілцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза (в складі 202 найменувань таблеток).

На третьому місці у групі зв'язуючих речовин знаходиться желатин (в складі 174 найменувань таблеток).

У групі ковзких (в 1948 найменуваннях таблеток) та змащувальних (1654 найменувань таблеток) речовин лідируючі позиції займають похідні стеаринової кислоти. Найбільше зустрічається у даній групі магнію стеарат (зустрічається 1329 раз), наступні представники – кальцію стеарат (336 раз), кислота стеаринова (105 раз) та цинку стеарат (9 раз).

Дані допоміжні речовини використовують у процесі таблетування на стадії опудрювання у незначній кількості для покращення антиадгезійних властивостей таблеткових мас, підвищення їх плинності та однорідності дозування.

Другим представником групи ковзких та змащувальних речовин є аеросил (кремнію діоксид колоїдний), який має декілька видів, а саме водний, гідрофобний, етильований та осаджений. Внаслідок високої дисперсності, аеросил має велику поверхню, що становить 50–450 м<sup>2</sup>/г і насипний об'єм близько 50 г/л. Випускають аеросил різних марок – 200, 300, /380 і R972. Вказані числа для різних марок означають величину поверхні в м<sup>2</sup>/г. Різні марки аеросилу вводять до складу 836 найменувань таблеток.

Застосування аеросилу в фармацевтичній технології є досить широким як для покращення якості готових лікарських форм, так і для введення в склад таблеткових сумішей діючих речовин у вигляді рідин за рахунок великої сорбційної поверхні, евтектичних сумішей. В концентрації 0,05–1% покращує сипучість таблеткової маси, а в кількості 1–2 % є добрим розпушувачим засобом.

Серед групи ковзких та змащувальних речовин можна виділити натрію стеарилфумарат (зустрічається 50 разів), який менш гідрофобний, ніж магнію стеарат або стеаринова кислота і має

менший уповільнюючий ефект на розчинність таблеток порівняно з магнію стеаратом. За рахунок розчинності у воді натрію стеарилфумарат використовують для виготовлення розчинних та шипучих таблеток. Натрію стеарилфумарат використовується замість магнієвих та кальцієвих солей стеаринової кислоти у випадку несумісності діючої речовини з іонами кальцію або магнію. Таку ж дію має натрій лаурилсульфат (зустрічається 88 разів).

Як ковзку речовину часто використовують тальк – в 532 найменуваннях таблеток.

Ще одним представником групи ковзких та змащувальних речовин є поліетиленгліколь (ПЕГ). При виробництві таблеток використовують поліетиленгліколи з молекулярною масою 4000–6000 у формі водних або спиртових розчинів – як ковзкі і змащувальні допоміжні речовини, а як зв'язуючі речовини при прямому пресуванні.

Більш детальний аналіз ролі ДР у виробництві таблеток наведений нами в тематичних оглядах літератури [6, 7].

Барвники використовують у виробництві таблеток для надання естетичного зовнішнього вигляду, позначення фармако-терапевтичної групи та для розрізнення дози діючих речовин в складі таблеток. В 457 найменуваннях таблеток використовували барвники. Найбільш представлені у даній групі заліза оксид червоний (106 раз), заліза оксид жовтий (102 рази), «Жовтий захід FCF» (42 рази), барвник Понсо 4г (27 раз) та індигокармін (57 раз).

**Висновки.** 1. Вивчено асортимент лікарських форм, що входять до складу 10710 лікарських засобів, які зареєстровані на території України. Тверді лікарські форми (таблетки, гранули, порошки, капсули) займають перше місце (7165 найменувань, 66,90 %) серед інших лікарських форм.

2. Вивчено структуру і види таблетованих лікарських препаратів. Серед 5303 найменувань таблеток таблетки покриті оболонкою займають перше місце (2348 найменувань).

3. Досліджений перелік допоміжних речовин, що входять до складу таблеток (без оболонки) – наповнювачів, розпушувачів, зв'язуючих, ковзких, змащувальних та барвників.

## Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : PIPEG, 2001. – 556 с.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмит-

рієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

3. Електронна версія «Довідник лікарських засобів», випуск шостий [2012].

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.06.2007 р. № 339 «Перелік назв допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.06.2002 р. № 235 «Про затвердження Класифікатора лікарських форм».

6. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 3. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом пресування з попереднім гранулюванням / О. І. Онишків, Н. М. Белей, В. М. Коваль [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 102–108.

7. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пре-

сування / М. Б. Демчук, М. М. Васенда, М. Б. Чубка [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 76–80.

8. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London – 2009. – 917 p.

9. Steinberg M. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients / M. Steinberg, L. Blecher, A. Mercill // Pharm. Technol. 2001. – Vol. 25, № 7. – P. 62–64.

10. Volker B. Pharmaceutical Technology of BASF Excipients. Former title: Functions and Applications of Pharmaceutical Excipients/ Volker, Böhler// BASF. 2nd Edition. – April, 2004. – 111p.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ УКРАИНЫ

С. Н. Гуреева, О. И. Лукашив<sup>1</sup>, Т. А. Грошовый<sup>1</sup>

ПАТ «Фармак»

<sup>1</sup>Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

**Резюме:** изучен ассортимент лекарственных форм, которые входят в состав 10710 лекарственных средств, которые зарегистрированы на территории Украины. Установлено, что твердые лекарственные формы (таблетки, гранулы, порошки, капсулы) занимают первое место среди других лекарственных форм. Изучена структура и виды таблетированных лекарственных препаратов. Исследован перечень вспомогательных веществ, которые входят в состав таблеток (без покрытия) – наполнителей, разрыхлителей, связывающих, скользящих, смазывающих и красителей.

**Ключевые слова:** лекарственные формы, таблетки, вспомогательные вещества.

## RESEARCH OF THE ASSORTMENT OF EXCIPIENTS USED IN MEDICINES PRODUCTS WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE

S. M. Hureyeva, O. I. Lukashiv, T. A. Hroshovyi<sup>1</sup>

JSC «Farmak»

<sup>1</sup>Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

**Summary:** the assortment of medicinal forms which are included in composition of 10710 medicines and are registered in Ukraine, was studied. It was identified, that solid medicinal forms (tablets, granules, powders, capsules) take the first place among another medicinal forms. The structure and kinds of tablet medicines, the list of excipients which are included in composition of tablets (without covering) – diluents, disintegrants, binders, glidants, lubricants and coloring agents, were researched.

**Key words:** medicinal forms, tablets, excipients.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Гладишевим

УДК 615.451:615.457

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ СУСПЕНЗІЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ ТА ОТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

©І. В. Завалько

Відкрите акціонерне товариство «Фармак»

**Резюме:** у статті наведено результати аналізу літературних та електронних джерел інформації щодо основних факторів розробки суспензійних лікарських форм.

**Ключові слова:** суспензія, змочування, диспергація, стабілізація, флокуляційна та дефлокуляційна системи.

Розробка нових високоефективних лікарських засобів для місцевого застосування продовжує залишатись однією з основних задач сучасної фармацевтичної промисловості. Терапія офтальмологічних та отологічних захворювань інколи потребує створення складних лікарських форм, які містять нестабільні або гідрофобні речовини [1, 3].

Суспензійна форма в даному випадку дає змогу вирішити вищезазначені проблеми. До переваг суспензій відносять можливість отримання препаратів пролонгованої дії, одночасного використання несумісних активних фармакологічних інгредієнтів (АФІ), підвищення біодоступності малорозчинних субстанцій [22].

Об'єктами дослідження обрано літературні та електронні джерела інформації щодо основних підходів до розробки суспензійних лікарських форм. Використовували методи фармацевтичні, фармакотехнологічні та статистичні.

У фармацевтичній практиці формуляцію суспензій здійснюють за наступних умов: активний фармакологічний інгредієнт (АФІ) не розчинний у дисперсійному середовищі, для маскуванню неприємного запаху чи смаку, з метою підвищення стабільності АФІ (якщо розчинні у дисперсійному середовищі субстанції хімічно не стабільні), для отримання пролонгованого ефекту [11, 21].

**Фактори, які необхідно враховувати у формуляції суспензій.** Природа АФІ (фізико-хімічні властивості, вільна енергія поверхні, поверхневий заряд), склад та природа допоміжних речовин, лікарська форма та шлях застосування, розмір часток дисперсійної фази, в'язкість дисперсійного середовища, динамічні процеси, що мають місце в процесі зберігання суспензій, взаємодія з пакувальними матеріалами, оцінка однорідності дозування (для багатодозових препаратів) [2, 4, 6, 22].

