

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

2(26)/2013

*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 № 17 від 4 червня 2013 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 25 від 25 червня 2013 р.).

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

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2013

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2013

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- С. В. Хирков, Д. Я. Гаврилук, Х. Б. Гриневич,
В. В. Огурцов, Р. Б. Лесик (Львів)
7 СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ
АКТИВНОСТІ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ІЗ 2-
ОКСОІНДОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У
МОЛЕКУЛАХ
- Р. О. Щербина, Є. С. Пругло, Є. Г. Книш,
О. І. Панасенко (Запоріжжя)
12 ВЗАЄМОДІЯ ПОХІДНИХ 2-(4-Н-1,2,4-ТІАЗОЛ-
3-ІЛТІО)АЦЕТАЛЬДЕГІДУ З ТІОПЕНТАЛОМ
НАТРІЮ IN VIVO

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- А. Є. Демид (Тернопіль)
17 ВИВЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ ТРАВИ
ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНОГО
- Н. В. Попова (Харків)
23 АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД РОЗМАРИНУ
ЛІКАРСЬКОГО
- М. Ф. Ткаченко (Харків)
26 ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У
ЛИСТКАХ SCORZONERA HISPANICA
- О. А. Струк, А. Р. Грицик (Івано-Франківськ)
30 КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ ВИДІВ
РОДУ ГАДІЮЧНИК

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

- С. М. Гуреева, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий
(Тернопіль)
34 ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ
РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЩО ЗАРЕЄСТРОВАНІ
НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ
- О. О. Стремоухов (Харків)
41 ОТРИМАННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ
ЛІПОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЖОВЧІ ТВАРИН
- О. І. Єзерська, Т. Г. Калинюк (Львів)
44 ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ
ФАКТОРІВ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ
ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ЦИКОРІЮ ТА
КУКУРУДЗИ
- В. М. Коваль (Вінниця)
48 ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ
НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З
КИСЛОТОЮ АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ
ЕХІНАЦЕЇ
- О. Е. Щиковський, Т. В. Крутських (Київ, Харків)
52 СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ І ДОСЯГНЕННЯ В
СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІЗ
ВАЖКОРОЗЧИННИМИ СУБСТАНЦІЯМИ З
ПРАКТИЧНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯМИ

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- S. V. Khyrkov, D. Ya. Havrylyuk, H. B. Hrynevych, V.
V. Ohurtsov, R. B. Lesyk (Lviv)
7 SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTIOXIDANT
ACTIVITY OF 4-THIAZOLIDINONES WITH 2-
OXOINDOLINE FRAGMENT IN MOLECULES
- R. O. Shcherbyna, Ye. S. Pruhlo, Ye. H. Knysh,
O. I. Panasenko (Zaporizhzhia)
12 INTERACTION OF DERIVATES 2-(4H-1,2,4-
TRIAZOLE-3-YLTHIO)-ACETALDEHYDE WITH
SODIUM THIOPENTAL IN VIVO

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- A. Ye. Demyd (Ternopil)
17 INVESTIGATION OF FLAVONOIDS IN
MONEYWORT HERBS
- N. V. Popova (Kharkiv)
23 AMINO ACID COMPOSITION OF ROSEMARY
- M. F. Tkachenko (Kharkiv)
26 STUDY OF ORGANIC ACIDS IN LEAVES OF
SCORZONERA HISPANICA
- O. A. Struk, A. R. Hrytsyk (Ivano-Frankivsk)
30 QUANTITATIVE DETERMINATION OF
CARBOHYDRATES SPECIES OF THE GENUS
FILIPENDULA

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

- S. M. Hureyeva, M. B. Demchuk, T. A. Hroshovyi
(Ternopil)
34 THE RESEARCH OF EXCIPIENTS' ASSORTMENT
USED IN MEDICINES WHICH ARE REGISTERED
IN UKRAINE
- O. O. Stremouhov (Kharkiv)
41 PREPARATION AND STANDARDIZATION OF
LIPOPHILIC BILE COMPLEX IN ANIMALS
- O. I. Yezerska, T. H. Kalynyuk (Lviv)
44 STUDY OF THE QUANTITATIVE FACTORS
INFLUENCE ON THE BASIC QUALITY
PARAMETERS OF THE TABLETS WITH CHICORY
AND CORN EXTRACTS
- V. M. Koval (Vinnytsia)
48 INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON
THE PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL
PROPERTIES OF THE TABLETS WITH ZINC
ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA
EXTRACT
- O. E. Shchykovskiy, T. V. Krutskiyh (Kyiv, Kharkiv)
52 MODERN APPROACHES AND ACHIEVEMENTS
IN CREATING SOLID FORMS OF MEDICINE
FROM POOR SOLUBLE SUBSTANCES WITH
PRACTICAL RESEARCHES

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Н. Ю. Бевз, О. В. Криванич, В. А. Георгіянц
(Харків)
ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНІЛЕФРИНУ ГІДРОХЛОРИДУ 57
В НАЗАЛЬНИХ КРАПЛЯХ

С. В. Колісник (Харків)
РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ОРИГІНАЛЬНОЇ СУБСТАНЦІЇ «ІНОКСАРИЛ» 62

А. В. Глущенко, А. М. Шекель, І. А. Вишневський,
В. А. Георгіянц (Харків, Житомир)
РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ В
ОРАЛЬНІЙ СУСПЕНЗІЇ «БІ-ТОЛ»

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

А. І. Бойко (Львів)
ОПРАЦЮВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ТА ЦІЛЬОВОЇ
ПРОГРАМИ РЕГІОНАЛЬНОГО ПРОЕКТУ
«ІНФОРМАТИЗАЦІЯ РЕЦЕПТУРНОГО ОБІГУ
ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В
УКРАЇНІ» 72

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

О. О. Удовенко, І. Я. Городецька, Н. Л. Ханік
(Львів)
КОНТРОВЕРСІЙНІ ПИТАННЯ РЕКЛАМИ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ 76

В. І. Гриценко (Харків)
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ 80

А. С. Кривавич, Н. Є. Стадницька, Р. О. Петріна,
А. М. Кричковська, В. П. Новіков (Львів)
ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ
АНТИАЛЕРГІЧНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ
РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ 86

ЕКОНОМІКА АПТЕЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

А. С. Немченко, Л. В. Терещенко (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНОГО СТАНУ
РЕЦЕПТУРНОГО ВІДПУСКУ ТА
САМОЛІКУВАННЯ В УКРАЇНІ: РЕЗУЛЬТАТИ
АНКЕТУВАННЯ ЛІКАРІВ 92

І. К. Ярмола (Донецьк)
ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
УПРАВЛІНСЬКОГО РІШЕННЯ ЯК СКЛАДОВОЇ
ЕФЕКТИВНОГО УПРАВЛІННЯ 99

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

С. М. Марчишин, М. І. Луканюк (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ 105

ANALYSIS OF DRUGS

N. Yu. Bevz, O. V. Kryvanych, V. A. Heorhiyants
(Kharkiv)
VALIDATION METHOD FOR QUANTITATIVE
DETERMINATION OF PHENYLEPHRINE
HYDROCHLORIDE IN NASAL DROPS

S. V. Kolisnyk (Kharkiv)
DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL
TECHNIQUES FOR THE ORIGINAL SUBSTANCE
INOXARYL 62

A. V. Hlushchenko, A. M. Shekel, I. A. Vyshnevskiy,
V. A. Heorhiyants (Kharkiv, Zhytomyr)
DEVELOPMENT AND VALIDATION THE METHOD
OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE
ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES IN
THE ORAL SUSPENSION "BI-TOL" 67

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

A. I. Boyko (Lviv)
DEVELOPMENT OF THE CONCEPTION AND
TARGET PROGRAM OF THE REGIONAL
PROJECT "INFORMATIZATION OF PRESCRIBING
AND DISPENSING ANTIDIABETIC MEDICATIONS
IN UKRAINE" 72

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

O. O. Udovenko, I. Ya. Horodetska, N. L. Khanyk
(Lviv)
CONTROVERSIAL ISSUES OF ADVERTISING OF
MEDICINES IN UKRAINE 76

V. I. Hrytsenko (Kharkiv)
MARKETING RESEARCH OF MEDICINES FOR
PROSTATE DISEASES TREATMENT PRESENTED
IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE 80

A. S. Kravych, N. Ye. Stadnytska, R. O. Petrina,
A. M. Krychkovska, V. P. Novikov (Lviv)
RESEARCH PROSPECTS OF CREATION THE
ANTIALLERGIC TRANSDERMAL
PHARMACEUTICAL FORM FROM A MEDICAL
PLANT MATERIAL 86

ECONOMICS OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES

A. S. Nemchenko, L. V. Tereshchenko (Kharkiv)
RESEARCH OF THE MODERN STATE OF
COMPOUNDING DISPENSING AND SELF-
TREATMENT IN UKRAINE: RESULTS OF
QUESTIONNAIRE OF THE DOCTORS 92

I. K. Yarmola (Donetsk)
THEORETICAL SUBSTANTIATION OF
MANAGEMENT DECISION AS A PART OF
EFFECTIVE ADMINISTRATION 99

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

S. M. Marchyshyn, M. I. Lukanyuk (Ternopil)
THE RESEARCH OF ANTI-ALLERGIC 105

ПОЛІСАХАРИДІВ ЛИСТКІВ ЛИПИ
СЕРЦЕЛИСТОЇ

Б. А. Самура, Л. В. Григор'єва, А. В. Таран,
М. І. Романенко, О. Ю. Черчесова (Харків,
Запоріжжя)

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ
АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА
ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ
ПОХІДНИХ 7- β -ГІДРОКСИ- γ -(*n*-
ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-ТІОЗАМІЩЕНИХ
3-МЕТИЛКСАНТИНУ

І. І. Медвідь (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ
ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ЛИСТЯ
ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

А. А. Котвіцька, Є. С. Коробова, І. В. Кубарева
(Харків)

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ НАДАННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПІЛЬГОВОМУ
ДИТЯЧОМУ КОНТИНГЕНТУ НАСЕЛЕННЯ НА
РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

**ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

В. В. Руденко (Київ)
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІНЕТИЧНИХ **122**
ПОКАЗНИКІВ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ЩО
ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ МАЗЕЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
РАН У І ТА ІІ ФАЗАХ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

А. А. Котвіцька, І. В. Кубарева, О. В. Кононенко
(Львів)

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ
"СОЦІАЛЬНА ЕКОНОМІКА У ФАРМАЦІЇ" ДЛЯ
МАГІСТРІВ ФАРМАЦІЇ В НФАУ

М. В. Слабий (Львів)
АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ НАБОРУ СТУДЕНТІВ ДО
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ
ІІІ-ІV ТА І-ІІ РІВНІВ АКРЕДИТАЦІЇ МОЗ УКРАЇНИ
У ХХІ СТОЛІТТІ

ОГЛЯДИ

О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлів, Т. А. Groshoviy
(Тернопіль)

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,
ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Л. В. Вронська, Н. З. Тимофтевич, М. А. Ежнед,
О. З. Барчук (Тернопіль, Чернівці, Львів)
ОГЛЯД ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН, ЯКІ
ВИЯВЛЯЮТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

Л. П. Савченко (Харків)
ФАРМАКОПЕЙНІ ВИМОГИ ДО КОНТРОЛЮ
ЯКОСТІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ
АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

PROPERTIES OF POLYSACCHARIDES FROM
SMALL – LEAVED LIME LEAVES

B. A. Samura, L. V. Hryhorieva, A. V. Taran,
M. I. Romanenko, O. Yu. Cherchesova (Kharkiv,
Zaporizhzhia)

109 THE DEPENDENCE OF ANTIPSYCHOTIC
ACTIVITY OF DERIVATIVES AND
PSYCHOSTIMULANT 7- β -HYDROXY- γ -(*n*-
CHLOROPHENOXY) PROPYL-8-
THIOSUBSTITUTED 3-METHYLXANTHINE

I. I. Medvid (Ternopil)
113 STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT
OF THE PHARMACOLOGICAL PREPARATIONS
FROM BLACK MULBERRY LEAVES

PHARMACOECONOMICS

A. A. Kotvitska, Ye. S. Korobova, I. V. Kubarieva
(Kharkiv)

116 INVESTIGATION OF THE STATE OF
PHARMACEUTICAL CARE FOR PREFERENTIAL
CATEGORIES OF CHILDREN'S CONTINGENT OF
THE POPULATION AT THE REGIONAL LEVEL

**PHARMACOKINETICS AND
PHARMACODYNAMICS OF DRUGS**

V. V. Rudenko (Kyiv)
122 COMPARATIVE DESCRIPTION of kinetic
INDICES OF OPERATING SUBSTANCES FROM
OINTMENT FOR TREATMENT OF WOUNDS IN I
AND II PHASES

PHARMACEUTICAL EDUCATION

A. A. Kotvitska, I. V. Kubarieva, O. V. Kononenko
(Lviv)

126 SPECIFIC FEATURES OF TEACHING "SOCIAL
ECONOMY IN PHARMACY" FOR MASTERS OF
PHARMACY IN NUPH

M. V. Slabyi (Lviv)
131 ANALYSIS OF TRENDS ADMISSION OF
STUDENTS IN PHARMACY HIGHER EDUCATION
INSTITUTIONS OF III-IV AND I-II
ACCREDITATION LEVELS OF MPH OF UKRAINE
IN THE XXI CENTURY

REVIEWS

O. V. Tryhubchak, Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshoviy
(Ternopil)

139 MODERN STATUS OF CREATION, PRODUCTION
AND RESEARCH OF TABLET MEDICAMENTS

L. V. Vronska, N. Z. Tymoftevyh, M. A. Ezhned,
O. Z. Barchuk (Ternopil, Chernivtsi, Lviv)
142 REVIEW OF PLANTS WHICH EXHIBIT
HYPOGLYCEMIC ACTIVITY

L. P. Savchenko (Kharkiv)
149 PHARMACOPEIAL REQUIREMENTS TO THE
COMPOUNDING OINTMENTS QUALITY
CONTROL

О. В. Матвеева, В. М. Бодак, В. В. Коляда (Київ)
ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ
СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ НА
ВІТЧИЗНЯНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

O.V. Matveeva, V.M. Bodak, V.V. Koliada (Kyiv)
153 MAIN APPROACHES TO CREATING OF
PHARMACEUTICAL CONTROL SYSTEM AT
DOMESTIC ENTERPRISE

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

УДК 615.012.1 : 547.789] : 615.359

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ІЗ 2-ОКСОІНДОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

© С. В. Хирков, Д. Я. Гаврилюк, Х. Б. Гриневич, В. В. Огурцов, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: Здійснено синтез похідних 4-тіазолідинону з 2-оксоіндоліновим фрагментом в 5 положенні для біологічного скринінгу на антиоксидантну активність. На основі реакцій N-алкілювання, конденсації Кньюенагеля та [2+3]-циклоконденсації запропоновано три методи поєднання тіазолідинового та індолінового фрагментів. Скринінг антиоксидантної активності та аналіз кореляції «структура – дія» дозволив ідентифікувати дві високоактивні сполуки, котрі можна трактувати як «структури-хіти» для спрямованого пошуку антиоксидантних агентів.

Ключові слова: синтез, 4-тіазолідини, ізатин, реакція Кньюенагеля, [2+3]-циклоконденсація, антиоксидантна активність.

Вступ. Широкий спектр біологічної активності похідних 4-тіазолідинону [1] та ізатину [2] спонукає до пошуку нових “лікоподібних” молекул серед зазначених гетероциклів. Наші попередні дослідження показали, що поєднання тіазолідинового фрагмента з іншими гетероциклами, зокрема 2-оксоіндоліновим, в одній молекулі дозволяє досягти суттєвого рівня протипухлинної, противірусної та антитрипаносомної активностей [3–7]. Аналіз літературних джерел свідчить про перспективу вивчення антиоксидантної активності нових похідних з тіазолідиноним та індоліновим фрагментами [8–12]. Продовжуючи розвиток тематики неконденсованих ізатинзаміщених тіазолідинонів як біологічно активних сполук, ми одержали ряд нових 4-тіазолідинонів із 2-оксоіндоліновим фрагментом в 5 положенні базового гетероциклу та вивчили їх антиоксидантну активність, результати якої наведено в даній статті.

Методи дослідження. Спектри ПМР вимірювали на приладі “Varian VXR-400”, розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахованим (±0,3%). 1,3-Дигідроіндол-2-он [14], 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіди синтезовані за відомими методиками [13]. Загальний метод синтезу та фізико-хімічні властивості ключових сполук з групи N-заміщених ізатинів **1.1-1.7** та ізатиніліден-4-тіазолідинонів **2.1-2.4** описані нами раніше [3], решта сполук одержано вперше.

Вивчення антиоксидантної активності сполук. Розчини сполук в етанолі (0,3 мл, 20 μмоль/л) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150 μмоль/л). Суміш інтенсивно перемішували і залишали на 2 год. Після цього

розчин вносили в кювету спектрофотометра “Specord M40” (l=10 мм, λ=517 нм) і визначали його оптичну густину. Радикал-поглинальну активність сполук обчислювали за формулою:

$$РПА = \frac{A_{ДФПГ} - A_s}{A_{ДФПГ}} \cdot 100\%,$$

де $A_{ДФПГ}$ – оптична густина розчину вільного радикала ДФПГ (135 μмоль/л), A_s – оптична густина розчину ДФПГ із тестованою речовиною. Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (РПА= 21,5 %). Вимірювання проводили тричі з незалежними аліквотами. Відносна похибка не перевищувала 7 %.

Результати й обговорення. На основі похідних ізатину в реакції N-алкілювання з 2-хлоро-N-арил(гетерил)ацетамідами одержано відповідні 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-арил(гетерил)ацетаміди **1.1-1.7**. Синтез цільових неконденсованих гетероциклічних систем здійснено шляхом взаємодії 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-арил(гетерил)ацетамідів **1.1, 1.3, 1.4** та 2,4-тіазолідиндіону, 2-тіоксо-4-тіазолідинону чи псевдотіогідантоїну в умовах реакції Кньюенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію).

Для синтезу 3N-заміщених похідних 4-тіазолідинону з 2,3-дигідроіндоліновим фрагментом використано несиметричні дизаміщені тіосечовини в умовах одnoreакторної (“one-pot”) реакції з монохлороцтовою кислотою та похідними ізатину згідно зі схемою 2.

Ми реалізували ще один напрямок одержання нових 5-індолінзаміщених 4-тіазолідонів, який полягав у взаємодії 2,4-тіазолідиндіонвмісних оксибензальдегідів [13] та 1,3-дигідроіндол-2-

Схема 1.

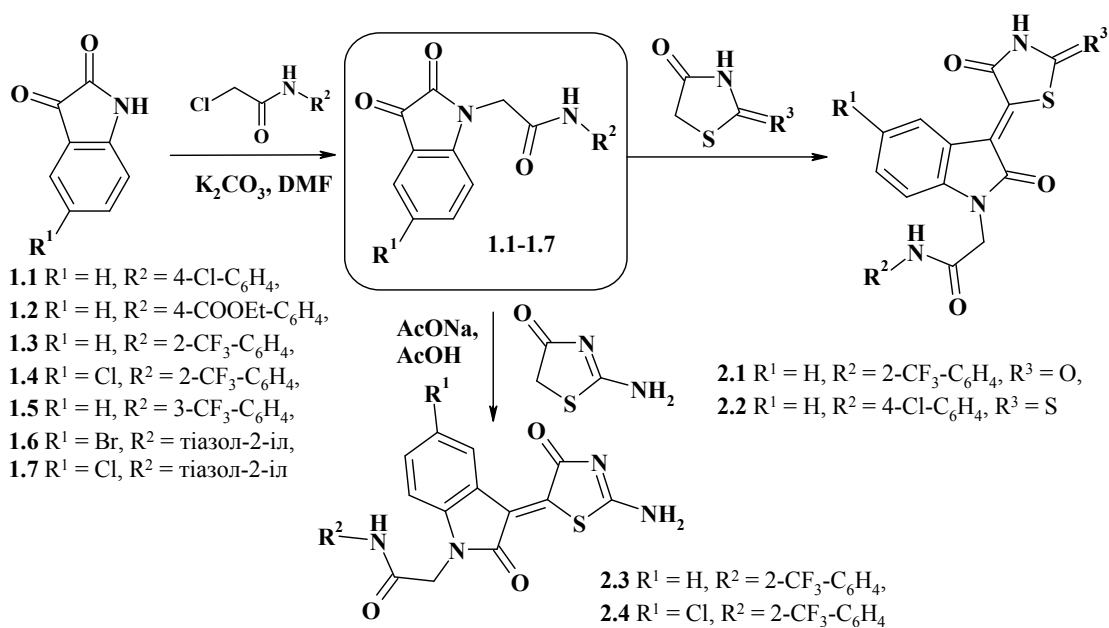


Схема 2.

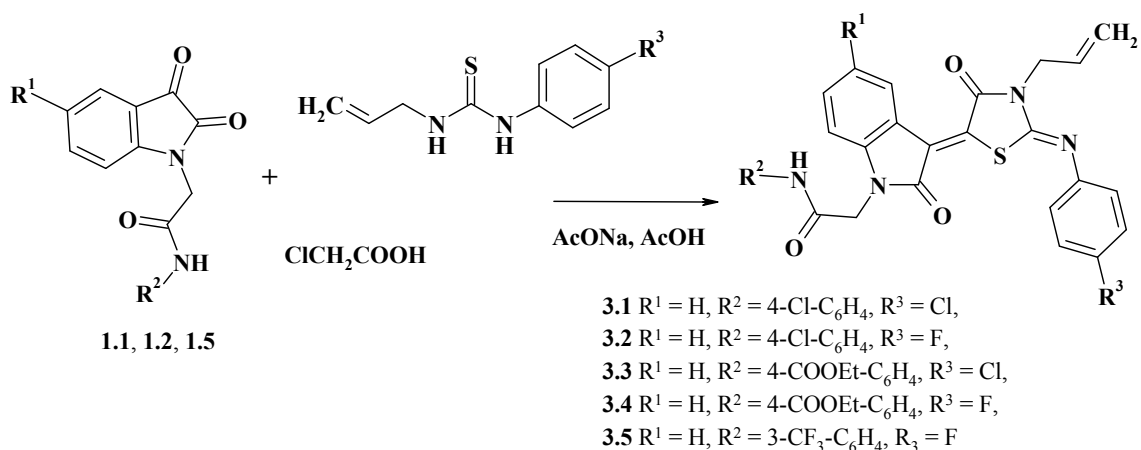
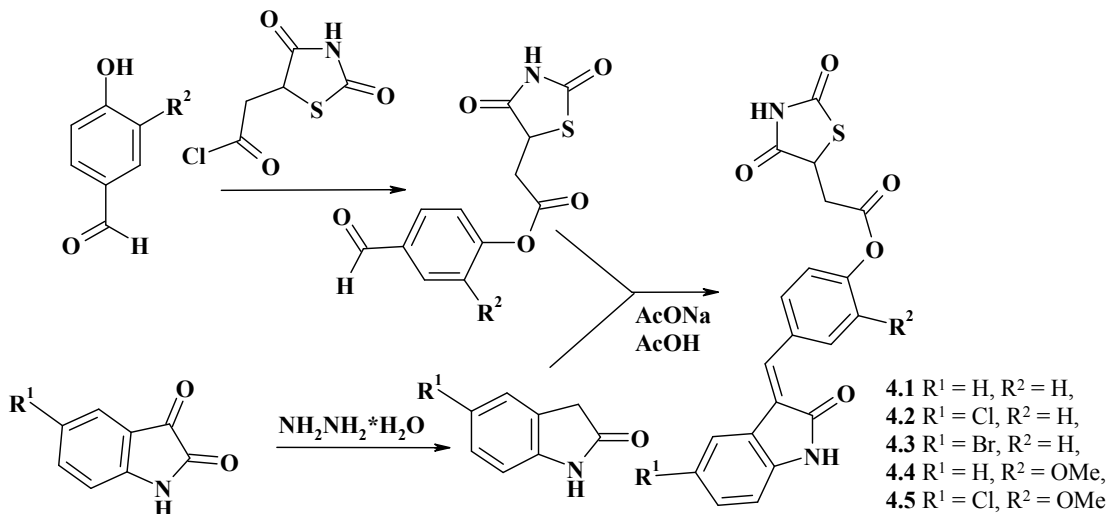


Схема 3.



онів, одержаних за відомими методиками [14]. Синтез цільових сполук здійснено в умовах реакції Кньювенегеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію).

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведено в експериментальній частині. У спектрах ПМР синтезованих сполук 4.1-4.5 спостерігаємо суб-спектр фрагмента CH_2CH , протони якого резонують як мультиплет при 3.27-3.47 м.ч. та широкий синглет чи дублет дублетів (4.4) в ділянці 4.87-4.90 м.ч. Протони метиленової групи CH_2CO сполук 3.1-3.5 проявляються у вигляді синглету при 4.55-4.68 м.ч. або накладаються із сигналами алільного залишку. Зазначимо, що сигнал протону в 4-му положенні ізатинового фрагмента сполук 3.1-3.5 суттєво зміщений в ділянку слабого магнітного поля і резонує в ділянці 8.86-8.93 м.ч. Така спектральна картина свідчить про утворення Z-ізомеру (рис. 1) і узгоджується з результатами рентгено-структурного аналізу структурно близьких систем [15].

Антиоксидантну активність синтезованих сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала [16, 17], в

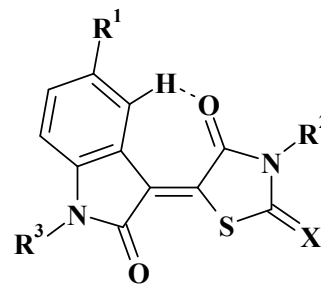


Рис. 1. Обґрунтування регіоселективності процесу конденсації 2-оксоніндолінового та тіазолідинового фрагментів.

якості якого використовували стабільний радикал 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (ДФПГ). Етанольний розчин ДФПГ характеризується максимумом поглинання при 517 нм, а в присутності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ, внаслідок чого розчин поступово втрачає забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, який містить досліджувану субстанцію та надлишок радикала, з оптичною густиною розчину самого радикала дає можливість визначити радикал-поглинаючу активність (РПА) сполуки (табл. 1).

Таблиця 1. Антиоксидантна активність синтезованих сполук

Сполука	РПА, %	Сполука	РПА, %	Сполука	РПА, %
1.1	5,4	2.2	5,4	3.4	5,4
1.2	15,9	2.3	25,7	3.5	5,4
1.6	6,1	2.4	1,4	4.4	9,5
1.7	5,4	3.1	7,1	4.5	6,0
2.1	4,4	3.3	26,4		

Результати скринінгу антиоксидантної активності показали, що здатність синтезованих сполук до зв'язування вільного радикала ДФПГ суттєво збільшується при наявності первинної аміногрупи, метокси-групи або групи – COOC_2H_5 , а присутність галогену зв'язаного з арильним радикалом призводить до значного зменшення антиоксидантної активності.

Експериментальна хімічна частина

Загальна методика синтезу 2-{3-[3-аліл-2-ариліміно]-4-оксотіазолідин-5-іліден]-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл}-N-арилацетамідів (3.1-3.5). Суміш 0,005 моль 1-аліл-3-арилтіосечовини, 0,005 моль монохлороцтової кислоти, 0,0055 моль відповідного ізатину та 0,01 моль ацетату натрію в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:1).

Сполука 3.1. Вихід 68 %, Тпл. 284–286 °С. Знайдено, %: S – 5.69, N – 9.94. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$.

Вирахувано, % S – 5.83, N – 9.78. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.56-4.74м (4H, COCH_2 , NCH_2), 5.25-5.33дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98-6.05м (1H, CH), 7.07д (1H, ізатин, J = 8.1 Гц), 7.12-7.18м (2H, аром.), 7.35-7.39м (3H, аром.), 7.47д (2H, аром., J = 8.1 Гц), 7.57-7.64м (3H, аром.), 8.93д (1H, ізатин, J = 7.7 Гц), 10.39с (1H, NH).

Сполука 3.2. Вихід 72 %, Тпл. 292–294 °С. Знайдено, %: S – 5.86, N – 10.24. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, % S – 5.93, N – 10.12. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.57-4.59м (2H, NCH_2), 4.68с (2H, COCH_2), 5.23-5.32м (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.93-6.07м (1H, CH), 7.08-7.09м (1H, ізатин), 7.14-7.16м (2H, аром.), 7.24-7.30м (1H, аром.), 7.36-7.46м (3H, аром.), 7.57-7.63м (3H, аром.), 7.77шс (1H, аром.) 8.93д (1H, ізатин, J = 7.2 Гц), 10.52с (1H, NH).

Сполука 3.3. Вихід 65 %, Тпл. 232–234 °С. Знайдено, %: S – 5.33, N – 9.32. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, % S – 5.48, N – 9.22. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.31т (3H, CH_3), 4.28кв (2H, CH_2CH_3), 4.63-4.79м (4H, COCH_2 , NCH_2), 5.01-5.19м (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.87-5.96м (1H, CH), 7.05-7.18м (3H, аром.), 7.43-7.54м (2H, аром.), 7.62-7.77м (4H, аром.), 7.93д (2H,

аром., J = 8.5 Гц), 8.86д (1H, ізатин, J = 7.8 Гц), 10.79с (1H, NH).

Сполука 3.4. Вихід 60 %, Тпл. 230–232 °С. Знайдено, %: S – 5.48, N – 9.58. C₃₁H₂₅FN₄O₅S. Вираховано, % S – 5.62, N – 9.70.

Сполука 3.5. Вихід 60 %, Тпл. 302–303 °С. Знайдено, %: S – 5.52, N – 9.65. C₂₉H₂₀F₄N₄O₃S. Вираховано, % S – 5.65, N – 9.82. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.55шс (2H, COCH₂), 4.67шс (2H, NCH₂), 5.21–5.32м (2H, CH=CH₂), 5.92–5.98м (1H, CH), 7.05–7.18м (3H, аром.), 7.25т (1H, аром.), 7.42–7.49м (5H, аром.), 7.67–7.73м (2H, аром.), 8.91д (1H, ізатин, J = 7.5 Гц), 10.08с (1H, NH).

Загальна методика синтезу 4-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-арил-(2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетатів (4.1-4.2). Суміш 0,005 моль 1,3-дигідроіндол-2-ону, 0,0055 моль відповідного 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіду та 0,005 моль ацетату натрію в 20 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:1).

Сполука 4.1. Вихід 78 %, Тпл. 230–232 °С. Знайдено, %: S – 8.13, N – 7.10. C₂₀H₁₄N₂O₅S. Вираховано, % S – 8.35, N – 7.28. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.38–3.47м (2H, CH₂CH), 4.88шс (1H, CH₂CH), 6.89–6.93м (3H, аром.), 7.22–7.32м (2H, індол.), 7.55с (1H, =CH), 7.63–7.81м (3H, аром.), 10.66с (1H, NH, індол.), 12.20с (1H, NH, тіаз.).

Сполука 4.2. Вихід 80 %, Тпл. 256–258 °С. Знайдено, %: S – 7.48, N – 6.53. C₂₀H₁₃ClN₂O₅S. Вираховано, % S – 7.25, N – 6.68. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.36–3.46м (2H, CH₂CH), 4.86шс (1H, CH₂CH), 6.87–6.93м (3H, аром.), 7.22–7.32м (2H, індол.), 7.55с (1H, =CH), 7.63–7.80м (2H, аром.), 10.55с (1H, NH, індол.), (1H, NH, тіаз. – дейтерообмін з розчинником).

Сполука 4.3. Вихід 65 %, Тпл. 192–194 °С. Знайдено, %: S – 6.77, N – 5.92. C₂₀H₁₄BrN₂O₅S. Вираховано, % S – 6.89, N – 5.68. ЯМР ¹H, δ, м.ч.:

3.36–3.45м (2H, CH₂CH), 4.70шс (1H, CH₂CH), 6.79–6.89м (2H, аром.), 7.25–7.31м (3H, аром.), 7.52–7.81м (3H, аром., =CH), 10.62с (1H, NH, індол.), 12.03с (1H, NH, тіаз.).

Сполука 4.4. Вихід 70 %, Тпл. 206–208 °С. Знайдено, %: S – 7.55, N – 6.60. C₂₁H₁₆N₂O₆S. Вираховано, % S – 7.38, N – 6.42. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.27–3.45м (2H, CH₂CH), 3.85с (3H, CH₃), 4.70дд (1H, CH₂CH, J = 8.1, 3.8 Гц), 6.79–6.85м (2H, аром.), 7.12–7.17м (2H, аром.), 7.29д (1H, індол., J = 7.8 Гц), 7.37с (1H, =CH), 7.56–7.60м (2H, аром), 10.42с (1H, NH, індол.), 12.01с (1H, NH, тіаз.).

Сполука 4.5. Вихід 70 %, Тпл. 212–214 °С. Знайдено, %: S – 6.99, N – 6.10. C₂₁H₁₅ClN₂O₆S. Вираховано, % S – 7.21, N – 5.95. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.38–3.45м (2H, CH₂CH), 3.83с (3H, CH₃), 4.87–4.90м (1H, CH₂CH), 6.90д (1H, аром.), 7.24–7.39м (2H, аром.), 7.52–7.62м (2H, аром.), 7.71с (1H, =CH), 7.86с (1H, аром.), 10.80с (1H, NH, індол.), 12.17с (1H, NH, тіаз.).

Висновки. 1. Здійснено синтез 2-(2,3-діксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-арил(гетерил)ацетамідів та 2-[2-оксо-3-(4-оксотіазолідин-5-іліден)-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-арил(гетерил)ацетамідів для біологічного скринінгу на антиоксидантну активність.

2. Запропоновано метод синтезу 2-{3-[3-аліл-2-ариліміно)-4-оксотіазолідин-5-іліден]-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл}-N-арилацетамідів, який ґрунтується на [2+3]-циклоконденсації дизаміцених тіосечовин з монохлороцтовою кислотою та N-заміченими ізатинами.

3. Вперше здійснено синтез 4-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-арил-(2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетатів шляхом взаємодії 1,3-дигідроіндол-2-онів та тіазолідинвісних оксибензальдегідів в умовах реакції Кньовенагеля.

4. Скринінг антиоксидантної активності та аналіз кореляції “структура – дія” дозволив ідентифікувати **2.2** та **2.3** як “структури-хіт” для спрямованого пошуку потенційних антиоксидантних агентів.

Література

1. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106с.
2. Biological activities of isatin and its derivatives / S. N. Pandeya, S. Smitha, M. K. Jyoti [et al.]. // Acta Pharm. – 2005. –Vol. 55. – P. 27–46.
3. Синтез і протипухлинна активність неконденсованих систем з 2-оксоіндольним та 4-тіазолідиноновим фрагментами в молекулах / С. В. Хирков, Д. Я. Гаврилюк, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. –2012. –№ 2(9). –С.74–78.

4. S. V. Harkov, D. Ya. Havrylyuk, N. I. Zelisko// Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини». Львів, 4-8 квітня 2011 р. –С. 133-134.
5. 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. – P. 5012-5021.
6. Синтез та вивчення противірусної активності тіазолонів з піразолоновим фрагментом у молекулах / Д. Я. Гаврилюк, Б. С. Зіменковський, О. М. Василенко [та

ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії – 2009. – Т. 7, – № 1(25). – С. 57–61.

7. Антипротозойна активність неконденсованих систем з тiazолідиновим та піразоліновим фрагментами у молекулах / Д. Я. Гаврилюк, Б. С. Зіменковський, Н. І. Зеліско [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 62–67.

8. Trotsko N. Synthesis of amides of 5-arylidene-2,4-dioxothiazolidine-3-acetic acid with 1,2,4-triazole system / N. Trotsko, M. Dobosz, V. Lukianchuk // Acta Poloniae Pharmaceutica. – Drug Research. – 2006. – Vol. 63(1). – P. 47–52.

9. Evaluation of the antioxidant effects of some flavonylthiazolidinediones by determining their effects on lipid peroxidation, superoxide anion formation, and 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl stable free radical / M. Tuncbilek, B. K. Eke, G. Ayhan-Kilcigil [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 27(6). – P. 912–915.

10. Design, synthesis and evaluation of carbazole derivatives as PPAR α / γ dual agonists and antioxidants / R. Kumar, U. Ramachandran, K. Srinivasan [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13. – P. 4279–4290.

11. Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents / O. Guzel, N. Karali, N. Ozsoy [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010.

– Vol. 45. – P. 1068–1077.

12. Biradar J.S. Synthesis, antioxidant and DNA cleavage activities of novel indole derivatives / J. S. Biradar, B. S. Sasidhar, R. Parveen // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 4074–4078.

13. Синтез та вивчення протипракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідразонів бензозол-2-тіоацетатних кислот / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–58.

14. Synthesis, structure – activity relationship and crystallographic studies of 3-substituted indolin-2-one RET inhibitors / L. Mologni, R. Rostagno, S. Brussolo [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – P. 1482–1496.

15. Synthesis of new 4-thiazolidinone, pyrazoline, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 8630–8641.

16. Blois M.S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical / M. S. Blois // Nature. – 1958. – Vol. 181. – P. 1199–1200.

17. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / P. Molyneux // J. Sci. Technol. – 2004. – Vol. 26. – P. 211–219.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 4-ТИАЗОЛИДИНОВ С 2-ОКСИИНОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В МОЛЕКУЛАХ

С. В. Хырков, Д. Я. Гаврилюк, Х. Б. Гриневич, В. В. Огурцов, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: синтезировано производные 4-тиазолидинона с 2-оксииндолиновым фрагментом в 5 положении для биологического скрининга на антиоксидантную активность. На основе реакций N-алкилирования, конденсации Кнёвенагеля и [2+3]-циклоконденсации предложено три метода конъюгации тiazолидинового и индолинового фрагментов. Скрининг антиоксидантной активности и анализ корреляции «структура – действие» позволил идентифицировать два высокоактивных соединения, которые можно трактовать как «структуры-хиты» для направленного поиска антиоксидантных агентов.

Ключевые слова: синтез, 4-тиазолидиноны, изатин, реакция Кнёвенагеля, [2+3]-циклоконденсация, антиоксидантная активность.

SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 4-THIAZOLIDINONES WITH 2-OXOINDOLINE FRAGMENT IN MOLECULES

S. V. Khyrkov, D. Ya. Havrylyuk, H. B. Hrynevych, V. V. Ohurtsov, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the synthesis of 4-thiazolidinone derivatives with 2-oxoindoline fragment was carried out aiming the biological screening of antioxidant activity. Three methods of thiazolidinone and indoline fragments conjugation were proposed based on N-alkylation reaction, Knoevenagel condensation procedure and [2+3]-cyclocondensation. Screening of antioxidant activity and SAR-analysis allowed us to identify two highly active hybrids as hit-compounds for further investigation of antioxidant agents.

Key words: synthesis, 4-thiazolidinones, isatin, Knoevenagel condensation reaction, [2+3]-cyclocondensation, antioxidant activity.

ВЗАЄМОДІЯ ПОХІДНИХ 2-(4-Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАЛЬДЕГІДУ З ТІОПЕНТАЛОМ НАТРІЮ *IN VIVO*

© Р. О. Щербина, Є. С. Пругло, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено дослідження взаємодії похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду з тіопенталом натрію на тривалість сну щурів. На основі отриманих результатів встановлено деякі закономірності впливу структури синтезованих сполук на тривалість сну піддослідних тварин.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, тіопентал натрію, аміназин, кофеїн-бензоат натрію.

Вступ. Проблема створення нових високо-ефективних і практично нетоксичних лікарських засобів набуває значної актуальності. Одним з напрямків пошуку нових лікарських засобів є синтез біологічно активних речовин на основі гетероциклічних систем, які є фрагментами відомих лікарських засобів. Серед гетероциклічних лікарських препаратів відомі похідні 1,2,4-тріазолу, які застосовують як високоефективні протигрибкові (флуконазол, ітраконазол), протівірусні (рибавірин), протипухлинні (летрозол) засоби, транквілізатори (тразадон, альпрозолам) та інші.

Беззаперечний інтерес становлять саме S-похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону, яким останнім часом приділяють велику увагу вітчизняні та закордонні науковці. Аналіз літератури підтверджує, що похідні 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду на сьогодні вивчені недостатньо. Тому ми вважаємо за доцільне дослідити саме цей клас сполук.

Психічні порушення посідають одне з основних місць серед патологічних проявів у клініці судинних захворювань головного мозку і значною мірою обтяжують перебіг захворювання [4]. Серед зазначених психічних розладів значну частину складають психози. Психічні розлади при цьому часто становлять суспільно небезпечний характер, що і визначає їх особливе медико-соціальне значення.

Спрямований пошук психофармакологічних засобів значною мірою ускладнюється неможливістю моделювання психопатологічних порушень у тварин в експерименті. Тому пошук психотропних засобів проходить шляхом виявлення у нових хімічних речовинах тих видів фармакологічної активності, які характерні клінічно випробуванним транквілізаторам, нейролептикам, антидепресантам, ноотропам [2].

Мета роботи – вивчення впливу синтезованих сполук похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)

ацетальдегіду на тривалість тіопентал натрієвого наркозу та встановлення деяких закономірностей залежності «структура – фармакологічна активність» [9].

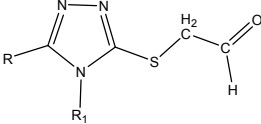
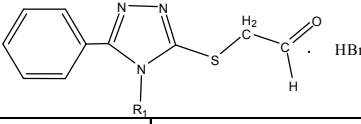
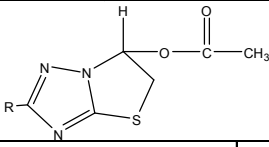
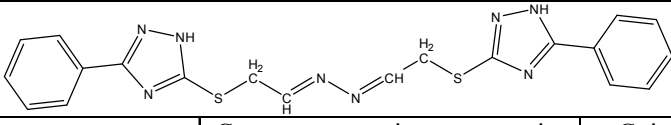
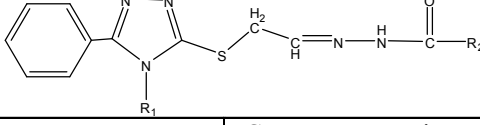
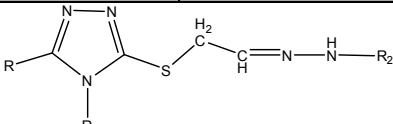
Методи дослідження. Дослідження проводили на кафедрі клінічної фармації, фармако-терапії та управління і економіки фармації факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету. Ми використали антогонізм/синергізм досліджуваних речовин із наркозними речовинами на щурах. Під час дослідження вивчали феномен потенціювання тіопентал-натрієвого (30 мг/кг) наркозу новими похідними 1,2,4-тріазолу.

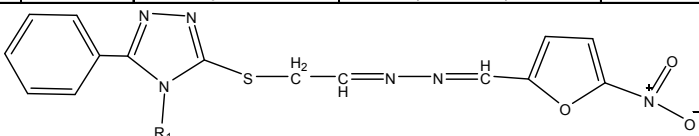
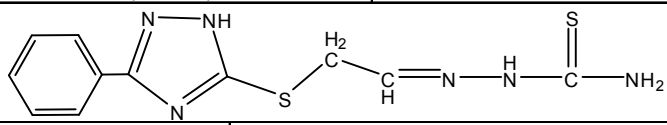
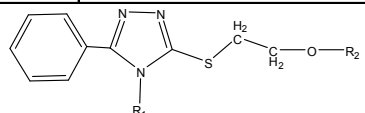
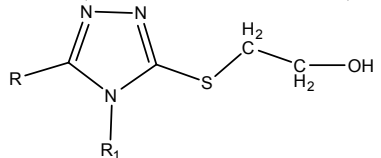
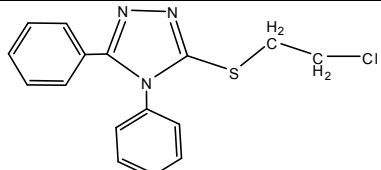
Об'єктами досліджень обрано 28 нових сполук (табл. 1), похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду, які були синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Дані сполуки – кристалічні речовини, які не мають запаху, розчинні в воді або органічних розчинниках.

Для досягнення поставленої мети досліди проводили на інтактних білих нелінійних щурах різної статі вагою 90–210 г по 7 тварин в кожній групі. Водну суспензію похідних 1, 2, 4-тріазолу стабілізовану твіном-80 (для не розчинних у воді) та водний розчин (для розчинних у воді) сполук (в дозі 1/10 від LD₅₀ у розрахунку 1 мл розчину/суспензії на 100 г тварини) вводили *per os* за 1 год до введення тіопенталу натрію. Про час дії тіопентал натрієвого наркозу судили за часом, протягом якого тварина була в боковому положенні, точніше з моменту втрати рефлексу перевертання. Як еталони порівняння використано аміназин та кофеїн-бензоат натрію, які вводили в дозі 10г та 50 мг/кг відповідно [1].

Результати й обговорення. Синтез 2-(4-*R*₁-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів та їх похідних здійснено за відомими методиками [3, 5-8]. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати дослідження взаємодії похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду з тіопенталом натрію

№ за/п	Сполука		Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$		Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$
1	Контроль		52,74 \pm 4,533		100
2	Аміназин		165,93 \pm 22,464		214,63
3	Кофеїн-бензоат натрію		19,54 \pm 28,773*		-62,95
					
№ за/п	Сполука	R	R ₁	Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$	Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$
4	1	-	-	13,56 \pm 4,444	-76,28
5	2	метил	H	16,04 \pm 3,393	-71,95
					
№ за/п	Сполука	R ₁	Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$	Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$	
6	3	H	57,14 \pm 8,480*	8,34	
					
№ за/п	Сполука	R	Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$	Співвідношення по порівнянню з контрольною групою, $\Delta \%$	
7	4	феніл	12,38 \pm 29,072*	-76,53	
8	5	метил	16,31 \pm 13,282	-72,98	
					
№ за/п	Сполука		Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$		Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$
9	6		38,08 \pm 4,419		-36,91
					
№ за/п	Сполука	R ₁	R ₂	Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$	Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$
10	7	H	-CH ₃	50,16 \pm 7,238	-12,25
11	8	H	-C ₆ H ₅	19,47 \pm 18,255*	-63,07
12	9	H	-3-NO ₂ -C ₆ H ₄	93,02 \pm 9,195*	62,71
13	10	H	-4-NO ₂ -C ₆ H ₄	15,88 \pm 4,904*	-73,70
14	11	H	-2-OH-C ₆ H ₄	14,62 \pm 1,390	-72,27
15	12	H	-5-Br-2-OH-C ₆ H ₃	58,85 \pm 3,609	2,95
16	13	феніл	-3-C ₃ H ₄ N	165,53 \pm 7,983	189,55
					

№ за/п	Сполука	R	R ₁	R ₂	Середня тривалість сну щурів, M ± m	Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ %
17	14	феніл	H	-C ₆ H ₅	33,74 ± 5,951	-40,98
18	15	феніл	метил	-C ₆ H ₄ -4-COOH	144,44 ± 11,617	152,66
19	16	феніл	феніл	-C ₆ H ₄ -4-COOH	61,90 ± 30,056	8,29
20	17	метил	H	=C-C ₆ H ₄ -3-NO ₂	41,38 ± 9,132	-31,43
21	18	феніл	H	=C-C ₆ H ₄ -3-NO ₂	54,52 ± 31,531	-9,66
						
№ за/п	Сполука	R ₁	Середня тривалість сну щурів, M ± m		Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ %	
22	19	H	29,12 ± 5,371		-49,05	
23	20	феніл	40,00 ± 5,257		-30,03	
						
№ за/п	Сполука	Середня тривалість сну щурів, M ± m		Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ %		
24	21	74,29 ± 10,748*		40,87		
						
№ за/п	Сполука	R ₁	R ₂	Середня тривалість сну щурів, M ± m	Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ %	
25	22	метил	-C ₂ H ₅	152,91 ± 5,700*	189,94	
26	23	феніл	-C(O)-CH ₃	160,27 ± 4,066*	203,90	
27	24	феніл	-C(O)-CH ₂ -C ₆ H ₅	14,94 ± 9,963	-73,86	
						
№ за/п	Сполука	R	R ₁	Середня тривалість сну щурів, M ± m	Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ %	
28	25	-	-	112,44 ± 19,633*	113,19	
29	26	феніл	метил	20,18 ± 26,277*	-61,73	
30	27	феніл	феніл	147,90 ± 15,139	180,43	
						
№ за/п	Сполука	Середня тривалість сну щурів, M ± m		Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ %		
31	28	164,81 ± 24,174		188,29		

Примітка. * – результати досліджень порівняно з контролем (p ≤ 0,05)

За результатами наших досліджень (табл. 1) встановлено, що сполука 4 проявляє вираже-

ний антагонізм відносно тіопенталу натрію, сила якого перевищує еталон порівняння кофеїн-

бензоат натрію (-76,53%, $p \leq 0,05$). Серед всіх вивчених речовин необхідно вказати на сполуку 23, яка проявляє високу депримуєчу дію, сила якої наближається до дії аміназину. Ацилювання 2-(4- R_1 -5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів (сполуки 1, 2) практично не впливає на зміну тривалості сну. Цікаво, що отримана галогеноводнева сіль 2-(5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду (сполука 3) значно підвищує депримуєчу дію порівняно з вихідним альдегідом (8,34%, $p \leq 0,05$). Така дія, можливо, зумовлена введенням в молекулу атому броду.

Конденсування вихідних альдегідів із гідратидами кислот (сполуки 7–13) неоднозначно впливає на тривалість барбітурового сну. Так, заміна метильного радикала (сполука 7) на фенільний (сполука 8) у залишках гідратидів кислот призводить до зменшення снодійного ефекту тіопенталу натрію. Зміна положення нітрогрупи при фенільному заміснику також впливає на тривалість сну піддослідних тварин. Зазначимо, що перехід від мета- до параположення нітрогрупи (сполука 9, 10) призводить до зниження депримуєчої дії та появи аналептичного ефекту зі значеннями 62,71 % ($p \leq 0,05$) та -73,70 % ($p \leq 0,05$) відповідно. Введення в молекулу залишку гідратиду саліцилової кислоти (сполука 11), а також атому броду (сполука 12), як і у випадку з галогеноводневою сіллю (сполука 3), призводить до підвищення депримуєчої дії. Поява в молекулі 3-піридинового замісника (сполука 13), також підвищує тривалість сну

до значення 189,55 %. Перехід до гідразонів 2-(4- R_1 -5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів (сполуки 14–18) не дозволяє встановити досить чіткої закономірності впливу структури на біологічну дію. Так, можна констатувати, що заміна фенільного радикала (сполука 16) на метильний (сполука 15) за N_4 атомом тріазолового циклу 4-(2-(2-(4,5-дифеніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етиліден)гідразиніл) бензойної кислоти збільшує час сну тварин до показника 152,66 %.

Відновлення 2-(4- R_1 -5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів до відповідних спиртів (сполуки 25–27) у деяких випадках призводить до появи депримуєчої дії, а заміна гідроксильної групи на атом хлору дещо підвищує цю активність. Етерифікація вищевказаних спиртів етанолом та оцтовою кислотою (сполуки 22, 23) підвищує час сну тварин, проте складний естер фенілоцтвої кислоти (сполука 24), навпаки, призводить до прояву аналептичної дії, сила якої перевищує еталон порівняння кофеїн-бензоат натрію.

Висновки. 1. Проведено первинний скринінг 28 сполук, похідних 2-(4-H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду.

2. Серед досліджених сполук виявлено речовини, аналептична дія яких перевищує еталон порівняння – кофеїн-бензоат натрію (сполуки 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 24). Сполука 23 за вираженістю своєї дії наближається до еталону порівняння аміназину.

3. Встановлені деякі закономірності впливу структури синтезованих сполук на тривалість тіопентал натрієвого наркозу піддослідних тварин.

Література

1. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 143 с.
2. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2001. – 527 с.
3. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-2H-1,2,4-тріазол-3(4H)-тіонів: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Гоцуля Андрій Сергійович. – Запоріжжя, 2011. – 230 с.
4. Жариков Н. М. Судебная психиатрия: учебник [для студ. выс. учеб. зав] / Н. М. Жариков, Г. В. Морозов, Д. Ф. Хритинин – М. : НОРМА, 2003. – 528 с.
5. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-р фармац. наук : 15.00.02 / Кныш Евгений Григорьевич. – Харьков, 1987. – 350 с.

6. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: дис. доктора фарм. наук : 15.00.02 / Панасенко Олександр Іванович. – Київ, 2005. – 396 с.
7. Щербина Р. О. Синтез ряду гідразонів, бензиліденгідразонів та гідразінокарботіоамідів 2-(5-R-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Е. Г. Кныш // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С. 75–79.
8. Щербина Р. О. Синтез та фізико-хімічні властивості в ряду іліденгідратидів 2-(5-R-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Е. Г. Кныш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – XXIII. – С. 86–88.
9. Бакуменко М. Г. Взаимодействие 3-замещенных 1,2,4-триазола с этиминал-натрием и аналептиками / М. Г. Бакуменко // Вісник СумДУ. – 2007. – № 2. – С. 26–31.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО) АЦЕТАЛЬДЕГИДА С ТИОПЕНТАЛОМ НАТРИЯ IN VIVO

Р. А. Щербина, Е. С. Пругло, Е. Г. Кныш, А. И. Панасенко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведено исследование взаимодействия производных 2-(4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетальдегида с тиопенталом натрия на продолжительность сна крыс. На основе полученных результатов установлены некоторые закономерности влияния структуры синтезированных соединений на продолжительность сна подопытных животных.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, тиопентал натрия, аминазин, кофеин-бензоат натрия.

INTERACTION OF DERIVATES 2-(4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)-ACETALDEHYDE WITH SODIUM THIOPIENTAL IN VIVO

R. O. Shcherbyna, Ye. S. Pruhlo, Ye. H. Knysh, O. I. Panasenko

Zaporizhian State Medical University

Summary: the interaction of 2-(4-H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetaldehyde with sodium thiopental for sleep duration in vivo was investigated. Based on the obtained results, structure-activity relationship on the duration of sleep in experimental animals is established.

Key words: 1,2,4-triazole, sodium thiopental, chlorpromazine, caffeine.

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

УДК 615.322:582.689.1:577.127.4

ВИВЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ ТРАВИ ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНОГО

© **А. Є. Демид**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: представлено результати ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів трави вербозілля лучного. Показано, що якісний склад флавоноїдів трави вербозілля лучного представлений глікозидами мірицетину. Вміст флавоноїдів у дикорослих зразках сировини становить $(1,07 \pm 0,02)$ % у перерахунку на рутин.

Ключові слова: трава вербозілля лучного, флавоноїди, хроматографія, спектрофотометрія, мірицетин, рутин, кількісний вміст.

Вступ. Офіційна медицина не застосовує траву вербозілля лучного і лише невелика кількість зборів від кашлю та простуди містять цю рослинну сировину [1]. Досвід його використання у народній медицині (гемостатичний, жовчогінний, тонізуючий, протицинготний, протизапальний, в'яжучий, антисептичний засіб) [1–4] робить перспективним дослідження цієї лікарської рослинної сировини. Її фармакологічна активність зумовлена наявністю таких різних груп біологічно активних речовин (БАР), як конденсовані дубильні речовини, вітамін С, сапоніни тритерпенового ряду, лактони, смоли, кремнієва кислота та флавоноїди [2, 3, 5]. Тому ідентифікація та кількісне визначення БАР трави вербозілля лучного та її стандартизація є актуальними.

Флавоноїди беруть активну участь у загальній дії будь-якої з лікарських рослин. Потрапляючи в організм людини з їжею, вони впливають на регуляцію ферментних процесів у клітинах, мають сильні антиоксидантні властивості – нейтралізують вільні радикали, що утворюються при дії ультрафіолетового випромінювання, захищають тканини від пошкоджень, які є наслідком алергічних реакцій та запальних процесів.

Гемостатична, жовчогінна, седативна, протизапальна, антибактеріальна, антиоксидантна дії пов'язані із вмістом флавоноїдів у лікарській рослинній сировині (ЛРС). Дія кожної ЛРС визначається її точним хімічним складом. Тому метою даної роботи було дослідження якісного та кількісного складу флавоноїдів трави вербозілля лучного.

Методи дослідження. Для досліджень використовували дикорослий рослинний матеріал, зібраний у Тернопільському районі Тернопільської області.

Для ідентифікації флавоноїдів використовували методи тонкошарової хроматографії (ТШХ) і

високоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), для кількісного визначення – метод спектрофотометрії.

Спиртові витяги для ТШХ-аналізу отримували таким чином: 0,5 г (точна наважка) сировини, подрібненої і просіяної через сито діаметром 2 мм, поміщали в конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл спирту етилового потрібної концентрації (10, 20, 40, 60, 95 %) і нагрівали із зворотним холодильником впродовж 45 хв на киплячій водяній бані. Після охолодження спиртовий витяг фільтрували в мірну колбу місткістю 100 мл, двічі промивали колбу тим же спиртом, додаючи отримані розчини до фільтрату. Об'єм фільтрату доводили спиртом відповідної концентрації до позначки.

Вивчення якісного складу агліконів флавоноїдів трави вербозілля лучного проводили після попереднього гідролізу з отриманих етилацетатних витягів.

Етилацетатні витяги для ТШХ- і ВЕРХ-аналізу отримували за такою методикою: у конічну колбу місткістю 100 мл відважували 0,5 г (точна наважка) сировини, подрібненої і просіяної через сито діаметром 2 мм, додавали 1,0 мл розчину гексаметилентетраміну Р (5 г/л), 25 мл ацетону Р і 7,0 мл хлористоводневої кислоти Р1. Кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджували і фільтрували рідину через фільтр "синя стрічка" у мірну колбу місткістю 100 мл. Витягнення повторювали ще два рази по 25 мл ацетону Р, кожного разу прокип'ятивши зі зворотним холодильником 10 хв, промивали колбу і фільтр ацетоном Р.

Ацетоновий витяг переносили у випарну чашку і упарювали на водяній бані до об'єму близько 20 мл після чого переносили у ділильну лійку місткістю 100 мл. У ділильну лійку додавали 20 мл води Р і 15 мл етилацетату Р, струшували протягом 15 хв. Після розділення шарів, нижній

(водний) шар зливали у конічну колбу, місткістю 50 мл, а верхній (органічний) зливали у конічну колбу 100 мл і закривали корком. Екстракцію водного шару повторювали 2 рази по 15 мл етилацетату Р за вказаних вище умов. Об'єднані етилацетатні витягнення за допомогою 25 мл води Р переносили назад у ділильну лійку і струшували 2 рази з водою Р по 25 мл і 50 мл, відповідно, протягом 5 хв. Етилацетатні витяги фільтрували через фільтр "біла стрічка" з 5 г натрію сульфату безводного Р у випарну чашку місткістю 50 мл (фільтр з натрію сульфатом безводним Р попередньо змочували етилацетатом Р) і упарювали на водяній бані до сухого залишку. Отриманий сухий залишок розчиняли в 20 мл метанолу.

Методика ТШХ-аналізу спиртових витягів з трави вербозілля лучного. На лінію старту хроматографічної пластинки з шаром силікагелю (Silica gel 60 F254 «Merk») окремо смугами по 10 мм наносили по 20 мкл випробовуваних спиртових витягів, отриманих за допомогою різних концентрацій спирту етилового, та по 5 мкл розчинів стандартних зразків речовин-свідків. Пластинку поміщали у камеру із сумішшю розчинників кислота мурашина безводна Р – вода Р – етилацетат Р (6:9:90). Коли фронт розчинників пройшов 12 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, сушили на повітрі, а потім витримували при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 хв, після чого теплі пластинки обприскували розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, сушили на повітрі. Через 10 хв пластинки обприскували розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р, сушили на повітрі протягом 30 хв і переглядали в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Як речовини-свідки використано лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, апігенін, апігенін-7-глюкозид, рутин, гіперозид, ізосаліпурпозид, кверцетин, розмаринова, хлорогенова, ферулова, цинкорієва і кофейна кислоти.

Методика ТШХ-аналізу етилацетатних витягів із трави вербозілля лучного після попереднього гідролізу. На лінію старту хроматографічної пластинки з шаром силікагелю (Silica gel 60 F254 «Merk») окремо смугами по 10 мм наносили по 5 мкл випробовуваних метанольних розчинів етилацетатного витягу, отриманого як вказано вище, та по 5 мкл розчинів стандартних зразків речовин-свідків. Пластинку поміщали у камеру із сумішшю розчинників хлороформ Р – метанол Р – метилетилкетон Р – ацетилацетон Р (70:10:5:1) або хлороформ Р – кислота оцтова Р (5:2). Коли фронт розчинників пройшов 12 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, су-

шили на повітрі, а потім витримували при температурі від 100 до 105 °С протягом 2 хв, після чого теплі пластинки обприскували розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, сушили на повітрі. Через 10 хв пластинки обприскували розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р, сушили на повітрі протягом 30 хв і переглядали в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Як речовини-свідки використано лютеолін, кемпферол, ізорамнетин, кверцетин, нарингенін, мірицетин, апігенін.

Методика ВЕРХ-аналізу етилацетатних витягів з трави вербозілля лучного після попереднього гідролізу. Хроматографування проводили на рідинному хроматографі із спектрофотометричним детектором із використанням колонки "XTerra C 18" (фірми "Waters", Ірландія), розміром 4,6 x 250 мм, заповненої сорбентом з розміром частинок 5 мкм, застосовуючи градієнтне елюювання ацетонітрилом і розчином натрій дигідрофосфату з кислотою фосфорною (рН = 2,5) зі швидкістю рухомої фази 1,0 мл/хв. Детектування проводили за довжини хвилі 210, 330 нм, 370 нм.

Як речовини-свідки використано лютеолін, кемпферол, ізорамнетин, кверцетин, нарингенін, мірицетин, апігенін.

Порядок виходу піків на хроматограмі розчинів стандартних зразків речовин-свідків наступний: мірицетин, лютеолін, кверцетин, нарингенін, апігенін, ізорамнетин, кемпферол.

Всі використовувані розчини реактивів відповідали вимогам і були приготовлені, відповідно до вимог ДФУ [6,7].

Для спектрофотометричних досліджень використовували спиртові витяги, підготовлені як було вказано вище. Запис електронних спектрів поглинання і вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі Carry – 50 М.

Методика кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів.

Випробовуваний розчин. Аліквотну частину спиртового витягу, достатню для отримання оптичної густини розчину в межах 0,4-0,6, поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 3,00 мл 3 % розчину алюміній хлориду і доводили об'єм розчину спиртом етиловим (70 % об./об.) до позначки, перемішували і залишали стояти 45 хв.

Компенсаційний розчин для випробовуваного розчину. Аліквотну частину відповідного спиртового витягу поміщали в мірну колбу місткістю 25 мл та доводили об'єм розчину спиртом етиловим (70 % об./об.) до позначки, перемішували і залишали стояти 45 хв.

Розчин стандартного зразка рутину. 0,05 г (точна наважка) стандартного зразка рутину поміща-

ли у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл спирту етилового (70 % об./об.) і розчиняють, доводять об'єм отриманого розчину тим же спиртом до позначки, перемішують.

Розчин порівняння. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 3,00 мл 3 % розчину алюмінію хлориду і доводили об'єм розчину спиртом етиловим (70 % об./об.) до позначки, перемішували і залишали стояти 45 хв.

Компенсаційний розчин для розчину порівняння. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл і доводили об'єм розчину спиртом етиловим (70 % об./об.) до позначки, перемішували і залишали стояти 45 хв.

Записували електронні спектри поглинання в діапазоні довжин хвиль 350 – 450 нм і вимірювали оптичну густину випробовуваних розчинів в максимумі поглинання.

Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння при довжині хвилі 412 нм.

Вміст суми флавоноїдів у сировині в перерахунок на рутин (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{m_0 \cdot A_x \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot V \cdot m_{\text{нав}} \cdot (100 - W)},$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину; m_0 – маса наважки стандартного зразка рутину, в г; A_0 – оптична густина розчину порівняння; $m_{\text{нав}}$ – маса сировини, взятої для аналізу, в г; V – об'єм аликвоти досліджуваного спиртового витягу, необхідний для отримання оптичної густини в межах 0,400–0,600; W – втрата в масі при висушуванні сировини, у %.

Результати й обговорення. Першим етапом наших досліджень було вивчення якісного складу флавоноїдів методом ТШХ без попереднього гідролізу у системі розчинників кислота мурашина безводна Р – вода Р – етилацетат Р (6:9:90). Спостерігали різні за кольором, розміром та інтенсивністю зони. Узагальнені результати ТШХ-аналізу флавоноїдів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати виявлення фенольних сполук трави вербозілля лучного у його спиртових вилученнях методом ТШХ

Забарвлення зони на хроматограмі випробовуваного розчину	R_f	Речовина
Жовто-оранжева флуоресценція	0,08	Рутин
Блакитна флуоресценція	0,25	Кислота хлорогенова
Жовто-оранжева флуоресценція	0,37	Невідомий глікозид (основна зона)
Жовто-оранжева флуоресценція	0,49	Невідомий глікозид
Жовто-оранжева флуоресценція	0,96	Невідомий аглікон

Результати цих досліджень вказують на наявність рутину і кислоти хлорогенової, трьох невідомих сполук одного аглікону і двох глікозидів.

Для вивчення агліконової природи флаво-

ноїдів проводили попередній гідроліз, як описано вище. Отримані метанольні розчини агліконів аналізували методами ТШХ і ВЕРХ. Узагальнені результати ТШХ-вивчення флавоноїдів у цій серії досліджень наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати виявлення флавоноїдів трави вербозілля лучного після попереднього гідролізу методом ТШХ

Забарвлення зони на хроматограмі випробовуваного розчину	R_f	Речовина
<i>Система розчинників 1.</i>		
Жовто-оранжева флуоресценція	0,11	Мірицитин
Жовто-оранжева флуоресценція	0,29	Кверцетин
<i>Система розчинників 2.</i>		
Жовто-оранжева флуоресценція	0,08	Мірицитин
Жовто-оранжева флуоресценція	0,19	Кверцетин

Примітка. Система розчинників 1 – хлороформ Р – метанол Р – метилетилкетон Р – ацетилацетон Р (70:10:5:1); Система розчинників 2 – хлороформ Р – кислота оцтова Р (5:2)

Результати цих досліджень доводять наявність таких речовин: мірицитин та сліди кверцетину.

Результати, отримані методом ТШХ, підтверджено методом ВЕРХ. У траві вербозілля лучного

ідентифіковано два аглікони, що за часом утримання збігаються з часом утримання стандартних зразків, які були ідентифіковані як мірицитин і кверцетин (рис. 1).

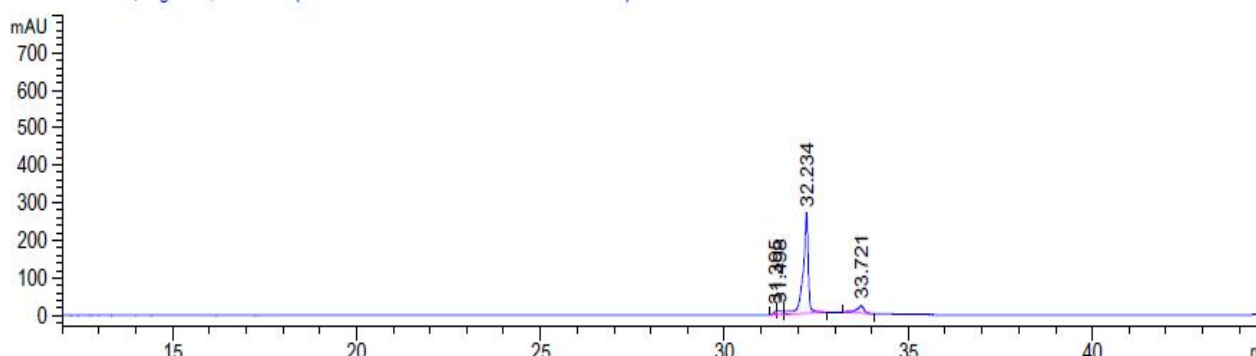


Рис. 1. ВЕРХ-хроматограма метанольного розчину агліконів флавоноїдів трави вербозілля лучного (час виходу мірицетину – 32,2 хв, кверцетину – 33,7 хв).

Електронний спектр поглинання спиртових витягів трави вербозілля лучного в умовах комплексоутворення флавоноїдів з алюмінію хлоридом подібний до електронного спектра поглинання рутину за положенням максимуму поглинання та за ходом кривої світлопоглинання (рис. 2). Максимум поглинання комплексної сполуки мірицетину з алюмінію хлоридом, як і для всіх агліконів порівняно з їхніми глікозидами, зміщений батохромно – довжина хвилі максимуму

поглинання 437 ± 2 нм (рис. 3), що не дозволяє використати мірицетин для кількісного розрахунку вмісту суми флавоноїдів трави вербозілля лучного. Трава містить глікозидну форму мірицетину, тому неможливо проводити перерахунок вмісту флавоноїдів на аглікон мірицетин. Зважаючи на присутність слідових кількостей рутину (за результатами ТШХ-аналізу) і подібність спектрів поглинання, кількісний вміст флавоноїдів визначали в перерахунку на рутин.

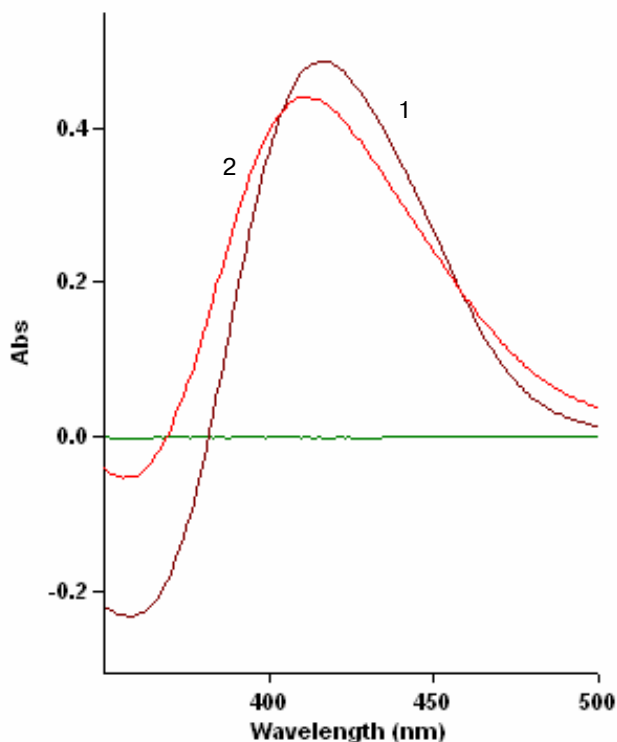


Рис. 2. Диференціальні електронні спектри поглинання розчинів флавоноїдів з алюмінію хлоридом: 1 – рутину ($\lambda_{\text{макс.}} = 412 \pm 2$ нм); 2 – флавоноїдів зі спиртового витягу трави вербозілля лучного ($\lambda_{\text{макс.}} = 411 \pm 2$ нм).

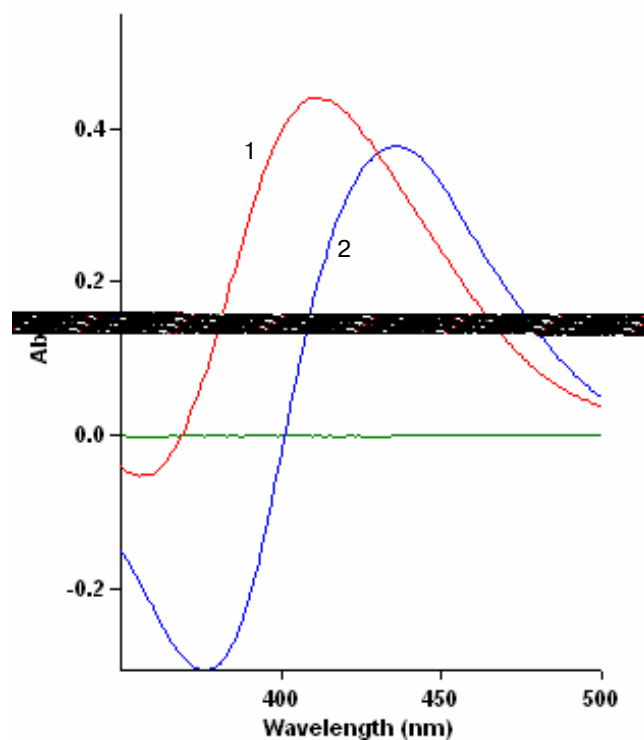


Рис. 3. Диференціальні електронні спектри поглинання розчинів флавоноїдів з алюмінію хлоридом: 1 – флавоноїдів зі спиртового витягу трави вербозілля лучного ($\lambda_{\text{макс.}} = 411 \pm 2$ нм); 2 – мірицетину ($\lambda_{\text{макс.}} = 437 \pm 2$ нм).

У результаті додатково проведених досліджень встановлено, що найбільш повне вилучення флавоноїдів з трави вербозілля лучного досягають шляхом використання спирту

етилового (60 – 80 % об./об.) як екстрагента. При збільшенні концентрації спирту в екстрагенті вміст флавоноїдів не збільшувався (табл. 3).

Таблиця 3. Результати визначення вмісту суми флавоноїдів у траві вербозілля лучного залежно від концентрації спирту етилового, використаного при приготуванні спиртових витягів (n = 5, P = 0,95)

Вміст спирту в екстрагенті, який використовували для отримання витягу, %	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, %
10	0,05 ± 0,01
20	0,09 ± 0,01
30	0,32 ± 0,01
40	0,46 ± 0,02
50	0,98 ± 0,01
60	1,07 ± 0,01
70	1,07 ± 0,02
80	1,05 ± 0,01
90	0,94 ± 0,01
95	0,84 ± 0,02

Таким чином, кількісний вміст флавоноїдів, визначений методом диференціальної спектрофотометрії, становить (1,07 ± 0,02) % у перерахунку на рутин. Для кількісного вилучення флавоноїдів в процесі подальших досліджень слід використовувати 60–70 % (об./об.) спирт етиловий.

Висновки. 1. Методом ТШХ та ВЕРХ було вивчено склад флавоноїдів трави вербозілля лучного. Встановлено, що у досліджуваній сировині присутній рутин і невідомого складу два глікозиди мірицетину, агліконовий склад представлений кверцетином і мірицетином (основний представник), з фенолкарбонових кислот присутня кислота хлорогенова.