**Допоміжні речовини, які використовують у формуляції суспензій.** У суспензійних

лікарських формах використовують наступні групи допоміжних речовин: сурфактанти (забезпечення змочування гідрофобних сполук та стабілізація), компоненти буферної системи (регуляція рН середовища), антимікробні консерванти (забезпечення захисту від мікробного забруднення), антиоксиданти (забезпечення захисту від оксидативної деградації), суспендуючі агенти (стабілізація суспензій), наповнювачі (надання фармацевтично елегантного вигляду суспензій), коригенти запаху та смаку (надання приємних органолептичних властивостей) [18, 20, 22].

**Сурфактанти** знижують поверхневий натяг та забезпечують змочування твердого компоненту у суспензійному середовищі. Розрізняють: катіонні сурфактанти (солі четвертинних амонієвих та піридинових сполук – бензалконію хлорид, цетилпіридиній хлорид, фосфатиди – лецитин), аніонні сурфактанти (натрію лаурилсульфат), амфотерні сурфактанти (бетаїни), неіонні сурфактанти (твіни, спани, тилоксапол) [22].

В офтальмологічній практиці найчастіше використовують поліоксиетильовані неіонні сурфактанти (полісорбати, тилоксапол, поллоксамери, токоферол, Chemofor). Необхідно зазначити, що деякі сурфактанти не лише знижують поверхневий натяг, а й виявляють інші властивості. Наприклад, солі четвертинних амонієвих сполук (бензалконію хлорид, бензетонію хлорид) мають антимікробну активність та найчастіше їх використовують як консерванти [14]. Токоферол в лікарських формах використовують як антиоксидант [16]. Поллоксамери сприяють підвищенню абсорбції АФІ [20]. Докузат натрію та бероктант сприяють підвищенню проникності АФІ крізь тимпаностомічну трубку [27, 28]. Полісорбати здатні впливати на проникність субстанцій через роговицю [23].

**Суспендуючі агенти.** До суспендуючих агентів найчастіше відносять сполуки, які здатні



збільшувати в'язкість дисперсійного середовища, впливати на швидкість осідання часток та підтримувати останні у сепарованому стані. Полімерні сполуки відповідають вищезазначеним характеристикам [22].

Пролонговані форми найчастіше створюють на основі лікарських речовин, що швидко метаболізують та виводяться з організму. Це насамперед стосується антибіотиків, гормонів та вітамінів. Пролонгація вважається економічно доцільною та підвищує комплаєнс пацієнта [8]. Пролонговані форми особливо важливі в офтальмологічній практиці. Це пов'язано з тим, що за рахунок особливостей анатомії та фізіології очного аналізатора АФІ не затримуються довго в передбаченому місці дії та не створюють необхідних терапевтичних концентрацій. Це призводить до частоті інстиляції офтальмологічних препаратів, що незручно та навіть небезпечно для пацієнта, враховуючи неможливість точно спрогнозувати концентрацію АФІ в місці дії [7,15]. Водорозчинні полімери підвищують час контакту АФІ зі структурами ока та впливають на його абсорбцію [8,12].

В офтальмологічній практиці застосовуються наступні полімерні сполуки: похідні целюлози (гідроксиетилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза та інші), акрилати (поліакрилова кислота та карбомери (974P NF, 980 NF, 1342 NF)), похідні гіалуринової кислоти (натрію гіалуронат), похідні хітозану (N-триметилхітозан, N-карбоксиметилхітозан), полісахариди (полігалактуринова кислота, ксиллоглюкан, ксантанова гума, желатинова гума, гуарова камедь, карагінан) [12]. Також в різноманітних лікарських формах використовують інші полімери: похідні крохмалю (модифікований крохмаль, прежелатинізований крохмаль), полімери вінілацетату (полівініловий спирт, полівінілацетат, полівінілпіролідон), полімери етиленгліколя (поліетиленгліколь) [22].

Полімери, що виявляють мукоадгезивні властивості, поділяють на аніонні (поліакрилова кислота, гіалуронат, натрію карбоксиметилцелюлоза, полігалактуринова кислота, пектин, ксантанова гума), катіонні (хітозан) та неіонні (полоксамер, метилцелюлоза, полівініловий спирт) [12].

**Компоненти буферної системи.** З метою підтримання певного рН суспензійного препарату використовують компоненти буферної системи. Найчастіше у суспензіях використовують наступні буферні компоненти: натрію гідроксид/кислота хлористоводнева, натрію ацетат/оцтова кислота, тетраборат натрію/борна кислота, динатрію гідро фосфат/натрію дигідрофосфат, натрію глюконат, натрію лактат, янтарна кислота та інші [22].

**Наповнювачі.** З метою покращення зовнішнього вигляду та стабілізації суспензії використовують наповнювачі. Особливо важливо це, коли АФІ є високоактивними сполуками та їх концентрація невелика. Такі ексципієнти повинні бути: сумісними з АФІ та допоміжними речовинами, повинні бути інертними за фармакологічною активністю, нерозчинними в дисперсійному середовищі, не повинні впливати на біодоступність АФІ, повинні мати необхідний розмір часток, не повинні швидко осідати, повинні гарно ресуспендуватися після осідання. Прикладами наповнювачів для водних суспензій є кальцію карбонат, кальцію гідроксид, целюлоза, кросповідон, магнію карбонат, магнію гідроксид, кальцію гідрофосфат, титану диоксид та інші [22].

**Антиоксиданти.** Антиоксиданти використовують для зниження оксидативної деградації діючих та допоміжних речовин у готових лікарських формах. Необхідність включення антиоксидантів у препарат повинно бути обґрунтоване, а їх кількість повинна визначатися від серії до серії. Оксидативна деградація може відбутися під впливом світла, температури, наявності металів та інших чинників і призводити до появи вільних радикалів і утворенню домішок. Антиоксиданти поділяють на прямі (безпосередньо взаємодіють з вільними радикалами та зупиняють перебіг вільнорадикальних реакцій – бутильований гідрокситолуен), відновлюючи агенти (мають редокс-потенціал нижчий, ніж АФІ або допоміжні речовини – аскорбінова кислота), хелатуючі агенти, сіквестранти (за рахунок хелатних груп захоплюють з розчинів іони металів, підвищують ефективність прямих антиоксидантів – натрію едетат, кальцію натрію едетат) [31]. Антиоксиданти можуть включатися у склад лікарської форми тільки при умові, що їх використання не можливо уникнути, вони не повинні «маскувати» невдало підібраний склад, технологію або первинне пакування [31].

**Антимікробні консерванти.** Антимікробні консерванти використовують в лікарських формах з метою запобігання мікробної контамінації в процесі виробництва препарату та в процесі його використання пацієнтом, що особливо важливо для багатодозових контейнерів. Консерванти можуть мати мікробоцидний (застосовують для ін'єкційних та офтальмологічних препаратів) та мікробостатичний ефекти (використовують в нестерильних лікарських засобах). Антимікробні консерванти діляться на спирти (бензиловий спирт, хлорбутанол, етанол, феноксиетанол), бензоати (бензойна кислота, натрію бензоат), парабени (бутил-, етил-, метил-, пропілпарабени), феноли (хлорокрезол, крезол, фенол, ти-

мол), четвертинні амонієві солі (бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, цетримонію бромід, цетилпіридій хлорид), сорбати (калію сорбат, сорбінова кислота) [22]. Препарат, що не містить консервантів та компонентів з антимікробними властивостями, повинен випускатися в однодозовому контейнері [31].

#### **Коригенти запаху, смаку та барвники.**

Дану групу допоміжних речовин використовують з метою покращення органолептичних властивостей препаратів, що особливо важливо для пероральних засобів. До коригентів смаку відносять декстрозу, фруктозу, галактозу, сорбіт, ксиліт, інулін, натрію цикламат та інші. Коригенти запаху класифікують на природні (ефірні олії), ідентичні природним, виділені з рослинної або тваринної сировини хімічним шляхом (цитраль, ванілін) та синтетичні (етилванілін). Фармацевтичні барвники використовують двох типів: водорозчинні барви та нерозчинні пігменти [22].

#### **Основні процеси, що мають місце при створенні суспензійних лікарських форм.**

**Змочування** – процес, що забезпечує безпосередній (тісний) контакт між твердою та рідкою фазами. У даному процесі важливу роль відіграють поверхнево-активні речовини (сурфактанти), що знижують поверхневий натяг між двома фазами [25]. **Сепарація/диспергація** – процес, направлений на утворення окремих ізольованих часток без агломератів. Для цього у склад лікарських форм вводять спеціальні допоміжні речовини – суспендуючі агенти, що утворюють гідратні оболонки на поверхні твердих часток та захищають їх від злипання. До того ж, важливу роль у даному процесі відіграє механічна сепарація, яка здійснюється в лабораторних та промислових умовах за допомогою спеціального обладнання: ультразвукові диспергатори, високошвидкісні гомогенізатори вертикального та горизонтального типів [24]. **Стабілізація** – процес, що забезпечує хімічну та фізичну стабільність суспензій [11].