2. Досліджено, що для кількісного визначення флавоноїдів у траві вербозілля лучного можна застосовувати спектрофотометричну методику із застосуванням реакції комплексоутворення з алюмінію хлоридом та перерахунком вмісту на рутин.

3. Зважаючи на значний вміст флавоноїдів у траві вербозілля лучного (1,07 ± 0,02 %), перспективним є подальше вивчення їх біологічної активності з метою визначення специфічних видів активності і дослідження можливостей застосування цієї сировини для створення нових лікарських засобів.

Література

1. Палов М. А. Энциклопедия лекарственных растений; пер. с нем. / М. А. Палов, И. А. Губанова. – М.: Мир, 1998. – 467 с.
2. Святош І. В. Фармакогностичне дослідження рослин роду *Lysimachia* / І. В. Святош, Т. О. Краснікова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: наук.-практ конф. студентів та молодих вчених, 21 - 22 квітня 2011 р.: матеріали конф. – Харків : НФау. – С. 118-119.
3. Лавренова Г. В. Энциклопедия лекарственных растений. Том 1. / Г. В. Лавренова, В. К. Лавренъев. – Донецк : Издательство “Донецчина”, 1997. – 656 с.
4. Марчишин С. М. Лікарські рослини Тернопільщини / С. М. Марчишин, Н. О. Сушко. – Тернопіль : Навчаль-

на книга – Богдан, 2007. – 312 с.

5. Георгиевский В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В. П. Георгиевский, Н. Ф. Комиссаренко, С. Е. Дмитрук. – Новосибирск : Наука, 1990. – 328 с.

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. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с

ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ТРАВЫ ВЕРБЕЙНИКА МОНЕТЧАТОГО

А. Е. Демид

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: представлены результаты идентификации и количественного определения флавоноидов травы вербейника монетчатого. Показано, что качественное содержание флавоноидов травы вербейника монетчатого представлен гликозидами мирицетина. Содержание флавоноидов в дикорастущих образцах сырья ($1,07 \pm 0,02$) % в пересчете на рутин.

Ключевые слова: трава вербейника монетчатого, флавоноиды, хроматография, спектрофотометрия, мирицетин, рутин, количественное содержание.

INVESTIGATION OF FLAVONOIDS IN MONEYWORT HERBS

A. Ye. Demyd

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: there are presented the results of flavonoids identification and quantification in the moneywort herb. It is shown that the total flavonoids quality content in the herb moneywort is represented myricetin glycosides. Flavonoids content in wild specimens of raw materials is ($1,07 \pm 0,02$) % in the re-calculation of routine.

Key words: moneywort herb, flavonoids, chromatography, spectrophotometry, myricetin, routine, quantitative content.

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

УДК 615.07:582.9.22:547.466

АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД РОЗМАРИНУ ЛІКАРСЬКОГО

©Н. В. Попова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено результати дослідження якісного складу та вмісту амінокислот розмарину лікарського. Ідентифіковано 17 амінокислот, з яких 8 незамінні, встановлено домінуючі амінокислоти. Визначено вміст загального азоту та сирого протеїну.

Ключові слова: розмарин лікарський, амінокислоти, загальний азот, протеїн.

Вступ. Розмарин лікарський *Rosmarinus officinalis* – відомий ефірноолійний чагарник (напівчагарник) з приємним, деревинно-камфорним запахом, родини ясноткових *Lamiaceae*. У світовому виробництві ефірних олій займає 5–7 місце, хімічний склад добре вивчений. Листки та олію розмарину лікарського здавна застосовують у народній медицині різних країн. У народній медицині країн Середземномор'я відвари з листків застосовують при болю в серці і шлункових коліках, спазмах жовчо- та сечовивідних шляхів, при аменореї, як тонізуючий засіб при імпотенції; він проявляє седативну дію при нервових розладах у клімактеричний період, проявляє відхаркувальну, жовчогінну, діуретичну дії. Олію зовнішньо застосовують як антисептичний засіб. Фармакологічний ефект фітозасобів розмарину зумовлений сукупністю ефірної олії та похідних гідроксикоричних кислот, але на активність впливають і речовини первинного синтезу, до яких відносять амінокислоти [1, 2, 3, 7].

Оскільки амінокислоти чинять суттєвий вплив на біодоступність та загальний фармакотерапевтичний ефект рослинних препаратів, метою роботи стало дослідження амінокислотного складу сировини розмарину лікарського.

Методи дослідження. Зразки рослинної трави та листків розмарину лікарського збирали на фармакопейній ділянці у ЗДС (Крим) під час цвітіння (2011 р).

Попереднє хроматографічне вивчення амінокислотного складу спиртового екстракту зразків сировини розмарину здійснювали за допомогою хроматографії на папері «Filtrak». Як розчинники застосовували системи: *n*-бутанол оцтова кислота – вода (БОВ) у різних співвідношеннях (4 : 1 : 1, 4 : 1 : 5, 12 : 3 : 5, 18 : 2 : 5, 25 : 3 : 25), а також інші системи: *n*-бутанол – піридин – вода 1 : 1 : 1; *n*-бутанол – піридин – оцтова кислота – вода 15 : 10 : 3 : 12; фтор – бутанол – аміак 3 : 1; трет-бутанол – вода – мурашина кислота 14 : 3 : 3 і 139 : 59 : 2; ізоаміловий спирт –

піридин – вода 7 : 7 : 6; *n*-пропанол – вода 7 : 3; етанол – вода 77 : 33; фенол – вода 4:1. Хроматограми обробляли 0,2 % розчином нінгідрину в ацетоні та висушували у сушильній шафі при температурі 60–80 °С. Виявлення біологічно активних сполук здійснювали порівняно з достовірними зразками при паралельному хроматографуванні [4, 5, 6].

Аналіз вмісту амінокислот. Вміст вільних та зв'язаних амінокислот визначали за допомогою автоматичного амінокислотного аналізатора LKB 4151 «Альфаплюс» (Швеція) на колонці, заповненій іонообмінною смолою марки DCGA. Для проведення дослідження сировину попередньо витримували у сушильній шафі при температурі 100 °С протягом 2–3 год. Наважку сировини (0,1 г) вносили в ампулу, заливали 200-кратним надлишком 6 М розчину кислоти хлористоводневої, відкачували повітря, запаювали, поміщали у термостат на 20 год при температурі 80 °С та гідролізували. Після цього ампулу розкривали, надлишок кислоти хлористоводневої відганяли при температурі 100 °С і далі нейтралізували пробу в ексикаторі над натрію гідроксидом протягом 2 діб. Пробу розбавляли 10 мл цитратного буферного розчину рН 2,2, перемішували і фільтрували. Одержаний фільтрат вносили у колонку, заповнену іонообмінною смолою, і крізь колонку за допомогою насоса пропускали цитратні буферні розчини з різними значеннями рН і різною іонною силою, що сприяло розділенню амінокислот.

Елюат, який виходив з колонки, змішували з нінгідриним реагентом у реакторі при температурі 135 °С. Кількість забарвлених сполук прямо пропорціональна кількості амінокислот у елюаті. У фотометрі вимірювали інтенсивність забарвлених сполук. Вихідний сигнал фотометра реєстрував концентрації амінокислот на хроматограмах у вигляді піків. Час утримання піків характеризував кожну індивідуальну кислоту, а площа піку відповідає кількості амінокислоти.

Електричний сигнал самописця поступав на інтегратор, який автоматично обчислював площу кожного піка. Для калібрування амінокислотного аналізатора крізь катіоніт пропускали стандартну суміш амінокислот.

Аналіз вмісту протеїну. Визначення вмісту білка у сировині розмарину проводили за методикою Лоурі, а вміст загального азоту визначали за методом Кельдаля [4].

Результати й обговорення. Результати хроматографічного амінокислотного аналізу наведено в таблиці 1. Методом ПХ порівняно з вірогідними зразками було ідентифіковано 12 амінокислот, а за допомогою амінокислотного аналізатора – 17, з яких 8 – це незамінні (табл. 2). Серед найпоширеніших амінокислот встановлено високий вміст аспарагінової та глутамінової кислот, а також валіну та треоніну.

Таблиця 1. Хроматографічний аналіз амінокислот у розмарині лікарському

Амінокислота	Формула	Rf, БОВ (4:1:2)
Аспарагінова кислота	C ₄ H ₈ O ₂ N ₂	0,09
Треонін	C ₄ H ₉ O ₂ N	0,18
Глутамінова кислота	C ₅ H ₉ O ₂ N	0,13
Гліцин	C ₂ H ₅ O ₂ N	0,21
Аланін	C ₄ H ₈ O ₃ N ₂	0,20
Валін	C ₅ H ₁₁ O ₂ N	0,43
Ізолейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,72
Лейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,64
Фенілаланін	C ₉ H ₁₁ O ₂ N	0,32
Гістидин	C ₆ H ₉ O ₂ N ₃	0,10
Лізін	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,05
Аргінін	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,04

Таблиця 2. Вміст вільних та зв'язаних амінокислот у розмарині лікарському

Амінокислота	Вміст, %	
	вільні амінокислоти	зв'язані амінокислоти
замінні амінокислоти		
Аргінін	0,08	0,15
Аланін	0,10	0,55
Цистин	0,14	-
Пролін	-	0,50
Тирозин	0,02	0,40
Глутамінова к-та	-	0,65
Аспарагінова к-та	0,03	1,40
Серин	0,01	0,45
Гліцин	0,03	0,40
незамінні амінокислоти		
Валін	0,03	0,50
Ізолейцин	0,01	0,20
Лейцин	0,06	0,30
Лізін	0,07	0,35
Метіонін	0,01	0,25
Треонін	0,03	0,50
Фенілаланін	0,03	0,25
Гістидин	0,03	0,25
Разом	0,68	7,10

Встановлено, що у зразках розмарину у середньому вміст загального азоту складає 0,96Т%, а вміст сирого протеїну – 5,98 %.

Висновки. 1. Вперше проведено дослідження якісного складу та вмісту амінокислот листків та трави розмарину лікарського. Встановлено

наявність 17 амінокислот, у тому числі 8 незамінних.

2. Серед вільних амінокислот розмарину домінуючими є цистин, лізин, аргінін та аланін, а

серед зв'язаних – аспарагінова та глутамінова кислоти, а також пролін та валін.

3. Вміст загального азоту в розмарині складає близько 1 %, а сирого протеїну близько 6 %.

Література

1. Попова Н. В. Лекарственные растения мировой флоры / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко. – Х. : СПДФО Мосякин В. Н., 2008. – 510 с.
2. Попова Н. В. Морфолого-анатомическая стандартизация розмарина лекарственного / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко, Я. С. Кичимасова // Фармаком. – 2009. – № 3. – С. 48–52.
3. Попова Н. В. Аналіз ефірної олії листків розмарину лікарського / Н. В. Попова, В. І. Литвиненко // Фармац. часопис. – 2010. – № 1. – С. 24–28.
4. Державна фармакопея України / Державне підприєм-

ство «Науково-експертний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

5. Куликов А. Ю. Тонкошарова хроматографія: теоретичні основи та практичне використання / А. Ю. Куликов. – Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. – 260 с.

6. Хроматография на бумаге / под ред. И. М. Хайса, К. Мацека. – М. : Иностр. лит-ра, 1962. – 851 с.

7. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. / M. Wichtl, N. G. Bisset. – Stuttgart : Medpharm Scientific Publishers, 1994. – 566 p.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ РОЗМАРИНА ЛЕКАРСТВЕННОГО

Н. В. Попова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: приведены результаты изучения качественного состава и содержания аминокислот розмарина лекарственного. Идентифицировано 17 аминокислот, 8 из которых незаменимые, установлены доминирующие аминокислоты. Определено содержание общего азота и сырого протеина.

Ключевые слова: розмарин лекарственный, аминокислоты, общий азот, протеин.

AMINO ACID COMPOSITION OF ROSEMARY

N. V. Popova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the results of the research of qualitative and quantitative amino acid composition of the rosemary are presented. It was identified 17 amino acids, 8 of which are essential. It was established dominant amino acids. It was determined the content of total nitrogen and crude protein.

Key words: rosemary, aminoacids, total nitrogen, protein.

ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ЛИСТКАХ SCORZONERA HISPANICA

©М. Ф. Ткаченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: хромато-мас-спектрометричним методом визначено якісний склад та вміст органічних кислот у листках *Scorzonera hispanica*. Серед карбонових кислот домінують лимонна, яблучна і малінові кислоти, серед фенольних кислот – фумарова і саліцилова, серед жирних кислот – пальмітинова кислота.

Ключові слова: *Scorzonera hispanica*, листки, органічні кислоти.

Вступ. Скорцонера іспанська – *Scorzonera hispanica*, родини айстрові *Asteraceae* – овочева культура, яка має високий вміст білкових речовин, полісахаридів, розчинних цукрів, дубильних речовин, вітамінів і мінералів. Особливу цінність цій рослині надає наявність полісахариду інуліну, необхідного для харчування хворих на цукровий діабет та підвищення рівня біфідобактерій [1, 2, 3]. Літературні дані щодо вмісту біологічно активних речовин у скорцонері нечисленні і розрізнені [3, 4, 5]. Якщо коренеплоди скорцонери, які використовують в їжу і для виготовлення БАД, вивчені хоча б з точки зору наявності поживних речовин – продуктів первинного синтезу: білків, жирів і вуглеводів, то хімічний склад надземної маси практично не досліджено [5, 6, 7].

Органічні кислоти – сполуки, які поширені у природі, містяться в листках рослин і мають гетерофункціональне значення. Вивчення наявності і вмісту органічних кислот необхідно для визначення динаміки метаболізму рослин, які є перспективними для лікування захворювань, пов'язаних із порушеннями обміну речовин.

Мета роботи – вивчення органічних кислот в листках скорцонери іспанської. Рослини вирощували на легких супіщаних ґрунтах з помірним підживленням органічними добривами на ділянці приватного господарства с. Мурафа Краснокутського району Харківської області.

Листя скорцонери іспанської заготовляли від рослин першого року життя в період повного розвитку прикореневої розетки, до початку цвітіння.

Методи дослідження. Для визначення вмісту органічних кислот застосовували хромато-мас-спектрометричний метод [8, 9].

Методика визначення вмісту органічних кислот. Точну наважку (50 мг) повітряно сухого рослинного матеріалу вміщували в віалу на 2 мл, додавали 50 мкг тридекану в гексані (внутрішній стандарт) і 1,0 мл 14% BCl_3 в метанолі, Supelco

3-3033 (метилуючий агент). Суміш витримували в герметично закритій віалі 8 год при 65 °С. За цей час з рослинного матеріалу повністю екстрагувались органічні кислоти та інші ліпофільні речовини, проходив гідроліз і метилування жирних кислот. Одночасно метилювались вільні органічні і фенолкарбонові кислоти. Потім реакційну суміш зливали з осаду рослинного матеріалу і розбавляли 1 мл дистильованої води. Для екстракції метилових ефірів жирних кислот використовували хлористий метилен (0,2 мл), струшували кілька разів протягом години і хроматографували [8, 9]. Хроматографічний аналіз проводили на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973. Хроматографічна колонка – капілярна INNOWAX з внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м. Введення проби (2 мкл) у хроматографічну колонку проводили в режимі splitless, тобто без поділу потоку, що дозволяло ввести пробу без втрати на розподіл і істотно (в 10–20 разів) збільшити чутливість методу хроматографування. Швидкість введення проби становила 1,2 мл / хв протягом 0,2 хв. Швидкість газу-носія (гелій) 1,2 мл / хв. Температура нагрівача введення проби – 250 °С. Температура термостата програмувана від 50 до 250 °С зі швидкістю 4 град/хв. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 з загальною кількістю спектрів більш 470 000 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST. Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту.

Результати й обговорення. У результаті дослідження в зразку сировини встановлено та ідентифіковано 30 органічних кислот, серед яких 7 карбонових кислот, 6 фенольних кислот і 17 жирних кислот (рис.1).

Визначено кількісний вміст кожної ідентифікованої кислоти (табл. 1). Серед карбонових кислот зразка в максимальній кількості накопичуються лимонна (4807,3 мг/кг), яблучна

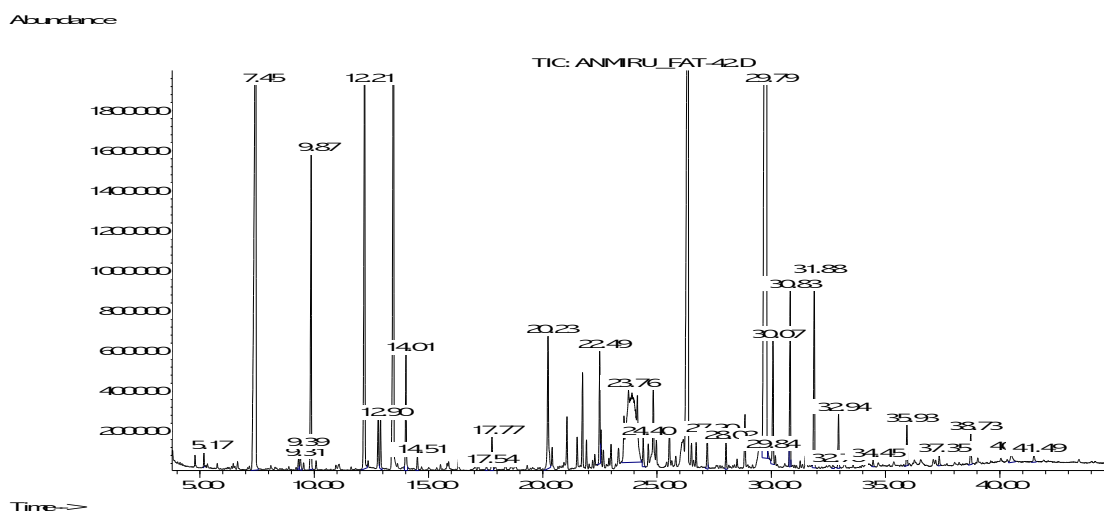


Рис. 1. Хроматограма метилових ефірів органічних кислот листків скорцонери іспанської.

Таблиця 1. Вміст органічних кислот у листках скорцонери іспанської

№ за/п	№ зразка	Час утримання, хв	Кислота	Вміст, мг/кг
Карбонові кислоти				
1	4	9.39	Диметоксіоцтова	38.1
2	5	9.86	Щавлева	561.6
3	6	12.21	Маленова	1068.5
4	8	14.01	Бурштинова	197.2
5	12	20.23	Гепта-2,4-дієнова	313.8
6	14	23.75	Яблучна	1385.9
7	18	29.79	Лимонна	4807.3
Фенольні кислоти				
8	7	12.89	Фумарова	79.7
9	9	14.51	Бензойна	26.8
10	10	17.53	Фенілоцтова	10.5
11	11	17.77	Саліцилова	71.3
12	23	32.7	Ванілінова	9.7
13	29	40.5	Ферулова	40.8
Жирні кислоти				
14	1	5.17	Капронова	16.1
15	3	9.3	Каприлова	15.7
16	13	22.49	Міристинова	185.6
17	15	24.39	Пентадеканова	51.6
18		26.43	Пальмітинова	2397.2
19	16	27.19	Пальмітолейнова	59.3
20	17	28.01	Гептадеканова	44.9
21	19	29.84	Стеаринова	11.2
22	20	30.07	Олеїнова	225.9
23	21	30.82	Лінолева	291.7
24	22	31.88	Ліноленова	352.2
25	24	32.94	Арахінова	95.4
26	25	34.45	Хенейкозанова	13.5
27	26	35.93	Бегенова	69.5
28	27	37.34	Трикозанова	20.0
29	28	38.73	Тетракозанова	62.3
30	30	41.49	Гексакозанова	21.2

(1385,9 мг/кг) і малонова (1068,5 мг/кг) кислоти, які поліпшують енергетичний обмін у тканинах організму, залучаються до окиснювально-відновних реакцій мітохондрій і застосовуються в медичній практиці. Серед фенольних кислот доміантними є фумарова (79,7 мг/кг) і саліцилова кислоти (71.3 мг/кг), а серед жирних кислот – пальмітинова кислота (2397,2 мг/кг).

Вміст органічних кислот представлений у ряді залежності:

для карбонових кислот – лимонна > яблучна > малонова > шавлева > гепта-2,4-дієнова > бурштинова > диметоксіоцтова;

для фенольних кислот – фумарова > саліцилова > ферулова > бензойна > ванілінова > фенілоцтова;

для жирних кислот – пальмітинова > ліноле-

нова > лінолева > олеїнова > міристинова > арахінова > бегенова > тетракозанова > пальмітолеїнова > пентадеканова > гептадеканова > гексакозанова > трикозанова > капронова > каприлова > хенейкозанова > стеаринова.

Висновки. 1. Вперше проведено дослідження органічних кислот в листках *Scorzonera hispanica*.

2. Визначено якісний склад та вміст органічних кислот хромато-мас-спектрометричним методом в листках скорцонери іспанської.

3. Визначені доміантні сполуки серед карбонових, фенольних і жирних кислот листків *Scorzonera hispanica*.

4. *Scorzonera hispanica* – перспективна рослина з багатим хімічним складом, яка потребує подальшого детального вивчення для застосування у медичній практиці.

Література

1. Липовецький П. В. Хімічний склад скорцонери іспанської // Тези доп. "Актуальні питання створення нових лікарських засобів": матер. всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених / П. В. Липовецький, З. Баяд, М. Ф. Ткаченко. – Харків. : Вид-во НФаУ. – 2012. – С. 88.
2. Уфимцева М. Г. Исследование урожайности, семенной продуктивности и химического состава скорцонеры и овсяного корня в Северном Зауралье / М. Г. Уфимцева // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 11. – С. 107-109.
3. Уфимцева М. Г. Сравнительная характеристика различных сортообразцов скорцонеры / М. Г. Уфимцева // Аграрная наука : сб. науч. тр. – Тюмень, 2002. – С. 65–66.
4. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. – М. : Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 240 с.
5. Липовецький П. В. Вивчення амінокислотного складу та вмісту загального азоту в насінні *Scorzonera hispanica* L. / П. В. Липовецький, М. Ф. Ткаченко // Фармацевтич-

ний часопис. – 2012. № 3 (23). – С. 61–63.

6. Липовецький П. В. Вивчення елементного складу насіння *Scorzonera hispanica* L. / П. В. Липовецький, М. Ф. Ткаченко // Фармацевтичний часопис. – 2012. № 4 (24). – С. 56–58.

7. Липовецький П. В. Агротехнічні прийоми вирощування якісної рослинної сировини скорцонери іспанської // Тези доп. "Актуальні питання створення нових лікарських засобів": матер. всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених / П. В. Липовецький, О. С. Баранчикова, М. Ф. Ткаченко. – Харків. : Вид-во НФаУ. – 2012. – С. 87.

8. 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.

9. Identification and Quantification of Flavonoids and Phenolic Acids in Burr Parsley (*Caucalis platycarpos* L.), using High-Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection and Electrospray Ionization Mass Spectrometry / A. Plazonic, F. Bucar, Z. Males [et al.] // Molecules. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 2466 – 2490.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ЛИСТЬЯХ СКОРЦОНЕРЫ ИСПАНСКОЙ

М. Ф. Ткаченко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: хромато-мас-спектрометрическим методом определен качественный состав и содержание органических кислот в листьях *Scorzonera hispanica*. Среди карбоновых кислот доминируют лимонная, яблочная и малоновая кислоты, среди фенольных кислот – фумаровая и салициловая, среди жирных кислот – пальмитиновая кислота.

Ключевые слова: *Scorzonera hispanica*, листья, органические кислоты.

STUDY OF ORGANIC ACIDS IN LEAVES OF SCORZONERA HISPANICA

M. F. Tkachenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: by the method of gas chromatography-mass spectrometry the qualitative composition and organic acid content in the leaves of *Scorzonera hispanica* were identified. Among the carboxylic acids dominate the citric acid, malic acid and malonic acid; among the phenolic acids – fumaric acid and salicylic acid; among the fatty acids – palmitic acid.

Key words: *Scorzonera hispanica*, leaves, organic acids.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ ВИДІВ РОДУ ГАДЮЧНИК© **О. А. Струк, А. Р. Грицик***Івано-Франківський національний медичний університет*

Резюме: проведено послідовне виділення фракції полісахаридів екстракцією трави та кореневищ видів роду Гадючник водою очищеною, розчинами кислоти хлористоводневої, натрію гідроксиду.

На основі проведених досліджень у фракціях полісахаридів ідентифіковано такі моносахариди: глюкозу, фруктозу, рамнозу, глюкуронову та галактуранову кислоти.

Ключові слова: БАР, вуглеводи, види роду гадючник, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлоза А, геміцелюлоза Б.

Вступ. Пошук біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження і створення на їх основі лікарських препаратів – важливе завдання вітчизняної фармації. Особливу увагу приділяють рослинам із багатовіковим досвідом використання в народній медицині, до яких належать види роду Гадючник родини Розові.

Перспективним джерелом біологічно активних речовин є види роду Гадючник родини Розові: гадючник шестипелюстковий – *Filipendula hexapetala* Gilib., гадючник в'язолистий – *Filipendula ulmaria* Maxim. та гадючник голий – *Filipendula denudata* Fritsch. Значна сировинна база рослин, не достатньо вивчений склад окремих груп діючих речовин, відсутність методик їх аналізу стали підставою для проведення наукових досліджень.

Полісахариди впливають на різні фізіологічні та біохімічні процеси в рослинах, а також в організмах людей і тварин.

У фармацевтичній практиці полісахариди використовують як самостійні лікарські засоби і як допоміжний матеріал у технології виготовлення ліків. Медичні препарати з полісахаридів мають пом'якшувальну, ранозагоювальну, імуностимулювальну, противиразкову, обволікувальну, відхаркувальну, послаблювальну, протипухлинну дію. Лікарську рослинну сировину, яка містить полісахариди, широко використовують в приготуванні фітопрепаратів і зборів. Полісахариди забезпечують активну і м'яку терапевтичну дію, мінімум побічних ефектів, що робить їх перспективними у застосуванні при терапії різних захворювань [2, 4, 5].

Мета роботи – виділення і дослідження полісахаридів видів роду Гадючник.

Методи дослідження. Виділення фракцій полісахаридів проводили за наступною методикою [3]. Подрібнену сировину (розмір частинок 1 – 3 мм) обробляли хлороформом у апараті

Сокслета до знебарвлення розчинника, після чого сировину обробляли 70 % етанолом для виділення сполук фенольного характеру. Висушену сировину послідовно обробляли водою очищеною, розчином хлористоводневої кислоти та розчином натрію гідроксиду. Кожну фракцію полісахаридів осаджували трикратним об'ємом 96 % етанолу. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали 96 % етанолом, діетиловим ефіром і висушували. Кількісний вміст фракцій визначали гравіметрично.

Для встановлення мономерного складу фракції ВРПС, ПР, ГЦ А і Б гідролізували 5 % розчином кислоти сірчаної на киплячому водяному нагрівнику протягом різного часу: від 5 до 24 годин. Гідролізати нейтралізували барію карбонатом, фільтрати упарювали та осаджували етанолом. Осад, який утворювався, відфільтровували, а фільтрати упарювали до сухого залишку.

Залишок розчиняли в 70 % етанолі і аналізували методом хроматографії в наступних системах розчинників: н-бутанол – ацетон – вода (4:1:5), н-бутанол – оцтова кислота – вода (4:1:5), н-бутанол – етанол – вода – 25 % розчин аміаку (40:10:49:1), пропанол – оцтова кислота – вода (7:1:2) зі зразками нейтральних моносахаридів на папері марки "Filtrak FN-1" та в тонкому шарі сорбенту на пластинках «Sorbfil» в системі розчинників н-бутанол – оцтова кислота – вода (3:1:1). Розчин, що містив кислі моносахариди, хроматографували на папері марки "Filtrak FN-1" в системі етилацетат – оцтова кислота – мурашина кислота – вода (18 : 3 : 1 : 4) та в тонкому шарі сорбенту на пластинках "Sorbfil" порівняно з достовірними зразками уронових кислот в системі розчинників н-бутанол – 95 % етанол – 0,1 % розчин хлористоводневої кислоти (1 : 10 : 5) [1].

Як проявник для ідентифікації моносахаридів використовували розчин анілінфталату. Через

10 – 15 хв нагрівання у сушильній шафі спостерігали появу червоно-коричневих плям моносахаридів.

Результати й обговорення. Вихід фракцій

водорозчинних полісахаридів (ВРПС), пектинових речовин (ПР), геміцелюлози А (ГЦ А) і геміцелюлози Б (ГЦ Б) щодо використаної сировини наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вміст фракцій полісахаридів видів роду Гадючник

Об'єкт дослідження		Вміст фракцій полісахаридів, %, $\bar{x} \pm \Delta x$, n = 3			
		ВРПС	ПР	ГЦ А	ГЦ Б
Гадючник шестипелюстковий	Надземна частина	0,88±0,01	3,25±0,01	6,02±0,05	0,70±0,04
	Підземна частина	1,38±0,01	3,05±0,01	5,40±0,02	0,76±0,01
Гадючник в'язолистий	Надземна частина	4,01±0,06	4,96±0,01	5,54±0,01	0,51±0,01
	Підземна частина	3,46±0,02	1,64±0,01	3,90±0,02	0,88±0,01
Гадючник голий	Надземна частина	4,54±0,04	4,32±0,04	5,90±0,06	0,62±0,01
	Підземна частина	1,32±0,01	0,80±0,01	4,50±0,01	0,82±0,01

Як видно з даних таблиці 1, найбільший вміст водорозчинних полісахаридів у траві гадючника голого – 4,54 %, пектинових речовин в траві гадючника в'язолистого – 4,96 %, геміцелюлози А в траві гадючника шестипелюсткового – 6,02 %, геміцелюлози Б в кореневищі гадючника в'язолистого – 0,88 %.

Схеми хроматограм гідролізатів фракцій ВРПС, ПР, ГЦ А і ГЦ Б надземних та підземних органів рослин роду Гадючник наведено на рисунку 1 та рисунку 2.

На основі проведених досліджень в надземній і підземній частині г. шестипелюсткового, г. в'язолистого і г. голого відповідно у фракціях ВРПС ідентифіковано такі моноцукри: глюкозу, фруктозу, рамнозу. У фракціях пектинових речовин методом паперової і тонкошарової хроматографії виявлено глюкозу, фруктозу, рамнозу. Домінуючими моноцукрами у всіх фракціях є фруктоза і глюкоза. При дослідженні фракцій ПР, ГЦ А та ГЦ Б, що містили кислі моноцукри, виявлені глюкуронова та галактуронова кислоти.

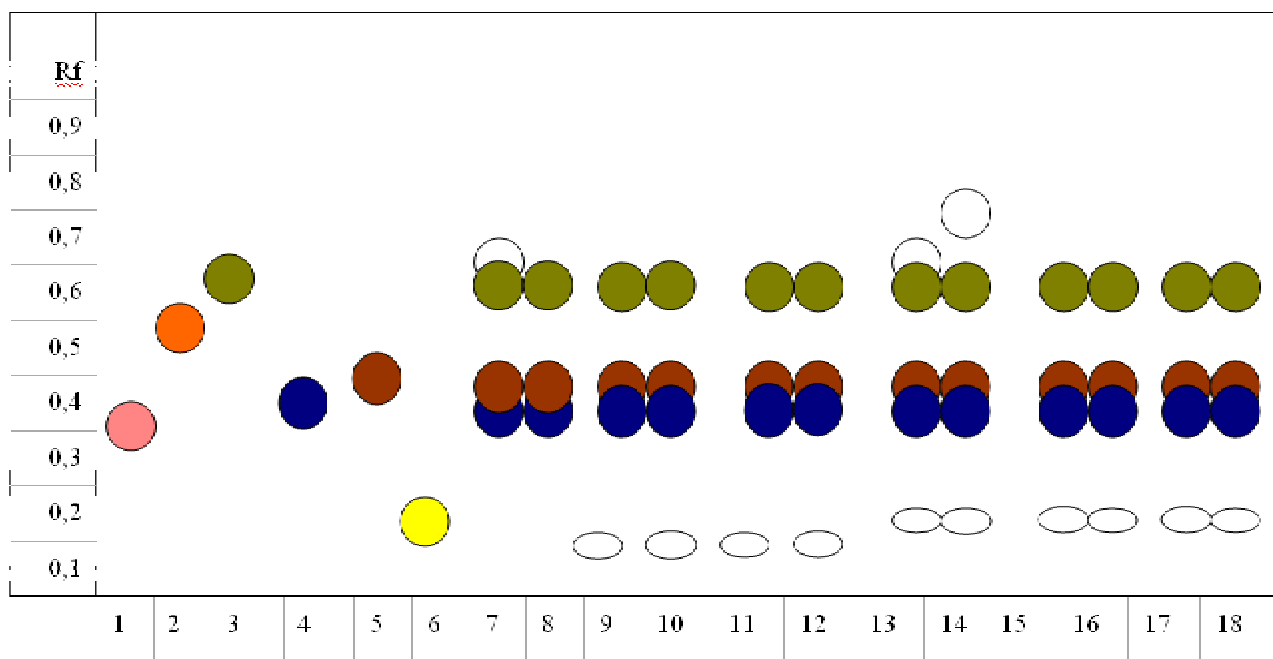


Рис. 1. Схема одновимірної висхідної хроматограми гідролізатів фракцій ВРПС і ПР рослин роду Гадючник. Система розчинників: н-бутанол – піридин – вода (6:4:3): 1 – арабіноза, 2 – ксилоза, 3 – рамноза, 4 – глюкоза, 5 – фруктоза, 6 – лактоза, 7 – 12 – фракції ВРПС надземної і підземної частини г. шестипелюсткового, г. в'язолистого і г. голого відповідно, 13 – 18 – гідролізати фракцій ПР надземної і підземної частини г. шестипелюсткового, г. в'язолистого і г. голого відповідно.

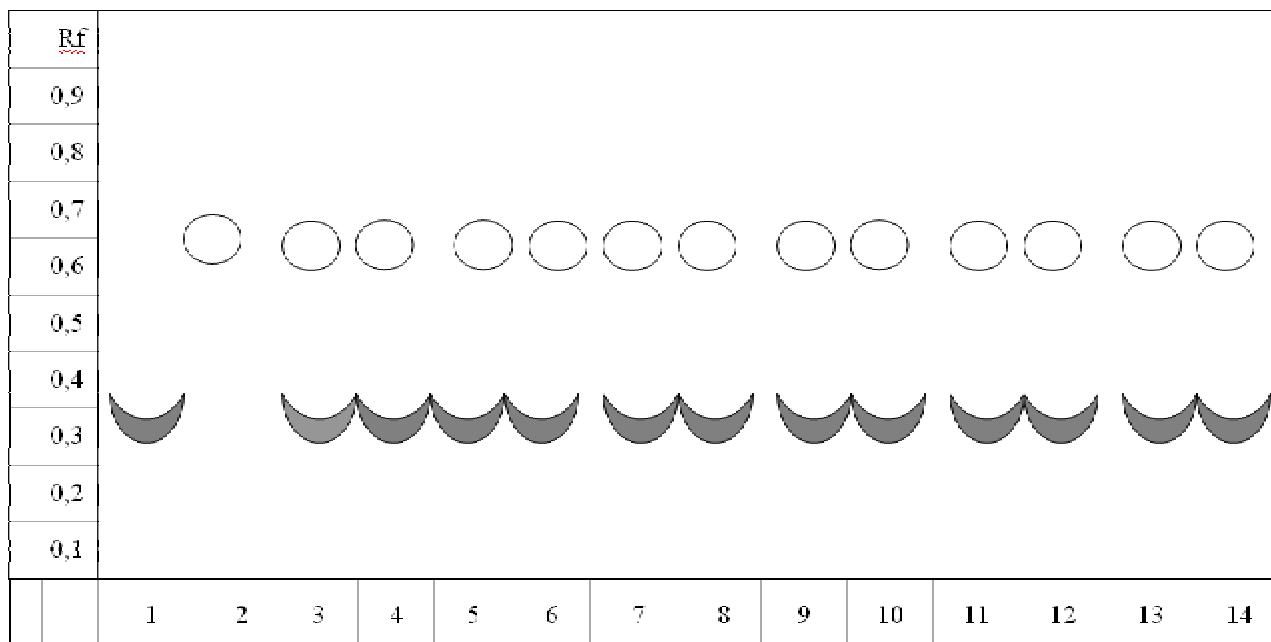


Рис. 2. Схема одновимірної хроматограми гідролізатів фракцій ПР, ГЦ А і ГЦ Б рослин роду Гадючник. Система розчинників: н-бутанол – 95 % етанол – 0,1 % розчин хлористоводневої кислоти (1:10:5): 1 – глюконова кислота, 2 – галактуронова кислота, 3 – 8 – гідролізати фракцій ПР надземної і підземної частини г. шестипелюсткового, г. в'язолистого і г. голого відповідно, 9 – 14 – гідролізати фракцій ГЦ А та ГЦ Б надземної та підземної частини г. шестипелюсткового, г. в'язолистого і г. голого відповідно.

Висновки. Проведено послідовне виділення фракції полісахаридів екстракцією надземних та підземних органів видів роду Гадючник водою очищеною, розчинами кислоти хлористоводневої, натрію гідроксиду. Найбільший вміст водорозчинних полісахаридів у траві гадючника голого (4,54 %), пектинових речовин – у траві гадючника в'язолистого (4,96 %), геміцелюлозу

– у траві гадючника шестипелюсткового (6,02 %), геміцелюлозу Б – у кореневищі гадючника в'язолистого (0,88 %). У фракціях ВРПС та ПР методом паперової і тонкошарової хроматографії ідентифіковано глюкозу, фруктозу, рамнозу, у фракціях ПР, ГЦ А та ГЦ Б, що містили кислоти моноцукри – глюконову та галактуронову кислоти.

Література

1. Дослідження водорозчинних полісахаридних комплексів буряка звичайного та карагани деревянистої / Л. В. Упир, С. І. Ускова, В. М. Ковальов [та ін.] // Фармац. журн. – 1996. – № 5 – 6. – С. 101 – 103.
2. Энциклопедический словарь лекарственных растений / под ред. Г. П. Яковлева, К. Ф. Блиновой. – С-Пб. : СпецЛит, 1999. – С. 170 – 171.
3. Кисличенко В. С. Вивчення полісахаридів плодово-ягідних рослин – яблуні домашньої та винограду культурного / В. С. Кисличенко, О. М. Новосел, Адель Ах-

- мад Халіль Абуясеф // Фізіологічно активні речовини. – 2001. – № 1 (31). – С. 70 – 73.
4. Лікарські рослини. // Енциклопедичний довідник / за ред. акад. АН УРСР А. М. Гродзинського. – К. : Видво «Українська енциклопедія» імені М. П. Бажана. Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – С. 96 – 97.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 1–14-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Издательство Новая волна», 2001. – 540 с.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УГЛЕВОДОВ ВИДОВ РОДА ЛАБАЗНИК

О. А. Струк, А. Р. Грыцик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме: проведено последовательное выделение фракции полисахаридов экстракцией надземных и подземных органов видов рода Лабазник водой очищенной, растворами кислоты хлористоводородной, натрия гидроксида. На основе проведенных исследований во фракциях полисахаридов идентифицированы такие моносахариды: глюкозу, фруктозу, рамнозу, глюкуроновую и галактуроновую кислоты.

Ключевые слова: БАВ, углеводы, виды рода Лабазник, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А, гемицеллюлоза Б.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF CARBOHYDRATES SPECIES OF THE GENUS FILIPENDULA

O. A. Struk, A. R. Hrytsyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary: there was carried out sequentially allocation fraction polysaccharides extraction herbs and roots genus Filipendula purified water, solutions of hydrochloric acid and sodium hydroxide. The polysaccharide fractions were identified monosaccharides such as glucose, fructose, rhamnose, glucuronic and galacturonic acid of based on the research.

Key words: biologically active compounds, carbohydrates, species of the genus Filipendula, water-soluble polysaccharides, pectin, hemicellulose A, hemicellulose B.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.453.6.013

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЩО ЗАРЕЄСТРОВАНІ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

© С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовий¹

ПАТ «Фармак»

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено структуру асортименту допоміжних речовин, які використовують для нанесення покриття на таблетки. Встановлено, що для формування оболонки на таблетованих лікарських формах фармацевтичні виробники використовують полімери (адгезиви), пластифікатори, пігменти, гідростабілізатори, барвники та коригенти.

Ключові слова: таблетки, вкриті оболонкою, плівкоутворювачі, пластифікатори, пігменти, гідростабілізатори, барвники та коригенти.

Повідомлення 3. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток, вкритих оболонкою

Таблетовані лікарські форми займають перше місце в загальному об'ємі готових лікарських засобів. Враховуючи результати досліджень, наведені у попередніх повідомленнях, можна стверджувати, що у 50,9 % випадків завершальною стадією у виробництві таблеток є нанесення покриття [1]. Станом на 1.05.2012 р. серед усіх зареєстрованих лікарських засобів на території України, згідно з електронною версією "Довідника лікарських засобів", таблетки, вкриті оболонкою, кишково-розчинні таблетки та таблетки з цукровою оболонкою складають 2704 найменування [2].

Створення таблетованих лікарських препаратів з оболонкою передбачає розробку оптимального складу і технології таблеток-ядер з підвищеною механічною стійкістю щодо стирання, вибір раціональної плівкоутворюючої системи та методу нанесення оболонки на таблетки. Перелік допоміжних речовин (ДР), які використовують у технології таблеток-ядер представлено у попередньому повідомленні [3]. Вибір параметрів технологічного процесу нанесення покриття на таблетки залежить від фізико-хімічних властивостей діючих речовин, фізико-хімічних та біофармацевтичних характеристик ДР. В останні роки на фармацевтичному ринку ДР з'явилися нові полімерні матеріали, які суттєво змінюють проведення технологічних процесів і властивості покритих таблеток.

Перелік ДР, які можна використовувати для виробництва лікарських засобів, в Україні рег-

ламентований наказом МОЗ від 19.06.2007 р. № 339 і включає 586 найменувань [4]. При розробці рецептур таблеток, які покриватимуть оболонкою, використовують широкий асортимент ДР.

Мета досліджень – вивчення асортименту ДР, які використовують хіміко-фармацевтичні підприємства для формування оболонки на таблетках. Провести аналіз новітніх тенденцій щодо використання ексципієнтів при розробці твердих лікарських форм, вкритих оболонкою.

Методи дослідження. При дослідженні застосовувалися методи системного і статистичного аналізу електронної та паперової інформації. Логічний аналіз став завершальним етапом дослідження та основою для обґрунтування висновків.

Результати й обговорення. Ми провели вибірку ДР, яку використовують для нанесення оболонки на таблетки різними методами, залежно від їх технологічних властивостей і функціонального призначення. Традиційно формування покриття здійснюють трьома методами: цукрового дражування, плівкового покриття та сухого пресування. Кожен із вказаних методів має свої переваги і недоліки та різне апаратурне оформлення.

Протягом багатьох років для покриття таблеток використовують цукрове дражування. Для цього в дражувальних котлах на поверхню таблеток наносять цукровий сироп, який містить спеціальні добавки.

Як адгезиви найчастіше у методі дражування використовують цукрозу. Для покращення еластичності оболонки та зменшення ризику її розтріскування використовують різні марки полівінілпіролідону (ПВП) та желатин (табл. 1).

Таблиця 1. Перелік допоміжних речовин, які використовують при створенні оболонки на таблетках методом дражування

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Цукроза	228
2	Акація (гуміарабік)	51
3	Борошно пшеничне	17
4	Патока крохмальна	16
5	Лактози моногідрат	4
6	Марки полівінілпіролідону	75
7	Желатин	33
8	Целюлоза мікрочастинчаста	5
9	Гіпромелоза	2
10	Метилцелюлоза	1
11	Спирт полівініловий	3
12	Кальцію карбонат	39
13	Магнію карбонат	38
14	Каолін	2
15	Шелак	6
Всього		520

Желатин може бути компонентом оболонки як при використанні цукрового сиропу, так і при формуванні оболонки на основі камеді. У склад 51 пропису твердих лікарських форм, вкритих цукровою оболонкою, введено акацію (гуміарабік), яка у концентрації 1–5 % виконує роль зв'язувальної речовини та пролонгатора.

Для усунення злипання таблеток, які покривають цукровою оболонкою, використовують пшеничне борошно, патоку крохмальну, лактози моногідрат. У групу структуроутворювачів також входять кальцію карбонат (39 прописів), магнію карбонат (38 прописів) та каолін (2 прописи).

Для покращення міцності, адгезії оболонки до ядра таблетки, усунення ризику розтріскування покритих таблеток вводять зв'язувальні речовини: полівінілпіролідон (ПВП) та його похідні (75 позицій), поліетиленгліколь (ПЕГ) 6000 та 8000 (34 позицій), шелак (6 позицій), спирт полівініловий і похідні целюлози.

До складу цукрової оболонки таблеток також вводять пластифікатори, зокрема, гліцерин 85 % (у 17 найменуваннях), полісорбат 80 (у 13 найменуваннях), поліетиленгліколь 35000 (у 8 найменуваннях). У поодиноких прописах для надання пластичності використовують триетилцитрат, гліцеролу моноолет, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 20000, мальтодекстрин, тригліцериди середнього ланцюга.

На стадії глясування до складу покриваючого розчину додають пігменти, покривні речовини для полірування, стабілізатори, барвники. У 101 прописі таблеток, вкритих цукровою оболонкою, у глясувальну суміш введено титану діоксид, у 68 прописах – тальк, у 44 прописах – кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 300).

Група глідантів або речовин для покращення ковзання таблеток під час нанесення оболонки представлена олією вазеліновою (мінеральною) (33 прописи), олією м'яти перцевої (9 прописів), олією рициновою (6 прописів), симетикон емульсією (3 прописи) і магнію силіката (2 прописи).

Для глясування таблеток використовують віск жовтий (44 найменування), віск карнаубський (25 найменувань), віск монтангліколевий (20 найменувань), парафін твердий (9 прописів), віск бджолиний білий (5 найменувань), каніфоль (4 найменування), смола сандарак (2 найменування). Як стабілізатори, що надають покриттю вологостійкості, також використовують спирт цетиловий, полісахарид соєвий.

Для поліпшення зовнішнього вигляду або позначення терапевтичної групи речовин у склад оболонки вводять барвники: заліза оксид червоний (E 172) (21 пропис), хіноліновий жовтий (E 104) (18 прописів), жовтий захід FCF (E 110) (14 прописів), заліза оксид жовтий (E 172) (10 прописів), понсо 4R (E 124) (7 прописів), тартазин (E 102) (5 прописів), заліза оксид (E 172) (5 прописів). Інші види барвників використовують в поодиноких випадках. Серед ароматизаторів найчастіше зустрічаються ароматизатор сухий ванільний (у 11 найменуваннях), ароматизатор "Апельсин" (у 3 найменуваннях) та м'ятний ароматизатор (у 2 найменуваннях).

Більш досконалим є плівкове полімерне покриття таблеток, яке забезпечує відмінну якість оболонки, зокрема рівномірність розподілу маси покриття по всій таблетці, зменшення маси об'єму покриття порівняно з цукровим покриттям.

Саме завдяки полімерному покриттю забезпечується вибіркова розчинність лікарської форми у певному відділі шлунково-кишкового тракту, можливість використання несумісних діючих речовин. Залежно від розчинності плівкові покриття забезпечують розчинення і вивільнення активних інгредієнтів у шлунку чи певних відділах кишечника [5].

Для нанесення на таблетки полімерної оболонки використовують плівкоутворювачі, плас-

тифікатори, пігменти, барвники, ароматизатори, а також протипінні добавки.

У групі плівкоутворювачів (табл. 2) безумовним лідером стала гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), яка введена у склад оболонки 1102 найменувань таблеток. Серед похідних целюлози у вибірці також присутні гідроксипропілцелюлоза (82 позиції), етилцелюлоза (70 позицій), метилцелюлоза (18 позицій), гідроксиетилцелюлоза (2 позиції).

Таблиця 2. Перелік плівкоутворювачів, які використовують для формування захисної полімерної оболонки на таблетках

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Гідроксипропілметилцелюлоза	1102
2	Гідроксипропілцелюлоза	82
3	Етилцелюлоза (10 CPS)	70
4	Метилцелюлоза	18
5	Гідроксиетилцелюлоза	2
6	Спирт полівініловий	35
7	Шелак	2
8	Марки повідону	40
9	Поліетиленгліколь (8000, 6000, 4000, 3000, 3350)	529
10	Полі [бутилметакрилат-ко-(2-диметиламіноетил) метакрилат-ко-метилметакрилат] (1:2:1) (Еудрагіт Е 100), акрилатний сополімер/(Еудрагіт Е)	21
Всього		1901

Також застосовують як плівкоутворювачі похідні ПВП (40 позицій). Серед високомолекулярних зразків ПЕГ найчастіше використовують ПЕГ 6000 (385 найменувань таблеток), ПЕГ 4000 (80 найменувань), ПЕГ 8000 (33 найменування), ПЕГ 3000 (15 найменувань), ПЕГ 3350 (16 найменувань). У 21 прописі як полімерний компонент використано Eudragit E 100 – сополімер катіонного характеру на основі ефірів метакрилової кислоти, який використовується за необхідності для формування на таблетках плівки, що швидко руйнується, рН-залежного вивільнення лікарського засобу, маскуванню смаку і запаху. Для кращої адгезії плівкоутворюючої системи до ядра таблетки використовують полівініловий спирт (35 прописів), шелак (2 позиції).

Наповнювачі та пігменти надають міцність оболонці, покращують її прилипання до поверхні ядра. Наприклад, у тих випадках, коли ядро таблетки містить лактозу (28 найменувань), введення її до складу покриття суттєво покращує адгезію оболонки. Крім того, пігменти заштриховують нерівності забарвлення ядра і тим самим покращують колір барвника та зовнішній вигляд оболонки таблеток. Серед пігментів найбільш популярним є титану діоксид, який зустрічається у складі покриття 1100 найменувань таблеток, на другому місці тальк – 418 препаратів. Кремній колоїдний безводний зустрічається в 24 випадках. Лецитин (16 позицій) може ви-

конувати роль наповнювача, який створює ізолюючий шар у випадку чутливості ядра таблетки до води.

У складі оболонки таблетованих препаратів роль пластифікаторів виконують ПЕГ 400 (23,3 % випадків), пропіленгліколь (22,4 % випадків), ПЕГ без вказівки молекулярної маси (20,4 %), полісорбат 80 (9,9 %), триацетин (8,6 %), гліцерин (6,0 %). В окремих прописах використовують діетилфталат, гліцеролу триацетат, триетилцитрат, дибутилфталат, олію рицинову (в т. ч. гідрогенізовану), сорбіту моноолеат, натрію лаурилсульфат, олію мінеральну легку, дибутилсебакат та бутилгідроксіанізол.

Серед барвників найбільше використовують заліза оксиди різних кольорів або їх суміші – в 514 препаратах. На другому місці із значним відставанням знаходиться хіноліновий жовтий – 102 позиції, індигокармін – 76 позицій, жовтий захід FCF – 67 позицій. В меншій кількості представлені наступні ДР з цієї групи: тартразин – у 29 випадках, понсо 4 R – у 27, кандурин (срібний блиск) – у 23, комбінації барвників – у 16, сепісперси (фірми Seppic, Франція) та брильянтовий синій – у 14, спеціальний червоний – у 11, азорубін та еритрозин – у 7, тропеолін 0 та рибофлавін – у 5.

У полімерних покриттях, як і в драпувальних, також використовують віск карнаубський, який міститься у 41 препараті, віск бджолиний – у 8

препаратах, парафін рідкий та віск монтанглі-колевий – по 3 препарати, суміш восків з шелаком – 2 препарати і 1 препарат має в рецептурі віск під назвою фармацевтичний.

Як розчинник для полімерних плівок найчастіше використовують воду очищену, яку у багатьох випадках просто не вказують у рецептурі. Крім того, для створення полімерних плівок застосовують органічні розчинники, необхідність їх використання пов'язана з властивістю діючої речовини у складі препарату (наприклад, у випадку термолабільної субстанції) або при необхідності модифікації процесу вивільнення. Серед органічних розчинників слід виділити спирт ізопропіловий (12 позицій), метилхлорид (9 позицій), етанол та

дихлорметан (по 2 позиції кожний).

Для сприяння процесу плівкоутворення до складу полімерних систем вводять протипінні добавки, зокрема емульсії симетикону – 30 найменувань та диметикону – 17, заявлено як просто протипінні добавки без уточнень основної речовини в 4 прописах.

Кишковорозчинні покриття призначені для захисту активних фармацевтичних інгредієнтів від руйнівного впливу шлункового соку, чинять протекторний вплив від подразливої дії деяких діючих речовин на слизову оболонку шлунка, локалізують вплив у кишечнику [6]. Для одержання кишковорозчинного покриття застосовують спеціальні плівкоутворювачі (табл. 3).

Таблиця 3. Перелік полімерів, які використовуються при створенні кишковорозчинної оболонки таблеток

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Метакрилової кислоти і метилметакрилату сополімер (1:1) Eudragit L, Eudragit L 100, Eudragit L 12,5	41
2	Сополімер кислоти метакрилової та етилакрилату, метакрилатний сополімер (тип С), Eudragit L 100-55, Eudragit L 30 D	35
3	Метакрилатного сополімеру дисперсія	24
4	Метакрилової кислоти сополімер	18
5	Метакрилатний сополімер (тип 2)	2
6	Сополімер метакрилової кислоти та її ефірів	1
7	Метакрилатний сополімер (тип В)	4
8	Акрилатний сополімер	2
9	Поліакрилат	1
10	Метакрилової кислоти і метилметакрилату сополімер (1:2), Eudragit S	1
11	Амонійно-метакрилатний сополімер	1
12	Колікоат МАЕ 30 DP	2
13	Кишковорозчинне покриття Acryl-EZE White	2
14	Целюлози ацетатфталат	26
15	Гіпромелози фталат	20
16	Шелак	20
17	Вінілпіролідону/вінілацетату сополімер	1
18	Полівінілацетату фталат	1
Всього		202

Найчастіше у групі плівкоутворювачів використовують сополімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і метилакрилату (1:1). Ці продукти відомі також під торговими назвами Eudragit L 100 у порошковій формі з 95 % вмістом сухого полімеру та Eudragit L 12,5 у формі органічного розчину в ізопропанолі з вмістом сухого полімеру 12,5 % із додаванням пластифікатора 1,25 % дибутилфталату [7].

Також для формування кишкового покриття застосовують сополімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1). Цей сополімер описаний в USP/NF як "Methacrylic Acid Copolymer, type C". Німецька фірма Rohm Pharma GmbH пропонує водну дисперсію із 30 % вмістом сухого полімеру під тор-

говою назвою Eudragit L 30 D та порошок із 95 % вмістом сухого полімеру під торговою назвою Eudragit L 100-55 [7].

В одному складі лікарського засобу вказано на використання сополімеру аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і метилакрилату (1:1) під торговою маркою Eudragit S. У 2 прописах фармацевтичні виробники для нанесення плівкової оболонки обрали 30 % дисперсію метакрилової кислоти – етилакрилату сополімеру (1:1) під торговою назвою Kollicoat MAE 30 DP. Для забезпечення уповільненого вивільнення діючих речовин із ядра, таблетки покривають за допомогою водної акрилової кишковорозчинної системи Acryl-EZE White (Colorcon) на основі полімеру Eudragit L100-55 [8].

Проте дуже часто виробники в інструкції до медичного застосування взагалі не вказують, який саме сополімер метакрилової кислоти використовують для нанесення покриття. Так, у 24 прописах вказано лише про використання дисперсії метакрилатного сополімеру, у 18 прописах – сополімеру метакрилової кислоти без будь-якої конкретизації.

Для формування кишковорозчинного покриття також використовують ацетофталат целюлози, яка чинить опір у сильно кислому середовищі шлункового соку. Додавання пластифікаторів покращує водостійкість покриття і такі складі є більш ефективними.

З 1971 року на фармацевтичному ринку ДР широко використовують гіпромелози фталат. Швидкість дезінтеграції оболонки залежить від порогового значення рН і може регулюватися шляхом зміни вмісту фталілових етерів. Фірма "Shin-Etsu Chemical Co, Ltd" пропонує два типи гіпромелози HP-55 і HP-50, які відрізняються розчинністю. Крім того, виділяють HP-55S, особливу форму HP-55, яка відрізняється своєю високою молекулярною масою, більш високою міцністю плівки і стійкістю до модельованої шлункової рідини [9].

У 20 прописах лікарських засобів для формування плівкового покриття використано природний полімер – шелак. Для пришвидшення розчинення плівкоутворювачів використовують натрію гідрооксид (15 прописів), натрію гідрокарбонат (8 прописів).

Для якісного формування плівкового покриття використовують гідрофільні матеріали. Допоміжний компонент плівкового покриття створює так званий ізолюючий шар для таблеток з вираженою гідрофільною поверхнею. Зокрема, ПЕГ 6000 зустрічається у 54 прописах, ГПМЦ – у 21 прописі, ПЕГ без конкретизації марки – у 16 прописах, гідроксипропілцелюлоза – у 13 прописах, етилцелюлоза – у 10 прописах, ПВП низькомолекулярний та ПЕГ 4000 – у 8 прописах кожний, у поодиноких випадках застосовують ПЕГ 8000, 6000, коповідон та макрогол 20000.

Дибутілфталат (34 прописи) і діетілфталат (13 прописів) традиційно використовують для отримання кишковорозчинних оболонок. Групу пластифікаторів сформували полісорбат 80 (31 пропис), пропіленгліколь (24 прописи), ПЕГ 400 (7 прописів), гліцерин (5 прописів), гліцерилу моностеарат (1 пропис), натрію додецилсульфат (2 прописи).

Поряд з пластифікаторами, які мають гідрофільну природу, при нанесенні полімерної оболонки використовують ДР гідрофобної природи: рицинову олію (гідрогенізовану) – 36,4 %, віск карнаубський – 22,6 %, олію мінеральну – 30,3 % та ін. Можна припустити, що в більшості випадків при

нанесенні полімерної оболонки на таблетки з легкорозчинною діючою речовиною гідрофобні ДР забезпечують утворення ізолюючого шару.

У 59,1 % інструкцій для медичного застосування таблеток з кишковорозчинним покриттям як пігмент оболонки обрано титану діоксид, у 35,6 % випадків – тальк, решта припадає на кремнію діоксид колоїдний безводний.

Фармацевтичні виробники у склад системи для покриття часто вносять барвники. Зокрема, вибірку сформували 20 позицій: у 26,2 % випадків використано заліза оксид жовтий (E 172), у 19,8 % – заліза оксид червоний (E 172), у 14,5 % – жовтий захід FCF (E 110), у 6,4 % – хіноліновий жовтий (E 104), у 5,8 % – понсо 4R (пунцовий 4R, E 124) та ін.

Як поверхнево-активну речовину та солюбілізатор у 17 прописах використано натрій лаурилсульфат.

Практично всі полімерні оболонки, які наносять на таблетки, формуються із системи розчинника (водного, органічного). Порухення технологічного процесу може привести до дифузії розчинника в непокриту таблетку, порушення стабільності діючої речовини в покритих оболонкою, таблетках. Залишкові кількості розчинників є небажаними в кінцевих фармацевтичних продуктах та їх допустимі межі нормуються вимогами Фармакопей та ІСН директив. Проте при аналізі інструкцій для медичного застосування таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою лише у 10 випадках у складі системи для покриття виробники вказували, який саме розчинник було використано: воду, спирт ізопропіловий, етанол 96 % чи метилену хлорид.

На фармацевтичному ринку ДР значну нішу займають готові системи для покриття таблеток плівковою оболонкою. Світовим лідером у виробництві комбінованих систем для нанесення оболонки є фірма "Colorcon" з продуктами під торговою назвою Opadry®. Плівкоутворюючі системи Opadry® містять полімер, пластифікатор, пігмент (барвник) та можуть бути використані для нанесення покриття як на основі водних, так і органічних розчинників. Вони характеризуються відмінними плівкоутворюючими властивостями, високою міцністю та адгезійними характеристиками, які дозволяють формувати якісні покриття на таблетках [8].

Виділяють декілька відмінних типів плівкоутворюючих систем Opadry®. Тип Opadry II є водорозчинною системою, що забезпечує швидке рН незалежне вивільнення діючих речовин. У більшості проаналізованих інструкцій для медичного застосування системи Opadry II містять гіпромелозу, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлозу, роль пластифікаторів виконують

ПЕГ (макрогол 3000), полісорбат 80, триацетин, гліцерол триацетат, полідекстроза (Е 1200), мальтодекстрин; пігменти – титану діоксид, тальк та барвники.

Серія Opadry II® 85 F Series містить спирт полівініловий, ПЕГ 3000, титану діоксид (Е 171), тальк та барвники. Ця марка плівкоутворюючої системи розроблена для забезпечення захисту ядра таблетки від впливу вологості навколишнього середовища. При недостатній ефективності захисної дії цієї серії виробником запропонована серія Opadry® amb Aqueous Moisture Barrier, яка містить спирт полівініловий, лецитин сої, тальк, титану діоксид (Е 171), ксантанову камедь, віск карнаубський та барвники.

Серія Opaspray – концентрований рідкий продукт, призначений для забарвлення водних або органічних систем плівкового покриття. Фармацевтичні виробники використовуючи серію Opaspray, вказують наявність у її складі ГПМЦ, ПЕГ, лактози моногідрату, титану діоксиду, триацетину та барвників.

Таблиця 4. Перелік систем Opadry за кольоровою гамою, які використовують при нанесенні покриття на таблетки

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Opadry White (білий)	284
2	Opadry Yellow (жовтий)	112
3	Opadry Pink (рожевий)	88
4	Opadry Blue (синій)	43
5	Opadry Orange (оранжевий)	32
6	Opadry Green (зелений)	20
7	Opadry Brown (коричневий)	17
8	Opadry Red (червоний)	12
9	Opadry Grey (сірий)	2
Всього		610

Як свідчать дані, наведені у таблиці 4, найчастіше фармацевтичні виробники для нанесення плівкової оболонки використовують системи Opadry для забарвлення у білий та жовтий кольори.

У 27 інструкціях для медичного застосування таблетованих лікарських форм для нанесення покриття використано готові системи Sepifilm (фірми Seppic), які забезпечують захист компонентів ядра від впливу вологості навколишнього середовища [10]. Склад систем для нанесення оболонки Sepifilm формують гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, ПЕГ 400, титану діоксид, макрополу стеарат.

У 13 прописах твердих лікарських форм для нанесення оболонки використано готові системи Instacoat Sol, розчинні в органічних розчинниках (фірми "Ideal Cures Pvt. Ltd", Індія) [11]. Системи, що містять гіпромелозу, ПЕГ, тальк, титану діоксид та барвники, забезпечують швидке вивільнення діючих речовин із таблеток.

Серія Opaglos 2 Colorcon® забезпечує відмінну міцність і адгезію плівки на таблетках будь-яких розмірів і форми. У складі системи Opaglos 2 фармацевтичні виробники зазначають наявність натрію карбоксиметилцелюлози, мальтодекстрину, лецитину, натрію цитрат дигідрату.

Також фірмою Colorcon® розроблені готові системи плівкового покриття для твердих дозованих форм з кишковим вивільненням. Серія "91 Opadry Enteric" – це продукт на основі полівінілацетатфталату, серії "94 Opadry Enteric" та "95 Opadry Enteric" містять як полімер метакрилової кислоти.

Проаналізувавши склад оболонки таблеток, які наведені виробниками в інструкціях для медичного застосування, виділено 609 позицій систем Opadry з наведенням різних назв і номерів. Не завжди виробники вказують повну торгову назву та склад систем для нанесення оболонки, тому для систематизації опрацьованих даних наведемо розподіл систем Opadry за кольоровою гамою.

У 7 випадках для нанесення оболонки використано готові системи під торговою маркою Tabcoat TC (фірми "Marsing & Co") [12]. У поодиноких випадках для нанесення покриття використовують системи WINCOAT-WT, що містять гіпромелозу, диетилфталат, тальк, титану діоксид та забезпечують утворення оболонки.

Таким чином, провівши детальний аналіз складу систем для нанесення оболонки на таблетки, можна зробити висновки про те, що асортимент допоміжних речовин, який використовують фармацевтичні виробники, є надзвичайно різноманітний. Проте в багатьох випадках склад оболонки таблеток фармацевтичні виробники приховують, не вказуючи загальноприйнятої, повної торгової або фірмової назв допоміжних речовин, або ж значно обмежуючи відомості стосовно певних компонентів системи для покриття таблеток.

Висновки. Вивчено асортимент допоміжних речовин, які забезпечують утворення оболонки

на таблетках. Досліджено різноманіття таких груп ексципієнтів, як плівкоутворювачі (адгезиви),

зв'язуючі речовини, пластифікатори, пігменти, барвники, коригенти, стабілізатори.

Література

1. Гуреева С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення. 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки) / С. М. Гуреева, О. І. Лукашів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №4. – С. 178–183.
2. Електронна версія «Довідник лікарських засобів», випуск 6 [2012].
3. Гуреева С.М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення. 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою / С. М. Гуреева, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий / Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1. – С. 63–69.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.06.2007 р. № 339 «Перелік назв допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів».
5. 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. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
6. Флисюк Е. В. Исследование процесса нанесения кишечнорастворимых покрытий на основе полиакрилатов на таблетки в псевдооживленном слое / Е. В. Флисюк / Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 9. – С.34–36.
7. Технічна інформація фірми Rohm Pharma GmbH.
8. Технічна інформація фірми: <http://www.colorcon.com/products/coatings>.
9. Технічна інформація фірми Shin-Etsu Chemical Co, Ltd: <http://www.elementoorganika.ru/files/hpmcp.pdf>
10. Технічна інформація фірми: http://gyermed.hu/pdf/Sepifilm_range_gb.pdf
11. Технічна інформація фірми: <http://www.idealcures.co.in/instacoat-sol.html>
12. Технічна інформація фірми: http://www.marsingsa.com/tablet_coating.html

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ УКРАИНЫ

С. Н. Гуреева, М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовый¹

ПАО «Фармак»

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучена структура ассортимента вспомогательных веществ, используемых для нанесения покрытия на таблетки. Установлено, что для формирования оболочки на таблетированных лекарственных формах фармацевтические производители используют пленкообразователи (адгезивы), пластификаторы, пигменты, гидростабилизаторы, красители и корригенты.

Ключевые слова: таблетки, покрытые оболочкой, пленкообразователи, пластификаторы, пигменты, гидростабилизаторы, красители и корригенты.

THE RESEARCH OF EXCIPIENTS' ASSORTMENT USED IN MEDICINES WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE

S. M. Hureyeva, M. B. Demchuk¹, T. A. Hroshovyi¹

JSC "Farmak"

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the structure of excipients' assortment which are used for coating tablets was studied. It is established that for the formation of the film on tablet dosage forms pharmaceutical manufacturers use polymers, plasticizers, pigments, hydro stabilizers, colorants and flavoring agents.

Key words: coated tablets, film forming ingredients, plasticizers, pigments, hydro stabilizers, colorants and flavoring agents.

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою
УДК 615.362.357:577.127.2:615.324:547.932

ОТРИМАННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІПОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЖОВЧІ ТВАРИН

© О. О. Стремоухов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: запропоновано комплексну переробку жовчі тварин. Визначено деякі параметри стандартизації комплексів жовчі. Розроблено методики якісного аналізу та визначення кількісного вмісту жовчних кислот у ліпофільному комплексі. Вміст жовчних кислот у перерахунку на холевую кислоту повинен становити не менше 16 %.

Ключові слова: жовч, жовчні кислоти, холева кислота, ліпофільний комплекс (ЛК), глікопротеїновий комплекс (ГПК).

Вступ. На території України застосовують жовч великої рогатої худоби, овець, кіз і свиней у вигляді сухої, згущеної та консервованої жовчі. За виробничим призначенням жовч підрозділяють для виробництва лікарських препаратів, бактеріологічного поживного середовища, жовчних кислот. Збір, обробку і вироблення згущеної та консервованої жовчі, проводять відповідно до вимог чинних технічних умов, за технологічними інструкціями з дотриманням санітарних правил для підприємств м'ясної промисловості, затверджених в установленому порядку. Жовч, яку заготовляють, реалізують партіями, у яких вона має однакові властивості, бо вироблена за певний час, за однакових умов на одному об'єкті. Кожна партія супроводжується відповідним ветеринарним документом (ветеринарною довідкою або ветеринарним свідоцтвом). За органолептичними та бактеріологічними показниками жовч повинна відповідати вимогам ДСТУ 4495 [1–3, 5].

Методи дослідження. Для отримання комплексів використовують жовч тварин за ДСТУ 4495. Проведення стандартизації БАР у одержаних комплексах жовчі проводили відомими методиками аналізу жовчі [6, 8–10], які були адаптовані до отриманих комплексів. Визначення жовчних кислот для ЛК проводили у перерахунку на холевую кислоту.

Результати й обговорення. З метою комплексного використання сировини нами проведено роботи, спрямовані на створення безвідходної, економічної технології переробки жовчі, з одержанням трьох комплексів: ЛК, ГПК та водний залишок (ВЗ). Даний спосіб дає змогу раціонального використання вітчизняних сировинних ресурсів. Новизну розробленого оригінального способу одержання комплексів жовчі підтверджено патентом України № 94830 [7].

Вибір екстрагентів та параметрів екстракції здійснено експериментальним шляхом з урахуванням ступеня біологічної активності одержаних комплексів, ефективності, доступності та нешкідливості реактивів, практичного відтворення способу у промислових умовах. Для розробки оптимальної технології отримання комплексів жовчі встановлювали вміст екстрактивних речовин різними екстрагентами за стандартною методикою [4].

Органолептичні властивості, вологість та вихід готового продукту для різних комплексів жовчі наведено в таблиці 1.

З метою стандартизації ЛК визначали наявність та кількісний вміст БАР: жовчних кислот, ферментів, амінокислот.

Якісні реакції. 0,5 г ЛК жовчі поміщають у пробірку і розчиняють в 10 мл спирту. Розчин змішують з двома краплями 10 % розчину сахарози і обережно нашаровують 1–2 мл концентрованої сірчаної кислоти. На межі обох рідин з'являється червоно-фіолетове кільце. При обережному змішуванні рідина набуває вишнево-червоне забарвлення.

Кількісне визначення. Сума жовчних кислот.

Кількісне визначення суми жовчних кислот проводили колориметричним методом із використанням реакції комплексоутворення у перерахунку на холевую кислоту. Оптичну густину розчинів вимірювали при довжині хвилі 630 нм. Для цього виготовляли стандартний розчин холевої кислоти: 0,2 г чистої холевої кислоти з температурою плавлення (196 ± 1) °С (точна наважка) вносять в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють в 5 мл 0,1 м розчину гідроксиду натрію і доливають водою до позначки. 1 мл отриманого розчину містить 2 мг холевої кислоти. З цього розчину готують розчини з вмістом в 1 мл: 0,1; 0,2; 0,4; 0,6 мг і так далі холевої кислоти.

Таблиця 1. Органолептичні показники комплексів жовчі

Назва	ГПК жовчі	ЛК жовчі	ВЗ жовчі
Агрегатний стан	Порошок	Густа однорідна маса, без зайвих включень	Розчин без зайвих включень
Колір	Від кремового до світло-жовтого або світло-брунатного кольору	Темно-зеленого або темно-коричневого кольору	Ясно-жовтого або жовто-коричневий
Запах	Специфічний	Специфічний	Специфічний
Смак	Гіркуватий	–	–
Розчинність	Добре розчинний у воді, практично не розчинний в етері, хлороформі	Розчиняється у спирті, хлороформі, петролейному етері, гексані	Розчиняється у воді, етиловому спирті
Вологість	Не більш 10 %	–	–
Золи загальної	Не більш 20 %	–	–
Вихід готового продукту	18 % з урахуванням крохмалю	16 %	10 %

Для приготування розчину фурфуролу його відганяють при температурі (160 ± 2) °С до появи фракції фурфуролу світло-жовтого забарвлення. Ця фракція може зберігатися протягом трьох тижнів при температурі (4±2) °С. Для аналізу з відігнаної фракції готують 0,9 % водний розчин фурфуролу, який придатний для використання протягом 12 годин.

Близько 1,7 г (точна наважка) ЛК жовчі вносять в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 5 мл 2 м розчину гідроксиду натрію, перемішують, доводять водою до мітки, збовтують і фільтрують через сухий складчастий фільтр в суху колбу, відкидають перші 5–10 мл фільтрату, 10 мл фільтрату вносять в мірну колбу на 100 мл, доводять водою до мітки і перемішують. Потім беруть пробірки і вносять в перші три по 1 мл випробовуваного розчину, у четверту – 1 мл стандартного розчину, який містить 0,2 мг холевої кислоти, у п'яту – 1 мл стандартного розчину, який містить 0,4 мг холевої кислоти, у шосту – 1 мл стандартного розчину, який містить 0,6 мг холевої кислоти. До всіх шести пробірок додають по 1 мл свіжовиготовленого 0,9 % водного розчину фурфуролу і по 6 мл 16 м розчину сірчаної кислоти. Всі

пробірки нагрівають у термостаті при 70 °С протягом 8 хв, потім охолоджують в льоду.

Після цього в кожен пробірку додають по 7 мл спирту і колориметрують проти очищеної води в кюветі 10 мм при довжині хвилі 630 нм. Вміст холевої кислоти (X) у відсотках (табл. 2) розраховують за формулою:

$$X = \frac{a \cdot b \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{A \cdot m \cdot 10 \cdot 1000}$$

де а – вміст холевої кислоти у стандартному розчині, оптична щільність якого відповідає оптичній щільності випробовуваного розчину, мг/мл;

А – оптична щільність стандартного розчину, що відповідає оптичній щільності випробовуваного розчину;

b – оптична щільність випробовуваного розчину;

m – наважка, г;

100 – переведення у відсотки;

100 – перше і друге розведення;

10 – число мл перше розведення, взяте для аналізу;

1000 – коефіцієнт перерахунку, г.

Таблиця 2. Метрологічні характеристики кількісного визначення суми жовчних кислот у ЛК жовчі

m	v	X _i	X _{ср}	S ²	S _{ср}	P	t(P, v)	Довірчий інтервал	ε _{ср} , %
5	4	16,01	16,53	0,1531	0,175	0,95	2,78	16,53±0,49	2,94
		16,66							
		16,64							
		16,30							
		17,04							

Висновки. Встановлено такі показники стандартизації ЛК жовчі: опис, розчинність, ідентифікація, кількісне визначення. Вміст жовчних кис-

лот у перерахунку на холеву кислоту в ЛК повинен становити не менше 16 %.

Література

1. Бельмер С. В. Болезни желчевыводящей системы у детей / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, Е. Е. Левина. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. – С. 58.
2. Вихрова Т. В. Сократительная функция желчного пузыря у больных с билиарным сладжем / Т. В. Вихрова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 23. – 2004. – С. 95.
3. Вишневская В. В. Состояние моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки при заболеваниях билиарного тракта / В. В. Вишневская, И. Н. Кабанова, И. Д. Лоранская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 23. – 2004. – С. 95.
4. Державна Фармакопея України / Держ. підприємство науково-експериментальний фармакопейний центр., редкол. : В. П. Георгієвський. – 1-ше вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 532 с.
5. ДСТУ 4495:2005 Сировина ендокринно-ферментна та спеціальна. Технічні умови.
6. Состав желчи и желчных камней у больных холелитиазом при спектрофотометрии и дериватографии / А. М. Ногаллер, Р. А. Иванченкова, Г. С. Дорджин [и др.] // Клинич. мед. – 1986. – № 1. – С. 17–24.
7. Спосіб одержання біологічно активних речовин з тваринної сировини / О. О. Стремоухов, М. О. Мошко // Патент України № 94830, МПК А61К 35/413, А61Р 1/14, заяв. № а201000821 від 27.01.2010, опубл. 10.06.2011, бюл. № 11/2011.
8. Стремоухов О. О. УФ-дослідження речовин жовчі / О. О. Стремоухов, О. Б. Наріжна // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : мат. всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, 17–18 травня 2007 р., м. Харків. – Х., 2007. – С. 63–64.
9. Чупич С. П. Спектроскопические критерии литогенности желчи в ранней диагностике холелитиаза / С. П. Чупич, Г. Л. Грицких. – М. : Междунар. Академия информатизации, 1993. – 69 с.
10. Coca E. A method for quick determination of bile acids in bile of patients with biliary lithiasis. / E. Coca, B. Ribas, G. Trigueros // J. Liquid Chromatogr. – 1994. – Vol. 17. – P. 1349-1363.

ПОЛУЧЕНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛИПОФИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЧИ ЖИВОТНЫХ

А. А. Стремоухов

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: предложена комплексная переработка желчи животных. Определены некоторые параметры стандартизации комплексов желчи. Разработаны методики качественного анализа и определения количественного содержания желчных кислот в липофильном комплексе. Содержание желчных кислот в пересчете на холевую кислоту должен быть не менее 16 %.

Ключевые слова: желчь, желчные кислоты, холевая кислота, липофильный комплекс (ЛК), гликопротеиновый комплекс (ГПК).

PREPARATION AND STANDARDIZATION OF LIPOPHILIC BILE COMPLEX IN ANIMALS

O. O. Stremouhov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: a complex bile processing of animals was proposed. There were identified some options of standardization of bile systems. The techniques of qualitative analysis and determination the quantity of bile acids in the lipophilic complex were developed. The content of bile acids based on cholic acid should be at least 16 %.

Key words: bile, bile acids, cholic acid, lipophilic complex, glycoprotein complex.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ЦИКОРІЮ ТА КУКУРУДЗИ

© О. І. Єзерська, Т. Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті наведено результати вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості та деякі інші показники якості таблеток екстракту цикорію та кукурудзи. У результаті проведеної роботи визначено допоміжні речовини для одержання оптимального складу таблеток.

Ключові слова: екстракт цикорію та кукурудзи, таблетки, допоміжні речовини, кількісні фактори.

Вступ. На сьогодні в Україні проблема патології гепатобіліарної системи займає одне з провідних місць у структурі внутрішніх хвороб [5]. Лікування патологій печінки, зазвичай, є довготривалим процесом, і далеко не кожний пацієнт у сучасному економічному становищі має можливість використовувати вартісні імпорتنі ліки протягом усього періоду терапії. Впровадження в український фармацевтичний ринок вітчизняних гепатопротекторних препаратів рослинного походження зробить лікування доступнішим [3]. До того ж, Україна традиційно є однією з провідних країн, в якій вирощують і заготовлюють лікарську рослинну сировину.

До перспективних джерел одержання лікарських засобів відносять цикорій, корені якого виявляють широкий спектр фармакологічної активності та застосовуються у народній медицині, зокрема як гепатопротекторний, гіпоглікемічний та антиоксидантний засіб, та кукурудза, приймочки зі стовпчиками якої проявляє жовчогінну, діуретичну та кровоспинну властивості [2]. На початковому етапі дослідження ми одержали таблетки екстракту цикорію та кукурудзи та відібрали кращі поєднання допоміжних речовин для подальшого вивчення [6].

Мета нашої роботи – вивчення оптимального

співвідношення допоміжних речовин у складі таблеток екстракту цикорію та кукурудзи і дослідження впливу їх вмісту на властивості грануляту і показники якості таблеток.

Методи дослідження. Об'єкт дослідження – таблетки екстракту цикорію та кукурудзи, одержані методом вологої грануляції. Отримані таблетки, згідно з Державною фармакопеею України, досліджували за такими показниками: якість процесу пресування, зовнішній вигляд, стиранистість, стійкість таблеток до роздавлювання, час розпадання, однорідність маси таблеток [1].

Вивчали шість кількісних факторів, що впливають на технологічні показники таблеток екстракту цикорію та кукурудзи. Для цього використовували один із планів відсіювального експерименту – метод випадкового балансу [4]. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

План і результати дослідження таблеток екстракту цикорію та кукурудзи наведено в таблиці 2.

На основі статистичної обробки отриманих результатів будували медіани, довжина яких вказує на величину впливу досліджуваного фактора на вивчений показник, а напрямок орієнтування медіани – в яку сторону спрямований цей вплив.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчали при розробці складу таблеток екстракту цикорію та кукурудзи

Фактори	Рівні факторів	
	Нижній рівень «←»	Верхній рівень «→»
x_1 – середня маса таблеток, г	0,50	0,60
x_2 – вміст натрій кроскармелози, %	6	10
x_3 – вміст неусіліну US 2, %	4	8
x_4 – концентрація ГПМЦ, %	3	6
x_5 – кількість зв'язувального розчину, %	8	10
x_6 – час сушіння гранул, год	3	4

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати досліджень таблеток екстракту цикорію та кукурудзи

№ серії	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6
1	-	-	-	+	+	+	4	4	0,04	139	13	6,50
2	-	+	-	+	-	+	4	4	0,04	69	10	4,25
3	+	-	-	-	-	-	4	4	0,13	90	11	2,13
4	+	+	-	-	+	-	5	5	0,14	76	10	2,87
5	-	-	+	+	-	-	4	4	0,04	111	10	2,48
6	-	+	+	-	+	+	4	5	0,03	116	14	3,89
7	+	-	+	+	+	-	5	5	0,40	94	11	2,04
8	+	+	+	-	-	+	5	5	0,19	129	12	3,47

Примітки: y_1 – якість процесу пресування, бал; y_2 – зовнішній вигляд таблеток, бал; y_3 – стиранність таблеток, % y_4 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_5 – час розпадання таблеток, хв; y_6 – однорідність маси таблеток, \pm %.

Результати й обговорення. Вплив кількісних факторів на процес пресування таблеток екстракту цикорію та кукурудзи зображено за допомогою медіан на рисунку 1. Аналіз діаграм розсіювання встановив, що найбільше значення медіани спостерігається для фактора x_1 (середня маса таблеток). При збільшенні се-

редньої маси таблеток екстракту цикорію та кукурудзи покращується процес їх пресування.

На рисунку 2 наведено діаграму розсіювання, що відображає вплив досліджуваних кількісних факторів на зовнішній вигляд таблеток екстракту цикорію та кукурудзи.

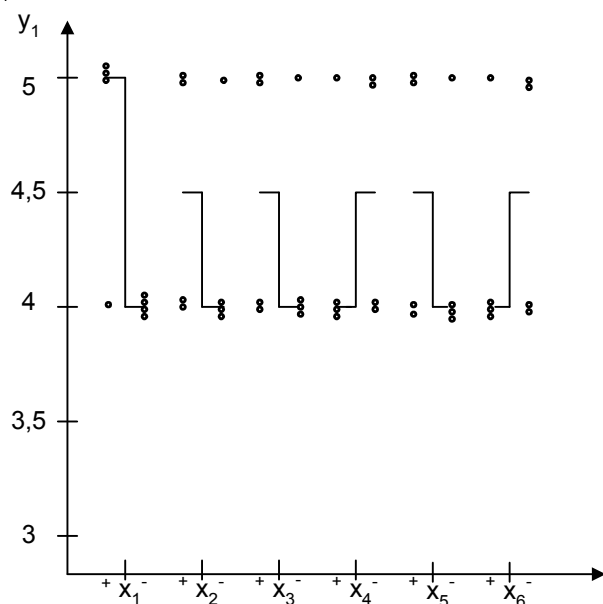


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на якість процесу пресування таблеток екстракту цикорію та кукурудзи.

Вплив кількісних факторів на показники стиранності таблеток екстракту цикорію та кукурудзи відображено за допомогою діаграми на рисунку 3. Встановлено, що у всіх серіях дослідів значення даного показника не перевищували значення значення згідно з ДФУ.

Вплив кількісних факторів на показники стійкості таблеток екстракту цикорію та кукурудзи до роздавлювання відображено за допомогою діаграми на рисунку 4. Значний вплив на

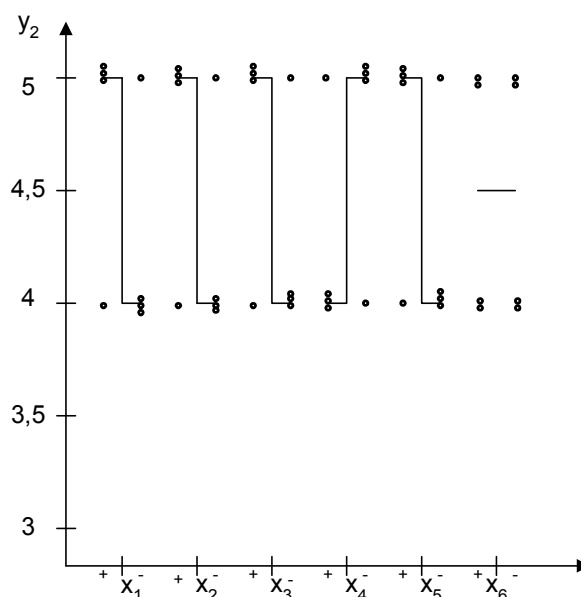


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на зовнішній вигляд таблеток екстракту цикорію та кукурудзи.

даний показник проявили фактори x_6 (час сушіння гранул), x_1 (середня маса таблеток) та x_3 (вміст неусіліну US 2). При збільшенні вмісту неусіліну US 2 у складі таблеток екстракту цикорію та кукурудзи та часу сушіння гранул міцність таблеток підвищувалася, а при зменшенні їх середньої маси – зменшувалася.

При аналізі діаграми на рисунку 5 видно, що збільшення часу сушіння гранул (x_6), кількість зв'язуючого розчину (x_5) та вмісту неусіліну US 2

(x_3) приводить до збільшення тривалості розпадання таблеток, а вміст натрій кроскармелози (x_2), концентрація ГПМЦ (x_4) та середньої маси таблеток (x_1) – до зменшення часу розпадання.

Аналіз діаграми розсіювання досліджуваних кількісних факторів за впливом на однорідність

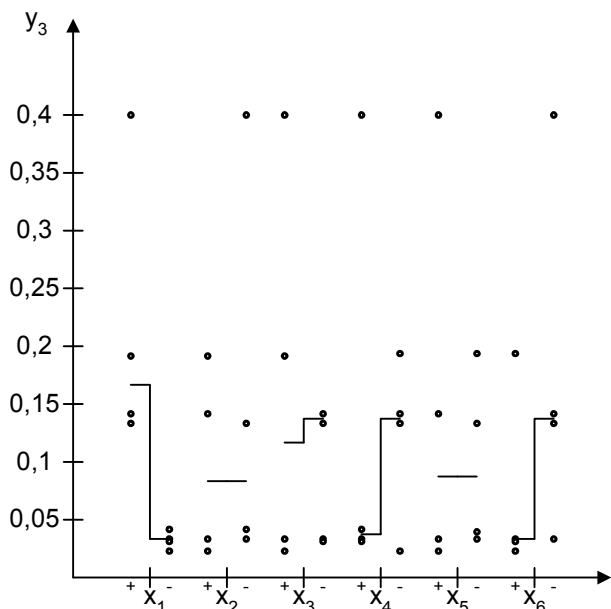


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стираниність таблеток екстракту цикорію та кукурудзи.

маси таблеток екстракту цикорію та кукурудзи (рис. 6) підтвердив, що зменшення вмісту неусліну US 2 (x_3) та середньої маси таблеток (x_1) приводить до зменшення відхилення від середньої маси, а із збільшення вмісту всіх інших факторів однорідність дозування погіршується.

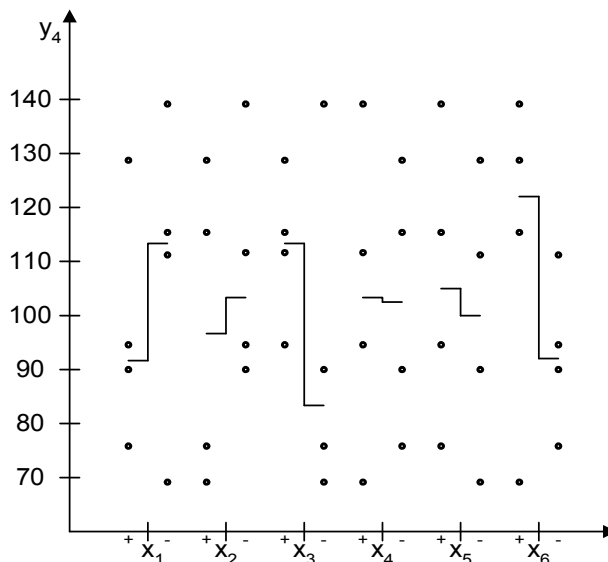


Рис. 4. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стійкість таблеток екстракту цикорію та кукурудзи до роздавлення.

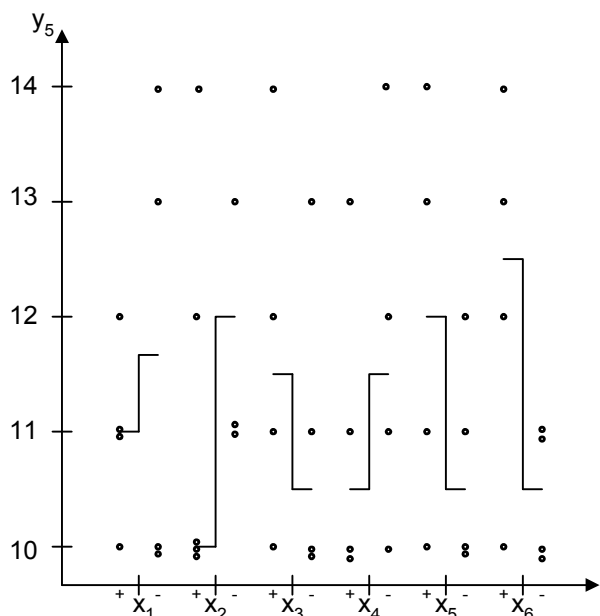


Рис. 5. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на час розпадання таблеток екстракту цикорію та кукурудзи.

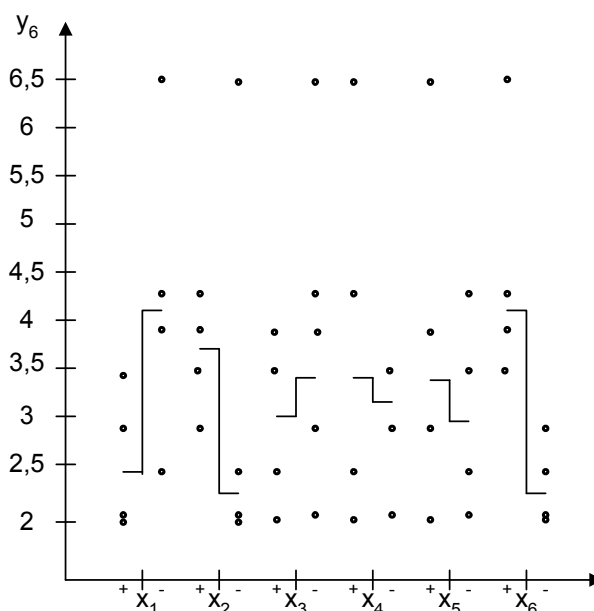


Рис. 6. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на однорідність маси таблеток екстракту цикорію та кукурудзи.

У результаті проведеної роботи встановлено вплив кількісних факторів на показники якості таблеток екстракту цикорію та кукурудзи. Отримані таблетки фасували в блистерну упаковку і закладали на зберігання при кімнатній температурі з метою визначення умов їх зберігання і терміну придатності.

Література

1. Державна фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
2. Єзерська О. І. Обґрунтування доцільності створення комбінованого лікарського засобу на основі коренів цикорію і приймочок зі стовпчиками кукурудзи / О. І. Єзерська // Матеріали XVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, м. Тернопіль 22–24 квітня 2013. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. – С. 305.
3. Коваленко С. М. Актуальність створення нових комбінованих препаратів гепатопротекторної дії / С. М. Коваленко, Ю. І. Губін, С. М. Коваленко [та ін.] // Запорозький медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 52–56.

Висновок. Методом випадкового балансу встановлено вплив кількісних факторів на фармако-технологічні показники якості таблеток екстракту цикорію та кукурудзи, визначено, за яких кількостей досліджуваних речовин досягаються необхідні параметри та визначено допоміжні речовини для одержання оптимального складу.

4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
5. Москаленко В. Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В. Ф. Москаленко, Н. В. Харченко, М. В. Голубчиков: зб. наук. праць спр. КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 5–10.
6. Yezerska O. I. Study the effect of excipients on pharmaceutical properties of tablets with composite chicory and corn extract / O. I. Yezerska // Actual questions of development of new drugs: abstracts of XX International scientific and practical conference of young scientists and students, Kharkiv April 25–26, 2013, – Kh.: Publishing Office, 2013. – P. 119.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА ЦИКОРИЯ И КУКУРУЗЫ

О. И. Езерская, Т. Г. Калынюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье приведены результаты изучения влияния количественных факторов на фармако-технологические свойства и некоторые другие показатели качества таблеток экстракта цикория и кукурузы. В результате проведенной работы отобраны вспомогательные вещества для получения оптимального состава таблеток.

Ключевые слова: экстракт цикория и кукурузы, таблетки, вспомогательные вещества, количественные факторы.

STUDY OF THE QUANTITATIVE FACTORS INFLUENCE ON THE BASIC QUALITY PARAMETERS OF THE TABLETS WITH CHICORY AND CORN EXTRACTS

O. I. Yezerska, T. H. Kalynyuk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: results of the study of quantitative factors influence on the pharmaco-technological properties of tablets and some other quality parameters of the tablets with chicory and corn extract are discussed in the article. As a result of the conducted work the excipients for optimal composition of the tablets were selected.

Key words: extract of chicory and corn, tablets, excipients, quantitative factors.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З КИСЛОТОЮ АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ ЕХІНАЦЕЇ

© В. М. Коваль

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: вивчено вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості мас для таблетування та таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї.

Ключові слова: таблетки, цинку аспарагілат, кислота аскорбінова, екстракт ехінацеї, допоміжні речовини.

Вступ. Розробка сучасних засобів для лікування порушень резистентності організму є актуальним завданням сучасної медицини і фармації. У виникненні, профілактиці та лікуванні вищезгаданих порушень важливою є роль іонів цинку. Дефіцит даного мікроелемента негативно позначається на імунному статусі організму та перебізі багатьох життєво важливих процесів [1, 2, 3].

З метою підвищення імунноактивності даний елемент раціонально поєднувати з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї пурпурової [4, 5, 6].

Попередніми дослідженнями було вивчено вплив 16 допоміжних речовин на властивості порошкових мас та таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї, при використанні яких вдалося отримати таблетки з задовільними фармако-технологічними властивостями [7].

Мета роботи – встановити найбільш значущі кількісні фактори, що впливають на властивості мас для таблетування та таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї.

Методи дослідження. Для вивчення впливу п'яти кількісних факторів на властивості мас для таблетування та таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї використовували один із планів відсіюючого експерименту – методу випадкового балансу [8]. Використання даного методу дозволяє із загальної сукупності факторів відібрати ті, які чинять найбільший вплив на досліджувані показники. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї наведено у таблиці 2.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися в процесі створення таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

Фактор	Рівень фактора	
	Нижній «-»	Верхній «+»
x ₁ – середня маса таблетки, г	0,60	0,70
x ₂ – маса неусіліну US 2 на одну таблетку, г	0,006 – 0,007	0,012 – 0,014
x ₃ – маса лудіфлешу на одну таблетку, г	0,084 – 0,098	0,108 – 0,126
x ₄ – маса поліплаздону XL 10 на одну таблетку, г	0,012 – 0,014	0,036 – 0,042
x ₅ – маса просолву 90 на одну таблетку, г	0,024 – 0,028	0,048 – 0,056

Таблиця 2. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали в процесі створення таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇
-	-	-	+	+	0,66	0,81	1,58	0,726	64,8	0,023	1
-	+	-	+	-	0,68	0,83	3,14	0,777	96,0	0,033	3
+	-	-	-	-	0,63	0,76	2,02	0,678	58,8	0,063	2
+	+	-	-	+	0,63	0,79	2,37	0,694	67,5	0,063	2
-	-	+	+	-	0,73	0,88	1,17	0,727	104,5	0,040	2
-	+	+	-	+	0,68	0,85	1,25	0,749	86,3	0,189	7

Продовження табл. 1

X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇
+	-	+	+	+	0,60	0,74	2,97	0,669	146,3	0,065	4
+	+	+	-	-	0,65	0,77	1,31	0,686	53,6	0,042	1

Примітки: 1) y_1 – насипна густина вільна, г/мл; 2) y_2 – насипна густина після усадки, г/мл; 3) y_3 – однорідність маси таблеток, %; 4) y_4 – середня маса таблеток, г; 5) y_5 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; 6) y_6 – стиранисть, %; 7) y_7 – розпадання, хв.

Згідно з планом експерименту готували порошкові суміші за правилами змішування порошків і досліджували їх технологічні властивості – вільну насипну густина (y_1), насипну густина після усадки (y_2), однорідність маси таблеток (y_3), середню масу таблеток (y_4), стійкість таблеток до роздавлювання (y_5), стиранисть таблеток (y_6), час розпадання таблеток (y_7) відповідно до вимог ДФУ. У тих випадках коли сумарна маса допоміжних речовин була меншою за розрахункову додатково до складу суміші вводили МКЦ 102.

Результати й обговорення. Одержані результати дослідження піддавали аналізу та будували діаграми розсіювання.

Як видно з діаграми розсіювання (рис.1), на вільну насипну густина найбільший вплив має середня маса таблетки (фактор x_1). Зменшення вмісту допоміжних речовин у досліджуваних таблетках призводить до збільшення насипної густини. На даний показник також впливають фактори x_2 (вміст неусіліну US 2), x_3 (вміст лудифле-

шу), x_4 (вміст поліплаздону) та x_5 (вміст просолу 90). Збільшення кількості неусіліну US 2, лудифлешу та поліплаздону XL 10 призводить до збільшення вільної насипної густини, а збільшення кількості просолу 90, навпаки, призводить до її зменшення.

Як і на вільну насипну густина, на густина після усадки (рис. 2) найбільший вплив чинить фактор x_1 , збільшення середньої маси таблетки призводить до зменшення насипної густини після усадки. Другим за силою впливу на досліджуваний показник є фактор x_4 . Зміна вмісту поліплаздону XL 10 від 2 до 6 % в масі для таблетування призводить до зростання значень насипної густини після усадки. Так само сприяє покращенню значень насипної густини після усадки і збільшення кількості неусіліну US 2 та лудифлешу, але меншою мірою, ніж поліплаздону XL 10. Зміна кількості просолу 90 у масі для таблетування не значно впливає на досліджуваний показник.

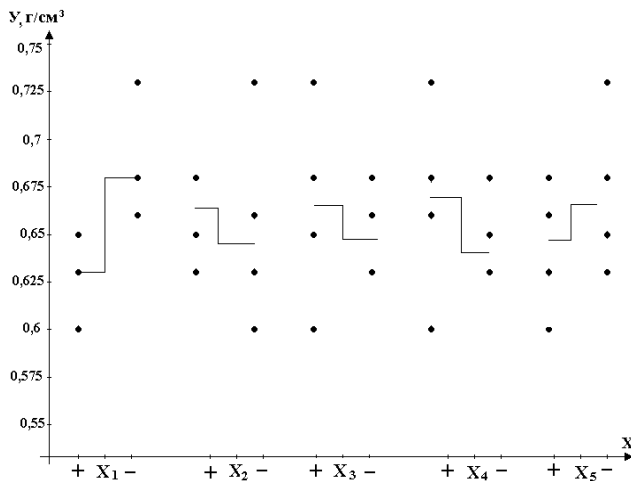


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження порошкових мас цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї на вільну насипну густина.

При вивченні процесу пресування таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї було встановлено, що всі 8 серій дослідів характеризуються рівномірним заповненням матричного каналу, а отримані

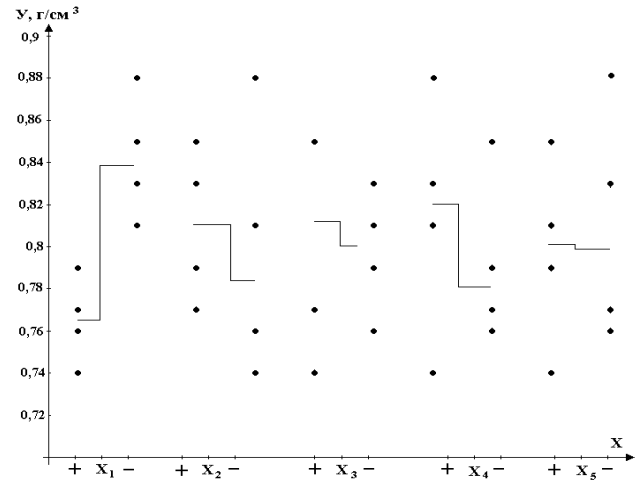


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження порошкових мас цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї на насипну густина після усадки.

таблетки мають гладку, блискучу поверхню та рівні без вищерблень краї.

Аналіз рисунку 3 показав, що найбільше значення медіан, а, відповідно, і найбільший вплив на досліджуваний показник проявляє фактор x_1 .

При збільшенні середньої маси таблеток від 0,60 г до 0,70 г відсоток відхилення від середньої маси збільшується. Також на даний показник має вплив фактор x_5 . Збільшення вмісту просолу 90 від 4 до 8 % у масі для таблетування призводить до погіршення однорідності маси таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї.

З рисунка 4 видно, що суттєво на даний показник впливають фактори x_1 та x_4 , дещо менший вплив мають фактори x_3 та x_2 . Фактор x_5 не проявляє суттєвого впливу на зазначений по-

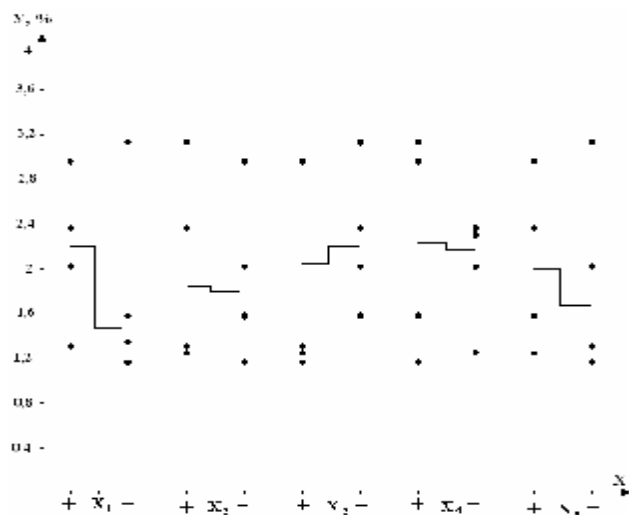


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів дослідження таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї на однорідність маси.

Значення медіан для стиранності та розпадання таблеток було несуттєвими, тому діаграм не наводимо.

Висновок. Встановлено вплив вмісту допоміжних речовин у складі маси для таблетування і таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї:

- збільшення середньої маси таблеток від 0,6 до 0,7 г призводить до погіршення насипної густини до та після усадки, однорідності дозування та стійкості до роздавлювання;
- зміна вмісту просолу 90 від 4 до 8 % у масі

Література

1. Сергеев П. В. Цинкостержащие препараты как модуляторы иммунной системы / П. В. Сергеев, Н. А. Шимановский, К. Г. Гуревич // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 99–102.
2. Prasad A. S. Zinc: mechanisms of host defense american society for nutrition. / A. S. Prasad // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1345–1349.
3. Коржинський Ю. С. Роль цинку в нормі та при пато-

казник. Збільшення середньої маси таблетки призводить до зменшення їх стійкості до роздавлювання. Проте зазначимо, що в жодній з 8 серій дослідів стійкість таблеток до роздавлювання не була меншою за 50 Н, що відповідає вимогам ДФУ. Збільшення кількості поліплазодону XL 10 та лудіфлешу у масі для таблетування призводить до збільшення міцності досліджуваних таблеток. Зміна кількості неусіліну US 2 від 1 до 2 % у складі таблеток негативно впливає на досліджуваний показник і призводить до зменшення стійкості до роздавлювання.

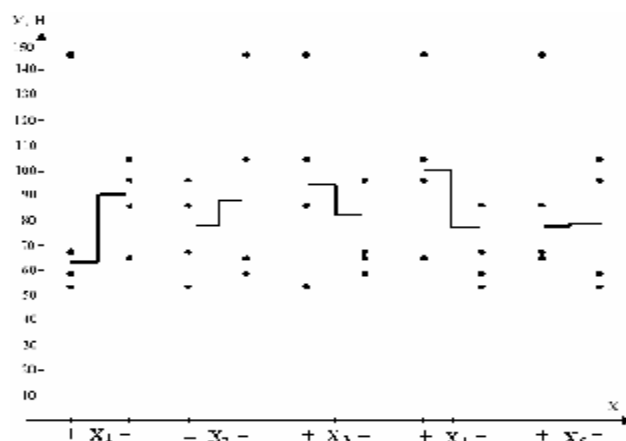


Рис. 4. Діаграма розсіювання результатів спостережень із визначення стійкості до роздавлювання таблеток цинку аспарагінату, кислоти аскорбінової та екстракту ехінацеї.

для таблетування призводить до погіршення значень насипної густини до та після усадки та однорідності маси таблеток;

- збільшення вмісту поліплазодону XL 10 та лудіфлешу в масі для таблетування призводить до зростання значень насипної густини до та після усадки, а також збільшує міцність таблеток;
- зміна кількості неусіліну US 2 від 1 до 2 % в таблетмасі покращує значення насипної густини до та після усадки, але при цьому погіршує стійкість до роздавлювання досліджуваних таблеток.

- логі / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1. – С. 88–90.
4. Шарафетдинов Х. Х. Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержанием цинка и эхинацеи / Х. Х. Шарафетдинов, Т. Б. Сенцова // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 104–106.
5. Кліщ І. М. Дослідження впливу комбінованих таб-

леток та субстанції екстракту кореня ехінацеї на показники імунної системи / І. М. Кліщ, С. М. Дрогвоз, В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 112–116.

6. Кліщ І. М. Вплив комбінованих таблеток та субстанції екстракту кореня ехінацеї на показники імунної системи тварин з імунодефіцитом / І. М. Кліщ, С. М. Дрогвоз, В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3. – С. 113–117.

7. Коваль В. М. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї / В. М. Коваль, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1(25). – С. 74–78.

8. 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.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК ЦИНКА АСПАРАГИНАТА С КИСЛОТОЙ АСКОРБИНОВОЙ И ЭКСТРАКТОМ ЭХИНАЦЕИ

В. Н. Коваль

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Резюме: изучено влияние количественных факторов на фармако-технологические свойства масс для таблетирования и таблеток цинка аспарагината с кислотой аскорбиновой и сухим экстрактом эхинацеи.

Ключевые слова: таблетки, цинк аспарагинат, аскорбиновая кислота, экстракт эхинацеи, вспомогательные вещества.

INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON THE PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE TABLETS WITH ZINC ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA EXTRACT

V. M. Koval

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: influence of the quantitative factors on the pharmaceutical and technological properties of the tablet mass some indices of the quality of tablets with zinc asparaginate, ascorbic acid and dry extract of Echinacea purpurea, was studied.

Key words: tablets, zinc asparaginate, ascorbic acid, dry extract of Echinacea purpurea, excipients.

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ І ДОСЯГНЕННЯ В СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІЗ ВАЖКОРОЗЧИННИМИ СУБСТАНЦІЯМИ З ПРАКТИЧНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯМИ

© О. Е. Щиковський¹, Т. В. Крутських²

¹ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Київ

²Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено літературний огляд сучасних технологічних методів, які використовують при розробці твердих лікарських форм з важкорозчинними субстанціями. Показано особливості пошуку ефективних технологічних методів виробництва таблеток препаратів «Боризол» та «Німодипін».

Ключові слова: важкорозчинні субстанції, рилузол, німодипін, допоміжні речовини.

Вступ. На сьогодні більше 30 % нових лікарських субстанцій є важкорозчинними у водному середовищі. За даними провідних фармакопей світу (EP, USP, JP та інші) відомо, що, як правило, одна з трьох активних фармацевтичних субстанцій є важкорозчинною або зовсім не розчинною у водному середовищі [1, 2]. При розробці лікарських препаратів досить часто доводиться працювати з саме такими діючими речовинами і тому постійно актуальною є тема пошуку технологічних методів поліпшення розчинності та проникності фармацевтичних субстанцій.

Розвиток сучасних фармацевтичних технологій та принципів Біофармацевтичної системи класифікації (БСК) дозволяє шляхом наукових досліджень проводити пошук ефективних технологічних методів поліпшення розчинності важкорозчинних субстанцій з метою забезпечення їх високої біодоступності [3].

З літературних джерел відомо, що процес розчинення діючої речовини з твердої лікарської форми включає дві головні стадії:

- вивільнення активної речовини зі сформованої матриці;
- розчинення та сольобілізація частинок субстанції в середовищі розчинника.

На першій стадії допоміжні речовини, що входять до складу твердої лікарської форми, суттєво впливають на швидкість розчинення активної речовини, забезпечуючи необхідну дезінтеграцію та ерозію твердої лікарської форми. На другій стадії розчинення, безумовно, важливу роль відводять фізико-хімічним властивостям субстанції, а саме її хімічній формі (сіль, вільна кислота чи основа) та фізичному стану (аморфність або поліморфність, розмір частинок).

Саме тому на стадії вивільнення активної речовини зі сформованої матриці збільшити розчинність можливо шляхом використання допоміжних речовин: наповнювачів, дезінтегрантів, сольобілізаторів та зв'язувальних речовин. На стадії розчинення та сольобілізації частинок субстанції у середовищі розчинення збільшити їх розчинність можна шляхом використання методів фізичної модифікації [2].

Збільшення розчинності важкорозчинних лікарських субстанцій шляхом використання допоміжних речовин. Допоміжні речовини як своєрідна матриця для активної субстанції можуть чинити значний та складний вплив на фармакологічну дію препарату. Через певні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості вони можуть змінювати характер дії активних речовин внаслідок різних причин та поєднань (комплексоутворення та адсорбції, включення, молекулярної реакції та інших процесів). При цьому може різко змінюватися швидкість розчинення та повнота всмоктування лікарського препарату. Взаємодія між лікарськими та допоміжними речовинами може виникати як у процесі виготовлення лікарських препаратів, так і в процесі їх зберігання. Таким чином, механізм впливу допоміжних речовин на біодоступність є різним та суттєвим [4].

Сучасні дослідження підтверджують важливість впливу наповнювачів, дезінтегрантів, сольобілізаторів та лубрикантів на розчинність та біодоступність важкорозчинних лікарських субстанцій у складі твердих лікарських форм [5–7].

Збільшення розчинності важкорозчинних лікарських субстанцій шляхом їх фізичної модифікації. Найкраще швидкість розчинення частинок субстанції у середовищі шлунково-

кишкового тракту описує модифіковане рівняння Нойєс–Уїтні:

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{D \times S \times (C_s - C_b)}{h},$$

де M – маса лікарської субстанції, яка розчинилася за час t ; D – коефіцієнт дифузії лікарської субстанції у середовищі; S – площа поверхні частинки; h – товщина застійного плівкового шару; C_s – насичена розчинність лікарської субстанції на межі розподілу частинка-середовище; C_b – концентрація лікарської субстанції у об'ємі середовища.

Оцінюючи кожен елемент у рівнянні та його роль при розчиненні в умовах шлунково-кишкового тракту можна визнати, що найбільш ефективними є зміни двох параметрів, а саме, площі поверхні та розчинності, зміна яких приведе до значного підвищення ступеня розчинення лікарського препарату. Крім цього, ці параметри є контрольованими та легко вимірюваними. З іншого боку, будь-яка модифікація товщини плівки (h) або коефіцієнта дифузії (D) є недоцільною з точки зору біодоступності. Товщину плівки можна зменшити тільки за рахунок швидкості перемішування, а такі умови є неприйнятними при застосуванні лікарських препаратів хворими. Крім того, коефіцієнт дифузії є функцією температури, радіуса молекули та в'язкості середовища, а всі вони є константами в умовах шлунково-кишкового тракту [2].

Для розчинення та солюбілізації частинок субстанції і, тим самим з метою підвищення біодоступності активної речовини, краще використовувати технологічні методи, які дозволяють зменшити розмір частинок:

1. Зменшення розміру частинок. Поширеними методами зменшення розміру частинок важкорозчинних субстанцій є їх мікронізація та сучасні методи нанотехнологій. Мікронізація частинок традиційно здійснюється шляхом подрібнення шаровими, реактивними, роторно-статорними, колоїдними, аеродинамічними млинами, а також з використанням розпилювальної сушарки. Нанотехнологічні методи дозволяють отримувати частинки з розміром від 1 до 1000 нм. При цьому субстанції переводять в стан наносуспензій, тобто, у колоїдні дисперсії частинок у рідині, стабілізованій сурфактантами. Технологічно це здійснюється шляхом гомогенізації, вологого подрібнення, ультразвукового диспергування частинок, в умовах надкритичних рідинних технологій. Наносуспензії піддають ліофілізаційній або розпилювальній сушці і отримані тонкодисперсні частинки використовують при виготовленні твердих лікарських форм.

2. Дисперсія субстанцій у носіях. Тверда дисперсія – це розподілення одного або більше

компонентів в інертному носії, де активні інгредієнти можуть бути у кристалічному, розчинному або аморфному стані. Дисперсійний метод дозволяє виготовляти фізично модифіковані форми важкорозчинного препарату, які значно швидше розчиняються у воді, ніж чиста субстанція. Для одержання твердих дисперсії важкорозчинних субстанцій використовують такі гідрофільні носії, як полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та пласдон S 630, а також сурфактанти: твін-80, поліетиленгліколь, моностеарат, натрію лаурилсульфат та інші.

Тверді дисперсії можна одержувати за допомогою методу розплаву (плавлення) або використання розчинника з подальшим його випаровуванням.

3. Комплексоутворення з циклодекстринами. Однією з найважливіших властивостей α -, β -, та γ -циклодекстринів є здатність до формування комплексів включення з невеликими молекулами важкорозчинних субстанцій. Утворені комплекси мають різні фізико-хімічні властивості, насамперед, змінюючи швидкість розчинення молекул активних речовин, збільшуючи проникність їх крізь біологічні мембрани.

4. Зміна форми субстанції. При розробці лікарського препарату з важкорозчинною субстанцією необхідно знати про її поліморфність з тим, щоб підібрати таку кристалічну структуру, яка має достатньо високу розчинність та фармакологічну дію [2, 8].

Метою нашої роботи став пошук технологічних методів виробництва препаратів з важкорозчинних субстанцій, якими є рилузол та німодипін. Першочерговим завданням є збільшення ступеня розчинення активної речовини за тестом "Розчинність" у середовищі, наближеному до фізіологічних умов розчинення.

Методи дослідження. Субстанції рилузол та німодипін стали об'єктами дослідження при проведенні фармацевтичної розробки препаратів "Боризол", таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг та "Німодипін", таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг. Як препарат порівняння відповідно обрано лікарські засоби "Рілутек", таблетки фірми "Aventis" та "Німодипін", таблетки фірми "Bayer AG".

Кінетику розчинення зразків препарату "Боризол" та "Рілутек" досліджували за тестом "Розчинення" відповідно до вимог ДФУ [9], використовуючи прилад з кошиком. Середовище розчинення – ацетатний буферний розчин (рН 4,5) визначено експериментально як найбільш критичне для розчинення таблетки з важкорозчинною субстанцією рилузол. Кількісний вміст розчиненого рилузолу визначали спектрофотометричним методом.

Дослідження кінетики розчинення зразків препарату “Німодипін” та “Німотоп” проводили за тестом “Розчинення” відповідно до вимог ДФУ [9], використовуючи прилад з лопаттю. Середовище розчинення важкорозчинної субстанції німодипін – суміш 2-пропанол Р та 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (1:4) визначено експериментально. Кількісний вміст розчиненого німодипіну визначали спектрофотометричним методом.

Результати й обговорення. Проведено дослідження з вивчення розчинності субстанції рилузол та німодипін у різних розчинниках відповідно до Європейської фармакопеї та ДФУ (табл. 1). За класифікацією БСК субстанції рилузол та німодипін відносять до 2 класу речовин з низькою розчинністю та високою проникністю [10,11].

Субстанція рилузол у воді при температурі 25 °С є дуже малорозчиною, а одержані експе-

Таблиця 1. Дослідження розчинності субстанції рилузол та німодипін у різних розчинниках

Розчинник	Розчинність субстанції рилузол, г/л	Розчинність субстанції німодипін, г/л
Диметилсульфоксид	1165,00 Дуже легкорозчинний	41,85 Розчинний
96 % спирт	1254,92 Дуже легкорозчинний	4,20 Малорозчинний
Метиленхлорид	105,00 Легкорозчинний	1,15 Малорозчинний
0,1 М розчин кислоти хлористоводневої	14,17 Помірно розчинний	< 0,01 Практично нерозчинний
Вода	0,12 Дуже малорозчинний	< 0,01 Практично нерозчинний
0,1 М розчин натрію гідроксиду	< 0,060 Практично нерозчинний	< 0,01 Практично нерозчинний

риментальні дані при проведенні фармацевтичної розробки лікарського засобу “бори зол” дали змогу з’ясувати, що швидкість розчинення субстанції рилузол з таблеток “Боризол” є залежною від виду та кількості допоміжних речовин у складі таблетки. Субстанція німодипін практично не розчинна у воді при температурі 25 °С, а експериментальні дослідження показали, що збільшення швидкості розчинення субстанції німодипін із таблеток можливе тільки за рахунок використання технологічних методів фізичної модифікації субстанції.

Дослідження з визначення впливу кількості

допоміжних речовин (кальцію гідрофосфату безводного та мікрокристалічної целюлози) на розчинність субстанції рилузол з таблеток “Боризол” встановили, що збільшення кількості кальцію гідрофосфату безводного у складі препарату призводить до погіршення розчинності субстанції рилузол (рис. 2). Це пояснюється тим, що субстанція рилузол під час змішування таблеткової маси потрапляє (включається) у пористу структуру кальцію гідрофосфату безводного, який погано розчинний у воді, а мікрокристалічна целюлоза, навпаки, завдяки своїй здатності набухати покращує розчинність рилузолу.

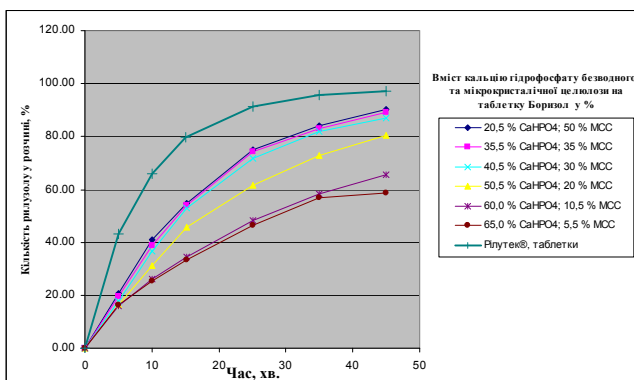


Рис. 1. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток „Боризол” від кількості кальцію гідрофосфату та целюлози мікрокристалічної у складі препарату.

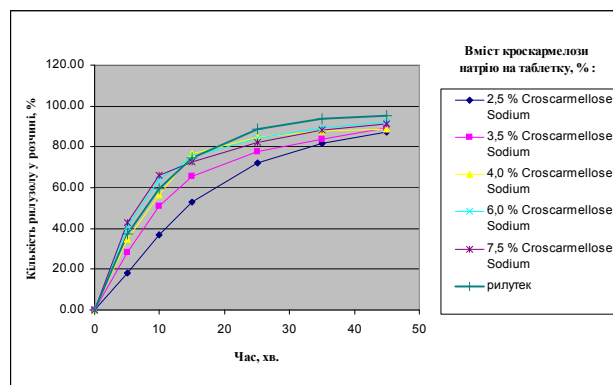


Рис. 2. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток „Боризол” від кількості дезінтегранту – кроскармелози натрію у складі препарату.

Збільшення кількості дезінтегранту, кроскар-мелози натрію у складі таблетки “Боризол” призводить до прискорення швидкості вивільнення субстанції рилузол протягом перших 20 хв розчинення (рис. 3).

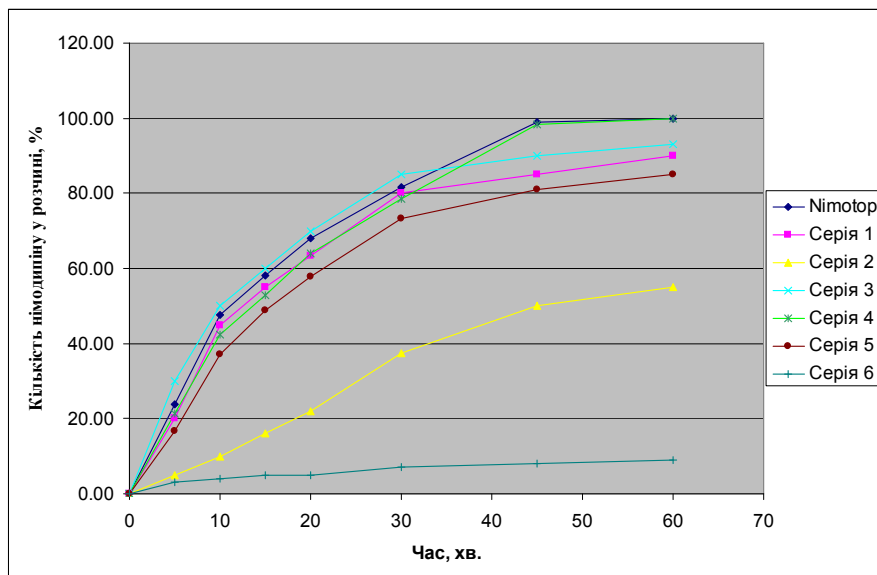
Проведені дослідження дали змогу розробити якісний генеричний препарат “Боризол”, таблетки, вкриті оболонкою по 50 мг, на основі важкорозчинної субстанції рилузол з підтверджен-

ням його біоеквівалентності до референтного препарату “Рілутек”, фірми “Aventis”.

Дослідження зі збільшення швидкості розчинення субстанції німодипін проведено з використанням різних технологічних методів фізичної модифікації, які наведено в таблиці 2.

Оцінюючи результати досліджень можна стверджувати (рис.3), що найбільша подібність кінетики розчинення таблеток препарату “Німодипін”,

Рис.3. Залежність швидкості вивільнення субстанції німодипін з таблеток лікарського препарату залежно від технологічного методу виробництва.



Таблиця 2. Технологічні методи фізичної модифікації субстанції, які досліджували при виробництві таблеток лікарського препарату “Німодипін”

Номер серії	Технологічні методи	Скорочений опис технології виробництва лікарського препарату
Серія 1	Мікроподрібнення	Попереднє подрібнення субстанції німодипін з допоміжними речовинами у шаровому млині
Серія 2	Ультразвукове диспергування	Попереднє подрібнення субстанції німодипін у водному середовищі за допомогою ультразвуку з частотою 26 кГц, нанесення одержаної суспензії на допоміжні речовини з подальшим висушуванням
Серія 3	Тверда дисперсія, одержана методом плавлення	Створена шляхом сплавлення німодипіну та ПЕГ 6000 у співвідношенні 1:1
Серія 4	Тверда дисперсія, одержана з використанням розчинника	Проведено попереднє розчинення німодипіну та полівінілпіролідону К25 (1 : 2) у спирті з подальшим нанесенням на допоміжні речовини та випаровуванням розчинника
Серія 5	Склад з β циклодекстрином	Проведено попереднє змішування субстанції німодипін з β циклодекстрином у співвідношенні 1 : 2
Серія 6	Просте змішування	Проведено звичайне змішування субстанції німодипін з допоміжними речовинами у гравітаційному змішувачі

відносно референтного препарату “Німотоп” досягається внаслідок одержання твердої дисперсії субстанції німодипіну та полівінілпіролідону К 25 з використанням розчинника. Проведені дослідження дали змогу розробити якісний генеричний препарат “Німодипін”, який відповідає вимогам аналітичної нормативної документації та є подібним за результатами досліджень in vitro до референтного препарату “Німотоп”.

Висновки. Сучасні фармацевтичні технології покращують розчинність важкорозчинних субстанцій з твердих лікарських форм шляхом використання властивостей допоміжних речовин (наповнювачів, дезінтегрантів, солюбілізаторів та зв’язувальних речовин) та методів фізичної модифікації. Разом з тим, при визначенні технології виробництва препарату потрібно враховувати показник розчинності діючої фармацевтичної суб-

станції у воді та її схильність до вивільнення на стадіях розчинення з твердої лікарської форми.

Зазначені технологічні методи у фармацевтичних розробках препаратів "Боризол" та "Нимодипін"

дозволили отримати якісні генеричні лікарські засоби, подібні за фармацевтичними та фармакологічними характеристиками до референтних препаратів "Рілутек" та "Нимотоп" відповідно.

Література

1. Rong Liu. Water-Insoluble Drug Formulation / Liu Rong. – Second Edition. – AustarPharma, Edison, New Jersey, USA 2008. – 688 p.
2. Gowthamarajan K., Sachin K. Dissolution Testing for Poorly Soluble drugs: A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan, K. Sachin // Dissolution Technologies. – August 2010. – P. 24 – 32.
3. Michael Hite. Oral. Part 1: Delivery of Poorly Soluble Drugs / Michael Hite, Stephen Turner, Cathy Federici // Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer. – Summer issue 2003. – P. 38–40.
4. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. и др. Биофармація: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / Под ред. А. И. Тихонова.— Х.:Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003.— 240 с.
5. Nuguru K. Excipients influence on the rate and extent of dissolution of poorly soluble drugs / K. Nuguru, D. Giambattisto, A. Al-Ghazawi // Merck ChimieS.A.S. – 2009. –№ 3.
6. Superdisintegrants as Solubilizing Agent / Sagar Bhise, Ganesh Chaulang, Patel Piyush [et al.]. // Research J. Pharm. And Tech. 2(2) – 2011. – P. 387 – 391.
7. Джагдиш Баласубраманиам, Тим Би. Влияние дезинтегрантов быстрого действия на скорость растворения твердых лекарственных форм перорального применения // «Фармацевтическая отрасль» – Август № 4 (21). – 2010 – С. 91 – 99.
8. Mohanachandran P. S. Enhancement of solubility and dissolution rate: an overview / P. S. Mohanachandran, P. G. Sindhumol, T. S. Kiran // PharmacieGlobale. – 2010. – Vol. 4 (11).
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – С. 556 с., Доповнення 1. – Харків: PIPEГ. – 2004. – 520 с., Доповнення 2. – Харків : PIPEГ. – 2008. – 608 с.
10. Компендиум 2011 – Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морин, 2011. – 2320 с
11. George Z. Papageorgiou et al. Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of nimodipine / PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation / Z. George // AAPS J. – 2006. – Vol. 8(4) – P. 623–631.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ДОСТИЖЕНИЯ В СОЗДАНИИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТРУДНОРАСТВОРИМЫМИ СУБСТАНЦИЯМИ С ПРАКТИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ

А. Э. Щиковский¹, Т. В. Крутских²

¹ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Киев

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено литературный обзор современных технологических методов, которые используются при создании твердых лекарственных форм из труднорастворимых лекарственных субстанций. Показаны особенности поиска эффективных технологических методов производства таблеток препаратов «Боризол» и «Нимодипин».

Ключевые слова: труднорастворимые субстанции, рилузол, нимодипин, вспомогательные вещества.

MODERN APPROACHES AND ACHIEVEMENTS IN CREATING SOLID FORMS OF MEDICINE FROM POOR SOLUBLE SUBSTANCES WITH PRACTICAL RESEARCHES

O. E. Shchykovskiy¹, T. V. Krutskiyh²

¹PISC SIC "Borshchahivskiy Chemical-Pharmaceutical Factory", Kyiv

²National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: literature review of modern technological methods which are used in creating solid forms of medicine from poor soluble substances is presented. The peculiarities of search of effective technological methods of tablets production, medicines Boryzol and Nimodipin are shown.

Key words: poorly soluble pharmaceutical substances, Ryluzol, Nimodipine, excipients.

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

УДК 615.451.35:54.062:543.42.062

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНІЛЕФРИНУ ГІДРОХЛОРИДУ В НАЗАЛЬНИХ КРАПЛЯХ

© **Н. Ю. Бевз, О. В. Криванич, В. А. Георгіяц**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено валідаційні характеристики методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях з використанням методу абсорбційної спектрофотометрії. Встановлено, що запропонована методика визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях є точною, правильною, відтворюваною і лінійною, що дозволяє визначити її придатність для використання у фармацевтичному аналізі.

Ключові слова: валідація, абсорбційна спектрофотометрія, фенілефрину гідрохлорид; назальні краплі.

Вступ. Фенілефрину гідрохлорид – (1R)-1-(3-гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу гідрохлорид – адреноміметик, є синтетичним аналогом гормонів надниркових залоз, здійснює селективну пряму стимулювальну дію переважно на постсинаптичні α -адренорецептори [1]. Він є єдиним у світі безрецептурним адреноміметиком, оскільки у терапевтичних дозах практично не чинить системної дії.

Як деконгестант з помірною судинозвужувальною дією фенілефрин входить до ряду назальних препаратів для місцевого застосування, які використовують для симптоматичного лікування застуди, закладення носа, гострих і хронічних ринітів, алергічного риніту, синуситів, вазомоторних ринітів. Також ці препарати використовують як допоміжну терапію при гострому середньому отиті, а також при підготовці до хірургічного втручання на ділянці носа і усунення набряку слизової оболонки носа і придаткових пазух після хірургічного втручання [2].

Пошук та розробка монокомпонентних і комбінованих протинабрякових назальних крапель для місцевого застосування з фенілефрину гідрохлоридом для раціональної фармакотерапії захворювань слизової оболонки носа та контроль їх якості на всіх етапах життєвого циклу препарату робить актуальними розробку та стандартизацію методів контролю їх якості.

Мета роботи – розробка та верифікація спектрофотометричної методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях.

Методи дослідження. Об'єктом вивчення обрано препарат "Назол бебі" – краплі назальні 0,125 % серій 2A002, 1S0002, 1G0011, 2A0002, 2C0008, 2S0004, 2S0005, 1D0006 та стандартний зразок субстанції фенілефрину гідрохлориду (Unichem laboratories Ltd, Індія) серії PPPPH/1104 від 01.10.10 р.

Аналітичні дослідження проводили методом абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі Evolution 60S v4.003. У роботі використовували ваги лабораторні електронні AXIS model ANG200, мірний посуд класу А. Реактиви та титровані розчини, які використовували при випробуваннях, відповідали вимогам ДФУ [3, 4, 5].

Методика приготування модельної суміші. 0,0125 г фенілефрину гідрохлориду, бензалконію хлориду 50 %, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (динатрію едетат), поліетиленгліколю, гліцерилу, натрію фосфату двозаміщеного, калію фосфату однозаміщеного, води очищеної до отримання 10 мл крапель. 4 мл одержаних крапель вміщують в мірну колбу, доводять 0,1М розчином кислоти хлористоводневої до 100 мл і перемішують.

Методика приготування випробовуваного розчину. 4 мл досліджуваних крапель вміщують в мірну колбу, доводять 0,1М розчином кислоти хлористоводневої до 100 мл та перемішують.

Методика приготування розчину порівняння. 0,05 г (точну наважку) СЗ фенілефрину гідрохлориду розчиняють у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до 100 мл. 10 мл одержаного розчину доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 100 мл.

Компенсаційний розчин: 0,1М розчин кислоти хлористоводневої.

Результати й обговорення. У результаті проведеного аналітичного огляду літератури встановлено, що для ідентифікації та кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в складних лікарських формах, якими є назальні краплі, розроблено та успішно застосовуються прості та швидкі спектрофотометричні методики з різними реагентами [6, 7] та метод високоєфективної рідинної хроматографії [8].

Запропоновано кількісне визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці за довжини хвилі 273 нм методом стандарту. Дану методику було апробовано на дослідженому розчині та модельних сумішах.

Результати проведеного дослідження підтвердили дані літератури [2, 3, 6, 9], згідно з якими УФ-спектр поглинання 0,005 % розчину субстанції в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої в ділянці від 210 до 300 нм повинен мати максимуми при 212 нм і 272 нм і є характерним. Так, одержані нами УФ-спектри розчину порівняння та випробовуваного розчину фенілефрину гідрохлориду практично накладаються один на одний та мають максимуми поглинання за довжини хвилі 273 нм (рис. 1).

Ми відповідно до вимог ДФУ [2, 3, 5] провели валідацію методики спектрофотометричного кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду.

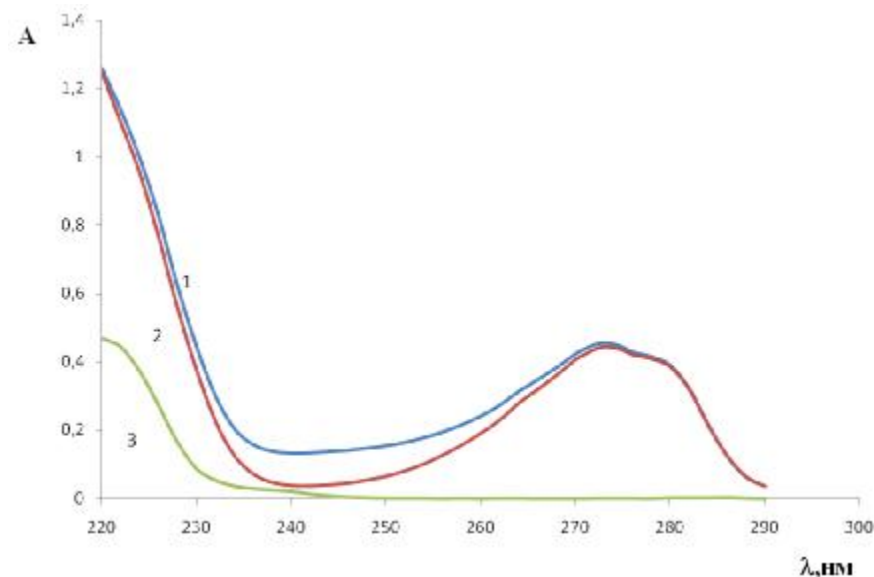


Рис. 1. УФ-спектри поглинання: 1 – модельної суміші в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої; 2 – 0,005 % розчину фенілефрину гідрохлориду в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої; 3 – плацебо в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої.

Перед проведенням валідації методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях було розраховано критерії прийнятності методики (табл.1) та її повну невизначеність (D_{As}). Прогнозована повна

невизначеність аналізу для методики кількісного визначення не перевищує розрахованого критерію максимально допустимої невизначеності аналізу (2,34 %) [3], що свідчить про коректність запропонованої пробопідготовки.

Таблиця 1. Критерії прийнятності спектрофотометричної методики

Критерії прийнятності	Значення критичних величин, %
Допуски вмісту	± 10
Повна невизначеність методики $\max \Delta_{As}$	1,09
Систематична похибка	0,30
Залишкове стандартне відхилення	0,2662
Коефіцієнт кореляції	0,9998
Вільний член лінійної залежності	14,6181

Оцінку впливу допоміжних компонентів назальних крапель на оптичну густину проводили, вимірюючи оптичну густину розчину плацебо (A_{blank}), виконуючи не менше трьох вимірювань з вийманням кювети. Паралельно вимірюють оптичну густину (A_{st}) розчину порівняння. Було знайдено: $A_{blank}=0,00102$; $A_{st}=0,4552$. Вклад плацебо в сумарне поглинання препарату дорівнює $\alpha_{exc}=0,22$ %. Фонове поглинання є незначущим і методика характеризується допустимою специфічністю.

Лінійність методики досліджували на модельних сумішах у діапазоні концентрацій 80–120 % відносно номінального вмісту фенілефрину гідрохлориду у назальних краплях (рис. 2).

Розрахунки параметрів лінійної залежності $Y=b \cdot X+a$ проводили методом найменших квадратів. Отримані характеристики лінійності величини b , s_b , a , s_a , s_r (залишкове стандартне відхилення) і r (коефіцієнт кореляції) (табл. 2) відповідають критеріям прийнятності, лінійність спостерігається на всьому діапазоні застосуван-

ня (80–120 %). Одночасно на модельних зразках визначали такі валідаційні характеристики, як правильність і збіжність (табл. 2). Методика

аналізу характеризується достатньою збіжністю і правильністю у всьому діапазоні концентрацій 80–120 %.

Таблиця 2. Валідаційні характеристики методики спектрофотометричного визначення фенілефрину гідрохлориду у назальних краплях

Валідаційна характеристика	Спектрофотометричний метод
Вивчення правильності і збіжності	
Середнє, \bar{Z} %	100,30
Відносне стандартне відхилення, s_z %	0,58
Відносний довірчий інтервал Δ % = $t(95\%,8) \cdot s_z = 1,860 \cdot s_z =$	1,07
Критичне значення для збіжності результатів Δ % \leq	2,34
Систематична похибка $\delta \neq? \bar{Z} - 100?$	0,30
Критерій незначущості систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta/3 = 1,07/3 = 0,36;?$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 0,73$	Виконується
Загальний висновок про методику:	
Вивчення лінійності	
b	0,9937
Sb	0,0087
a	0,775
Sa	0,861
s_r	0,584
R	0,99973
Вивчення відтворюваності	
Об'єднане середнє \bar{Z}_{intra} %	98,77
SD_Z (%)	1,04
Δ_{intra} % (k = 5)	$= 0,79 \cdot 1,04 = 0,82 < 2,34\%$

Linear Regression Template

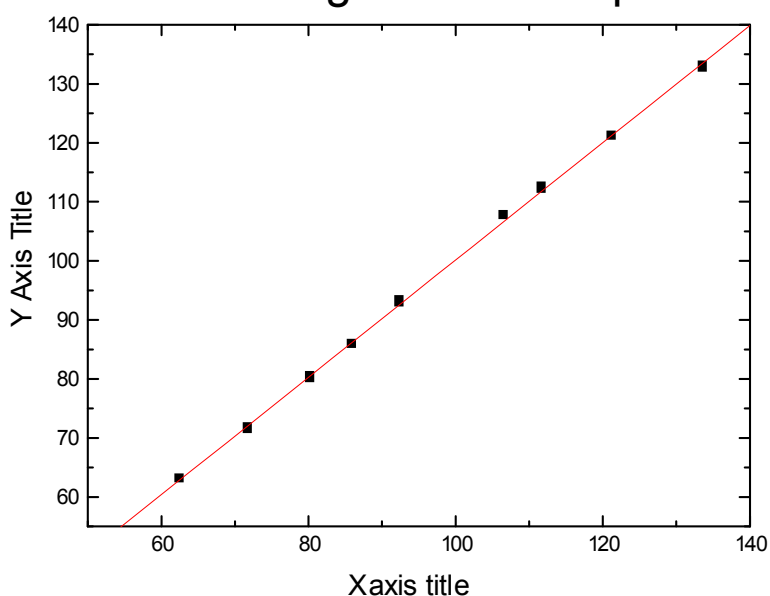


Рис. 2. Графік лінійної залежності у нормалізованих координатах.

Виконується критерій незначущості систематичної похибки методики – систематична похибка є статистично і практично незначущою, тоб-

то методика аналізу характеризується достатньою правильністю у всьому діапазоні концентрацій.

Кількісне спектрофотометричне визначення фенілефрину гідрохлориду у краплях проводили методом стандарту. Вміст фенілефрину гідрохлориду розраховували в 1 мл крапель у

міліграмах. Одержані результати спектрофотометричного методу кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати кількісного спектрофотометричного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях

№ за/п	Об'єм лікарської форми, мл	A	A ₀	Знайдено фенілефрину гідрохлориду, мг
1	4,00	0,461	0,459	1,2605
2		0,470		1,2851
3		0,453		1,2386
4		0,465		1,2714
5		0,456		1,2468
6		0,455		1,2441

Встановлено, що відносна невизначеність середнього результату складає $\pm 0,61\%$.

На стадії розробки методики проводили перевірку робастності. При перевірці робастності спектрофотометричної методики [5, 9] вивчали стабільність розчинів у часі та вплив рН. У нашому

випадку оптична густина не залежала від рН розчину в межах $\pm 10\%$. При перевірці стабільності розчинів у часі встановлено, що оптична густина фенілефрину гідрохлориду у назальних краплях у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої характеризується стабільністю протягом 60 хв (табл. 4).

Таблиця 4. Вивчення стабільності аналітичного розчину

A st	Термін дослідження стабільності, час, хв					Середнє
	0	15	30	45	60	
A st	0,426	0,424	0,424	0,426	0,426	0,425

Висновки. 1. Розроблено методику кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду в назальних краплях методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці.

2. Проведено валідацію зазначеної методики кількісного визначення фенілефрину гідрохло-

риду в назальних краплях, за результатами якої встановлено, що методика відповідає вимогам ДФУ та може бути рекомендована для здійснення контролю якості на всіх етапах життєвого циклу препаратів з фенілефрином гідрохлоридом у формі назальних крапель.

Література

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2008. – 1206 с.
2. Державний формуляр лікарських засобів: офіц. держ. керівництво / ред. В. Є. Бліхар [та ін.]; Центр. формуляр. комітет; Держ. експертний центр. – К., 2010. – Вип. 3. – 2011.
3. Державна Фармакопея України: стандарт / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.
4. Кейтлин, И. М. Валидация аналитических методик. Сообщение 1 / И. М. Кейтлин, А. В. Мазулин // Запорож. мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 48–50.
5. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / [Багирова В. Л., Гризодуб А. И., Чибилев Т. Х. и др.]; под ред. Н. В. Юргеля. – М.: Фарм. пром., 2007. – 58 с.

6. Nabeel Sabeh Othman. Indirect Spectrophotometric Determination of Phenylephrine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations / Nabeel Sabeh Othman, Noha Thamer Abdul Fatah // Tikrit Journal of Pure Science. – 2011. – Vol. 16 (2). – P. 67–74.
7. Savic I. Development and validation of spectrophotometric method for phenylephrine hydrochloride estimation in nasal drops formulations / I. Savic, G. Nikolic, V. Bankovic // Maced. J. Chem. Chem. Eng. – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 149–156.
8. United States Pharmacopeia / National Formulary. (USP31-NF26) / The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD. – 2008. – Vol. – P. 2987.
9. Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / consulting editors, Anthony C. Moffat, M. David Osselton, Brian Widdop; executive development editor, Jo Watts. // London; Chicago: Pharmaceutical Press. – 2011. – Vol. 2. – P. 2473.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИДА В НАЗАЛЬНЫХ КАПЛЯХ**Н. Ю.Бевз, А. В. Криванич, В. А. Георгиянц***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: изучены валидационные характеристики методики количественного определения фенилэфрина гидрохлорида в назальных каплях методом абсорбционной спектрофотометрии. Установлено, что предлагаемая методика определения фенилэфрина гидрохлорида в назальных каплях является точной, правильной, линейной и воспроизводимой, что позволяет определить ее пригодность для использования в фармацевтическом анализе.

Ключевые слова: валидация, абсорбционная спектрофотометрия, фенилэфрина гидрохлорид, назальные капли.

VALIDATION METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE IN NASAL DROPS**N. Yu. Bevz, O. V. Kryvanych, V. A. Heorhiyants***National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: validation of the characteristics method assay of phenylephrine hydrochloride in nasal drops with the use of absorption spectrophotometry, was studied. It was determined that the proposed method for determination of phenylephrine hydrochloride in nasal drops is accurate, correct, reproducible and linear, which allows to determine its suitability for use in pharmaceutical analysis.

Key words: validation, absorption spectrophotometry, phenylephrine hydrochloride, nasal drops.

РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ОРИГІНАЛЬНОЇ СУБСТАНЦІЇ “ІНОКСАРИЛ”

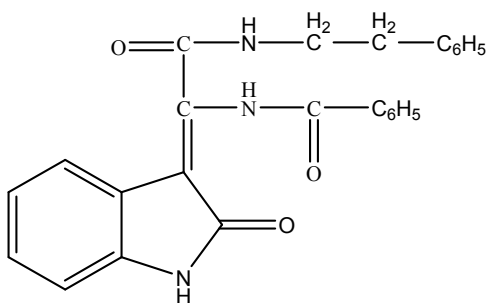
© С. В. Колісник

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення “Іноксарилу” – оригінальної субстанції з антигіпоксичною дією. Для ідентифікації іноксарилу відповідно до вимог ДФУ запропоновано використовувати ІЧ- та УФ-спектроскопію, тонкошарову хроматографію та хімічні реакції. Для кількісного визначення розроблено титриметричну методику (кислотно-основне титрування у неводному середовищі).

Ключові слова: фармацевтичний аналіз, ідентифікація, кількісне визначення, “Іноксарил”.

Вступ. Дані біологічних досліджень дозволили запропонувати до подальших доклінічних випробувань N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил}-бензамід, який проявив в експерименті високу антигіпоксичну активність і є перспективним для застосування в медичній практиці [1–4].



Для впровадження лікарського засобу у виробництво необхідне проведення стандартизації діючої речовини в субстанції. Мета роботи – розробка методик ідентифікації та кількісного визначення N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил} бензаміду („Іноксарилу”) для їх подальшого застосування в методах контролю якості на дану речовину.

Методи дослідження. Для ідентифікації “Іноксарилу” за вимогами Державної фармакопеї України використовували комплекс фізичних, хімічних та фізико-хімічних методів аналізу. Досліди проводились згідно з вимогами ДФУ щодо субстанцій [5, 6].

Для проведення досліджень використовували хроматографічно чистий зразок „Іноксарилу” (вміст домішок менше 0,5 %). У роботі застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги “AXIS”, спектрофотометр «SPECORD 200», хроматографічні пластинки з шаром силікагелю GF₂₅₄.

ІЧ-спектр субстанції записано на приладі “Tensor 27” у таблетках KBr, концентрація речовини 1%.

Ідентифікація:

А. Інфрачервоний спектр поглинання речовини, одержаний у дисках із калію бромідом Р, має відповідати спектра стандартного зразка N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил} бензаміду.

В. 50 мг речовини розчиняють у 96% спирті Р і доводять об’єм розчину тим самим розчинником до 50,0 см³. 1,0 см³ одержаного розчину доводять 96 % спиртом Р до об’єму 50,0 см³. Абсорбційний спектр досліджуваного розчину в ділянці від 220 до 450 нм повинен мати чотири максимуми: за довжин хвиль 249, 273, 278 та 339 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 339 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 278 нм має бути від 0,87 до 0,95.

С. Метод тонкошарової хроматографії.

Випробовуваний розчин. 0,050 г речовини розчиняють у спирті етиловому Р і доводять об’єм тим же розчинником до 10 см³. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

Розчин порівняння (а). 0,050 г стандартного зразка N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил} бензаміду розчиняють у спирті етиловому Р і доводять об’єм тим же розчинником до 10 см³. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

Розчин порівняння (б). 1 см³ випробовуваного розчину (а) доводять спиртом етиловим Р до 50 см³.

На лінію старту хроматографічної пластинки “Silufol UV-254” наносять 10 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників хлороформ – спирт етиловий 96% – гексан (1:1:3). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку вийма-

ють із камери, висушують на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, окрім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0,5 %).

Придатність хроматографічної системи.

Хроматографічна система є придатною, якщо:

- R_f основної плями знаходиться близько 0,56;

- на хроматограмі 10 мкл (1 мкг) речовини чітко видна пляма.

D. 0,05 г речовини розчиняють у 5 см³ спирту Р, додають 0,5 см³ 0,1 М розчину натрію гідроксиду; розчин набуває оранжево-жовтого забарвлення. Одержаний розчин ділять на дві частини і до однієї додають 0,1 см³ розчину міді сульфату Р, а до другої – 0,1 см³ розчину кобальту нітрату Р. Поступово у першому випадку спостерігається утворення осаду трав'янисто-зеленого кольору, у другому – осаду рожево-оранжевого кольору.

Кількісне визначення.

0,250 г досліджуваної речовини поміщають у колбу із притертою скляною пробкою, розчиняють у 25 см³ диметилформаміду Р і додають 0,05 см³ розчину 3 г/л тимолового синього Р у

метанолі Р. Одержаний розчин титрують 0,1 М розчином натрію метилату до коричнево-бурого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід. Виконують титрування до синього забарвлення розчину.

1 см³ 0,1 М розчину натрію метилату відповідає 41,15 мг C₂₅H₂₁N₃O₃, якого повинно бути від 99,0 до 101,0%.