#### **Стабільність суспензійних препаратів.**

Розрізняють хімічну та фізичну стабільність суспензій [9, 10]. Оскільки реакційна здатність рідких компонентів набагато більша порівняно з твердими, суспензійні лікарські форми мають більшу хімічну стабільність, ніж розчини. Однак у суспензіях можуть відбуватися процеси гідролізу, окисації та фотодеградації [26, 29]. Для уникнення гідролізу знижують розчинність твердого компоненту у рідкій фазі, використовують буферні системи та знижують температуру зберігання препарату [21]. З метою зменшення окисаційних процесів у склад препаратів додають антиоксиданти, процеси приготування та пакування проводять під інертним газом, здійснюють підбір оптимального матеріалу па-

кування та температурного режиму зберігання [5, 21]. Для уникнення фотодеградації знижують розчинність твердого компоненту у рідкій фазі, підбирають оптимальні матеріали пакування та температурні режими зберігання [21].

У суспензіях має місце фізична нестабільність. Розрізняють агрегативну (стійкість проти злипання часток) та седиментаційну (стійкість проти осідання) стійкості. Основні фізичні параметри, що відіграють головну роль у стабільності: розмір суспендованих часток, в'язкість дисперсійного середовища та міжчасточкова взаємодія. Для підвищення стійкості систем проводять тонке диспергування твердих часток, збільшують в'язкість дисперсійного середовища, використовуючи поверхнево-активні речовини, полімери та в'язкі рідини. Також стабілізувати суспензію можна за рахунок використання електролітів, які створюють дзета-потенціал певного знаку та величини. На дзета-потенціал впливає і рН системи [17]. Задовільну фізичну стабільність досягають при значеннях дзета-потенціалу від  $\pm 30$  до  $\pm 60$  мілліВольт, стабільність спостерігають при значеннях від  $\pm 60$  до  $\pm 100$  мілліВольт. Однак при збільшенні розміру часток дзета-потенціал стає менш впливовим фактором стабільності [19]. Суспензії є кінетично стабільними, але динамічно не стабільними системами. Найпоширенішими випадками динамічної нестабільності є процеси флокуляції та дефлокуляції. Дефлокуляційна система характеризується тим, що частки тривалий час перебувають у сепарованому стані, але при седиментації утворюють компактную структуру, повільним рівнем седиментації, тривалою ресуспендованістю та каламутною надосадовою рідиною [30]. У флокуляційній системі спостерігають швидке утворення агрегатів, які не мають компактної структури, швидкий рівень седиментації, швидку ресуспендованість та прозору надосадову рідину [30]. У дефлокульованій системі частки досить довгий час залишаються сепарованими, з часом починають осідати під впливом гравітації. У процесі седиментації маленькі частки заповнюють простори між великими частками. При повільній седиментації частки більше спресовуються під силою часток, що знаходяться зверху. Ці два процеси ведуть до того, що такі системи майже не можливо ресуспендувати. Тому при формуляції перевагу надають контрольованій флокуляції. Контрольовану флокуляцію досягають за допомогою флокуляційних агентів, якими найчастіше виступають електроліти, сурфактанти та полімери [11,13].

Таким чином, поглиблене розуміння формуляційних факторів полегшує розробку нових лікарських засобів та дає змогу створювати високоякісні продукти.