Результати й обговорення. Наявність у структурі молекули досліджуваної речовини гетероциклічного та ароматичних циклів, а також спряжених подвійних зв'язків дозволяє використувати для її ідентифікації метод спектроскопії в ультрафіолетовій і видимій ділянках спектра. В абсорбційному спектрі 0,002 % етанольного розчину субстанції в ділянці від 220 до 450 нм спостерігається чотири максимуми поглинання при довжинах хвиль 249, 273, 278 та 339 нм і перегин смуги вбирання при 362 нм з наступним нахилом плато приблизно до 400 нм (рис. 1). Згідно з вимогами ДФУ, доцільно було розрахувати відношення величин оптичної густини при різній довжини хвиль. Встановлено, що відношення оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 339 нм до оптичної густини в максимумі при 278 нм має бути від 0,87 до 0,95.

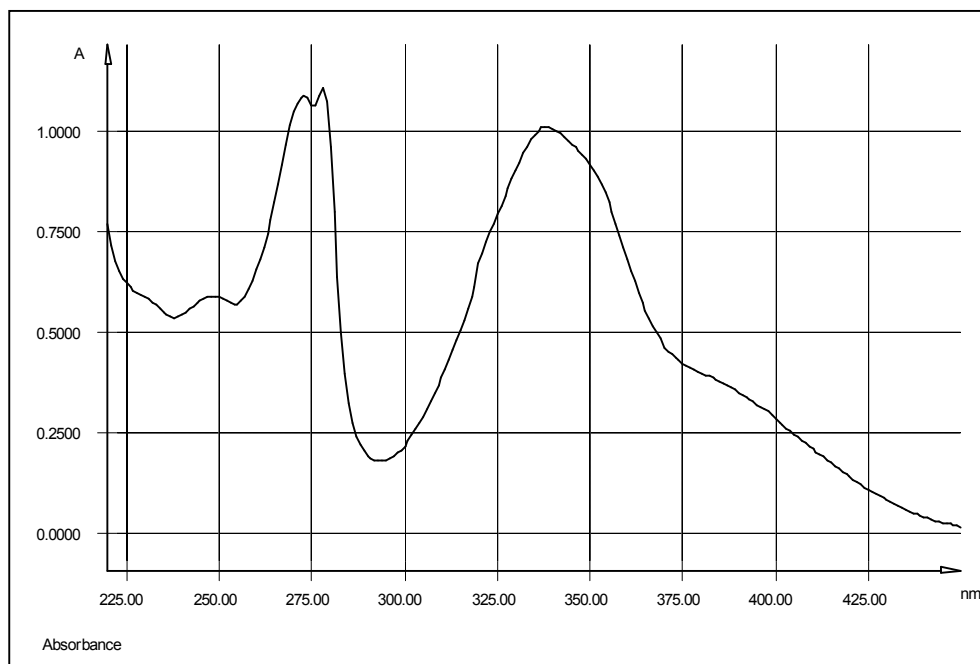


Рис. 1. Абсорбційний спектр 0,002 % етанольного розчину N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил}бензаміду.

Наявність лактам-лактимної таутомерії 2-оксоіндоліденового циклу N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил} бензаміду було підтверджено реакцією з розчином луку з утворенням оранжево-жовто-

го забарвлення. В абсорбційному спектрі розчину субстанції в 0,1 М розчині натрію гідроксиду спостерігається гіпсохромний зсув короткохвильових ароматичних смуг вбирання, які виводжуються у ряд перегинів смуги вбирання при

229, 267, 271 та 281 нм. У довгохвильовій ділянці відбувається батохромний зсув і зменшення інтенсивності максимуму, який у цьому випадку

розташовується при 344 нм, а також поява широкої низькоінтенсивної смуги вбирання з максимумом при 395 нм (рис. 2).

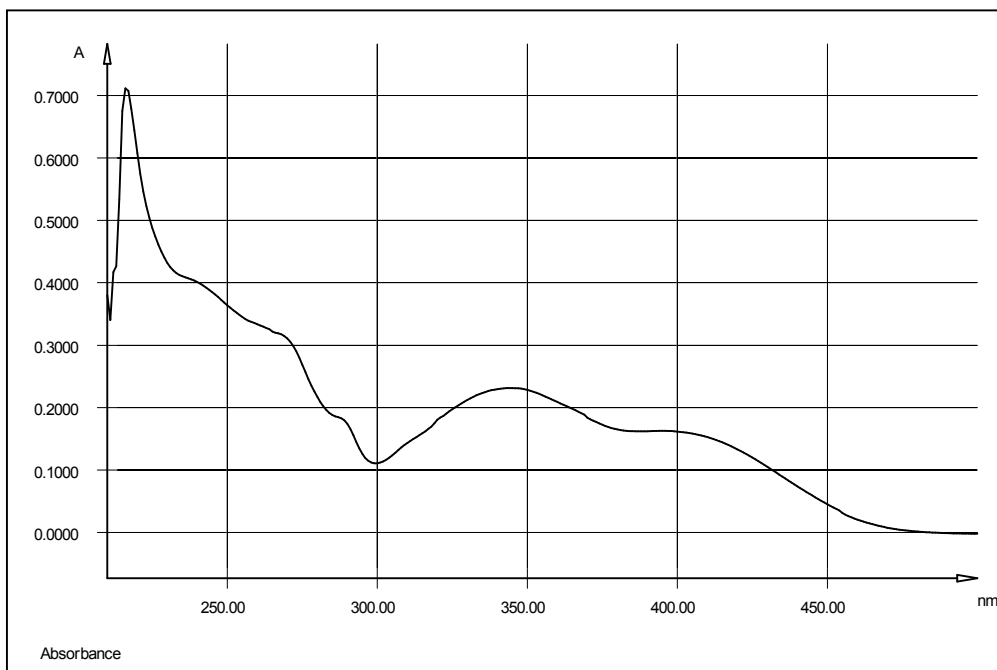


Рис. 2. Абсорбційний спектр 0,002 % розчину N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил}бензаміду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду.

В ІЧ-спектрі “Іноксарилу” в діапазоні частот від 4000 до 400 cm^{-1} спостерігаються характерні смуги коливаль: у короткохвильовому діапазоні – декілька інтенсивних смуг при 3298, 3182 cm^{-1} , які відповідають валентним коливанням N-H зв'язків амідних груп [7]; при 1705 і 1656 cm^{-1} смуги, які відповідають валентним коливанням групи C=O (смуга амід I). При 1622 cm^{-1} розташована інтенсивна смуга, яка відповідає валентним коливанням C=C ароматичного кільця. Смугу при 1542 cm^{-1} можна віднести до деформаційних коливань зв'язку N-H амідних груп (смуга амід II). При 1478 і 1461 cm^{-1} спостерігаються досить інтенсивні смуги, які відповідають валентним зв'язкам ароматичних та гетероциклічних фрагментів молекули [8].

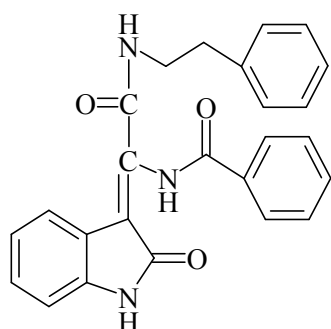
З огляду на будову N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил}бензаміду необхідно було довести наявність у молекулі 2-оксоіндолінового циклу [9]. Після додавання до спиртового розчину субстанції, який забарвлений у жовтий колір, 0,1 М розчину натрію гідроксиду відбувалось змінення його забарвлення на оранжево-жовте. При подальшому додаванні до нього розчинів солей важких металів спостерігалось утворення осадів: з розчином купруму (II) сульфату – трав'янисто-зеленого кольору, а з розчином кобальту нітрату – рожево-оранжевого.

Для ідентифікації та перевірки чистоти аналізованої субстанції використовували метод тонкошарової хроматографії на пластинках із шаром силікагелю GF₂₅₄ у системі розчинників хлороформ – спирт етиловий 96% – гексан (1:1:3). Хроматограми проявляли в УФ-світлі. На хроматограмі досліджуваного розчину спостерігали основну пляму, яка за розміром, забарвленням, інтенсивністю та розташуванням (R_f близько 0,56) відповідала плямі на хроматограмі розчину порівняння. Жодна додаткова пляма на хроматограмі досліджуваного розчину не перевищувала за розміром та інтенсивністю забарвлення пляму на хроматограмі розчину порівняння в (не більше 0,5 %).

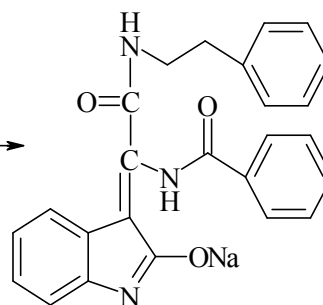
Ґрунтуючись на наявності лактам-лактімної таутомерії 2-оксоіндолінового циклу, для кількісного визначення досліджуваної субстанції можна передбачити можливість застосування кислотно-основного титрування.

За результатами досліджень метод алкаліметрії в спиртовому середовищі з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування призводив до занижених результатів. Відтворювані та близькі до номінального значення результати вдалося одержати, використовуючи кислотно-основне титрування у неводному середовищі. Наважку речовини розчиняли у ди-

метилформаміді, додавали розчин тимолового синього у метанолі та титрували 0,1 М розчином натрію метилату. Паралельно проводили контрольний дослід. Експериментально доведено,



що досліджувана речовина взаємодіє з натрію метилатом в еквімолярних кількостях. Механізм хімічного процесу, який при цьому відбувається, можна відобразити так:



Розрахунок кількісного вмісту діючої речовини проводили за формулою

$$\% = \frac{(V - V_{\text{к.д.}}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n},$$

де V – об'єм 0,1 М розчину натрію метилату, витрачений на титрування досліджуваної речовини, см^3 ;

$V_{\text{к.д.}}$ – об'єм 0,1 М розчину натрію метилату, витрачений на титрування контрольного дослідду, см^3 ;

K – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію метилату;

T – титр титранту за визначуваною речовиною;

m_n – маса наважки, г.

У таблиці 1 приведено одержані результати та метрологічні характеристики даного методу.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення N-{2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил}бензаміду методом кислотно-основного титрування у неводному середовищі

№ за/п	T , г/см ³	K 0,1М розчину CH_3ONa	m , г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики середнього результату
1	0,04115	1,002	0,2522	99,77	$\bar{x} = 99,63$ $S^2 = 0,09759$ $S = 0,3124$ $S_r = 0,1276$ $\Delta x = 0,8032$ $\Delta \bar{x} = 0,3279$ $\varepsilon = 0,81\%$ $\bar{\varepsilon} = 0,33\%$
2			0,2498	99,08	
3			0,2505	99,62	
4			0,2517	99,97	
5			0,2487	99,51	
6			0,2500	99,82	

Висновки. 1. Розроблено методики ідентифікації нового потенційного лікарського засобу – “Іноксарилу”, які дозволяють повною мірою довести будову досліджуваної речовини.

2. Розроблено методику кількісного визначення “Іноксарилу” в субстанції методом кислотно-основного титрування у неводному середовищі.

Література

- Синтез и свойства N-[(1Z)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-індол-3-илиден)етил]бензамидов / С. В. Колесник, В. В. Болотов, А. А. Алтухов [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 114–118.
- Зв'язок “структура-антигіпоксична активність” у ряду похідних 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти / С. В. Колісник, Н. М. Кононенко,

Д. В. Гаман [та ін.] // Вісник фармації. – 2011. – № 4 (68). – С. 64 – 66.

3. Пат. 98852 Україна, МПК С07С 233/65, А61К 31/16, А61Р 43/00. N-[(1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(2-фенілетил)аміно]етил]бензамід, що проявляє антигіпоксичну дію / Болотов В. В., Колісник С. В., Алтухов О. О., Кононенко Н. М., Гаман Д. В., Рибалкін М. В.; заявл. 04.10.2010; опубл. 25.06.2012,

Бюл. № 12.

4. Кононенко Н. М. Дія іноксарилу на стан периферійної крові щурів на моделі хронічної немічної гіпоксії / Н. М. Кононенко, Д. В. Гаман, М. В. Рибалкін // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 66–69.

5. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

6. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.

7. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами. – М. : Издательство иностранной литературы, 1963. – 590 с.

8. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси. – М. : Мир, 1965. – 216 с.

9. Мазор Л. Методы органического анализа / Л. Мазор; пер. с англ. – М. : Мир, 1986. – 584 с.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ОРИГИНАЛЬНОЙ СУБСТАНЦИИ “ИНОКСАРИЛ”

С. В. Колесник

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: разработаны методики идентификации и количественного определения “Иноксарил” – оригинальной субстанции антигипоксического действия. Для идентификации иноксарилу в соответствии с требованиями ГФУ предложено использовать ИК- и УФ-спектроскопию, тонкослойную хроматографию и химические реакции. Для количественного определения разработана титриметрическая методика (кислотно-основное титрование в неводной среде).

Ключевые слова: фармацевтический анализ, идентификация, количественное определение, “Иноксарил”.

DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL TECHNIQUES FOR THE ORIGINAL SUBSTANCE INOXARYL

S. V. Kolisnyk

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the techniques of identification and quantification of Inoxyryl – the original substance with antihypoxant action were developed. For identification of INoxyryl in accordance with the requirements of the SPHU there was proposed to use IR- and UV-spectroscopy, thinlayer chromatography and chemical reactions. For the quantitative determination the titrimetric method (acid-base titration in non-aqueous medium) was developed.

Key words: pharmaceutical analysis, identification, quantification, Inoxyryl.

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

УДК 615.28:54.062

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ В ОРАЛЬНІЙ СУСПЕНЗІЇ «БІ-ТОЛ»

© А. В. Глущенко, А. М. Шекель, І. А. Вишневський, В. А. Георгіянц

Національний фармацевтичний університет, Харків

ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика», Житомир

Резюме: розроблено та валідовано аналітичну методику кількісного визначення триметоприму і сульфаметоксазолу разом в одній пробі методом рідинної хроматографії.

Ключові слова: валідація, рідинна хроматографія, триметоприм, сульфаметоксазол.

Вступ. Бісептол (бактрим) з'явився на фармацевтичному ринку як один з перших комбінованих антимікробних препаратів. Для зручності вживання у дітей та підвищення біодоступності розроблено оральну суспензію, яку випускають на ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир під назвою «Бі-тол». Для реалізації вимог чинного законодавства щодо введення до ДФУ монографій на готові лікарські форми промислового виробництва необхідно розробити та валідувати методики контролю їх якості, зокрема кількісне визначення, що характеризує дотримання умов технологічного процесу при їх виготовленні.

Лікарська форма містить дві діючі речовини – сульфаметоксазол та триметоприм. Відповідно до методик аналізу діючих субстанцій «Бісептолу», ДФУ, як й інші фармакопеї, зокрема, Європейська, Британська пропонують визначати триметоприм потенціометричним кислотно-основним титруванням, сульфаметоксазол – нітритометричним із визначенням точки еквівалентності електрометричними методами [1, 2, 3]. Для даної лікарської форми бажано розробити методику, яка дозволяла б визначати вміст діючих речовин в одній пробі. В літературі описано декілька методик кількісного визначення обох компонентів у суміші. Наприклад, на основі спектра поглинання суміші, що містить три максимуми за довжин хвиль 285, 295 та 330 нм, розроблено спектрофлуорометричний метод [4]; вченими [5] запропоновано метод капілярного електрофорезу. Деякі літературні джерела пропонують визначення основних інгредієнтів методом абсорбційної спектрофотометрії [6, 7]. І, звичайно, надійним інструментом одночасного та об'єктивного визначення обох компонентів у суміші без попереднього їх розділення є рідинна хроматографія [8–10]. За методикою Фармакопеї США [11], заплановано розробку та

валідацію аналітичної методики кількісного визначення триметоприму і сульфаметоксазолу разом в одній пробі методом рідинної хроматографії.

Методи дослідження. Як досліджуваний препарат використовували суспензію оральну «Бі-тол», 200 мг/40 мг у 5 мл по 100 г у флаконі або банці з дозуючою скляночкою в пачці, виробництва ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна.

Визначення проведено методом рідинної хроматографії відповідно до умов ДФУ (2.2.29^н). Дослідження проведено на рідинному хроматографі з УФ-детектором. Використано колонку Zorbax SB-C18 розміром 4,6 мм × 150 мм, заповнену силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р, з розміром часток 5 мкм. Рухома фаза складається з 1400 мл води для хроматографії Р, 400 мл ацетонітрилу для хроматографії Р і 2 мл тріетиламіну. Розчин залишали при кімнатній температурі для встановлення рівноваги. Доводили рН до 5,9±0,1 0,1 М розчином натрію гідроксиду Р або розведеною оцтовою кислотою льодяною Р (1:100). Доведено водою для хроматографії Р до 2000 мл, відфільтроване. Швидкість потоку рухомої фази 2 мл/хв; детектування проводилось за довжини хвилі 254 нм.

Досліджуваний розчин. До 2,30 г суспензії у мірній колбі ємністю 50 мл додано 25 мл метанолу Р і перемішано до повного розчинення препарату. Об'єм розчину доведено до мітки тим самим розчинником. Центрифуговано протягом 5 хв при 3000 об/хв. Відфільтровано через мембранний фільтр 0,45 мкм (Millipore HVLP або аналогічний). 1 мл зібраного фільтрату перенесено в мірну колбу ємністю 10 мл, за допомогою рухомої фази доведено до мітки.

Розчин порівняння. До 160 мг РСЗ сульфаметоксазолу і 32 мг РСЗ триметоприму додано 60 мл метанолу Р, перемішано до повного роз-

чинення. Об'єм розчину доведено тим самим розчинником до 100 мл. 1 мл одержаного розчину перенесено у мірну колбу ємністю 10 мл, об'єм доведено до мітки рухомою фазою.

Результати й обговорення. Попеременно хроматографовано по 20 мкл досліджуваного розчину і розчину порівняння. Отримано 5 хроматограм для кожного з розчинів.

Хроматографічну систему вважають придатною, якщо відносне стандартне відхилення площ піку триметоприму (сульфаметоксазолу) для п'яти повторних введенень розчину порівняння не перевищує 2 %.

Вміст триметоприму (X_1) і сульфаметоксазолу (X_2) в 1 мл препарату, в мг, розраховано за формулою:

$$X_{1,2} = \frac{S_1 \times m_0 \times 1 \times 50 \times 10 \times \rho \times P}{S_0 \times 100 \times 10 \times 1 \times m_1 \times 100} = \frac{S_1 \times m_0 \times \rho \times P}{S_0 \times m_1 \times 200},$$

де S_1 – середнє значення площі піку триметоприму (сульфаметоксазолу) на хроматограмі досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піку триметоприму (сульфаметоксазолу) на хроматограмі розчину порівняння;

m_0 – маса наважки РСЗ триметоприму (РСЗ сульфаметоксазолу), в мг;

m_1 – маса наважки препарату, в г;

c – відносна густина препарату, в г/см³;

P – вміст основної речовини в РСЗ триметоприму (РСЗ сульфаметоксазолу), у %.

Валідацію методик здійснено відповідно до вимог ДФУ.

Прогноз невизначеності пробопідготовки розраховано на основі загальних вимог ДФУ до лабораторного обладнання. Невизначеність при приготуванні досліджуваного розчину становить 0,79 %, розчину порівняння сульфаметоксазолу – 0,81 %, розчину порівняння триметоприму – 1,01 %.

Сумарні невизначеності з урахуванням максимально допустимого відхилення площ піків на хроматограмах не більше 2 % при кількісному визначенні сульфаметоксазолу – 2,30 %, триметоприму – 2,38 %.

Максимально допустима похибка вимірювань при інтервалі 10 % становить 3,2 %. Отже, розрахована невизначеність пробопідготовки і аналізу в цілому мають забезпечити достатню точність вимірювань.

Специфічність методики підтверджено порівнянням хроматограм стандартного, досліджуваного розчинів і досліджуваного розчину плацебо (рис. 1). Час утримування сульфаметоксазолу та триметоприму на хроматограмах досліджуваного розчину відповідають часу утримування відповідних піків на хроматограмах розчину порівняння (близько 5,4 хв для сульфаметоксазолу та близько 2,1 хв для триметоприму).

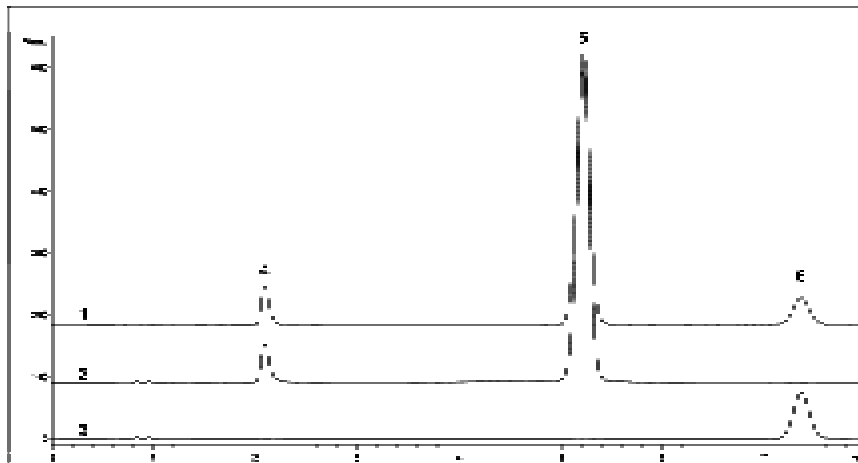


Рис. 1. Хроматограма компонентів препарату, де 1 – досліджуваний розчин, 2 – розчин порівняння, 3 – плацебо, 4 – триметоприм, 5 – сульфаметоксазол, 6 – плацебо.

На хроматограмах плацебо не виявлено піків, вищих за шум базової лінії, час утримування яких збігався б з часом утримування аналізованих речовин.

Для дослідження лінійності використано п'ять розчинів стандартних зразків діючих речовин з відомою концентрацією в діапазоні концентрацій від 80 до 120 % від номінального вмісту в препараті.

Розрахунки вели в нормалізованих координатах. Отримані результати (табл. 1) проаналізовано методом лінійної регресії (табл. 2). Графік та рівняння лінійної регресії наведено на рисунку 2.

Правильність методики оцінювали на діапазоні застосування методики (з концентраціями 80 %, 100 %, 120 % від номінальної).

Відповідно до ДФУ розраховано такі критерії: критерій статистичної незначущості $\delta\%$ (для пра-

Таблиця 1. Залежність площі піків від концентрації діючих речовин

Рівень, %	Площа	Середня площа	RSD, %	Площа, % до номінальн.	Площа	Середня площа	RSD, %	Площа, % до номінальн.
	сульфаметоксазол				триметоприм			
80	3624.0	3625.7	0.40	79.85	285.3	287.1	0.71	79.56
	3641.0				289.3			
	3612.0				286.7			
90	4081.3	4072.6	0.26	89.70	320.7	321.0	0.41	88.96
	4075.9				319.9			
	4060.7				322.5			
100	4533.9	4540.4	0.13	100.00	359.7	360.9	0.30	100.00
	4542.7				361.8			
	4544.6				361.1			
110	5004.2	4990.9	0.27	109.92	395.1	395.4	0.81	109.58
	4991.3				392.4			
	4977.3				398.8			
120	5501.0	5491.7	0.21	120.95	432.9	434.4	0.38	120.38
	5495.4				436.2			
	5478.7				434.1			

Таблиця 2. Результати дослідження лінійності методики кількісного визначення сульфаметоксазолу і триметоприму

Критерій	Вимоги ДФУ	Сульфаметоксазол	Триметоприм
Кут нахилу		1.02	1.02
Перетинання	< 5.1	-2.34	-2.55
Коефіцієнт кореляції	> 0.99236	0.99981	0.99970

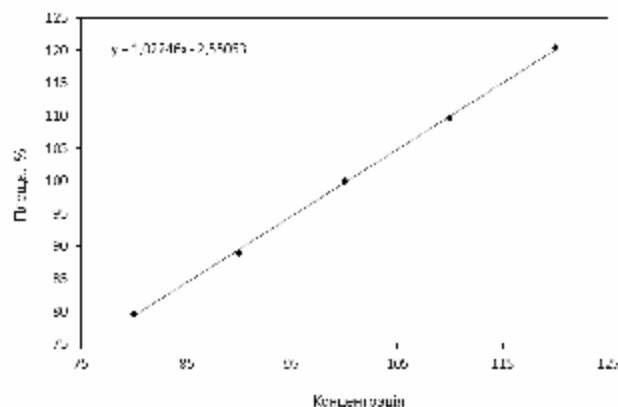
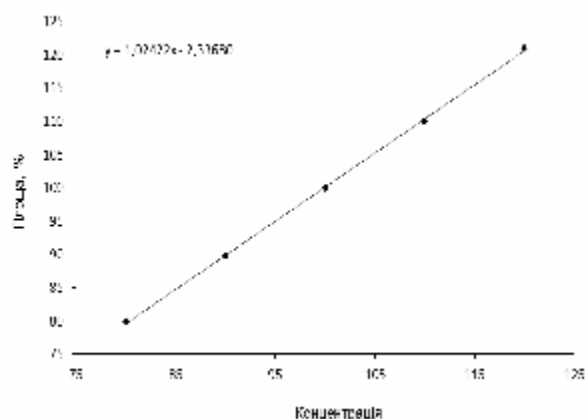


Рис. 2. Графіки залежності площі піків від концентрації сульфаметоксазолу та триметоприму.

вильності) і односторонній довірчий інтервал Δ_z (для прецизійності) (табл. 3). Знайдені критерії відповідають вимогам ДФУ.

Робастність методики продемонстровано на стабільності досліджуваного розчину, розчину порівняння та стійкості методики до змін хроматографічної системи.

Стабільність розчину вивчена на порівнянні концентрацій досліджуваного розчину з використанням одного і того ж стандартного розчину протягом 2 діб. Дослідження підтвердили, що відхилення від вихідної концентрації лежить в межах інструментальної похибки (табл. 4).

Таблиця 3. Результати дослідження правильності і прецизійності методики кількісного визначення сульфаметоксазолу і триметоприму

Критерій	Сульфаметоксазол		Триметоприм	
	встановлено	вимоги ДФУ	знайдено	вимоги ДФУ
\bar{Z}	99.83		100.25	
S	1.065		1.015	
Δ_z	1.98	< 3.2	1.89	< 3.2

Таблиця 4. Результати дослідження робастності методики кількісного визначення сульфаметоксазолу і триметоприму

Час зберігання, год	Концентрація в досліджуваному розчині		Концентрація в розчині порівняння	
	зміна, %	різниця, % від початкової	зміна, %	різниця, % від початкової
Сульфаметоксазол				
0	100.00	-	100.00	-
2	99.01	0.99	99.27	0.73
12	99.12	0.88	100.80	0.80
24	100.22	0.22	99.81	0.19
48	100.41	0.41	100.55	0.55
Триметоприм				
0	100.00	-	100.00	-
2	99.64	0.36	99.04	0.96
12	100.66	0.66	100.84	0.84
24	99.21	0.79	99.16	0.84
48	99.45	0.55	100.64	0.64

Стійкість методики до змін хроматографічної системи перевіряли на досліджуваному розчині (табл. 5). Умови хроматографування (швидкість потоку, температура колонки, співвідношення розчинників у рухомій фазі, рН) змінювались в межах ± 10 % від вказаних в методиці, при цьо-

му розглядали такі параметри хроматограми, як число теоретичних тарілок, коефіцієнт асиметрії піків і коефіцієнт розділення піків триметоприму і сульфаметоксазолу. На основі даних таблиці 5 встановлені критерії придатності хроматографічної системи.

Таблиця 5. Результати дослідження придатності хроматографічної системи для методики кількісного визначення сульфаметоксазолу і триметоприму

Параметр	Час утримання		Число теоретичних тарілок		Коефіцієнт асиметрії		Коефіцієнт розділення С і Т
	С*	Т*	С	Т	С	Т	
Умови методу	5,21	2,1	7964	3529	1,10	0,69	16,32
Швидкість потоку 1,8 мл/хв (-10%)	5,9	2,4	8777	3770	1,12	0,67	17,5
Швидкість потоку 2,2 мл/хв (+10%)	4,8	1,9	7739	3932	1,10	0,69	16,3
Температура колонки 18 °С	5,5	2,1	7785	3561	1,12	0,68	17,1
Температура колонки 22 °С	5,1	2,1	8286	3583	1,07	0,68	16,1
Ацетонітрил-буфер 18:82	5,6	2,3	8300	3681	1,11	0,68	17,07
Ацетонітрил-буфер 22:78	4,6	1,9	7851	3419	1,21	0,73	10,9
рН 5,46	6,1	1,9	8389	3567	0,97	0,69	21,4
рН 6,14	5,2	2,2	6740	3710	1,79	0,72	11,5

Примітки: *С – сульфаметоксазол; *Т – триметоприм.

Висновки. 1. Здійснено розробку і валідацію методики кількісного визначення сульфаметоксазолу та триметоприму в оральної дитячої суспензії “Бі-тол”, 200 мг/40мг у 5 мл по 100 г у флаконі або банці з дозуючою скляночкою в пачці, виробництва ТОВ ДКП

“Фармацевтична фабрика”, м. Житомир, Україна.

2. Встановлено, що розроблена методика відповідає вимогам ДФУ за специфічністю, правильністю, прецизійністю та робастністю в діапазоні від 80 до 120 % від номінального вмісту.

Література

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид., допов. 1. – X. : PIPEГ, – 2004. – 520 с.
2. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2007. – 3261p.
3. British Pharmacopoeia. – London. The Stationary Office. – 2009. – Vol. 1–2. – 10952 p.
4. Rapid assay for determination of trimethoprim and sulfamethoxazole levels in serum by spectrofluorometry / D. M. Lichtenwalner, B. Suh, B. Lorber [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1979. – Vol. 16(5). – P. 579–583.
5. Berzas Nevado J. J. Determination of sulfamethoxazole, sulfadiazine, and associated compounds in pharmaceutical preparation by capillary zone electrophoresis / J. J. Berzas Nevado, G. Castaneda Penalvo, F. J. Guzman Bernardo // J. Chromatogr. A. – 2001. – Vol. 918(1). – P. 205–210.
6. Simultaneous determination of binary mixtures of trimethoprim and sulfamethoxazole or sulfamethoxy-pyridazine by the bivariate calibration spectrophotometric method / L. Lopez-Martinez, P. L. Lopez-de-Alba, Manuel de- L. Leon-Rodriguez [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – V. 30(1). – P. 77–85.
7. Sahver Ege Hismiogullari. Spectrophotometric determination and stability studies of sulfamethoxazole and trimethoprim in oral suspension by classical least square calibration method/ Sahver Ege Hismiogullari, Ender Yarsan// Hacettepe University Journal of Faculty of Pharmacy. – 2009. – Vol. 29. – P. 95–104.
8. Simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in veterinary formulations by chromatographic multivariate methods/ E. Dinc, A. Bilgili, B. Hanedan // Pharmazie. – 2007. – Vol. 62(3). – P. 179–184.
9. Simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in veterinary formulations / C. Akay, S. A. Ozkan // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – V. 30(4). – P. 1207–1213.
10. Berzas Nevado J. J. Simultaneous determination of sulfamethoxy-pyridazine, sulfamethoxazole, sulfadimetoxine and their associated compounds by liquid chromatography/ J. J. Berzas Nevado, G. Castaneda Penalvo, F. J. Guzman Bernardo // Anal. Chim. Acta. – 2001. – Vol. 442(2). – P. 241–248.
11. United State Pharmacopoeia. NF 25. – 30th ed. – Rockville, 2007. – P. 3248.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ В ОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ “БИ-ТОЛ”

А. В. Глущенко, А. Н. Шекель, И. А. Вишнеvский, В. А. Георгиянц

*Национальный фармацевтический университет, Харьков
ООО ГКП “Фармацевтическая фабрика”, Житомир*

Резюме: разработана и валидирована аналитическая методика количественного определения триметоприма и сульфаметоксазола в одной пробе методом жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: валидация, жидкостная хроматография, триметоприм, сульфаметоксазол.

DEVELOPMENT AND VALIDATION THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES IN THE ORAL SUSPENSION “BI-TOL”

A. V. Hlushchenko, A. M. Shekel, I. A. Vyshnevskyi, V. A. Heorhiyants

*National University of Pharmacy, Kharkiv
JSC “Pharmaceutical Factory” Zhytomyr*

Summary: the method of quantitative determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in the same test by the liquid chromatography was worked out and validated.

Key words: validation, liquid chromatography, trimethoprim, sulfamethoxazole.

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

УДК 615.252.349:615.11] (477)

ОПРАЦЮВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ТА ЦІЛЬОВОЇ ПРОГРАМИ РЕГІОНАЛЬНОГО ПРОЕКТУ “ІНФОРМАТИЗАЦІЯ РЕЦЕПТУРНОГО ОБІГУ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ”

© **А. І. Бойко**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: обґрунтовано шляхи інформатизації виписування, відпуску та обліку рецептів (електронний рецепт у комплексі з електронним медикаментозним паспортом), програмно-цільовим методом опрацьовано концепцію, цільову програму та реалізовано Проект “Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні” на регіональному рівні.

Ключові слова: інтеграція медичної та фармацевтичної допомоги, проект з інформатизації рецептурного обігу, цукровий діабет, протидіабетичні лікарські засоби, взаємодія протидіабетичних лікарських засобів.

Вступ. Важливим фактором реформування охорони здоров'я нашої країни є інтеграція надання медичної та фармацевтичної допомоги населенню. Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 рр. [5] акцентує увагу на одному із інноваційних шляхів вирішення даної проблеми – інформатизації фармацевтичної діяльності. Цим програмним документом передбачено формування єдиного інформаційного поля у сфері обігу лікарських засобів (ЛЗ), складовими частинами якого, зокрема, є: опрацювання та удосконалення інформатизації процесів постачання, реалізації та споживання ЛЗ; впровадження в аптечну практику комп'ютерних експертних системи з метою запобігання застосуванню несумісних ЛЗ, експертних систем фармацевтичної опіки.

Опрацювання автоматизованих систем фармацевтичної діагностики рецептів у частині перевірки правильності виписування рецептів, їх оформлення, перевірки доз інгредієнтів, інформування про правила відпуску проведено та експериментально апробовано за допомогою існуючої на той час комп'ютерної техніки (ЕС ЕОМ) [7].

Бойком А. І. опрацьовано та реалізовано комп'ютерну базу даних для аналізу індивідуального споживання лікарських засобів хворими на цукровий та нецукровий діабет, інтегровану із загальнодержавною автоматизованою інформаційною системою постійного медично-статистичного нагляду за діабетом (СИНАДІАБ) [2]. Однак, у вказаному дослідженні не використовували електронний рецепт як сучасну форму базового документа для створення медикаментозних паспортів хворих.

Опрацьовано теоретичні та практичні аспекти інтегрованого використання комплексу

“електронний рецепт – медикаментозний паспорт” [1, 3] та розроблено методику ведення електронного медикаментозного паспорта хворих, промодельовану на прикладі цукрового діабету, туберкульозу, епілепсії [6]. Наукові пошуки щодо впровадження та застосування електронних рецептів на даний час активно проводяться у різних державах [9–11].

Мета дослідження – інформатизація рецептурного обігу для оптимізації фармацевтичної діагностики рецептів, попередження негативних випадків взаємодії ЛЗ, які одночасно використовують хворі, а також обліку споживання та визначення потреби в ЛЗ.

Методичний підхід до вирішення поставленої мети є універсальним для ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, однак повинен бути деталізований з врахуванням специфіки захворювання, медичних, соціальних, фінансових факторів тощо.

При моделюванні обрано ЛЗ для лікування цукрового діабету (ЦД) – захворювання, що є значною медико-соціальною проблемою сучасності. На сьогодні у світі зареєстровано більше 350 млн, а в Україні – більше 1,2 млн хворих на ЦД, при цьому рівень захворюваності щороку зростає на 4–7 %. ЦД супроводжується тяжкими ускладненнями, що потребують одночасної комплексної політерапії протидіабетичними та іншими ЛЗ.

Завдання:

1. Узагальнення теоретичних та практичних аспектів переходу від традиційних до електронних носіїв рецептурної інформації.

2. Обґрунтування концепції та цільової програми створення системи збору, обробки, аналізу інформації про сукупність ЛЗ, які фактично використовуються на регіональному рівні.

3. Обґрунтування та реалізація вибору конкретного об'єкта дослідження з врахуванням факторів: наявності розвинутої інфраструктури надання протидіабетичної допомоги, спеціалізованих аптечних закладів, матеріально-технічної бази, медичного та фармацевтичного персоналу, який може бути підготовлений до участі в проекті з інформатизації рецептурного обігу профільних ЛЗ тощо.

Методи дослідження: програмно-цільового управління (опрацьовано концепцію, цільову програму та впроваджено проект інформатизації), моделювання (опрацьовано методики фіксації призначень ЛЗ хворому у формі електронного рецепту та медикаментозного паспорту, що розглядалися як споріднені напрямки інформатизації забезпечення ЛЗ).

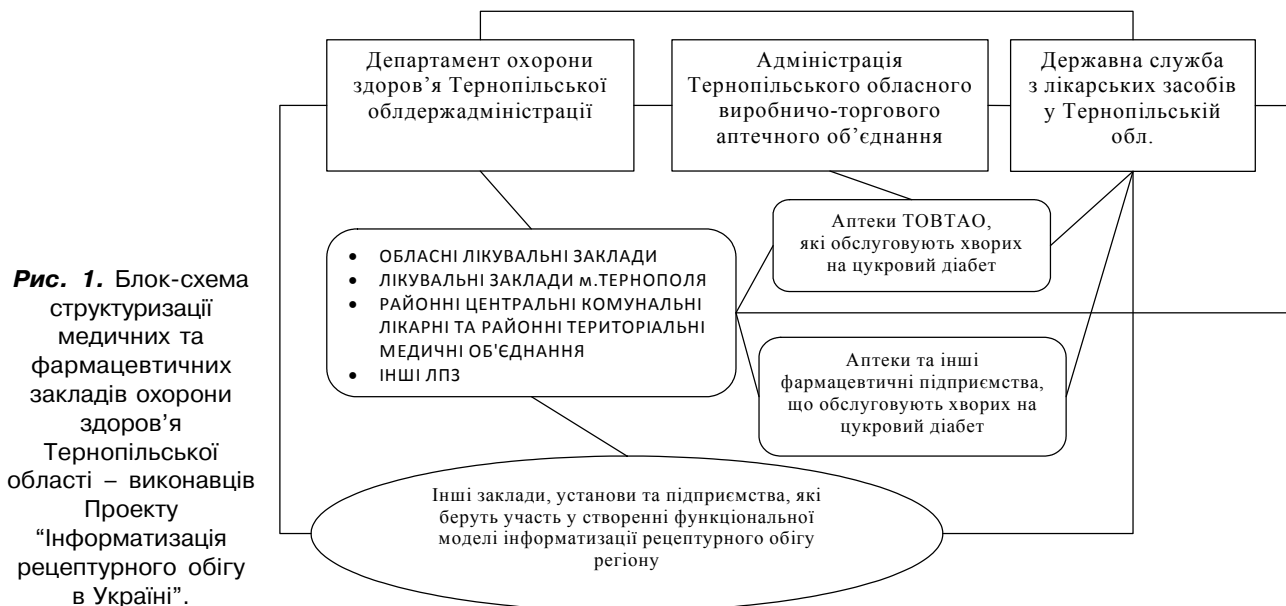
Результати й обговорення. Нами опрацьовано Проект "Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні" (далі – Проект), концепція якого інтегрована з напрямками реформування вітчизняної охорони здоров'я (ОЗ). Фактично передбачені шляхи інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги при вказаному реформуванні. Дана концепція детально викладена [11]. При її впровадженні принциповим питанням було обґрунтування вибору регіону для проведення експерименту з реалізації Проекту.

Для цього обрано Тернопільську область – регіон, який за останні роки стабільно займає чільне місце серед областей України за показником поширення ЦД: 2010 р. – 3040,3; 2011р. – 3154,8 на 100 тис. населення (середньодержавний показник, відповідно, є нижчим: 2667,6 та 2773,1). Спеціалізовану ендокринологічну допомогу населенню надають в обласному диспансерному ендокринологічному відділенні кон-

сультативно-діагностичного центру комунального закладу Тернопільської обласної ради "Тернопільська університетська лікарня"; у 29-ти ендокринологічних кабінетах (в т. ч. – 3 дитячих), що функціонують у лікувально-профілактичних закладах області, та на 112 спеціалізованих ендокринологічних ліжках (97 – для дорослих, 15 – для дітей). Показник забезпечення лікарями-ендокринологами у Тернопільській обл. 0,45 на 10 тис. населення що є одним з найвищих в Україні (у середньому він становить 0,36 на 10 тис. населення). На виконання Постанови Кабінету Міністрів України від 19.08.2009 р. № 877 "Про затвердження Державної цільової програми "Цукровий діабет" на 2009 – 2013 рр.", у регіоні затверджено обласну (квітень 2010 р.) та районні цільові програми.

Невід'ємною складовою комплексного функціонування діабетологічної та фармацевтичної служби є Тернопільське обласне виробничо-торгове аптечне об'єднання (ТОВТАО) (створене у 1999 р., власність обласної ради), основна діяльність якого направлена на забезпечення населення, ЛПЗ, інших установ, підприємств, організацій ЛЗ, виробами медичного призначення через власний аптечний склад та мережу з 27 аптечних закладів, що розташовані у м. Тернополі та області.

Отже, можна стверджувати, що у Тернопільській обл. наявне належне законодавче підґрунтя та матеріальна база закладів охорони здоров'я (ЛПЗ та аптек), достатнє забезпечення кваліфікованими медичними і фармацевтичними кадрами для надання допомоги хворим на ЦД, що дає можливість реалізації Проекту у даному регіоні. Блок-схема структуризації суб'єктів, що беруть участь у реалізації Проекту наведено на рисунку 1.



Охарактеризуємо завдання щодо основних структурних одиниць-виконавців Проекту:

1. Керівництво ОЗ регіону: доведення актуальності та важливості Проекту з позиції сучасних тенденцій до реформування ОЗ в Україні.

2. Лікарі-ендокринологи: безпосередня участь у системі неперервної підготовки медичного персоналу регіону.

3. Провізори, які безпосередньо пов'язані з фармацевтичним забезпеченням протидіабетичними ЛЗ: розробка програми, навчально-методичного забезпечення та проведення циклів тематичного удосконалення "Інформатизація рецептурного обігу в Україні".

4. Інші заклади, установи та підприємства, персонал яких буде брати безпосередню участь у створенні функціональної моделі інформатизації рецептурного обігу регіону: опрацювання систем інформаційної обробки рецептів на основі сучасних комп'ютерних технологій (зокрема, на базі навчально-виробничої аптеки Чортківського державного медичного коледжу).

Нашим першочерговим завданням була підготовка медичних та фармацевтичних кадрів до реалізації Проекту. Для цього опрацьовано теоретичні питання, пов'язані з переходом від традиційних до електронних носіїв рецептурної інформації [4], розглянуто практичні аспекти впровадження системи електронного обігу [1]. Необхідно зазначити, що діюче законодавство щодо виписування рецептів та відпуску ЛЗ в Україні дозволяє лише електронний супровід традиційного рецепта (пересилання виписано-го за допомогою комп'ютера рецепта безпосередньо в аптеку (аптеки) з одночасною видачею паперового варіанта) тоді, як сучасний електронний рецептурний обіг, впроваджений у багатьох країнах світу, включає аналіз електронного рецепта (його фармацевтичну діагностику) за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення.

Базисним у роботі експертних систем фармацевтичної діагностики рецептів є блок "Взаємодія лікарських засобів", тому професійна складова вказаної підготовки спеціалістів ОЗ першочергово вимагає розгляду цих питань. Основна увага приділяється взаємодії протидіабетичних ЛЗ з препаратами інших фармакотерапевтичних груп, що часто застосовуються для лікування основного захворювання та його ус-

кладнень. Зокрема, акцентується увага на фактах взаємодії:

- інсуліну з більш ніж 700 ЛЗ, зокрема, з гатифлоксацином, при якій можуть виникати станни тяжкої гіпер- або гіпоглікемії;

- сульфонамідів (глібенкламіду, гліклазиду, гліпізиду, глімепіриду) з більш ніж 800 ЛЗ, зокрема особливо небезпечна взаємодія з флуконазолом, ібупрофеном, рифампіцином, варфаринном, одночасного призначення яких необхідно уникати;

- бігуанідів (метформіну) з близько 600 ЛЗ, в т. ч. небезпечна взаємодія з рентгенконтрастними препаратами, які містять йод.

Також деталізовано розглянуто питання взаємодії меглітинідів (репаглініду), тiazолідиндіонів (піоглітазону), інгібіторів α -глюкозидази (акарбози), інгібіторів дипептил пептидази-4(DPP-4) (ситагліптину, відагліптину), міметиків інкретину (GLP-1) (ексенатиду, ліраглутиду) з іншими ЛЗ.

Реалізація Проекту "Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні" дозволить оперативно обчислювати кількість звернень в аптеку та визначити чисельність відпущених ЛЗ за рецептами; проводити облік рецептурної інформації (будувати за різними ознаками ранжовані ряди відпущених цукрознижувальних ЛЗ, проводити розрахунки доз профільних препаратів тощо); виявляти та запобігати випадкам небажаних взаємодій ЛЗ; визначати потребу в гіпоглікемічних ЛЗ для визначеної сукупності хворих; проводити аналіз арсеналу ЛЗ кожного лікаря, що виписує рецепти; розраховувати показники вартості лікування хворих на рік з кожним діагнозом тощо.

Висновки. 1. Обґрунтовано актуальність опрацювання фармацевтичної складової реформування системи організації охорони здоров'я в Україні.

2. Визначено та опрацьовано шляхи інформатизації процесів виписування рецептів та їх фармацевтичної діагностики, вивчення споживання лікарських засобів та планування потреби в них на прикладі протидіабетичних лікарських засобів.

3. Програмно-цільовим методом опрацьовано Проект "Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні", який реалізовується у Тернопільській області.

Література

1. Бойко А. І. Електронні рецепти: стан та перспективи використання / А. І. Бойко, Б. Л. Парновський // Новини медицини та фармації. – 2012. – № 4(402). – С. 28–29.
2. Бойко А. І. Маркетингові та фармакоеконімічні дос-

лідження лікарських засобів для лікування діабету: автореф. дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.01 "Технологія ліків і організація фармацевтичної справи / А. І. Бойко. – Львів, 2006. – 20 с.

3. Впровадження комп'ютерного медикаментозного паспорта спеціалізованої аптеки / Гриньків Я. О., Рев'яцький І. Ю., Бойко А. І. [та ін.] // Матеріали наук.-практ. конф. 14-15.04.2011 р.: тези доп. – Х., 2011. – С. 206.
4. Електронний рецепт як елемент впровадження заasad фармацевтичної діагностики / Б. Л. Парновський, Г. Ю. Яцкова, М. В. Слабий [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
5. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 роки: Наказ МОЗ України від 13.09.10 р. №769 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html
6. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 39403 наук. твір – «Методика ведення електронного медикаментозного паспорта хворих на цукровий діабет, туберкульоз, епілепсію» / А. І. Бойко, Я. О. Гриньків, Н. А. Прилипко; Міністерство освіти і науки України. Держ. Департамент інт. вл.; опубл. 15.12.2011, офіційний бюлетень № 25.
7. Слабий М. В. Моделювання інформаційного забез-

- печення експертних систем на ЕОМ для провізорів-організаторів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 "Технологія ліків і організація фармацевтичної справи" / М. В. Слабий. – Львів, 1992. – 21 с.
8. Шляхи інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги при реформуванні вітчизняної системи охорони здоров'я на прикладі реалізації Проекту "Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів" на регіональному рівні / А. І. Бойко, Б. Л. Парновський, О. Є. Січкоріз [та ін.] // Новини медицини та фармації. – 2013. – № 5. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35477>
 9. Aarts J. The social act of electronic medication prescribing / J. Aarts // Studies in Health Technology and Informatics. – 2013. – №183. – P. 327 – 331.
 10. Kannry J. Effect of e-prescribing systems on patient safety / J. Kannry // Mount Sinai Journal of Medicine. – 2011. – №6. – P. 827 – 833.
 11. Odokoya O. E-prescribing: A focused review and new approach to addressing safety in pharmacies and primary care / O. Odokoya, M.Chui // Research in Social and Administrative Pharmacy. – 2012. – № 10. – P. 301 – 304.

РАЗРАБОТКА КОНЦЕПЦИИ И ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ РЕГИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА "ИНФОРМАТИЗАЦИЯ РЕЦЕПТУРНОГО ОБОРОТА АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ"

А. И. Бойко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: обоснованы пути информатизации выписывания, отпуска и учета рецептов (электронный рецепт в комплексе с электронным медикаментозным паспортом), программно-целевым методом разработана концепция, целевая программа и реализован Проект "Информатизация рецептурного оборота антидиабетических лекарственных средств в Украине" на региональном уровне.

Ключевые слова: интеграция медицинской и фармацевтической помощи, проект по информатизации рецептурного оборота, сахарный диабет, антидиабетические лекарственные средства, взаимодействие антидиабетических лекарственных средств.

DEVELOPMENT OF THE CONCEPTION AND TARGET PROGRAM OF THE REGIONAL PROJECT "INFORMATIZATION OF PRESCRIBING AND DISPENSING ANTIDIABETIC MEDICATIONS IN UKRAINE"

А. I. Boyko

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: ways of informatization of prescribing and dispensing antidiabetic medications (the e-prescribing, e-medication passport), the project "Informatization of prescribing and dispensing antidiabetic medications in Ukraine" is realized at regional level.

Key words: medical and pharmaceutical care integration, project on informatization of prescribing and dispensing medications, diabetes mellitus, antidiabetic medicines, antidiabetic drug-drug interaction.

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

УДК 615(085)(477)

КОНТРОВЕРСІЙНІ ПИТАННЯ РЕКЛАМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

© **О. О. Удовенко, І. Я. Городецька, Н. Л. Ханик**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: виділено ключові положення нормативних документів стосовно реклами лікарських засобів в Україні. Вивчено становлення фахівців охорони здоров'я до реклами ліків у ЗМІ.

Ключові слова: реклама лікарських засобів, анкетне опитування фармацевтичних та медичних фахівців.

Вступ. Реклама – це складова системи маркетингових комунікацій у вигляді будь-якої платної неособистісної форми поширення інформації про фірму та її лікарські засоби [1]. Реклама лікарських засобів, спрямована безпосередньо на пацієнта, викликає в суспільстві неоднозначне ставлення, хоча підлягає ряду обмежень. Агресивні рекламні компанії змушують споживачів витратити більше грошей, ніж необхідно, переконуючи в унікальності та нешкідливості препаратів, призводять до зростання самодіагностики і самопризначення лікарських засобів пацієнтами, а також до розчарування пацієнтів через нереалістичність нав'язаних рекламою очікувань [3, 12]. Позаяк основним завданням реклами ліків є переконання споживача в надійності, якості та доступності пропонованих засобів, очевидно стає необхідність створення способів реалізації та виконання вимог законодавства, тому що просте посилення законодавчих норм може призвести до відсутності у населення інформації про лікарські засоби [5, 12]. Тому метою наших досліджень стало узагальнення положень нормативних документів щодо реклами лікарських засобів в Україні та вивчення ставлення фахівців охорони здоров'я до реклами ліків у ЗМІ.

Методи дослідження. Аналіз та узагальнення нормативних документів, що регулюють рекламу лікарських засобів в Україні. Анкетне опитування фармацевтичних та медичних фахівців.

Результати й обговорення. Регулювання обігу і застосування реклами лікарських засобів в Україні здійснюється на основі низки нормативних документів [6–11]. На сьогодні дозволена реклама зареєстрованих в установленому порядку МОЗ України лікарських засобів, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку ліків, заборонених до рекламування. Закон України “Про рекламу” встановлює положення, які повинна та не повинна містити реклама лікарських засобів. Так, є 4 обов'язкові вимоги до змісту реклами, а також значно більше положень (всього – 15), які не повинні наводитись в рекламі [11]. Обов'язкові вимоги до змісту реклами лікарських засобів майже стовідсотково є конкретними і такими, що підлягають оцінці, тоді як заборони і обмеження часто неможливо оцінити, присутній цей ефект у рекламному повідомленні чи ні, і як він може вплинути на конкретного споживача (наприклад, вимога не справляти певне враження або сприяти виникненню страху та ін.) (табл. 1).

Таблиця. 1. Вимоги до змісту реклами лікарських засобів згідно з Законом України “Про рекламу”

Реклама лікарського засобу повинна містити:	Реклама лікарського засобу не повинна містити (приклади):
1) об'єктивну інформацію про лікарський засіб; 2) вимогу про необхідність консультації з лікарем перед застосуванням лікарського засобу; 3) рекомендацію щодо обов'язкового ознайомлення з інструкцією на лікарський засіб; 4) текст попередження такого змісту: "Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я"	1) відомостей, які можуть справляти враження, що за умови застосування лікарського засобу консультація з фахівцем не є необхідною; 2) тверджень, що сприяють виникненню або розвитку страху захворіти або погіршити стан свого здоров'я через невикористання лікарських засобів, що рекламуються; 3) тверджень, що сприяють можливості самостійного встановлення діагнозу для хвороб, патологічних станів людини та їх самостійного лікування з використанням медичних товарів, що рекламуються; 4) інформації, що може вводити споживача в оману щодо складу, походження, ефективності, патентної захищеності товару, що рекламується; 5) інформацію, яка дозволяє припустити, що лікарський засіб є харчовим, косметичним чи іншим споживчим товаром або що безпечність чи ефективність цього засобу зумовлена його природним походженням

Порівняння законодавства України з основними положеннями відповідного розділу Директиви ЄС [4] дозволило встановити певні відмінності:

- до 2012 року в Україні можна було рекламувати усі безрецептурні препарати, хоча ще у 2001 р. у Європейському Союзі критеріями до заборони реклами ліків були вміст наркотичних та психотропних речовин та деякі захворювання;
- прийняті в Україні у 2012 р. критерії заборони до рекламування значно ширші; крім перелічених в Директиві ЄС до них віднесені також ліки для дітей до 12 років, вагітних жінок та годуючих матерів, для лікування ВІЛ/СНІДу, імпотенції та такі, що можуть викликати звикання [7].

Вивчення впливу реклами на рівень продажів лікарських засобів є важливим інструментом маркетингових досліджень [1]. В численних опитуваннях споживачі заперечують вплив реклами на вибір ліків або оцінюють його дуже низько, проте рівні аптекних продажів демонструють пряму залежність від рекламної активності у ЗМІ [2, 5, 12]. Тому перед виконанням наступного етапу нашої роботи ми взяли до уваги дані кількох досліджень щодо недостовірності результатів, одержаних з допомогою прямого анкетування споживачів [2, 13, 14] та вирішили вивчити ставлення до реклами ліків не пацієнтів, а фахівців охорони здоров'я. Ми проведемо анкетне опитування 113 фармацевтичних та медичних працівників, 78 % респондентів становили провізори і фармацевти та 22 % – лікарі, медсестри та медичні представники. За стажем роботи найбільш представленою була група від 3-х до 5-ти років (42,5 % респондентів). Позаяк більшість опитаних становили фармацевтичні працівники, деякі питання анкети ми про-

аналізували в розрізі загальної сукупності респондентів та окремо – для медичних фахівців. У загальній сукупності більшість опитаних (52 %) сформулювала своє ставлення до реклами лікарських засобів, спрямованої безпосередньо на пацієнта як негативне, однакова кількість респондентів (по 24%) ставиться до реклами ліків позитивно та байдуже. Серед медичних працівників рівень негативного відношення до реклами ліків нижчий – 38%, такий же рівень позитивного відношення (38 %) та рівень байдужості – як у загальній сукупності (24 %). Більшість опитаних вважає, що усі лікарські засоби повинні призначати лікар або рекомендувати провізор (76 відповідей). Частина респондентів (25 відповідей) вважає, що реклама ліків не заважає роботі лікаря та провізора, 16 респондентів сприймають рекламу ліків як допомогу у своїй роботі, 4 респонденти вказали, що існує необхідність інформувати пацієнтів про нові ліки на ринку і нагадувати про вже відомі, і цю функцію повинна виконувати реклама. При оцінці впливу різних факторів на самостійний вибір лікарського засобу пацієнтами 52 % опитаних нами фармацевтичних та медичних фахівців були переконані, що більшість пацієнтів при виборі ліків довіряють рекламі у ЗМІ (59 осіб). 31 респондент вважав, що пацієнти довіряють тільки лікарю; така ж кількість респондентів вказала, що пацієнти переважно довіряють провізору.

На рисунку 1 показано результати оцінки респондентами позитивних та негативних сторін реклами ліків. Серед позитивних функцій на першому місці зростання рівнів продажів в аптеках (68 відповідей), серед негативних наслідків реклами більшість респондентів (87

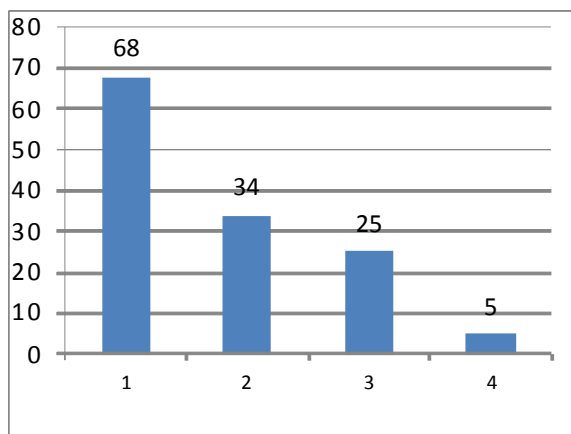
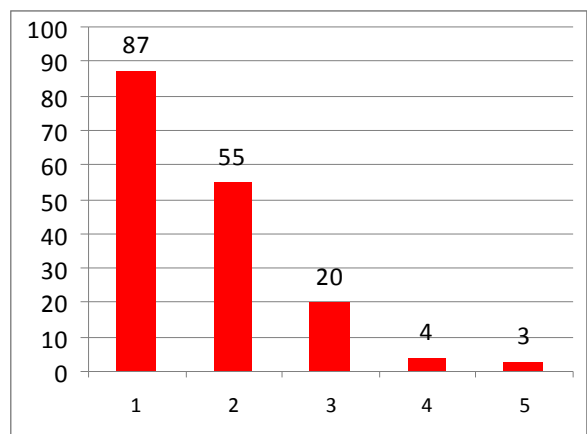


Рис. 1. Оцінка позитивних та негативних сторін реклами лікарських засобів

Позитивні функції реклами

- 1 – зростання рівнів продажів в аптеках; 2 – надання пацієнту необхідної інформації про ліки; 3 – відсутність необхідності звертання до лікаря при незагрозованих станах; 4 – позитивні функції реклами відсутні



Негативні сторони реклами

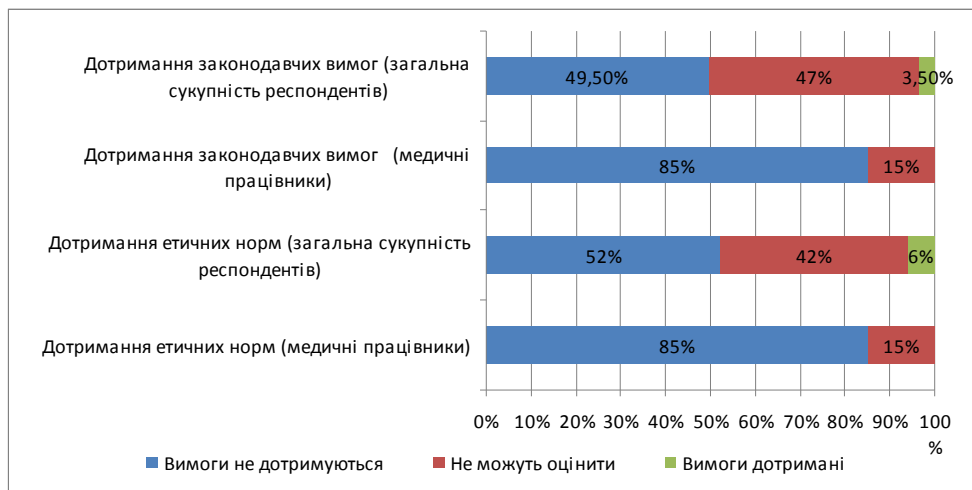
- 1 – збільшення ризику безконтрольного використання ліків пацієнтами; 2 – відсутність повної інформації щодо властивостей і застосування ліків; 3 – вплив реклами суб'єктивний; 4 – зростання кількості захворювань та побічних явищ; 5 – негативних наслідків реклами ліків немає.

осіб) вказала на збільшення ризику безконтрольного використання ліків пацієнтами. Незначна кількість респондентів не вказала позитивні та негативні сторони реклами ліків (5 і 3 респонденти відповідно) (рис. 1).

Респондентам було запропоновано висловити свою думку щодо дотримання рекламою ліків у ЗМІ вимог законодавства України та її відповідності загальноприйнятим етичним нормам. У загальній сукупності респондентів приблизно половина опитаних вважає, що вимоги законодав-

ства та етичні норми порушуються (49,5 % і 52%), значна частина респондентів не змогла це оцінити та лише кілька опитаних вважають, що усі вимоги дотримані (3,5% та 6%). Серед медичних працівників розподіл більш жорсткіший: 85% опитаних впевнені, що вимоги законодавства та етичні норми не дотримуються і 15 % не змогли дати цьому оцінку. Характерно, що жоден з медичних фахівців не вважає, що у рекламі лікарських засобів вимоги законодавства України та етичні норми дотримані (рис. 2).

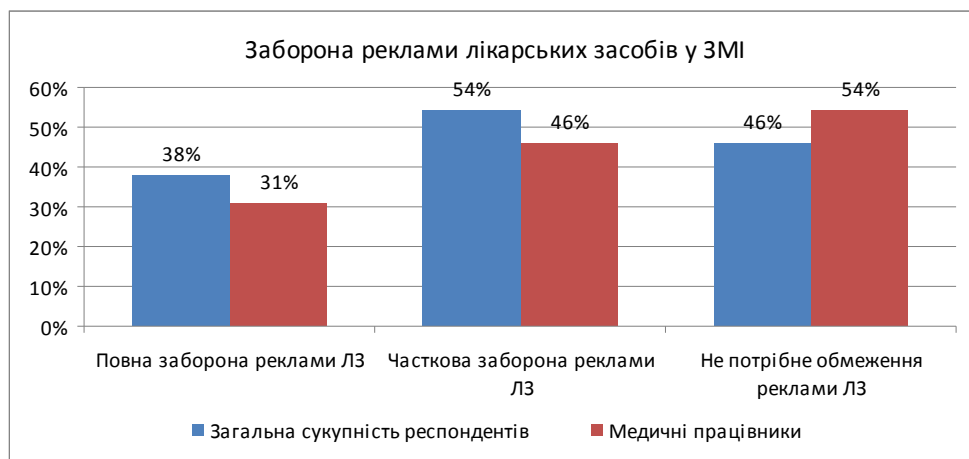
Рис. 2. Оцінка респондентами дотримання рекламою лікарських засобів вимог законодавства України та етичних норм.



На наступні питання щодо необхідності повної або часткової заборони реклами лікарських засобів 38 % опитаних висловились за її повну заборону, 54 % – за часткову заборону, в тому числі серцевих, протикашльових, протигрипозних, антигістамінних засобів, імуностимуляторів. Окремі респонденти вважають, що рекламувати у ЗМІ можна лише вітамінні лікарські засоби

та сорбенти. 46 % респондентів не мають претензій до реклами ліків і не вимагають її заборони. Серед медичних працівників за заборону реклами лікарських засобів для населення висловились менше респондентів: 31 % – за повну заборону, 46 % – за часткову, тоді як 54 % опитаних медичних фахівців вважають, що часткове обмеження реклами теж не потрібне (рис. 3).

Рис. 3. Ставлення респондентів до заборони реклами ліків у ЗМІ.



Висновки. В результаті анкетного опитування фармацевтичних та медичних працівників встановлено, що хоча 52 % респондентів негативно ставляться до реклами лікарських засобів, лише 38 % вимагають її повної заборони. Майже половина

опитаних фахівців охорони здоров'я (49,5 %) переконані, що в Україні не дотримуються вимоги законодавства щодо реклами лікарських засобів. Це свідчить про те, що респонденти не знають про особливості законодавчих вимог до реклами ліків.

Література

1. Громовик Б. П. Менеджмент і маркетинг у фармації / Б. П. Громовик, Г. Д. Гасюк, О. Р. Левицькі. – Київ : Медицина, 2008. – 752.
2. Ежегодная Аналитическая конференция «ФАРМРЫНОК УКРАИНЫ МЕЖДУ КРИЗИСАМИ» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/129885>
3. Маркетинг в фарминдустрии: время перемен. Joan Buckley, факультет менеджмента и маркетинга университета Корк [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua>
4. О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека: Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и совета ЕС от 6 ноября 2001 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.webapteka.ru/expert_docs/pub59/
5. Опыт Азербайджана по запрету рекламы лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.apteka.ua/article/98167
6. Про внесення змін до деяких законів України у сфері охорони здоров'я щодо посилення контролю за обігом лікарських засобів, харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок: Закон України від 20.12.2011 р. № 4196-VI [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/4196-17>
7. Про деякі питання заборони рекламування лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 06.06.2012 р. № 422 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1189-12>
8. Про затвердження нормативних актів з питань реклами лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 10 червня 1997 р. № 177 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0268-97>
9. Про затвердження Переліку лікарських засобів, захищених до рекламування, які відпускаються без рецепта: Наказ МОЗ України від 06.11.2012 р. № 876 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/>
10. Про затвердження Порядку накладення штрафів за порушення законодавства про рекламу: Постанова КМУ від 26 травня 2004 р. № 693 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/693-2004-p>
11. Про рекламу: Закон України від 3.07.1996 р. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/270/96-вр>
12. Реклама лекарственных средств. Основные ошибки рекламодателей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.med7.ru/marketing/reklama-dla-klinik-i-medicinskih-centrov/informacia/>
13. Третя українеців живіть на лікарствах – опрос [Электронный ресурс].- Режим доступа: http://www.institute.gorshenin.ua/news.../200_tret_ukraintse...
14. Helicopter View: реклама лекарственных средств в различных медиа в 1 кв.2012 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/168871>

КОНТРОВЕРСИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

Е. А. Удовенко, И. Я. Городецкая, Н. Л. Ханык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: выделены ключевые положения нормативных документов о рекламе лекарственных средств в Украине. Изучено отношение специалистов здравоохранения к рекламе лекарств в СМИ.

Ключевые слова: реклама лекарственных средств, анкетный опрос фармацевтических и медицинских работников.

CONTROVERSIAL ISSUES OF ADVERTISING OF MEDICINES IN UKRAINE

О. О. Udovenko, I. Ya. Horodetska, N. L. Khanyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the key positions of regulations on advertising of medicines in Ukraine were defined. Pharmaceutical and medical professionals' opinion about advertising of medicines was studied.

Key words: advertising of medicines, survey by questionnaire of pharmaceutical and medical professionals.

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

© В. І. Гриценко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено аналіз асортименту препаратів для лікування захворювань передміхурової залози, представлених на фармацевтичному ринку України. Розглянуто основні тенденції розвитку вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів. За результатами маркетингових досліджень складено асортиментний макроконтур сегмента ринку α -адреноблокаторів і фітопрепаратів, які застосовують у терапії захворювань передміхурової залози. Доведено доцільність створення лікарських препаратів з α -адреноблокаторами і рослинними екстрактами у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

Ключові слова: гіперплазія передміхурової залози, фармацевтичний ринок, α -адреноблокатори, фітопрепарати.

Вступ. Останнім часом в Україні захворювання передміхурової залози посідають одне з перших місць серед урологічних патологій в чоловіків. Найбільш розповсюдженими є хронічний простатит та доброякісна гіперплазія простати. Причини виникнення гіперплазії й до сьогодні достовірно не встановлені, однак доведено, що незадовільний стан продукції андрогенів у чоловіків – це неодмінна умова виникнення і розвитку доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) [1,14].

Особливістю є те, що на ранніх стадіях захворювання не становить прямої загрози життю пацієнта, але клінічні симптоми з боку сечовивідних шляхів знижують якість життя пацієнтів. Захворювання передміхурової залози значно “помолодшали” – гіперпластичні і диспластичні процеси в передміхуровій залозі починають з’являтися у 25–30 років. На сьогодні гіперплазію передміхурової залози спостерігають приблизно у 20 % чоловіків віком 40 років, у 70 % чоловіків віком 60 років і у 90 % – віком 80 років [5].

Клінічні прояви ДГПЗ вкрай різноманітні і залежать від швидкості розвитку захворювання, від соматичного і психічного статусу, а також супутніх захворювань, що ускладнює вибір методу лікування. У зв’язку з цим питання забезпечення пацієнтів якісними ліками є актуальним [7–9].

За оцінками експертів, на сьогодні світовий фармацевтичний ринок лікарських засобів, які застосовують для лікування урологічних хвороб, складає близько 200 млн доларів, що зумовлено збільшенням кількості пацієнтів за останні роки. На даний час, коли фармацевтичний ринок активно заповнюють нові лікарські засоби

різні виробники, якість лікарської допомоги значною мірою залежить від рівня достовірності та доступності фармацевтичної інформації. Поглиблення маркетингових досліджень забезпечує пошук, розробку і виробництво ефективних та конкурентоспроможних лікарських засобів, сприяє забезпеченню населення країни якісною і доступною фармацевтичною продукцією в достатньому обсязі та асортименті, знижуючи залежність від імпортованих ліків [2, 3, 4, 6].

Мета роботи – проведення маркетингового аналізу вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування захворювань передміхурової залози, що дозволить визначити доцільність та перспективність розробки та впровадження лікарських препаратів з α -адреноблокаторами та рослинними екстрактами в асортимент виробничого підприємства.

Методи дослідження. Маркетингові дослідження ринку здійснено на підставі аналізу офіційних джерел інформації: Довідник Компендіум 2013 р., Rx-Index-класифікатор лікарських препаратів, Державний реєстр лікарських засобів України [10].

Результати й обговорення. У ході маркетингових досліджень проведено поетапний аналіз асортименту препаратів для лікування захворювань передміхурової залози за АТС-класифікацією (анатомо-терапевтично-хімічна класифікація), за лікарськими формами та країнами-виробниками. Усього в ході аналізу відібрано 89 торговельних назв і 100 лікарських препаратів.

Згідно з АТС-класифікацією лікарських препаратів для лікування урологічних захворювань найчисельніша група G04CA – α -адреноблока-

тори (30%). Її представниками є тамсулозин (Омнік, Аденорм), альфузозин (Дальфаз), теразозин (Сетегіс, Корнам), доксазозин (Кардура, Зоксон). Друге місце займає група G04BX – інші препарати для лікування урологічних захворювань (27,5 %). До цієї групи відносять лікарські засоби, які покращують мікроциркуляцію крові в передміхуровій залозі (Вітапрост, Простатилен). На третьому місці – препарати групи G04CX10 (17,5 %) – переважно фітопрепарати (Простанорм, Простатофіт, Простапол та ін.). На четвертому місці знаходиться група G04CB – інгібітори тестостерон 5- α -редуктази (12 %). До цієї групи препаратів належать похідні фінастериду (Простан, Пенестер) та дутастериду (Авдарт).

П'яте місце займає група G04CX – інші препарати для лікування ДГПЗ (9,5 %). До неї відносять рослинні препарати з олією насіння гарбуза (Тиквеол, Пепонен), лікарські препарати зі сливи африканської (Таденан), з екстрактом плодів пальми Сабаль (Сабаль-уно). Останнє, шосте місце, посідає група G04BE03 – засоби, які застосовують при еректильній дисфункції (3,5 %). До цієї групи відносять препарати Йохімбін, Імпаза.

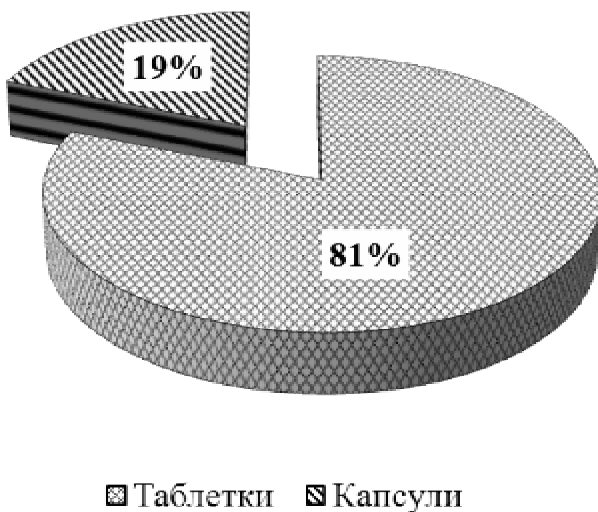


Рис. 1. Розподіл препаратів α -адреноблокаторів за формою випуску.

рати, що містять селективний α -адреноблокатор доксазозину мезилат, 28 % складає частина препаратів з празозином. Частка лікарських засобів з тамсулозину гідрохлоридом (суперселективний $\alpha_{1A/D}$ -адреноблокатор) складає 20 %, теразозин і альфузозин (селективні) відповідно по 6 %.

За результатами ситуаційного аналізу розроблено асортиментний контур цільового сегмента українського фармацевтичного ринку α -адреноблокаторів (макроконтур), представлений на рисунку 4.

Доведено, що гладка мускулатура передміхурової залози має α_{1A} -адренорецептори, які відповідають за динамічний компонент порушення відтоку сечі в пацієнтів із гіперплазією передміхурової залози, де стало підставою для застосування α -адреноблокаторів із терапевтичною метою. Блокатори α -адренергічних рецепторів є основною групою для симптоматичної терапії ДГПЗ [12, 13].

На рисунку 1 наведений аналіз асортименту α -адреноблокаторів за лікарськими формами. Як видно з рисунка 1, більшість становлять лікарські засоби у формі таблеток (81 %), 19 % складають препарати у формі капсул.

Аналіз асортименту за країнами-виробниками (рис. 2) показав, що частка α -адреноблокаторів виробництва України складає 9 %. Всього зареєстровано пропозиції 21 країни, серед яких за кількістю лікарських засобів перше місце належить Сполученим Штатам Америки (20 %), друге – Росії (9 %) і Німеччині (9 %), третє – Чехії (7 %), четверте – Індії (6%) і Франції (6 %).

Крім того, препарати α -адреноблокатори пропонують фармацевтичні виробники з Великобританії, Угорщини, Хорватії, Канади, Польщі, Словенії, Австрії, Болгарії (34 %).

Результати аналізу асортименту α -адреноблокаторів за діючими речовинами (рис. 3) показали, що більшу частину (40 %) складають препа-

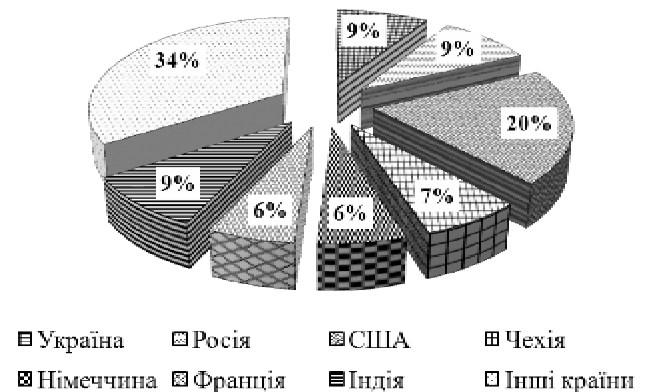


Рис. 2. Розподіл препаратів α -адреноблокаторів на фармацевтичному ринку України за основними країнами-виробниками.

У ході досліджень встановлено, що 81 % складають препарати у формі таблеток; 91 % – зарубіжні лікарські препарати; 9 % – препарати виробництва України; майже 100 % препаратів є монокомпонентними; (40 %) складають препарати, що містять у своєму складі селективний α -адреноблокатор доксазозину мезилат.

Проведений маркетинговий аналіз простатопротекторів з блокаторами α -адренорецепторів показав, що на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські препарати вітчизняного



Рис. 3. Розподіл препаратів 6 – адреноблокаторів за діючими речовинами

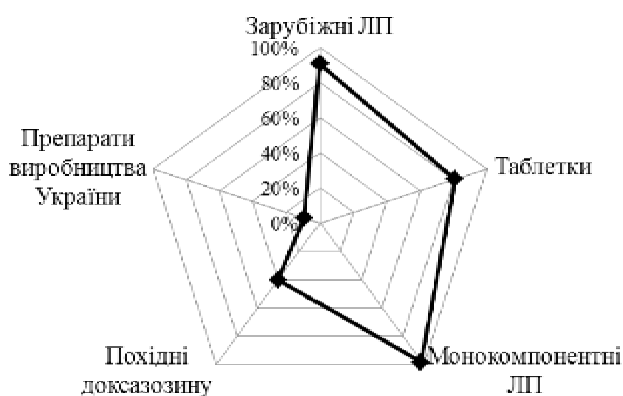


Рис. 4. Макроконтур ринку препаратів групи α -адреноблокаторів для лікування захворювань передміхурової залози

виробництва з α -адреноблокаторами у формі супозиторіїв – найбільш оптимальній лікарській формі для лікування захворювань передміхурової залози. Більшість препаратів є монокомпонентними. Лише 9 % препаратів з α -адреноблокаторами виробляють в Україні. Лікарські засоби, що містять у своєму складі суперселективний

α -адреноблокатор тамсулозину гідрохлорид, складають лише 20 %.

Аналіз сучасного стану фармацевтичного ринку також дозволив виділити тенденцію збільшення кількості ліків рослинного походження, які мають високу біодоступність, широкий спектр терапевтичної дії, можуть застосовуватись пацієнтами впродовж тривалого часу. Механізм дії препаратів, що містять рослинну сировину, пов'язаний з наявністю протизапальної, мембрано-стабілізувальної, антимікробної видів дії, здатністю інгібувати активність ферменту 5 α -редуктази гальмувати процеси проліферації та покращувати функції сечовиділення [11].

На рисунку 5 наведений аналіз асортименту фітопростатопротекторів за лікарськими формами. Як видно з рисунка 5, більшість складають лікарські засоби у формі капсул (35 %), 30 % складають препарати у вигляді рідких лікарських форм. Третє місце посідають таблетовані лікарські форми (13 %), 10 % складають препарати у вигляді супозиторіїв. На лікарські засоби у формах гранул і порошків припадає по 4 %. Найменший процент складають лікарські препарати у формі драже (2 %).

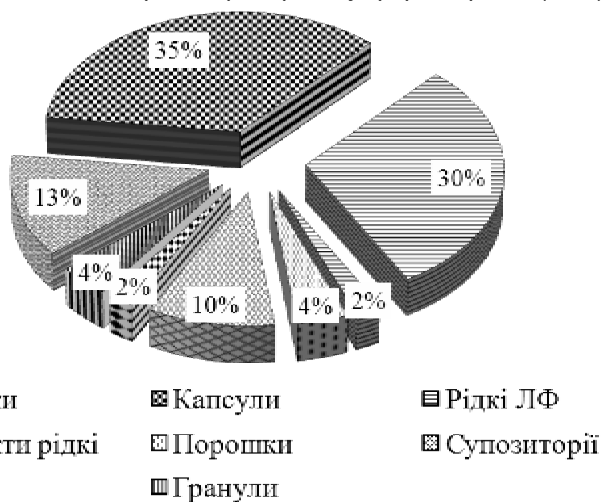


Рис. 5. Розподіл препаратів рослинного походження за формами випуску.

Результати аналізу асортименту фітопроста-топротекторів за країнами-виробниками (рис. 6) показали, що перше місце за кількістю лікарських препаратів належить Німеччині (34 %), друге – Україні і Росії (по 15 %). Третє місце займає Словенія (8 %), четверте – Франція і Австрія (по 5 %). Крім того, фітопрепарати пропонують фармацевтичні виробники з Польщі, Індії, Угорщини, Бельгії, Білорусії (18 %).

У ході маркетингових досліджень встановле-

но, що 57,5 % фітопроста-топротекторів є монокомпонентними, 42,5 % препаратів рослинного походження мають комбіновані складу.

Для лікування захворювань передміхурової залози використовують різні рослини, але найефективнішими є пальма Сабаль, африканська слива, гарбуз, чорна тополя, кропива, ехінацея. На рисунку 7 наведено розподіл фітопрепаратів для лікування захворювань передміхурової залози за групами рослин, що входять до їх складу.

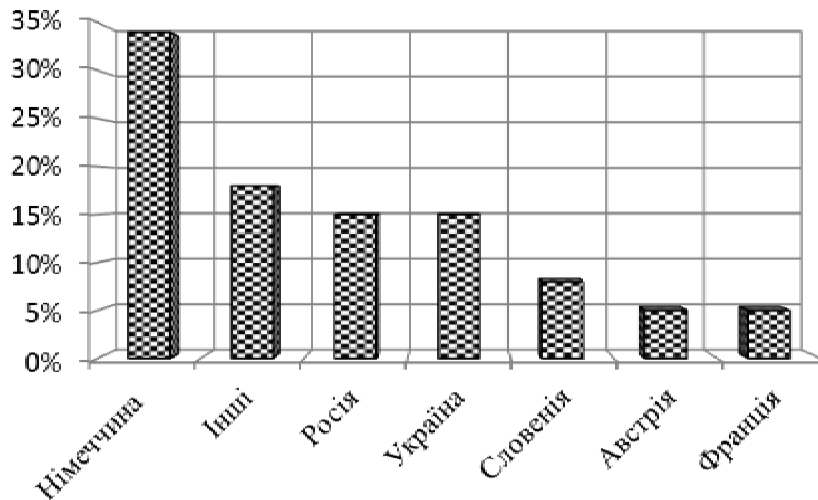


Рис. 6. Розподіл препаратів рослинного походження за основними країнами-виробниками.



Рис. 7. Розподіл фітопрепаратів для лікування захворювань передміхурової залози за групами рослин.

Як видно з рисунка 7, найбільший відсоток складають препарати, які містять екстракт пальми Сабаль (29%). Друге місце за чисельністю посідають препарати, до складу яких входить екстракт кореня кропиви (20%). Препарати, що містять у своєму складі екстракт або олію з насіння гарбуза складають 13 % від загального обсягу, засоби з екстрактами тропічних рослин і квітковим пилком – 11 %. Також для лікування захворювань передміхурової залози викорис-

товують екстракти кори африканської сливи і чорної тополі; препарати з їх вмістом складають по 5,5 %. Достатньо великий відсоток (16 %) складають комбіновані препарати, які містять одразу декілька лікарських рослин.

За результатами ситуаційного аналізу розроблено асортиментний контур сегмента українського фармацевтичного ринку простатопротекторів рослинного походження (макроконтур), представлений на рисунку 8.

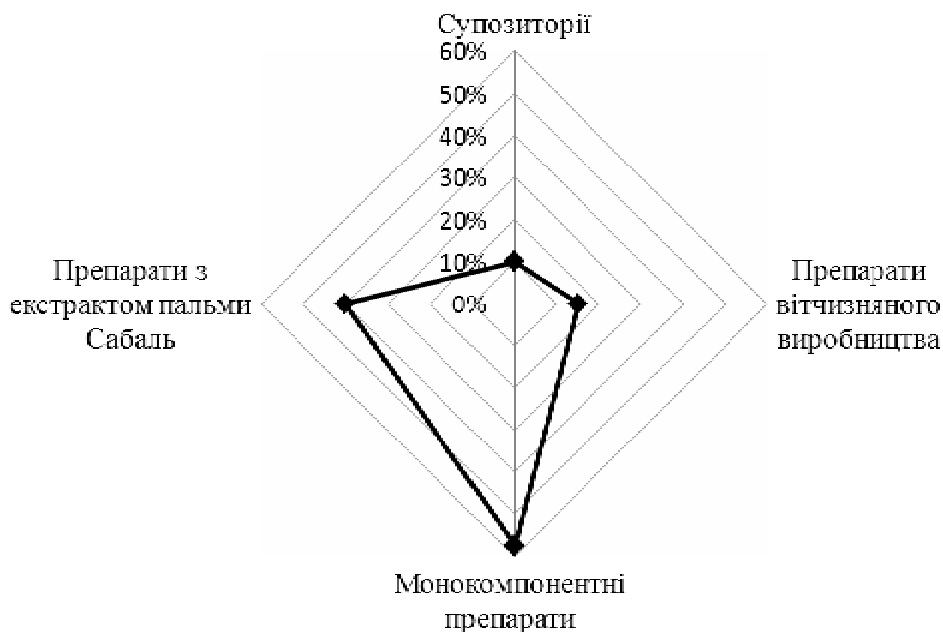


Рис. 8. Макроконтур ринку препаратів- фітопростатопротекторів для лікування захворювань передміхурової залози.

У ході досліджень встановлено, що тільки 10 % складають препарати у формі супозиторіїв; 15 % – препарати виробництва України; 57,5 % препаратів є монокомпонентними; (40 %) складають препарати, що містять у своєму складі екстракт пальми Сабаль.

Результати проведеного маркетингового аналізу дозволили обґрунтувати доцільність створення нових вітчизняних препаратів у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

Висновки. З метою забезпечення населен-

ня України ефективними та безпечними лікарськими препаратами досліджено асортимент засобів для лікування захворювань передміхурової залози, представлених на фармацевтичному ринку України.

1. На підставі проведеного маркетингового аналізу складено асортиментний макроконтур сегмента ринку α -адреноблокаторів і фітопрепаратів.

2. Доведено доцільність створення лікарських препаратів у вигляді супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

Література

1. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы : монография / [Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Локшин К. Л. и др.]. – Кострома: ОАО "Кострома", 2005. – 175 с.
2. Дремова Н. Б. Маркетинговый анализ рынка гиполлипидемических лекарственных средств / Н. Б. Дремова // Новая аптека. – 2006. – № 1. – С. 35–38.
3. Дремова Н. Б. Маркетинговые исследования лекарственного обеспечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Н. Б. Дремова, А. И. Овод // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – Курск. – 2006. – № 3. – С. 41–54.
4. Дремова Н. Б. Развитие методологии маркетинговых исследований в фармации / Н. Б. Дремова // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – Курск. – 2005. – № 1. – С. 62–76.
5. Лопаткин Н. А. Урология – основная специальность / Н. А. Лопаткин, О. И. Аполихин // Урология. – 2004. – № 1. – С. 9–12.
6. Мнушко З. Н. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации / З. Н. Мнушко, И. В. Пестун. – Х. : Изд-во НФаУ, 2008. – С. 15–22.
7. Овод А. И. Лекарственные аспекты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. И. Овод, Н. Б. Дремова // Ремедиум. – 2005. – № 4. – С. 36–41.
8. Простатопротекторы / [С. М. Дроговоз, Т. А. Бухтиярова, В. В. Росіхін та ін.] – Х. : ООО Виробниче підприємство Пляда, 2005. – 184 с.
9. Сегал А. С. Диагностика и лечение хронического простатита / А. С. Сегал. – М. : Нижфарм, 2002. – 210 с.
10. Rx-index-класифікатор лікарських препаратів. – К. : ВД «Фармацевт практик», 2010. – 1136 с.
11. Barnes J. Herbal medicines. A guide for healthcare professionals / J. Barnes, L. Anderson, J. Phillipson– 2nd ed. – 2002. – 530 p.
12. EAU guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive

of benign prostatic obstruction (BPH guidelines) / S. Madersbacher, G. Alivizatos, J. Nordling [et al.] // Eur. Urol. – 2004. – Vol. 46, № 5. – P. 547–554.

13. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia /

J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M. Bautista [et al.] / N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 25. – P. 2387–2398.

14. Naber K. G. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections / K. G. Naber. // European Association of Urology Guidelines. – 2007. – P. 89–98.

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

В. И. Гриценко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведен анализ ассортимента препаратов для лечения заболеваний предстательной железы, представленных на фармацевтическом рынке Украины. Рассмотрены основные тенденции развития отечественного рынка фармацевтических препаратов. По результатам маркетинговых исследований составлен ассортиментный макроконтур сегмента рынка α -адреноблокаторов и фитопрепаратов, которые применяют в терапии заболеваний предстательной железы. Доказана целесообразность создания лекарственных препаратов с α -адреноблокаторами и растительными экстрактами в форме суппозитория для лечения заболеваний предстательной железы.

Ключевые слова: гиперплазия предстательной железы, фармацевтический рынок, α -адреноблокаторы, фитопрепараты.

MARKETING RESEARCH OF MEDICINES FOR PROSTATE DISEASES TREATMENT PRESENTED IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

V. I. Hrytsenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the analysis of the range of drugs for prostate diseases treatment represented in the pharmaceutical market of Ukraine was made. The main trends in the domestic market of pharmaceuticals were studied. According to the market research the assortment of macro contour of alpha-adrenoceptors and herbal remedies used in the treatment of prostate diseases segment were made. The expediency of creating drugs with alpha-adrenoceptors and plant extracts in the form of suppositories for prostate diseases treatment were proved.

Key words: prostate hyperplasia, pharmaceutical market, alpha-adrenoceptor, phytopharmaceuticals.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ АНТИАЛЕРГІЧНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

© А. С. Крвавич, Н. Є. Стадницька, Р. О. Петріна, А. М. Кричковська,
В. П. Новіков

Національний університет «Львівська політехніка»

Резюме: у роботі представлено результати досліджень асортименту лікарських препаратів протиалергічної дії. Встановлено, що ринок вказаних препаратів формують в основному препарати іноземних виробників. Виявлено доцільність розробки нового фітопрепарату протиалергічної дії. Узагальнено дані щодо лікарських рослин, які застосовують при лікуванні алергічних захворювань шкіри, біологічно активних сполук та механізмів їхньої дії.

Ключові слова: протиалергічні препарати, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок, лікарська сировина, хімічний склад.

Вступ. Протягом останнього десятиріччя спостерігається тенденція до значного поширення алергічних захворювань (АЗ) у світі. Алергія – це незвична імунна реакція організму на екзогенні та ендогенні антигени. Важливу роль у розвитку алергії відводять стану нервової, ендокринної систем, а також патології шлунково-кишкового тракту [1]. На думку провідних спеціалістів, у наш час алергія набула характеру світової епідемії, від алергії страждає близько 30 % всього населення планети [8]. В Україні зареєстровано близько 25 % хворих на АЗ. Згідно з даними статистики в Україні розподіл пацієнтів із АЗ становить: поліноз – 7 %, алергічний риніт – 8 %, бронхіальна астма – 5 %, алергодерматози – 5 % [2]. Проблемною залишається ситуація з алергічними реакціями на лікарські засоби (ЛЗ). За останні роки зареєстровано понад 50 летальних випадків, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, а також багато випадків медикаментозного анафілактичного шоку, тяжких проявів непереносимості ЛЗ у вигляді синдромів Лаєла, Стівенса-Джонсона [7].

На сучасному етапі найефективнішою формою терапії алергічних захворювань шкіри (АЗШ) є комплексне лікування. При цьому застосовують як препарати загальної, так і місцевої дії. Арсенал протиалергічних ЛЗ, які застосовують місцево, представлений в основному кортикостероїдами в різних лікарських формах (46 %) [4]. Вони проявляють швидкий клінічний ефект, проте мають значну кількість побічних дій, що ускладнює лікування. Щодо застосування препаратів природного походження відомо, що рослинні екстракти та ефірні олії з антисептичною та протисвербіжною діями застосовують в народній ме-

дицині багатьох країн. Фітотерапія особливо ефективна при місцевому застосуванні [6]. Біопрепарати рослинного походження підсушують шкіру та відновлюють її природне рН, при цьому створюють несприятливі умови для росту чужорідних мікроорганізмів. Щодо профілактики та протирецидивного лікування, то тут рослинні засоби поза конкуренцією, їх застосування не спричиняє залежності, оскільки не порушуються природні процеси обміну. Фітотерапія, на думку багатьох лікарів та пацієнтів, забезпечує найприродніший захист організму [7]. Внаслідок зменшення природних запасів лікарської рослинної сировини (ЛРС), альтернативним джерелом біологічно активних речовин (БАР) є культура клітин і тканин лікарських рослин, яка має ряд переваг порівняно зі збором лікарської сировини в природі і вирощування інтактних рослин на полях.

Тому актуальним є проведення наукових досліджень з метою створення та вивчення нових ефективних та безпечних фітозасобів.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були групи ЛЗ за АТС-класифікацією, включені у Державний реєстр ЛЗ станом на 2012 рік та застосовуються для лікування АЗШ:

1. D02. Препарати з пом'якшувальною і захисною діями.
2. D04AA. Антигістамінні та протисвербіжні ЛЗ.
3. D07. Кортикостероїди, які використовують у дерматології.
4. D08. Антисептичні і дезінфікувальні засоби.
5. D11. Інші дерматологічні ЛЗ.

Також об'єктом досліджень обрано лікарські рослини, їх хімічний склад та фармакологічна дія, які мають протиалергічну активність і можуть

бути використані при розробці складу нового фітопрепарату для лікування АЗШ.

Методологія дослідження базувалася на аналізі маркетингової інформації. Як інформаційні джерела використовували довідкове видання Компендіум 2012р., інформаційно-пошукові системи та всевітню інтернет-мережу. Під час роботи застосовано статистичний, логічний і графічний методи.

Таблиця 1. Перелік лікарських засобів місцевої дії, які застосовують для лікування алергічних захворювань шкіри

Результати й обговорення. На першому етапі дослідження проаналізовано та виділено препарати місцевої дії, які проявляють протиалергічну, пом'якшувальну та протизапальну дію, симптоматичні, антисептичні та протисвербіжні ЛЗ [15]. Перелік цих лікарських засобів представлено в таблиці 1.

Аналіз даних таблиці 1 підтвердив, що арсенал ЛЗ, які використовують для лікування АЗШ,

	Назва препарату	Лікарська форма	Виробник вітчизняний	Виробник закордонний	Діюча речовина
<i>D04AA. Антигістамінні та протисвербіжні ЛЗ</i>					
1	Феністил-гель	Гель		Швейцарія	Диметинден
2	Дермадрин	Мазь		Італія	Дифенгідрамін
3	Псило-бальзам	Гель		Німеччина	Дифенгідрамін
4	Ірикар	Мазь Крем		Німеччина	Матрична настойка Cardiospermum
5	Меновазан	Мазь	«Віола»		Новокаїн, анестезин
6	Димосифон	Капсули	«Імунал»		Димосифон
7	Кетоцин	Мазь	«Черв. зірка»		Кетотифену гідрофумарат
<i>D07. Кортикостероїди, які використовують в дерматології</i>					
8	Латикорт	Мазь		Польща	Гідрокортизон
9	Локоїд-Креоло	Емульсія		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон
10	Локоїд-Ліпокрем	Крем		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон
11	Локоїд	Крем		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон
12	Фокорт-Дарниця	Крем	«Дарниця»		Триамцинолон
13	Фторокорт	Мазь		Угорщина	Триамцинолон
14	Целесто-дерм	Мазь		Бельгія/США	Бетаметазон
15	Бетаметазон	Крем	«Артеріум»		Бетаметазон
16	Синафлан	Мазь	«Фітофарм»		Флуоцинолуацетоні
17	Флуцар-Дарниця	Крем	«Дарниця»		Флуоцинолуацетоні
18	Флуцар	Гель		Польща	Флуоцинолуацетоні
19	Момедерм	Мазь		Польща	Мометазон
20	Елозон	Крем		Росія	Мометазон
21	Адвантан	Мазь Крем		Італія/ Німеччина	Метил преднізолону ацепонат
22	Стерокорт	Крем	«Фітофарм»		Метил преднізолону ацепонат
23	Кутівейт	Крем Мазь		Польща	Флутиказон
24	Делор	Крем Мазь		Йорданія	Клобетазол
25	Дермовейт	Крем Мазь		Німеччина	Клобетазол
26	Кловейт	Крем Мазь		Польща	Клобетазол
27	Лоринден А	Мазь		Польща	Флуметазол+антисептики
28	Лоринден С	Мазь		Польща	Флуметазол+антисептики
29	Тримістин-Дарниця	Мазь	«Дарниця»		Триамцинолон+ антисептики

	Назва препарату	Лікарська форма	Виробник вітчизняний	Виробник закордонний	Діюча речовина
30	Бетаметазон-Дарниця	Крем	«Дарниця»		Бетаметазол+антисептики
31	Оксикорт	Мазь		Польща	Гідрокортизон+антибіотики
32	Пімафукорт	Крем Мазь		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон+антибіотики
33	Бета дерм	Крем Мазь		Польща	Бетаметазон+антибіотики
34	Тридерм	Крем Мазь		Бельгія	Бетаметазон+антибіотики
35	Фузидерм-Б	Крем		Йорданія	Бетаметазон+антибіотики
36	Флуцинар	Мазь		Польща	Флуоцинол+антибіотики
37	Кремген	Мазь	«Сперко»		Флуоцинол+антибіотики
38	Преднікарб-Дарниця	Мазь	«Дарниця»		Преднізолон
39	Бетасалік	Мазь	«Артеріум»		Бетаметазон
40	Триакутан	Крем	«Артеріум»		Бетаметазон
41	Елокон-С	Мазь		Португалія	Мометазон
42	Дипросалік	Мазь		Бельгія	Бетаметазондипропіонат
<i><u>D11. Інші (решта) дерматологічні ЛЗ</u></i>					
43	Протопік	Мазь		Ірландія/ Японія	Такролімус
44	Елідел	Крем		Швейцарія	Пімекролімус
45	Псорикап	Крем	"Київмед-препарат"		Піритіон цинк
<i><u>D08. Антисептичні і дезінфікувальні засоби</u></i>					
46	Ілон	Мазь		Німеччина	Терпентинова олія
<i><u>D02. Препарати з пом'якшуючою і захисною дією</u></i>					
47	Судокрем	Крем		Ірландія	Цинку оксид
48	Ексіпал	Лосьйон		Швейцарія	Сечовина
49	Карбодерм	Крем	«Дарниця»		Сечовина

можна поділити на три основні групи: антигістамінні, кортикостероїди, симптоматичні. Серед зазначених груп найчастіше використовують кортикостероїди як засоби, що пригнічують алергічні реакції негайного типу (50 %). Симптоматичні ЛЗ, що усувають прояви алергії та антигістамінні препарати також представлені на ринку в достатній кількості (33 % і 17 % відповідно).

Проведений аналіз асортименту ЛЗ, які застосовують для лікування АЗШ, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України, показав, що обсяг ЛЗ протиалергічної дії закордонного виробництва переважає вітчизняні та, відповідно, становить 67 % проти 33 %.

Ліки природного походження, які проявляють протисвербіжну, протизапальну, бактерицидну, в'язучу, седативну дію у формі мазей, кремів, гелів, практично відсутні у даному переліку (за винятком "Ірикару", "Ілону"). Тому актуальною є розробка фітопрепаратів місцевої дії, які здатні

покращити перебіг захворювання та дозволять зменшити алергічні прояви дії синтетичних препаратів [3, 4, 5, 7].

Зазначимо, що потреба у лікарських препаратах із рослинної сировини залишається дуже високою. Це пов'язано з низкою їх переваг, а саме: можливістю тривалого використання, м'якою терапевтичною дією, доступністю та нетоксичністю.

При лікуванні АЗШ використання досвіду народної медицини на практиці показує, що фітотерапія дозволяє значно зменшити обсяг медикаментозної терапії [1]. Важливою особливістю лікарських рослин є те, що вони швидше й активніше включаються в біохімічні процеси людського організму, ніж хімічні, чужі для організму синтетичні засоби. Широкий спектр дії фітопрепаратів пояснюється багатоконпонентністю складу БАР та одночасною присутністю сполук різної природи.

На другому етапі дослідження нами було проведено мета-аналіз спеціальної літератури (наукових першоджерел), з метою скринінгу лікарської рослинної сировини, яку застосову-

ють в лікуванні та профілактиці АЗШ. Логіко-структурний аналіз дозволив визначити характерні БАР, які входять до складу ЛРС та мають антиалергічну активність (табл. 2).

Таблиця 2. Хімічний склад лікарських рослин

№ за/п	Лікарські рослини		БАР									
	Українська назва	Латинська назва	Ефірні олії	Вуглеводи	Сапоніни	Дубильні реч.	Орг. к-ти	Хінони	Слизі	Флаваноїди	Вітамін С	Вітамін Е
1	Аір тростиновий	<i>Acorus calamus</i>										
2	Алое вера	<i>Aloe vera</i>										
3	Алтея лікарська	<i>Althaea officinalis</i>										
4	Аніс звичайний	<i>Pimpinella anisum</i>										
5	Барбарис звичайний	<i>Berberis vulgaris</i>										
6	Береза звичайна	<i>Betula alba</i>										
7	Валеріана лікарська	<i>Valeriana officinalis</i>										
8	Вероніка лікарська	<i>Veronica officinalis</i>										
9	Глід криваво-червоний	<i>Crataegus sanguinea</i>										
10	Горіх волоський	<i>Juglans regia</i>				д						
11	Гравілат міський	<i>Geum urbanum</i>										
12	Димяка лікарська	<i>Fumaria officinalis</i>										
13	Ефедра двоколоса	<i>Ephedra distachya</i>										
14	Золототисячник малий	<i>Centaurium erythraea</i>										
15	Конюшина лучна	<i>Trifolium pratense</i>										
16	Косарики	<i>Gladiolus imbricatus</i>										
17	Кріп запашний	<i>Anethum graveolens</i>										
18	Кропива жалка	<i>Urtica urens</i>										
19	Кульбаба лікарська	<i>Taraxacum officinale</i>										
20	Лопух справжній	<i>Arctium majus</i>										
21	Майоран садовий	<i>Majorana hortensis</i>										
22	Материнка звичайна	<i>Origanum vulgare</i>										
23	Меліса лікарська	<i>Melissa officinalis</i>										
24	Мильнянка лікарська	<i>Saponaria officinalis</i>										
25	Нагідки лікарські	<i>Calendula officinalis</i>										
26	Оман високий	<i>Inula helenium</i>										
27	Осика	<i>Populus tremula</i>										
28	Перстач прямостоячий	<i>Potentilla erecta</i>										
29	Ромашка аптечна	<i>Matricaria chamomilla</i>										
30	Фіалка триколірна	<i>Viola tricolor</i>										

Примітка: □ – відсутні; ■ – присутні.

Вивчивши хімічний склад деяких лікарських рослин, які найчастіше використовують при АЗШ, можна помітити, що в них переважають такі речовини, як флаваноїди, полісахариди, дубильні речовини, фенольні сполуки, органічні кислоти, а також вітаміни [17].

Флаваноїди потужні інгібітори вивільнення гістаміну із стимульованих антигеном базофілів

і опасистих клітин тканин [5], що має важливе значення в усуненні алергічної реакції організму, крім цього, флаваноїди мають антиоксидантну дію.

Дубильні речовини використовують при захворюваннях шкіри, таких, як кропивниця чи дерматити, що можуть виникнути при алергії. Ці речовини діють місцево, зменшують притік крові до

тканин, в результаті чого шкірний покрив стає «тугішим», ущільнюється і зменшується запальний процес. Також дубильні речовини разом з катехінами мають антиоксидантну активність. Таку дію проявляє екстракт оману високого, квіток липи та бузини, листя смородини, мильнянки лікарської, перстачу прямостоячого [11, 13].

Полісахариди підвищують стійкість організму до впливу багатьох алергенів. Досліджено протиалергічну дію глюкорибіну (полісахариду, виділеного з листя смородини) [12]. Встановлено, що багато БАР лікарських рослин мають здатність значно підвищувати природний механізм очищення організму від циркулюючих імунних комплексів. Так, пектиновий полісахарид, який міститься в коренях і кореневищі ласкавцю серпоподібного (*Bupleurum falcatum*), стимулює зв'язування макрофагами імунних комплексів глюкозооксидаза-антиглюкозооксидаза, що є важливим фактором в процесі гальмування алергічної реакції [7].

Хінони, окрім протизапальної, антибактеріальної, антиоксидантної властивостей, є ще і УФ-фільтром [8].

Відомо, що при лікуванні АЗШ застосовуються імуностимулятори. Серед природних лікарських речовин, які стимулюють неспецифічну резистентність організму, можна назвати рослинні поліфеноли та рослинні флавоноїдні глікозиди, які здатні пригнічувати активність ферменту ДНК-полімерази в клітинах, інфікованих вірусами герпесу 1- та 2-го типу та СНІД. Такі лікарські рослини, як ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea*), женьшень (*Panax ginseng*), родіола рожева (*Rhodiola rosea*), аралія маньчжурська (*Aralia manshurica*), елеутерокок колючий (*Eleutherococcus senticosus*), обліпіха звичайна (*Hippophaë rhamnoides*), солодець гладкий (*Glycyrrhiza glabra*), люцерна звичайна (*Medicago sativa*), левзея звичайна (*Leuzea carthamoides*), оман високий (*Inula helenium*), ялівець звичайний (*Juniperus communis*), цикорій звичайний (*Cichorium intybus*), перстач прямостоячий, (*Potentilla erecta*) та багато інших вважають природними імуномодуляторами [16].

Трава деревію збільшує кількість тромбоцитів у крові. Протиалергічна дія трави дозволяє з

успіхом застосовувати деревій при діатезах, екземі, кропивниці, бронхіальній астмі [13].

Протизапальну та репаративну дії мають такі рослини: вільха звичайна (*Alnus glutinosa*), ромашка аптечна (*Matricaria chamomilla*), солодець гладкий (*Glycyrrhiza glabra*), осика (*Populus tremula*). Встановлено, що лікувальна дія ромашки аптечної пов'язана, головним чином, з наявністю у рослині ефірної олії. Головна складова ефірної олії — хамазулен, який проявляє чітко виражену протиалергічну, протизапальну, місцево анестезувальну дії, а також посилює процеси репаративної регенерації [10].

Висновки. На підставі проведеного маркетингового дослідження виявлено, що фармацевтичний ринок України є малонасиченим відносно препаратів природного походження. Сегмент протиалергічних препаратів фармацевтичного ринку України в основному представлений продукцією зарубіжних виробників. Зазначене відкриває нові перспективи для вітчизняних виробників щодо можливостей розширення асортименту протиалергічних фітопрепаратів та їх лікарських форм.

Важливим джерелом екологічно чистої сировини лікарських рослинних препаратів є біомаса культивованих клітин. Особливо актуально це для рослин, що становлять практичну цінність, наприклад, продуцентів хімічних сполук з біологічною активністю. Для таких видів розмноження *in vitro* може сприяти збереженню їх природних популяцій. Значення методів культури *in vitro* в програмах зі збереження рослинних ресурсів та їх переваги порівняно з традиційними способами відзначені неодноразово. Як ЛРС для розробки та дослідження нового фітопрепарату, який проявляв би протиалергічну, протисвербіжну, протизапальну, тонізуючу дії, можна рекомендувати такі лікарські рослини: косарика черепитчаста (*Gladiolus imbricatus*), перстач прямостоячий (*Potentilla erecta*), оман високий (*Inula helenium*), мильнянка лікарська (*Saponaria officinalis*), димяка лікарська (*Fumaria officinalis*), береза бородавчаста (*Betula pendula*), нагідки лікарські (*Calendula officinalis*), фіалка триколірна (*Viola tricolor*), вероніка лікарська (*Veronica officinalis*).

Література

1. Болотная Л. А. Аллергическая и токсико-аллергическое осложнение в дерматокосметологической практике / Л. А. Болотная // Дерматология та венерология. – 2005. – № 2. – С. 11–17.
2. Йохансон Г. Всемирная организация аллергии: руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы / Г. Йохансон // Аллергология и иммуноло-

гия. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 81–91.

3. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання: навчальний посібник / Б. М. Пухлик. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – 240 с.

4. Яковлева Н. Ю. Ефективність і дія настоянки ехінацеї пурпурної та фламікару в комплексній терапії дітей з харчовою алергією : автореф. дис. на здобуття наук.

ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Н. Ю. Яковлева. – К., 1998. – 18с.

5. Чекман І. С. Клініко-фармакологічні властивості протиалергічних препаратів / І. С. Чекман, О. В. Шумейко, О. В. Тяжка // Ліки. – 2004. – № 1–2. – С. 24–31.

6. Кабишев К. Э. Фитопрепараты в отечественной дерматологической практике / К. Э. Кабишев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия : Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 189–204.

7. Куцык Р. В. Лекарственные растения и перспективы антиаллергической терапии (обзор литературы) / Р. В. Куцык, Б. М. Зузук, Л. М. Куровец // Провизор. – 1998. – № 8. – С. 28–32.

8. Представники роду *Juglans* як джерело одержання біологічно активних речовин / Б. Я. Литвин, Н. Є. Стадницька, Р. Т. Конечна, А. С. Кривавич // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2011. – № 700. – С.117–121.

9. Исследование воздействия эмолиента, снижающего потребность в кортикостероидах в большой группе детей в возрасте до 1 года, страдающих атопическим дерматитом / M. Josse, V. Mengeaud, V. Durosier [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 7. – С. 53–55.

10. Решетняк Н. В. Експериментальне вивчення протизапальної та репаративної дії густого екстракту з кори

вільхи клейкої : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Н. В. Решетняк ; нац.. Фармац. ун-т. – Х. , 2009. – 19с.

11. Иванова В. Д. Дослідження антиоксидантних властивостей екстрактів з нетрадиційної рослинної сировини / В. Д. Иванова, Н. С. Каряка // Наукові праці НУХТ. – 2011. – №37. – С.89–96.

12. Яковлева Л. В. Вивчення антиалергічних властивостей та нешкідливості рослинного препарату «Мазь глюкокортибіну» / Л. В. Яковлева, В. В. Чікіткіна, О. А. Рубан // Вісник фармації. – 2008. – № 2 (54). – С. 50–53.

13. Комендар В. І. Лікарські рослини Карпат / В. І. Комендар // Ужгород : Видавництво «Карпати», 1971 р.

14. Грибова Н. Ю. Антиоксидантная активность фенольных фракций экстрактов лекарственных растений / Н. Ю. Грибова, Е. И. Хижан, Т. А. Филиппенко [та ін.] // Вісник Донецького університету, Сер. А: Природничі науки. – 2008. – № 1. – С. 289 – 294.

15. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / под ред. В. И. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морисон, 2012. – 2270 с.

16. Викторова А. П. Фитопрепараты : рациональный подход к медицинскому применению / А. П. Викторова // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 3. – С. 3 – 12.

17. Гродзінський А. М. Енциклопедичний довідник / А. М. Гродзінський. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А. С. Кривавич, Н. Є. Стадницька, Р. О. Петрина, А. М. Крычковская, В. П. Новиков

Национальный университет “Львовская политехника”

Резюме: в работе представлены результаты исследований ассортимента лекарственных препаратов противоаллергического действия. Установлено, что рынок указанных препаратов формируют в основном препараты иностранных производителей. Обнаружена целесообразность разработки нового фитопрепарата противоаллергического действия. Обобщены данные по лекарственным растениям, применяемых при лечении аллергических заболеваний кожи, биологически активных соединений и механизмов их действия.

Ключевые слова: противоаллергические препараты, маркетинговые исследования, фармацевтический рынок, лекарственное растительное сырье, химический состав.

RESEARCH PROSPECTS OF CREATION THE ANTIALLERGIC TRANSDERMAL PHARMACEUTICAL FORM FROM A MEDICAL PLANT MATERIAL

A. S. Kravych, N. Ye. Stadnytska, R. O. Petrina, A. M. Krychkovska, V. P. Novikov

National University “Lviv Polytechnic”

Summary: the paper presents the results of research range of medications with antiallergic action. We set that antiallergic drugs of foreign producers mainly form the market. It was detected the feasibility of developing a new phytodrugs with antiallergic action. Data on medicinal plants used in the treatment of allergic skin diseases, bioactive compounds and mechanisms of their action were summarized.

Key words: antiallergic drugs, marketing research, pharmaceutical market, medical plant material, chemical composition.

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

УДК 615.11:616-08:001.891:303.62:614.23/.25

ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНОГО СТАНУ РЕЦЕПТУРНОГО ВІДПУСКУ ТА САМОЛІКУВАННЯ В УКРАЇНІ: РЕЗУЛЬТАТИ АНКЕТУВАННЯ ЛІКАРІВ

© А. С. Немченко, Л. В. Терещенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: за результатами аналізу нормативно-правових актів із регулювання рецептурного та безрецептурного обігу лікарських засобів та анкетного опитування лікарів встановлено, що реформування рецептурного відпуску ЛЗ потребує комплексного підходу до цього питання з боку уряду, вчених, медичних та фармацевтичних працівників. Результати опитування лікарів показали доцільність випускання рецептів за міжнародними непатентованими назвами за умов реалізації фінансової функції цього документа та впровадження реімбурсації вартості ліків, а також раціональність впровадження технологій інтегрованих електронних медичних карток та електронних рецептів у вітчизняну систему охорони здоров'я.

Ключові слова: рецептурний відпуск, самолікування, електронні рецепти, рецепти за МНН, лікарські засоби.

Вступ. Наразі якість та доступність медичних й фармацевтичних послуг в Україні є значно нижчою, ніж в більшості країн Європи, тому зусилля держави повинні бути спрямовані на кардинальні зміни, які потребують комплексного підходу з боку усієї системи охорони здоров'я. Результатом реформування повинно стати виведення вітчизняної системи охорони здоров'я на якісно новий рівень [1, 5–7, 20, 21].

Очевидно, що саме некомпетентний підхід до реформ призвів до тотального порушення рецептурного відпуску лікарських засобів (ЛЗ) – суцільного недотримання правил випускання рецептів та вимог-замовлень на ЛЗ і виробу медичного призначення (ВМП) з боку лікарів, а також порядку рецептурного відпуску ліків з аптек та їх структурних підрозділів із боку фармацевтичних працівників. Також викликає занепокоєння стрімкий розвиток самолікування, що призводить до збільшення кількості пацієнтів із хронічними захворюваннями і, як наслідок, є причиною зменшення якості життя та підвищення рівня смертності [1, 20].

Отже, професійний підхід до удосконалення нормативно-правових актів, що регламентують випускання рецептів і відпуск ліків та чіткий моніторинг обігу ЛЗ, належить до пріоритетних напрямків національної системи охорони здоров'я, реалізація яких сприятиме впровадженню обов'язкового медичного страхування (ОМС) як одного із найважливіших інститутів соціального захисту населення.

Обіг рецептурних та безрецептурних ЛЗ є важливою складовою системи фармацевтичного забезпечення населення. Наразі діяльність МОЗ України у регуляторній сфері стосовно рецептурного відпуску значно зросла. Зазначимо, що останнім часом приділяють велику увагу дослі-

дженням, присвяченим питанням порушення відпуску ліків за рецептами, зокрема А. А. Котвіцької, Б. Л. Парновського та ін., але комплексний розгляд проблеми рецептурного відпуску ЛЗ науковцями практично відсутній [5, 6].

Вітчизняна система охорони здоров'я та фармації потребує швидкого впровадження системи ОМС та страхової рецептури. Ефективність рецептурного відпуску ЛЗ вимагає надання рецепту статусу фінансового документа, адже зараз рецепт є таким лише у разі пільгового відпуску ліків, що закуповуються за бюджетні кошти для деяких категорій населення [5].

Відсутність ефективного механізму відшкодування вартості амбулаторного лікування з боку держави (вартість фармакотерапії на 80–85 % оплачується за рахунок пацієнтів) створює умови для перевантаження первинної ланки медичного обслуговування, виникнення конфліктів між пацієнтами та фармацевтичними працівниками, поширення корупції в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ) тощо [1, 5, 19–22].

Отже, порушення рецептурного відпуску ліків та поширення самолікування є однією з основних проблем системи охорони здоров'я та фармації.

Мета роботи – оцінка сучасної проблеми рецептурного відпуску та самолікування в Україні лікарями з подальшим визначенням раціональних шляхів її вирішення.

Для досягнення зазначеної мети визначено завдання:

- здійснити аналіз чинних нормативно-правових актів (НПА), що регулюють рецептурний та безрецептурний обіг ЛЗ;
- дослідити чинники, що викликають проблему рецептурного відпуску за допомогою анкетного опитування лікарів;

• визначити основні шляхи врегулювання сучасної проблеми рецептурного відпуску ліків.

Методи дослідження. Методи, які були використані під час виконання роботи: системний підхід та аналіз, аналітико-синтетичний та графічний.

Результати й обговорення. Організація ефективного фармацевтичного забезпечення населення ЛЗ пов'язана з низкою питань, які органічно впливають одне з одного. Це, насамперед, питання соціального характеру: безоплатний та пільговий відпуск ліків, організація рецеп-

турного та безрецептурного відпуску ЛЗ та ін. Останнім часом держава активно упроваджує нові законодавчі ініціативи відносно регулювання фармацевтичної галузі. Так, наразі здійснюється реалізація Пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на ЛЗ для лікування осіб з гіпертонічною хворобою згідно з постановою КМУ від 25. 04. 2012 р. № 340.

Результати опрацювання НПА, що регулюють рецептурний та безрецептурний обіг ЛЗ, представлено в таблиці 1 [3, 4, 8–19].

Таблиця 1. НПА, що регулюють рецептурний та безрецептурний відпуск в Україні

НПА	Назва та регламентація
Закони України	
Закон МОЗ України від 04.04.1996 р. № 123/96 – ВР	«Про лікарські засоби»: ст. 21
Закон України від 15.02.1995 р. № 60/95-ВР, остання редакція від 01 січня 2008 р. на підставі Закону № 530-V.	«Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори»: ст.4, 5, 27, 28, 29
Закон України від 15.03. 1995 р. № 62/95-ВР, чинний в редакції від 01 січня 2008р.	«Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними»: ст. 4
Постанови КМУ	
Постанова КМУ від 17.08. 1998 р. № 1303	«Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску ЛЗ у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань»: п.1–3
Постанова КМУ від 6.04. 2000 р. № 770	«Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»
Постанова КМУ від 5.12. 2007 р. № 1387, та внесення змін до постанов Кабінету Міністрів України від 14.11. 2000 р. № 1698 і від 4.07. 2001 р. № 756»	«Про затвердження Порядку ліцензування діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»
Постанова КМУ від 3.06. 2009 р. № 589	«Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом».
Постанова КМУ від 25.04.2012 р. № 340	«Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою»: п. 2.2, 2.5, 2.6, 2.7.
Накази МОЗ України	
Наказ МОЗ України від 17.05.2001 р. № 185	«Про затвердження критеріїв визначення категорії відпуску лікарських засобів» п. 2.1., 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3.
Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360	«Правила виписування рецептів та вимог-замовлень на ЛЗ і ВМП»: п.1.1., 1.2.
Наказ МВС України від 15.05.2009 № 216	«Про затвердження Вимог до об'єктів і приміщень, призначених для здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, прекурсорів та зберігання вилучених з незаконного обігу таких засобів і речовин»
Наказ МОЗ України від 21.01.2010 №11	«Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у закладах охорони здоров'я України»: п. 1.1–1.16., 2.11.11., 3.1–3.16., 4.1-4.15.
Наказ МОЗ України від 16.05.2011 р. № 284	«Про затвердження протоколів провізора / фармацевта»
Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723	«Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами»: п. 1.4.–1.29., 2.1.– 2.14., 3.5.7.
Наказ МОЗ України від 7.09.2012 р. № 708	Про внесення змін до наказу МОЗ України від 14 травня 2003 року № 210 «Про затвердження критеріїв віднесення наркотичних (психотропних) ЛЗ, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, до категорії ЛЗ, які відпускаються без рецептів, та Переліку цих засобів»

Чинними НПА не передбачена відповідальність лікаря за недотримання правил виписування рецептів, які у більшості випадків їх не дотримуються [22].

Потрібно зазначити необхідність подальшої гармонізації вітчизняних НПА, що аналізувались, до положень Директиви 2001/83/ ЄС Європейського парламенту та Ради від 6.11.2001 р. "Про Кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людиною" [2].

З метою визначення ставлення фахівців охорони здоров'я до сучасних проблем рецептурного відпуску ЛЗ взагалі та зокрема ті, які виникають у Пілотному проекті щодо виписування рецептів на антигіпотензивні ліки, проведено анкетне опитування лікарів м. Харкова. Вибірка, що склала 208 анкет та містили відповіді на усі запитання, є репрезентативною.

Відповідно до поставленої мети розроблено анкету, яка містила питання такого типу: закриті – із зазначеними формами відповідей, що дозволяє ефективно співвідносити відповіді респондентів, а також відкриті, які припускають чітке формування відповідей респондентів.

Питання, що були поставлені в анкеті, мали прямий та опосередкований вплив на відповіді

респондентів та були розділені на: інформаційні (основні) – більша частина питань, направлених на отримання інформації від кожного респондента та контрольні (уточнюючі) – надання можливості підтвердити достовірність отриманих даних, а також вилучити недостовірні відповіді.

Розроблена анкета містила вступ – звернення до респондента, де наголошувалась тема опитування, його мета, задачі, повідомлялось про конфіденційність одержаної інформації. В міру зміни характеру питань було надано інструкції щодо заповнення анкети.

Розроблена анкета відповідала основним вимогам відносно формування питань: відсутність підказок; наявність питань, які не перевищують рівня сприйняття респондентів; відсутність питань, що містять незрозумілі слова або висловлювання; наявність питань, що не торкаються гідності респондентів; відсутність помилок у логіці висловлювання.

Характеристика респондентів за віком, спеціальністю, посадою, стажем роботи та спеціалізацією, за віком лікарів загалом відповідає реальній структурі фахівців, що обслуговують населення в м. Харкові (табл. 2).

Таблиця 2. Результати анкетування лікарів щодо віку, медичної спеціальності та вікової категорії обслуговування населення

Параметри вибору	Кількість, чол.	Питома вага (%)
<i>Вікова категорія</i>		
до 25 років	4	1,9
25–40 років	64	30,8
40–55 років	91	43,7
більш, ніж 55 років	49	23,6
Разом	208	100
<i>Спеціальність</i>		
Терапевт	101	49
Невропатолог	22	11
Кардіолог	22	11
Педіатр	39	19
Офтальмолог	7	3
ЛОП	9	4
Хірург	5	2
Дерматолог	3	1
Разом	208	100

За результатами проведеного дослідження встановлено, що тільки 61 % лікарів (127 респондентів) вважає, що рецепт виконує своє призначення та відповідає основним функціям: медичній, правовій, фінансовій та соціальній. Насторожує, що тільки 133 фахівця (64 % респондентів) зазначили, що забезпечені рецептурними бланками. Три чверті опитаних (155 респондентів) вважають, що врегулювання рецептурного відпуску має за-

безпечити ефективну, безпечну та раціональну фармакотерапію. Цікавими є результати анкетування лікарів щодо оцінки стану самолікування пацієнтів. Так, 71 респондент (34 % опитаних) зазначив, що пацієнти вдаються до самолікування у більшості випадків; у 50 % випадків – думка 88 респондентів (42 % опитаних); дуже рідко – 48 респондентів (23 % опитаних) та практично ніколи – лише 1 респондент (1% вибірки).

Більше половини респондентів – 132 лікарі (63 % респондентів) вважають вирішення питань рецептурного відпуску та самолікування проблемою всієї системи охорони здоров'я, близько третини лікарів – 61 респондент (30 % вибірки) вважають це проблемою недостатнього контролю за професійною діяльністю фармацевтичних працівників, та лише 15 лікарів (7 % респондентів) визнають це проблемою недостатнього контролю за професійною діяльністю лікарів (рис 1).

жають це проблемою недостатнього контролю за професійною діяльністю фармацевтичних працівників, та лише 15 лікарів (7 % респондентів) визнають це проблемою недостатнього контролю за професійною діяльністю лікарів (рис 1).

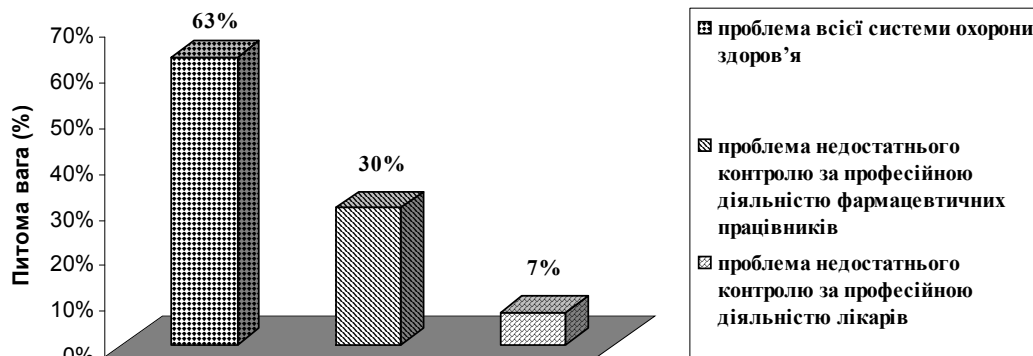


Рис. 1. Відповіді лікарів щодо причин порушення рецептурного відпуску ЛЗ.

Досить цікавими є відповіді респондентів щодо доцільності виписування рецептів за міжнародними непатентованими назвами (МНН) та відпуску препаратів за торговельними назвами в аптеці. Так, за раціональний підхід до зазначеного нововведення висловились близько трьох чвертей опитаних – 148 лікарів (71 % вибірки). На думку лікарів, нераціональне проведення принципу виписування рецептів за МНН може призвести до низки про-

блем: невпевненість лікарів щодо відповідності прописаних препаратів за МНН торговельним назвам – 144 опитаних (69 %); відсутність або невідповідність сучасного програмного забезпечення аптечних закладів, орієнтованого на пошук ліків у базі за торговельною назвою – думка 72 респондентів (34 % опитаних); на збільшення кількості помилок у рецептах вказує 31 респондент (14 % опитаних) (рис. 2).

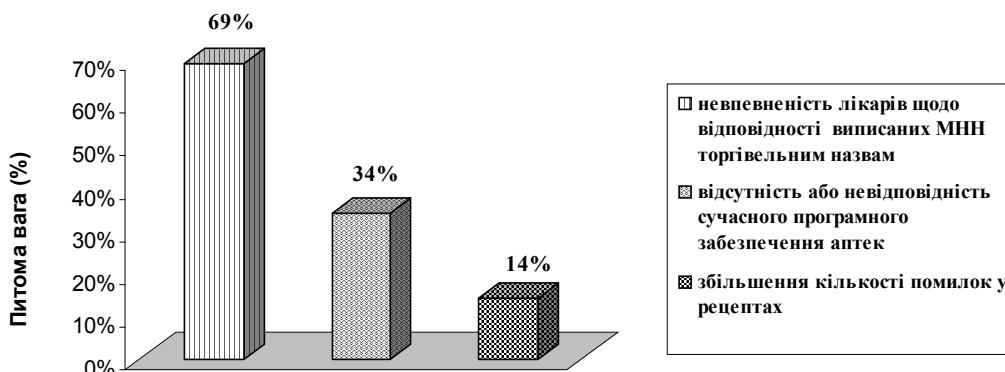


Рис. 2. Ранжування відповідей лікарів за значимістю основних перешкод впровадження виписування рецептів за МНН.

На думку лікарів, для раціонального введення виписування рецептів на препарати за МНН та їх відпуску з аптек необхідно здійснити наступні кроки (рис. 3):

- надати рецепту статус фінансового документа в рамках реімбурсації вартості ліків, що забезпечуватиме його обов'язковість (зокрема хворим на гіпертонічну хворобу) – 108 респондентів (51% опитаних);
- впровадити технології інтегрованих електронних медичних карток (ЕМК) та електронних рецептів (ЕР) у вітчизняну систему охо-

рони здоров'я – 70 респондентів (33 % опитаних);

- інформувати відвідувачів аптек щодо можливості взаємозаміни препаратів, тобто проведення роз'яснювальної роботи – думка 55 фахівців (26 % опитаних);
- посилити відповідальність фармацевтичних працівників за відпуск рецептурних ЛЗ без рецептів – 18 респондентів (8 % опитаних);
- посилити відповідальність лікарів за неправильно виписані рецепти – 11 респондентів (5 % опитаних).

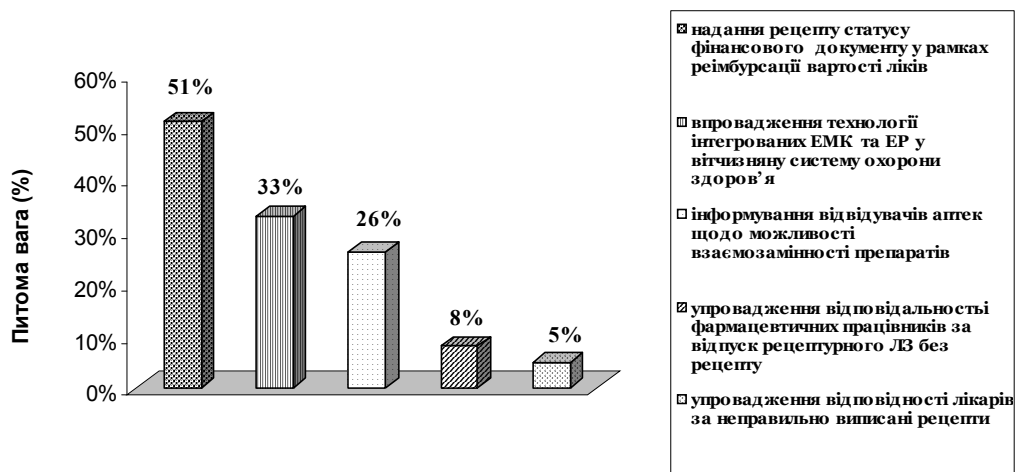


Рис. 3. Розподіл відповідей лікарів за значимістю необхідних заходів щодо раціонального введення виписування рецептів на препарати за МНН та їх відпуску з аптек.

Опираючись на позитивний світовий досвід впровадження та застосування новітніх технологій з електронної рецептури, більше половини лікарів – 116 (55 % опитаних) вважають, що введення технологій ЕМК та ЕР у вітчизняну систему охорони здоров'я сприятиме вирішенню основ-

них проблем рецептурного відпуску. За думкою лікарів, основними перевагами електронних рецептів є: економія робочого часу лікаря – 130 респондентів (63 % опитаних) та оперативність надходження рецептів до аптеки – 95 респондентів (46 % опитаних) (рис. 4) [6, 23–27].

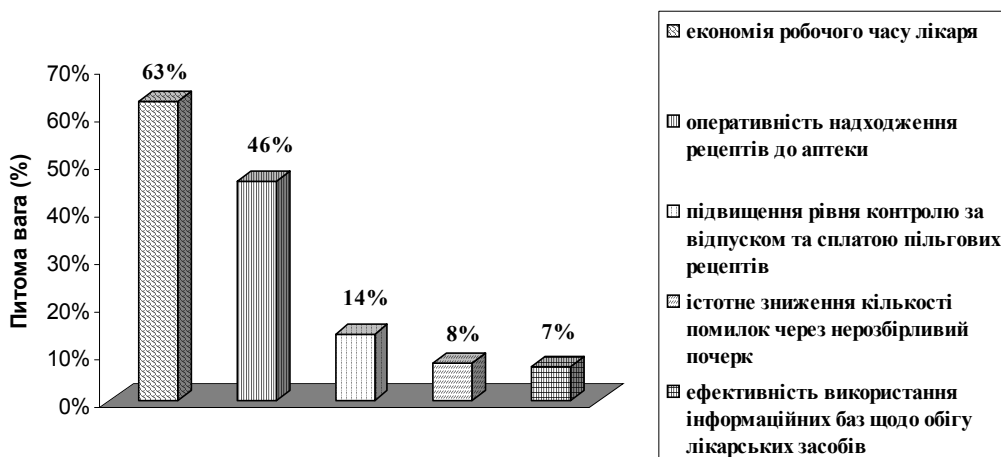


Рис. 4. Розподіл відповідей лікарів за значимістю основних переваг електронної рецептури.

Також результати дослідження дозволили встановити, що більшість респондентів – 199 лікарів (95 % опитаних) ознайомлені з основними положеннями пілотного проекту щодо лікування осіб на гіпертонічну хворобу та методичними рекомендаціями стосовно виписування рецептів на ЛЗ за МНН.

На запитання стосовно проблем у реалізації зазначеного Пілотного проекту 146 лікарями (70,19 % опитаних) було вказано на механізм фінансового забезпечення.

За результатами опитування 131 респондентом (63 % вибірки) зазначено, що проблема рецептурного відпуску в Україні повинна вирішуватися за рахунок введення ОМС, що передба-

чає реалізацію механізму реімбурсації фармацевтичної допомоги та унеможливує відпуск рецептурних ЛЗ без відповідних медичних документів.

У подальшому вирішення проблеми рецептурного відпуску в Україні, безперечно, пов'язано із застосуванням системного підходу, який дозволить комплексно розглядати доцільність проведення відповідних реформ у системі охорони здоров'я та фармації, що надасть можливість передбачати їх наслідки.

Висновки. 1. За результатами проведеного аналізу НПА, що регулюють рецептурний та безрецептурний обіг ЛЗ, встановлено, що чинні НПА потребують врегулювання питань виписування

рецептів, відпуску ліків та чіткого моніторингу обігу ЛЗ, а також гармонізації розвитку вітчизняної системи ЕМК та ЕР до світової практики.

2. Здійснено оцінку думок лікарів щодо впровадження принципу виписування рецептів за МНН. При цьому більшість респондентів наголошують на важливості статусу фінансового

документа для рецепта в рамках реімбурсації вартості ліків, що забезпечуватиме його об'єктивність. Це стосується також впровадження технологій інтегрованих ЕМК та ЕР й необхідності проведення роз'яснювальної роботи серед пацієнтів щодо можливості взаємозаміни ЛЗ.

Література

1. Дикий ліс української фармації. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.aptekaGal.com.ua/show_article.php?year=2012&month=4&num=1. – Назва з екрану.
2. Директива 2001/83/ ЄС Європейського парламенту від 6.11.2001 р. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.webapteka.ru/expert_docs/pub59/ – Назва з екрану.
3. Наказ МОЗ України № 284 “Про затвердження протоколів провізора- (фармацевта від 16.05.2011 р. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmasvit.com/nakaz-moz-ukra%D1%97ni-vid-16-05-2011-284-pro-zatverdzhennya-protokoliv-provizora-farmacevta-64402.html>. – Назва з екрану.
4. Наказ МОЗ України від 7.09.2012 р. № 708 “Про внесення змін до наказу МОЗ України від 14 травня 2003 року № 210 “Про затвердження критеріїв віднесення наркотичних (психотропних) ЛЗ, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, до категорії ЛЗ, які відпускаються без рецептів, та Переліку цих засобів”. – Аптечний аудит. – 2012. – № 22 (142). – С. 16.
5. Немченко А. С. Дослідження систем реімбурсації (компенсації) вартості лікарських засобів у міжнародній практиці / Немченко А. С., Котвицька А. А. // Вісник фармації. – 2007. – № 4 (52). – С. 46–49.
6. Електронний рецепт як елемент упровадження засад фармацевтичної діагностики. / Б. Л. Парновський, Г. Ю. Яцкова, М. В. Слабий, А. І. Бойко [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2 (16). – С. 28–33.
7. Контроль за обігом рецептурних препаратів буде посилено: за матеріалами Колегії МОЗ України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/64555>. – Назва з екрану.
8. Правила виписування рецептів та вимог-замовлень на ЛЗ і ВМП: Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050719_360.html. – Назва з екрану.
9. Про лікарські засоби: Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96 – ВР. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>. – Назва з екрану.
10. Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори: Закон України від 15.02.1995 р. № 60/95-ВР // Відомості Верховної Ради України. – 1995. – № 10. – С. 60.
11. Про заходи протидії незаконному обігу наркотич-

- них засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними: Закон України від 15 лютого 1995 року № 62/95-ВР. Юридичні аспекти фармації: зб. нормат.-прав. актів станом на 15.04.2004 р. Х. : Мегаполіс, 2002. – Т. 2 – С. 451.
12. Про затвердження критеріїв визначення категорії відпуску лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 17.05.2001 р. № 185. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0464-01>. – Назва з екрану.
13. Про затвердження Ліцензійних умов впровадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами: Наказ МОЗ України № 723 від 31.10.2011 р. // Офіційний вісник України. – 2011. – № 99. – С. 189.
14. Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у закладах охорони здоров'я України: Наказ МОЗ України від 21.01.2010 № 11– [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-porjadku-obigu-narkotichnih-zasobiv-psiho-doc24632.html>. – Назва з екрану.
15. Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску ЛЗ у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань: Постанова КМУ №1303 від 17.08.1998 р. Юридичні аспекти фармації: зб. нормат.-прав. актів станом на 15.04.2004 р. – Х. : Мегаполіс, 2002. – Т.2 – С. 317.
16. Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів: Постанова КМУ від 6.04.2000 р. № 770 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-%D0%BF>. – Назва з екрану.
17. Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом: Постанова КМУ від 3 червня 2009 р. № 589 – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/589-2009-%D0%BF>. – Назва з екрану.
18. Про затвердження Порядку ліцензування діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів: Постанова КМУ від 5 грудня 2007 р. № 1387 – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1387-2007-%D0%BF>. – Назва з екрану.
19. Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські

засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою: Постанова КМУ від 25 квітня 2012 р. № 340 // Офіційний вісник України. – 2012. – № 32. – С. 298.
20. Рецептурний відпуск ліків. Деякі міркування щодо діяльності МОЗ України у регуляторній сфері. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/65025>. – Назва з екрану.
21. Українська дилема: рецептурний відпуск. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dovgolit.com/?newsid=1059>. – Назва з екрану.
22. Экспертная оценка состояния рецептурного отпуска в Украине. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2005/N11/art_04.php. – Назва з екрану.
23. Электронные рецепты: вместо подписи – отпе-

чаток врача. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://3rm.info/10457-yelektronnye-recepty-vmesto-podpisi-otpechatok.html>. – Назва з екрану.
24. Электронные рецепты оказались эффективнее обычных. – Режим доступу: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/02/01/eprescribing/>. – Назва з екрану.
25. P. Brownrigg, J. C. Lowry, M. J. Edmondson, S. G. Langton // *Telemed. J. E. Health.* – 2004. – Vol. 10, №1. – P. 27–31.
26. Kaushal R. // *Annals of Internal Medicine.* – 2005. – N.3. – P.143–151.
D. K. Kalinovsky, I. N. Matros-Taranets, T. N. Khaheleva // *Ukrainian Journal of Telemedicine and Medical Telematics.* – 2004. – Vol.2, №2. – P. 211–215.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА И САМОЛЕЧЕНИЯ В УКРАИНЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

А. С. Немченко, Л. В. Терещенко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: по результатам анализа нормативно правовых актов по регулированию рецептурного и безрецептурного отпуска лекарственных средств и анкетирования врачей установлено, что реформирование рецептурного отпуска лекарств требует комплексного подхода к этому вопросу со стороны правительства, ученых, медицинских и фармацевтических работников. Результаты опроса врачей показали целесообразность выписывания рецептов по международным непатентованным названиям при условиях реализации финансовой функции этого документа и внедрения реимбурсации стоимости лекарств, а также рациональность внедрения технологий интегрированных электронных медицинских карточек и электронных рецептов в отечественную систему здравоохранения.

Ключевые слова: рецептурный отпуск, самолечение, электронные рецепты, рецепты по МНН, лекарственные средства.

RESEARCH OF THE MODERN STATE OF COMPOUNDING DISPENSING AND SELF-TREATMENT IN UKRAINE: RESULTS OF QUESTIONNAIRE OF THE DOCTORS

A. S. Nemchenko, L. V. Tereshchenko

National University of Pharmacy, Kharkov

Summary: according to the analysis of the legal acts regulating prescription and non-prescription drugs and questionnaire survey of physicians it was found out that reform the prescription drugs dispensing requires a comprehensive approach to this issue from the government, scientists, medical and pharmaceutical workers. The received results showed the advisability of physicians prescribing by international non-patent names in the conditions of the providing of the financial function of this document and implement reimbursement of drug's cost, as well as the rationality of technologies of the integrated electronic health records and electronic prescriptions in the national health system.

Key words: compounding dispensing, self-treatment, electronic prescriptions, prescriptions by INN, medicines.

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

УДК 65.12.43:658.3

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УПРАВЛІНСЬКОГО РІШЕННЯ ЯК СКЛАДОВОЇ ЕФЕКТИВНОГО УПРАВЛІННЯ

©І. К. Ярмола

Донецький національний медичний університет імені М.Горького, Донецьк

Резюме: обґрунтовано значущість прийняття ефективного управлінського рішення, деталізовані способи реагування керівника на необхідність прийняття управлінського рішення та визначено вплив основних бар'єрів, які пов'язані з його особистими комплексами, на ефективність прийняття рішення. Визначено основні етапи процесу прийняття управлінського рішення та його аспекти (або параметри).

Ключові слова: управління, управлінське рішення, організація, ефективність.

Вступ. Організація ефективної системи управління підприємствами (фірмами) незалежно від їх форми власності – актуальна проблема розвитку будь-якої галузі народного господарства України. Управління різноманітними організаціями в умовах ринкової економіки є значно складнішими, що пов'язане не тільки з розширенням самостійності, прав та відповідальності організацій, але й з необхідністю їх пристосування до змін, що відбуваються у зовнішньому середовищі: постійно виникають нові цілі і завдання, загострюються процеси конкуренції, виникають і налагоджуються нові господарські зв'язки, формуються ринкові моделі та механізми організації управління.

Сучасні фармацевтичні організації розвиваються і здійснюють підприємницьку діяльність в умовах нестабільного та невизначеного зовнішнього середовища. Більшість ситуацій бізнес-середовища виникають вельми швидко і непередбачувано, що вимагає оперативності у реагуванні на їх зміни. З метою ефективної адаптації організації до цих змін керівнику необхідно володіти теоретичними та практичними положеннями щодо прийняття управлінських рішень управлінської реакції керівника організації на мінімізацію негативного впливу та максимізацію тих можливостей, які ці зміни можуть дати. Метою дослідження стало обґрунтування прийняття управлінського рішення керівниками фармацевтичних організацій з деталізацією основних способів реагування на необхідність прийняття управлінського рішення, його етапів та моделей.

Методи дослідження. Методологія дослідження ґрунтується на принципах наукового пізнання, використано системний та порівняльний аналіз.

Результати й обговорення. Прийняття управлінського рішення – це функція керівника

будь-якого рівня управління. Тому знання технології, методів прийняття рішень є необхідним елементом професійної кваліфікації керівника будь-якої організації або її підрозділу [3, 6, 7].

Менеджер у сучасному бізнесі перебуває під тиском багатьох чинників зовнішнього середовища, а саме: посилення конкуренції; збільшення обсягу та швидкості інформаційних потоків; зростання рівня невизначеності та ціни помилки; зміни кон'юнктури ринку; потреби та очікування споживача; ускладнення структури бізнесу та операційного середовища. Це зовнішні фактори, які безпосередньо впливають на прийняття управлінських рішень керівником незалежно від рівня управління, на якому даний керівник функціонує. Вибір, який індивідуум зробить у тій чи іншій ситуації, складається з його навичок, знань, характеру і особливостей особистості у тому вигляді, в якому вони були сформовані всім попереднім життєвим досвідом, і з конкретних впливів, яким він піддається в момент прийняття рішення.

Комплексний аналіз літературних джерел дозволив виділити чотири основні способи реагування на необхідність прийняття управлінського рішення [4, 5, 11, 13, 17]:

- уникнення (у більшості випадків уникнення пов'язане з суб'єктивними труднощами рішення. Можна намагатися не помічати проблему, однак уникнення призводить до того, що багато управлінських завдань і проблем, які потребують вирішення, ускладнюються, що призводить до їх поглиблення);

- реактивне рішення (змушують керівника постійно реагувати на події, при цьому його менеджмент перетворюється на "управління методом зазатикання дірок", що, безумовно, негативно відбивається на його здоров'ї і «здоров'ї» його організації чи підрозділу взагалі);

• рішення нічого не робити (як не дивно, але це вимагає наявності спеціальних навичок. Усвідомлене недіяння — велике мистецтво, яке не кожному доступне. Існують ситуації, які не вирішуються за своєю природою або тимчасово не вирішуються (на тому рівні організаційного або особистісного розвитку, на якому перебуває компанія і/або її менеджер). Керівнику необхідно мати запас мужності і терпіння, щоб, стикаючись з певною проблемою, яка умовно не вирішується, усвідомлено нічого не робити для її вирішення. Рішення нічого не робити може бути пов'язане з явищами непереборної сили, так званими форс-мажорними обставинами. Іноді при зіткненні з подібними умовами важливо відступити і зачекати. Даний підхід варто використовувати навіть для вирішення повсякденних, теоретично переборних, але практично складних завдань чи проблем);

• усвідомлене і зважене рішення (це підхід, який прагнуть реалізувати найбільш успішні керівники. Вони приймають рішення на основі зібраної інформації, ретельного аналізу і обговорення. При цьому вони враховують елементи диспозиції (умови), різні шляхи здійснення (варіанти, альтернативи) і передбачувані результати (наслідки). Таке рішення часто проводиться за допомогою спеціальних інструментальних методів. На відміну від рішення імпульсивного, ефективне управлінське рішення будується з урахуванням законів менеджменту та з використанням управлінських технологій; апаратних засобів).

При цьому основними сферами управлінського рішення виступають такі види діяльності:

загальна стратегія розвитку підприємства (фірми); ділові процеси та операції; делегування повноважень; мотивація персоналу; дисципліна; прийом на роботу і формування штату; регулювання взаємовідносин тощо. Мистецтво приймати ефективні рішення – це комплекс, що охоплює як особисті якості, так і міжособистісні відносини. Він охоплює вміння знаходити і аналізувати факти; логічно мислити; розуміти інших; бути впевненим у собі і приймати на себе відповідальність; вміння переконувати і здійснювати прийняте рішення.

Необхідно особливо підкреслити, що прийняття рішень — процес психологічний, тому необхідно враховувати таке:

• поведінка людини не завжди логічна, іноді нами управляють почуття;

• у мозок людини надходить дуже багато інформації і свідомість не встигає повністю обробити її для прийняття рішення. Дрібні деталі інформації, минаючи свідомість, відразу потрапляють в підсвідомість, де складається повна картина ситуації і практично миттєво вибирається рішення проблеми (яке дійсно може виявитися правильним). У науковій літературі цей феномен трактується як інтуїція;

• при інтуїтивному вирішенні проблеми відсутній вибір альтернатив, таким чином, немає морального і психологічного тиску на людину.

У деяких ситуаціях, які вимагають від керівника проявити характер і лідерські якості, на перший план виступають особисті комплекси, систематизація яких і передбачувані дії щодо їх мінімізації наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Основні бар'єри особистих комплексів керівника при прийнятті управлінського рішення

Бар'єри	Методи їх мінімізації
Негативні емоції, нервові напруження Впливають на процес мислення. Прогнози, які виробляються – песимістичні, ідеї – не оригінальні, не життєздатні, рішення пов'язані з обмеженнями: «заборонити», «відсунути», «звільнити» та так ін.	Змінити думки, настрій, зменшити нервову напругу, управлінське рішення приймати тільки тоді, коли зміниться емоційний фон
Надмірне залучення у проблему, близькість проблеми Ідентифікація особистості керівника з роботою, її завданнями та проблемами	Відсторонення від проблеми, вироблення здатності погляду на проблему «з боку»
Тиск з боку, надмірне очікування інших людей Колектив (штат) чекає рішення керівника, маючи при цьому своє бачення розв'язання проблеми, причому іноді люди виявляють надмірні очікування відносно управлінського рішення керівника	Відповідальність не делегується! Треба навчитись відстоювати свої пріоритети та рішення
Особисті проблеми Є досить суттєвою перешкодою при прийнятті ефективного управлінського рішення	Визначити власні слабкості, понизити амбіційність, навчитись відділяти власний суб'єктивізм від процесу прийняття рішення

Загальновідомо, що найчастіше керівники приймають рішення імпульсивно. Одночасно практика показала, що ці рішення, як правило,

виявляються невдалими [1, 9, 16]. До основних причин неефективності управлінського рішення, яке прийнято імпульсивно, можна віднести:

- недостатність кількості та якості інформації;
- вибір не кращого варіанту альтернативного рішення;
- ігнорування моделювання майбутньої ситуації та наслідків прийняття даного рішення.