**Література**

1. Андрюкова Л. Н. Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине / Л. Н. Андрюкова // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 50–55.
2. Андрюкова Л. Н. Первичная упаковка глазных капель: состояние вопроса, проблемы и пути их решения / Л. Н. Андрюкова // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 57–64.
3. Андрюкова Л. Н. Препараты для лечения ушных патологий – актуальное направление создания лекарственных форм в Украине / Л. Н. Андрюкова, Л. Н. Сиденко, Е. Г. Фетисова [и др.] // Фармаком. – 2003. – № 1. – С. 94–99.
4. Андрюкова Л. М. Оцінка величин дози препаратів-генериків українського виробництва та референтних препаратів – етап фармацевтичної розробки очних крапель / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетисова, Л. М. Сиденко // Фармаком. – 2010. – № 3. – С. 40–45.
5. Безугла О. П. Методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів та її стандартизація / О. П. Безугла, М. О. Ляпунов, В. О. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75–83.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
7. Егоров А. Е. Применение пролонгированных лекарственных препаратов в офтальмологии с использованием зон повышенной проницаемости пигментного эпителия сетчатки / А. Е. Егоров, Д. В. Кац, Н. Н. Товстенко // Клиническая офтальмология. – 2006. – Т.7, № 3. – С. 48–51.
8. Кедик С. А. Полимеры для фармацевтической технологии / С. А. Кедик, К. В. Алексеев, И. А. Грицкова. – Москва: «САРМА», 2011 – 511 с.
9. Сіденко Л. М. Стабілізація і стандартизація складу та технології одержання препаратів у формі крапель на прикладі назальних/очних крапель Вілозен і очних крапель Тропікамід: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / Л. М. Сіденко. – Харків, 2007. – 21с.
10. Фетісова О. Г. Розробка і стандартизація складу та промислової технології одержання очних крапель антиалергічної дії: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / О. Г. Фетісова. – Харків, 2008. – 19 с.
11. Alpana A. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective / A. Alpana Thorat, Vol. Sameer Dalvi // Chemical Engineering Journal. – 2012. – Vol. 181–182. – P. 1–34.
12. Annick Ludwig. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery / Annick Ludwig / Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – Vol. 57. – P. 1595–1639.
13. Flocculation monitoring: FBRM as a measurement tool / A. Blanco, E. Fuente, C. Negro, J. Tijero // Can. J. Chem. Eng. – 2002. – Vol. 80. – P. 1–7.
14. Charles S. Lemp Preservative Use in Topical Glaucoma Medications / S. Charles Tressler, Richard Beatty, A. Michael // The Ocular Surface. – 2011. – V. 9, № 3. – P. 140–158.
15. Clive G. Wilson Topical drug delivery in the eye / G. Clive / Experimental Eye Research. – 2004. – Vol. 78. – P. 737–743.
16. Constantinides P. P. Advances in the use of tocals as drug delivery vehicles / P. P. Constantinides, J. H. Han, S. S. Davis / Pharm. Res. – 2006. – Vol. 23, №2. – P. 243–255.
17. De Witte R. S. Avoiding physicochemical artefacts in early ADME-Tox experiments / R. S. De Witte // Drug Discovery Today. – 2006. – Vol. 11. – P. 855–859.
18. John C. Lang Ocular drug delivery conventional ocular formulations / C. John // Advanced Drug Delivery Reviews. – 1995. – Vol. 16, №1. – P. 39–43.
19. Stability of fenbendazole suspensions for veterinary use: Correlation between zeta potential and sedimentation / Jose L. Arias, Margarita Lopez-Viota, Beatriz Clares, Adolfinu Ruiz / European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 34, №4–5. – P. 257–262.
20. Kaur I. P. Penetration enhancers and ocular bioadhesives: two new avenues for ophthalmic drug delivery / I. P. Kaur, R. Smitha / Drug Dev. Ind. Pharm. – 2002. – Vol. 28, № 4. – P. 353–369.
21. Kerns E. H. Comprehensive Medicinal Chemistry / E. H. Kerns / ADME-Tox Approaches. – 2007. – Vol.5. – P. 489–507.
22. Kulshreshtha Alok K. Pharmaceutical Suspensions From Formulation Development to Manufacturing / K. Kulshreshtha Alok, N. Onkar Singh, G. Wall – London: Michael Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2010. – 327 p.
23. Marsh R. J. Influence of nonionic detergents and other surfactants on human corneal permeability / R. J. Marsh, D. M. Maurice // Exp. Eye Res. – 1971. – Vol.11, № 1. – P. 43–48.
24. A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization / G. Nichols, S. Byard, M. J. Bloxham [et al.] // J. Pharm. Sciences – 2002. – Vol.91, №10. – P. 2103–2109.
25. Pierre E. Levitz Non-ionic surfactants adsorption: structure and thermodynamics / E. Pierre // Comptes Rendus Geoscience. – 2002. – Vol. 334, № 9. – P. 665–673.
26. Randal A. Seburg, John M. Ballard, Tsang-Lin Hwang, Caitlin M. Sullivan Photosensitized degradation of losartan potassium in an extemporaneous suspension formulation / Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2006.–Vol. 42.–P. 411–422.
27. Reyes S. A. Improving the penetration of ototopicals through tympanostomy tubes: Role of surfactants / S. A. Reyes, L. P. Smith, R. T. Younis / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology – 2008. – Vol. 72. – P. 69–72.
28. Clinical practice guideline: Acute otitis externa / M. R. Richard, Lance Brown, Ron Cannon [et al.] //

Otolaryngology. Head and neck surgery. – 2006. – Vol. 134. – № 4. – P. 4–23.