Аналіз літературних джерел дозволив встановити, що тільки комплексний, поетапний підхід до прийняття управлінського рішення дозволить уникнути невдачі і зробити рішення керівника усвідомленими і зваженими [2, 8, 14]. Комплексний поетапний підхід до прийняття рішень був вперше застосований військовими під час Другої світової війни. Було відмічено, що ті офі-

цери, які використовували комплексне поетапне прийняття рішення, домагалися значно кращих результатів, ніж інші (ті, що не практикували його). Пізніше керівники в різних галузях бізнесу стали застосовувати цю технологію для організації свого мислення і пошуку кращих управлінських рішень [2, 10, 12]. З тих пір вона була значною мірою вдосконалена і виглядає так, як це представлено на рисунку 1.

Окремі науковці додають ще два етапи, а саме: виявлення альтернатив та остаточний їх вибір [5, 6, 11]. Безпосередньо етапи процесу прийняття управлінського рішення наведено на рисунку 2.

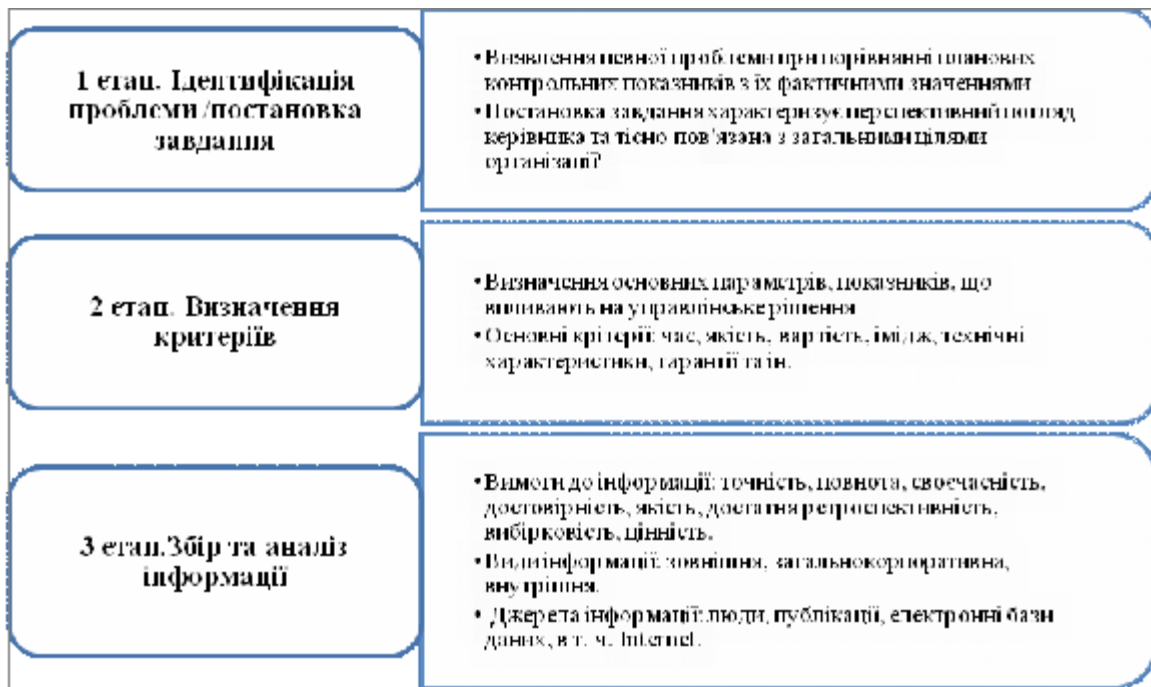


Рис. 1. Основні етапи прийняття управлінського рішення.

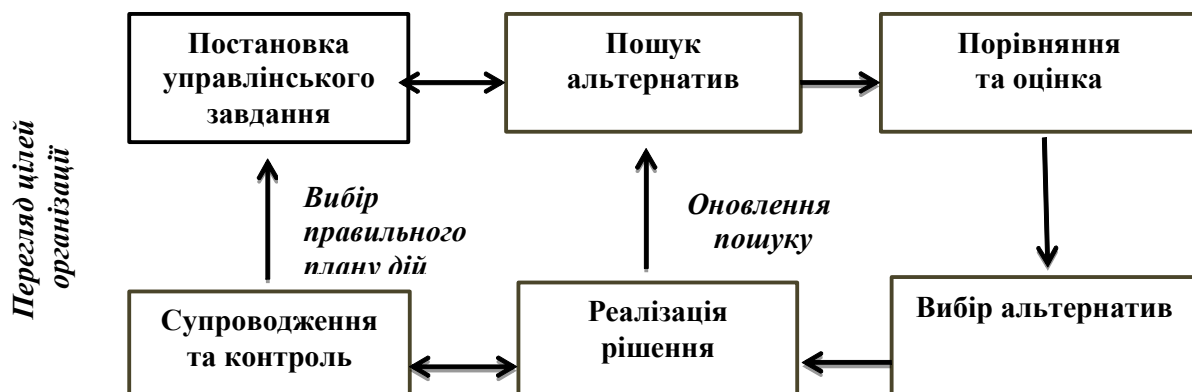


Рис. 2. Процес прийняття управлінського рішення.

Деталізацію моделей прийняття управлінського рішення здійснено на прикладі поведінкових моделей, які були розроблені класиками менеджменту, але актуальні й сьогодні через нестабільність та невизначеність зовнішнього

середовища. Особливу увагу привертають такі моделі:

- модель обмеженої раціональності (автор Г. Саймон [10]). Під кутом зору даної моделі поведінка керівника при прийнятті управлінсько-

го рішення передбачає, що при виборі між альтернативами менеджери прагнуть до задоволеності, а не до ідеальності. Прикладами критерію задоволеності є адекватний прибуток, частка ринку, справедлива ціна. Також менеджери усвідомлюють, що світ, який вони сприймають – спрощена модель реального світу, який здебільшого позбавлений сенсу. Крім того, менеджери можуть зробити вибір без попереднього виявлення всіх можливих поведінкових альтернатив, оскільки основним завданням вони вважатимуть задоволення деяким критерієм, а не отримання максимальних результатів;

• *модель евристичності суджень та переваг* (автори: Канеман та Тверські [15]). Це теоретики когнітивного підходу до прийняття рішень, які припускали, що особи, які приймають рішення, покладаються насамперед на евристику (спро-

цена стратегія або практичний досвід). Метод евристичних суджень зменшує інформаційні потреби керівників, які приймають рішення і на практиці допомагає узагальнити минулий досвід і використовувати простий метод оцінки сьогодення; замінити складний процес збору та обробки інформації заснованим на досвіді підходом, який можна описати як «стандартні операційні процедури»; дає змогу значно спростити розумову і пізнавальну діяльність.

Повноваження, пов'язані з управлінськими рішеннями, представляються в контексті їх основних параметрів і значущих проявів. Управлінські рішення здійснюються за допомогою динамічного і внутрішньо взаємопов'язаного процесу. Узагальнену проблему різних аспектів (або параметрів) управлінського рішення представлено на рисунку 3.



Рис. 3. Аспекти / параметри управлінського рішення.

Керівництво має бути ознайомлене з різними типами рішень, щоб мати можливість приймати такі рішення і втілювати їх в життя на користь всієї організації. Існує низка способів класифікації рішень, проте здебільшого увагу приділяють таким факторам:

- зміст рішення, його важливість, складність;
- частота прийняття рішення, його регулярність, періодичність;
- кінцевий результат рішення, тобто чи є кінцевий результат заздалегідь визначеним або деякою мірою невизначеним.

Таким чином, можемо констатувати домінування двох основних рішень. Перший тип — це звичайні рішення з цілком передбачуваним результатом. Це рішення, які належать до першої категорії. Рішення другого типу не є звичайни-

ми і повторюваними, їм характерний значний ступінь невизначеності в тому, що стосується кінцевого результату або результату в цілому. Це рішення другої категорії.

За результатами комплексного аналізу управлінської діяльності керівників аптечних закладів визначено, що вищою формою управлінського рішення є рішення, що належать до другої категорії. Здебільшого такі рішення приймають управлінці середньої та вищої ланки (завідувачі аптек та їх заступники). Проте більшість рішень, які приймають в аптечних закладах, є рішеннями першої категорії. Ці рішення найчастіше приймаються на нижньому рівні управління (технічний рівень управління).

Отже, абсолютно необхідна умова хорошого керівництва та ефективної організації — це по-

слідове прийняття рішень, які приводять до успіху. Розуміння суті управлінського рішення, володіння теорією і практикою розробки і прийняття управлінських рішень багато в чому буде цьому сприяти.

Висновки. Управлінське рішення є функцією керівника, його ефективність зумовлена професіоналізмом, досвідом, інтуїцією та спроможністю управлінця моделювати ситуацію на перспективу. Менеджер у сучасному бізнесі перебуває під тиском значної кількості чинників зовнішнього середовища, які безпосередньо впливають на прийняття управлінських рішень

та їх якість. Деталізовано чотири основних способів реагування на необхідність прийняття управлінського рішення, а саме: уникнення; спосіб реактивного рішення; рішення нічого не робити та усвідомлене і зважене рішення. Систематизовані особисті комплекси керівника як людини, до яких віднесено: негативні емоції, нервові напруження, надмірне залучення у проблему, її близькість, тиск з боку, надмірне очікування інших людей та наявність особистих проблем. Визначено типи рішень, які приймають в аптечних закладах на різних рівнях управління.

Література

1. Веснин В. Р. Менеджмент : учебник / В. Р. Веснин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ТК Велби, Изд-во Проспект, 2006. – 504 с.
2. Виханский О. С. Стратегическое управление / О. С. Виханский. – М.: Экономистъ, 2006. – 293 с.
3. Менеджмент персоналу : навч. посіб. / Данюк В. М., Петюх В. М., Цимбалюк С. О. та ін. ; за заг. ред. В. М. Данюка, В. М. Петюха. – К. : КНЕУ, 2004. – 398 с.
4. Менеджмент у фармації : підруч. / О. Є. Кузьмін, Б. П. Громовик, Г. Д. Гасюк та ін. / за ред. О. Є. Кузьміна і Б. П. Громовика. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2005. – 448 с.
5. Маскон М. Х. Основы менеджмента / М. Х. Маскон, М. Альберт, Ф. Хедоури. – 3-е изд; пер. с англ. – М. : Вильямс, 2012. – 672 с.
6. Мнушко З. М. Менеджмент та маркетинг у фармації. Ч. I. Менеджмент у фармації: підруч. для студ. вищ. навч. закладів / З. М. Мнушко, Н. М. Діхтярьова; за ред. З. М. Мнушко. – 2-ге вид. – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2009. – 448 с.
7. Мнушко З. Н. Кадровый менеджмент: принципы, задачи, направления, эффективность / З. Н. Мнушко, И. В. Пестун // Провизор. – 2004. – № 10. – С. 27–30.
8. Осовська Г. В. Менеджмент організацій : підруч. / Г. В. Осовська, О. А. Косовський. – К. : Кондор, 2009. – 680 с.
9. Прохоров Ю. К. Управленческие решения : учеб. пособ. / Ю. К. Прохоров, В. В. Фролов. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : СПбГУ ИТМО, 2011. – 138 с.
10. Саймон Г.А. Менеджмент в организациях / Г. А. Саймон, Д. У. Смитбург, В.А. Томпсон; под общ. ред. ак. Емельянова А. М. – М.: Экономика, 1995. – 335 с.
11. Управління фармацією: підруч. для студ. вищ. навч. закладів / В. М. Толочко, І. В. Міщенко, Д. Л. Великий та ін.; за ред. В. М. Толочка. – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2004. – 388 с.
12. Шморгун Л. Г. Менеджмент організацій : навч. посіб. / Л. Г. Шморгун. – К. : Знання, 2010. – 452 с.
13. Bazerman M. H. Judgment in Managerial Decision Making / M. H. Bazerman, A. Moore Don. – 8 ed. – New York : Wiley, 2012. – 288 p.
14. Management Decision Making: Towards an Integrative Approach / M. Teale, V. Dispenza, J. Flynn, D. Currie. – Toronto: Pearson Education, 2003. – 371 p.
15. Tversky A. The Framing of Decisions and the Psychology of Choice / A. Tversky, D. Kahneman. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа : psych.hanover.edu/classes/cognition/papers/tversky81.pdf
16. Wang C. Managerial Decision Making Leadership: The Essential Pocket Strategy / C. Wang. – New York: Wiley, 2011. – 160 p.
17. Zikmund W. G. Business Research Methods / W. G. Zikmund, Babin, Jon C. Carr, G. Mitch. – Stamford: Cengage Learning, 2012 – 696 p.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УПРАВЛЕНЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ КАК СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ

И. К. Ярмола

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Резюме: обоснована значимость принятия эффективного управленческого решения, детализированы способы реагирования руководителя на необходимость принятия управленческого решения и определено влияние основных барьеров его личных комплексов на эффективность решения. Определены основные этапы процесса принятия управленческого решения и его аспекты или параметры.

Ключевые слова: управление, управленческое решение, организация, эффективность.

THEORETICAL SUBSTANTIATION OF MANAGEMENT DECISION AS A PART OF EFFECTIVE ADMINISTRATION

I. K. Yarmola

Donetsk National Medical University by m. Horkyi

Summary: the article adduces the significance of the adoption of effective management decision, detailed ways to respond of the leader on the need to acceptance management decision and determined the effect of the main barriers of its personal complexes on the effectiveness of decision. There were defined the main stages of the decision-making process and those aspects or parameters.

Key words: management, management decision, organization, effectiveness.

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

УДК 615.218.3:582.685.4-035.27

ВИВЧЕННЯ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ ПОЛІСАХАРИДІВ ЛИСТКІВ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ

© С. М. Марчишин, М. І. Луканюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено протиалергічну дію полісахаридного комплексу листків липи серцелистої, встановлено мінімальну ефективну дозу полісахаридів листків липи – 50 мг/кг.

Ключові слова: липа серцелиста, листки, полісахаридний комплекс, антиалергічна дія.

Вступ. У сучасній медичній практиці для лікування алергічних захворювань використовують препарати синтетичного та рослинного походження. Використання синтетичних препаратів при лікуванні хворих, особливо дітей, не завжди доцільне. Тому перспективним джерелом протиалергічних препаратів є лікарські рослини. Традиційно рослини та їх компоненти розглядалися як алергени, але численні експериментальні дослідження свідчать про протилежне – наявність протиалергічної дії у біологічно активних речовин рослин.

Одним з важливих медіаторів алергії є гістамін, алергічні ефекти якого опосередковуються через H_1 -рецептори (скорочення гладкої мускулатури бронхів та кишечника, підвищення проникності судин, скорочення судин малого кола кровообігу, підсилення секреції слизу у дихальних шляхах, хемотаксис еозинофілів, нейтрофілів та утворення простагландинів, підвищення супресорної дії Т-лімфоцитів) [4–10]. Під час розвитку алергічних реакцій підвищується рівень гістаміну в крові та тканинах, тому при лікуванні більшості алергічних захворювань застосовують антигістамінні препарати [11, 12].

Переважаюча роль гістаміну при розвитку алергічних реакцій та успішне застосування антигістамінних препаратів при різних видах алергічних захворювань стали обґрунтуванням для визначення антигістамінних властивостей полісахаридів липи.

Методи дослідження. Дослідження антигістамінної активності полісахаридів липи проводили з використанням тесту “Офтальморекція на введення гістаміну” [1, 12].

Скринінг антигістамінної активності залежно від дози проведено на 35 мурчаках обох статей масою 250–300 г. Полісахариди липи вводили за умов профілактичного режиму протягом 5 днів у вигляді водного розчину перорально в дозах 10, 25, 50, 100 та 150 мг/кг сухої речовини.

Препарат порівняння – таблетки “Кларитин” – вводили в дозі 1 мг/кг, яка була розрахована (виходячи з добової дози для людини) як умовнотерапевтична за допомогою коефіцієнтів видової стійкості за Ю. Р. Риболовлевим [3].

Тваринам групи позитивного контролю вводили дистильовану воду в еквівалентній масі тіла кількості.

На 5-й день через 40 хв після введення полісахаридів липи мурчакам в одне око закапували 1 краплю 1% водного розчину солянокислого гістаміну (виробництва “Fluka”, Швейцарія). Друге око служило контролем. Виразність офтальморекції оцінювали через 10–15 хв після введення гістаміну за 3-бальною шкалою [1]:

0 балів – відсутність видимої реакції;

1 бал – реакція слабка (мало помітний набряк повік, короткочасне почухування ока, невелика сльозотеча);

2 бали – реакція помірна (помірний набряк повік і кон'юнктиви, слабка гіперемія кон'юнктиви й склери, помірна сльозотеча, короткочасне почухування ока);

3 бали – виражена реакція (сильний набряк кон'юнктиви і склери, сильна гіперемія кон'юнктиви й склери, велика сльозотеча, чітко виражені часті почухування ока).

Антигістамінну активність полісахаридів липи визначали за їх здатністю зменшувати виразність офтальморекції порівняно з позитивним контролем та виражали у відсотках за формулою:

$$AG = \frac{OP_K - OP_D}{OP_K} \cdot 100 \%,$$

де: AG – антигістамінна активність, %;

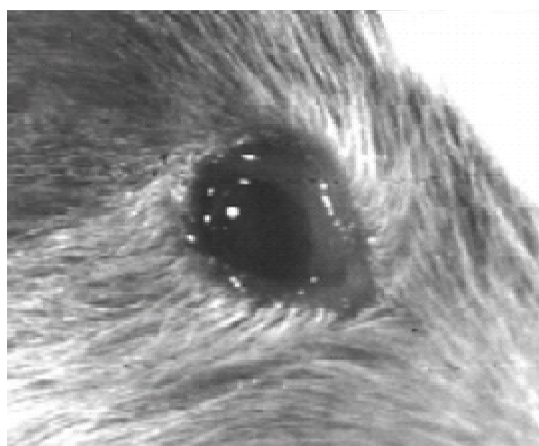
OP_K – виразність офтальморекції в групі тварин позитивного контролю, бали;

OP_D – виразність офтальморекції в групі дослідних тварин, бали.

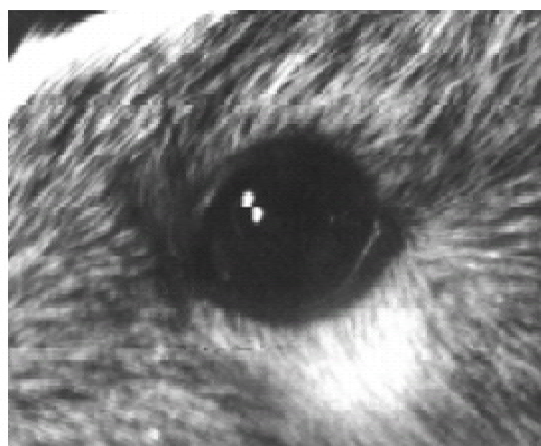
Результати й обговорення. Аналіз результатів дослідження (табл. 1) показав, що після введення розчину гістаміну під кон'юнктиву ока у тварин групи позитивного контролю через 2–3 хв розвивався виражений набряк кон'юнктиви та повік (хемоз). Вже на 15 хв реакція посилювалася – набряк супроводжувався сильною сльозотечею, гіперемією кон'юнктиви і повік (рис. 1). Максимальний розвиток запальної реакції ока, яка тривала 1 год, спостерігали через

10–15 хв після введення гістаміну. Виразність реакції у всіх тварин оцінювали в 3 бали (табл. 1).

Тваринам дослідних груп профілактично (протягом 5 днів) перорально вводили полісахариди липи в дозах 10, 25, 50, 100, 150 мг/кг. Як видно з таблиці 1, зниження вираженості офтальморекції, достовірно відносно позитивного контролю, спостерігали на тлі введення полісахаридів липи в дозах 50–150 мг/кг.



Дослідне око



Контрольне око

Рис. 1. Виразність офтальморекції ока мурчаків групи позитивного контролю.

Таблиця 1. Вплив полісахаридів липи при профілактичному введенні (термін 5 днів) на виразність офтальморекції в мурчаків у відповідь на введення гістаміну

Групи	n	Доза, мг/кг	Виразність реакції, бали	Антигістамінна активність, %
Позитивний контроль	5	-	3,00 (3÷3)	-
Полісахариди липи	5	10	3,00 (3 ÷ 3)**	0
	5	25	2,60 (2 ÷ 3)	13
	5	50	2,40 (2 ÷ 3)*	20
	5	100	2,40 (2 ÷ 3)*	20
	5	150	2,40 (2 ÷ 3)*	20
Таблетки «Кларитин»	5	1	1,83 (1 ÷ 2)*	39

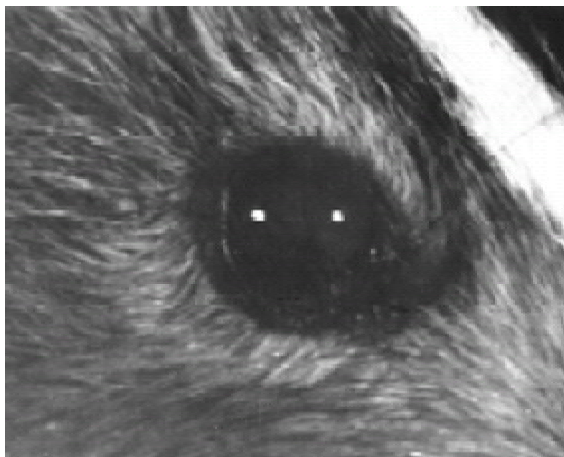
Примітки: 1) * – відхилення показника достовірно щодо показника позитивного контролю, $p < 0,05$; 2) ** – відхилення показника достовірно щодо показника референтного препарату, $p < 0,05$; 3) n – кількість тварин у групі.

Полісахариди липи в дозах 50–150 мг/кг достовірно знижували виразність офтальморекції. На тлі введення полісахаридів липи в дозах 10 та 25 мг/кг показники вираженості офтальморекції достовірно не відрізнялись від показників групи позитивного контролю. Аналіз отриманих даних показав, що фармакологічний ефект полісахаридів липи не є дозозалежним.

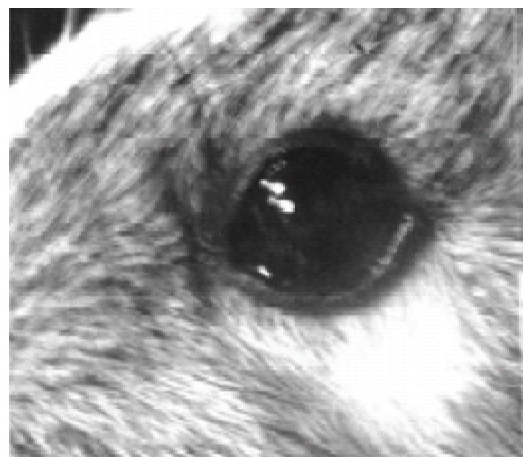
Антигістамінна активність, визначена для полісахаридів липи в дозах 50, 100 та 150 мг/кг, була однаковою та склала 20 % (табл. 1), в дозі 25 мг/кг – лише 13 %. В дозі 10 мг/кг полісахариди липи не виявили антигістамінної активності.

Антигістамінна активність референтного препарату була високою та склала 39 % (табл. 1), однак достовірно не перевищувала активність полісахаридів липи.

Таким чином, полісахариди липи в дозах 50, 100 та 150 мг/кг виявили помірну антигістамінну активність, що сприяло пригніченню ефектів гістаміну: у дослідних тварин спостерігали лише слабку сльозотечу, помірний набряк повік та кон'юнктиви (рис. 2).



Дослідне око



Контрольне око

Рис. 2. Виразність офтальморекції ока мурчаків, яким профілактично вводили полісахариди липи.

Офтальморекцію у тварин зазначених груп оцінили переважно в 2 бали. Подальшого розвитку запального процесу не спостерігали. Вже після 30 хв спостереження у тварин всі явища офтальмічної реакції зникали.

Аналіз отриманих результатів дозволив зробити висновки: на даній моделі найбільш стабільний помірний антигістамінний ефект виявили полісахариди липи в дозах 50, 100 та 150 мг/кг.

Висновок. На моделі "офтальморекція на введення гістаміну" полісахариди липи в дозах 50, 100 та 150 мг/кг виявили помірну антигістамінну активність. Дозозалежного впливу не виявлено. За результатами скринінгового дослідження встановлено мінімальну ефективну дозу полісахаридів липи – 50 мг/кг.

Таким чином, полісахариди липи є перспективними для подальшого доклінічного дослідження з метою вивчення їх антиалергічної дії.

Література

1. Адо А. Д. Общая аллергология / А. Д. Адо. – М. : Медицина, 1978. – 463 с.
2. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований / под ред. Н. В. Лазарева. – Медгиз. Ленинградское отделение, 1954. – С. 26–48.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за редакцією О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528с.
4. Дранник. Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 392 с.
5. Клиническая аллергология / под ред. Р. М. Хаитова. – М.: Медпрессинформ, 2002. – 624 с.
6. Новиков Д. К. Клиническая аллергология: справ. пособие. – Минск: Высш. шк, 1991. – 511 с.
7. Паттерсон Р. Аллергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Грэмер, П. Гринберг. – Геотар, 2000. – 734 с.
8. Сергеев П. В. Рецепторы физиологически активных веществ: монография / П.В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров. – Волгоград: Семь ветров, 1999. – 640 с.
9. Сидоренко Е. Н. Клиническая аллергология / Е. Н. Сидоренко. – К. : Здоров'я, 1991. – 261 с.
10. Chuch K. Martin. H1-antihistamines and inflammation // Clin. Exp. Allergy. – 2001. – Vol. 3. – P. 1341–1343.
11. Immediate hypersensitivity reaction to date. / M.A.Gonzalo, I. Moneo, P. Ventas et al. // Allergy. – 1997. – 52. – 5. – P 598–9.
12. Shimonene G. Экспериментальные исследования антигистаминной активности нового фитопрепарата Хелепин Д. / G. Shimonene, A. Laukjavichene // immunopathol. Allergol., Infectol. – 2002. – Vol. 3. – P. 52 – 56.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛИСТЬЕВ ЛИПЫ СЕРДЦЕЛИСТНОЙ

С. М. Марчишин, М. И. Луканюк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено противоаллергическое действие полисахаридного комплекса листьев липы сердцелистной, установлена минимальная эффективная доза полисахаридов листьев липы – 50 мг/кг.

Ключевые слова: липа сердцелистная, листья, полисахаридный комплекс, антиаллергическое действие.

THE RESEARCH OF ANTI-ALLERGIC PROPERTIES OF POLYSACCHARIDES FROM SMALL – LEAVED LIME LEAVES

S. M. Marchyshyn, M. I. Lukanyuk

Тernopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the anti-allergic action of polysaccharide complex of small-leaved lime leaves has been studied. The lowest effective dose of polysaccharide of small-leaved lime leaves has been set on the level of 50 mg per kilo.

Key words: small-leaved lime, leaves, polysaccharide complex, anti-allergic action.

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

УДК 615.214:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 7- β -ГІДРОКСИ- γ -(*n*-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-ТІОЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ

© Б. А. Самура, Л. В. Григор'єва, А. В. Таран, М. І. Романенко, О. Ю. Черчесова

Національний фармацевтичний університет, Харків
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Запорізький державний медичний університет

Резюме: досліджено залежність антипсихотичної та психостимулювальної активності від хімічної будови серед похідних 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину. Антипсихотичну активність проявила сполука № 5 – 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіобензил-3-метилксантину, яка потенціює дію тіопентал-натрію на 50,6 %. Сполука 10 – 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти виявила психостимулювальну активність, яка зменшувала барбітуровий сон у щурів на 56,2 % порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщені 3-метилксантину, антипсихотична активність, психостимулювальна активність.

Вступ. У другій половині ХХ сторіччя в лікувальну психіатричну практику вперше впроваджено нові антипсихотичні лікарські препарати, які здійснили революцію в лікуванні різноманітних порушень, зокрема психомоторного збудження у хворих на шизофренію, а також хронічними параноїдними і галюцинаторно-параноїдними станами у разі наявності психотичних розладів і неврозів, які супроводжуються ажитованими розладами центральної нервової системи [1, 5]. При лікуванні хворого психічними захворюваннями використовують диференційовано наявність психотропного ефекту впливу на афективний стан кожної людини з різними психічними розладами. Антипсихотичні препарати з неспецифічним стимулювальним або седативним ефектом проявляють заспокійливу, протиблювотну дію, зменшують афективну напругу, почуття страху, агресивності, посилюють дію снодійних, наркотичних та ненаркотичних, анагетиків та інших лікарських засобів [4, 12].

Антипсихотична дія лікарських препаратів пов'язана з нейрохімічними механізмами: пригніченням хеморецепторної пускової зони довгастого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, препарати можуть блокувати серотонінові та дофамінові D_2 -рецептори [15]. Встановлено, що відсутність A_1 -підтипу центральних рецепторів аденозину посилює агресивність мишей, викликає нейропротекторний ефект у новонароджених тварин та призводить до підвищення больової чутливості, а

відсутність A_{2A} -рецепторів супроводжується нейропротекторним ефектом [10].

Встановлено, що антагоністи рецепторів A_{2A} -підтипу викликають позитивний ефект при локомоторних порушеннях, в тому числі й при експериментальному паркінсонізмі. Позначено зниження нейротоксичності вуглекислого газу у мишей з дефіцитом A_3 -рецепторів [15, 16]. На моделі ішемії мозку, викликаній перев'язуванням сонної артерії, доведено, що дефіцит A_{2A} -рецепторів супроводжується зменшенням розмірів інфаркту мозку і менш вираженими неврологічними порушеннями. Накреслено подальші перспективи розробки ліків, які проявляють властивості модуляторів рецепторів аденозину [9, 10, 14].

У раніше проведених дослідженнях серед похідних 3-метилксантину вперше синтезовано заміщені 3-метилксантину [6, 7], а проведений фармакологічний скринінг виявив сполуки, які пригнічують агрегацію тромбоцитів, а деякі значно перевищували антиагрегантну дію пентоксифіліну [13].

Незважаючи на терапевтичну ефективність, антипсихотичні препарати проявляють небажані побічні ефекти: сонливість, пригнічення діяльності нервової системи, підвищення судомної активності та ін. У похилому віці розвиваються пароксизмальні дискінезії, паркінсонізм, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертензія, ортостатичний колапс та ін. Спроби уникнути небажаної побічної дії шляхом використання малих

доз препаратів призводить до розвитку терапевтичної резистентності, вторинної негативної симптоматики, що погіршує ефективність проведення раціональної фармакотерапії [5, 11].

Сьогодні важливою проблемою психофармакології є пошук органічних сполук, які виявляють антипсихотичну активність. На підставі результатів прогнозу видів активності, виконано за комп'ютерною програмою PASS, доцільно було провести експериментальні дослідження впливу 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофеноксипропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину на функціональний стан центральної нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами.

Мета дослідження – вивчення залежності антипсихотичної та психостимулювальної дії від хімічної структури в ряду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофен-окси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину з барбітуратами.

Дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР “Створення нових лікарських препаратів” (№ державної реєстрації 0108U007008).

Методи дослідження. Об'єкт дослідження обрано 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофеноксипропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину (спол. 1–18). Вивчення взаємодії 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофе-

ноксипропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину з барбітуратами проведено на білих щурах лінії Вістар масою 175–195 г по п'ять тварин в кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньоочередно вводили тіопентал-натрій в дозі 30 мг/кг і тривалість сну цієї групи щурів приймали за 100 %. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочередно в дозі 0,05 ЛД₅₀. Через 30 хв щурам внутрішньоочередно вводили тіопентал-натрій, в дозі 30 мг/кг. Про тривалість барбітурового сну судили за часом, протягом якого щури були в боковому положенні з моменту втрати рефлексу перевертання [2, 8]. Препаратами порівняння використано аміназин в ефективній дозі 5 мг/кг та кофеїн-бензоат натрію в дозі 10 мг/кг.

Дані експериментальних досліджень обчислювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики за *t* критерієм Стьюдента з використанням програмного забезпечення “Windows-2007” та електронних таблиць Excel [3, 8].

Результати й обговорення. Дані експериментальних досліджень впливу 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофеноксипропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину на тривалість сну у щурів з тіопентал-натрієм (табл.1) свідчать, що сполуки № 2–6, №11 і 12 збільшують тривалість снодійної дії барбітуратів на 14,7–50,6 %, а речовини № 7–10 і № 13–17 проявили антагонізм до дії тіопентал-натрію.

Таблиця 1. Вплив 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофеноксипропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину на тривалість сну з тіопентал-натрієм у щурів (n=5)

Сполука №№	Шифр	Доза, мг/кг	Латентний період	Тривалість сну	Довірчий інтервал при p=0,05
1	γ-1668	20,5	4,3±0,12	77,8±1,40	74,0÷81,6
2	γ -1808	21,3	4,1±0,12	82,6±1,76*	77,6÷87,4
3	γ -1711	24,3	3,9±0,08	85,9±1,86*	80,8÷91,0
4	γ -1713	20,3	3,8±0,23	98,6±1,91*	93,4÷103,8
5	γ -1715	25,5	3,7±0,15	108,4±4,02*	97,5÷119,3
6	γ -1736	18,0	4,1±0,17	94,7±1,77*	89,9÷99,6
7	γ -1739	17,5	5,7±0,13	65,0±2,63	57,8÷72,2
8	γ -1740	13,4	6,5±0,17	48,2±2,59*	41,2÷55,2
9	γ -1741	24,5	4,2±0,15	78,5±1,91	73,3÷83,7
10	γ -1744	19,0	6,8±0,19	31,6±1,81**	26,7÷36,5
11	γ -1809	19,8	4,2±0,16	88,9±2,50*	82,1÷95,0
12	γ -1812	33,5	4,7±0,22	84,6±2,14*	78,8÷90,4
13	γ -1814	34,3	6,5±0,18	41,9±1,92**	36,7÷47,1
14	γ -1815	20,4	6,4±0,14	45,3±1,96*	40,0÷50,6
15	γ -1816	14,8	5,9±0,22	48,7±1,77*	43,9÷53,5
16	γ -1817	16,0	7,5±0,17	38,6±2,14*	32,8÷44,4
17	γ -1823	38,5	6,4±0,22	43,3±1,81*	38,4÷48,2
18	γ -1826	46,5	5,1±0,17	63,7±2,10	58,0÷69,4
Аміназин		5,0	4,1±0,15	116,7±2,50*	109,9÷123,5
Кофеїн		10,0	6,3±0,14	36,4±1,74*	31,7÷41,1
Контроль		–	4,4±0,15	72,0±1,80	67,1÷76,9

Примітка. «*», «**» – достовірність результатів при p<0,05 і p<0,01 відповідно.

Встановлено, що найбільший антипсихотичний ефект проявила сполука № 5 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіобензил 3-метилксантину, яка в дозі 25,5 мг/кг збільшує тривалість тіопентал-натрієвого сну на 50,6 % ($p < 0,05$). Заміна у 8-му положенні молекули 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину тіобензильного (спол. № 5) радикала на *n*-пропілтіольний (спол. № 4), бутилтіольний (спол. № 6) метилтіольний (спол. № 3) замісники призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Сполуки, які містять у 8-му положенні молекули 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину амілтіольний (спол. № 7), *i*-алілтіольний (спол. № 8), тіобензильний (спол. № 9), тіооцтову кислоту (спол. № 10), β-гідроксиетилтіольний (спол. № 13), β-гідроксипропілтіольний (спол. № 14), алілтіольний (спол. № 15), 3-хлоробутен-2-іл-1-тіольний (спол. № 16), *n*-нітрофенацилметильний (спол. № 17) замісники, зменшують тривалість тіопентал-натрієвого сну у щурів на 9,3–56,2 % порівняно з контролем, що свідчить про прояв психостимулювальної активності.

Виражену психостимулювальну активність проявила сполука № 10 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти, яка в дозі 19 мг/кг зменшувала тривалість тіопентал-натрієвого сну на 56,2 %. Введення в 8-ме положення молекули атому гідрогену (спол. № 1) та

гексильного (спол. № 9) радикала призводить до втрати психостимулювальної активності.

Як видно з проведеного аналізу, серед досліджених речовин виявлено сполуки, що проявили седативні властивості, але не перевищують дію аміназину, а аналептичні властивості сполуки № 10 перевищують дію кофеїн-бензоат натрію на 5,7 %. Відомо, що при лікуванні психозів взаємодія седативних і аналептичних препаратів може проявити різнонаправлений вплив на функціонально-органічні порушення нервової системи [1].

Таким чином, похідні 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіозаміщених 3-метилксантину є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі більш ефективних нейротропних лікарських препаратів.

Висновки. 1. Антипсихотичну активність проявила сполука № 5 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіобензил-3-метилксантину, яка потенціює дію тіопентал-натрію на 50,6 %, але за активністю поступається дії аміназину.

2. Сполука № 10 – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти проявила психостимулювальну активність, яка зменшила у щурів барбітуровий сон на 56,2 % порівняно з контролем. За активністю антагоністичний ефект сполуки № 10 можна порівняти з дією кофеїн-бензоат натрію.

Література

1. Александровский Ю. А. Актуальные проблемы современной психиатрии и психофармакотерапия / Ю. А. Александровский. – М. : Медицина, 2002. – 245 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Видавничий дім "Авіцена", 2001. – 528 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М. : ООО "Издательство Новая волна", 2008. – 1206 с.
5. Мосолов С. Н. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении / С. Н. Мосолов, В. В. Калинин, А. В. Еремін // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 82–94.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості солей N-(3-метил-7-в-метоксиметилксантиніл-8-)аміноетанової кислоти / М. І. Романенко, О. О. Мартинюк,

- С. О. Васюк [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики. – 2012. – № 3(10). – С. 53–56.
7. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
8. Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7-в-гідрокси-γ-(4-хлорфенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину / О. Ю. Черчесова, М. І. Романенко, Б. А. Самура [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики. – 2011. – Випуск XXIV. – С. 41–44.
9. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism / H. Castrop // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2008. – Vol. 295, №1. – P. 35–36.
10. Fredholm Bertil B. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: Insights from knockouts and drugs / B. Fredholm Bertil, Chen Jiang-Fan, A. Masino Susan, Jean-M. Vaugeois // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2005. – Vol. 45. – P. 385–412.
11. Keane M. A. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal /

M. A. Keane, J. E. James, M. J. Hogan // *Neuropsychobiology*. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 197–207.

12. Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium smegmatis* / L. Rodrigues, D. Wagner, M. Viveiros [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 61, № 5. – P. 1076–1082.

13. Rodriguez-Moron M. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients – a randomized, equivalent trial / M. Rodriguez-Moron, F. Guerrero-Romero // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 91–97.

14. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko [et al.] // *J. Asthma*. – 2002. – Vol.39, №1. – P. 21–27.

15. Tchekalarova J. Biphasic effect of chronic postnatal caffeine treatment on cortical epileptic afterdischarges during ontogeny in rats / J. Tchekalarova, H. Kubova, P. Mares // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1082, № 1. – P. 43–49.

16. Vallon V. P₂ receptors in the regulation of renal transport mechanisms / V. Vallon // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* January. – 2008. – №1 (294). – P.10–27.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(n-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-8-ТИОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Б. А. Самура, Л. В. Григорьева, А. В. Таран, Н. И. Романенко, А. Ю. Черчесова

*Национальный фармацевтический университет, Харьков
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина
Запорожский государственный медицинский университет*

Резюме: исследована зависимость антипсихотической и психостимулирующей активности от химического строения в ряду производных 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси) пропил-8-тиозамещенных 3-метилксантина. Антипсихотическую активность проявило соединение № 5 – 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси)пропил-8-тиобензил-3-метилксантина, которое потенцирует действие тиопентал-натрия на 50,6 %. Соединение 10 – 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси)-пропилксантинил-8-тиоуксусной кислоты обнаружило психостимулирующую активность, которая проявилась уменьшением барбитурового сна у крыс на 56,2 % по сравнению с контролем.

Ключевые слова: 7-β-гидрокси-γ-(n-хлорофенокси)пропил-8-тиозамещенные 3-метилксантина, антипсихотическая активность, психостимулирующая активность.

THE DEPENDENCE OF ANTIPSYCHOTIC ACTIVITY OF DERIVATIVES AND PSYCHOSTIMULANT 7-β-HYDROXY-γ-(n-CHLOROPHENOXY) PROPYL-8-THIOSUBSTITUTED 3-METHYLXANTHINE

В. А. Samura, L. V. Hryhorieva, A. V. Taran, M. I. Romanenko, O. Yu. Cherchesova

*National University of Pharmacy, Kharkiv
Kharkiv National University by V. N. Karazin
Zaporizhian State Medical University*

Summary: the dependence of the psychostimulant and antipsychotic activity of the chemical structure in the series of 7 – β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propyl-8-thiosubstituted 3-methylxanthine was studied. Ical antipsychotic activity showed the connect № 5 – 7-β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propyl-8-thiobenzil 3-methylxanthine which potentiates the action of thiopental sodium on 50.6 %. The connect № 10 – 7-β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propylxanthine 8-thioacetic acid found psychostimulant activity, which was manifested barbituric decreasing sleep in rats on 56.2 % compared with the control.

Key words: 7-β-hydroxy-γ-(n-chlorophenoxy) propyl-8-thiosubstituted 3-methyl-xanthine, antipsychotic activity, psychostimulant activity.

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

УДК 615.322:582.635.3-035.27-08:616-002

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ

©І. І. Медвідь

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: на основі експериментальних досліджень встановлено виражену протизапальну дію густого екстракту та настойки з листя шовковиці чорної, зумовленої значним вмістом флавоноїдів і дубильних речовин у досліджуваній рослинній сировині.

Ключові слова: густий екстракт, настойка, листя шовковиці чорної, протизапальна дія, флавоноїди, дубильні речовини.

Вступ. Шовковця чорна (*Morus nigra*) є цінним джерелом біологічно активних речовин, що зумовлює широке використання її в народній медицині, особливо з огляду на те, що шовковиця є поширеною садовою культурою. Її багатий хімічний склад представлений флавоноїдами, дубильними речовинами, органічними кислотами, вітамінами, які можуть забезпечувати прояв антиоксидантних властивостей даної рослини [1, 2, 7]. Наявність великої кількості флавоноїдів та дубильних речовин дозволяє передбачити протизапальну дію даної рослинної сировини. Тому доцільним є застосування рослини для лікування токсичних уражень печінки та запальних процесів.

Мета роботи – дослідити гостру токсичність густого екстракту з листя шовковиці (ГЕЛШ), настойки з листя шовковиці чорної (НЛШ) та визначити ефективність застосування досліджуваних фармакологічних препаратів за умов карагенінового набряку лапи щурів.

Одним із завдань нашої роботи було доведення нешкідливості настойки та густого екстракту з листя шовковиці чорної шляхом визначення гострої токсичності.

Методи дослідження. Досліди проводили на білих безпородних щурах обох статей при внутрішньошлунковому введенні досліджуваних субстанцій.

Дослідження гострої токсичності починали з введення екстракту з листя шовковиці чорної у об'ємі 7 і 10 мл, який тварини отримували частинами відповідно 3 рази на день у фізіологічно допустимому об'ємі протягом дня з інтервалом 2–4 години. Також вводили еквівалентну кількість питної води та спирту етилового відповідної концентрації [4, 5].

Для проведення дослідження обрано дозу настойки з листя шовковиці 20 мл/кг, яку вво-

дили внутрішньошлунково протягом доби статевозрілим щурам самцям та самкам.

Результати й обговорення. Після застосування препаратів за тваринами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали загальний стан тварин, летальність, динаміку маси тіла тварин, а після закінчення досліду після виведення тварин з експерименту проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів та розраховували їх масові коефіцієнти.

Загибелі тварин протягом всього періоду спостереження не зареєстровано.

Отже, згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин настойка та густий екстракт з листя шовковиці чорної при внутрішньошлунковому введенні належать до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин [6].

Наступні наші дослідження полягали у підборі умовно терапевтичної дози густого екстракту та настойки з листя шовковиці чорної. Для проведення даного етапу експерименту ми використали модель ураження тварин тетрахлорметаном.

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; для настойки – 0,2 мл/кг.

Протизапальну дію шовковиці чорної пов'язують із наявністю у її складі дубильних речовин та флавоноїдів [1, 3]. Зважаючи на це досліджували протизапальну активність екстракту та настойки з листя шовковиці чорної, використовуючи модель карагенінового набряку. Відомо, що розвиток запальної реакції пов'язаний із вмістом простагландинів у вогнищі запалення [8, 9]. Визначено здатність досліджуваних лікарських субстанцій впливати на інтенсивність

запальної реакції та інгібувати гістамінову, серотонінову, кінінову ланки запалення.

Екстракт та настойку вводили внутрішньошлунково у дозі 150 мг/кг та 0,2 мл/кг маси тіла тварини відповідно. Препаратом порівняння служив стандартний протизапальний препарат „Ортофен” (ФК „Здоров’я”, Україна) у дозі 8 мг/кг (ЕД50 на даній моделі). Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість води. Препарати щури отримували за 40 хв до введення карагеніну.

Результати дослідження свідчать про розвиток запальної реакції у групі контрольної патології на першій годині від початку введення ка-

рагеніну, максимум – на третій годині. Встановлено, що запальний процес триває до 6-ти годин і поступово зменшується до 24-ї години експерименту (табл. 1).

Аналіз результатів протизапальної активності екстракту та настойки шовковиці показав, що при введенні екстракту в дозі 150 мг/кг вже на першій годині від початку запалення спостерігали максимальний ефект, який тривав протягом всього експерименту. При введенні настойки в дозі 0,2 мл/кг максимальний ефект спостерігали на другій годині від початку запального процесу (див. табл. 1).

Таблиця 1. Протизапальна активність екстракту та настойки з листя шовковиці чорної на моделі карагенінового набряку ($M \pm m$; $n = 5$)

Умови досліджу		Динаміка розвитку запалення, год				
		1	2	3	6	24
Контрольна патологія	ΔV	17,14± 0,26	20,58± 0,33	24,16± 0,17	20,98± 0,20	9,69± 0,13
	Активність, %	33,78	30,17	32,41	32,84	29,31
Контрольна патологія+ГЕЛШ, 150 мг/кг	ΔV	11,35± 0,22*	14,39± 0,21*	16,33± 0,17*	14,09± 0,12*	6,85± 0,14*
	Активність, %	33,78	30,17	32,41	32,84	29,31
Контрольна патологія+НЛШ, 0,2 мл/кг	ΔV	16,04± 0,14*	15,02± 0,09*	18,26± 0,22*	15,38± 0,15*	7,72± 0,10*
	Активність, %	6,42	27,02	24,42	26,69	20,33
Контрольна патологія+”Ортофен”, 8 мг/кг	ΔV	10,65± 0,14*	13,02± 0,16*	15,28± 0,15*	13,37± 0,19*	6,10± 0,20*
	Активність, %	37,86	36,73	36,75	36,27	37,04

Примітки: 1) ΔV – величина набряку; 2) * – відхилення показника достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,05$.

Відмічено, що до кінця експерименту більш виражений протизапальний ефект проявляє густий екстракт з листя шовковиці порівняно з настойкою. Протизапальний препарат “Ортофен” також проявляв високу антиексудативну активність при одноразовому введенні, про що свідчить достовірне зниження показника запальної реакції порівняно з контрольною патологією.

Висновки. Отже, результати проведених досліджень підтверджують виражену протизапальну дію екстракту та настойки з листя шовковиці, про що свідчить зменшення об’єму лапки у щурів, які отримували корекцію досліджуваними лікарськими середниками, порівняно з контрольною патологією. Очевидно, це зумовлено пригніченням синтезу та вивільненням простагландинів із вогнища запалення.

Література

- Вітенко В. А. Використання *Morus alba* L. і *Morus nigra* L. у традиційній та нетрадиційній медицині / В. А. Вітенко // Науковий вісник НЛТУ України. – 2010. – Вип. 20.13. – С. 33-39.
- Громовая В.Ф. Антиоксидантні властивості лікарських рослин / В. Ф. Громовая, Г. С. Шаповал, І. Е. Миронюк // Хіміко-фармацевтичний журнал. – 2008. – № 3. – С. 26-29.
- Олексійченко Н. О. Генотоксичність шовковиці в Україні та перспективи його використання. / Н. О. Олексійченко, О. В. Галаганові. – К. : Вид-во ННЦ ІАЕ, 2008. – 140 с.
- Гудзенко А.В. Гостра токсичність та протизапальна

- активність спиртових екстрактів кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale*) / А. В. Гудзенко, О. Е. Ядловський // Современные проблемы токсикологи. – 2007. – № 3. – С. 39-42.
- Стефанов А. В. Доклинические испытания лекарственных средств. методические рекомендации; под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
- Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ : сборник статей; под ред. А. А. Летавета. – М. : Медгиз, 1973. – Вип. 13. – С. 47-57.

7. Rathee P. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review / P. Rathee, H. Chaudhary, S. Rathee // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. – 2009. – Vol. 8, № 3. P. 229-235.
8. Зупанець І. А. Експериментальне визначення протизапальної активності композиції глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію на моделі карагені-

нового набряку / І. А. Зупанець, С. Б. Попов, І. А. Отрішко // *Клінічна фармація* – 2002. – № 2. – С. 48–50.

9. Morgan E.T. Mechanism of cytochrome P-450 regulation by inflammatory mediators / E. T. Morgan, T. Li-Masters, P. Y. Cheng // *Toxicology*. – 2002. – № 181. – P. 207–210.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ЛИСТЬЕВ ШЕЛКОВИЦЫ ЧЕРНОЙ

И. И. Медвидь

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: на основе экспериментальных исследований установлено выраженное противовоспалительное действие густого экстракта и настойки из листьев шелковицы черной, которое обусловлено значительным содержанием флавоноидов и дубильных веществ в исследуемом растительном сырье.

Ключевые слова: густой экстракт, настойка, листья шелковицы черной, противовоспалительное действие, флавоноиды, дубильные вещества.

STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF THE PHARMACOLOGICAL PREPARATIONS FROM BLACK MULBERRY LEAVES

I. I. Medvid

Ternopil State Medical University by I. Ya Horbachevsky

Summary: based on the experimental studies there was found the pronounced anti-inflammatory effect of the black mulberry leaves thick extract and tincture, which is due to the high content of flavonoids and tannins in the investigated plant raw material.

Key words: thick extract, tincture, black mulberry leaves, anti-inflammatory effect, flavonoids, tannins.

Рекомендована д. мед. наук, проф. О. М. Заліською

УДК 615.1:336.645.3:312-053.3/.4

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ НАДАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПІЛЬГОВОМУ ДИТЯЧОМУ КОНТИНГЕНТУ НАСЕЛЕННЯ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

© А. А. Котвіцька, Є. С. Коробова, І. В. Кубарєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати ретроспективного аналізу динаміки та структури показників захворюваності та поширення хвороб серед дитячого контингенту населення України та її регіонів. Представлено результати структурного аналізу пільгових категорій дитячого контингенту населення на прикладі Івано-Франківського, Харківського та Сумського регіонів. Наведено аналіз сучасного стану фінансування фармацевтичної допомоги в Івано-Франківському, Харківському та Сумському регіонах відповідно до показників потреби. Визначено основні недоліки й обґрунтовані питання, які потребують подальшого вивчення та врегулювання на державному рівні. Запропоновані шляхи щодо подальшого вдосконалення системи фінансування фармацевтичної допомоги пільговим дитячим категоріям населення.

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, пільгові категорії, дитячий контингент населення, доступність ліків.

Вступ. Пільгове лікарське забезпечення окремих категорій населення є невід'ємною частиною соціальної політики багатьох країн світу, тому на всіх етапах розвитку країни цим питанням приділяють велику увагу, що передбачає різні підходи до їх вирішення. Враховуючи економічну нестабільність та обмеження ресурсів забезпечення якісної та доступної лікарської допомоги населення України, зокрема його пільговим категоріям, питання пільгового забезпечення постає достатньо гостро. Сьогодні в Україні понад 80 % вартості ЛЗ сплачують самі пацієнти. Основними проблемами у забезпеченні населення ЛЗ є: відсутність системи обов'язкового медичного страхування (ОМС) та ефективних механізмів реімбурсації вартості фармацевтичної допомоги населенню, а також нераціональне використання бюджетних коштів.

З огляду на вищевикладене, **мета** роботи – проведення аналізу стану надання фармацевтичної допомоги пільговому дитячому контингенту населення (ДКН) у регіонах України та обґрунтування сучасних напрямків оптимізації фармацевтичної допомоги пільговим категоріям дитячого контингенту в Україні.

Методи дослідження. Методологічну основу дослідження складала сучасна законодавча база щодо лікарського забезпечення населення, зокрема його дитячого контингенту, та умов його фінансування; результати вивчення питань пільгового забезпечення фармацевтичної допомоги ДКН в Україні.

Під час дослідження використано такі наукові методи аналізу: соціологічний, медико-демогра-

фічний, інформаційно-аналітичний, порівняльний, а також метод копіювання первинної та статистичної інформації. Обробку даних проведено за допомогою статистичних, економічно-математичних методів аналізу та методів сучасних комп'ютерних технологій.

Результати й обговорення. Відповідно до мети дослідження, на першому етапі нами проведено аналіз динаміки та структури показників захворюваності та поширення хвороб серед ДКН за період з 2007 – 2011 рр. Результати аналізу даних центру медичної статистики МОЗ України показали, що останніми роками спостерігається тенденція до зростання показників захворюваності та поширення хвороб серед ДКН у середньому на 3,64 та на 2,46 % відповідно. Встановлено, що максимальні показники приросту (K_{np}) захворюваності та поширення хвороб серед ДКН спостерігалися у 2008 році і становили 5,16 та 3,63 %, мінімальні – у 2009 році і склали 0,55 та 0,34 % відповідно [7].

За результатами аналізу державної статистичної звітності про стан здоров'я дітей станом на 01.01.2012 р. визначено, що у структурі захворюваності ДКН у 2011 році переважали хвороби органів дихання, що склали 66,75 % у загальній структурі, хвороби шкіри та підшкірної клітковини (5,13 %), травми та отруєння (3,74 %), хвороби органів травлення (3,62 %), інфекційні та паразитарні хвороби (3,51 %), хвороби ока та його додаткового апарату (3,30 %) [7]. Дані щодо структури найпоширеніших дитячих хвороб представлено на рисунку 1.

Таблиця 1. Динаміка показників захворювання та поширення хвороб серед ДКН України в період 2007 – 2011 рр. (на 1000 дітей віком від 0 до 17 років)

Роки	Захворюваність серед ДКН на 1 000 дітей	Показники приросту захворюваності серед ДКН ($K_{пр}$), %	Поширення хвороб серед ДКН на 1 000 дітей	Показники приросту поширення хвороб серед ДКН ($K_{пр}$), %
2007	1 261,20		1 813,70	
2008	1 326,30	5,16	1 879,50	3,63
2009	1 333,62	0,55	1 885,79	0,34
2010	1 394,00	4,53	1 938,90	2,82
2011	1 454,00	4,30	1 998,30	3,06

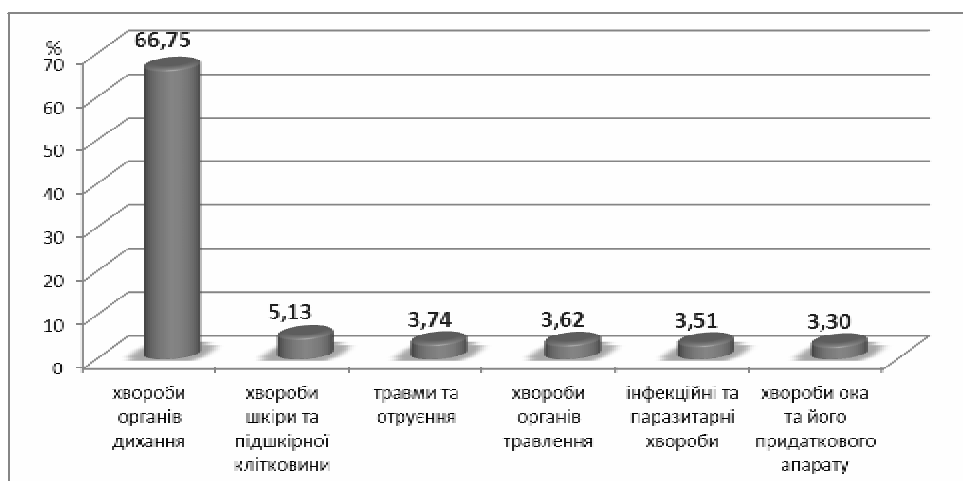


Рис. 1. Структурний аналіз найпоширеніших дитячих хвороб станом на 01.01.2012 р.

Враховуючи результати аналізу Держкомстату, з'ясовано, що середній показник захворюваності серед ДКН у 2011 році в Україні становив **1 354,02** на 1 000 дітей віком від 0 до 17 років. При цьому в окремих регіонах таких, як Київ (1 906,56) і Київська область (1 718,80), а також Черкаська (1 686,58) та Харківська (1 498,75) області, показники захворюваності перевищували середній по Україні. В

Івано-Франківській, Миколаївській та Сумській областях показники захворюваності за даними нозологіями були нижчими за середній показник й становили відповідно 1 025,90 – Івано-Франківська обл., 1 214,99 – Миколаївська обл., 1 132,69 – Сумська обл. (рис. 2) [7, 14].

На підставі отриманих результатів щодо показника захворюваності ДКН в окремих регіонах Ук-

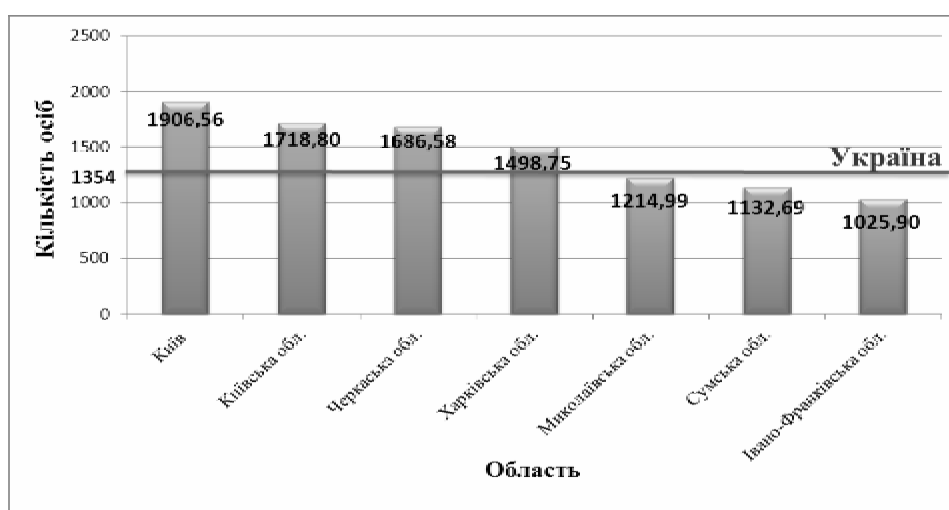


Рис. 2. Захворюваність ДКН в окремих регіонах України станом на 01.01. 2012 р. (на 1000 дітей віком від 0 до 17 років).

раїни наступним етапом дослідження стало проведення аналізу сучасного стану надання фармацевтичної допомоги ДКН на пільгових умовах у Харківському регіоні, який незначно відрізняється, але все ж таки має вищі за середній по Україні показники захворюваності дитячого населення, а також у Івано – Франківському та Сумському регіонах, що мають нижчі від середньо – українського показники захворюваності.

Крім того, вказані регіони характеризуються негативною демографічною ситуацією, що виражається у низьких показниках народжуваності та високих показниках смертності населення, до того ж, вкрай високими залишаються показники малюкової смертності, що є негативною тенденцією сьогодення. Характеристику регіонів за основними демографічними показниками представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Основні демографічні показники в окремих регіонах України станом на 01.01.2012 р.

Область України	Чисельність наявного населення (тисяч осіб)		Питома вага дитячого населення серед всього населення (%)	Загальний коефіцієнт народжуваності (на 1000 осіб)	Загальний коефіцієнт смертності (на 1000 осіб)	Коефіцієнт смертності дітей віком до 1 року (на 1000 живонароджених)	Загальний коефіцієнт природного приросту, скорочення (на 1000 осіб)
	все населення	дитяче населення					
Україна	45633,6	9490,5	20,8	11,0	14,5	9,1	-3,5
Івано-Франківська обл.	1380,1	298,9	21,66	12,0	12,1	8,9	-0,1
Сумська обл.	1181,8	191,5	16,20	9,1	16,3	7,5	-7,2
Харківська обл.	2766,7	424,6	15,35	9,6	14,6	9,0	-5,0

За результатами проведеного структурного аналізу пільгових категорій ДКН у зазначених регіонах, визначено питому вагу пільгового дитячого контингенту у загальній кількості дітей, що перебували на обліку у 2011 році (рис. 3–5).

За результатами структурного аналізу пільгових категорій ДКН встановлено, що чисельними групами у досліджуваних регіонах у 2011 році є наступні:

- діти, вік яких не досяг 3-х років;
- діти віком від 3-х до 6-ти років.

Так, частка дітей віком до 3-х років у загальній структурі пільгової категорії ДКН станом на 1 січня 2012 р. у Харківському регіоні складала 50,03 % (3 540 осіб), в Івано-Франківському регіоні – 50,26 % (7 655 осіб) та в Сумському регіоні –

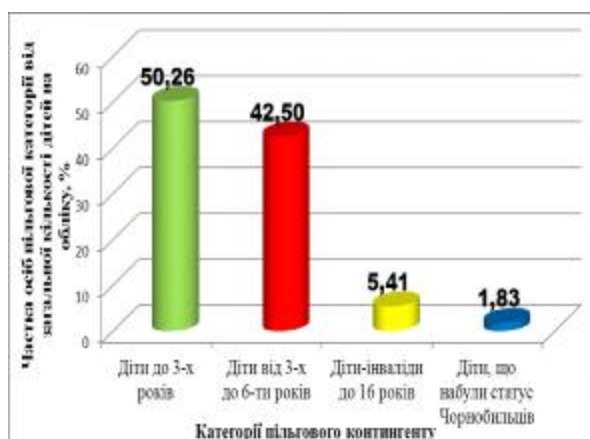


Рис. 4. Структурний аналіз ПКД в Івано-Франківській області (станом на 01.01.2012 р.).

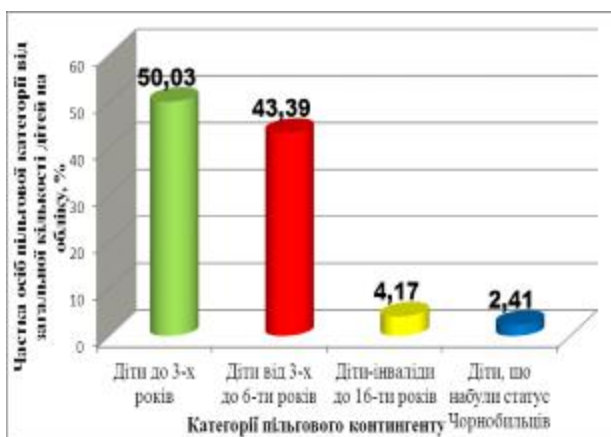


Рис. 3. Структурний аналіз ПКД у Харківському регіоні (станом на 01.01.2012 р.).

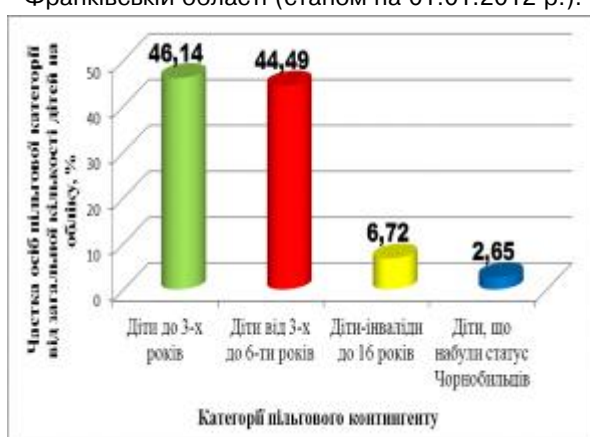


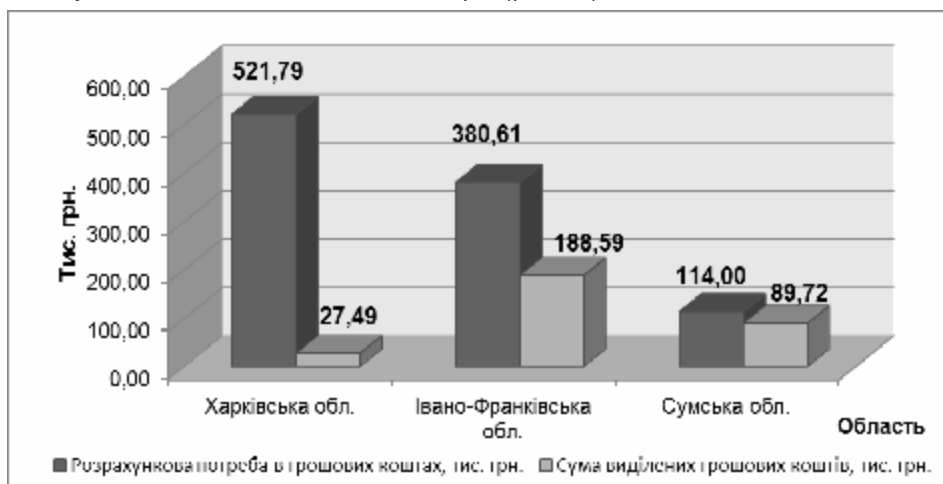
Рис. 5. Структурний аналіз ПКД у Сумській області (станом на 01.01.2012 р.).

46,14 % (4 460 осіб). Навпаки, частка дітей від 3-х до 6-ти років у загальній структурі склала 43,39 % (3 070 осіб) у Харківському регіоні, 42,50 % осіб (6 474 особи) в Івано-Франківському регіоні та 44,49 % (4 300 осіб) у Сумському регіоні.

На наступному етапі дослідження нами було здійснено аналіз стану фінансування пільгово-

го забезпечення ЛЗ ДКН у досліджуваних регіонах відповідно до показників потреби у 2011 р. на підставі даних державної статистики МОЗ України. Так, потреба у фінансуванні пільгових категорій ДКН в Харківській області знаходиться на рівні 0,52 млн грн, в Івано-Франківському регіоні – 0,38 млн грн, в Сумському регіоні – 0,11 млн грн (рис. 6).

Рис. 6. Стан фінансування пільгового забезпечення ЛЗ дитячих категорій відповідно до показників потреби у 2011 році в окремих областях України



Як видно з даних, найменшою мірою потреба у фінансуванні пільгових категорій ДКН була забезпечена у Харківському регіоні і склала лише 5,3 % від запланованих обсягів. У Івано-Франківському регіоні фінансування ДКН було здійснено на 49,5 % від розрахункової потреби, в Сумському регіоні – на 78,7 %. Зазначимо, що найменше було профінансовано дитячий контингент Харківського регіону поряд з тим, що показники захворюваності дітей у цьому регіоні є найбільшими порівняно з іншими регіонами, що нами досліджувалися.

Аналіз стану фінансування пільгового забезпечення ЛЗ ДКН відповідно до нормативів показав, що у досліджуваних регіонах потреба у фінансуванні більшою мірою була забезпечена лише для однієї групи дитячого контингенту: дітей – інвалідів до 16-ти років, що складає 27,96 % (21 855,58 грн) від показників потреби у Харківському регіоні, 79 % (113 740,57 грн) – в Івано-Франківському та 94,12 % (80 000 грн) – у Сумському регіонах.

Значно менше у вказаних регіонах було профінансовано такі групи ДКН:

- діти віком до 3-х років;
- діти від 3-х до 6-ти років.

Стан фінансування пільгового забезпечення ЛЗ дітей віком до 3-х років відповідно до показників потреби у 2011 році складав 0,15 % (412,83 грн) в Харківському регіоні, 7,45 % (3 230,19 грн) в Івано-Франківському регіоні та 24,89 % (2 240 грн) в Сумському регіоні. Навпа-

ки, стан фінансування пільгового забезпечення ЛЗ дітей від 3-х до 6-ти років становив 11,77 % (10 235,48 грн) в Івано-Франківському регіоні та лише 4 % (400 грн) у Сумському регіоні. Разом з тим необхідно вказати, що у Харківському регіоні вказана категорія взагалі не фінансувалася у 2011 році. Результати проведеного аналізу стану фінансування забезпечення ДКН ЛЗ на пільгових умовах представлені на рисунках 7 – 9.

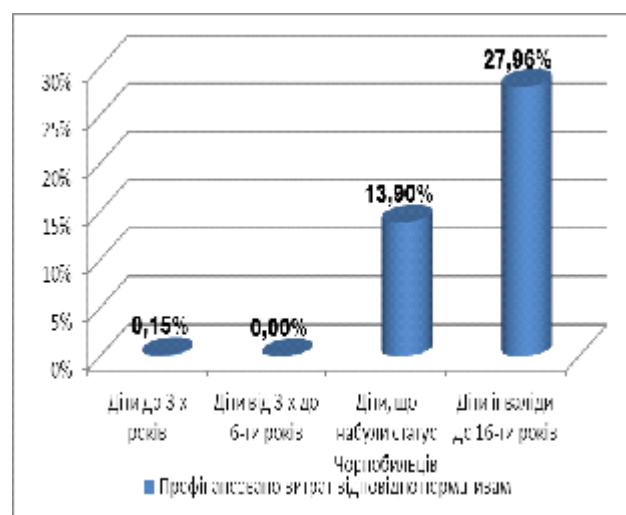


Рис. 7. Стан фінансування пільгового забезпечення ЛЗ дитячого контингенту відповідно до показників потреби у 2011 році у Харківській області (%)

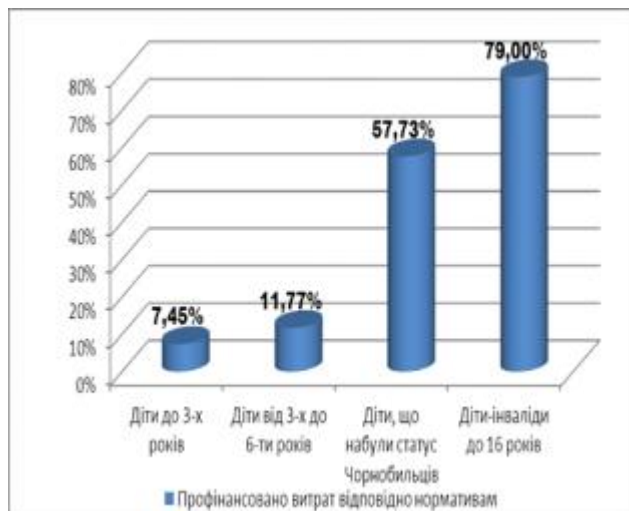


Рис. 8. Стан фінансування пільгового забезпечення ЛЗ дитячого контингенту відповідно до показників потреби у 2011 році у Івано-Франківській області (%)

З огляду на результати дослідження, визначено основні проблеми у наданні фармацевтичної допомоги пільговому ДКН, основними з яких є:

- недостатній обсяг фінансування системи державної компенсації ЛЗ, відсутність системи обов'язкового медичного страхування;
- недосконалість законодавчої та нормативної бази;
- необґрунтованість планування та розподілу коштів для придбання ЛЗ;
- відсутність диференціації за обсягом компенсації у межах пільгових категорій.

Отримані результати вказують на необхідність термінового запровадження соціально-ефективних механізмів забезпечення доступності фармацевтичної допомоги населенню, які полягають у:

- розробка та впровадження ефективних механізмів реімбурсації вартості ЛЗ у системі ОМС;
- розробка та впровадження методики розрахунку показників потреби у фармацевтичній

Література

1. Гудзенко А. П. Проблемы и пути усовершенствования лекарственного обеспечения льготных категорий населения в промышленных регионах / А. П. Гудзенко, В. М. Толочко // Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: матеріали міжнар. наук. – практ. конф., 26 березня 2003 р.: матеріали конф. – Харків, 2003. – С. 202–204.
2. Гудзенко О. П. Організаційні особливості лікарського забезпечення пільгових категорій населення в умовах ринку / О. П. Гудзенко, В. М. Толочко // Вісник фармації. – 2002. – № 3. – С. 58–61.

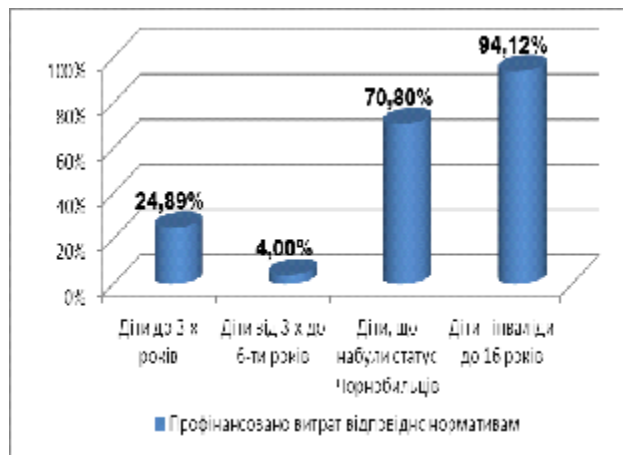


Рис. 9. Стан фінансування пільгового забезпечення ЛЗ дитячого контингенту відповідно до показників потреби у 2011 році у Сумській області (%)

допомозі пільговим категоріям населення із врахуванням соціально-економічної складової;

- введення особистого обліку громадян для внесення до пільгових груп або категорій та упорядкування пільгових категорій населення;
- впровадження диференціації за обсягом компенсації у межах пільгових категорій населення.

Висновки. Таким чином, встановлено, що фінансування пільгових категорій населення, зокрема дитячого контингенту, проводиться недостатньою мірою. Вирішення цієї проблеми залежить від застосування комплексу заходів щодо забезпечення ЛЗ хворих, яким законодавством передбачено пільговий відпуск ЛЗ. Зокрема, необхідним є здійснення обліку таких категорій хворих з обов'язковим визначенням реальної потреби в ліках та в обсязі необхідних коштів [4, 13]. В умовах реформування системи охорони здоров'я та фармацевтичного сектора охорони здоров'я України необхідним є наявність дієвих механізмів використання бюджетних коштів, регулювання безоплатного та пільгового забезпечення населення ЛЗ [5].