29. Waltersson J. Nonthermal kinetics applied to drugs in pharmaceutical suspensions / J. Waltersson, P. Lundgren / Acta. Pharm. Suec. – 1983. – Vol.20. – P. 145–154.

30. Yusuf A. Industrial perspective in ocular drug delivery /

A. Yusuf, L. Kari // Advanced drug delivery reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 1258–1268.

31. Note for Guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal products [Электронный ресурс]. [http:// www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ СУСПЕНЗИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ И ОТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**И. В. Завалько**

*Открытое акционерное общество «Фармак»*

**Резюме:** в статье приведены результаты анализа литературных и электронных источников относительно основных факторов разработки суспензионных лекарственных форм.

**Ключевые слова:** суспензия, смачивание, диспергация, стабилизация, флокуляционная и дефлокуляционная системы.

## MODERN STATE OF CREATION OF SUSPENSIONS FOR OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL USE

**I. V. Zavalko**

*Joint Stock Company «Farmak»*

**Summary:** the article adduces the results of analysis of literary and electronic information sources concerning main factors of research suspensions.

**Key words:** suspension, wetting, dispergation, stabilization, flocculation and deflocculation.

**ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ВИДАТНОГО УКРАЇНСЬКОГО ВЧЕНОГО В ГАЛУЗІ ФАРМАЦІЇ ПРОФЕСОРА МИКОЛИ ТУРКЕВИЧА**

Микола Туркевич — видатний український вчений в галузі хімії і фармації, доктор технічних і фармацевтичних наук, професор, заслужений винахідник України. Його життя повністю було присвячене творінню добра – підготовці наукових кадрів, вихованню студентів і молодих спеціалістів, розвитку українських хімічних та фармацевтичних наук, створенню нових лікарських засобів, активній громадській діяльності.

М. Туркевич народився 18 жовтня 1912 року в с. Пониква Львівської області в сім'ї священика. З 1923 по 1930 рік навчався в державній гімназії в м. Броди. Після закінчення гімназії того ж року вступив у Львівський політехнічний інститут на хімічний факультет, який закінчив у 1935 р. з відзнакою, одержавши диплом інженера-хіміка. З 1935 по 1937 рік працював асистентом на кафедрі технології нафти Львівського політехнічного інституту, а з 1937 по 1939 рік – ад'юнктом і керівником лабораторії при цій же кафедрі.

Талановитий український вчений Микола Туркевич розпочав свою наукову діяльність наприкінці 30-х років минулого століття. Проводячи наукові дослідження в галузі поверхнево-активних сполук, вже в 1939 р. двадцятисемирічний науковець здобув вчений ступінь доктора технічних наук, успішно захистивши дисертацію «*Studia z dziedziny związków powierzchniowo aktywnych*». Після цього був призначений професором хімії Львівського державного університету ім. Івана Франка, де працював до 1941 року. З 1941 по 1942 рік працював завідувачем лабораторії казеїнового волокна у м. Лодзі (Польща), а з 1942 по 1944 рік – викладачем Львівських технічних курсів.

З 1945 року М. Туркевич працював у Львівському медичному інституті, спочатку завідувачем кафедри загальної та неорганічної хімії, а з 1946 по 1977 рік – завідувачем кафедри фармацевтичної хімії, з 1977 по 1986 рік – професором, а після виходу на пенсію – науковим консультантом кафедри. Під час роботи на кафедрі фармацевтичної хімії він успішно поєднував викладацьку роботу з науковими дослідженнями, результатом стала докторська дисертація на тему «Органічні комплексні сполуки бісмуту» яку успішно захистив на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук у 1954 році.

Як людина великого розуму, виняткової працелюбності, таланту і енергії Микола Туркевич став засновником і організатором науково-дослідної діяльності на фармацевтичних факульте-

тах Львівського, Запорізького, Рязанського і Каунаського медичних інститутів та інших вузів. Він створив наукову школу з хімії тiazолідинів і 1,3-tiazанів, підготував 19 докторів і понад 70 кандидатів наук.