3. Жилка К. І. Державна політика України в охороні здоров'я дітей в сучасних умовах реформування / К. І. Жилка // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я: матеріали V з'їзду спеціалістів медицини та організаторів охорони здоров'я України, 11-12 жовтня 2012 р.: матеріали з'їзду. – Київ: Книга – плюс, 2012 р. – С. 38–39.
4. Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР "Про лікарські засоби" // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 22. – С. 86.
5. Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII-ВР "Основи законодавства України про охорону здоров'я"

[Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rada.ua>.

6. Котвіцька А. А. Методологія соціально-ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення: дис. доктора фарм. наук: 15.00.01 / Котвіцька Алла Анатоліївна. – Харків, 2008. – 371 с.

7. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010-2011 рр.: статистично-аналітичний довідник / МОЗ України. – Київ, 2011. – С. 14–15.

8. Немченко А. С. Аналіз сучасних підходів до компенсації вартості лікарських засобів населенню та державного регулювання цін на ліки / А. С. Немченко, І. В. Кубарева // Клінічна фармація в Україні: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції: матеріали конф. – Мін-во охорони здоров'я України; Нац. фармац. ун-т. – Харків, 2007. – С. 186–187.

9. Немченко А. С. Методологічні підходи щодо удосконалення лікарського забезпечення пільгових груп та категорій населення в Україні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Фармаком. – 2006. – № 4. – С. 9–102.

10. Немченко А. С. Наукове обґрунтування принципів

функціонування системи лікарського забезпечення населення та визначення її соціальної ефективності / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 94–99.

11. Немченко А. С. Оцінка соціальних аспектів організації лікарського забезпечення населення згідно з міжнародними нормами та стандартів / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 5. – С. 11–19.

12. Постанова Кабінету Міністрів України №1303 від 17.08.1998 “Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску ЛЗ за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань” [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rada.ua>.

13. Указ Президента України від 28.04.04 Р. № 493/2004 “Шляхом європейської інтеграції” // Офіційний вісник України. – 2004. – № 18. – С. 17.

14. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я України 2011 р.: статистично-аналітичний довідник / МОЗ України. – Київ, 2012. – С. 165–177.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЛЬГОТНОМУ ДЕТСКОМУ КОНТИНГЕНТУ НАСЕЛЕНИЯ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

А. А. Котвицкая, Е. С. Коробова, И. В. Кубарева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты ретроспективного анализа динамики и структуры показателей заболеваемости и распространенности болезней среди детского контингента населения Украины и ее регионов. Представлены результаты структурного анализа льготных категорий детского контингента населения на примере Ивано-Франковского, Харьковского и Сумского регионов. Приведен анализ современного состояния финансирования фармацевтической помощи в Ивано-Франковском, Харьковском и Сумском регионах согласно показателям потребности. Определены основные недостатки и обоснованы вопросы, требующие дальнейшего изучения и урегулирования на государственном уровне. Предложены пути по дальнейшему совершенствованию системы финансирования фармацевтической помощи льготным категориям детского населения.

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, льготные категории, детский контингент населения, доступность лекарств.

INVESTIGATION OF THE STATE OF PHARMACEUTICAL CARE FOR PREFERENTIAL CATEGORIES OF CHILDREN'S CONTINGENT OF THE POPULATION AT THE REGIONAL LEVEL

A. A. Kotvitska, Ye. S. Korobova, I. V. Kubarieva

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the results of a retrospective analysis of the dynamics and structure of the incidence and prevalence of diseases of children's contingent of the population of Ukraine and its regions are given in the article. The results of the structural analysis of privileged categories of children's contingent of the population on the example of Ivano-Frankivsk, Kharkiv and Sumy regions are presented. The analysis of the current state of funding of pharmaceutical care in the Ivano-Frankivsk, Kharkiv and Sumy regions according to the indicators is given. The main shortcomings were marked out. The questions that require further study and resolution at the state level were substantiated. The ways of further improvement of the system of the financing of pharmaceutical care for privileged categories of children population were proposed.

Key words: pharmaceutical providing, privileged categories, children's contingent of the population, availability of medicines.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ЩО ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ МАЗЕЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У I ТА II ФАЗАХ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

© В. В. Руденко

Українська військово-медична академія, Київ

Резюме: проведено фармакокінетичні дослідження мазей для лікування ран у I та II фазах ранового процесу. Представлено показники швидкості реакції вивільнення, константи швидкості реакції, періоду напіввивільнення. Встановлено, що кінетичні процеси вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) із обох мазей проходять за рівнянням першого порядку. Доведено, що вивільнення АФІ із обох мазей також спочатку проходить активно, але з часом зменшується. Швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

Ключові слова: фармакокінетика, метронідазол, цефтріаксон, метилурацил, клотримазол, німесулід.

Вступ. Терапевтична ефективність лікарського засобу залежить від фармацевтичних факторів, зокрема лікарської форми, методу введення АФІ до складу основи тощо. Фармацевтичні фактори лежать в основі кінетичних законів хімічних процесів, що дають можливість оптимізувати пошук АФІ, вивчати реакційну здатність, а також встановлювати механізми хімічної взаємодії [1, 2]. Фармакокінетичні дослідження, які пов'язані з вивченням швидкості всмоктування, розподілу і виведення лікарських засобів (ЛЗ) із організму, дозволяють інтерпретувати механізми їх фізіологічної дії [3–5]. Тому метою нашого дослідження стало проведення порівняльної характеристики кінетичних показників основних діючих речовин, що входять до складу розроблених оригінальних мазей, які можуть бути використані для лікування ран в I та II фазах ранового процесу.

Методи дослідження. Для вивчення фармакокінетичних параметрів АФІ використовували метод *in vitro*, що характеризує повноту вивільнення АФІ із лікарської форми в модельну рідину.

Визначення вивільнення лікарських речовин із лікарської форми проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану (целофанова плівка – товщина набряклої плівки $45 \pm 0,4$ мкм, ступінь набрякання $125 \pm 2,2$, ступінь пористості $6,25$ г/мл).

Концентрацію АФІ 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 n досліді при умові, що проби з камери не відбирали;

C'_n – визначена концентрація речовин (мг) в досліді;

V_{np} – об'єм проби для аналізу, мл;

$V_{об}$ – об'єм у діалізній камері, мл;

C_s – загальна концентрація в (n – 1) дослідіх;
s – кількість дослідів;

$$\sum_{s=1}^n - \text{сума дослідів.}$$

Визначені кінетичні параметри лікарських речовин, зокрема швидкість реакції вивільнення метронідазолу та клотримазолу, 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 лікарської речовини, c^{-1} ;

$C_{(1)}$; $C_{(2)}$ – концентрація вивільненої речовини за час t_1 , t_2 і t_3

t_1 , t_2 – с.

Після встановлення швидкості реакції вивільнення лікарської речовини визначали константу швидкості за формулою (3).

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (3)$$

де k – константа швидкості реакції;

t – с;

C_0 – початкова концентрація (%) лікарської речовини;

C – концентрація (%) вивільненої лікарської речовини через певний проміжок часу (t).

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (4):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k},$$

де $t_{1/2}$ – період напіввивільнення;
 k – константа швидкості.

(4)

Результати й обговорення. Результати експериментальних досліджень фармакокінетичних параметрів мазей для лікування I та II фаз ранового процесу наведено на рисунках 1 та 2.

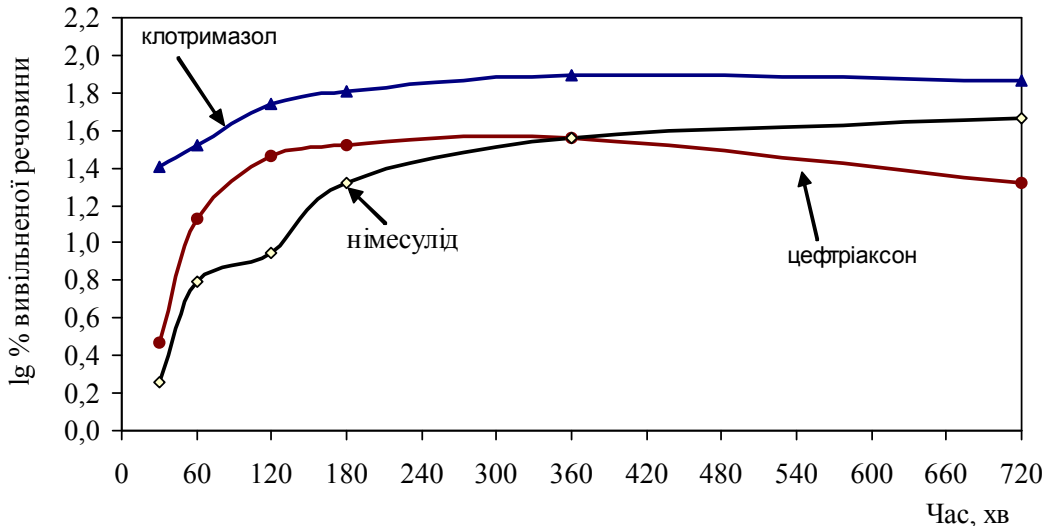


Рис. 1. Графічна залежність вивільнення АФІ з мазі для лікування в I фазу ранового процесу від часу.

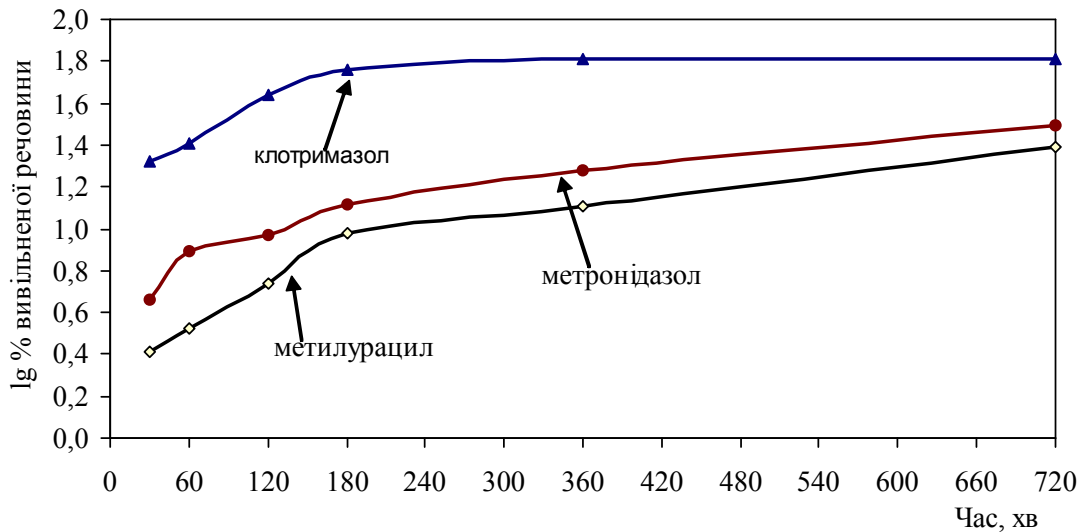


Рис. 2. Графічна залежність вивільнення АФІ з мазі для лікування в II фазу ранового процесу від часу.

Отримані результати свідчать, що вивільнення АФІ із зразків мазі підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис. 1, 2).

За нахилом ліній на рисунках 1 і 2 вирахували швидкість реакції вивільнення лікарських речовин, яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення. Швидкість реакції вивільнення лікарських речовин визначали за формулою (1). Параметри константи швидкості реакції в часі визначали за формулою (2).

Характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація речовини, що дифундує, зменшується наполовину від

початкового значення – період напіввивільнення $t_{1/2}$, що визначали за формулою (3).

Узагальнені результати фармакокінетичних параметрів АФІ наведено в таблицях 1 і 2.

З огляду на розрахунки можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення для німесуліду зменшується від $18,3 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $0,01 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, а для цефтріаксону – від $2,54 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $0,16 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, клотримазолу – від $7,6 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $0,05 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Це пов'язано з гідрофільністю основи, яка активно дифундує в діалізіну рідину. Цефтріаксон з 1800 с. до 7200 с. вивільняється активніше, а з 7200 с. до 43200 с. процес упо-

Таблиця 1. Кінетичні параметри мазі (I фаза) в дослідях in vitro

Кінетичні параметри	Вивільнення АФІ, с					
	1800	3600	7200	10800	21600	43200
	Цефтріаксон					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	2,54 · 10 ⁻³	1,13 · 10 ⁻³	0,55 · 10 ⁻³	0,35 · 10 ⁻³	0,25 · 10 ⁻³	0,16 · 10 ⁻³
T _{1/2} – період напіввивільнення, с	27283	61327	126000	198000	277200	433125
	Німесулід					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	18,3 · 10 ⁻⁴	5,8 · 10 ⁻⁴	1,6 · 10 ⁻⁴	0,41 · 10 ⁻⁴	0,08 · 10 ⁻⁴	0,01 · 10 ⁻⁴
T _{1/2} – період напіввивільнення, с	378	1194	4331	16902	86625	630000
	Клотримазол					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	7,6 · 10 ⁻⁴	3,05 · 10 ⁻⁴	1,2 · 10 ⁻⁴	0,4 · 10 ⁻⁴	0,15 · 10 ⁻⁴	0,05 · 10 ⁻⁴
T _{1/2} – період напіввивільнення, с	911,8	2272	5775	17300	46200	138600

Таблиця 2. Кінетичні параметри мазі (II фаза ранового процесу) в дослідях in vitro

Кінетичні параметри	Вивільнення АФІ, с					
	1800	3600	7200	10800	21600	43200
	Метронідазол					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	1,70 · 10 ⁻³	7,90 · 10 ⁻⁴	3,32 · 10 ⁻⁴	1,85 · 10 ⁻⁴	7,87 · 10 ⁻⁵	2,77 · 10 ⁻⁵
t _{1/2} – період напіввивільнення, с	407	877	2087	3745	8805	25018
	Метилурацил					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	1,22 · 10 ⁻³	9,45 · 10 ⁻⁴	4,07 · 10 ⁻⁴	2,13 · 10 ⁻⁴	9,70 · 10 ⁻⁵	3,23 · 10 ⁻⁵
t _{1/2} – період напіввивільнення, с	568	733	1702	3253	7144	21455
	Клотримазол					
К – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	9,08 · 10 ⁻⁴	3,85 · 10 ⁻⁴	1,15 · 10 ⁻⁴	5,05 · 10 ⁻⁵	2,06 · 10 ⁻⁵	9,94 · 10 ⁻⁶
t _{1/2} – період напіввивільнення, с	763	1800	6026	13722	33640	69718

вивільнюється. Для німесуліду протягом 43200 с. вивільнення йде активно з $18,3 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $0,01 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Вивільнення клотримазолу відбувається активніше, ніж цефтріаксону. Якщо порівнювати константу швидкості процесу вивільнення всіх АФІ між собою, необхідно підкреслити, що передусім вивільняється метронідазол і метилурацил, а потім клотримазол, а цефтріаксон вивільняється в останню чергу. З точки зору фазності перебігу ранового процесу (I фаза), важливе значення має така послідовність вивільнення АФІ із мазі. Спочатку пригнічується процес запалення, потім приєднується протигрибковий та антимікробний ефект препарату.

Аналіз даних (табл. 2) показує, що константа швидкості вивільнення для метронідазолу – від $1,70 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $2,77 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, для метилурацилу – від $1,22 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $3,23 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, клотримазолу – від $9,08 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $9,94 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$. Константа швидкості процесу вивільнення метронідазолу та метилурацилу мають майже однакові показники. Протягом 1800 с. експозиції вивільнення метронідазолу і метилурацилу відбувається активно, потім процес уповільнюється, тоді як ви-

вільнення клотримазолу йде повільніше, ніж цефтріаксону. Якщо порівнювати константу швидкості процесу вивільнення всіх АФІ між собою, необхідно підкреслити, що передусім вивільняється метронідазол і метилурацил, а потім клотримазол. З точки зору фазності перебігу ранового процесу (II фаза), важливе значення має така послідовність вивільнення АФІ із мазі: антимікробна та ранозагоювальна активність проявляється раніше, ніж протигрибкова.

Висновки. Таким чином, визначивши кінетичні параметри: швидкість реакції вивільнення, константу швидкості і період напіввивільнення німесуліду, цефтріаксону та клотримазолу показано, що кінетичні процеси вивільнення АФІ із мазі (для лікування I і II фази ранового процесу) проходять за рівнянням першого порядку. Вивільнення АФІ із мазі (I фаза) спочатку проходить активно, але з часом зменшується. Вивільнення метронідазолу та метилурацилу із мазі (II фаза) спочатку проходить активно, але з часом зменшується. Швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

Література

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – К. : Здоровья, 2005. – 288 с.
2. Хоронько В. В. Фармакокинетика / В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. – М.: Наука, 2012. – 384 с.
3. Клиническая фармакология / под ред В. Г. Кукеса. – М. : "ГОЭТАР-Медиа", 2009. – 434 с.
4. Hartshorn E. A. Principles of Drug Interactions, in Drug Interaction Facts / E. A. Hartshorn, D. S. Tatro // Facts and Comparisons. – 2003. – №4. – P. 123-128.
5. Endrenyi L. C_{max}. AUC is a Clearer Measure than C_{max} for Absorption Rates in Investigation of Bioequivalence // L. Endrenyi , S. Fritsch, W. Yan / Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxicol. – 2001. – № 29. – P. 394 – 399.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ВХОДЯТ В СОСТАВ МАЗЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН В I И II ФАЗАХ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

В. В. Руденко

Украинская военно-медицинская академия, Киев

Резюме: проведены фармакокинетические исследования мази для лечения ран в I и II фазах раневого процесса. Приведены показатели скорости реакции высвобождения, константа скорости реакции, период полувыведения. Установлено, что кинетические процессы высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) из обеих мазей проходят по уравнению первого порядка. Доказано, что высвобождение АФИ из обеих мазей сначала проходит активно, но со временем уменьшается. Скорость процесса высвобождения уменьшается при увеличении периода полувыведения, что свидетельствует о замедлении процесса.

Ключевые слова: фармакокинетика, метронидазол, цефтриаксон, метилурацил, клотримазол, нимесулид.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF KINETIC INDICES OF OPERATING SUBSTANCES FROM OINTMENT FOR TREATMENT OF WOUNDS IN I AND II PHASES

V. V. Rudenko

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Summary: there were conducted the pharmacokinetic studies of ointment to treat wounds in the I and II phases of wound healing. The indicators of the rate of reaction of the release, the reaction rate constant, half-life were presented. The kinetic processes of release of the active pharmaceutical ingredients (APIs) from both ointments are on the equation of the first order. It was demonstrated that the release of the API from both ointments first goes active, but decreases over time. The rate of the release decreases with increasing the half-life, indicating that the process of slowing down.

Key words: pharmacokinetics, metronidazole, ceftriaxone, methyluracil, clotrimazole, nimesulide.

Рекомендована д. фарм. наук, проф. О. М. Заліською

УДК 615.1:378.145/.147

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ “СОЦІАЛЬНА ЕКОНОМІКА У ФАРМАЦІЇ” ДЛЯ МАГІСТРІВ ФАРМАЦІЇ В НФАУ

© А. А. Котвіцька, І. В. Кубарева, О. В. Кононенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: статтю присвячено аналізу особливостей викладання навчальної дисципліни “Соціальна економіка у фармації” для магістрів фармації в Національному фармацевтичному університеті. За результатами анкетного опитування магістрів напрямку “Фармації” та практичних працівників галузі досліджено доцільність вивчення окремих тем дисципліни “Соціальна економіка у фармації”, що викладається на кафедрі соціальної фармації НФАУ, з позицій їх теоретичної та практичної значущості.

Встановлено, що тематика та зміст дисципліни забезпечують необхідні теоретичні знання та практичні навички для роботи у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я. Сформульовано перспективні напрямки удосконалення викладання навчальної дисципліни “Соціальна економіка у фармації” з урахуванням думки респондентів.

Ключові слова: фармація, викладання, соціальна економіка, дисципліна.

Вступ. Проблема відповідності професійної підготовки спеціалістів і магістрів напрямку “Фармації” до вимог практичної фармації та роботодавців є достатньо актуальною, враховуючи значну динамічність розвитку системи охорони здоров'я (ОЗ) та фармацевтичного сектора, що супроводжується зміною законодавства, реформуванням організації та системи управління галуззю. Саме тому дисципліни організаційно-економічного напрямку потребують постійного удосконалення і оновлення.

Однією з нових дисциплін даного напрямку є “Соціальна економіка у фармації”, яку викладають в Національному фармацевтичному університеті з 2008-го року для студентів за спеціальністю “Фармація” освітньо-кваліфікаційного рівня “магістр фармації” денної, вечірньої та заочної форм навчання.

Навчальна дисципліна “Соціальна економіка у фармації” належить до циклу дисциплін професійно-орієнтованої підготовки фахівців за напрямком підготовки “Фармація”. Програма з дисципліни “Соціальна економіка у фармації” складена для спеціальності 8.12020101 “Фармація” відповідно до освітньо-кваліфікаційної характеристики (ОКХ) і освітньо-професійної програми (ОПП) підготовки магістрів, затверджених наказом МОН України від 16.04.03 р. № 239 та навчального плану, затвердженого наказом МОЗ України від 18.06.02 р. № 221 відповідно до вимог “Рекомендацій щодо розроблення навчальних програм навчальних дисциплін” (наказ МОЗ України від 12.10.2004 р. № 492). Навчання за цими спеціальностями здійснюється протягом 1 року.

Згідно з навчальним планом вивчення дисципліни “Соціальна економіка у фармації” відбувається в XI семестрі.

“Соціальна економіка у фармації” як навчальна дисципліна базується на вивченні студентами “Організації та економіки фармації”, “Менеджменту та маркетингу у фармації”, “Фармацевтичного законодавства” та інтегрується з цими дисциплінами. Крім того, необхідно зазначити, що навчальна дисципліна “Соціальна економіка у фармації” нерозривно пов'язана й бере свій початок від “Соціальної економіки”, яка є базовою, фундаментальною наукою, й відзначається вивченням взаємозв'язку і взаємодії економічної і соціальної сфер суспільства, розкриває соціальну природу багатьох суспільних явищ та процесів, наприклад, природу праці, соціально-трудова відносин, соціальних чинників розвитку трудових ресурсів, розвитку соціально-орієнтованої економіки, соціальної захищеності окремих груп населення тощо.

Під час викладання дисципліни “Соціальна економіка у фармації” закладаються основи вивчення студентами державної системи забезпечення якості ЛЗ, маркетингових досліджень у фармації, системного аналізу діяльності фармацевтичних закладів, управління персоналом, що передбачає інтеграцію викладання з цими дисциплінами та формування умінь застосовувати знання в процесі подальшого навчання й у професійній діяльності, зокрема знання, здобуті під час навчання, надають змогу забезпечення висококваліфікованої фармацевтичної допомоги з урахуванням соціально-економічних особливостей, проблем та перспектив розвитку фармацевтичного сектора галузі ОЗ в цілому.

Мета дослідження – визначення особливостей викладання дисципліни “Соціальна економіка у фармації” для “магістрів фармації” у Національному фармацевтичному університеті.

Відповідно до мети дослідження **основними завданнями є**: вивчення думки фахівців практичної фармації та “магістрів фармації” щодо раціональності змісту навчального плану дисципліни “Соціальна економіка у фармації” з подальшим визначенням можливих змін у програмі дисципліни.

Методи дослідження. У роботі використано метод опитування, основою якого є збір первинної інформації, що полягає у з’ясуванні позиції людей або отриманні від них думки з будь-якого питання і ґрунтується на безпосередній (бесіда, інтерв’ю) чи опосередкованій (анкета) психологічній взаємодії дослідника та опитуваного (респондента). Зазвичай при письмових опитуваннях анкета розповсюджується серед працівників цільової аудиторії (у фармації – це лікарі, провізори, споживачі рецептурних та безрецептурних ліків, працівники ФП тощо) шляхом безпосереднього контакту дослідника з респондентом або засобами електронної пошти, поштового розсилання, факсимільного зв’язку. Легкість застосування та обробки даних, а також достатньо короткий проміжок часу отримання результатів є вагомими перевагами під час обрання методу дослідження.

Результати й обговорення. Для вирішення поставленого завдання кафедрою соціальної фармації НФаУ, де викладається дисципліна, було розроблено анкету-опитувальник, яка містить три частини. У *першій частині* опитувальника визначають особисті дані респондента (посада, стаж роботи на посаді, напрямок роботи фармацевтичного підприємства, кількість підпорядкованих працівників).

У *другій частині* анкети респондентам пропонують проранжувати тематику дисципліни щодо доцільності за шкалою від 0 до 3-х балів, де 0 балів – “зовсім не потрібно вивчати”, 1 бал – “вивчення має виключно теоретичне значення”, 2 бали – “потрібно вивчати, але не обов’язково”, 3 бали – “необхідно для ефективної практичної діяльності”.

Надати власні побажання щодо тематики зазначеної навчальної дисципліни та оцінити практичну значущість запропонованих тем респондентам пропонують у *третьій частині* анкети.

Враховуючи поставлену мету та завдання, дослідження, яке проводили, складалося з двох етапів, а саме:

- I етап: вивчення думки магістрів, що навчалися у НФаУ у період 2011-2012 н. р.;

- II етап: вивчення думки представників практичної фармації, зокрема завідувачів аптек, про-

візорів, основним напрямком роботи яких є роздрібна реалізація.

На першому етапі дослідження відповіді на запитання щодо оцінки необхідності вивчення тієї чи іншої теми дисципліни “Соціальна економіка у фармації” було запропоновано магістрам за напрямом “Фармація”. В опитуванні взяло участь 75 респондентів (серед них: 7 % становлять магістри денної форми навчання, 48 % – вечірньої, 45 % – заочної) (рис.1). За результатами узагальнення особистих даних респондентів їх зведений портрет виглядає так: провізор-інтерн аптечної організації, напрямом діяльності якої є роздрібна реалізація лікарських засобів і товарів аптечного асортименту. Стаж роботи респондента становить до 3-х років.

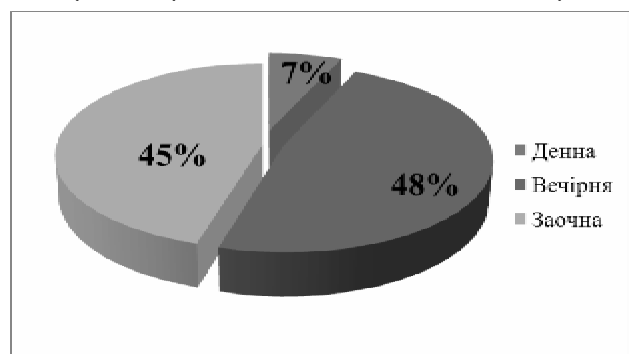


Рис. 1. Розподіл респондентів за формою навчання.

Аналіз отриманих результатів показав, що 48 % від загальної кількості тематики лекцій та практичних занять навчальної дисципліни магістрами було оцінено як “необхідно для ефективної практичної діяльності”, 30 % тематики лекцій та практичних занять оцінено як “потрібно”. “Виключно теоретичне значення” для магістрів мали 22 % тематики навчальної дисципліни. Позитивним, на наш погляд, є те, що тематика лекцій та практичних занять навчальної дисципліни, яка була б оцінена як “зовсім не потрібна”, не виявлена (рис. 2).



Рис. 2. Аналіз результатів анкетування “магістрів фармації” щодо доцільності вивчення окремих тем дисципліни “Соціальна економіка у фармації”.

Необхідно для ефективної практичної діяльності респондентами оцінено наступну тематику дисципліни:

- державні соціальні гарантії щодо забезпечення професійних прав, пільг та доходів фармацевтичних працівників. Загальнообов'язкове державне соціальне страхування працівників системи охорони здоров'я (70 % респондентів);
- практичне використання методології АТС-DDD як методу оцінки споживання лікарських засобів (59 % респондентів);
- система державних закупівель лікарських засобів, виробів медичного призначення та технічних засобів реабілітації в Україні (59 % респондентів).

Також важливим напрямком удосконалення навчальних планів та програм підготовки рівня "магістр фармації" та наближення їх до потреб галузі, є об'єктивне вивчення думки практичних працівників. З цією метою анкетування було проведено також серед респондентів, що займаються практичною діяльністю у фармацевтичній галузі (II етап дослідження).

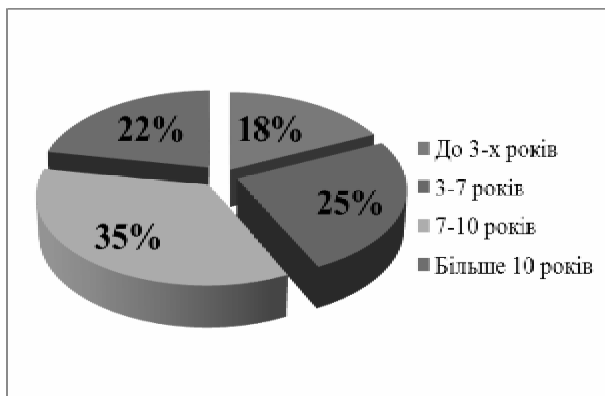


Рис. 3. Розподіл респондентів за стажем роботи на керівній посаді.

є роздрібна реалізація лікарських засобів і товарів аптечного асортименту. Керівну посаду респондент займає понад 7 років і має у підпорядкуванні до 50 осіб.

Результати оцінки тематичних планів теоретичної та практичної підготовки "магістрів фармації" з навчальної дисципліни "Соціальна економіка у фармації" вказують на наступне.

Більшість змісту навчальної дисципліни (майже 67 % тематики) була оцінена фахівцями практичної фармації як "потрібна" та "необхідна для ефективної практичної діяльності" (по 33,3 % відповідно). Ще третина змістовної частини дисципліни для респондентів мала "виключно теоретичне значення". Аналогічно до думки "магістрів фармації" представники практичної фармації не виявили тематики, яка, на їх

В анкетуванні взяли участь керівники аптечних установ м. Харкова та області, напрямком діяльності яких є роздрібна реалізація лікарських засобів і товарів аптечного асортименту та виготовлення ліків в умовах аптеки. Зокрема керівники ПФ "Лента", ПП "Соціальна аптека", ПФ "Гамма", КП ОЗ ЦРА № 63, м. Куп'янськ (всього 17 респондентів). На рисунку 3 представлено розподіл респондентів за стажем роботи на керівній посаді. Як видно, 35 % становлять працівники зі стажем роботи від 7-ми до 10 років, 25 % – від 3-х до 7 років, 22 % – більше 10 років. Найменшу частку (18 %) складають працівники зі стажем роботи до 3-х років. За кількістю підпорядкованих працівників респонденти розподілені так: найбільшу частку становлять керівники, які мають у підпорядкуванні від 10 до 50 осіб (45 %). Частка керівників, у підпорядкуванні яких є від 3-х до 10 осіб, складає 30 %. Керівники, які мають у підпорядкуванні до 3-х осіб та від 50 до 100 осіб, складають 15 % та 10 % відповідно (рис. 4).

Проаналізувавши результати другого етапу дослідження, можна стверджувати, що зведений портрет респондента виглядає так: керівник

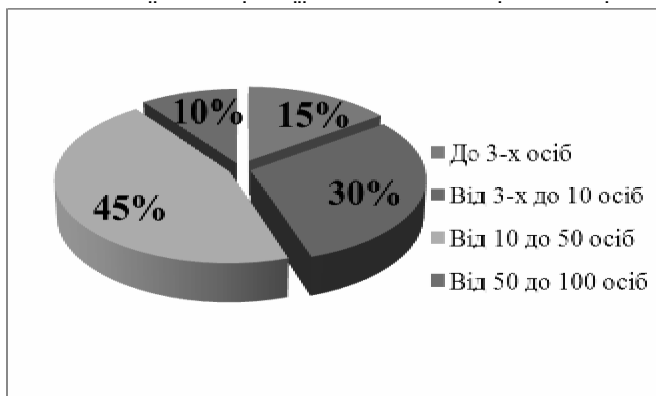


Рис. 4. Розподіл респондентів за кількістю підпорядкованих працівників.

думку, "зовсім не потрібна", що, на нашу думку, є позитивною тенденцією (рис. 5).

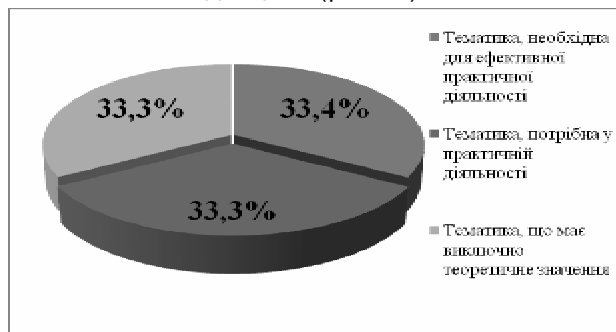


Рис. 5. Аналіз результатів анкетування фахівців практичної фармації щодо доцільності вивчення окремих тем дисципліни "Соціальна економіка у фармації".

Разом з тим результати анкетного опитування “магістрів фармації” та практичних працівників вказують на необхідність удосконалення робочої програми з дисципліни “Соціальна економіка у фармації” за рахунок впровадження тематики лекцій та занять більш практичного спрямування. Фахівцями практичної фармації була запропонована тематика до навчальної дисципліни, що має, на їх думку, високу практичну значущість, основними в ній виявилися такі: “соціальний менеджмент” та “соціальна відповідальність бізнесу”.

Висновки. Результати анкетного опитування “магістрів фармації” та практичних працівників галузі вказують на те, що зміст та тематика

дисципліни “Соціальна економіка у фармації” забезпечують отримання студентами знань, необхідних при роботі у фармацевтичному секторі галузі ОЗ.

Більшість змісту навчальної дисципліни була оцінена респондентами як “потрібна” та “необхідна для ефективної практичної діяльності”.

Як найбільш значуща респондентами була обрана тематика, що розкриває проблеми сучасного стану фармацевтичної галузі, стан фармацевтичного забезпечення населення та його нормативно-правового регулювання.

Тематика, яка була б оцінена як “зовсім не потрібна”, не визначена, що є позитивною тенденцією.

Література

1. Наказ МОЗ України № 221 “Про затвердження та введення нового навчального плану підготовки фахівців за спеціальностями “лікувальна справа”, “педіатрія”, «медико-профілактична справа» від 18.06.2002 р. – Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ2082.html.
2. Наказ МОЗ України № 492 “Про затвердження Рекомендацій щодо розроблення навчальних програм навчальних дисциплін” від 12.10.2004 р. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=3019>.
3. Наказ МОН України № 239 “Про затвердження порядку надання платних послуг державними навчальними закладами” від 23.07.2010 р. – Режим доступу:

<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0596-97>.

4. Організація фармацевтичного забезпечення населення: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А. С. Немченко, А. А. Котвицька, Г. Л. Панфілова [та ін.]; за ред. А. С. Немченко. – Х. : Авіста-ВЛТ, 2007. – С. 239–444.

5. Основы социальной экономики / В. А. Каменецкий, В. П. Патрикеев. – Москва: ЗАО “Издательство “Экономика”, 2010. – 951 с.

6. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации: монография / З. Н. Мнушко, И. В. Пестун. – Х. : Изд-во НФаУ, 2008. – 308 с.

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ “СОЦИАЛЬНАЯ ЭКОНОМИКА В ФАРМАЦИИ” ДЛЯ МАГИСТРОВ ФАРМАЦИИ В НФаУ

А. А. Котвицкая, И. В. Кубарева, О. В. Кононенко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: статья посвящена анализу особенностей преподавания дисциплины “Социальная экономика в фармации” для магистров фармации в НФаУ. По результатам анкетирования магистров направления “Фармации” и работников практической фармации исследовано целесообразность изучения отдельных тем дисциплины “Социальная экономика в фармации”, которая преподается в Национальном фармацевтическом университете на кафедре социальной фармации, с позиций теоретической и практической значимости.

Установлено, что тематика и содержание дисциплины обеспечивают необходимые знания и практические навыки для работы в фармацевтическом секторе отрасли здравоохранения. Сформулированы перспективные направления совершенствования преподавания дисциплины “Социальная экономика в фармации”.

Ключевые слова: фармация, преподавание, социальная экономика, дисциплина.

SPECIFIC FEATURES OF TEACHING “SOCIAL ECONOMY IN PHARMACY” FOR MASTERS OF PHARMACY IN NUPH

A. A. Kotvitska, I. V. Kubarieva, O. V. Kononenko

National University of Pharmacy

Summary: the article describes the specific features of teaching “Social Economy in Pharmacy” for Masters of Pharmacy in NUPh. According to the survey results of Masters of Pharmacy and employees of the practical pharmacy the feasibility study of different topics of discipline “Social Economy in Pharmacy,” which is taught at the National University of Pharmacy at the Department of Social Pharmacy, was investigated in terms of their theoretical and practical significance.

It was determined that the subject and content of the discipline provides the necessary knowledge and skills to work in the pharmaceutical sector of the healthcare industry. Promising directions of improvement of teaching “Social Economy in Pharmacy” were formulated.

Key words: pharmacy, teaching, social economy, discipline.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком
УДК 615:378]:371.711.2"20"

АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ НАБОРУ СТУДЕНТІВ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ III–IV ТА I–II РІВНІВ АКРЕДИТАЦІЇ МОЗ УКРАЇНИ У XXI СТОЛІТТІ

© М. В. Слабий

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено аналіз фактичних показників набору студентів на перший курс навчання до 13 вищих навчальних закладів МОЗ України III–IV рівнів акредитації зі спеціальностей „Фармація” і „Клінічна фармація”; до 32 навчальних закладів МОЗ України I–II рівнів акредитації зі спеціальності „Фармація”.

Ключові слова: підготовка фармацевтичних кадрів, показники набору студентів до фармацевтичних навчальних закладів.

Вступ. Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки, затверджена наказом МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769, серед програмних завдань передбачає контроль якості фармацевтичної освіти. Відповідні шляхи пріоритетного розвитку системи фармацевтичних кадрів обґрунтовано на основі використання програмно-цільового методу з акцентуванням уваги на неперервне навчання провізорів упродовж професійного життя [3]. Опрацьовано аспекти визначення потреби у фармацевтичних кадрах різної спеціальності з констатацією позитивної динаміки збільшення чисельності набору у вищі фармацевтичні навчальні заклади МОЗ України III–IV рівнів акредитації. Вивчено мотивацію студентів щодо одержання знань та практичних навичок, їх потребу в інформації з базових питань фармацевтичної теорії та практики. Виявлено негативну тенденцію щодо збільшення у сумарному наборі абітурієнтів на навчання за спеціальностями „Фармація” та „Клінічна фармація” студентів заочної форми навчання. У 2006 році вперше в Україні сумарна чисельність набору за спеціальністю „Фармація” заочної форми навчання перевищила відповідний показник для денної форми навчання (відповідно, 68 % та 32 %), причому вказана негативна тенденція продовжується: у 2007–2009 роках середній показник питомої ваги набору на заочну форму навчання становив близько 70 % [2, 4].

Проблемні питання підготовки та використання фармацевтичних кадрів середньої кваліфікації вивчено недостатньо. Результати останнього системного дослідження з даного питання опубліковано у 1992 році [1]. Зокрема, показники їх набору до навчальних закладів I–II рівнів акредитації (коледжі, медучилища, інші при-

рівняні до них заклади освіти) МОЗ України зі спеціальності „Фармація” не вивчали.

Мета роботи – вивчити тенденції динаміки набору у фармацевтичні навчальні заклади МОЗ України III–IV та I–II рівнів акредитації за 2001–2012 роки.

Методи дослідження – статистичні на основі об'єктів дослідження – матеріалів МОЗ України про набір абітурієнтів на перший рік навчання.

Результати й обговорення. Для статистичного аналізу динаміки набору студентів ми окремо розглядали фармацевтичні навчальні заклади III–IV та I–II рівнів акредитації. При цьому для закладів III–IV рівнів акредитації обрали для вивчення показники набору на початок (2001 рік), кінець дослідження (2012 рік), а також на 2006 рік, коли вперше чисельність набору на заочну форму навчання перевищила в Україні такі показники для денної форми (табл. 1).

Наведені в таблиці 1 дані свідчать про постійне збільшення загальної чисельності набору (від 2995 у 2001 році до 3594 у 2012 році). З початку 2006 року за вказаною спеціальністю почали готувати студентів у Донецькому, а з 2012 року – у Буковинському, Кримському державних медичних університетах та Дніпропетровській академії. Необхідно вказати на позитивний факт, що у Дніпропетровській академії, Донецькому, Кримському медуніверситетах заочна форма навчання не використовувалася. З класичних вищих фармацевтичних навчальних закладів України: у Харкові, Запоріжжі та Львові, провідні позиції у чисельності набору займають Національний фармацевтичний університет (м. Харків) та Запорізький державний медичний університет. Суттєво зменшуються показники набору до Львівського національного медично-

Таблиця 1. Показники набору студентів у вищі навчальні заклади МОЗ України III–IV рівнів акредитації на денну та заочну форми навчання за спеціальністю “Фармація”

№ за/п	Назва вищого навчального закладу	2001 рік				2006 рік				2012 рік			
		всього	у т. ч.			всього	у т. ч.			всього	у т. ч.		
			денна форма навчання	питома вага, %	заочна форма навчання		денна форма навчання	питома вага, %	заочна форма навчання		денна форма навчання	питома вага, %	заочна форма навчання
1	Національний фармацевтичний університет (м. Харків)	1779	1202	67,6	577	1217	360	29,6	857	1419	436	30,7	983
2	Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)	286	190	66,4	96	266	84	31,6	182	591	104	17,6	487
3	Буковинський державний медичний університет	-	-	-	-	-	-	-	-	170	52	30,6	118
4	Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова	98	98	100	-	306	59	19,3	247	188	64	34,0	124
5	Дніпропетровська державна медична академія	-	-	-	-	-	-	-	-	11	11	100	-
6	Донецький національний медичний університет імені М. Горького	-	-	-	-	73	73	100	-	81	81	100	-
7	Запорізький державний медичний університет	335	237	70,7	98	488	148	30,3	340	494	142	28,7	352
8	Івано-Франківський національний медичний університет	60	60	100	-	238	118	49,6	120	161	60	37,3	101
9	Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського	-	-	-	-	-	-	-	-	32	32	100	-
10	Луганський державний медичний університет	57	57	100	-	128	48	37,5	80	92	30	32,6	62
11	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького	267	174	65,2	93	176	81	46,0	95	113	68	60,2	45
12	Одеський національний медичний університет	14	14	100	-	182	65	35,7	117	161	50	31,1	111
13	Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського	99	99	100	-	44	44	100	-	81	27	33,3	54
	Всього	2995	2131	71,2	864	3118	1080	34,6	2038	3594	1157	32,2	2437

го університету імені Данила Галицького, який є єдиним серед вищих навчальних закладів, що одночасно проводять денну та заочну форми навчання, який готує суттєво більше студентів за денною, ніж за заочною формою. Як протилежний приклад, необхідно звернути увагу на політику набору в Національному медичному університеті ім. О. О. Богомольця (м. Київ), коли лише 17,6 % від чисельності першокурсників у 2012 році мають денну форму навчання. При цьому, безумовно, необхідно враховувати професійну та соціальну складову забезпечення

належної підготовки провізора як спеціаліста охорони здоров'я. Зокрема, обґрунтовано, що якісна заочна освіта може бути забезпечена для студентів, які мають середню фармацевтичну освіту. Власне такий контингент є найбільш перспективним для заочного навчання [3].

За аналогічною методикою ми розглянули показники щодо підготовки за спеціальністю "Клінічна фармація" (табл. 2).

Наведені у таблиці 2 дані свідчать, що підготовку спеціалістів з клінічної фармації у 2001 році здійснювали 5 вищих навчальних закладів, у

Таблиця 2. Показники набору студентів у вищі навчальні заклади МОЗ України III–IV рівнів акредитації на денну та заочну форми навчання за спеціальністю "Клінічна фармація"

№ за/п	Назва вищого навчального закладу	2001 рік				2006 рік				2012 рік			
		всього	у т. ч.			всього	у т. ч.			всього	у т. ч.		
			денна форма навчання	питома вага, %	заочна форма навчання		денна форма навчання	питома вага, %	заочна форма навчання		денна форма навчання	питома вага, %	заочна форма навчання
1	Національний фармацевтичний університет (м. Харків)	52	52	100	-	26	26	100	-	51	25	49,0	26
2	Буковинський державний медичний університет	43	43	100	-	48	48	100	-	-	-	-	-
3	Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова	-	-	-	-	15	15	100	-	24	24	100	-
4	Дніпропетровська державна медична академія	14	14	100	-	53	23	43,4	30	51	7	13,7	44
5	Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського	-	-	-	-	52	52	100	-	11	11	100	-
6	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького	37	37	100	-	6	6	100	-	-	-	-	-
7	Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського	50	50	100	-	12	12	100	-	-	-	-	-
	Всього	196	196	100	-	212	182	85,8	30	137	67	48,9	70

2006 році до них приєдналися Вінницький національний та Кримський державний медуніверситети. У 2012 році набір на перший курс за вказаною спеціальністю зроблено лише у Національному фармацевтичному університеті, Дніпропетровській державній медичній академії, Вінницькому та Кримському медичних університетах. Причому два останні навчальні заклади, що позитивно, здійснюють лише денну підготовку клінічних провізорів.

Інтегровані показники набору студентів на перший курс окремо за спеціальностями "Фармація" та "Клінічна фармація" наведено на рисунках 1 і 2.

Наведені на рисунку 1 дані свідчать про суттєве скорочення, починаючи з 2006 року, наборо

ру на денну форму навчання за спеціальністю "Фармація" з відносною стабілізацією його чисельності у 2006–2012 роках. Заочна форма навчання за чисельністю набору різко зросла в 2006 році порівняно з 2001 роком з подальшим зростанням до 2012 року.

Наведені на рисунку 2 дані свідчать, що набір студентів за спеціальністю Клінічна фармація у 2006 році порівняно з 2001 роком суттєво не змінився, однак, вже у 2006 році 14,2 % контингенту припадав на заочну форму підготовки. При суттєвому зменшенні чисельності набору за вказаною спеціальністю у 2012 році, на жаль, пріоритетною формою підготовки є заочне навчання.

Відповідно, доцільно було комплексно розглянути проблеми набору студентів у фармацев-

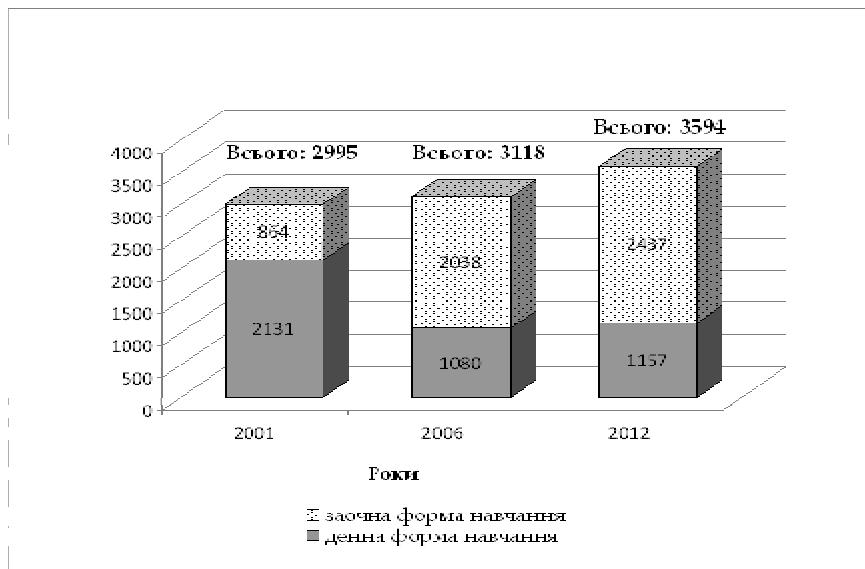


Рис. 1. Набір студентів на перший курс за спеціальністю "Фармація".

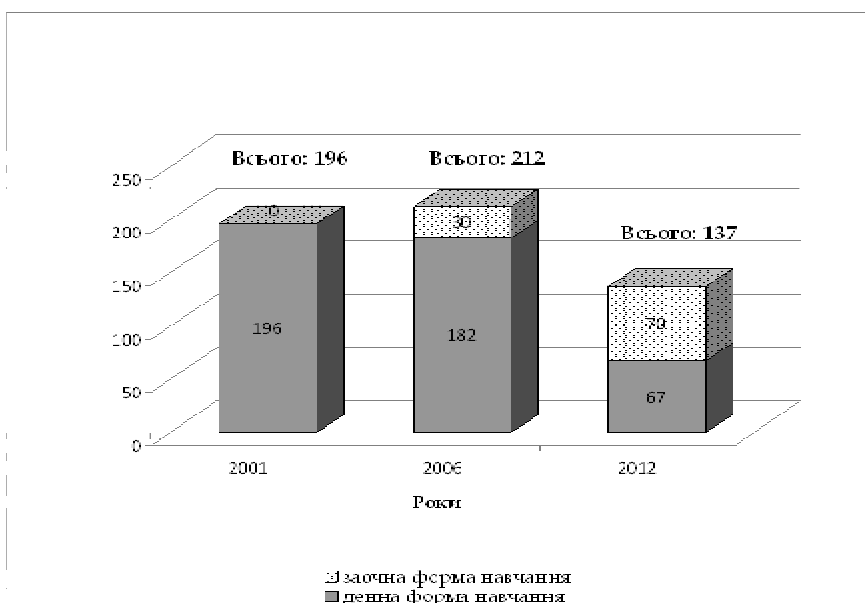


Рис. 2. Набір студентів на перший курс за спеціальністю "Клінічна фармація".

тичні навчальні заклади I–II рівнів акредитації МОЗ України, що розглянуто у таблиці 3.

Наведені в таблиці 3 дані свідчать, що за період дослідження лише у чотирьох навчальних закладах: Вінницькому, Кримському, Луцькому та Стаханівському медичних коледжах показники набору не змінювалися.

Далі ми згрупували навчальні заклади за показниками динамічності набору за п'ять років (у 2012 р. порівняно з 2008 р.). До "відносно динамічних" включали навчальні заклади, показники набору в які у 2012 році вкладалися в інтервал: набір у 2008 році $\pm 20\%$. У "виражено динамічних" відповідний показник: $> \pm 20\%$. Позитивна динаміка спостерігається для Бердянського, Закарпатського, Київського, Рівненського, Черкаського, Чортківського медичних коледжів, Запорізько-

го медичного коледжу медуніверситету та Одеського медичного училища. Негативну динаміку зафіксовано у Берегівському, Коломийському, Мелітопольському медичних коледжах, Шепетівському медичному училищі. Суттєва динаміка набору ($> \pm 20\%$) була у 16 медичних закладах. В основному спостерігалось збільшення набору: Горлівський, Запорізький, Івано-Франківський, Кіровоградський, Ковельський, Миколаївський, Полтавський, Самбірський, Херсонський, Хмельницький, Ялтинський медичний коледжі, Бориславське медичне училище, Житомирський, Харківський фармацевтичні коледжі. Суттєво зменшилися набори у Криворізькому медичному коледжі та Шостківському медичному училищі.

Найбільшими за чисельністю набору навчальними закладами, які сумарно забезпечують

Таблиця 3. Показники набору студентів у навчальні заклади МОЗ України I–II рівнів акредитації (коледжі, медучилища, інші прирівняні до них заклади освіти) на денну та заочну форми навчання за спеціальністю “Фармація”

№ за/п	Назва вищого навчального закладу	2012 рік			
		всього	у т. ч.		питома вага у загальній сукупності, %
			денна форма навчання	заочна форма навчання	
1	Харківський фармацевтичний коледж	594	402	192	17,8
2	Житомирський фармацевтичний коледж	428	329	99	12,8
3	Черкаський медичний коледж	229	183	46	6,9
4	Бердянський медичний коледж	172	82	90	5,2
5	Рівненський медичний коледж	150	150	-	4,5
6	Горлівський медичний коледж	147	90	57	4,4
7	Чортківський медичний коледж	124	90	34	3,7
8	Ялтинський медичний коледж	113	60	53	3,4
9	Полтавський медичний коледж стомат. академії	99	59	40	3,0
10	Кіровоградський базовий медичний коледж	98	50	48	2,9
11	Херсонський медичний коледж	90	45	45	2,7
12	Самбірський медичний коледж	89	89	-	2,7
13	Миколаївський медичний коледж	87	57	30	2,6
14	Шепетівське медучилище	82	82	-	2,5
15	Коломийський медичний коледж	69	69	-	2,1
16	Вінницький медичний коледж	60	60	-	1,8
17	Луцький медичний коледж	60	60	-	1,8
18	Криворізький медичний коледж	60	60	-	1,8
19	Запорізький медичний коледж медуніверситету	60	60	-	1,8
20	Івано-Франківський медичний коледж	60	60	-	1,8
21	Стаханівський медичний коледж	60	60	-	1,8
22	Одеське медучилище	55	55	-	1,6
23	Мелітопольський медичний коледж	52	52	-	1,5
24	Кримський медичний коледж медуніверситету	50	50	-	1,5
25	Запорізький медичний коледж	43	43	-	1,3
26	Хмельницький медичний коледж	36	36	-	1,1
27	Київський медичний коледж ім. Гаврося	35	35	-	1,0
28	Ковельський медичний коледж	30	30	-	0,9
29	Закарпатський медичний коледж	30	30	-	0,9
30	Бориславське медучилище	30	30	-	0,9
31	Берегівський медичний коледж	27	27	-	0,8
32	Шостківське медучилище	18	18	-	0,5
33	Всього	3337	2603	734	100,0

більше половини набору, є Харківський та Житомирський фармацевтичні коледжі, Черкаський, Бердянський, Рівненський та Горлівський медичні коледжі.

Розглянемо дані про динаміку набору у навчальні заклади МОЗ України I–II рівнів акредитації (коледжі, медучилища, інші прирівняні до них заклади освіти) за 2008–2012 роки. У 2008 році набір – 2378 студентів, у т. ч. 88,4 % на денну форму навчання; у 2009 році – 2286 студентів, у т. ч. 87,2 % на денну форму навчання; у 2010 році – 3191 студентів, у т. ч. 80,6 % на денну форму навчання; у 2011 році – 3036 студентів, у

т. ч. 76 % на денну форму навчання та у 2012 році набір – 3337 студентів, у т. ч. 78 % на денну форму навчання. Таким чином, збільшення набору у навчальні заклади МОЗ України I–II рівнів акредитації за спеціальністю “Фармація” за період 2008–2012 років (в 1,4 рази) відбувалося в основному за рахунок набору на заочну форму навчання.

Висновки. Тенденції набору до фармацевтичних навчальних закладів МОЗ України III–IV та I–II рівнів акредитації свідчать про його зростання за рахунок збільшення чисельності студентів заочної форми навчання.

Література

1. Никишин С. В. Совершенствование подготовки и использования фармацевтических кадров средней квалификации : автореф. дисс. ... канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 "Технология лекарств и организация фармацевтического дела" / С. В. Никишин. – Пятигорск, 1992. – 24 с.
2. Слабий М. В. Аналіз динаміки підготовки провізорів у вищих навчальних закладах МОЗ України за 2001-2006 роки / М. В. Слабий // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 6. – С. 22–26.
3. Слабий М. В. Аналіз стану та шляхи оптимізації системи фармацевтичних кадрів в Україні : автореф. дис. ... д-ра фармацев. наук : спец. 15.00.01 "Технологія ліків та організація фармацевтичної справи" / М. В. Слабий. – Л., 2010. – 46 с.
4. Слабий М. В. Проблеми заочної підготовки провізорів за спеціальністю "Фармація" у вищих навчальних закладах МОЗ України III–IV рівнів акредитації / М. В. Слабий // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 50–53.

АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ НАБОРА СТУДЕНТОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ УЧЕБНЫЕ ЗАВЕДЕНИЯ III–IV И I–II УРОВНЕЙ АККРЕДИТАЦИИ МЗ УКРАИНЫ В XXI ВЕКЕ

М. В. Слабий

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведен анализ фактических показателей набора студентов на первый курс обучения в 13 высших учебных заведениях МЗ Украины III–IV уровней аккредитации по специальностям „Фармация” и „Клиническая фармация”; в 32 учебных заведениях МЗ Украины I–II уровней аккредитации по специальности „Фармация”.

Ключевые слова: подготовка фармацевтических кадров, показатели набора студентов в фармацевтические учебные заведения.

ANALYSIS OF TRENDS ADMISSION OF STUDENTS IN PHARMACY HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS OF III–IV AND I–II ACCREDITATION LEVELS OF MPH OF UKRAINE IN THE XXI CENTURY

M. V. Slabyi

Lviv National National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the actual data of the first year students to training in 13 higher education institutions of MPH of III–IV levels of accreditation in the specialty “Pharmacy” and “Clinical Pharmacy”, and in 32 training institutions of MPH of I–II levels of accreditation in the specialty “Pharmacy” were analyzed.

Key words: training pharmaceutical staff, actual data of students in pharmacy higher education institutions.

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського***Резюме:** у статті представлено літературний огляд з питань прямого пресування таблетованих лікарських препаратів, вплив величини питомого тиску на якість створених таблеток.**Ключові слова:** таблетування, режим пресування, тиск, деформація, порошок, таблетки.**Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів**

Вступ. Створення таблеток є складним технологічним процесом. Одним із визначальних етапів виробництва таблеток є процес пресування, від якого залежить якість отриманих таблеток [10]. Раніше було вивчено такі етапи: характеристику процесів подрібнення, процес і методи грануляції у виробництві таблеток, процес сушіння гранул, вологу грануляцію, вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування [6]. Метою даного повідомлення є аналіз літератури щодо впливів режимів пресування на якість таблетованих лікарських засобів.

Процес формування таблетки можна розглядати як послідовне перетворення порошку (твердої фази) в компакту форму під дією механічної сили. Тому таблетки можна розглядати як двофазну систему, що складається з твердої (стислий порошок) і газоподібної фази (повітря). Повітря може бути як між частинками, так і всередині них [19].

Фаза твердого тіла виступає зв'язувальною частиною і характеризується різними розмірами і формами. Речовини з малим розміром частинок мають більшу питому поверхню, об'ємну масу, площу поверхні та сприяють кращому виштовхуванню таблеток з матриці. Згідно з британським Стандартом максимальний розмір дискретних частинок порошку становить менше 1000 Dm [19]. Сферичні агломеровані кристали піддаються пластичній деформації, що забезпечує краще пресування, ніж кристали кислоти аскорбінової [13]. Трирозмірні гексагональні кристали або частинки малого розміру при дії тиску 300–450 МПа краще пресуються порівняно з кубічними кристалами і частинками великого розміру.

На основі дослідження здатність до пресування ефірів целюлози при відносній вологості 38,

57 і 75 % встановлено, що ступінь полімерізації проявляє негативний вплив на абсолютний вміст води, ізотерми сорбції і здатність до пружно-пластичної деформації. Збільшення вологості мас для таблетування зменшує міцність таблеток. Крім цього, залишкова волога утруднює витіснення повітря з таблеток, що, в свою чергу, призводить до крихкості таблеток [1].

На основі результатів реологічного дослідження для кожного виду лікарського порошкового матеріалу повинні бути підібрані відповідні параметри (вологість, розмір гранул і фракцій, вид допоміжних речовин) [16, 22].

Борзуновим Є. Є. [2] на основі застосування основних положень фізико-хімічної механіки деформаційної поведінки мас, що таблетуються, обґрунтував проблеми механізму структуроутворення і регулювання технології таблеток із заданими властивостями та запропоновано умовну класифікацію матеріалів, що таблетуються, на три групи за ознаками пластичності: високопластичні малопружні, середньопластичні пружні та малопластичні високопружні.

Під час пресування маса для таблетування ущільнюється, що приводить до зменшення об'єму газоподібної фази [10]. Подальше збільшення сили приводить до перестановки і деформації частинок. Виділяють три основні способи деформації:

1. Пружна деформація: процес зміни форми частинок, при якому порошкова маса ще може повернутися до оригінальної форми. Більшість матеріалів при незначному тиску піддаються пружній деформації, прикладом може бути каучук.

2. Пластична деформація: при перевищенні тиску пресування пружна межа деформації матеріалу може перетворитись на пластичну, що супроводжується незворотними змінами форми поверхні частинок. Основним механізмом деформації при пресуванні досліджуваної рецептури є пластична деформація, описана рівнянням Хекеля. Вважають, що целюлоза мікрокри-

сталічна, крохмаль, натрію хлорид, кислота стеаринова є прикладами речовин, які в основному піддаються пластичній деформації.

3. Крихкий злам: після перевищення межі деформації матеріалу частинки піддаються крихкому зламу і супроводжуються їх подрібненням. Більшість препаратів і деякі допоміжні речовини мають тенденцію до руйнування під тиском. Приклад – парацетамол, сахароза, і кальцію фосфату дигідрат двоосновний (Emcompress®).

Розроблено новий метод оцінки ущільнення різних фармацевтичних матеріалів, що дозволяє оцінити пружну деформацію різних частин таблетної машини. Запропонований метод засновано на застосуванні функції Фрезера–Сузуки, модифікованої для врахування співвідношення зусилля-час. Функція має три параметри, що описують ущільнення фармацевтичних матеріалів: два параметри, що дають кількісну оцінку необоротної деформації в процесі пресування, і параметр, що надає інформацію про еластичність матеріалу, який пресується [15].

R. Hiittenranch, аналізуючи процеси утворення таблеток на молекулярному рівні, висунув концепцію, яка розглядає проблеми молекулярного зв'язування твердих речовин, ступінь молекулярного упорядкування для фармацевтичних процесів.

Для пояснення процесу зв'язування таблеток при пресуванні запропоновано також теорію активації, положення якої зв'язують пластичну деформацію при таблетуванні з кількістю і розміщенням дефектів кристалічної решітки. Процес утворення таблеток включає два етапи: перший – руйнування кристалічної структури, перетворення її в аморфну і активація частинок; другий – реакції, подібні до злипання між активними частинками.

Пресування відбувається у три стадії. На першій стадії таблетування під впливом зовнішньої сили проходить ущільнення матеріалу за рахунок зміцнення частинок відносно одна одної і заповнення пустот. Спочатку дрібні частинки рухатися в порожнинах між більшими. Частинки, які мають правильну форму, легше пресуються порівняно з частками неправильної форми. Неізометричні частинки мають високу тенденцію до утворення порожнин всередині шару порошку порівняно з частинками правильної форми. Це сприяє утворенню повітряних порожнин між частинками порошку.

При подальшому ущільненні на другій стадії пресування відбувається пружно-пластична деформація частинок за рахунок відсутності вільного простору для додаткового відносного руху частинок. В процесі пресування сила приложеного тиску переважає над силами зчеплення між

частинками, які, пристосовуючись, змінюють своє положення відносно один одного і деформуються. У цей момент у точках контакту частинок матеріал пружно деформується. В подальшому матеріал починає деформуватися необоротно. Залежно від матеріалу, частинки можуть почати розпадатися на дрібніші одиниці або піддаватися пластичній деформації.

Третя стадія процесу пресування характеризується стисненням тіла, що утворилося. Подальше збільшення сили стиснення подрібнює частинки або сприяє їх деформації. При безпосередній близькості частинок один від одного утворюються постійні зв'язки, що теоретично може привести до утворення суцільного матеріалу [8].

Порогом процесу є найбільше ущільнення частинок і найбільш рівномірна міцність матеріалу. При дослідженні вплив тиску (0–300 МПа) і швидкості пресування (8 або 40 циклів/хв) на фізичні властивості 4-х сортів мальтодекстрину, встановлено, що при тиску рівному 90 МПа, існує межа пластичної деформації [19].

Таблетуванню лікарських речовин характерні лише перша і друга стадії пресування, оскільки утворення таблеток відбувається при тиску 25–250 МПа. Характер зчеплення частинок при таблетуванні залежить від природи і структури матеріалу, що таблетується. Встановлення взаємозв'язку між властивостями матеріалу, який таблетується, допоміжними речовинами, режимами подрібнення із структурно-механічними характеристиками мас, що таблетуються, присвячені дослідження С. М. Махимова [3]. В кожному конкретному випадку можуть діяти певні зв'язки (механічний, сплавлювання або спікання, адсорбційні сили та ін.).

Виділяють п'ять домінуючих механізмів утримування частинок разом:

1. Відстань залучення сил (ван-дер-ваальсівські сили, еластичні сили, водневі зв'язки).
2. Міцні зв'язки (пропонується в формі плавлення, дифузії атомів між поверхнями або перекристалізацією розчинних матеріалів).
3. Не вільно-рухливі сполучні зв'язки (можливі, якщо частинки знаходяться у безпосередній близькості та сорбують залишкову вологу).
4. Склеювання через наявність рухомих рідин при розчиненні (капілярні і поверхневі сили натягу).
5. Механічне блокування. Великокристалічні частинки неправильної форми можуть утворювати зчеплюватися і скручуватися. Довгі голки утворюють волокна і частки неправильної форми. Прикладом є мікрокристалічна целюлоза [8].

Для визначення механізмів ущільнення порошку залежно від тиску пресування запропо-

новано найпоширеніші математичні моделі Купера та Ітона у 1962 році, Хекеля у 1961 році [11, 12], а також Кавакіта в 1956 році [14]. За допомогою рівнянь Купера та Ітона можна оцінити заповнення пустот і перегрупування частинок залежно від їх розміру і ступеня агломерації, а також за рахунок пластичної деформації або фрагментації частинок. Взаємозв'язок між силою тиску пресування і густиною маси для таблетування описується рівнянням Хекеля [1, 4, 18, 19].

Кавакіта запропонував емпіричне рівняння, що описує зміну ступеня ущільнення порошків залежності від прикладеного тиску [9,17].

На прикладі теофіліну за допомогою рівнянь Хекеля, Купера та Ітона встановлено, що маса для таблетування з великим об'ємом пор забезпечує більш міцні таблетки, які характеризуються великими значеннями співвідношень втрати енергії пресування до загальної енергії пресування.

При таблетуванні матеріалу витрачається певна кількість енергії, яку можна розрахувати за діаграмою "Сила стиснення – шлях верхнього пуансона". Близько 90 % механічної енергії пресування перетворюється в теплову, а близько 10 % акумулюється таблеткою у вигляді енергії напруги [1].

Один з відповідальних моментів в регулюванні якості таблеток є вибір оптимального тиску пресування. Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансонах, боковим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу. В таблетованих модельних порошках лактози і маніту спостерігали максимальний тиск на стінки матриці (МТМ), залишковий тиск на стінки матриці (ЗТМ), а також високе співвідношення МТМ/ЗТМ [23].

Підвищення питомого тиску приводить до зменшення об'єму пор, утворення часткових зв'язків між частинками, до збільшення міцності і продовження часу розпадання таблеток [5, 7]. Тиск пресування впливає не лише на якісні показники таблеток (міцність, розчинність та ін.), але і на зношуваність, довготривалість пресінструменту таблетної машини. Між міцністю, тиском пресування і відносною густиною, твердістю матеріалу існує лінійна залежність. Речовини з вираженою пластичною деформацією мають позитивне значення параметру ущільнення матеріалу, тоді як у крихких речовин цей параметр наближається до нуля [1].

З метою прогнозування якості таблеток, отриманих методом прямого пресування, запропоновано користуватися індексом напружено-

го відновлення пресованої маси до величини високопластичної деформації. Індекс напруженого відновлення зменшується зі збільшенням часу пресування при максимальному навантаженні і збільшується при використанні високих навантажень на кінцевій стадії.

Selmeczi B. та співав. запропонували пристрій для вимірювання сили пресування таблеток, які дозволяють вибрати для кожної лікарської речовини силу стиснення при пресуванні. За допомогою цього приладу можна контролювати відповідність технологічного режиму і вивчати вплив складу мас для таблетування при однаковій силі стиснення на якість таблеток.

Для фіксованого тиску двостадійне пресування забезпечує отримання міцніших таблеток, ніж при однократному прикладанні сили. При зміні сили і співвідношення попереднього і кінцевого пресування зміна властивостей таблеток залежить від природи матеріалів. Показано, що таблетки з кальцій дигідрофосфату/МКЦ і прежелатинізованого крохмалю не відрізняються за значенням крихкості. Однак таблетки ацетамінофену та ібупрофену, отримані прямим пресуванням, відрізняються більшою міцністю і меншою тенденцією до розпадання в тому випадку, коли тиск попереднього пресування нижчий від тиску кінцевого пресування [21].

Висока ефективність тиску досягається при відносно низькій швидкості руху пуансона. Швидкість пресування визначається тривалістю витримки пресованих мас під тиском, від якого залежить повнота перебігу деформаційних процесів і розподіл густини в таблетці.

На прикладі моногідрату альфа-лактози, безводної бета-лактози і таблетози, використовуючи рівняння Кавакіта, встановлено, що зі збільшенням швидкості руху пуансона при пресуванні (від 1 до 30 мм / хв) збільшується ступінь зняття напруги [9].

При пресуванні ібупрофену досліджено вплив швидкості компресії пресування на міцність таблеток. Встановлено, що при рівності швидкостей компресії і декомпресії міцність таблеток зменшується при збільшенні швидкості руху пуансона [20].

При збільшенні швидкості руху пуансона зменшується межа міцності таблетки на зламі. J. Rak та інші встановили, що при збільшенні швидкості пресування опірність матеріалу до деформації зростає лінійно з логарифмом швидкості таблетування. При дослідженнях швидкості пресування деформаційне напруження обернено пропорційне коефіцієнту початкового стиснення.

Для одержання таблеток однакової міцності при збільшенні швидкості пресування необхідно прикласти більше зусилля, оскільки енерге-

тичний коефіцієнт корисної дії зменшується із збільшенням швидкості пресування. При пресуванні з великою швидкістю можуть змінюватися фізичні властивості частинок матеріалу – поріг щільності, поріг текучості, коефіцієнт зовнішнього і внутрішнього тертя частинок. Для характеристики залежності між тривалістю окремих фаз циклу таблетування і здуванням чи розшаруванням таблеток вказаний цикл у вигляді чотирьох сегментів кривої переміщення у часі. Криві включають незалежні змінні: сегменти пресування, компакпресію, утримання і виштовхування [1].

David S. T. та інші вивчили тривалість циклу пресування і дії максимальної сили пресування на щільність таблеток з лактози, сахарози, мікрокристалічної целюлози і крохмалю. Показано, що при зростанні тривалості циклу пресування до 10 с, щільність таблеток з мікрокристалічної целюлози і крохмалю зростає. Збільшення дії максимальної сили пресування до 20 с приводить до підвищення щільності таблеток всіх досліджуваних речовин. Процес прикладання і зняття головного тиску може супроводжуватися накладанням додаткового тиску. При збільшенні часу дії та величини додаткового тиску зменшується відновлення деформації і збільшується щільність таблеток. У випадку, якщо прикладено додатковий тиск на рівні 20 % від головного тиску пресування, щільність таблеток зростає у три рази.

На імітаторі пресу досліджено вплив лага часу (lag-time, проміжок часу між прогресивним і жорстким тиском) і часу витримки (період стаціонарного розміщення пуансонів) на здатність до пресування таблеток, які отримували із суміші парацетамолу і МКЦ. Встановлено, що збільшення лагу часу від 0,06 до 0,53 с веде до невеликого

збільшенню опору таблеток на розрив при прогресивному і жорсткому тиску, який складає 80 і 160 МПа відповідно. Подальше збільшення лага часу не впливає на міцність таблеток. При комбінації прогресивного і жорсткого тиску в рамках 240 і 320 МПа, відповідно, проявляється комплексний вплив на міцність таблеток, оскільки пластичні властивості інгредієнтів таблеток призводять до значного розкиду даних. Збільшення лага часу від 0,06 до 0,97 с на 12–28 % збільшує міцність таблеток. Подальше збільшення лага часу (1,24 або 1,52 с) не впливає на міцність таблеток. Встановлено також час витримки при прогресивному (80 МПа) або жорсткому (160 МПа), яке складає 0,26 с, призводить до зменшення на 14–22 % міцності таблеток порівняно з таблетками, де час витримки дорівнює нулю, що пояснюється впливом пластичних властивостей інгредієнтів. Встановлено, що час витримки більшою мірою збільшує міцність таблеток, ніж лаг часу [19].

На прикладі мікрокристалічної целюлози показано, що розмір частинок впливає на співвідношення напруженого відновлення і пластичного стиснення, а також на поріг міцності на розтягнення таблеток. Зменшення утворення “шапки” і розшарування таблеток менше в системах, що містять фракцію Авіцелю менше 2 мм. Поріг міцності на розтягнення зменшується при зниженні кількості Авіцелю в таблетках.

Для зняття напруги з таблеток, що мають тенденцію до розшарування, запропоновано після зниження тиску таблетки покривати матеріалом, що має високий рівень пружності.

Таким чином, для отримання якісних таблеток необхідно підібрати певні режими пресування.

Література

1. Белоусов В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М. : Медицина, 1980. – 216 с.
2. Борзунов Е. Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошковых веществ: автореф. дис. ... докт. фармацевт. наук. – Львов, 1972. – 41 с.
3. Макхамов С. М. Совершенствование технологии таблеток на основе физико-химического анализа таблетлируемых материалов: автореф. дис. ... докт. фармацевт. наук. – Москва, 1975. – 45 с.
4. Залежність експлуатаційних характеристик виробів на основі неорганічних в'язучих від параметрів пресування / Т. С. Дашкова, В. В. Глуховський, І. В. Глуховський, В. А. Свідерський // Вісник Національного технічного університету “ХПІ”. Збірник наукових праць. Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія. – Х. : НТУ “ХПІ”, 2012. – № 1(25). – С. 149-158.

5. Коваль В. М. Дослідження впливу питомого тиску пресування і режимів роботи установки псевдо-зрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату / В. М. Коваль, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – №1 (8). – 2012. – С. 63–66.
6. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання, змішування як технологічних стадій у виробництві таблеток / В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гореева [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 82–87.
7. Тригубчак О.В. Вивчення режимів питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової / О. В. Тригубчак // Фармацевтичний часопис 2012. – № 4. – С. 58–62.
8. Antikainen Osmo K. New Methods to Evaluate

- Applicability of Powders and Granules for Tablet Compression / Dissertationes Biocentri Viikki Universitatis Helsingiensis 28/2003. – Helsinki, 2003. – 64 p.
9. Heckel and Kawakita analyses of granules of the crude leaves extract of *Veronia Galamensis* prepared using polyvinylpyrrolidone as binder / M. Autamashih, A. B. Isah, T. S. Allagh, B. Ibrahim. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. Vol. – 3, Suppl 4. – P 144–147.
10. Douglas McCormick. Evolutions in Direct Compression / Douglas McCormick. // *Pharmaceutical Technology*, APRIL 2005. – P. 52–62.
11. Heckel R. W. Density-pressure relationships in powder compaction / R. W. Heckel. // *Trans. Metall. Soc. AIME.* – 1961. Vol. – 221. – P. 671–675.
12. Heckel R. W. An analysis of powder compaction phenomena / R. W. Heckel *Trans. Metall. Soc. AIME.* – 1961. – Vol. – 221. – P. 1001–1008.
13. Yoshiaki. Funtai kogakkaishi / Imai Misato, Kamiya Kazunori, Hino Tomoaki [et al.] – 2001. – Vol. 38. № 3. – 160–168.
14. Kawakita K. Some considerations on powder compression equations. / K. Kawakita, K. H. // *Ludde Powder Technol.* – 1970–71. – Vol.– 4. – P. 61–68.
15. Michael J. Bogda. *Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting.* / Michael J. Bogda. // *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* ©2007 by Informa Healthcare USA. Inc. – P. 3611–3629.
16. Muhammad A. Development of co- processed micro granules for direct compression. / A. Muhammad, B. S. N. Syed, G. Shahnaz. / *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. – 3, Suppl 2. – P. 64–69.
17. Nicklasson F. G. Alderborn Analysis of the compression mechanics of pharmaceutical agglomerates of different porosity and composition using the Adams and Kawakita equations / F. G. Nicklasson. // *Pharm Res.* – 2000. – Vol. 17. – P. 949–954.
18. Odeku O. A. Compaction Properties of Three Types of Starch / O. A. Odeku, O. A. Itiola // *Services Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* – 2007. – № 6. – P. 17 – 23.
19. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, edited by Shayne Cox Gad © 2008 John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, Canada. – 1370 p.
20. Ruegger Colleen E. The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts / E. Ruegger Colleen, ECelik Metin // *Pharm. Dev. and Technol.* – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 485–495.
21. Ruegger Colleen E. The influence of varying precompaction and main compaction profile parameters on the mechanical strength of compacts / E. Ruegger Colleen, ECelik Metin // *Pharm. Dev. and Technol.* – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 495–505.
22. Sun C. Q. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs / C. Q. Sun, D. J. W. *Pharm Res.* – 2001. – Vol. 18. – P. 274–280.
23. Takeuchi H. Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure / H. Takeuchi, S. Nagira, M. Aikawa, [et al.] // *J. Drug Deliv. Sci. and Technol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 177–182.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлив, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлен литературный обзор по вопросам прямого прессования таблетированных лекарственных препаратов, влияние величины удельного давления на качество созданных таблеток.

Ключевые слова: таблетирование, режим прессования, давление, деформация, порошок, таблетки.

MODERN STATUS OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET MEDICAMENTS

O. V. Tryhubchak, Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovy

Teropil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the literature review on the direct compression of tablet drugs, influence of the specific pressure on the quality of produced tablets is presented.

Key words: tableting, compression mode, pressure, deformation, powder, tablets.

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

УДК 615.322:616.37:616.08

ОГЛЯД ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

©Л. В. Вронська¹, Н. З. Тимофтевич¹, М. А. Ежнед², О. З. Барчук³

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського¹

Буковинський державний медичний університет, Чернівці²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького³

Резюме: проведено огляд літератури, а саме наукових публікацій, присвячених проблемам та перспективам створення цуркознижувальних лікарських засобів на рослинній основі. Здійснено вибір лікарських рослин, які найчастіше використовують для зниження рівня цукру у крові хворих на цукровий діабет 2 типу та вважаються найбільш перспективними для подальших досліджень у галузі розробки комбінованих гіпоглікемічних лікарських засобів на рослинній основі.

Ключові слова: лікарські рослини, гіпоглікемічна дія, цукровий діабет, лікарські засоби.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) – це ендокринно-обмінне захворювання, яке пов'язане з хронічним розладом у метаболізмі вуглеводів, білків і жирів у зв'язку з абсолютною чи відносною недостатністю інсуліну або резистентністю до інсуліну. ЦД широко розповсюджене у світі захворювання і є серйозною загрозою для здоров'я людства, складною медико-соціальною проблемою не тільки державного, але й міжнародного масштабу [34–35]. У світі за 2012 рік ЦД діагностовано в понад 371 млн осіб, померло за цей період 4,8 мільйона осіб, а витрати, наприклад у США, на охорону здоров'я для лікування діабету становили 471 більйон доларів. Число осіб, які хворіють на різні форми діабету, неухильно зростає у кожній країні, а, за даними International Diabetes Federation (IDF), в половині осіб, які хворіють на ЦД, це захворювання не діагностоване, тому реальне число хворих є значно більшим від заявленого [36].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано ряд синтетичних лікарських препаратів, що використовують для корекції стану та лікування хворих на цукровий діабет. Але сьогодні фітотерапія стає важливою складовою частиною лікування хворих на ЦД. Вона може використовуватись за певних типів і стадій захворювання як монотерапія у комбінації з дієтотерапією, а також як допоміжна терапія, зважаючи на важливість запобігання ускладненням при ЦД, – в комбінації з цуркознижувальними засобами та інсуліном [21].

Тому метою даної роботи є проведення систематизації відомостей щодо лікарських рослин, які проявляють гіпоглікемічну дію, їх хімічного складу і фармакологічної активності та прогнозування перспектив для розробки нових комбінованих лікарських засобів (ЛЗ).

Методи дослідження. Застосовували методи системного і статистичного аналізу електронних та літературних джерел інформації наукового характеру.

Результати й обговорення. Проаналізувавши значну кількість наукових публікацій, відібрано лікарські рослини, які мають найбільш доведену гіпоглікемічну дію.

Кизил звичайний (*Cornus mas L.*) – представник родини кизилових (*Cornaceae*). Лікарська рослинна сировина (ЛРС): листя і плоди. У плодах виявлено вуглеводи, органічні кислоти, вітаміни, ефірну олію, фенолкарбонові кислоти та їх похідні, флавоноїди, дубильні речовини, макро- і мікроелементи. Листя кизилу звичайного містить вуглеводи, іридоїди, вітаміни, фенолкарбонові кислоти та їх похідні, дубильні речовини, флавоноїди [15]. Відомо, що сік плодів кизилу звичайного знижує рівень цукру в крові і посилює ферментативну секрецію підшлункової залози. За літературними даними, важливу роль у регулюванні біохімічних процесів при цукровому діабеті відіграють іридоїди кизилу [4, 7, 10]. Зокрема, при моделюванні цукрового діабету за допомогою алоксану у щурів було виявлено, що біологічно активні речовини з ягід кизилу стримували зростання рівня глюкози в плазмі крові, спровокуване дією алоксану [14]. На даний час вивчено гіпоглікемічну активність 70 % спиртового екстракту листя кизилу звичайного на моделі перорального глюкозотолерантного тесту на кролях і виявлено, що екстракт листя кизилу звичайного в дозі 50 мг/кг проявляє більш виражену гіпоглікемічну дію через 2, 4, 6 та 8 год, ніж препарат порівняння – метформін у дозі 30 мг/кг [7]. В Україні не зареєстровано жодного лікарського засобу або біологічно активної добавки, яка

б містила кизил, проте зважаючи на позитивні первинні результати слід вважати цю рослину перспективною для розробки нового ЛЗ.

Козлятник лікарський, або **галега лікарська** (*Galega officinalis* L.) – багаторічна трав'яниста рослина, представник родини бобових (*Fabaceae*). Народна медицина застосовує траву галеги здавна при легких формах діабету та при ряді інших захворюваннях. У надземній частині рослини містяться алкалоїди 0,1-0,2 %, флавоноїди, дубильні речовини, фенолкарбонові кислоти, сапоніни, пектинові речовини. Експериментальним шляхом встановлено, що присутність гуанідинових алкалоїдів в рослині зумовлює пролонговану гіпоглікемічну дію. В Болгарії, Великобританії та США галегу застосовують в офіційній медицині для лікування легких форм цукрового діабету [2, 10]. Дослідження цуркознижувальної дії галеги лікарської у щурів за умови цукрового навантаження показали зниження концентрації глюкози за умов введення спиртового екстракту галеги лікарської у досліджуваних концентраціях (концентрації 2,5; 1,25; 0,6 г/кг маси тіла тварини). Зниження концентрації глюкози в крові щурів, ймовірно, зумовлено дією глікозидів, сапонінів і частково алкалоїдів, що екстрагуються спиртовим розчином [8]. На моделі стрептозоцинового цукрового діабету у здорових щурів отримано позитивні результати застосування засобів зі спиртовим екстрактом галеги лікарської для зниження рівня гіперглікемії. Вважають, що активний цуркознижувальний компонент галеги діє за позাপанкреатичним механізмом, підвищуючи вміст глікогену в печінці та пригнічуючи активність фермента інсулінази. Є повідомлення, що тривале приймання галеги відновлює активність вклітин острівців Лангерганса [19]. Аналіз наукових публікацій [6] дає можливість зробити висновки про перспективність подальшого дослідження водних екстрактів козлятника в комбінації з іншими рослинами як засобів для профілактики ускладнень цукрового діабету 2 типу.

Відомі такі препарати галеги лікарської: “Гепатофіт” (ТОВ “Науково-виробнича фармацевтична компанія “Ейм”, м. Харків, Україна), “Ліпомін” (ТабкоПті Лтд, Австралія), “Галега лікарська (козлятник)” (трава по 50 г у пачках, виробництва ТОВ “Настурція”, Російська Федерація), “АнтиДіабет” (БАД), напій чайний “Чисті судини. Софора японська з галегою” (ПП “Натураліс-Україна”, Україна).

Чорниця звичайна (*Vaccinium myrtillus* L.) – багаторічний чагарник з родини вересових (*Ericaceae*) [20]. У листі чорниці звичайної переважають флавоноїди, протоантоціанідини,

дубильні речовини, фенольні сполуки – полімірилін, який використовують у водних настоях для лікування початкових стадій цукрового діабету, тритерпени, вітаміни групи В, каротиноїди, органічні кислоти. У плодах міститься антоціан неоміртилін (“рослинний інсулін”) [5, 20]. У медичній практиці листя чорниці звичайної виявляє протидіабетичну активність, С- і Р-вітамінну активність. Встановлено сприятливий вплив листя чорниці на процеси окисного фосфорилювання в мітохондріях печінки [5]. В народній медицині при діабеті використовують надземну частину у вигляді настою.

На фармацевтичному ринку України пагони чорниці звичайної включено до протидіабетичного збору “Арфазетин”, який має практичне використання, а також “Мірфазетину”. Зареєстровано “Чорниця екстракт” (ЗАТ “Київський вітамінний завод”) та “Чорниця пагони” (ЗАТ “Ліктрави”, м. Житомир), а також загальнозміцнювальні біологічно активні добавки (БАД) з плодами чорниці: “Чорниця форте”, “Лютєїн комплекс”, “Візінон”, “Біфідо-Лакто Форма”, “Окотон”, “Varixinal”, “Strix”, “Глазки” [10, 20].

При цукровому діабеті здавна застосовували **стулки квасолі звичайної** (*Phaseolus vulgaris* L.) родини бобових (*Fabaceae*). Стулки плодів квасолі містять бетаїн, амінокислоти, холін, геміцелюлозу (45–50 %), макро- та мікроелементи [17]. Призначають при порушеннях обміну речовин: цукровому діабеті, особливо у людей похилого віку, ревматизмі, хворобах нирок, підшлункової залози тощо. Препарати із лушпиння квасолі мають гіпоглікемічні, сечогінні і антибіотичні властивості. Застосовують лушпиння квасолі для лікування цукрового діабету – знижує рівень цукру в крові на 20–30 %, дія триває 6–10 год.

З лікарських рослин, які використовують у зборах для профілактики та лікування цукрового діабету, найчастіше лушпиння плодів квасолі звичайної поєднують з пагонами чорниці звичайної. Встановлено, що поєднання цих рослин дозволяє забезпечувати виражену гіпоглікемічну дію, а також позитивно впливає на загальний обмін речовин [10, 16].

На ринку України відомі такі препарати, які містять стулки квасолі: “Арфазетин”, “Гліфазин”, “Квасолі стулки плодів”, “Імунін-Нортон” (Індія/Канада), “КарбоСлім” (БАД, Канада).

Цикорій дикий (*Cichorium intybus*) – рослина з родини айстрових (*Asteraceae*). При виготовленні ліків з цикорію народна медицина використовує усю рослину. В офіційній медицині, головним чином, використовують корені цикорію. Витяги з коренів цикорію використовують в медичних препаратах, що виробляють у Росії, Біло-

русії, Польщі, Чехії, Хорватії, Індії, Франції, Швеції, Угорщині, Україні. Продукти з коренів цикорію застосовують також в біологічно активних харчових добавках і дієтичних продуктах. Корені цикорію багаті вуглеводами. В них міститься до 4,5–9,5 % вільної фруктози та її водорозчинного полімеру – інуліну. Вміст інуліну, в деяких культурних сортах цикорію може сягати 60 %. Крім інуліну в коренях цикорію містяться й інші, менш полімеризовані фруктозани (инуліди), а також глюкозид інтибіну, пектин, цукри й смола. Їх молочний сік містить гіркі речовини – лактуцин та лактукопикрин, а також таракастерол і оксиричні кислоти, сліди ефірної олії, холін, каучук [13, 38–40]. Гепатопротекторна активність екстракту з кореня цикорію викликана, як підтвердили дослідження, фенольними сполуками, а саме – ескуліном [2, 38–40]. Дослідження, що проводились з відваром коренів цикорію, показали виражений гіпоглікемічний ефект. Засоби на основі цикорію рекомендують при цукровому діабеті і застосовують при лікуванні ряду інших захворювань [10, 13, 38–40].

У результаті проведених наукових досліджень фармакологічних властивостей цикорію в багатьох країнах світу розроблені і запатентовані лікарські препарати на основі цикорію широкого спектра дії: “Liv 52” (Індія), “Трицинол” (Україна), “Гастровітол”, біологічно активні харчові добавки: “Цикорлакт” (Україна), “Лідія” (Росія), “Фрутофіт” і “Фітодіабетин” (Україна) [13, 38, 40].

Софора японська – *Sofora japonica* L. Сімейство бобових – Fabaceae. Основні біологічно активні речовини квіток софори японської – флавоноїди. Згідно з даними науково-дослідного центру Азербайджанського медичного університету, дослідження фармакологічної дії екстракту квіток софори японської на моделі алоксанового діабету в щурів показують, що препарат знижує рівень глюкози в крові, має позитивний вплив на ліпідний обмін, знижує прояви оксидативного стресу, усуває функціональну недостатність ензимсинтезуючих ланок печінки, підвищує антиоксидантну спроможність гепатоцитів, покращує функціональну активність нирок. Позитивний вплив препарату на патогенез модельованого ЦД пов'язаний з антиоксидантною дією флавоноїдів екстракту, які разом з іншими біологічно активними речовинами зумовлюють його мембраностабілізуючу дію [1]. Народна медицина рекомендує використовувати настойку свіжих плодів софори на 70 % спирті у співвідношенні 1:5 як гіпоглікемічний засіб [10].

Хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини хвощевих (*Equisetaceae*). У хвощі польовому знайдені алкалоїди еквізетин, нікотин, 3-меток-

сипіридин – до 0,26 %. В надземній частині хвоща польового, містяться різні групи БАР: тритерпенові сапоніни (основним є еквізетонін), флавоноїди, органічні кислоти, жирна олія (3–3,5 %), ефірна олія, солі кремнієвої кислоти та кальцію, селен та ультрамікроелемент золото, гіркоти, дубильні речовини, смоли, стероли, поліоксидантрахінонові сполуки, аскорбінова кислота, каротин. Було встановлено, що хвощ польовий знижує рівень цукру в крові при модельованому алоксановому діабеті [18]. Експериментально встановлено, що 20 % настоянка трави хвоща польового знижує рівень цукру в крові при цукровому діабеті на 9,3 % [16].

Хвощ є складовою частиною збору „Здренко”, антидіабетичного збору “Арфазетин”, входить до комплексних препаратів – “Марелін”, “Фітолізин”, “Артрон”, “Альга Петра”, які застосовуються для лікування сечокам'яної хвороби, ревматоїдного артрити, дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, анкілозуючого спондиліту, остеохондрозу [18].

Виноград культурний (*Vitis vinifera*) – представник родини виноградові (*Vitis*). Ягоди винограду містять вуглеводи, органічні кислоти, стильбени, гідроксикоричні кислоти, гідроксикумарили, флавоноїди, лейкоантоціани, антоціани, катехіни, поліфенольну сполуку еномеланін, вітаміни, макро- і мікроелементи [3, 12]. Поліфенольні концентрати, отримані з насіння винограду культурного сортів “Мерло” та “Ркацителі”, нормалізують роботу інсулярного апарату та виявляють гіпоглікемічну дію за умов цукрового діабету [9]. Очищений екстракт виноградного насіння зі стандартним вмістом проціанідолових олігомерів входить до складу препарату “Ендотелон”. З червоного листа винограду культурного отримують препарат “Антистакс” [11].

Часник посівний (*Allium sativum*) сімейство Цибулеві (*Alliaceae*). Стиглий цибулини містять аліцин, 65 % води, 28 % вуглеводів, 2,3 % сірковмісних сполук, 2 % білків, 1,2 % вільних амінокислот (в основному аргінін), 1,5 % клітковини, 0,15 % жирів, 0,08 % фітинової кислоти, 0,07 % сапонінів [26]. Було доведено, що аліцин та сірковмісні сполуки відповідають за його гіпоглікемічну активність [21, 31]. Цей ефект, як вважають, здійснюється за рахунок посилення метаболізму в печінці, підвищення вивільнення інсуліну з бета-клітин підшлункової залози або інсулінозбережувальним ефектом [21]. Приготовлені або сирі підземні цибулини часнику використовуються для лікування діабету та гіпертонії у діабетиків [28].

Світовий фармацевтичний ринок налічує близько 40 препаратів, як моно-, так і комбінованих, до складу яких входить ЛРС часнику, в

основному закордонного виробництва ("Garlic Pearls", "Revital Garlic Pearls" (Ranbaxy), "Cardiace" (Vitabiotics), "Alliofil" (Herbapol), "Aliotol" (KRKA), "Garlodex" (G.R. Lane Health Products), "ArterosanPlus" (Mavena), "Super Antioxidant Plus" (Lifeplan Products)). Фармацевтичний ринок України представлений лише декількома препаратами, до складу яких входять екстракт часникової олії, олія, порошок та екстракт часнику – "Олія часнику", ("Pharmetics Inc.", Канада), "Ревайтл часникові перлини" ("Ranbaxy Laboratories Limited", Індія), "Екстракт часнику" (ТОВ "Еліт-Фарм", Україна), "Голд Рей" ("World Medicine", США), які застосовуються як гіполіпідемічні, загальнотонізуючі засоби, а також засоби, що зменшують артеріальний тиск, і виступають регуляторами вмісту цукру в крові [22].

Цибуля городня (*Allium sera*), родина цибулеві (*Alliaceae*). Цибулини містять велику кількість амінокислот: аргінін, гістидин, лізин, триптофан, фенілаланін, метіонін, треонін, лейцин, ізолейцин; фенольних кислот, а також лимонну, абіетинову, щавлеву кислоти. Цибуля містить активний інгредієнт під назвою APDS (алілпропілдисульфід). Було виявлено, що APDS може блокувати розпад інсуліну в печінці і, можливо, стимулювати вироблення інсуліну в підшлунковій залозі, тим самим збільшуючи кількість інсуліну і зниження рівня цукру в крові. Він також знижує рівень ліпідів, інгібує агрегацію тромбоцитів та виявляє антигіпертензивну дію [22]. Виявлено клінічну антигіперглікемічну дію цибулі (червона цибуля). Народна медицина рекомендує вживати запечену цибулю для зниження рівня цукру в крові. Лікарські форми: використовують сирі та варені екстракти цибулі. APDS також можна вводити перорально (доза APDS – 125 мг / кг до їди) [10, 28, 29].

Женьшень (*Panax ginseng*), родина Аралієві (*Araliaceae*). Сухі корені женьшеню містять суміш декількох сапонінових глікозидів, що належать до тритерпенової групи і класифікуються на наступні групи: гінсенозиди, панаксозиди та ін. Женьшень використовують як гіпоглікемічний засіб. З лікувальною метою застосовують сухі корені (0,5 – 9 г/день) і настоянки (0,2 – 3 г / 1-3 р/д.) [10, 21, 29].

Зареєстровані препарати: "Женьшеню настоянка 25, 30, 50 мл" (ОАО "Лубнифарм", Україна), "Гербіон Женьшень, капсули № 24" (KRKA, Словенія), "Фарматонвітал, капсули № 30 чи № 100" ("Берінгер Інгельхайм ГмбХ", Швейцарія), "Женьшень екстракт, таблетки № 30", (Панакс, Росія), "Доппельгерц Женьшень Актив розчин 250 мл" ("Квайссер Фарма ГмбХ" і Ко. КГ, Німеччина).

Кульбаба лікарська (*Taraxacum officinale*), родина айстрові (*Asteraceae*). Листя рослини

містить сесквітерпенові лактони (гіркоти): тараксацин, тетрагідорорідентин В; тритерпеноїди і стероли: тараксастерол, тараксерол, циклоартенол, в-цитостерол; вітаміни А та С; таніни, алкалоїди; пектин; інулін; в-каротини, флавоноїди (апігенін), кислоту цикорієву [41]. Народна медицина, а також дослідження на тваринах показали, що кульбаба проявляє гіпоглікемічну активність. Це, ймовірно, пов'язано з високим вмістом інуліну в рослині. Дослідження на мишах з модельованим діабетом показали, що екстракт кульбаби може регулювати рівень глюкози в крові та підтримувати рівень холестеролу. Терапевтичну дію виявляють капсули, настоянки та чаї, до складу яких входять листя, корені, квіти кульбаби, або ціла рослина [10, 29].

Кориця (*Cinnamomum zeulanicum*), родина лаврові (*Laugaseae*). Кора містить ефірну олію, дубильні речовини, слизи, оксалат кальцію, крохмаль і манітол. Олія кориці містить коричний альдегід, інші терпени, як феландрен, пінен, цімен, каріофілен. Корицю використовують в лікуванні діабету 2 типу та при інсулінорезистентності. Досліджено, що спиртовий екстракт з листя *Cinnamomum zeulanicum* виявляв антидіабетичну активність. Крім того, кориця покращує вуглеводний і ліпідний обмін. Головним чином застосовують у вигляді порошкоподібної форми (1/2 або 0,5 ч. л. щодня) [29].

За повідомленнями [42], кориця може знижувати рівень цукру в крові. У дослідженні пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу давали таблетки кориці в дозах 1, 3 та 6 г щодня. Після 40 днів лікування у всіх трьох групах пацієнтів спостерігали зниження рівня глюкози в крові натще на 18 – 29 %, тригліцеридів на 23 – 30 % і загального холестерину на 12 – 26 % і зроблено висновок про доцільність включення кориці у раціон хворих на діабет 2 типу. Пізніше доведено неефективність застосування кориці у підлітків при діабеті 1 типу [43]. Вчені [44] вказали, що в їхніх умовах дослідження кориця не дала істотного зниження рівня глюкози і тригліцеридів, наголошуючи на важливості зазначення вікової і національної приналежності вибраних груп осіб, включених у дослідження, а також на необхідність вказувати рівень тяжкості захворювання (початкові показники рівня глюкози та ін.), дієту, застосовувані цукрознижувальні засоби. У роботі [45] вказано на відсутність суттєвого впливу кориці на рівень ліпідів у хворих з ЦД 2 типу. Корицю відносять до рослин, ефективність застосування яких була недостатньо контрольована [46].

Ожина куцова (*Rubus fruticosus*), родина розоцвіті (*Rosaceae*). Основними хімічними компонентами, виділеними з листя ожини, є гідролі-

зовані дубильні речовини. Крім того, були виділені рутин, кемпферол, кверцетин, і кемпферол-3-О-β-D-глюкуронопіранозид. Використовують як антидіабетичний компонент (порошок висушених плодів – 20 мг/добу) [10, 29].

Препарати: “Стомаран” (“Leross.r.o.”, Чехія).

Оман високий (*Inula helenium*), родина Айстрові (*Asteraceae*). У коренях і кореневищах оману міститься ефірна олія (до 3 %), інуліни (до 44 %), сліди алкалоїдів, сапоніни, слиз. Оман проявляє цуркознижувальну дію, саме тому його широко застосовують у народній та традиційній медицині [23]. У здорових та діабетичних щурів пероральне введення однократних і повторних доз водних екстрактів коренів *Inula viscosa* призвело до значного зниження рівня глюкози в крові і залежало від рівня інсуліну в плазмі [10, 32]. В іншому дослідженні, у діабетичних мишей, що отримували різні водні екстракти з квітів *Inula jaronica* спостерігалось зниження рівня глюкози та тригліцеридів під час тестів на толерантність до глюкози, пов'язаних із підвищенням рівня інсуліну в плазмі крові [30]. У здорових мишей спостерігали лише незначне зниження рівня глюкози в сироватці крові [23]. Препарати: “Оману кореневища з коренями” (ЗАТ “Фармацевтична фабрика “Віола”).

Алоє (*Aloe vera*), родина лілійні (*Liliaceae*). Листя і сік алоє містять антраглікозиди, похідні смолистих речовин, ефірні олії, ферменти, амінокислоти, мінерали, полісахариди та фітонциди. Екстракт алоє ефективно підвищує толерантність до глюкози як у здорових, так і діабетичних щурів. Як одноразове, так і тривале призначення алоє також показало гіпоглікемічний ефект у хворих на ЦД щурів. Ця дія пов'язана із стимуляцією синтезу та вивільнення інсуліну з бета-клітин підшлункової залози. Ця рослина також проявляє протизапальну активність

залежно від дози і покращує загоєння ран у мишей з модельованим діабетом [21, 25]. У роботі [46] алоє визначено як перспективну для подальших клінічних випробувань рослину.

Препарати на основі алоє: “Алоє екстракт рідкий–Дарниця” (Дарниця), “Алоє таблетки” (Одеське ВХФП “Біостимулятор”), “Алоє екстракт” (ВАТ “Біофарма”).

Стевія (*Stevia rebaudiana*), родина Айстрові (*Asteraceae*). Стевіол є основним структурним компонентом глюкозиду стевії. Вивчали вплив стевіозиду на стан пацієнтів з ЦД 2 типу. Було доведено, що він проявляє тенденцію до зниження рівня глюкозону. Крім того, стевіозид знижував постпрандіальну концентрацію глюкози в крові у пацієнтів з 2 типом ЦД, що вказує на його позитивний вплив на метаболізм глюкози [21, 24, 29]. Стевія входить до складу типових зборів ЛРС з мікроелементами для хворих з цукровим діабетом 2 типу [27, 47], хоча не з'ясована окрема роль кожного складника у них.

Препарати стевії: “Стевії листя” (ЗАТ “Ліктрави”), “Екстракт стевії”, “Сироп стевії: заспокійливий, загальнозміцнювальний, для похудання” (ООО “Торгсервис”), “Стевіозид” (Екстракт листя стевії) (ІПК “Абис”, Росія).

Висновки. 1. Поширення та невинне зростання рівня захворюваності на цукровий діабет, а також ускладнень, пов'язаних з ним, викликає гостру необхідність глибшого дослідження ЛРС різної фармакологічної активності.

2. Проведений аналіз показав, що на даний час зростає потреба у створенні нових комбінованих лікарських засобів та біологічно активних добавок, які б включали ЛРС цуркознижувальної дії, загальнозміцнювальної дії, антиоксиданти, регулятори обміну речовин, а також рослини, які багаті на мікроелементи (цинк, хром) і вітаміни.

Література

1. Антидіабетична дія екстракту квіток софори японської / Р. Е. Джафарова, Г. Ш. Гараєв, З. С. Джафаркулієва // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 6(19). – С. 13–17.
2. Биологически активные вещества галеги лекарственной (*Galega officinalis*) / А. Е. Палий, И. Е. Логвиненко, Л. А. Логвиненко, О. А. Гребенникова [та ін.] // Труды Никитского ботанического сада – 2011. – Т. 133. – С. 152–159.
3. Вивчення протизапальної активності олії насіння винограду / Загайко А.Л., Вороніна Л. М., Файзуллін О. В., Бакір Махер Назен // Фармація України. – 2010. – Т. 2. – С. 25.
4. Ковальський О.В. Визначення вмісту біологічно активних речовин у плодах і листі кизилу звичайного

(*Cornusmas L.*). О. В. Ковальський // Фармація України. – Харків, – 2010. – Том 1. – С. 284.

5. Барчук О. З. Визначення вмісту БАР в екстрактах листя чорниці звичайної / О. З. Барчук, Л. В. Вронська // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 1. – С. 60–63.

6. Насанова О. Н. Влияние водных экстрактов крапивы двудомной, лопуха большого, одуванчика лекарственного и галегилекарственной на гипергликемию и гиперлипидемию при экспериментальном сахарном диабете типа 2 / О. Н. Насанова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 88–90.

7. Кіршенбаум О. В. Дослідження гіпоглікемічної активності екстракту листя кизилу звичайного (*Cornusmas*) / О. В. Кіршенбаум, В. А. Рибак // Акту-

- альні питання створення нових лікарських засобів// Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та молодих вчених 19-20 квітня 2012 року: – Харків. – 2012. – Т. 2. – С. 381.
8. Хохла М. Дослідження цукрознижувальної дії галеги лікарської (*Galega officinalis*) / М. Хохла, Г. Я. Клевета // Міністерство освіти і науки України. Львівський національний університет імені Івана Франка: IV Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів “Молодь і поступ біології” 7–10 квітня 2008 року: збірник тез. – Львів, 2008. – С. 67.
9. Експериментальне дослідження гіпоглікемічної активності поліфенольних концентратів з насіння винограду / Вороніна Л. М., Загайко А. Л., Красильникова О. А., Заїка С. В. // Фармація України. Харків, – 2010. – Т. 2. – С. 25.
10. Енциклопедія народної медицини / уклад. і відп. ред. О. Михайлевський. – Львів: “Сполом”, – 2005. – Т. 1. – 1284 с.
11. Кисличенко В. С. Виноград: от отходов производства до лекарственного средства (аналитический обзор) / В. С. Кисличенко. – СПб., 2006.
12. Кузнецова В. Ю. Вивчення біологічно активних речовин *Vitis vinifera* та створення на їх основі лікарських засобів / В. Ю. Кузнецова. – Х., 2006. – 87 с.
13. Стельмах В. М. Напрямки наукових досліджень з використання цикорію та продуктів на його основі з профілактичною й лікувальною метою / В. М. Стельмах, В.А. Бурлака // Вісник ЖНАЕУ. – 2010. – № 2 (27). – С. 65–72.
14. Особливості впливу на організм щурів сиропу з ягід кизилу за умов моделювання цукрового діабету алоксаном / Л. Т. Міщенко, С. П. Весельський, Г. С. Янішевська [та ін.] // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2010. – № 21. – С. 90–95.
15. Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae – Elaeagnaceae. – Л., 1988.
16. Розробка нового антидіабетичного фітозасобу / Стадницька Н. Є., Ударцева Н. О., Конечна Р. Т., Тарарака А. С // Вісник Національного університету “Львівська політехніка”. – 2007. – № 590. – С. 164–168.
17. Рослини роду *Phaseolus* L. – перспективне джерело пошуку та отримання гіпоглікемічних засобів / С. В. Ковальов, В. М. Ковальов // Фармація України. Харків, – 2010. – Т. 1. – С. 281.
18. Сучасний стан фітохімічного та фармакотерапевтичного дослідження біологічно активних сполук видів роду *Equisetum* L. Повідомлення 1. / З. І. Омельченко, А. М. Ковальова, Т. В. Жукова, А. М. Комісаренко // Вісник фармації. – 2003. – № 4 (36). – С. 51–54.
19. Цукрознижувальний ефект екстрактів галеги лікарської (*Galega officinalis*) за умов експериментального цукрового діабету / Г. Я. Клевета, А. М. Котик, М. І. Скибіцька, М. Р. Хохла [та ін.] // Біологічні студії. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 59–64.
20. Зворська О. Чорниця звичайна (*Vaccinium myrtillus* L.) – перспективна сировина для одержання лікарських засобів / О. Зворська, Т. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 29–33.
21. Baby Joseph. In sight into the hypoglycaemic effect of traditional indian herbs used in the treatment of diabetes // Baby Joseph, D. Jini. Rjmp. – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 352–376
22. A nevaluation of garlic and onion as antithrombotic agents / T. Bordia, N. Mohammed, M. Thomson, M. Ali. // Prostaglandins LeukotEssent Fatty Acids. – 1996. – Vol. 54. – P. 183–186.
23. Edwin J. Diabetes and Herbal Medicines / J. Edwin, B. Siddaheswar, C. Dharam. // IJPT. – 2008. – Vol. 7. – P. 97–106.
24. Eric Yarnell N. D. Inulahelenium L (elecampane) Asteraceae and related species / N. D. Eric Yarnell. – 2007.
25. Jeppesen P.B. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects // P. B. Jeppesen, J. J. Holst Hermansen Metab. Clin. Exp. – 2004. – Vol. 53. – P. 73–76.
26. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe veragelin a mouse model of noninsulin-dependent diabetes mellitus / K. Kim, H. Kim, J. Kwon, [et al.]. Phytomedicine. – 2009. – Vol. 16. – P. 856–863.
27. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of garlic (*Allium sativum*) in streptozotocin-induced diabetic rats, / Martha Thomson, Zainab M. Al-Amin [et al.]. // Int. J. Diabetes & Metabolism . – 2007. – № 15. – P. 108–115.
28. Traditional herbal remedies used for the treatment of diabetes from district attock (pakistan) / Mushtaq Ahmad, Rahmatullah Qureshi, Muhammad Arshad, [et al.] // Pak. J. bot. – 2009. – № 41(6). – P. 2777–2782.
29. Pallab Das Gupta. Diabetes Mellitus and its Herbal Treatment / Pallab Das Gupta, Amartya De // Int. J. of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 706 – 721.
30. Antidiabetic herbal drugs a review / Pritesh Patel, Pinal Harde, Jagath Pillai, [et al.]. Pharmacophore. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 18–29.
31. Shan J. J. Anti-diabetic and hypolipidemic effects of aqueous-extract from the ?ower of *Inula japonica* in alloxan-induced diabetic mice // J. J. Shan, M. Yang, J. W. // Ren. Biol Pharm Bull. – 2006. – № 29 (3). – P. 455–459.
32. Sheela C. G. Antidiabetic effects of S-allylcysteinesulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn // C. G. Sheela, K. T. Augusti // Indian J. Exp. Biol. – 1992. – № 30. – P. 523–526.
33. Study of hypoglycaemic and hypolipidemic effects of *Inulaviscosa* L. aqueous extract in normal and diabetic rats // N. A. Zeggwagh, M. L. Ouahidi, A. Lemhadri, M. Eddouks J. Ethnopharmacol. – 2006. – № 5.
34. drugs-about.com
35. Salim Bastaki. Diabetes mellitus and its treatment / Salim Bastaki // Int. J. Diabetes Metab. – 2005. – № 13. – P. 111–134.
36. World diabetes market analysis 2010-2025. – USA : Visiongain, 2010. – 152 p.
37. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>
38. Єзерська О. І. Цикорій як перспективне джерело для одержання лікарських засобів / О. І. Єзерська, Т. Г. Калинюк // Фармацевтичний часопис. – 2011. –

№ 2 (18). – С. 87-91.

39. Зузук Б. М. Цикорий дикий (Цикорий обыкновенный) *Cichorium intybus* L. (Аналитический обзор) / Б. М. Зузук, Р. В. Куцук // Провизор. – 2002. – № 22. – С. 27-31.

40. Зузук Б. М. Цикорий дикий (Цикорий обыкновенный) *Cichorium intybus* L. (Аналитический обзор) / Б. М. Зузук, Р. В. Куцук // Провизор. – 2002. – № 23. – С. 42-44.

41. Цуркан О. О. Вивчення біологічно активних речовин надземної частини кульбаби лікарської та розробка підходів до стандартизації показників якості рослини у складних фітокомпозиціях / О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук, А. В. Гудзенко // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 123-129.

42. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes / Alam Khan, Mahpara Safdar, Mohammad Muzaffar Ali Khan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – № 12. – P. 3215-3218.

43. The effect of cinnamon on A1C among adolescents

with type 1 diabetes / A. Justin Altschuler, J. Samuel Casella, A. Todd MacKenzie, M. Kevin Curtis. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 813-816.

44. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non-insulin-dependent type 2 diabetes / M. Steve Blevins, J. Misti Leyva, Joshua Brown, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 9. – P. 2236-2237.

45. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters / L. William Baker, Gabriela Gutierrez-Williams, C. Michael White [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 41-43.

46. Systematic Review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes / Y. Gloria Yeh, M. David Eisenberg, J. Ted Kaptchuk, S. Russell Phillips // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – № 4. – P. 1277-1294.

47. Mechele Collins. An exploratory study into the effectiveness of a combination of traditional chinese herbs in the management of type 2 diabetes / Mechele Collins, R. James McFarlane. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, № 4. – P. 945-946.

ОБЗОР РАСТЕНИЙ, КОТОРЫЕ ОКАЗЫВАЮТ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Л. В. Вронска¹, Н. З. Тимофтевич¹, М. А. Ежнед², О. З. Барчук³

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского¹

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы²

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого³

Резюме: проведен обзор литературы, а именно научных публикаций, посвященных проблемам и перспективам создания сахароснижающих лекарственных средств на растительной основе. Осуществлена выборка лекарственных растений, которые чаще всего используют для снижения уровня сахара в крови больных сахарным диабетом 2 типа и считаются наиболее перспективными для дальнейших исследований в области разработки комбинированных гипогликемических лекарственных средств на растительной основе.

Ключевые слова: лекарственные растения, гипогликемическое действие, сахарный диабет, лекарственные средства.

REVIEW OF PLANTS WHICH EXHIBIT HYPOGLYCEMIC ACTIVITY

L. V. Vronska¹, N. Z. Tymoftevych¹, M. A. Ezhned², O. Z. Barchuk³

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky¹

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi²

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi³

Summary: an overview of the literature, namely, scientific publications dedicated to problems and prospects of creating plant-based hypoglycemic drugs, was undertaken. Medicinal plants, commonly used to lower blood sugar of patients with type 2 diabetes, were summarized, and considered as the most promising for further research in the development of combined hypoglycemic plant-based drugs.

Key words: medicinal plants, hypoglycemic effect, diabetes, drugs.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Л. В. Соколовою
УДК 615.12:615.11:615.072

ФАРМАКОПЕЙНІ ВИМОГИ ДО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

©Л. П. Савченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено аналіз підходів зарубіжних фармакопей та ДФУ до контролю якості м'яких лікарських форм (МЛФ) аптечного виготовлення.

Ключові слова: екстемпоральна рецептура, м'які лікарські форми, контроль якості.

Вступ. На сьогодні дуже поширеними є дерматологічні захворювання, основне місце при лікуванні яких займає місцева терапія з використанням м'яких лікарських засобів (ЛЗ). Звичайно, асортимент готових ЛЗ сьогодні значно розширився. Промисловість випускає велику кількість різноманітних МЛФ із діючими компонентами з багатьох фармакологічних груп, але всі ці засоби є в основному монокомпонентними. Профілактика і лікування дерматологічних захворювань часто є тривалими та потребують використання великої кількості лікарських препаратів з різною фармакологічною дією з метою впливу на різні прояви перебігу хвороби, оскільки не завжди вони мають одну причину розвитку. Механізм їх виникнення найчастіше включає різні фактори: інфекційний, імунний, метаболічний, неврологічний, токсичний та ін. Використання для лікування багатокомпонентних прописів не тільки забезпечує застосування найбільш ефективних речовин, а й характеризується їх вдалим поєднанням, що забезпечує підсилення дії один одного [1].

З огляду на це важливим є виготовлення МЛФ в аптечних умовах. На сьогодні МЛФ займають значну частину в асортименті ліків аптечного виготовлення, яка в деяких випадках досягає 30 %. Рецептура мазей досить різноманітна. Серед них зустрічаються мазі для лікування дерматитів, мікозів, алергічних захворювань, вагінітів, стоматитів, пародонтитів, лор-мазі [2]. Важливість їх існування підтверджується можливістю поєднання різних за фармакологічною дією компонентів (вітаміни А та Е, анестезин, сірка, гормональні препарати та ін.). В основному мазі є багатокомпонентними, вони можуть містити в своєму складі до 10–15 інгредієнтів [2]. За даними літератури [3], однокомпонентні мазі складають 16 %, дво- та трикомпонентні – 20 %, багатокомпонентні – 64 %.

Часто шкірні хвороби виникають у ранньому дитячому віці та лікуються в основному місцево

з використанням МЛФ. Та не завжди дозування діючих компонентів мазей промислового виробництва дає можливість їх застосування в дитячій практиці. Інколи не існує необхідної для лікування форми препарату. Ці факти також зумовлюють важливість існування екстемпорального виготовлення ліків.

Оскільки пацієнт повинен отримувати якісний, безпечний та ефективний лікарський препарат незалежно від місця його виготовлення, важливим є дотримання вимог сучасної нормативної бази з контролю їх якості.

Методи дослідження. Аналіз літературних джерел (зарубіжних фармакопей та ДФУ) відносно існуючих в них випробувань з контролю якості МЛФ аптечного виготовлення.

Результати й обговорення. На сьогодні статті на МЛФ входять до декількох зарубіжних фармакопей: Європейської, Фармакопеї США, Білорусі, Казахстану, Індії. Вимоги до контролю якості МЛФ в них відрізняються між собою. Вимоги до контролю якості МЛФ містить також і ДФУ.

Найінформативнішим з питань контролю якості МЛФ аптечного виготовлення є Керівництво для аптечних працівників [4], розроблене на основі вимог Фармакопеї США. Вимоги до контролю якості МЛФ в ньому містяться в декількох статтях: "1151" "Pharmaceutical dosage forms" ("Дозовані лікарські форми"), "1163" "Quality assurance in pharmaceutical compounding" ("Забезпечення якості в аптечному виробництві"), "1191" "Stability considerations in dispensing practice" ("Стабільність в аптечній практиці"). Стаття 1151 містить визначення МЛФ та характеристику основ, які можуть використовуватись при їх виготовленні. Щодо очних мазей, у статті вказано, що вони мають витримувати випробування на стерильність, не повинні містити помітних великих часток складових компонентів препарату та витримувати тест на витікання і тест на вміст металічних часток у готово-

му препараті. Окремо в даній статті виділені умови зберігання мазей (вказано, що емульсійні мазі слід берегти від перепадів температури, оскільки вони можуть вплинути на їх фізичну стабільність, всі мазі необхідно берегти від впливу вологи).

Стаття 1191 містить перелік вимог до фармацевта, які він повинен виконувати при приготуванні всіх екстемпоральних лікарських форм для забезпечення їх стабільності (слідкувати за строками придатності субстанцій, спостерігати за стабільністю готових препаратів, підбирати контейнер для відпуску лікарського засобу відповідно до властивостей компонентів, інформувати пацієнта щодо необхідних умов зберігання лікарської форми та ін.). У статті надано вказівки щодо основних змін у зовнішньому вигляді препаратів, які свідчать про зниження їх стабільності. Для МЛФ первинним індикатором нестабільності є знебарвлення, помітна зміна консистенції та запаху. Основним сигналом також є їх надмірна текучість, утворення гранул та твердих часток.

Основні параметри якості, яким повинні відповідати МЛФ, описано в статті 1163. Важливість відповідності даній статті підкреслена в статтях "795" "Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations" ("Аптечне виготовлення – нестерильні препарати") та "797" "Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations" ("Аптечне виготовлення – стерильні препарати"). МЛФ за вимогами статті 1163 повинні витримувати тести на відповідність величини загальної маси, рН, питому вагу, точку плавлення, при кількісному визначенні повинні використовуватись ВЕРХ та газова хроматографія. В статті описаний процес перевірки загальної маси мазі (зважування порожнього контейнера, наповнення контейнера готовою МЛФ та зважування, розрахунок загальної маси МЛФ). Відхилення в загальній масі МЛФ не повинно перевищувати $\pm 10\%$. У випадку невідповідності зазначеному критерію необхідно перевірити чи не пропущений ніякий крок в процесі приготування ЛФ. Якщо неможливо виявити причину відхилення, партія мазі повинна бути знищена та виготовлена нова. Перед пакуванням мазі необхідно впевнитись у відсутності сторонніх та можливих домішок, за необхідності визначити рН.

Європейська Фармакопея містить загальну статтю "Semi-solid preparations for cutaneous application" [5]. За вимогами даної статті при виготовленні МЛФ необхідно вжити заходи, які б забезпечували необхідну мікробіологічну чистоту, відповідність встановленим реологічним властивостям, вимогам до однорідності препарату та встановленим розмірам часток. Аналогі-

чну статтю містить і ДФУ [6]. Дана стаття містить випробування на однорідність дозованих одиниць. Випробуванню підлягають МЛЗ для зовнішнього застосування, що випускають в однодозових контейнерах з 1 дозою препарату або з дозуючим пристроєм і призначені для трансдермальної доставки діючих речовин. Описані випробування на однорідність дозованих одиниць для МЛЗ, що випускаються в контейнерах з дозуючим пристроєм і містять діючі речовини у вигляді розчину та для МЛФ, які є суспензіями. Але дані випробування не застосовні до МЛФ аптечного виготовлення, оскільки вони не відповідають наведеним класифікаціям. Другим тестом є випробування на стерильність, якщо на етикетці лікарського засобу вказано, що він є стерильним.

ДФУ [7] містить ще одну статтю, яка стосується МЛФ – "М'які лікарські засоби для місцевого застосування"^N. Перелік випробувань в даній статті включає опис (зовнішній вигляд та характерні органолептичні властивості), ідентифікація (для всіх діючих речовин та антимікробних консервантів, при необхідності – ідентифікують і допоміжні речовини), однорідність, розмір часток, герметичність контейнера (для стерильних мазей, при необхідності і для нестерильних), рН, кислотне і перекисне число (контролюють, якщо ЛФ містить речовини, здатні до гідролізу і окиснення), кількісне визначення (для всіх діючих речовин, допустиме відхилення вмісту діючих речовин при їх дозуванні менше 10 % мають складати $\pm 10\%$, при дозуванні 10 % і більше – $\pm 5\%$ від вмісту за прописом).

До Доповнення 2 до ДФУ [8] входить стаття 5.N.1 "Екстемпоральні лікарські засоби". Вона містить загальну інформацію щодо видів та необхідності проведення внутрішньоаптечного контролю якості лікарських форм. До даної статті не входять вимоги до контролю якості окремих ЛФ.

Загальну статтю "М'які лікарські засоби для місцевого застосування" містить також Фармакопея Республіки Казахстан. До складу статті входять випробування до контролю якості МЛФ, наведені у аналогічній статті в ДФУ [9].

До складу Фармакопеї Індії [10] входить загальна стаття "Ointments" ("Мазі"). За вимогами даної статті МЛФ повинні відповідати вимогам щодо однорідності маси (для мазей вагою до 100 г або до 1000 одиниць фасовки). При загальній масі мазі до 50 г включно допускається відхилення $\pm 9\%$, при масі мазі вище 50 г – $\pm 4,5\%$. Випробування проводиться для 10 одиниць ЛФ. При невідповідності даним вимогам випробування проводять для ще 10 одиниць. При масі ЛФ до 50 г допускається відхи-

лення лише 1 одиниці з 20 від зазначених вимог; для мазей з масою від 50 до 100 г загальна маса повинна відповідати інтервалу 95–104,5 %. Стерильні мазі повинні витримувати випробовування на стерильність.

Державна Фармакопея Республіки Білорусь містить загальну статтю 6 “Экстемпоральные лекарственные средства” [11]. До даної статті входить розділ 6.1.3. “Мягкие лекарственные средства”, який містить загальну характеристику МЛФ, їх класифікацію та характеристику основ, які можна використовувати при їх виготовленні. У статті викладено загальні принципи введення речовин до складу мазі залежно від їх фізико-хімічних властивостей, характеристи-

ку очних мазей та мазей з антибіотиками. Стаття 6 містить також розділ 6.3. “Оценка качества экстемпоральных лекарственных средств”. Невідповідність вимогам статті для МЛФ встановлюється за умови невідповідності за описом (зовнішній вигляд, колір, запах), неоднорідності змішування, розміром часток в тритураційних мазях, наявністю видимих механічних включень, складом ЛФ прописаному. Розділ 6.3.1 “Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в аптеках” містить вимоги до відхилень в масі наважки окремих субстанцій в мазях, а також відхилення, допустимі в загальній масі мазей (табл. 1).

Таблиця 1. Вимоги до якості МЛФ у Фармакопеї Республіки Білорусь

<i>Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів в мазях</i>		<i>Відхилення, допустимі в загальній масі мазей</i>	
<i>Прописана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>	<i>Прописана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
до 0,1	± 20	до 5	± 15
0,1-0,2	± 15	5-10	± 10
0,2-0,3	± 12	10-20	± 8
0,3-0,5	± 10	20-30	± 7
0,5-0,8	± 8	30-50	± 5
0,8-1	± 7	50-100	± 3
1-2	± 6	> 100	± 2
2-10	± 5		
> 10	± 3		

До розділу 6.3.2 “Нормы отклонений, допустимые при фасовке в аптеках лекарственных средств промышленного производства” входять вимоги, допустимі при фасовці мазей (визначені для маси одної упаковки):

- 1) до 5 г – ± 5 %;
- 2) від 5 до 50 г – ± 4 %;
- 3) від 50 до 100 г – ± 2,5 %;
- 4) від 100 до 5000 г – ± 1 %.

Вимоги Фармакопеї Республіки Білорусь, наведені в таблиці 1, зберігають з вимогами Наказу МОЗ України № 812 “Про затвердження

Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках” від 17.10.2012 р., який також регламентує контроль якості мазей аптечного виготовлення в Україні.

Висновки. 1. Проведено аналіз вимог до проведення контролю якості МЛФ аптечного виготовлення зарубіжних фармакопей та ДФУ.

2. З огляду на існуючі вимоги до його проведення необхідними є введення до ДФУ статті, яка б стосувалась вимог до проведення контролю якості МЛФ аптечного виготовлення.

Література

1. Горячкина М. В. Рациональный выбор наружного глюкокортикостероида в лечении воспалительных дерматозов / М. В. Горячкина, Т. А. Белоусова // Дерматология. – 2009. – № 1. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.consilium-medicum.com/article/18198>.
2. Экстемпоральне виготовлення ліків : аналіз, проблеми, необхідність / М. Л. Сятиня, В. П. Попович, О. М. Глущенко, Н. Г. Коновалова // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків 15-17 верес. 2010 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – Том 1. – С. 402–403.
3. Власенко І. Мазі аптечного виготовлення – індиві-

дуальний підхід у лікуванні / І. Власенко // Фармацевт-практик. – 2008. – № 6. – С. 54–56.

4. USP compounding : A Guide for the Compounding Practitioner / The United State Pharmacopoeia convention [Електронний ресурс]. – Rockville : The United States Pharmacopoeial Convention, 2012. – 317 p.

5. European Pharmacopoeia. – 6-th ed. – Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. – Vol. 1. – 1084 p.

6. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-ше вид., 3 доп. – Х., 2009. – 280 с.

7. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
8. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид., доп. 2. – Х., 2008. – 620 с.
9. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. [Электронный ресурс]. – Алматы : Издательский дом “Жибек жолы”, 2008. – 592 с.

10. Indian Pharmacopoeia / The Indian Pharmacopoeia Commission [Электронный ресурс]. – Ghaziabad, 2007. – Vol. 2. – P. 619-1406.
11. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП “Цент экспертиз и испытаний в здравоохранении”; под общ. ред. А. А. Шерякова [Электронный ресурс]. – Минск : Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. Т. 3. – 728 с.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Л. П. Савченко

Национальный фармацевтический университет

Резюме: проведен анализ подходов зарубежных фармакопей и ГФУ к контролю качества мягких лекарственных форм (МЛФ) аптечного изготовления.

Ключевые слова: экстенпоральная рецептура, мягкие лекарственные формы, контроль качества.

PHARMACOPEIAL REQUIREMENTS TO THE COMPOUNDING OINTMENTS QUALITY CONTROL

L. P. Savchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the analysis of foreign pharmacopoeias and State Pharmacopoeia of Ukraine approaches to the compounding ointments quality control was done.

Key words: extemporal preparations, ointments, quality control.

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою
УДК 658.62.018.012

ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

© **О. В. Матвєєва, В. М. Бодак¹, В. В. Коляда¹**

ДП «Державний експертний центр» МОЗ України,

¹ПАТ «Київський вітамінний завод»

Резюме: в статті представлено узагальнення сучасних тенденцій та основних підходів до створення системи фармаконагляду на вітчизняних підприємствах.

Ключові слова: фармаконагляд, уповноважена особа з фармаконагляду, підприємство.

Вступ. Нормативно-правова база щодо здійснення фармаконагляду в Україні розроблена з урахуванням положень Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001 № 2001/83 ЄС «Про Кодекс спільноти відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми» (зі змінами), а також Постанови Ради ЄС від 31.03.2004 р. № 726/2004 з питань фармаконагляду, зі змінами згідно з постановою Ради ЄС від 15.12.2010 р. № 1235/2010 [1, 2].

Методи дослідження. Тенденції створення системи фармаконагляду.

Результати й обговорення. Сучасна нормативно-правова база України з питань регулювання фармаконагляду (далі – ФН) є системою та дією. Основними нормативно-правовими актами України є Закон України «Про лікарські засоби», постанова Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)», наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» та наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» зі змінами, внесені наказом МОЗ України від 29.12.2011р. № 1005 (далі – наказ України № 898) [3–6].

Вказані нормативно-правові акти дозволяють вітчизняному підприємству (далі – підприємство) здійснювати нагляд за безпекою лікарських засобів (ЛЗ).

Кінцевим результатом здійснення ФН на підприємстві є гарантія того, що ЛЗ, які випускають, є прийнятно безпечними. Цього можна досягти шляхом створення системи ФН на підприємстві. За її наявності та функціонування на постійній основі здійснюється оцінка співвідношення ризик/користь ЛЗ, шляхом збору, оцінки та аналізу інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності ЛЗ та будь-яких інших даних та взаємодії з усіма зацікавленими сторонами, дотичними до процесу обігу ЛЗ.

Основним документом, що підтверджує наявність системи ФН на підприємстві, є документ, що описує систему ФН. Цей документ складається з відповідних розділів. Підґрунтям його створення повинні бути положення розділу 8 наказу МОЗ України № 898 та внутрішні політики і вимоги підприємства (основні установчі документи).

Ключовим моментом створення системи ФН на підприємстві є введення до штату підприємства посади уповноваженої особи з ФН (УОФ). Також до основних організаційних заходів, спрямованих на реалізацію здійснення нагляду за безпекою ЛЗ, належить введення в дію розпорядчого документа підприємства, котрим визначається особа, яка має право замінити УОФ у разі її відсутності. Необхідно відповідними документами визначити та затвердити повноваження та функціональні обов'язки УОФ.

Серед функціональних обов'язків УОФ слід виділити основні, а саме:

1. Створення та підтримка системи збору, оцінки та подання до регуляторних органів України та інших країн інформації про побічні реакції (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) ЛЗ, які виготовляють на підприємстві.

2. Надання до регуляторних органів України та інших країн періодично оновлюваних звітів з

безпеки лікарського засобу (Periodic safety update reports – PSUR), відповідей відповідно до запитів регуляторних органів, юридичних та фізичних осіб відповідно до вимог законодавства України.

3. Розробка, удосконалення та підтримка функціонування електронної бази даних щодо побічних реакцій (ПР) та/або відсутності ефективності (ВЕ) ЛЗ та інших баз даних (проведення навчань, PSUR, управління ризиками тощо).

4. Створення та підтримка системи управління ризиками.

5. Проведення навчання персоналу підприємства з питань здійснення ФН.

6. Надання методичної допомоги структурним підрозділам (службам) підприємства з питань ФН.

Система ФН передбачає документальне оформлення усіх процесів, що відбуваються при здійсненні ФН. Зважаючи на це повинні бути затверджені та описані форми документів з ФН на паперових та електронних носіях. Відповідні види діяльності слід подати у вигляді стандартних операційних процедур (СОП), які є важли-

вою складовою функціонування системи ФН на підприємстві.

У СОП потрібно прописати сам процес, відповідальних за його здійснення, порядок зберігання, оновлення тощо. Після розробки, СОП необхідно затвердити та періодично переглядати відповідно до внутрішніх політик компанії.

Як рекомендовані СОП необхідно створити:

- розробка та затвердження PSUR;
- порядок збору, введення, зберігання та аналізу інформації із зовнішніх та внутрішніх джерел;
- навчання персоналу;
- форма реєстраційних документів, порядок їх введення, зберігання тощо;
- перевірка функціонування системи ФН на підприємстві;
- система управління ризиками у ФН, а також інших, які стандартизують певні види діяльності у системі ФН.

Функціонування система ФН повинно здійснюватися в певній послідовності за забезпечення виконання наступних етапів (рис. 1):

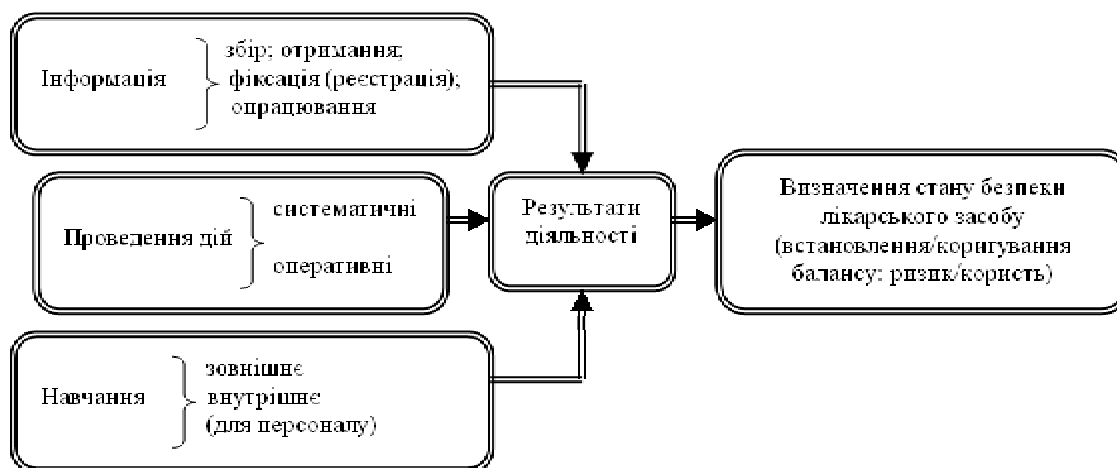


Рис. 1. Основні напрямки функціонування системи ФН на підприємстві.

Збір інформації слід здійснювати:

а) методом спонтанного репортування, завдяки отриманню повідомлень від медичних працівників, персоналу компанії, дистриб'юторів, споживачів ліків, організацій, що захищають чи представляють права та безпеку пацієнтів та ін. Ефективність цього методу значною мірою залежить від доступу до карток-повідомлень про ПР та/або ВЕ ЛЗ. Їх можна знайти на офіційному інтернет-сайті підприємства (форма карток-повідомлень визначена та затверджена наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898), а також офіційних сайтів МОЗ України та ДП "Державний експертний центр МОЗ України" (далі – Центр);

б) шляхом активного моніторингу, проведення післяреєстраційних неінтервенційних (фар-

макоепідеміологічних) або клінічних досліджень ЛЗ тощо;

в) монітуючи доступні джерела інформації (засоби масової інформації, наукову літератури, Internet-ресурс (офіційні сайти міжнародних організацій (ВООЗ тощо), регуляторних, експертних органів (сайти «суворих» регуляторних агенцій, МОЗ України, Державного експертного центру МОЗ, Державної служби України з лікарських засобів), сайти інших компаній тощо);

г) отримуючи інформацію з питань безпеки від інших структурних підрозділів підприємства, його представників у других країнах світу, від страхових компаній, судів, громадських організацій, що захищають права та безпеку пацієнтів.

Отримання інформації може здійснюватися за використання електронного ресурсу підприєм-

ства (засоби електронного зв'язку (сайт підприємства; e-mail УОФ тощо) або шляхом заповнення паперових носіїв.

Фіксація (реєстрація) інформації може здійснюватися у електронних базах даних (формат Excel, Word тощо) та на паперових носіях (первинні документи, журнали реєстрації інформації тощо).

Опрацювання інформації здійснюється відповідно до розробленої на підприємстві процедури, із врахуванням необхідності подальшого використання результатів аналізу. Цей процес залежить від потужності та спроможності інформаційних технологій, що забезпечують процедури фіксації інформації. Тому опрацювання інформації з безпеки може здійснюватися автоматизованим способом або за опрацювання паперових носіїв наявними та доступними способами. Остаточним результатом опрацювання отриманої інформації є визначення профілю безпеки лікарського засобу.

Процеси збору, фіксації та опрацювання інформації з питань безпеки ЛЗ взаємопов'язані. Усі наявні дані повинні вноситися у бази даних підприємства з ФН. Оптимальним варіантом для внесення та обробки даних з питань безпеки ЛЗ є взаємозв'язок між інформацією, що надходить до виробника ЛЗ та існуючою базою даних. Тому система ФН передбачає створення бази даних з відповідними технічними спроможностями.

При створенні бази даних слід передбачити наступні можливості:

- систематизацію отриманої інформації (сортування заповнених карток-повідомлень за торговими назвами ЛЗ; упорядкування за датою надходження, рознесення інформації у відповідні поля бази даних та ін.);
- обробку інформації (статистика), ідентифікація даних за певними критеріями (вік, стать пацієнта, категорії побічних реакцій та ін.);
- трансформування інформації в інші документи (PSUR, листи до регуляторних органів тощо).

Наявність та функціонування бази даних дає можливість систематизувати отриману інформацію, аналізувати випадки ПР ЛЗ та встановлювати достовірність причинно-наслідкового зв'язку, кодувати інформацію про ПР та/або ВЕ ЛЗ, проводити статистичний аналіз отриманих результатів проведеного моніторингу та здійснювати інші види аналізу.

У разі відсутності бази даних або у період її розробки можливим є використання Excel для ведення даних. У такий спосіб можна збирати та опрацьовувати необхідну інформацію. Тоді доцільно для кожного ЛЗ створити окрему сторінку. Такий формат бази також дозволяє систематизувати отримані повідомлення та проводити їх

аналіз. Однак із значним зростанням даних, що у ній містяться, дієвість бази зменшується.

Слід зазначити, що база даних може складатися з декількох модулів. До одних потрібно вносити інформацію з питань безпеки ЛЗ, до інших – плани з реалізації навчальних програм та їх, PSURs тощо.

Проведення діяльності у сфері ФН передбачає здійснення систематичних та оперативних дій.

Здійснення *систематичних дій* є базовими для формування та забезпечення дієвості всієї системи ФН на підприємстві. Їх реалізація забезпечує знаходження препаратів з "прийнятним" рівнем безпеки на фармацевтичному ринку країни.

Завдяки систематичним діям, можливе формування досьє з безпеки ЛЗ, завдяки таким документам:

- копія реєстраційного посвідчення в Україні;
- копія змін до реєстраційного посвідчення в Україні (у разі наявності);
- копія реєстраційних посвідчень та змін до нього (у разі наявності) у інших країнах;
- PSUR, які надаються до регуляторних/експертних органів України та інших країн (у разі наявності), це стосується документів, які подаються на перереєстрацію та поточних звітів;
- план управління ризиками та план з мінімізації ризиків, якщо в останньому існує потреба;
- інша інформація, що стосується безпеки та ефективності даного лікарського засобу.

До *оперативних дій* слід віднести можливість проведення власного розслідування або прийняття участі у роботі комісії, робочих груп з приводу вивчення та аналізу інформації про ПР та/або ВЕ ЛЗ та встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ПР та підозрюваним ЛЗ (далі – причинно-наслідковий зв'язок). Зазвичай цей процес передбачає складання протоколу засідання, де фіксується рішення комісії чи робочої групи. Останнє є необхідним для розробки подальших дій для коригування профілю безпеки лікарського засобу, у разі необхідності.

Як оперативні дії розглядають надання медичному персоналу (лікарям, медичним сестрам) інформаційних листів, проведення семінарів, впровадження освітніх програм з певних питань. Такі дії можуть проводити для нових ЛЗ, у разі розробки та впровадження нових лікарських форм або нових показань до застосування вже зареєстрованих ЛЗ, при необхідності інформування про зміни в інструкції для медичного застосування ЛЗ та в інших випадках. Розробка та надання таких листів залежить від реєстрації нових ЛЗ або внесення змін до реєстраційних матеріалів вже зареєстрованих ЛЗ.

Для функціонування системи ФН підприємства раціональним є використання потенціалу

фахівців інших юридичних осіб (експертних організацій, виконавчих органів у сфері охорони здоров'я, закладів охорони здоров'я тощо) та фізичних осіб, які перебувають в Україні та в інших країнах, де зареєстровані ЛЗ підприємства.

Розділ системи ФН «Система управління якістю з фармаконагляду» передбачає зазначення, яким чином буде проводитись перевірка функціонування системи ФН на підприємстві. Для цього слід використовувати можливості зовнішніх та внутрішніх аудитів. Порядок зовнішнього аудиту затверджено наказом МОЗ України № 898. Порядок проведення внутрішнього аудиту повинен бути прописаний у відповідному СОП підприємства. Крім цього, у разі наявності у підприємства представників у інших країнах світу, слід вказати, яким чином буде проводитись аудит їх діяльності.

Розділ «Система управління ризиками у ФН» передбачає, що виявлені ризики ЛЗ є частиною системи загальних ризиків на підприємстві, про що також повинен бути складений відповідний СОП. У даному розділі слід передбачити, що рекомендації стосовно опису системи управління ризиками визначено у Томі 9а «Правила регулювання лікарських засобів в ЕС – Руківодство по фармаконадзору» (інформація стосується складання плану управління ризиками, складовою якого є план з мінімізації ризиків).

Основними заходами, які повинні бути зазначені у розділі системи ФН: «Система навчання персоналу» системи фармаконагляду компанії є процедури навчання персоналу компанії з питань ФЕ та безпеки ЛЗ. Для цього розробляється графік проведення навчання. Навчання персоналу компанії з питань ФН повинно здійснюватися при прийнятті на роботу, а далі – не рідше, ніж 1 раз на рік, а для медичних представників – не рідше, ніж 1 раз у квартал. Участь персоналу компанії у семінарах, нарадах, тренінгах та інших заходах щодо здійснення ФН (за участі представників регуляторних органів та/або галузевих фахівців) сприяє формуван-

ню погляду персоналу на цей процес та зміцнює систему ФН загалом. Слід зазначити, що існує необхідність не лише у проведенні навчання, а й в оцінці його ефективності. Процес навчання повинен бути стандартизований та відображений у відповідних СОП.

Одним із напрямків діяльності системи ФН є взаємодія з регуляторними органами України та інших країн. Відповідно до вимог наказу МОЗ України № 898 до регуляторного органу України (Державний експертний центр МОЗ (далі – Центр) повинні надаватись такі документи:

- PSUR (згідно із затвердженою періодичністю);
- інформація про всі випадки серйозних та несерйозних непередбачених побічних реакцій ЛЗ, які були зафіксовані при медичному використанні ЛЗ (у разі наявності);
- інша інформація, у тому числі і картки-повідомлення про ПР та/або ВЕ ЛЗ (на вимогу Центру).

Слід передбачити можливість взаємодії підприємства із регуляторними органами інших країн, де зареєстровані ЛЗ. На вимогу регуляторних органів інших країн можуть бути надані наступні документи:

- PSUR (при проведенні процедури перереєстрації);
- інформація про всі випадки серйозних та несерйозних непередбачених побічних реакцій ЛЗ, які були зафіксовані при їх медичному використанні (у разі наявності);
- інша інформація (на вимогу регуляторного органу іншої країни).

На підприємстві слід розробити та затвердити порядок складання PSUR та термінових повідомлень, що відобразити у відповідній СОП.

Таким чином, здійснення ФН на підприємстві повинно реалізовуватися у 2-х основних напрямках:

- зовнішній напрямок діяльності;
- внутрішній напрямок діяльності.

Основними складовими зовнішнього напрямку діяльності є збір та обмін інформацією (рис. 2).

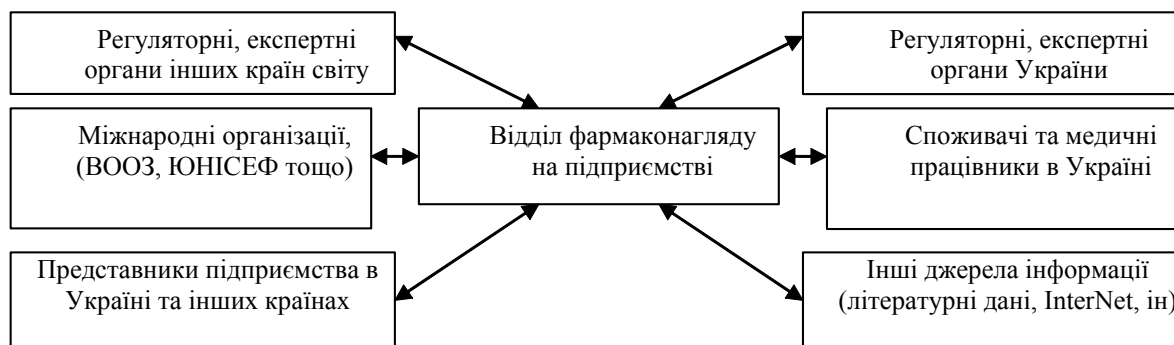


Рис. 2. Схема основних напрямків зовнішньої діяльності підприємства з ФН.

Блок внутрішньої взаємодії з питань здійснення ФН на підприємстві повинен базуватись на співпраці його підрозділів та служб. Така

співпраця повинна бути визначена у відповідному документі підприємства, наприклад, СОП (рис. 3).

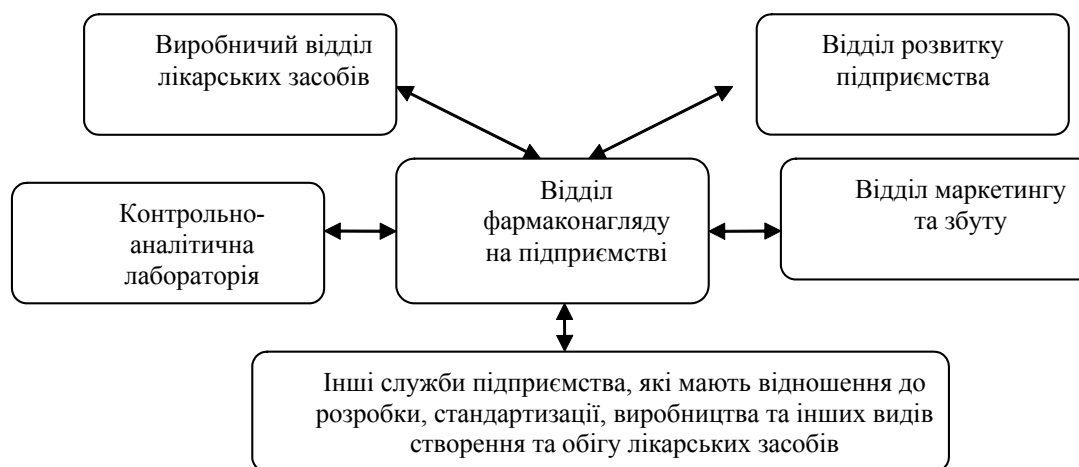


Рис. 3. Організаційна схема внутрішньої взаємодії підрозділів (служб) на підприємстві.

Висновок. Зважаючи на представлене вище, слід зазначити, що забезпечення виробником прийнятної профілю безпеки ЛЗ значною мірою залежить від наявності та належного функціону-

вання системи ФН на підприємстві. Останнє потребує як відповідного кадрового і технічного потенціалу, так і адміністративної підтримки та розуміння з боку керівної ланки компанії.

Література

1. Директива Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001 № 2001/83 “О своде законов Сообщества в отношении лекарственных средств для человека”.
2. Постановление совета ЕС от 31.03.2004 г. № 726/2004 по вопросам фармаконадзора, обновленное постановлением совета ЕС от 15.12.2010 г. № 1235/2010.
3. Закон України «Про лікарські засоби», зі змінами.
4. Постанови Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 № 376 “Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)”.
5. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 “Про затвердження порядку проведення експертизи реєстра-

- ційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення”.
6. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування” зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України від 29.12.2012р. № 1005.
7. Том 9а “Правила регулювання лекарственных средств в ЕС — Руководство по фармаконадзору” (Volume 9 a. The rules governing medicinal products in the European Union — guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for both human and veterinary use).

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ ПО СОЗДАНИЮ СИСТЕМЫ ФАРМНАДЗОРА НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Е. В. Матвеева, В. М. Бодак¹, В. В. Коляда¹

ГП «Государственный экспертный центр» МОЗ Украины

¹ПАО «Киевский витаминный завод»

Резюме: в статье представлено обобщение современных тенденций и основных подходов по созданию системы фарманадзора на отечественных предприятиях.

Ключевые слова: фарманадзор, уполномоченное лицо по фарманадзору, предприятие.

MAIN APPROACHES TO CREATING OF PHARMACEUTICAL CONTROL SYSTEM AT DOMESTIC ENTERPRISE

O.V. Matveeva, V.M. Bodak¹, V.V. Koliada¹

State Enterprise "State Expert Center" Health of Ukraine

¹PAT "Kyiv Vitamin Factory"

Summary: this paper presents a generalization of current trends and strategic approaches to establishing a system of pharmacovigilance in domestic enterprises.

Key words: pharmacovigilance, Agent of pharmacovigilance, enterprise.

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. Котвицька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвицька // 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. Котвицька // 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 ССРСР, МКИ³ 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 EXCEL / 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, 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 05.06.2013. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragma. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 18,60. Обл.-вид. арк. 24,00.

Тираж 600. Зам. № 150.

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