Із школи проф. М. Туркевича вийшли такі професори, доктори наук, як В. Крамаренко, О. Владзімірська, М. Яворський, Л. Ладна, Б. Зіменковський, Р. Піняжко, А. Минка (Львів), І. Дешко, В. Чорнобай (Харків), І. Мазур, В. Петренко, В. Буряк (Запоріжжя), О. Цуркан (Рязань), О. Квач (Курськ), В. Введенський (Гродно), Х. Салама (Єгипет), Г. Вадут (Афганістан).

Микола Туркевич – автор близько 500 друкованих праць в галузі тiazолідинів і 1,3-tiazанів, методів їх синтезу та хімічних перетворень. За досягнення в науковій і винахідницькій праці Миколі Туркевичу присвоєно почесне звання заслуженого винахідника України та нагороджено значком «Відмінник охорони здоров'я». Він автор 5 монографій, 2 підручників, близько 60 авторських свідоцтв і 11 іноземних патентів.

Микола Туркевич – видатний спеціаліст із синтезу нових лікарських засобів, чотири з яких впроваджено в медичну практику: протисифілітичний засіб пентабісмол – водорозчинна комплексна сполука бісмуту; димексид – пенетруючий, протизапальний і протимікробний засіб; діаміфен – оригінальний тромболітик для лікування захворювань нижніх кінцівок і трихлоретилен для наркозу.

Професор Микола Туркевич опрацював методики синтезу 48 нових хімічних реагентів, запропонував індикаторний холінестеразний папірець і запатентований в 11 країнах світу спосіб одержання цвіттеріонних сполук.

Микола Туркевич – видатний педагог та чудовий організатор навчального процесу, зробив великий внесок у становлення викладання фармацевтичної хімії, і як узагальнення досвіду його праці став підручник «Фармацевтична хімія», виданий у 1961 та перевиданий у 1973 році та ряд монографій «Антагонізм лікарських речовин і їх несумісності», «Хімія нових гіпотензивних засобів», «Лікарські засоби СРСР», «Клінічне застосування димексиду» та ін.

Багатогранною була і громадська діяльність М. Туркевича. Він був головою проблемної комісії «Фармакологія» Львівського медичного інституту, головою секції хіміків Львівського будинку вчених, головою секції органічної хімії хімічного товариства імені Д. Менделєєва, членом правління Наукового товариства фармацевтів Львівської області, постійним членом редколегії

«Фармацевтичного журналу», членом біологічної секції Всесоюзної проблеми з сполук сірки та сульфідних нафт при АН Латвії.

Професор Микола Туркевич брав активну участь у наукових конференціях, симпозіумах, з'їздах. Багато років був референтом іноземних

наукових статей реферативного журналу "Хімія".

Помер Микола Туркевич 5 червня 1989 р. Світла пам'ять про професора Миколу Туркевича – великого вченого, педагога й організатора, чудову людину назавжди збережеться в серцях його друзів, численних учнів та послідовників.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файла в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

**Таблиця 1.** Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

**Рис. 1.** Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, збудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

**НАЗВА СТАТТІ** (великими літерами, напівжирний шрифт)

**Ініціали та прізвища авторів українською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (українською мовою)

**Ключові слова:** (українською мовою)

**Вступ.** (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

**Методи дослідження.** (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

**Результати й обговорення.** (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

**Висновки.** (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

**Література** (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

**НАЗВА СТАТТІ російською мовою** (великими літерами, напівжирний шрифт)

**Ініціали та прізвища авторів російською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (російською мовою)

**Ключові слова:** (російською мовою)

**НАЗВА СТАТТІ англійською мовою** (великими літерами, напівжирний шрифт)

**Ініціали та прізвища авторів англійською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (англійською мовою)

**Ключові слова:** (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олександрович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– авторські свідоцтва:

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ<sup>3</sup> ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплен» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– книги:

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с.

**(1 автор)**

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. **(2 автори)**

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням ЕКСЕЛ / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ «Укראгропромпродуктивність», 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психология менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялушичина И. М. и др.] ; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. **(5 і більше авторів)**

– матеріали конференцій, з'їздів:

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

10. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

12. Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 27 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

13. Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу «Фармацевтичний часопис», видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: [journaltdmy@gmail.com](mailto:journaltdmy@gmail.com), вказуючи назву журналу.



#### **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.І. (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 29.11.2012. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragma. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 22,32. Обл.-вид. арк. 22,08.

Тираж 600. Зам. № 276.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Бенько Наталія

Кушик Павло

Видавець і виготівник

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА