

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

3(27)/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
- ◆ Pharmacoconomics
- ◆ 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
Журнал включено до міжнародної наукометричної бази
Google Scholar*

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

Адреса редакції:

Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

Editorial office address:

Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18
Факс (0352) 52-80-09

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

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 3 від 17 вересня 2013 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 30 вересня 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» посилення на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2013

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

ЗМІСТ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Т. М. Гонтова, В. В. Машталер (Харків)
ПЕРСПЕКТИВИ ВИВЧЕННЯ РОЗЕТКОВОГО 6
ЛИСТЯ БОРАГО ЛІКАРСЬКОГО
- А. В. Глущенко, В. П. Руденко, С. В. Гарна
(Харків)
АНАТОМІЧНА БУДОВА НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ 9
ЛАСКОВЦЯ ЗОЛОТИСТОГО (BUPLEURUM
AUREUM FISCH.)
- Т. В. Ільїна (Харків)
ДО ХЕМОТАКСОНОМІЇ ВИДІВ GALIUM L. (СЕКЦІЇ 14
PLATYGALIA DC., KOLGYDA DUM.,
PSEUDOAPARINE LANGE.)
- О. Б. Михалюк (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ СКЛАДУ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЛИСТКІВ І 20
ПЛОДІВ ЛИМОННИКА КИТАЙСЬКОГО

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

- Н. І. Коваль, І. М. Кліщ (Тернопіль)
ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ 25
ПИРАЦЕТАМУ І КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ НА
ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНОГО
ГОМЕОСТАЗУ ТА АКТИВНІСТЬ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ
ФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТКАНИННОЇ ГІПОКСІЇ
- Г. І. Борщевський, Н. Є. Лісничук, К. С. Волков,
М. І. Борщевська (Київ, Тернопіль)
РАНОЗАГОЮВАЛЬНА ДІЯ ПРЕПАРАТУ 29
«ЕФІАЛЬ»™
- Д. С. Савченко, О. Б. Балко, О. І. Балко,
Л. В. Авдєєва, Л. В. Ярошенко, І. С. Чекман,
Є. П. Воронін (Київ)
ВПЛИВ НАНОКОМПОЗИТУ ВИСОКОДИСПЕРС- 35
НОГО КРЕМНЕЗЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ
СРІБЛА НА БІОПЛІВКОВУ ТА ПЛАНКТОННУ
ФОРМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA UKM B-1
- В. В. Альхуссейн, Л. М. Хохлова, Н. І. Філімонова
(Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ 41
МАЗІ З ЛІПОФІЛЬНИМ КОМПЛЕКСОМ КОРИ
ТОПОЛІ ТРЕМТЯЧОЇ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ
- Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов
(Запоріжжя)
ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНА ДІЯ НОВИХ ГІДРАЗІДІВ 45
2-(5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-Р-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-
ІЛТІО)АЦЕТАТІВ

CONTENTS

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- T. M. Hontova, V. V. Mashtaler (Kharkiv)
FUTURE STUDY OF THE BORAGE (BORAGO
OFFICINALIS L.) ROSETTE LEAVES
- A. V. Hlushchenko, V. P. Rudenko, S. V. Harna
(Kharkiv)
ANATOMIC ANALYSES OF THE ABOVE
GROUND PART OF THE BUPLEURUM AUREUM
FISCH
- T. V. Ilyina (Kharkiv)
ON CHEMOTAXONOMY OF GALIUM GENUS
SPECIES (SECTIONS PLATYGALIA DC., KOLGYDA
DUM., PSEUDOAPARINE LANGE.)
- O. B. Mykhaliuk (Ternopil)
STUDYING OF THE ESSENTIAL OIL CONTENT OF THE
SCHISANDRA CHINENSIS' LEAVES AND FRUITS

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

- N. I. Koval, I. M. Klishch (Ternopil)
INFLUENCE OF COMBINED APPLICATION OF
PIRACETAM AND SUCCINIC ACID ON
INDICATORS OF PROOXIDANT-
OXIDATIVE HOMEOSTASIS AND
MITOCHONDRIAL ENZYMES ACTIVITY IN RATS
UNDER EXPERIMENTAL CYTOTOXIC HYPOXIA
- H. I. Borshchevskiy, N. Ye. Lisnychuk, K. S. Volkov,
M. I. Borshchevska (Kyiv, Ternopil)
WOUND HEALING EFFECT OF THE DRUG
EFIAL™
- D. S. Savchenko, O. B. Balko, O. I. Balko,
L. V. Avdieyeva, L. V. Yaroshenko, I. S. Chekman,
Ya. P. Voronin (Kyiv)
EFFECT OF NANOCOMPOSITE HIGHLY
DISPERSED SILICA WITH SILVER NANOPARTICLES
ON BIOFILM AND PLANKTON FORMS OF
PSEUDOMONAS AERUGINOSA UKM B-1
- V. V. Alhusseyin, L. M. Khokhlova, N. I. Filimonova
(Kharkiv)
RESEARCH OF MICROBIOLOGICAL PURITY OF AN
OINTMENT WITH LIPOPHILIC COMPLEX OF
POPLAR BARK AND DECAMETOXINE
- Ye. S. Pruhlo, V. M. Odyntsova, A. A. Safonov
(Zaporizhzhia)
ANTIPYRETIC EFFECT OF NEW HYDRAZIDE 2-(5-
(ADAMANTANE-1-YL)-4-R-1,2,4-TRIAZOLE-3-
YLTHIO)ACETATE

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

- О. І. Лукашів, М. Б. Демчук, С. М. Гуреєва,
Т. А. Грошовий (Чортків, Тернопіль, Київ)
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ **50**
РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ
- Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий, О. В. Тригубчак
(Тернопіль)
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК **55**
НА ОСНОВІ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНОЇ
КСЕНОДЕРМИ СВИНИ
- Є. І. Бисага (Івано-Франківськ)
ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ **58**
ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ЗБОРУ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТУ
- Л. О. Галя (Київ)
ЕВОЛЮЦІЯ СТАНДАРТІВ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ **63**
ПРАКТИКИ У СВІТІ ЗГІДНО З ПОТРЕБАМИ
СУЧАСНОЇ ФАРМАЦІЇ

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- І. Й. Галькевич (Львів)
ВИЗНАЧЕННЯ БУСПІРОНУ В БІОЛОГІЧНОМУ **68**
МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ
РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ
- О. В. Штримайтис, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц,
О. О. Дроздова (Харків)
ЕКОНОМІЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ МЕТОДИКИ **72**
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИНІВ
КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

- Т. Ф. Музика (Харків)
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ОРГАНІЗАЦІЇ **76**
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

- О. Г. Алексєєв (Запоріжжя)
СИСТЕМАТИЗАЦІЯ СУЧАСНИХ НАУКОВИХ **81**
ПІДХОДІВ ДО ЗАГАЛЬНИХ ПРИНЦИПІВ
КОДИФІКАЦІЇ В КОНТЕКСТІ РЕФОРМУВАННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАКОНОДАВСТВА УКРАЇНИ

ОБМІН ДОСВІДОМ

- С. І. Бойцанюк (Тернопіль)
ЗАСТОСУВАННЯ ОСТЕОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ **85**
У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПАРОДОНТА
- З. П. Мандзій (Тернопіль)
ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ **90**
ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ЛЕЙКЕРАНОМ ТА
ЦИКЛОФОСФАНОМ, УСКЛАДНЕНУ
ЦИТОПЕНІЄЮ

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

- O. I. Lukashiv, M. B. Demchuk, S. M. Gureyeva,
T. A. Hroshovyi (Chortkiv, Ternopil, Kyiv)
THE RESEARCH OF EXCIPIENTS' ASSORTMENT
USED IN MEDICINES WHICH ARE REGISTERED
IN UKRAINE
- Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovyi, O. V. Tryhubchak
(Ternopil)
OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY BASED
TABLETS KRIOLIOPILIZAT XENODERM OF
PIG
- Ye. I. Busaha (Ivano-Frankivsk)
INVESTIGATION OF TECHNOLOGICAL
PROPERTIES OF HERBAL RAW MATERIALS FOR
TREATMENT OF PROSTATITIS
- L. O. Gala (Kyiv)
EVOLUTION OF THE GOOD PHARMACY PRACTICE
STANDARDS IN THE WORLD ACCORDING TO THE
NEEDS OF MODERN PHARMACY

ANALYSIS OF DRUGS

- I. Y. Halkevych (Lviv)
DETERMINATION OF BUSPIRONE IN BIOLOGICAL
OBJECTS BY HIGH PERFORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY
- O. V. Shtrimaitis, O. A. Zdoryk, V. A. Heorhiyants,
O. O. Drozdova (Kharkiv)
ECONOMIC APPROACH TO THE SELECTION OF
ASSAY METHOD FOR CALCIUM CHLORIDE
SOLUTIONS

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

- T. F. Muzika (Kharkiv)
RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MEDICAL
ESTABLISHMENTS OF PHARMACEUTICAL
PROVISION ORGANIZATION

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

- O. G. Aleksyeyev (Zaporizhzhia)
SYSTEMATIZATION OF MODERN SCIENTIFIC
APPROACHES TO THE GENERAL PRINCIPLES OF
CODIFICATION A CONTEXT OF REFORMING OF
THE PHARMACEUTICAL LEGISLATION OF UKRAINE

ОБМІН ДОСВІДОМ

- S. I. Boytsanyuk (Ternopil)
APPLICATION OF OSTEOTROPIC DRUGS IN THE
PREVENTION AND TREATMENT OF PARODONTAL
DISEASE
- Z. P. Mandziy (Ternopil)
EXPERIENCE OF APPLICATION OF LEUKERAN
AND CYCLOPHOSPHAMID IN TREATING
PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA
COMPLICATED WITH CYTOPENIA

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

Л. І. Кучеренко (Запоріжжя)
ПІДГОТОВКА ФАХІВЦЯ НА КАФЕДРІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ ЗАПОРІЗЬКОГО
ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ БОЛОНСЬКОЇ
ДЕКЛАРАЦІЇ **94**

ОГЛЯДИ

М. Б. Демчук, С. М. Гуреева, Т. А. Грошовий
(Тернопіль, Київ)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА
ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ **98**

PHARMACEUTICAL EDUCATION

L. I. Kucherenko (Zaporizhzhia)
SPECIALIST PREPARATION ON THE PHARMA-
CEUTICAL CHEMISTRY CHAIR OF
ZAPORIZHIAN MEDICAL STATE UNIVERSITY
ACCORDING TO THE BOLOGNA DECLARATION
DEMANDS

REVIEWS

M. B. Demchuk, S. M. Hureyeva¹, T. A. Hroshovyi
(Ternopil, Kyiv)
MODERN STATE OF CREATION,
PRODUCTION AND RESEARCH OF THE TABLET
MEDICATIONS

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

УДК 615.322:582.948.2

ПЕРСПЕКТИВИ ВИВЧЕННЯ РОЗЕТКОВОГО ЛИСТЯ БОРАГО ЛІКАРСЬКОГО

©Т. М. Гонтова, В. В. Машталер

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту деяких біологічно активних речовин розеткового листа бораго лікарського (*Borago officinalis* L.). Виділено та ідентифіковано 16 речовин. Визначено кількісний вміст вітамінів групи В, вітамінів РР, С, Е; суми органічних кислот, фенольних сполук, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних речовин.

Ключові слова: бораго лікарський, прикоренева розетка листків, вітаміни, органічні кислоти, фенольні сполуки, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, дубильні речовини.

Вступ. Бораго лікарський (*Borago officinalis* L.) родини шорстколисті *Boraginaceae* Juss. здавна використовують в народній та офіційній медицині багатьох країн світу. Рослина відома своїми цілющими властивостями [2, 5, 6, 7]. Бораго лікарський проявляє виражену діуретичну дію при набряках серцевого та ниркового походження, запальних процесах нирок та сечовивідних шляхів, порушеннях серцевої діяльності, асциті [5, 10, 11]. Настій з трави запобігає запальним процесам в кишечнику, збуджує апетит, має жовчогінну та протизапальну дію. Завдяки наявності полісахаридів та сапонінів траву рекомендують використовувати при катарах верхніх дихальних шляхів як пом'якшувальне, спазмолітичне, відхаркувальне [2, 8]. Олія з плодів бораго є активним компонентом косметичних засобів, що зміцнює епідермальний бар'єр, поліпшує вологоутримувальну здібність шкіри, підвищує її еластичність та захисні властивості [1]. Квітки рослини використовують як антибактеріальне при захворюваннях очей [5]. Молоде листя розетки є листовим овочем. Крім того, листя у свіжому вигляді рекомендують у дієтичному харчуванні, вживають як вітамінний, «кровоочисний», протизапальний, заспокійливий засіб при підвищеному нервовому збудженні, роздратованості. За літературними даними, відомості щодо вивчення хімічного складу листя розетки бораго лікарського досить фрагментарні [12].

Метою нашої роботи було вивчення хімічного складу розеткового листа бораго лікарського.

Методи дослідження. Листя заготовляли у Харківській області, с. Перемога на початку травня 2011 р. в період розеткоутворювання. Сировину висушували до повітряно сухого стану та подрібнювали на дисмембраторному подрібнювачі СО 124А. Подрібнене та просіяне листя екстрагували різними розчинниками та досліджу-

вали на наявність БАР за допомогою якісних реакцій, хроматографії на папері і в тонкому шарі сорбенту в різних системах розчинників. Для розділення речовин використовували метод колонкової хроматографії на різних сорбентах. Ідентифікацію виділених сполук проводили на підставі фізико-хімічних властивостей вихідних речовин, продуктів їх перетворення, УФ-, ІЧ-спектроскопії, величинам R_f на хроматограмах.

Кількісний вміст аскорбінової кислоти та суми органічних кислот (у перерахунку на яблучну кислоту) визначали за методикою ДФ СРСР XI видання [4]. Визначення кількісного вмісту СОФ в листках розетки проводили методом перманганометрії, суми гідроксикоричних кислот та флавоноїдів – спектрофотометричним методом [4]. Вимірювання для гідроксикоричних кислот проводили при довжині хвилі 327 нм (у перерахунку на хлорогенову кислоту), для флавоноїдів – при довжині хвилі 417 нм (у перерахунку на рутин). Визначення кількісного вмісту дубильних речовин проводили методом комплексонометрії [3]. Вміст вітамінів групи В та вітаміну РР визначали за допомогою методу флуориметрії. Перерахунок для вітаміну B_1 робили на тіаміна гідрохлорид, вітаміну B_2 – на рибофлавін, вітаміну РР – на нікотинову кислоту [9]. Вміст вітаміну Е визначали спектрофотометричним методом, перерахунок робили на суму токоферолів.

Результати й обговорення. За результатами попередніх досліджень листя розетки бораго лікарського містять вільні та зв'язані вуглеводи, аскорбінову кислоту, вільні та зв'язані амінокислоти, органічні та фенолкарбонові кислоти, флавоноїди, дубильні речовини.

З листя розетки бораго лікарського виділено 16 речовин, серед яких 2 азотовмісні сполуки (лецитин, алантоїн), 2 органічні кислоти (яблучна та лимонна), 2 похідних гідроксибензойної

кислоти (галола та сиренева кислоти), 1 похідне гідроксикоричної кислоти (розмаринова кислота), 2 похідних гідроксикумаринів (умбеліферон і скополетин), 6 флавоноїдів ((+)-катехін, (-)-епікатехін, кемпферол, кверцетин, гіперозид, рутин), 1 каротиноїд (β – каротин).

Кількісний вміст суми органічних кислот в листках розетки бораго лікарського склав ($0,237 \pm 0,008$) %; суми фенольних сполук – ($3,70 \pm 0,13$) %; суми гідроксикоричних кислот – ($1,29 \pm 0,01$) %; флавоноїдів – ($0,084 \pm 0,003$) %; дубильних речовин – ($0,48 \pm 0,02$) %.

При вивченні кількісного вмісту вітамінів встановлено, що в листках розетки бораго лікарського найбільше накопичується вітамін С – ($20,90 \pm 1,10$) мг%. З вітамінів групи В в більшій кількості накопичувався вітамін В₁ ($0,76 \pm$

$0,04$) мг%), що вдвічі більше, ніж вміст вітаміна В₂ ($0,34 \pm 0,02$) мг%). Вміст вітаміну РР не перевищував $0,7$ мг% ($0,67 \pm 0,03$) мг%), а вміст вітаміну Е склав ($1,14 \pm 0,02$) мг%.

Висновки. 1. Вперше вивчено якісний склад та кількісний вміст деяких біологічно активних речовин розеткового листа бораго лікарського.

2. Вперше виділено та ідентифіковано 16 речовин, з яких 2 азотовмісні сполуки, 2 органічні кислоти, 11 речовин фенольної природи, 1 каротиноїд.

3. Вперше визначено кількісний вміст вітамінів групи В, вітамінів РР, С, Е; суми органічних кислот, фенольних сполук, суми гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та дубильних речовин.

4. Отримані результати буде використано в подальших дослідженнях.

Література

1. Башура О. Г. Лечебная косметика в аптеках и не только... / О. Г. Башура, С. Г. Ткаченко. – Х. : Прапор, 2006. – 392с. – (Серия «Косметология и аромология»)
2. Безкоровайна О. І. Лікарські трави в медицині: монографія / О. І. Безкоровайна, І. І. Терещенкова. – Х. : Факт, 2002. – 480с.
3. ГОСТ 4564 – 79 “Листья скумпии” : Лекарственное растительное сырье. – М. : Изд-во Стандартов, 1980. – 296 с.
4. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
5. Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. А. Л. Буданцев, Е. Е. Лесиовская. – СПб. : Издательство СПХФА, 2001. – 663с.
6. Изучение фармакологически активных веществ растений-антидепрессантов / Н. С. Фурса, Т. А. Горохова, И. Н. Каграманян [и др.] // Университетская наука : взгляд в будущее : сб. тр. Юбилейной науч. конф. КГМУ и Сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМИ, посвященной 70-летию КГМУ, г. Курск, 15 дек. 2005 г. – Курск : Изд-во КГМУ, 2005. – С. 274– 275.

7. Круглов Д. С. Микроэлементный состав растений семейства Boraginaceae флоры Западной Сибири / Д. С. Круглов, М. А. Ханина // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 5. – С. 71–72.
8. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Boraginaceae. – Л. : Наука, 1990. – С. 112–113.
9. Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / [В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. А. Макара та ін.]. – Львів, 2004. – 399 с.
10. Gilani A. Pharmacological basis for the use of *Borago officinalis* in gastrointestinal, respiratory and cardiovascular disorders / A. Gilani, S. Bashir, A. Khan // *Ethnopharmacol.* – 2007. – Vol. 114, № 3. – P. 393–399.
11. In vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activities of Mediterranean dietary plants / F. Conforti, S. Sosa, M. Marrelli [et al.] // *J Ethnopharmacol.* – 2008. – Vol. 116, № 1. – P. 144–151.
12. Mhamdi B. Biochemical evaluation of borage (*Borago officinalis*) rosette leaves through their essential oil and fatty acid composition / B. Mhamdi, W. Aidi Wannes, B. Marzouk // *Ital. J. Biochem.* – 2007. – Vol. 56, № 2. – P. 176–179.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛИСТЬЕВ РОЗЕТКИ БОРАГО ЛЕКАРСТВЕННОГО

Т. Н. Гонтовая, В. В. Машталер

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты изучения качественного состава и количественного содержания некоторых биологически активных веществ в листьях прикорневой розетки бораго лекарственного (*Borago officinalis* L.). Выделены и идентифицированы 16 веществ. Определено количественное содержание витаминов группы В, витаминов РР, С, Е, сумм органических кислот, фенольных соединений, гидроксикоричных кислот, флавоноидов, дубильных веществ.

Ключевые слова: бораго лекарственный, прикорневая розетка листьев, витамины, органические кислоты, фенольные соединения, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, дубильные вещества.

FUTURE STUDY OF THE BORAGE (*BORAGO OFFICINALIS L.*) ROSETTE LEAVES

T. M. Hontova, V. V. Mashtaler

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: This paper presents the results of a qualitative study and quantitative content of some biologically active substances in the borage (*Borago officinalis L.*) rosette leaves. 16 substances were isolated and identified. The quantitative content of B vitamins, vitamins E, C, E, sum of organic acids, phenolic compounds, hydroxycinnamic acids, flavonoids, tannins were identified.

Key words: borage (*Borago officinalis L.*), rosette leaves, vitamins, organic acids, phenolic compounds, hydroxycinnamic acids, flavonoids, tannins.

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

УДК 581.8:582.893

АНАТОМІЧНА БУДОВА НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ЛАСКОВЦЯ ЗОЛОТИСТОГО (*BUPLEURUM AUREUM* FISCH.)

© А. В. Глущенко, В. П. Руденко, С. В. Гарна

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено мікроскопічний аналіз надземної частини ласковця золотистого. Для ідентифікації даної сировини встановлено основні діагностичні ознаки.

Ключові слова: ласковець золотистий, діагностичні ознаки, мікроскопічний аналіз, надземна частина.

Вступ. Ласковець золотистий (родина Селевові) – *Bupleurum aureum* Fisch. (Аріасеае) – багаторічна трав'яниста рослина, яка поширена у південній частині лісової зони Сибіру, Уралу, південно-європейській частині Росії та має достатні сировинні ресурси [1–3].

Для медичного використання заготовляють надземну частину рослини, в якій міститься багато флавоноїдів (кверцетин, рамнетин, рутин, ізокверцетин), сапонінів, алкалоїдів, вітаміну С та дубильних сполук. Також визначається деякий вміст каротину та фітонцидів.

Завдяки хімічному складу ласковець золотистий здавна використовують у народній та традиційній медицині як жовчогінний, сокогінний, протизапальний, знеболювальний, капіляророзміцнювальний та імуностимулювальний засіб [4–6]. Р-вітамінний препарат «Буплерін» з трави ласковця золотистого використовують для лікування серцево-судинних захворювань [7]. В експерименті на тваринах БАР лікарської рослини виявляють протипухлинну активність [8, 9].

Незважаючи на широкий спектр біологічної дії цієї рослини, у наукових джерелах недостатньо інформації про фармакогностичне дослідження ласковця золотистого, який, на нашу думку, може стати перспективною сировиною для створення нового гепатопротекторного препарату [4, 5, 9, 10]. Тому з метою ідентифікації лікарської сировини заплановано дослідження щодо вивчення анатомічної будови трави ласковця золотистого та встановлення її основних діагностичних ознак.

Методи дослідження. Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану в суміші гліцерин-спирт етиловий 96 %–вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [11] з використанням мікроскопа «Біолам С-12» при збільшенні 20 x 8; 20 x 20; 20 x 40. Фотографії зроблено на цифровому фотоапараті «Olympus

FE-140» з подальшою комп'ютерною обробкою отриманих фотознімків.

Результати й обговорення. Стебло порожнисте, на поперечному зрізі від округло-хвилястого, або слабо реберчастого, до округлого. Клітини епідерми міжребер'їв, або заглиблень з поверхні (рис. 1) паренхімні та видовжені, їх оболонки прямі, іноді дещо зігнуті, потовщені, нерівномірно пористі. Продихи більш менш часті, орієнтовані вздовж органа, або під кутом. Побічних клітин переважно 3–4, всі або окремі з них можуть відрізнятися від основних клітин епідерми меншими розмірами і формою. Тип продихового апарату – анізоцитний та аномоцитний. Опушення відсутнє. Кутикула з поверхні, як правило, не помітна. Клітини епідерми реберець незначно більші, з краще вираженими порами, переважно розташовані рядами.

На поперечному зрізі стебла (рис. 2) клітини епідерми над реберцями дрібніші, паренхімні, зовнішня оболонка потовщена і вкрита незначним шаром горбкуватої кутикули. Клітини епідерми міжреберних ділянок більші та тангентально видовжені. В реберцях під епідермою або під одношаровою субепідермальною корою па-

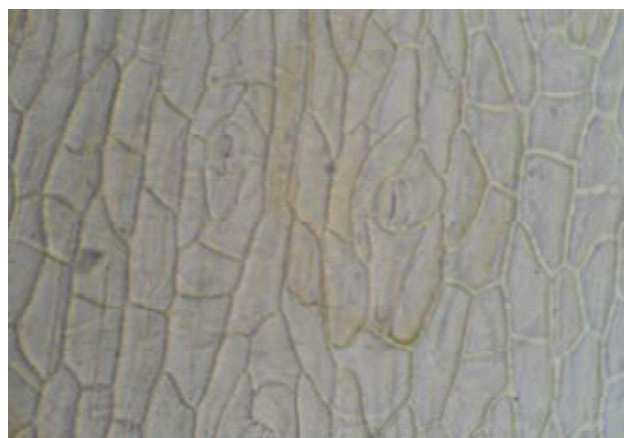


Рис. 1. Епідерма стебла.

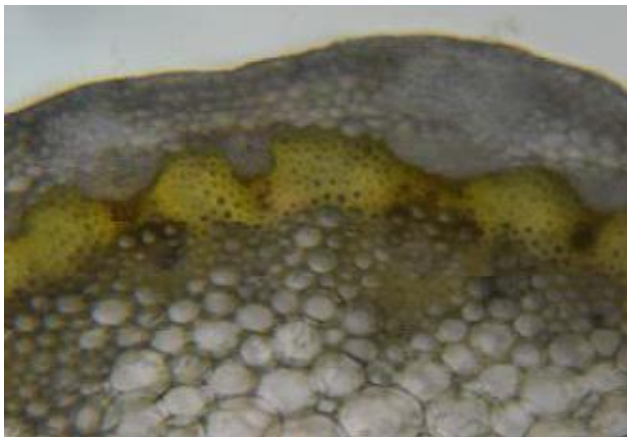


Рис. 2. Поперечний зріз середньої частини стебла.

ренхімою над основними провідними пучками розташовані тяжі пластинчасто-кутової колєнхіми. В міжреберних ділянках розташована більш менш щільна тонкостінна кора парєнхіма, в більш тонких стеблах її зовнішні 2–3 ряди містять хлоропласти. Над одношаровою ендодермою, яка може бути стислою, збоку флоєми розташовані схізогенні канали, над більшими (основними) пучками вони крупніші.

Тип будови осьового циліндра перехідний. У верхній частині стебла провідні пучки, відкриті, колатеральні, оберненояцеподібні або еліптичні, розділені більш широкими серцевинними променями. Тяжі флоєми, як правило, еліптичні та лінзоподібні. Клітини флоєми мають незначно потовщені целюлозні оболонки. В ксилемі домінують судини. Клітини серцевинних променів та перимедулярної зони мають потовщені здерев'янілі оболонки. В товстих стеблах спочатку тяжами з двох боків від ксилеми, а потім у всій міжпучковій зоні розташовані волокна зі значно потовщеними оболонками. На повздовжніх зрізах волокна вузькі, з гострими кінцями. В нижній частині стебла спостерігається значна склерифікація вторинної ксилеми і серцевинних променів. Разом вони утворюють широке кільце, в нижній частині якого між ділянками ксилеми виділяються ділянки товстостінних волокон. Вторинна ксилема представлена переважно деревинними волокнами і нечисельними пористими судинами. Судини первинної ксилеми кільчasto-спіральні, спіральні та драбинчасті. Клітини серцевини округлі, тонкостінні, міжклітинники дрібні. Іноді біля основ провідних пучків, в парєнхімі видно дрібні схізогенні структури.

Клітини верхньої епідерми листочків обгорточок (рис. 3) парєнхімні та видовжені, з тонкими або незначно потовщеними звивистими оболон-

ками, біля основи листочків – парєнхімні, майже ізодіаметричні, з прямими потовщеними пористими оболонками. З поверхні клітини вкриті зернистою або зернисто-штрихуватою кутикулою. Продихи нечисельні, розташовані нерівномірно, частіш біля крупних жилок у верхній частині листочка обгорточки, а на більшій площі відсутні. Біляпродихових клітин 3–4, рідше 5, тип продихового апарату анізоцитний та аномоцитний. Опушення відсутнє. З поверхні над жилками в субепідермальних тканинах помітні схізогенні каналці з коричневим або коричнюватим вмістом.

Клітини епідерми над жилками прямостінні від парєнхімних – біля основи листочків, до прозенхімних – біля верхівки.

Нижня епідерма листочків обгорточки (рис. 4) відрізняється наявністю чисельних продихів, схізогенні каналці помітні краще. Видільні канали помітні краще.

Клітини краю та біля краю від парєнхімних до прозенхімних, зовнішня бічна оболонка значно потовщена. Клітини епідерми, які межують з краєм, мають прямі або менш звивисті оболонки.

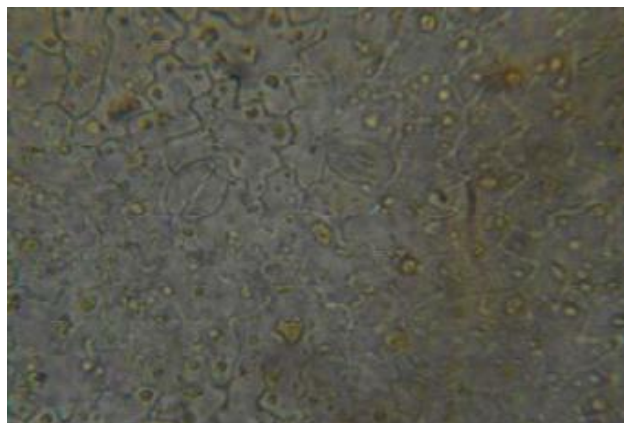


Рис. 3. Верхня епідерма листочка обгорточки.

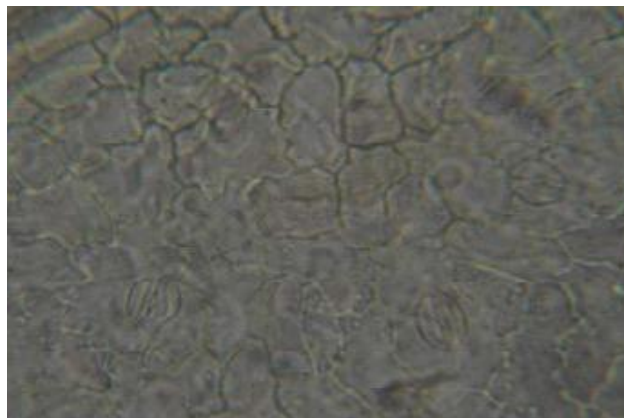


Рис. 4. Нижня епідерма листочка обгорточки.

Клітини верхньої епідерми листків з поверхні (рис. 5) паренхімні та видовжені, переважно звистостінні, оболонки більш менш рівномірно або нерівномірно потовщені, пористі. Продихи відсутні або поодинокі, будова продихових апаратів аналогічна будові продихових апаратів листочків обгорточок.

Клітини нижньої епідерми (рис. 6) звистостінніші, оболонки часто нерівномірно та краплеподібно потовщені на згинах, продихи чисельні.

Кутикула епідерми листків виражена слабше, ніж епідерми листочків обгорточок.

Клітини краю тангентально видовжені, мають значно потовщену зовнішню бічну оболонку. Клітини, що розміщені біля краю, на відміну від інших клітин епідерми, можуть мати більш пористі та потовщені оболонки, з менш вираженою звистістю.

На поперечному зрізі плода мерикарпії округло-зірчасті (рис. 7). Добре виражених ребер 5. Вони трикутно-еліптичні або видовжено-трикутні. В середній частині черевного боку помітні 2 невеликих зближених реберця. Клітини екзаркапії (епідерми) ребер тангентально-еліптичні,

з потовщеними зовнішніми оболонками, іноді з помітними горбиками кутикули. В міжреберних ділянках клітини дрібніші, зжатиші, часто прямокутні, з менш потовщеними зовнішніми оболонками.

Мезокарпій оплодня багат шаровий (рис. 8). Паренхіма тонкостінна, більш менш щільна. В міжреберних ділянках на межі із ендокарпієм розташовані по 3 схізогенних каналця від округлої до еліптичної форми з гомогенним коричнюватим вмістом. На черевному боці каналів 4 – по 2 від дрібних реберець. В великих ребрах розташовані добре помітні оберненоїцеподібні провідні пучки, в яких домінують елементи флоєми, а ксилема представлена переважно дрібними судинами. Внутрішній шар оплодня (ендокарпій) складається з дрібних, майже прямокутних клітин, з целюлозними, більш потовщеними зовнішніми оболонками. У насінневій шкірці зовнішні шари відрізняється більшими розмірами клітин. Клітини інших шарів зменшуються і більш сплющуються в напрямку ендосперму.

Клітини ендосперму паренхімні, тонкостінні, містять алейрон і жирну олію.

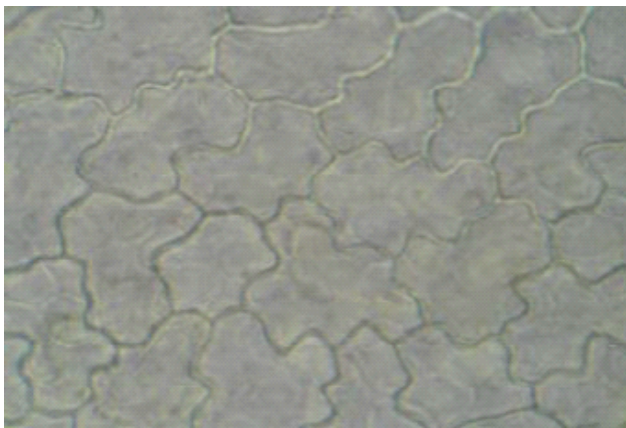


Рис. 5. Верхня епідерма листка.



Рис. 6. Нижня епідерма листка.

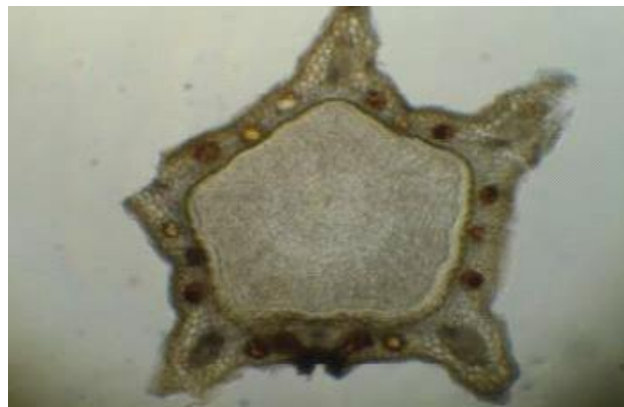


Рис. 7. Поперечний зріз мерикарпії плода.



Рис. 8. Фрагмент поперечного зрізу плода.

Висновки. Вивчено анатомічну будову наземної частини ласковця золотистого. Встановлено основні діагностичні ознаки, які в подальшому можуть бути використані при розробці методів контролю якості на нову лікарську сировину:

- клітини епідерми стебла мають прямі або дещо зігнуті, потовщені пористі оболонки; оболонки клітин епідерми листків і листочків обгортки та обгортчок переважно звивисті, у листків більш потовщені, пористі; продиhi на нижній епідермі чисельні, на верхній – нечисельні, розташовані нерівномірно; біляпродихових клітин

3-4, рідко 5, тип продихового апарату анізоцитний та аномоцитний; кутикула зерниста та штрихувато-зерниста.

- тип будови осьового циліндра перехідний; в реберцях стебла наявні тяжі пластинчасто-кутової колєнхіми, між провідними пучками стебла, а згодом в нижній частині кільця з провідних тканин і склерифікованих серцевинних променів – тяжі волокон;

- над флоемою пучків стебла, листків, листочків обгортки і обгортчок, в перимедулярній частині серцевини, в міжреберних ділянках оплодня розташовані схізогенні каналці.

Література

1. Минаева В. Г. Володушка *Vupleurum L.* Лекарственные растения Сибири / В. Г. Минаева. – Новосибирск: Наука, 1991. – С. 269–271.
2. Кучеров Е. В. Полезные растения Южного Урала / Е. В. Кучеров, А. Г. Байков, И. Б. Гуфранова. – М.: Наука, 1976. – 264 с.
3. Махов А. А. Зеленая аптека: лекарственные растения Красноярского края / А. А. Махов. – Красноярск: Красноярское книжное, 1980. – 32 с.
4. Баширова Р. М. Володушка золотистая – местный источник гепатопротекторных и капилляроукрепляющих веществ / Р. М. Баширова, Ю. И. Усманов // Природные факторы здоровья, профилактики и лечения болезней: сб. докладов республиканской межведомственной науч.-практ. конф. – Уфа.: РИО ГУП «Иммунопрепарат», 2001. – С. 38–42.
5. Мингажева А. М. Ксилитол из растения *Vupleurum aureum L.* (Fisch.) / А. М. Мингажева, М. Н. Баширова, И. В. Галяутдинов [и др.] // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы II Всероссийской конф., 21-22 апреля 2005 г. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2005. – Книга 1. – С. 354–357.
6. Kita T. Analgesic and other pharmacological actions of saikosaponin in repeated cold stress (SART stress) animals /

T. Kita, T. Hata, E. Ito // *Pharmacobiodinamics.* – 1980. – V. 3. – P. 269–280.

7. Израильсон В. Ф. Володушка золотистая перспективный источник для получения Р-витаминного препарата / В. Ф. Израильсон, Т. А. Волхонская // Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья. – М.: Наука, 1985. – С. 247–248.

8. Гамаюн А. В. Определение противоопухолевой активности препаратов растительного происхождения / А. В. Гамаюн, К. В. Яременко // Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1983. – С. 170–181.

9. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Vupleurum* species / L. C. Chiang, L. T. Ng, L. T. Liu [et al.] // *Planta Med.* – 2003. – Vol. 69(8). – P. 705–709

10. Растения рода володушка *Vupleurum L.* перспективное сырье для гепатопротекторных и иммуностимулирующих препаратов / Р. М. Баширова, А. М. Мингажева, И. В. Галяутдинов [и др.] // Вестник АН РБ. – 2003. – Т. 8, № 3. – С. 12–14.

11. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Девятов А.Г. и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ (*VUPLEURUM AUREUM FISCH*)

А. В. Глущенко, В. П. Руденко, С. В. Гарная

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено микроскопическое исследование надземной части володушки золотистой. Для идентификации данного сырья установлены основные диагностические признаки.

Ключевые слова: володушка золотистая, диагностические признаки, микроскопическое исследование, надземная часть.

ANATOMIC ANALYSES OF THE ABOVE GROUND PART OF THE BUPLEURUM AUREUM FISCH

A. V. Hlushchenko, V. P. Rudenko, S. V. Harna

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: microscopic investigation of the above ground part of the *Bupleurum aureum* was carried out. For the identification of the mentioned raw material there were revealed its main diagnostic features.

Key words: *Bupleurum aureum*, diagnostic features, microscopic investigation, above ground part.

ДО ХЕМОТАКСОНОМІЇ ВИДІВ GALIUM L. (СЕКЦІЇ PLATYGALIA DC., KOLGYDA DUM., PSEUDOAPARINE LANGE.)

©Т. В. Ільїна

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено дані результатів критичного аналізу першоджерел та результатів власних досліджень представників секцій *Platygalia DC.*, *Kolgyda Dum.*, *Pseudoaparine Lange.* родини *Rubiaceae*. Виявлено, що фенольні комплекси видів секцій представлені фенолкарбонowymi кислотами – хлорогеновою, яка є типовою для всіх секцій, 3p- та 5p-кумароїлхініними кислотами, галовою та ваніліновою кислотами, кумаринами – скополетином та умбеліфероном, які зустрічаються у видах двох секцій; флавонолами – кемпферолом і кверцетином та їх глікозидами; антрахінонами – алізарином, рубіадином, луцидином, їх примверозидами та псевдопурпурином. Встановлено типові сполуки та сполуки-маркери для видів досліджуваних секцій.

Ключові слова: підмаренники, фенольні сполуки, хемотаксономія.

Вступ. Представники роду *Galium L.* родини *Rubiaceae* привертають до себе увагу дослідників багатьох країн [6, 10, 11]. Проте питання систематики роду до кінця не вирішені [8]. Продовжуючи тему хемотаксономії роду *Galium L.* [2], ми приводимо морфологічну та хімічну (за складом фенольних сполук) характеристику секцій *Platygalia DC.*, *Kolgyda Dum.*, *Pseudoaparine Lange.*

Методи дослідження. Дослідження фенольних сполук проводили методом високоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Дослідження проводили на хроматографі фірми *Agilent Technologies* (модель 1100) з хроматографічною колонкою розміром 2,1 × 150 мм, заповненою октадецилсилільним сорбентом, зернистістю 3,5 мкм, «ZORBAX-SB C-18». Умови хроматографування: швидкість подання рухомої фази 0,25 мл/хв; робочий тиск елюенту 240–300 кПа; температура термостату колонки 32 °С; об'єм проби 5 мкл. Параметри детектування: масштаб вимірювань 1,0; час сканування 0,5 с; параметри знімання спектру – кожен пік 190–600 нм.

Визначення фенолкарбонowych кислот проводили хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі *Agilent Technology 6890N* з мас-спектрометричним детектором *5973N*. Попередньо проводили метилування кислот 14 % розчином BCl_3 в абсолютному метанолі з метою отримання легких похідних з низькою температурою кипіння. Умови аналізу: хроматографічна колонка капілярна DB-5 (для визначення компонентів до метилування) та *INNOWAX* (для визначення компонентів після метилування) довжиною 30 м і внутрішнім діаметром 0,25 мм. Газ-носії – гелій. Температура термостату 50 °С з програмуванням 4 °/хв до 320 °С.

Секція 5. *Platygalia DC.* об'єднує багаторічні лучні або лучно-степові трави з прямими, більш-менш міцними стеблами, не утворюють дернинки. Волоті верхівкові, багатоквіткові; квітки двостатеві, з білим (жовтувато-білим) віночком; листки виключно по 4 в мутовці, з трьома основними виступаючими повздовжніми жилками, без загострення на верхівці; плоди голі або короткогачкувато-щетинисті. Голарктична секція, можливо, найстаріша в роді. Згідно з «Флорой ССРСР» (1958) до секції належить 11 видів, у «Флорі УРСР» (1961) описано 9 видів, з них – 6, які не входили до «Флоры ССРСР». У «Флоре Европейской части ССРСР» (1978) наведено 8 видів.

З урахуванням робіт різних систематиків до секції належать: *G. articulatum Lam.* (*G. dasypodum Klok.*), *G. rubioides L.*, *G. physocarpum Ledeb.* (*G. salicifolium Klok.*), *G. volgense Pobed.*, *G. exoletum Klok.*, *G. boreale L.*, *G. praeboreale Klok.*, *G. pseudoboreale Klok.*, *G. pseudorubioides Klok.*, *G. rotundifolium L.* (*G. scabrum L.*), *G. mugodsharicum Pobed.*, *G. septentrionale Roem. et Schult.*, *G. valantioides M. B.*, *G. turkestanicum Pobed.*, *G. ussuriense Pobed.*, *G. amurense Pobed.*, *G. amblyophyllum Schrenk.*

Фітохіміки на сьогодні досліджено 12 видів секції 5. *Platygalia DC.*: *G. articulatum*, *G. dasypodum*, *G. physocarpum*, *G. salicifolium*, *G. rubioides*, *G. ussuriense*, *G. turkestanicum*, *G. praeboreale*, *G. septentrionale*, *G. exoletum*, *G. boreale*, *G. Valantioides* [4,5].

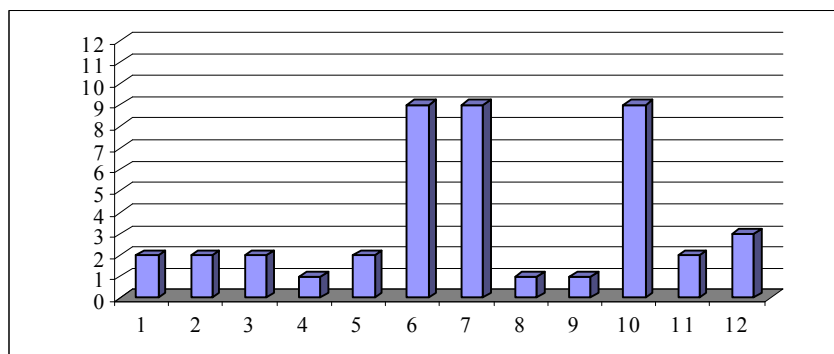
Серед фенольних сполук у видах секції виявлено фенолкарбонowi та гідроксикоричні кислоти, кумарини, флавоноїди та антраценпохідні. Серед фенолкарбонowych кислот хлорогенову, 3p- та 5p-кумароїлхініну кислоти знайдено у де-

в'яти видах, галову, 3p- та 5p-феруїлхінну кислоти знайдено в одному виді. Скополетин встановлено у чотирьох видах, умбеліферон – у трьох (рис. 1). Методом ВЕРХ в траві *G. dasypodum* виявлено похідні кофейної та p-кумарової кислот, рутин, кемпферол-3-рутинозид, астрагалін, підтверджено присутність хлорогенової кислоти; в траві *G. salicifolium* виявлено похідні p-кумарової кислоти, кверцетин та його глікозиди, кверцетрин, рутин, кемпферол-3-рутинозид,

встановлено присутність хлорогенової кислоти та похідних p-кумарової кислоти [1,3]. Методом хромато-мас-спектрометрії в траві *G. dasypodum* та *G. salicifolium* визначено бензойну, фенілоцтову, саліцилову, ванілінову кислоти.

Серед флавоноїдів ізорутин та гіперозид встановлено в десяти видах; астрагалін та рутин – у чотирьох, кемпферол-3-рутинозид – в трьох; апігенін та кверцетин – в одному виді (рис. 2).

Кількість видів



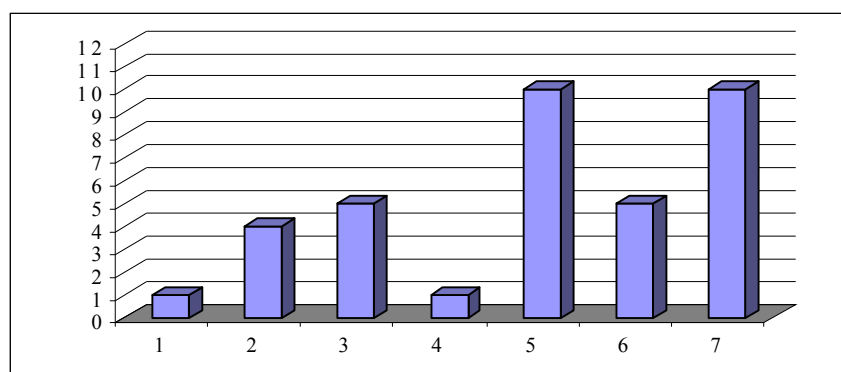
Сполуки

Примітки:

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. Бензойна кислота | 7. 5p-Кумароїлхінна кислота |
| 2. Фенілоцтова кислота | 8. 3p-Феруїлхінна кислота |
| 3. Саліцилова кислота | 9. 5p-Феруїлхінна кислота |
| 4. Галова кислота | 10. Хлорогенова кислота |
| 5. Ванілінова кислота | 11. Умбеліферон |
| 6. 3p-Кумароїлхінна кислота | 12. Скополетин |

Рис. 1. Зустрічальність фенолкарбонових кислот та кумаринів серед видів секції 5. *Platygalia DC.*

Кількість видів



Сполуки

- | | |
|---------------------------|------------------|
| 1. Кверцетин | 4. Ізокверцитрин |
| 2. Астрагалін | 5. Гіперозид |
| 3. Кемпферолу-3-рутинозид | 6. Рутин |
| | 7. Ізорутин |

Рис. 2. Зустрічальність флавоноїдів серед видів секції 5. *Platygalia DC.*

Антрахінони досліджували в п'яти видах секції: *G. articulatum*, *G. physocarpum*, *G. rubioides*, *G. turkestanicum*, *G. boreale* (рис. 3). Серед антрахінонів алізарин, луцидин-3-О- β -примверозид встановлено в п'яти видах; рубіретринову кислоту, рубіадин-3-О- β -примверозид, псевдопурпурин – в чотирьох; пурпурин, рубіадин, луцидин – в трьох; пурпурин-3-карбонову кислоту – в двох; хризофанол, гіперіцин, лангіфлоризид, 1-метилрубіадин, 1,3-дигідрокси-2-етоксиметилантрахінон – в одному з досліджуваних видів.

У результаті досліджень встановлено, що характерними для секції 5. *Platygalia DC.* є гідроксикоричні кислоти: хлорогенова, 3р- та 5р-кумароїлхіні; флавоноїди: гіперозид, ізорутин; антрахінони: алізарин, рубіретринова кислота, псевдопурпурин, луцидин-3-О- β -примверозид, рубіадин-3-О- β -примверозид.

Секція 6. *Kolgyda Dum.* Однорічні, часто чіпкі трави із кволими, видовженими, полеглими або лазячими стеблами, вкритими по ребрах шипуватими, вниз оберненими щетинками. Півзонтики виключно пазушні, 3–5 квіткові, рідше редуковані до однієї квітки, на довгих квітконосах; квітки полігамні, двостатеві й чоловічі, з білуватим віночком; листки по 6–12 в кільці, всі однакові, довгасто- або лінійно-ланцетні, з однією жилкою і загостреною верхівкою; плоди голі або вкриті гачкувато загнутими на кінці щетинками, гладенькі або з горбочками, стирчать вгору або

зігнуті вниз, не заховані під листя. Нараховує види: *G. tricornutum Dandy (G. tricornne Stokes)*, *G. aparine L.*, *G. spurium L. (G. vaillantii DC.)*. Біологічно активні речовини (БАР) досліджували у видах: *G. tricornutum*, *G. aparine*, *G. aparine var. tenerum*, *G. spurium*, *G. Vaillantii* [6,10-12]. В чотирьох видах міститься хлорогенова кислота, у двох – галова кислота, решта фенолкарбонових кислот виявлені лише у одному з досліджуваних видів. Умбеліферон знайдено у трьох видах, скополетин – у двох (рис. 4).

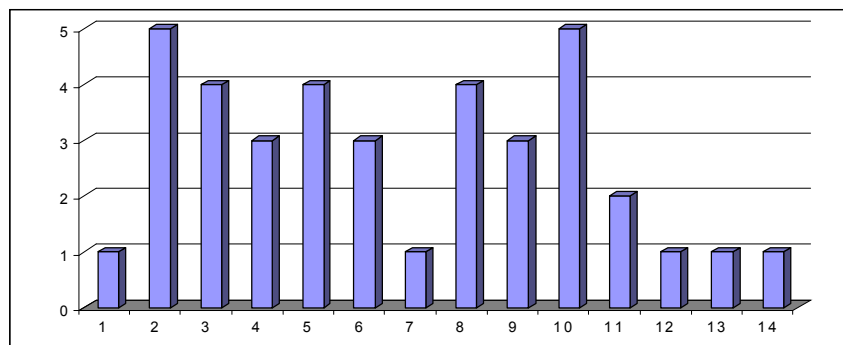
Серед флавоноїдів ізорутин виявлено у чотирьох видах, гіперозид – у двох, решта сполук – тільки в одному з досліджуваних видів (рис. 5).

Антрахінони досліджували у видах: *G. tricornutum*, *G. aparine*, *G. spurium* (рис.6). У трьох видах виявлено рубіадин, у двох – алізарин, 1-метилалізарин, пурпурин, псевдопурпурин, ксантопурпурин, луцидин, луцидин-3-О- β -примверозид, пурпурин-3-карбонову кислоту. Решту сполук виявлено тільки в одному виді.

Таким чином, типовими для секції 6. *Kolgyda Dum.* є хлорогенова кислота, ізорутин, рубіадин.

Секція 7. *Pseudoaparine Lange.* Середземноморська секція. Однорічні рослини з підведеними до прямостоячих невисокими стеблами; стебла чотиригранні, по реберцях вкриті шипками; півзонтики пазушні, квітки жовтуваті або

Кількість видів



Сполуки

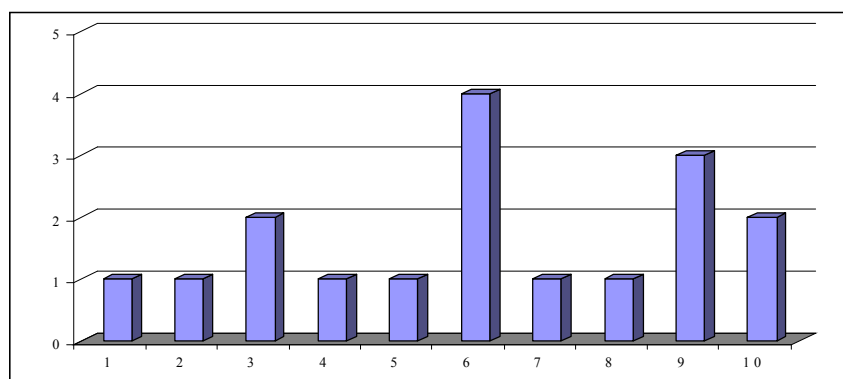
Примітки:

- 1,3-Дигідрокси-2-етоксиметилантрахінон
- Алізарин
- Рубіретринова кислота
- Пурпурин
- Псевдопурпурин
- Рубіадин
- 1-Метилрубіадин

8. Рубіадин-3-О- β -примверозид
9. Луцидин
10. Луцидин-3-О- β -примверозид
11. Пурпурин-3-карбонова кислота
12. Гіперіцин
13. Лангіфлоризид
14. Хризофанол

Рис. 3. Зустрічальність антрахінонів серед видів секції 5. *Platygalia DC.*

Кількість
видів



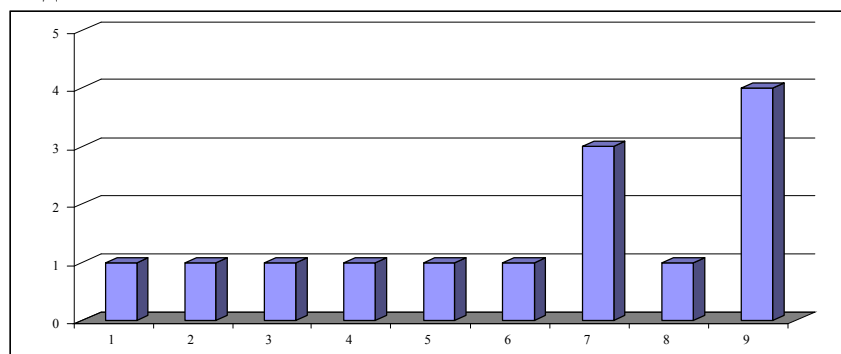
Сполуки

Примітки:

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| 1. Протокатехова кислота | 6. Хлорогенова кислота |
| 2. 4-Гідрокситруксилілова кислота | 7. Кофейна кислота |
| 3. Галова кислота | 8. Ферулова кислота |
| 4. Ванілінова кислота | 9. Умбеліферон |
| 5. <i>p</i> -Кумарова кислота | 10. Скополетин |

Рис. 4. Зустрічальність фенолкарбонових кислот та кумаринів серед видів секції 6. *Kolgyda Dum.*

Кількість
видів



Сполуки

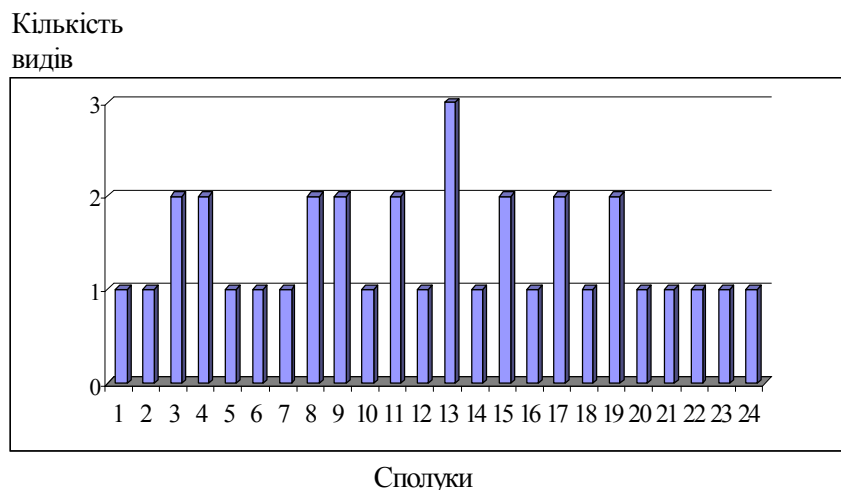
Примітки:

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| 1. 1-(4-гідроксифеніл)-етанон | 5. Кверцетин |
| 2. Апігенін | 6. Ізокверцитрин |
| 3. Лютеолін | 7. Гіперозид |
| 4. Кемпферол | 8. Рутин |
| | 9. Ізорутин |

Рис. 5. Зустрічальність флавоноїдів серед видів секції 6. *Kolgyda Dum.*

червонуваті; листки по 6–8 в кільці, часто неоднакові, дуже вузькі, лінійні, з однією жилкою, загострені на верхівці; плоди голі, горбкуваті. Нараховує 1 вид – *G. tenuissimum* Vieb. [4], який належить до ряду *Tenuissima* Pobed., зустрічається в Криму. В ньому виявлено фенолкарбонові

кислоти – хлорогенову, 3*r*- та 5*r*-кумароїлхіну. З флавоноїдів ідентифіковано гіперозид та ізорутин; серед антрахінонів – алізарин, рубіретринову кислоту, псевдопурпурин, луцидин, луцидин-3-О-β-примверозид; виявлено кумарини.



Примітки:

- | | |
|--|--|
| 1. 2-Метоксиантрахінон | 15. Луцидин |
| 2. 1-Гідрокси-2-метилантрахінон | 16. Луцидин- ω -метиловий ефір |
| 3. Алізарин | 17. Луцидин-3-О- β -примверозид |
| 4. 1-Метилалізарин | 18. 2,2-Диметилнафто[1,2- β]піран |
| 5. 2-Метилалізарин | 19. Пурпурин-3-карбонова кислота |
| 6. 6-Метилалізарин | 20. 8-Гідрокси-3-метокси-7-метил-1,2-метилендіокси-9,10-антрахінон |
| 7. Рубіретринова кислота | 21. 2,8-Дигідрокси-1,3-метокси-7-метил-9,10-антрахінон |
| 8. Пурпурин | 22. 2-Метокси-6-метил-1,3,5-тригідроксиантрахінон |
| 9. Псевдопурпурин | 23. 8-Гідрокси-3-метокси-7-метил-1,2-метилендіокси-9,10-антрахінон |
| 10. 1-Метилпурпурин | 24. 2,8-Дигідрокси-1,3-диметокси-7-метил-9,10-антрахінон |
| 11. Ксантопурпурин | |
| 12. Диметилксантопурпурин | |
| 13. Рубіадин | |
| 14. Рубіадин-3-О- β -примверозид | |

Рис. 6. Зустрічальність антрахінонів серед видів секції 6. *Kolgyda Dum.*

Отже, у видах секцій *Platygalia*, *Kolgyda* та *Pseudoaparine* міститься хлорогенова, кислота; у представниках секцій *Platygalia* та *Pseudoaparine* – 3р- та 5р-кумароїлхініні кислоти; для видів секції *Platygalia* та *Kolgyda* спільними є галова та ванілінова кислоти, скополетин та умбеліферон. Флавоноїди усіх досліджуваних секцій представлені глікозидами кверцетину. Для видів секцій *Platygalia* та *Kolgyda* спільними є також глікозиди кемпферолу. Антрахінони містяться лише в підземних органах, вони представлені алізарином, рубіадином, луцидином та їх примверозидами.

Висновки. В результаті дослідження виявлено, що фенольні комплекси видів секцій 5–7

Platygalia DC., *Kolgyda* Dum. та *Pseudoaparine* Lange. представлені:

– фенолкарбоновими кислотами – хлорогеновою, яка є типовою для всіх секцій, 3р- та 5р-кумароїлхінініми кислотами, галовою та ваніліновою кислотами, які зустрічаються у видах двох секцій;

– кумаринами – скополетином та умбеліфероном, які виявлено у представниках секцій *Kolgyda* та *Platygalia*;

– флавонолами – кемпферолом і кверцетином та їх глікозидами;

– антрахінонами – алізарином, рубіадином, луцидином, їх примверозидами та псевдопурпурином.

Література

1. Дослідження етилацетатно-спиртових фракцій трави підмаренника пухнастоногого та підмаренника верболистого і встановлення їх протимікробної активності

/ О. В. Горяча, А. М. Ковальова, Т. В. Ільїна [та ін.] // 36. трудів НМАПО ім. П. Л. Шупика. – вип. 21, кн. 4. – 2012. – 672с. – С. 238-244.

2. Ільїна Т. В. До хемотаксономії видів роду *Galium* L. (секції *Depauperata* Pobed., *Hyalea* (Griseb.) Ehrend., *Cymogalia* Pobed., *Brachyantha* (Boiss.) Pobed.). Повідомлення I. / Т. В. Ільїна // Вісник фармації. – 2012. – № 1. – С. 47–50.
3. Ільїна Т. В. Дослідження фенолпропаноїдів трави *Galium dasypodum* Klok. / Т. В. Ільїна, А. М. Ковальова, О. В. Горяча // All-Ukrainian Academic Union of specialists for professional assessment of scientific research and pedagogical activity; Organizing Committee: B. Zhytnigor (chairman), S. Godvint, L. Kupreichuk, A. Tim [et al.] – Odessa: InPress. – 2012. – 204 p. – P. 178–179.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Caprifoliaceae-Plantaginaceae. – Л. : Наука, 1990. – 326 с.
5. Фенольные соединения нефармакопейных растений и перспективы их применения в медицине / А. М. Ковалева, Н. В. Сидора, Т. В. Ильина [и др.] // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты // Кол-в авторов. – Отв. ред. Н. В. Загоскина, Е. Б. Бурлакова; Институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева РАН. – Москва: Научный мир, 2010. – 400с. – С. 329-337.
6. Boon H. 55 most common medicinal herbs: the complete natural medicine guides. H. Boon, M. Smith / 2nd ed. Institute of Naturopathic Education and Research. Toronto: CCNM Press, 2009. – 413pp.
7. Koyama J. K. Anthraquinones of *Galium spurium* / J. Koyama, T. Ogura, K. Tagahara // *Phytochemistry*. – 1993. – Vol. 33, Issue 6. – P. 1540–1542.
8. Monographic and systematic studies in Rubiaceae / E. Robbrecht, P. De. Block, J. Degreef, P. Stoffelen // National Botanic Garden of Belgium. – 2007. <http://www.br.fgov.be/RESEARCH/PROJECTS/rubiaceae.php> (accessed 5.03.2012).
9. Phenolic compounds from *Galium aparine* var. *tenerum* / J. Yang, X. Cai, S. Mu, X. Yang // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 2009. – Vol;34(14). – P. 1802–1804.
10. Principles and Practices of Naturopathic Botanical Medicine, Advanced Botanical Medicine / A. Godfrey, P. Saunders, K. Barlow [et al.]. – Vol.3 – Toronto: CCNM Press, 2011.
11. Schonbeck-Temesy E. *Flora Iranica* / E. Schonbeck-Temesy, F. Ehrendorfer – 2005. – Vol. 176.
12. UPLC-TOF-MS analysis of *Galium spurium* towards its neuroprotective and anticonvulsant activities / N. Orhan, D. Deliorman Orhan, M. Aslan [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2012. – Vol. 141(1). – P. 220–227.

К ХЕМОТАКСОНОМИИ ВИДОВ РОДА *GALIAM* L. (СЕКЦИИ *PLATYGALIA* DC., *KOLGYDA* DUM., *PSEUDOAPARINE* LANGE.)

Т. В. Ильина

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: приведены данные результатов критического анализа первоисточников и результатов собственных исследований представителей секций *Platygalia* DC., *Kolgyda* Dum., *Pseudoaparine* Lange. семейства Rubiaceae. Выявлено, что фенольные комплексы видов секций представлены: фенолкарбоновыми кислотами – хлорогеновой, которая является типичной для всех секций, 3p- и 5p-кумароилхинными кислотами, галовой и ванилиновой кислотами, кумаринами – умбеллифероном, скополетином, встречающимися в видах двух секций; флавонолами – кемпферолом, кверцетином и их гликозидами; антрахинонами – ализарином, рубиадином, лудицином, их примверозидами и ксантопурпурином. Установлены наиболее типичные соединения и вещества-маркеры для видов исследуемых секций.

Ключевые слова: подмаренники, фенольные соединения, хемотаксономия.

ON CHEMOTAXONOMY OF *GALIAM* GENUS SPECIES (SECTIONS *PLATYGALIA* DC., *KOLGYDA* DUM., *PSEUDOAPARINE* LANGE.)

T. V. Ilyina

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: results of critical analysis of original sources and results of own studies of representatives of sections *Depauperata* Pobed., *Hyalea* (Griseb.) Ehrend., *Cymogalia* Pobed. and *Brachyantha* (Boiss.) Pobed. family Rubiaceae are represented. Main types of components of phenolic complexes were revealed: phenolcarbonic acids – chlorogenic and isochlorogenic, 3p- and 5p-coumaroylchinic; hydroxycoumarins – umbelliferone, scopoletin; flavones – apigenin, luteolin, diosmetin and their glycosides; flavonols – campferol, quercetin and their glycosides; anthraquinones – alizarin, rubiadin, lucidine, purpurine and their glycosides. The most specific components and substances-markers of studied species were established.

Key words: bedstraws, phenolic compounds, chemotaxonomy.

ВИВЧЕННЯ СКЛАДУ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЛИСТКІВ І ПЛОДІВ ЛИМОННИКА КИТАЙСЬКОГО

© О. Б. Михалюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: визначено якісний склад і встановлено кількісний вміст компонентів ефірних олій листків і плодів лимонника китайського. Встановлено, що спільними компонентами ефірних олій листків і плодів лимонника китайського є: терпінен-4-ол, β -бурбонен, β -елемен, β -фарнезен, гермакрен D, δ -селінен, γ -кадинен, δ -кадинен, неролідол.

Ключові слова: лимонник китайський, ефірні олії.

Вступ. Лимонник китайський – *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill. – одно- або дводомна дерев'яниста листяна зі специфічним запахом лимона деревна ліана родини лимонникових (*Schizandraceae*). Рослина родом із лісів Північного Китаю та Далекого Сходу Росії [3]. На території України трапляється в колекціях науково-дослідних установ, на ділянках садоводів-любителів як декоративна, харчова і лікарська рослина. Лимонник китайський проявляє тонізуючу і стимулювальну дію на центральну нервову систему, покращує пізнавальну здатність і пам'ять, стимулює серцеву діяльність і дихання [2]. Галенові препарати лимонника підвищують розумову й фізичну працездатність, стійкість до несприятливих умов, регулюють кровообіг, посилюють гостроту зору, активізують моторну й секреторну функції органів травлення, покращують обмін речовин, зменшують концентрацію цукру в крові при діабеті, стимулюють регенеративні процеси та імунобіологічні реакції й тонізують діяльність матки [1, 2]. Внаслідок наявності у плодах ефірної олії, алкалоїдів, флавонового глікозиду проявляється фунгіцидна та бактерицидна дії [1].

Оскільки ефірні олії проявляють широкий спектр терапевтичної дії і в джерелах літератури недостатньо інформації про ефірні олії лимонника китайського, метою нашої роботи було вивчення якісного складу та кількісного вмісту компонентів ефірних олій листків і плодів лимонника китайського.

Листки лимонника заготовляли під час цвітіння рослини, плоди – у період повного дозрівання (вересень-жовтень) на території Тернопільської області.

Методи досліджень. Якісний склад компонентів ефірної олії визначали хромато-мас-спектрометричним методом. Дослідження проводили на газовому хроматографі Agilent Technology 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N. Компоненти ефірної олії ідентифікували за результатами порівняння в процесі хроматографування мас-спектрів хімічних речовин з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02. Індокси одержання компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів ефірної олії із додаванням суміші нормальних алканів (C_{10} - C_{18}) [4, 5].

Результати й обговорення. Результати досліджень ефірних олій у плодах і листках лимонника китайського відображено у таблиці 1.

Таблиця 1. Компонентний склад ефірних олій плодів і листків лимонника китайського

№ за/п	Компоненти ефірних олій	Час утримання, хв	мг/кг	
			плоди	листки
1	2	3	4	5
1	пара-цимен	8,19	71,7	
2	1,8-цинеол	8,40	65,4	
3	γ -терпінен	9,35	171,2	
4	транс-ліналоолоксид	9,62	99,8	
5	цис-ліналоолоксид	10,09	177,6	
6	терпинолен	10,28	85,9	
7	ліналоол	10,57	510,9	
8	мірценол	11,07	124,5	

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
9	цис-оцименол	12,15	176,2	
10	транс-оцименол	12,57	95,8	
11	терпінен-4-ол	13,08	1728,8	14,5
12	α -терпінеол	13,45	1126,6	
13	цитронелол	14,79	698,6	
14	гераніол	15,55	76,6	
15	2-деценілацетат	16,16	109,6	
16	борнілацетат	16,53	300,3	
17	ундеканон-2	16,89	1172,7	
19	α -терпінілацетат	18,54	241,4	
20	цитронелілацетат	18,74	579,2	
21	β -бурбонен	19,76	304,2	8,6
22	β -елемен	19,97	846,3	144,1
23	α -гурьонен	20,53	374,8	
24	γ -елемен	20,84	97,9	
25	гумулен	21,24	158,9	
26	β -фарнезен	21,37	89,1	9,9
27	не ідентифіковано	21,61	63,0	
28	не ідентифіковано	21,76	176,6	
29	гермакрен D	21,82	274,8	252,5
30	β -селінен	21,93	181,7	81,4
31	δ -селінен	22,02	114,9	
32	α -селінен	22,13	315,0	
33	α -мууролен	22,18	64,3	
34	γ -кадинен	22,41	80,3	9,2
35	не ідентифіковано	22,49	57,8	
36	δ -кадинен	22,61	361,0	20,6
37	валенсен	22,82	98,3	
38	не ідентифіковано	23,03	100,0	
39	неролідол	23,32	1306,5	71,6
40	спатуленол	23,43	124,8	
41	сальвіаль-4(14)-ен-1-он	23,67	61,2	
42	не ідентифіковано	23,78	57,5	
43	оплопенон	23,88	84,2	
44	не ідентифіковано	24,02	74,8	
45	не ідентифіковано	24,07	117,6	
46	не ідентифіковано	24,18	172,6	
47	не ідентифіковано	24,31	86,2	
48	не ідентифіковано	24,37	137,5	
49	епі- α -мууроол	24,54	799,8	
50	α -мууроол	24,75	926,1	
51	не ідентифіковано	24,96	154,5	
52	не ідентифіковано	25,06	156,2	
53	не ідентифіковано	25,16	288,0	
54	не ідентифіковано	25,49	172,7	
55	не ідентифіковано	25,68	177,8	
56	не ідентифіковано	26,01	117,1	
57	не ідентифіковано	26,32	183,4	
58	не ідентифіковано	28,95	58,6	
59	фурфурол	4,86		7,5
60	транс-2-гексеналь	5,33		6,2
61	нонан	6,53		4,3

1	2	3	4	5
62	сабінен	8,86		4,6
63	β-пінен	9,06		3,0
64	6-метил-5-гептен-2-он	9,2		3,3
65	мірцен	9,37		71,6
66	декан	9,71		18,2
67	цис-оцимен	11,35		56,9
68	γ-терпінен	11,81		8,2
69	ундекан	13,25		3,8
70	додекан	16,82		13,5
71	деканаль	17,06		2,9
72	2,6-диметилундекан	17,25		3,3
73	метилкарвакрол	17,87		2,0
74	α-терпінеол ацетат	20,86		6,8
75	терпінілацетат	21,11		8,7
76	2,7,10-триметилдодекан	21,71		5,5
77	β-ізоелемен	21,94		10,0
78	тетрадекан	22,25		25,0
79	ізолонгіфолен	22,44		13,6
80	циклоізолонгіфолен	22,72		50,6
81	фітан	23,43		10,8
83	не ідентифіковано	23,51		9,4
84	пентадекан	24,18		24,0
85	α-фарнезен	24,26		28,5
86	каріофіленоксид	25,8		12,6
87	гексадекан	25,86		19,5
88	не ідентифіковано	26,17		8,2
89	не ідентифіковано	26,48		7,3
90	не ідентифіковано	26,58		13,2
91	не ідентифіковано	26,75		15,4
92	гептадекан	27,39		15,6
93	не ідентифіковано	28		6,8
94	не ідентифіковано	28,35		34,5
95	октадекан	28,81		19,5
96	фітан	28,89		14,8
97	нонадекан	30,15		16,2
98	ейкозан	31,41		15,4
99	не ідентифіковано	32,28		8,6
100	хенейкозан	32,62		16,3
101	докозан	33,77		11,3
102	трикозан	34,87		29,4
103	тетракозан	35,93		11,2
104	пентакозан	36,95		44,7
105	гексакозан	37,92		11,8
106	не ідентифіковано	38,27		9,2
107	не ідентифіковано	38,53		8,6
108	гептакозан	38,87		24,4
109	сквален	39,93		83,0
110	не ідентифіковано	40,15		6,8
111	не ідентифіковано	40,31		9,5
112	нонакозан	40,67		60,5
113	унтріаконтан	42,35		17,8
114	не ідентифіковано	44,14		6,1

В ефірній олії плодів лимонника китайського ідентифіковано 39 компонентів (рис. 1). Основними компонентами ефірної олії плодів лимонника є терпінен-4-ол (1728,8 мг/кг), неролідол (1306,5 мг/кг), ундеканон-2 (1172,7 мг/кг), α -терпенеол (1126,6 мг/кг), β -елемен (846,3 мг/кг), епі- α -мууроол (799,8 мг/кг), цитронелол (698,6 мг/кг), цитронеліацетат (579,2 мг/кг), ліналоол (510,9 мг/кг), γ -кадинен (361,0 мг/кг), α -селінен (315,0 мг/кг) (табл. 1).

В ефірній олій листків лимонника китайського ідентифіковано 52 компоненти (рис. 2). Основними компонентами ефірної олії листків лимонника є: гермакрен D (252,5 мг/кг), β -елемен (144,1 мг/кг), міоцен (71,6 мг/кг), нонакозан

(60,3 мг/кг), пентакозан (44,7 мг/кг), цис-оцимен (56,9 мг/кг) (табл. 1).

Результати досліджень показали, що компонентний склад ефірних олій більш різноманітний у листках лимонника китайського. У плодах лимонника спостерігається вищий кількісний вміст компонентів ефірної олії.

Спільними компонентами ефірної олії листків і плодів лимонника китайського є: терпінен-4-ол, β -бурбонен, β -елемен, β -фарнезен, гермакрен D, δ -селінен, γ -кадинен, δ -кадинен, неролідол.

Висновки. Методом хромато-мас-спектроскопії визначено якісний склад та кількісний вміст компонентів ефірних олій листків і плодів лимонника китайського, ідентифіковано – 52 і 39 компонентів відповідно.

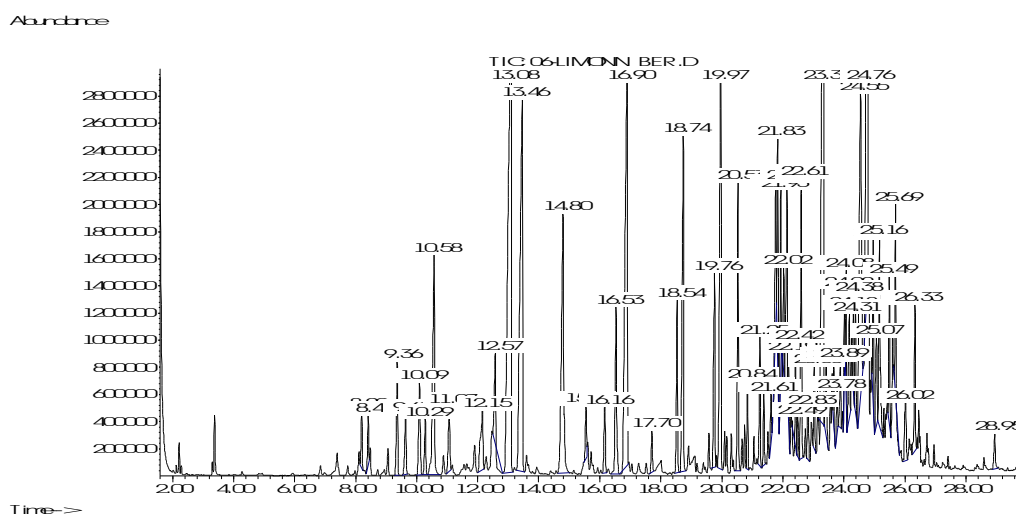


Рис. 1. Хроматограма ефірної олії плодів лимонника китайського.

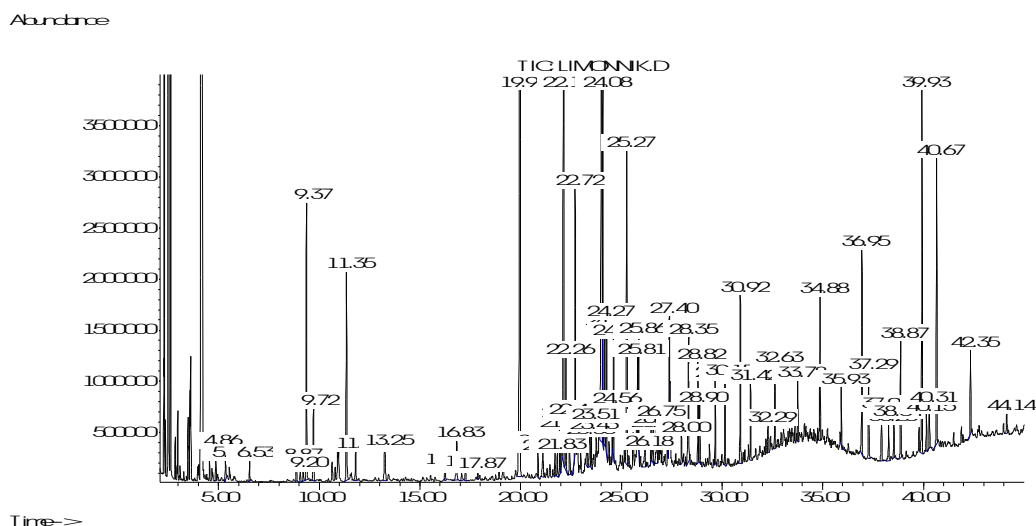


Рис. 2. Хроматограма ефірної олії листків лимонника китайського.

Література

1. Куренков И. П. Энциклопедия лекарственных растений / И. П. Куренков. – М.: Мартин, 2008. – С. 165–166.
2. Сафонов М.М. Повний атлас лікарських рослин / М. М. Сафонов. – Тернопіль: Навчальна книга- Богдан, 2008.– 384 с.
3. Советы по ведению приусадебного хозяйства / [Попович Ф.Я., Гапоненко Б. К., Коваль Н. М. и др.]; под ред. Ф. Я. Поповича. – Киев : Урожай, 1985. – 664 с.
4. Черногород Л. Б. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L., содержание фразанол / Л. Б. Черногород, Б. А. Виноградов // Растительные ресурсы. – 2006. – 42, вып. 2. – С. 61–68.
5. Gas chromatography with mass-spectrometric detection of the components of the essential oils from *Achillea carpatica* Blocki ex Dubovik and *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. / A. A. Kyslichenko, Ya. V. Dyakonova, A. N. Alexandrov, R. Ye. Darmogray// *Herba Polonica*. – 2008. – Vol. 54, № 4. – P. 62–67.

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО

Е. Б. Михалюк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: определен качественный состав и установлено количественное содержание компонентов эфирных масел листьев и плодов лимонника китайского. Установлено, что общими компонентами листьев и плодов лимонника китайского являются: терпинен-4-ол, β -бурбонен, β -элемен, β -фарнезен, гермакрен D, δ -селинен, γ -кадинен, δ -кадинен, неролидол.

Ключевые слова: лимонник китайский, эфирные масла.

STUDYING OF THE ESSENTIAL OIL CONTENT OF THE SCHISANDRA CHINENSIS' LEAVES AND FRUITS

О. В. Mykhaliuk

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

Summary: the qualitative structure and the quantitative content of the *Schisandra chinensis*' leaves and fruits are defined. It is determined that common components of the leaves and fruits of *Schisandra chinensis* are the following: Terpinen-4-ol, β -burbonen, β -elemen, β -farnesene, germacrener D, δ -selinene, γ -cadinene, δ -cadinene, nerolidol.

Key words: *Schisandra chinensis*, essential oils.

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою
УДК 616.12+612.273:615.33+591.434]-001.5

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПІРАЦЕТАМУ І КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА АКТИВНІСТЬ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТКАНИННОЇ ГІПОКСІЇ

© Н. І. Коваль, І. М. Кліщ

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати вивчення впливу поєднаного застосування пірацетаму і кислоти бурштинової на показники прооксидантно-оксидантного гомеостазу та активність мітохондріальних ферментів у дослідних тварин. Досліджувану сполуку вводили в дозах 200 та 100 мг/кг внутрішньошлунково, як препарат порівняння використовували «Мексидол» в дозі 140 мг/кг. На моделі експериментальної тканинної гіпоксії встановлено, що дана комбінація має виражену антигіпоксичну дію.

Ключові слова: пірацетам, кислота бурштинова, тканинна гіпоксія.

Вступ. Гіпоксія є унікальним патологічним процесом, що супроводжує багато захворювань, пов'язаних з порушенням функції дихальної, серцево-судинної систем, а також транспортної системи крові і роботи ферментів [4, 6]. Погіршення стану навколишнього середовища, екстремальні умови, з якими пов'язана професійна діяльність багатьох спеціалістів (польоти, занурення, сходження та ін.), можуть бути причиною виникнення функціональних порушень, що супроводжуються гіпоксичними станами різного ґенезу [3, 5]. Тому вивчення механізмів стійкості до різних видів гіпоксії досі залишається актуальним питанням [8]. Оскільки одним із перспективних напрямків корекції тканинної гіпоксії і вільнорадикального окиснення є використання в терапії субстратних антигіпоксантів-антиоксидантів [9], метою даної роботи була оцінка антигіпоксичної дії композиції пірацетаму та кислоти бурштинової.

Методи дослідження. Експеримент виконано на 30 білих нелінійних щурах масою (200±20) г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Хронічну тканинну гіпоксію (ХТГ) моделювали одноразовою внутрішньочеревною ін'єкцією натрію нітропрусида в дозі 1,0 мг/кг протягом 4-х днів, на 5-й день – в дозі 25 мг/кг [1, 2]. Досліджувані речовини тварини отримували за допомогою зонда внутрішньошлунково 1 раз на добу, контрольна група тварин одержувала аналогічним чином воду дистильовану у відповідному об'ємі. Всіх експериментальних тварин було розподілено на 6 груп: I – інтактні тварини, II – щури з ХТГ без наступної корекції, III – тварини з ХТГ, яким вводили комбінацію пірацетаму та кислоти бурштинової за 1 годину до

застосування гіпоксанта, IV – тварини з ХТГ, яким вводили комбінацію пірацетаму та кислоти бурштинової через 1 год після застосування гіпоксанта, V – тварини з ХТГ, яким вводили референс-препарат – «Мексидол» за 1 год до застосування гіпоксанта, VI – тварини з ХТГ, яким вводили «Мексидол» через 1 год після застосування гіпоксанта. Пірацетам та кислоту бурштинову вводили в дозі 200 та 100 мг/кг, «Мексидол» – 140 мг/кг [7]. Тварин декапітували через 1 год після початку моделювання гіпоксії (II, III, V група тварин) і через 1 год після введення досліджуваних речовин (IV і VI група тварин). Для оцінки антигіпоксичної дії визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБП), гідропероксидів ліпідів (ГЛ), активність каталази (КТ), супероксиддисмутази (СОД), сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитохромоксидази (ЦХО), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), відновлений глутатіон (ВГ), церулоплазмін (ЦП).

Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t – критерію Ст'юдента, різницю між показниками вважали вірогідною при $P \leq 0,05$.

Результати й обговорення. Встановлено, що при ХТГ на 5-ту добу експерименту, у дослідних тварин підвищувався вміст ТБП в 1,5 раза, ГЛ – в 7,2, знижувалась активність КТ в 1,3 раза, СОД – в 1,6, СДГ – в 2,1, ЦХО та ГП – в 1,6, ГР – в 1,7, ВГ – в 3, ЦП – в 1,2 раза відповідно (табл. 1).

Як видно з даних таблиць 2 та 3, поєднане застосування пірацетаму та кислоти бурштинової по-різному впливає на відновлення досліджуваних показників до аналогічних даних у тварин інтактної групи. Так, попереднє введення досліджуваної композиції сприяє зниженню ТБП

Таблиця 1. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та активності мітохондріальних ферментів в інтактній та контрольній групах

Показник	Група	
	I	II
ТБП мкмоль/л	11,17 ±0,13	16,64 ±0,16**
ГЛ ум.од./мл	3,59 ±0,02	9,78±0,17**
КТ мкат/л	0,671 ±0,01	0,534 ±0,02*
СОД ум.од./мг	0,354 ±0,02	0,227 ±0,01*
СДГ мкмоль/г	12,43 ±0,12	5,80 ±0,19**
ЦХО мкмоль/г	5,27 ±0,09	3,36 ±0,15**
ГП ммоль/(хв•кг)	0,737 ±0,01	0,464 ±0,01**
ГР ммоль/(хв•кг)	0,677 ±0,01	0,392 ±0,01**
ВГ мкмоль/г	3,98 ±0,27	1,31±0,11**
ЦП мг/л	31,27±0,08	25,33±0,44**

Примітки: * – p<0,01, **– p<0,001 відносно інтактних тварин.

на 48 % відносно контролю, проти 36 % під дією «Мексидолу» та ГЛ – на 40 % проти 13 %, збільшувалась активність КТ на 10 % проти 4 %, СОД – на 50 % проти 32 %, СДГ– на 80 % проти

38%, ЦХО – на 114% проти 85 %, ГП – на 44 % проти 34 %, ГР – на 59 % проти 28 %, ВГ – на 168 % проти 151 % та ЦП – на 54 % проти 36 % (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив пірацетаму і кислоти бурштинової на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та активність мітохондріальних ферментів за 1 годину до введення гіпоксанта (M±m)

Показник	Група		
	II	III	V
ТБП мкмоль/л	16,64 ±0,16	8,53 ±0,18 p ¹ <0,001 p ² <0,002	10,67 ±0,21 p ¹ <0,001
ГЛ ум.од./мл	9,78±0,17	5,88 ±0,06 p ¹ <0,001 p ² <0,002	8,46 ±0,29 p ¹ <0,02
КТ мкат/л	0,534 ±0,02	0,617 ±0,02 p ¹ <0,05	0,589 ±0,01 p ¹ <0,05
СОД ум.од./мг	0,227 ±0,01	0,340 ±0,01 p ¹ <0,01	0,300 ±0,02 p ¹ <0,05
СДГ мкмоль/г	5,80 ±0,19	10,45 ±0,15 p ¹ <0,001 p ² <0,002	7,98 ±0,25 p ¹ <0,01
ЦХО мкмоль/г	3,36 ±0,15	7,19 ±0,13 p ¹ <0,001 p ² <0,02	6,23 ±0,11 p ¹ <0,001
ГП ммоль/ (хв•кг)	0,464 ±0,01	0,669 ±0,01 p ¹ <0,001 p ² <0,05	0,621 ±0,01 p ¹ <0,002
ГР ммоль/ (хв•кг)	0,392 ±0,01	0,624 ±0,02 p ¹ <0,001 p ² <0,01	0,502±0,01 p ¹ <0,002
ВГ мкмоль/г	1,31 ±0,11	3,51 ±0,11 p ¹ <0,001	3,29 ±0,05 p ¹ <0,001
ЦП мг/л	25,33±0,40	38,97±1,26 p ¹ <0,001 p ² <0,05	34,40±0,76 p ¹ <0,001

Примітки: p¹ – достовірність різниці відносно контролю; p² – достовірність різниці відносно групи тварин, яким вводили «Мексидол».

При введенні комбінації пірацетаму та кислоти бурштинової через 1 годину після введення гіпоксанта виявлено вірогідне зниження ТБП на 52 %, порівняно з контролем, проти 41% під дією «Мексидолу» та знижувався вміст ГЛ на 43 % проти 32 % (табл. 3). Також дана композиція підвищувала активність КТ на 20 % відносно контрольної групи тварин проти 13 % під дією «Мексидолу», СОД – на 72 % проти 43 %, СГД – на 117 % проти 54 %, ЦХО – на 134 % проти 96 %, ГП – на 66 % проти 34 %, ГР – на 85 % проти 49 %, ВГ – на 195 % проти 157 % та ЦП – на 80 % проти 49 % відповідно (табл. 3).

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати, що комбінація пірацетаму та кислоти бурштинової достовірно відновлює досліджувані показники до аналогічних в інтактних тварин. Крім того, як свідчать дані таблиць 2 та 3, таке поєднання краще виражає антигіпоксичні властивості, якщо його застосовувати для корекції гіпоксичних станів.

Висновки. За результатами проведених досліджень можна констатувати, що в умовах тканинної гіпоксії поєднане застосування пірацетаму та кислоти бурштинової має виражену антигіпоксичну активність.

Таблиця 3. Вплив пірацетаму і кислоти бурштинової на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та активність мітохондріальних ферментів через 1 годину після введення гіпоксанта (M±m)

Показник	Група		
	II	IV	VI
ТБП мкмоль/л	16,64 ±0,16	7,90±0,20 p ¹ <0,001 p ² <0,002	9,78 ±0,13 p ¹ <0,001
ГЛ ум.од./мл	9,78±0,17	5,54 ±0,03 p ¹ <0,001 p ² <0,01	6,61 ±0,18 p ¹ <0,001
КТ мкат/л	0,534 ±0,02	0,643 ±0,01 p ¹ <0,01 p ² <0,05	0,604 ±0,01
СОД ум.од./мг	0,227 ±0,01	0,391 ±0,01 p ¹ <0,001 p ² <0,02	0,325 ±0,01 p ¹ <0,01
СДГ мкмоль/г	5,80 ±0,19	12,57 ±0,14 p ¹ <0,001 p ² <0,001	8,91 ±0,21 p ¹ <0,001
ЦХО мкмоль/г	3,36 ±0,15	7,86 ±0,09 p ¹ <0,001	6,59 ±0,14 p ¹ <0,001
ГП ммоль/ (хв•кг)	0,464 ±0,01	0,771 ±0,01 p ¹ <0,001 p ² <0,01	0,620 ±0,03 p ¹ <0,01
ГР ммоль/ (хв•кг)	0,392 ±0,01	0,725 ±0,01 p ¹ <0,001 p ² <0,001	0,585 ±0,01 p ¹ <0,001
ВГ мкмоль/г	1,31 ±0,11	3,87 ±0,07 p ¹ <0,001 p ² <0,01	3,37 ±0,08 p ¹ <0,001
ЦП мг/л	25,33±0,40	45,69±1,94 p ¹ <0,001 p ² <0,05	37,45±1,29 p ¹ <0,001

Примітки: p¹ – достовірність різниці відносно контролю; p² – достовірність різниці відносно групи тварин, яким вводили «Мексидол».

Література

1. Аксіненко С. Г. Корректирующее и адаптогенное влияние комплексных извлечений из растений Сибири в условиях развития стрессорной реакции : автореф. дис. на соискание науч. степени д. мед. наук : спец. 14.03.06 / С. Г. Аксіненко. – Томск, 2011. – 47 с.
2. Антигіпоксическое и стресспротекторное действие экстракта альфредии поникшей / Р. Н. Мустафан, К. Л. Зеленская, И. В. Шилова [и др.] // Химия растительного сырья. – 2012. – № 1. – С. 211–214.

3. Вплив похідних 2 – оксоіндолін – 3 – глюксилової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т.3, № 3. – С. 89 – 92.
4. Вплив мексидолу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / М. М. Стешенко, О. О. Гончар, В. І. Носарь [та ін.] //

Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 64–69.

5. Германова Э. Л. Нарушения энергетического обмена при гипоксии и их коррекция с помощью сукцинатсодержащего соединения проксипин : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. биол. наук : спец. 14.03.16 / Э. Л. Германова. – Москва, 2008. – 18 с.

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

7. Крижна С. І. Пошук антигіпоксичних речовин серед похідних бурштинової кислоти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 / С. І. Крижна. – Київ, 2004. – 20 с.

8. Михеев В. В. Межполушарная асимметрия устойчивости к гипоксии самцов мышей линии SHR / В. В. Михеев, В. В. Марышева, П. Д. Шабанов // Асимметрия. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 3–11.

9. Моргунов С. С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях / С. С. Моргунов // Журнал им. Н. И. Пирогова «Хирургия». – 2011. – № 9. – С. 71–75.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ПИРАЦЕТАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ В КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ

Н. И. Коваль, И. Н. Клищ

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: приведены результаты изучения влияния применения комбинации пирacetам и кислоты янтарной на показатели прооксидантно-оксидантного гомеостаза и активность митохондриальных ферментов в экспериментальных животных. Исследуемое соединение вводили в дозах 200 и 100 мг/кг внутривентриально, как препарата сравнения использовали «Мексидол», в дозе 140 мг/кг. На модели экспериментальной тканевой гипоксии установлено, что данная комбинация имеет выраженное антигипоксическое действие.

Ключевые слова: пирacetам, янтарная кислота, тканевая гипоксия.

INFLUENCE OF COMBINED APPLICATION OF PIRACETAM AND SUCCINIC ACID ON INDICATORS OF PROOXIDANT-OXIDATIVE HOMEOSTASIS AND MITOCHONDRIAL ENZYMES ACTIVITY IN RATS UNDER EXPERIMENTAL CYTOTOXIC HYPOXIA

N. I. Koval, I. M. Klishch

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

Summary: results of studying the influence of combined use of piracetam and succinic acid on the indices of prooxidant-oxidant homeostasis and activity of mitochondrial enzymes in experimental animals. Investigated combination was administered in doses of 200 and 100 mg / kg intragastrically, as reference preparation used "Mexidol", in a dose of 140 mg / kg. On the model of experimental cytotoxic hypoxia it was found out that this combination has a pronounced action antihypoxic.

Key words: piracetam, succinic acid, cytotoxic hypoxia.

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

УДК 615.262:615.361-616.5-001.1

РАНОЗАГОЮВАЛЬНА ДІЯ ПРЕПАРАТУ «ЕФІАЛЬ»™

©Г. І. Борщевський¹, Н. Є. Лісничук², К. С. Волков², М. І. Борщевська¹

ПАТ «Фармак», Київ¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського²

Резюме: досліджено ранозагоювальну дію препарату «Ефіаль», створеного на ПАТ «Фармак», у лікарській формі спрею, до складу якого входять концентрат депротейнізованого шару шкіри свиней в перерахунку на пептиди 0,12 мг/мл і фосфатидилхолін 100 мг. Як референтний препарат за фармакологічною дією обрано «Солкосерил», желе виробництва «Легасі Фармасьютикалз Свіццерленд ГмбХ», Швейцарія.

У досліджах на білих щурах на тлі плоских повношарових ран площею 1 см² доведено, що досліджуваний препарат «Ефіаль», спрей та препарат порівняння «Солкосерил», желе, за місцевого застосування проявляють аналогічну регенеративну ранозагоювальну дію, на що вказує ефективне зменшення площі ранової поверхні у всі терміни спостереження, та приводять до рівнозначного зниження рівня токсемії, про що свідчать зменшення проникності еритроцитарних мембран та зниження вмісту середньомолекулярних пептидів у сироватці крові.

Ключові слова: ранозагоювальна дія, «Ефіаль», «Солкосерил».

Вступ. Загоювання ран – складний процес, що характеризується різними рівнями структурної організації (молекулярним, субклітинним, клітинним, тканинним і органним), кінцевою метою якого є ліквідація пошкодження з максимальним відновленням анатомічної структури за умови мінімальних функціональних втрат.

Важливою проблемою сучасної медицини є зростання частоти тривало незагоєваних ран. Такі рани найчастіше виникають у хворих з порушеннями трофіки та іннервації шкіри, зумовленими різними патологічними процесами: хронічним венозним застоєм у хворих з варикозною хворобою; порушенням мікроциркуляції при цукровому діабеті, а також у випадках глибоких пошкоджень шкіри та підшкірних тканин за термічних (як термальних, так і холодкових) і хімічних травм [1, 2, 4, 9–12].

Завдання клініцистів – вибір адекватного методу лікування ранового процесу, що включає не лише фізикальні, десмургічні прийоми, а й передбачає у більшості випадків підбір ефективних фармакологічних засобів. Фармакодинамічні ефекти препаратів, що можуть застосовуватися при рановому процесі, повинні бути спрямованими на його патогенетичні ланки. Серед таких ефектів – активація регенеративних процесів, стимуляція проліферації відповідних клітинних ліній, синтез «факторів росту», що секретуються тромбоцитами, макрофагами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами, фібробластами.

Місцева терапія залежить від того, в якій стадії знаходиться виразка чи рана. Для лікування виразок та ран, що погано заживають, використовують препарати, що є тканинспецифічни-

ми стимуляторами регенерації і впливають на регенерацію та репарацію шкірних покривів. У більшості репаратів здатність стимулювати регенерацію шкіри поєднується з іншими ефектами: протизапальною дією (мазь живокосту і календули), антиоксидантною («Ревалід»), відновленням балансу згортання крові, поліпшенням локальної мікроциркуляції і трофіки шкіри («Гепатромбін» та ін.) і антибактеріальною («Полівінокс», гіалуронат цинку, «Фітостимулін» та ін.). Ці препарати призначені для стимуляції регенерації дермальної і сполучної тканини в ділянці ураження. Однак необхідно зазначити, що швидке та ефективне загоєння шкірних покривів з епітелізацією можливе за наявності поверхневих пошкоджень (ерозіях, виразках, опіках та ін.), тоді як глибокі ураження шкіри гояться з формуванням сполучнотканинного рубця.

Розробка та створення препаратів біологічного походження, ефективних та безпечних за лікування, зокрема, ран різного ґенезу, є перспективним напрямком фармакологічної та фармацевтичної науки. Такі препарати вміщують біологічно активні молекули, отримані від людей чи інших видів ссавців [13–15]. До препаратів біологічного походження відносять тромбоцитарний фактор росту, епідермальний фактор росту, препарати, створені на основі гемодериватів крові тварин, кріоконсервовані матеріали [16–20]. Серед них є лікарські засоби, що вже дозволені до клінічного застосування, та ті, що знаходяться на етапі клінічної апробації. На даний час є декілька повідомлень та результатів рандомізованих контрольованих випробувань, де показано ефективність застосування ендоген-

них факторів росту. Зокрема, дано схвальне рішення FDA щодо Vescarfermin – гелю, що містить PDGF (тромбоцитарний фактор росту) як допоміжний засіб терапії в лікуванні діабетичних виразок ніг [21]. Препарат «Ебермін» (компанії Eber Biotek), що містить епідермальний фактор росту (ЕФР), показаний до застосування при поверхневих і глибоких опіках різного ступеня тяжкості (I–IV); трофічних виразках (у тому числі при хронічній венозній недостатності, облітеруючому ендартеріїті, цукровому діабеті, бешиховому запаленні), пролежнях тощо. До речі, ЕФР належить до сімейства факторів росту, які регулюють проліферацію, міграцію і диференціювання через зв'язування з рецепторами кіназ в клітинах-мішенях. Встановлено, що ЕФР виступає мітогенним чинником, а також є фактором диференціації для багатьох видів клітин.

Використання кріоконсервованих матеріалів – один із методів закриття поверхонь ран та стимуляції їх загоєння. Доведено, що екстракт кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней прискорює загоєння ран, нормалізує показники крові та знижує рівень пероксидації ліпідів. Екстракт кріоконсервованих фрагментів селезінки нормалізує імунний статус організму, зокрема систему Т-лімфоцитів [16], які беруть активну участь у регуляції регенерації [17].

В останні роки для лікування опікових ран застосовують кріоконсервовані ксенотрансплантати шкіри свині [18]. В результаті впровадження високотехнологічної переробки сировинного субстрату кріоконсервованого ксенотрансплантату отримано біопродукт з унікальними властивостями. Висока антимікробна резистентність препарату кріоліофілізованої ксеногенної шкіри, здатність його до ефективної адсорбції, інактивації токсинів, знижений рівень антигенності кріоліофілізованих субстанцій за умов довготривалої придатності готового продукту – все це стало підґрунтям для подальших досліджень. На експериментальних моделях було встановлено, що імплантація клаптів ксеношкіри в організм лабораторних тварин супроводжувалася їх інтенсивною резорбцією і реалізувалася комплексом біогенних реакцій у вигляді реактивного лейкоцитозу, фагоцитозу, стійким підвищенням резистентності клітинних мембран за участю механізмів мобілізації системи циклічних нуклеотидів клітин крові, посиленням цитобіоенергетичних процесів у лейкоцитах, встановлених методом цитоломінесцентного аналізу, активним імуномодуляторним ефектом тощо. Висока біологічна активність ксеношкіри зумовлена значним вмістом широкого спектра амінокислот, колагену, структурних білків, а також інших біологічно активних речовин, зокрема

поліпептидного епідермального фактора росту, макро- і мікроелементів [18].

До стимуляторів регенерації належать очищені від білка (депротеїнізовані) гемодеривати крові телят [19, 20]: «Актовегін», що містить низькомолекулярні пептиди і похідні нуклеїнових кислот і застосовується при виразках різного походження, пролежнях, опіках, ушкодженнях рогівки і склери, а також для загоєння інфікованих ран, при променевому ураженні шкіри, пересадженні шкіри, та «Солкосерил», що містить широкий спектр природних низькомолекулярних речовин – гліколіпіди, нуклеозиди, нуклеотиди, амінокислоти, олігопептиди, незамінні мікроелементи, електроліти, проміжні продукти вуглеводного і жирового обміну. Солкосерил покращує споживання кисню клітинами тканин, особливо в умовах гіпоксії, нормалізує процеси метаболізму, транспорт глюкози, стимулює синтез АТФ, прискорює регенерацію зворотного пошкоджених клітин і тканин. Стимулює ангиогенез, сприяє ревазуляризації ішемізованих тканин і створенню умов, сприятливих для синтезу колагену та зростання свіжої грануляційної тканини, прискорює реепітелізацію і закриття рани. Він також має мембраностабілізуючий та цитопротекторний ефект. Показаннями до застосування препарату є трофічні порушення (трофічні виразки, передгангрена) на тлі захворювань периферичних судин (облітеруючий ендартеріїт, діабетична ангиопатія, варикозне розширення вен); незаживаючі рани, пролежні; хімічні та термічні опіки, відмороження, механічні травми (рани); променевий дерматит, виразки шкіри, опіки.

Однак відносно невеликий арсенал засобів біологічного походження для лікування ран різного ґенезу, дефіцит препаратів вітчизняного виробництва, що виготовлені на основі сировини, отриманої від тварин, до складу якого входять активні та безпечні компоненти, обґрунтовує доцільність розробки та впровадження в практику нових препаратів зі специфічним механізмом дії та високою біодоступністю.

На ВАТ «Фармак», Україна, розроблено препарат «Ефіаль» на основі біологічної сировини – шкіри свиней – концентрат депротеїнізованого дермального шару шкіри, у лікарській формі спрею. Серед діючих компонентів препарату – депротеїнізований шар шкіри свиней, стандартизований хімічно та біологічно, до складу якого входять численні біологічно активні компоненти, і фосфатидилхолін із соєвих бобів, ефективність якого доведена за різних патологічних станів [21–23]. Наявність у лікарській формі досліджуваного препарату, що застосовуватиметься для лікування ран різного ґенезу як біологічно активних компонентів шкіри свиней, так і фосфатидилхоліну є

патогенетично обґрунтованим. Склад лікарської форми: 1 мл спрею містить концентрат депротейнізованого шару шкіри свиней в перерахунку на пептиди 0,12 мг/мл і фосфатидилхоліну 100 мг.

Мета дослідження: вивчити ранозагоювальну дію препарату «Ефіаль» у лікарській формі спрею, виробництва ПАТ «Фармак».

Методи дослідження. Досліджуваний препарат: препарат «Ефіаль», спрей (виробництво ПАТ «Фармак», Україна). Референтним препаратом за фармакологічною дією обрано «Солкосерил», желе виробництва «Легасі Фармасьютикалз Свіцерленд ГмбХ», Швейцарія.

Дослідження виконане на 50 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях з масою тіла ($170,0 \pm 5,1$) г, яких утримували у стандартних умовах віварію. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил догляду за тваринами та відповідно до біоетичних норм [24, 25].

Після проведення рандомізації виділені наступні групи тварин: до першої групи (інтактна) входило 5 білих щурів, яких утримували в одному приміщенні з тваринами інших дослідних груп на звичайному, як і тварини інших груп, раціоні харчування та за умов вільного доступу до їжі та води; до другої групи входило 15 щурів, що мали експериментальне пошкодження шкіри (модель рани); до третьої групи було віднесено тварин (15 білих щурів) з експериментальним пошкодженням шкіри (модель рани), яким з першого дня після ураження на ранову поверхню наносили щоденно, впродовж 14 діб, досліджуваний препарат «Ефіаль» у лікарській формі спрею; до четвертої групи віднесено 15 тварин з експериментальним пошкодженням шкіри (модель рани), яким з першого дня після ураження на ранову поверхню наносили щоденно, впродовж 14 діб, препарат порівняння «Солкосерил» у лікарській формі желе. Проводили динамічне спостереження за тваринами і визначали зміну площі ранової поверхні через 3, 7 та 14 діб після початку патологічного процесу.

Рановий процес моделювали шляхом формування плоских повношарових ран площею 1 см^2 [6].

Досліджуваний препарат «Ефіаль», спрей, наносили на уражену ділянку шкіри з розрахунку 0,8 мг сухого залишку фізіологічно активних речовин на 1 см^2 ранової поверхні (1 уприск).

Препарат порівняння «Солкосерил», желе виробництва «Легасі Фармасьютикалз Свіцерленд ГмбХ», Швейцарія наносили на уражену ділянку шкіри з розрахунку 22 мг депротейнізованого гемодіалізату крові телят на 1 см^2 ранової поверхні.

Забір крові для біохімічного дослідження проводили в один і той же час доби між 10 та 12 годинами у спеціальному приміщенні за температури повітря $18\text{--}20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Токсичність плазми крові оцінювали за рівнем еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) [26], вмістом молекул пептидів середньої маси, їх низько- та високомолекулярних фракцій. Досліджуючи вміст середньомолекулярних пептидів (СМП), обчислювали їх коефіцієнт ($K = \text{СМП}_2 / \text{СМП}_1$, де СМП_2 – СМП, визначені при $\lambda = 280 \text{ нм}$; СМП_1 – СМП, визначені при $\lambda = 254 \text{ нм}$) за методом В. В. Оськіна, К. І. Чекаліна (1987) [27, 28].

Отриманий в результаті експерименту цифровий матеріал систематизовано та оброблено за допомогою методів варіаційної статистики із використанням критерію Стьюдента [29].

Результати й обговорення. Оцінку ранозагоювального ефекту досліджуваного препарату «Ефіаль» та референтного препарату «Солкосерил» проводили за аналізом активності контракції поверхні рани у динаміці на 3, 5, 7, 9 та 14 доби, визначаючи площу ранової поверхні у тварин 2–4 груп у зазначені терміни спостереження. Результати проведених планіметричних досліджень наведені в таблиці 1.

Обидва досліджувані препарати ефективно зменшували площу ранової поверхні у всі терміни спостереження. Досліджувані показники статистично достовірно відрізнялися від аналогічних у групі нелікованих тварин із ранами

Таблиця 1. Динаміка змін площі ранових поверхонь ($M \pm m$) у білих щурів за умов експериментального пошкодження шкіри

Термін спостереження, доба	Площа ранової поверхні у групах спостережень, мм^2		
	ураження шкіри без корекції	ураження шкіри + «Ефіаль»	ураження шкіри + «Солкосерил»
3	$0,77 \pm 0,026$	$0,53 \pm 0,023^*$	$0,33 \pm 0,017^*$
5	$0,60 \pm 0,023$	$0,27 \pm 0,017^*$	$0,19 \pm 0,006^*$
7	$0,53 \pm 0,020$	$0,23 \pm 0,014^*$	$0,14 \pm 0,012^*$
9	$0,36 \pm 0,035$	$0,11 \pm 0,009^*$	$0,07 \pm 0,006^*$
14	$0,04 \pm 0,012$	$0,02 \pm 0,001^*$	$0,02 \pm 0,003^*$

Примітка. * – дана величина статистично достовірно ($p \leq 0,05$) відрізняється від аналогічної у групі нелікованих тварин із пошкодженням шкіри.

шкіри. На 14 добу спостереження площа ранових поверхонь у тварин, яким застосовували досліджуваний препарат «Ефіаль», відповідала аналогічному показникові у групі тварин, де як ранозагоювальний використовували референтний препарат «Солкосерил».

У тварин із пошкодженням шкіри без лікування спостерігали ознаки інфікування ран, виражена ексудація та сповільнення контракції. Слід вказати, що у тварин із пошкодженням шкірних покривів при застосуванні коригуючих середників інфікування ран не спостерігалось, ексудація була відсутня.

Відомо, що процес загоєння утруднюється внаслідок розвитку інтоксикаційного синдрому, що виникає внаслідок резорбції продуктів лізису та некрозу тканин ранового каналу. Синдром ендогенної інтоксикації (CEI) – це отруєння організму як кінцевими (надмірне накопичення, затримка елімінації), так і проміжними продуктами метаболізму за глибокого порушення обміну речовин з характерним фазовим перебігом – від початкової токсемії з первинного вогнища ураження до ендотоксикозу як самостійного типового патологічного процесу різного ступеня тяжкості [30]. Достатньо широке розповсюдження отримала оригінальна концепція CEI: виникнення системного запалення (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [31, 32], яке може бути зумовлене різними патологічними процесами, зокрема тканинною деструкцією.

Універсальним маркером CEI є середньомолекулярні пептиди (СМП) – ендогенні компоненти з молекулярною масою 500 – 5000 Да, що утворюються в процесі протеолізу в пошкоджених тканинах, а також в самій плазмі при виході в кров протеолітичних ферментів. У здорових особин СМП є звичайними продуктами життєдіяльності організму і близько 95 % їх ефективно виводить-

ся через нирку. За надмірного накопичення ці сполуки, володіючи високою біологічною активністю, не тільки стають маркером CEI, але й самі здійснюють токсичний вплив на основні гомеостатичні системи [33]. Коефіцієнт СМП є важливим прогностичним критерієм, що дозволяє оцінити перебіг патологічного процесу та активність репаративно-відновних функцій організму. У практично здорових особин цей показник близький до 1,0 (0,8 – 1,0); його зростання свідчить про несприятливий перебіг захворювання із переважним накопиченням маркерів деструктивних процесів над відновно-репаративними.

Наведені результати експериментальних досліджень дають змогу оцінити динаміку показників ендогенної інтоксикації в крові піддослідних щурів зі змодельованим пошкодженням шкіри.

Найвищий ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у щурів із змодельованим пошкодженням шкіри спостерігали на 3 добу від моменту моделювання рани і зростав на 51,3 % порівняно з інтактними щурами. У тварин з ураженням шкіри, які з першого дня отримували «Ефіаль», EI1 статистично значимо перевищував аналогічний показник у групі інтактних тварин, проте був на 16,2 % нижчим, ніж у тварин із нелікованою раною. Аналогічну динаміку спостерігали за умов застосування референтного препарату «Солкосерил»: EI1 був на 19,9 % нижчим, ніж у групі нелікованих тварин (табл. 2).

У наступні дні експерименту (7 та 14 доби) позитивні зміни при застосуванні досліджуваного і референтного препаратів були ще більш вираженими і виявляли стійку тенденцію до зниження EI1 щодо аналогічного показника у групі тварин без лікування ураження шкіри. За абсолютною величиною на 14-й день дослідження EI1 в обох групах дослідних групах тварин наближався до норми.

Таблиця 2. Показники ендогенної інтоксикації в досліджуваних групах піддослідних тварин у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Групи тварин	Доби	ЕП, %	K_{MCM}
Інтактні	0	58,25±0,15	0,82±0,03
Ураження шкіри без корекції	3	88,13±3,13 ***	1,94±0,10***
	7	84,13±3,13***	1,70±0,01***
	14	81,13±8,13***	1,44±0,04***
Ураження шкіри + «Ефіаль»	3	73,88±0,63####	1,02±0,01####
	7	66,25±1,25####	0,95±0,02####
	14	68,13±1,88####	1,01±0,02####
Ураження шкіри + «Солкосерил»	3	70,63±4,38####	0,98±0,01####
	7	68,75±1,25####	0,96±0,02####
	14	63,75±6,25####	0,94±0,02####

Примітки: 1) * – величини, що статистично достовірно (***) – $p \leq 0,001$) відрізняються від аналогічних у групі практично здорових тварин;

2) # – величини, що статистично достовірно (### – $p \leq 0,001$) відрізняються від аналогічних у групі нелікованих тварин із пошкодженням шкіри.

Проведені дослідження показали, що пошкодження шкіри тварин призводить до збільшення фракції СМП з більшою молекулярною масою, що є продуктами деградації білків-ферментів, нуклеотидів та структурних білків. У щурів зі змодельованим пошкодженням шкіри вміст СМП у сироватці крові зазнавав значних змін. На 3 добу експерименту це призводило до зростання $K_{СМП}$ з $(0,82 \pm 0,03)$ до $(1,94 \pm 0,10)$, що на 136,6 % перевищує аналогічний параметр у щурів інтактної групи. На 7 та 14 доби спостереження у групі нелікованих тварин $K_{СМП}$ перевищував аналогічний показник у групі практично здорових тварин на 107,3 та 75,6 % відповідно.

Застосування досліджуваного препарату «Ефіаль» сприяло зниженню $K_{СМП}$ у всі терміни спостереження і наближенню його до показника тварин інтактної групи. Аналогічна динаміка спостерігалася і за застосування референтного препарату.

Таким чином, «Ефіаль» та «Солкосерил» знижують рівень токсемії за рахунок зменшення проникності еритроцитарних мембран та зниження вмісту середньомолекулярних пептидів.

Висновки. 1. Досліджуваний препарат «Ефіаль» у лікарській формі спрею та препарат порівняння «Солкосерил» у лікарській формі желе за місцевого застосування проявляють аналогічну регенеративну ранозагоювальну дію, на що вказує ефективне зменшення площі ранової поверхні у всі терміни спостереження.

2. Використання препаратів «Ефіаль» у лікарській формі спрею і «Солкосерил» у лікарській формі желе привело до рівнозначного зниження рівня токсемії, на що вказувало зменшення проникності еритроцитарних мембран та зниження вмісту середньомолекулярних пептидів у сироватці крові.

Література

1. Ваврик Ж. М. Лекції з хірургії / Ж. М. Ваврик. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 442 с.
2. Чен Г. Руководство по технике врачебных манипуляций / Г. Чен, К. Дж. Соннендэй, К. Д. Лилремо. – 2-е издание ; пер. с англ. – Москва: Медицинская литература, 2002. – 384 с.
3. Комплексне лікування пацієнтів з венозними трофічними виразками / І. І. Кобза, Р. В. Радиш, Р. А. Жук [та ін.] // Вестник неотл. і восстанов. Медицины. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 438–441.
4. Martin P. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly / P. Martin, S. J. Leibovich // Trends Cell Biol. – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 599–607.
5. Velnar T. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms / T. Velnar, T. Bailey, V. Smrkolj // J. Int. Med. Res. – 2009. – Vol. 37, № 5. – P. 1528–1542.
6. Критерії оцінки перебігу ранового процесу в шкірі інтактних щурів: від морфології рани до інтерпретації механізмів загоєння / Е. Ф. Барінов, О. М. Сулаєва, М. Е. Барінова [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 10, вип. 1. – С. 4–6.
7. Shai A. Wound Healing and Ulcer of the Skin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg / A. Shai, H. I. Maibach. – 2005. – 269 p.
8. Barnes P. J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture / P. J. Barnes // Br. J. of Pharmacol. – 2005. – № 148. – P. 245–254.
9. Біктіміров В. В. Морфологічні аспекти перебігу гнійно-некротичних уражень на стопі у пацієнтів з цукровим діабетом залежно від маси тіла / В. В. Біктіміров, А. В. Багрій, С. Д. Хіміч // Вісник морфології. – 2008. – № 14(1). – С. 61–65.
10. White R. Topical therapies for diabetic foot ulcers: standard treatments / R. White, C. McIntosh // Journal of wound care. ? 2008. ? Vol. 17, № 10. – P. 422–432.
11. Topical therapies for diabetic foot ulcers: standard treatments / R. White, C. McIntosh // Journal of wound care. ? 2008. ? Vol. 17, № 10. – P. 422–432.
12. Jefcoate W. J. Diabetic foot ulcers / W. J. Jefcoate, K. Harding // Lancet. ? 2003. ? Vol. 361. ? P. 1545–1551.
13. Wobus A.M. Potential of embryonic stem cells / A. M. Wobus // Molecular Aspects of Medicine. – 2001. – Vol. 22. – P. 149–164.
14. Francesco M. Veronese Peptide and protein PEGylation : a review of problems and solutions / M. Francesco // Biomaterials. – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 405–417.
15. Intralesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study / J. I. Fernandez-Montequin, C. M. Valenzuela-Silva, D. O. Gonzalez [et al.] // Int Wound J. ? 2009. ? № 6. – P. 432–443.
16. Влияние эндобронхиального введения экстракта криоконсервированных фрагментов ксеноселезенки на некоторые факторы местного иммунитета в комплексной терапии больных с абсцессами легких / В. В. Бызов, И. П. Высеканцев, С. Е. Гальченко [та ін.] // Пробл. криобиологии. – 2001. – № 4. – С. 65–70.
17. Патент 10737 А. Україна. МПК: А 01 N 1/2. Спосіб виготовлення ксенодермотрансплантатів / Бігуняк В. В., Лучанко П. І. № 95041596 від 10.04.94. Бюл. № 4.
18. Демяненко В. Вітчизняні ксеноімпланти у лікуванні опікових хворих / В. Демяненко, Л. Лукашук // Ваше здоров'я. – 2009. – Т3 (1031). – С. 3–7.
19. Михайлова Н. М. Актотегин в корекції когнитивних расстройств у пожилых пациентов / Н. М. Михайлова // РМЖ. – 2011. – № 15. – С. 966–969.
20. Возможность применения депротеинизированного гемодеривата крови телят (Солкосерила) при лечении облитерирующих заболеваний нижних конечностей / В. Г. Мишалов, И. И. Теслюк, Е. С. Заводовский [и др.] // Серце і судини. – 2011. – № 1. – С. 102–106.
21. Шульпекова Ю. О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / Ю. О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 11–13.
22. Короткий В. Н. Эссенциальные фосфолипиды в

комплексном лечении больных с печеночной недостаточностью, вызванной длительной механической желтухой / В. Н. Короткий, И. В. Колосович, В. В. Чегусов // Медицина сегодня. – 2008. – № 10. – С. 245.

23. The next generation of liposome delivery systems: recent experience with tumor-targeted, sterically-stabilized immunoliposomes and active-loading gradients / R. . Abra, R. B. Bankert, F. Chen [et al.] // J. Liposome Res. – 2002. – Vol. 12. – P. 1–3.

24. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А. [та ін.]. – Київ: Авіцена, 2002. – 156 с.

25. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 56 p.

26. Тогайбаев А. А. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

27. Габриэлян Н. И. Определение содержания среднемолекулярных пептидов в крови / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.

28. Способ определения «средних молекул» / Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В. [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.

29. 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.

30. Бакалюк О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наук. досл. – 2000. – № 1. – С. 11–13.

31. Bone R. S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / R. S. Bone // JAMA. – 1995. – Vol. 273, № 2. – P. 156.

32. Bone R. S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation / R. S. Bone // Crit. Care. Med. – 1996. – Vol. 241, № 1. – P. 163–172.

33. Особенности характера изменений уровня молекул средней массы плазмы крови при хронических панкреатитах у детей / М. С. Суровкина, С. И. Полякова, Н. И. Урсова [и др.] // Клин. лабор. диагностика. – 2001. – № 11. – С. 7–8.

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА «ЭФИАЛЬ»™

Г. И. Борщевский¹, Н. Е. Лисничук², К. С. Волков², М. И. Борщевская¹

ПАО «Фармак», Киев¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского²

Резюме: исследовано ранозаживляющее действие препарата «Эфиаль», разработанного ПАО «Фармак», в лекарственной форме спрея, в состав которого входят концентрат депротенинизированного слоя кожи свиней в пересчете на пептиды 0,12 мг/мл и фосфатидилхолин 100 мг. В качестве референтного препарата по фармакологическому действию избран «Солкосерил», желе производства «Легаси Фармасьютикалз Свизерленд ГмбХ», Швейцария. В опытах на белых крысах на модели плоских полношаровых ран площадью 1 см² доказано, что исследуемый препарат «Эфиаль», спрей и препарат сравнения «Солкосерил», желе, при местном применении проявляют аналогичное регенеративное ранозаживляющее действие, на что указывает эффективное уменьшение площади раневой поверхности во все сроки наблюдения, а также приводят к равнозначному снижению уровня токсемии, о чем свидетельствуют уменьшение проницаемости эритроцитарных мембран и снижение содержания среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови.

Ключевые слова: ранозаживляющее действие, «Эфиаль», «Солкосерил».

WOUND HEALING EFFECT OF THE DRUG EFIAL™

Н. I. Borshchevskiy¹, N. Ye. Lisnychuk², K. S. Volkov², M. I. Borshchevskaya¹

JSC «Pharmac» Kyiv¹

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»²

Summary: wound healing effect of the drug Efial™, in dosage form of spray which consists of a concentrate deproteinised layer of the pig skin, based on peptides of 0.12 mg/ml and phosphatidylcholine of 100 ml/mg produced by JSC «Pharmac» was studied. As a reference of the drug at pharmacological action was elected Solcoseril, in jelly form. On flat wounds model of 1 cm² in the experiments using white rats was proved that the investigational drug Efial, in spray form and the reference drug «Solcoseril» in jelly form when applied topically can show a similar regenerative healing effect. That is shown by an effective reduction of the area of the wound in all periods of observation as well as the drugs provided a similar reduction of toxemia, as it evidenced by the decrease in the permeability of the erythrocyte membrane and reduction of average-molecular peptides in blood serum.

Key words: healing effect, «Efial», «Solcoseril».

Рекомендована д. мед. наук, проф. С. І. Климнюком

УДК 615.916:546.57+615.916:666.363+615.014:539.12+579.841.11.044

ВПЛИВ НАНОКОМПОЗИТУ ВИСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА НА БІОПЛІВКОВУ ТА ПЛАНКТОННУ ФОРМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA УКМ В-1

© Д. С. Савченко¹, О. Б. Балко², О. І. Балко², Л. В. Авдєєва², Л. В. Ярошенко², І. С. Чекман¹, Є. П. Воронін³

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

² Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України

³ Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйко НАН України

Резюме: досліджено протимікробну активність наноконкомпозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла (ВКНС) щодо *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145) у планктонній та біоплівковій формах. Встановлено, що в концентрації 500 і 200 мкг/мл наноконкомпозит ВКНС пригнічує розвиток культури та спричиняє повну загибель клітин при внесенні до вже сформованої біоплівкової та планктонної форми *P. aeruginosa*. Застосування наноконкомпозиту ВКНС у концентрації 200 мкг/мл за ефективністю впливу щодо клітин у планктонній формі поступається, а щодо біоплівкової форми *P. aeruginosa* переважає дію аналогічної концентрації срібла нітрату, при перерахунку на вміст чистого срібла.

Ключові слова: наночастинки срібла, високодисперсний кремнезем, наноконкомпозит, протимікробні властивості, біоплівка, планктонна форма, *Pseudomonas aeruginosa*.

Вступ. Бактеріальні інфекції є однією з провідних причин смерті людей в усьому світі. Це пов'язано з появою нових хвороботворних агентів і розвитком полірезистентних штамів мікроорганізмів (МО). Крім того, у патогенних МО розвилися ефективні способи протидії біоцидному впливу антибактеріальних препаратів. Як наслідок, незважаючи на розробку багатьох нових антибіотиків, дуже незначна їх частина виявилася ефективною проти полірезистентних штамів бактерій. Таким чином, при розробці та моделюванні нових протимікробних препаратів, вкрай важливим стало подолання даних обмежень.

Останнім часом наночастинки (НЧ) активно використовують як агенти доставки лікарських засобів [27], при діагностиці хронічних хвороб [10], для пригнічення бактеріальних інфекцій [23] і в харчовій та легкій промисловості як протимікробний агент [25]. Через їх виражену антимікробну активність та унікальний механізм дії НЧ металів стають альтернативою звичайним антибіотикам, в процесі розробки нових поколінь протимікробних засобів. З усього діапазону доступних на сьогодні НЧ значний науковий інтерес становлять наночастинки срібла (НЧС) через їх широке застосування в медичній практиці як терапевтичного засобу для боротьби з полірезистентністю МО до антибіотиків [7, 19, 21].

Механізм, за допомогою якого срібло проявляє свою біологічну активність, як і раніше за-

лишається маловивченим. НЧС володіють аналогічним іонам срібла антибактеріальним механізмом дії [13]. Загальноновизнаним є той факт, що НЧС впливають на стінку мікробної клітинної і проявляють токсичну дію, порушуючи проникність клітинної мембрани. НЧС можуть також проникати в клітину і впливати на клітинне дихання через інактивацію основних ферментів, утворюючи комплекси з каталітичним сульфгідрильними та тіольними групами цистеїну [9], а також за рахунок утворення таких токсичних радикалів, як супероксид, перекис водню і гідроксильні іони [13].

Додатково до їх прямої бактерицидної активності, НЧС також здатні порушувати формування біоплівок МО [12]. Біоплівки утворюються внаслідок адгезії бактерій до поверхні твердих тіл і є результатом агломерації бактеріальних клітин. Біоплівки підвищують стійкість МО до терапії, а також допомагають уникнути імунної відповіді організму людини і стимулюють розвиток хронічних інфекцій. НЧС проявляють генотоксичну і цитотоксичну дію в людських культурах тканин, викликаючи пошкодження ДНК, хромосомні аберації і загибель клітин, якщо вони застосовуються у незахищеному вигляді у концентраціях вище певного рівня [20].

На сьогодні розроблені численні методи синтезу НЧС [17, 18, 26]. Серед способів синтезу, найчастіше використовують спосіб хімічного відновлення розчину солі срібла нітрату із зас-

тосуванням таких відновлюючих агентів, як натрію додецилсульфат, цитрат, аскорбат, поліефір з надрозгалуженою структурою, N, N-диметилформамід і натрію бор гідрид [14, 16]. Більшість даних відновників є екологічно токсичними або біологічно небезпечними. Новою тенденцією до синтезу НЧ є біологічний синтез НЧС із використанням полімерних матриць, які не токсичні і можуть бути легко синтезовані в будь-якій лікарській формі, необхідній для певного способу застосування. До подібних матриць можна віднести такі різні біополімери, як крохмаль [24], хітозан [21], циклодекстрин [11] і бактеріальні біомаси [8], які діють як стабілізатор, так і відновлювальний агент. Застосування біополімерів при виробництві наночастинок має кілька переваг порівняно зі звичайними синтетичними реагентами. Високомолекулярні ланцюги таких біополімерів великим числом гідроксильних груп, і тому такі структури можуть утворювати комплекси з іонами металу – це дозволяє контролювати розмір, форму і дисперсність НЧ – що і робить їх менш токсичними до клітин ссавців [21].

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О. О. Богомольця активно проводяться дослідження із вивчення фармакологічних та токсикологічних властивостей наночастинок металів (золота, срібла, міді, заліза, магнію та ін.) та неметалів (високодисперсний кремнезем) [5].

У даному дослідженні високодисперсний кремнезем використано для синтезу стабільних НЧС. Дана субстанція володіє унікальним комплексом фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей (висока сорбційна ємність до білків, токсинів, відсутність алергенної і шкідливої дії на клітини, активація репаративних процесів в рані, поліпшення функції паренхіматозних органів і т. п.) [1, 6]. Новий високоєфективний нанокompatит високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла (ВКНС) розроблено в результаті спільних досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О. О. Богомольця та Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйко НАН України. Створення композиту полягає в тому, що наночастинки срібла (НЧС) та нанодисперсного кремнезему поєднували шляхом механосорбційного покриття поверхні нанорозмірного кремнезему моношаром AgNO_3 у газовому дисперсійному середовищі і наступним термолізом солі, в результаті чого на поверхні нанодисперсного кремнезему утворюються НЧС розміром від 12 до 18 нм [2]. Концентрація НЧС в 7,9 % в об'ємі ентеросорбенту дозволила рівномірно розподілити НЧС у вигляді моношару на поверхні високодисперсного кремнезему [4].

Метою роботи було визначення протимікробної активності нанокompatиту ВКНС щодо планктонної та біоплівкової форми *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145), що моделюють перебування культури клітин у різних фазах у різних відділах шлунково-кишкового тракту.

Методи дослідження. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О. О. Богомольця «Дослідження фармакологічних, фізико-хімічних, протимікробних властивостей наночастинок срібла, міді, заліза та вуглецю» (№ держреєстрації 0111U006268).

Використані штами мікроорганізмів. Дослідження ефективності впливу на клітини у планктонній формі та у складі біоплівки нанокompatиту ВКНС, препарату «Силікс» та срібла нітрату проводили на моделі типового штаму *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145), отриманого із Української колекції мікроорганізмів (УКМ, Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України).

Використані поживні середовища. Отримання добових культур мікроорганізмів, приготування вихідних і робочих суспензій мікроорганізмів та препаратів, дослідження явища біоплівкоутворення проводили у м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ). Приготування серійних десятикратних розведень змивів та бактеріальних суспензій для визначення у їх складі кількості мікроорганізмів у планктонній та біоплівковій формі готували із використанням 0,85 % розчину NaCl (ФР). Висів отриманих розведень дослідних і контрольних суспензій проводили на м'ясо-пептонному агарі (МПА) в чашках Петрі.

Вивчення протимікробних властивостей досліджуваних речовин. Дослідження динаміки біоплівкоутворення *P. aeruginosa* УКМ В-1 та оцінку впливу досліджуваних речовин на клітини у планктонній та біоплівковій формах проводили у стаціонарній системі на склі [3]. З цією метою в бюкси вносили 1,8 мл середовища LB, покривельне скельце та 0,2 мл 10-кратного розведення добової культури мікроорганізмів, досягаючи при цьому в суспензії їх кінцевої концентрації в 1×10^7 КУО/мл. В бюкси із дослідними зразками додають по 100 мкл суспензії нанокompatиту ВКНС і препарату «Силікс», а в контрольні – аналогічний об'єм срібла нітрату та МПБ.

Як позитивний контроль застосовували срібла нітрат, а як негативні контролю – «Силікс» та МПБ. Нанокompatит ВКНС та нітрат срібла вносили в концентраціях 500 і 200 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), «Силікс» – відповідно до використаних концентрацій нано-

композиту срібла, а МПБ – відповідно до внесених об'ємів попередніх препаратів (по 100 мкл).

Досліджувані зразки вносили превентивно, перед додаванням бактеріальної суспензії, з метою оцінки їх здатності до попередження біоплівкоутворення. Також для визначення активності щодо клітин у складі сформованої біоплівки та у планктонній формі, досліджувані речовини вносили на одну добу культивування.

Ефективність впливу оцінювали за кількістю життєздатних мікроорганізмів у планктонній та біоплівковій формах протягом 3 днів спостереження. З цією метою кожну добу протягом періоду спостереження із бюксів відбирали бактеріальну суспензію, готували її десятикратні серійні розведення у ФР, які наносили на МПА. Визначений описаним вище методом титр вказував на кількість життєздатних мікроорганізмів у планктонній формі в бактеріальній суспензії. Скельця, які слугували основою для формування біоплівки, відбирали одночасно із відбором суспензій з аналогічною періодичністю. Відібрані скельця відмивали від клітин у планктонній формі, після чого відділяли від їх поверхні біоплівковий матрикс із клітинами мікроорганізмів методом «змиву» [3]. В отриманій суспензії визначали титр, який вказував на кількість життєздатних мікроорганізмів у складі у біоплівковій формі.

Дослідження проводили у трьох повтореннях. Додатково проводили контроль поживних середовищ та розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Результати й обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено, що превентивне внесення нанокompозиту ВКНС в концентрації 500 мкг/мл приводить до однаково ефективного впливу як на клітини у планктонній, так і у біоплівковій формі (рис. 1). При цьому кількість

клітин у планктонній формі на 1 і 2 добу спостереження була нижчою на 7 порядків, а у біоплівковій формі – на 3,5 порядки порівняно з відповідними показниками негативного контролю. Ефективність нанокompозиту ВКНС є практично еквівалентною дії позитивного контролю, у якості якого було використано срібла нітрат. Застосування даних речовин в однакових концентраціях, при перерахунку на вміст чистого срібла, приводило до зниження кількості клітин в біоплівковій та планктонній формах до нульових показників і неможливості відновлення популяції протягом усього періоду спостереження. Позитивною особливістю нанокompозиту ВКНС є здатність до попередження біоплівкоутворення, оскільки навіть на 3 добу спостереження жодних сформованих утворень на поверхні скельця не виявляли.

Дія нанокompозиту ВКНС в концентрації 500 мкг/мл щодо сформованої біоплівки *P. aeruginosa* також характеризувалась високою ефективністю (рис. 2). Відмічено виражений вплив нанокompозиту ВКНС на клітини у планктонній формі, кількість яких знижувалась від 2×10^4 КУО/мл на 2 добу до 2×10^3 КУО/мл – на 3 добу спостереження. При цьому життєздатних клітин у біоплівковій формі, а також формування організованих структур біоплівки навіть на 3 добу виявлено не було.

Превентивне застосування нанокompозиту ВКНС у мінімальній бактеріостатичній концентрації 200 мкг/мл приводить до зниження кількості клітин *P. aeruginosa* в планктонній формі на 5,5, а у біоплівковій формі – на 3,5 порядки (рис. 3). Відмічено, що срібла нітрат порівняно із дією нанокompозиту ВКНС щодо планктонної форми *P. aeruginosa* є більш ефективним, оскільки знижує кількість клітин до нульових показників. Натомість нанокompозит ВКНС характеризується вищою ефективністю

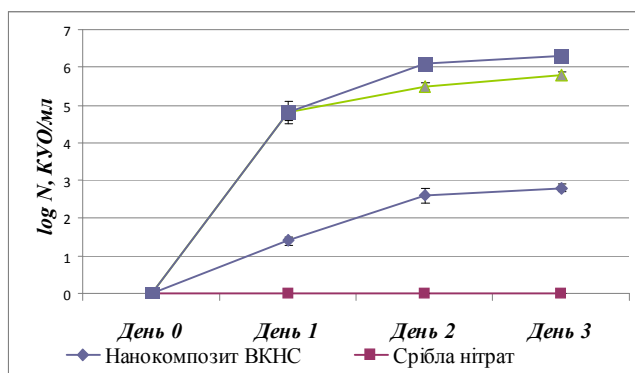
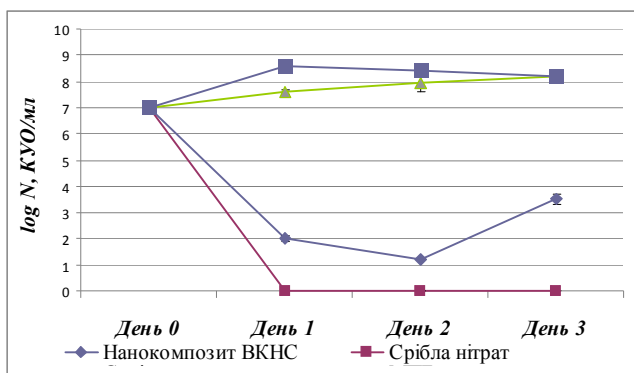


Рис. 1. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі нанокompозиту ВКНС і срібла нітрату у концентрації 500 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), а також «Силіксу» та МПБ при превентивному внесенні зразків.

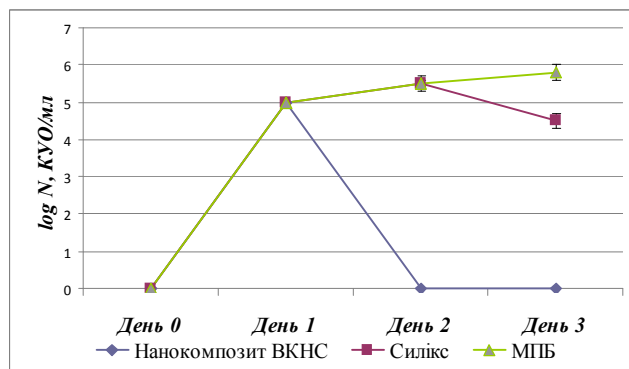
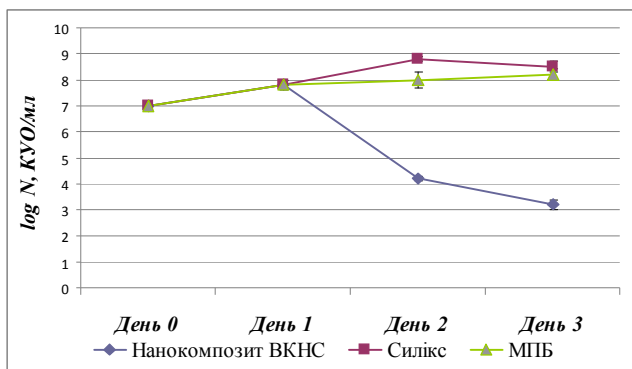


Рис. 2. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі наноккомпозиту ВКНС у концентрації 500 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), а також «Силіксу» (2) та МПБ (3) при внесенні зразків на етапі сформованої біоплівки.

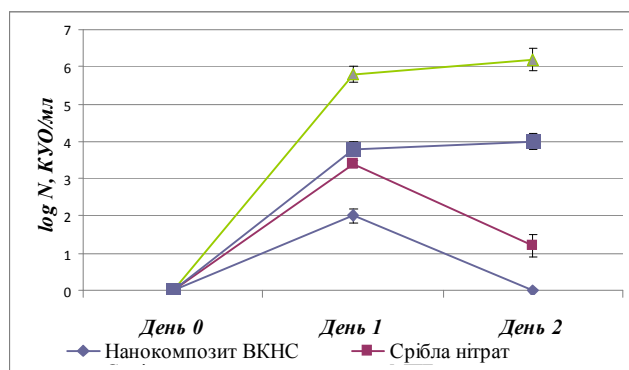
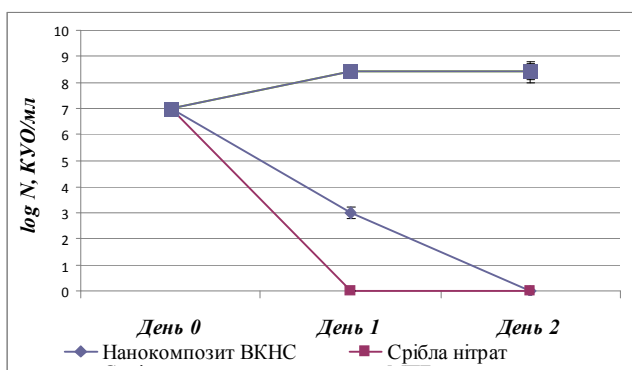


Рис. 3. Вплив на кількість мікроорганізмів (N) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі наноккомпозиту ВКНС і срібла нітрату у концентрації 200 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), а також «Силіксу» та МПБ при превентивному внесенні зразків.

щодо псевдомонад у біоплівковій формі, після обробки якими кількість мікроорганізмів виявилась у 20 разів нижчою, ніж внаслідок впливу срібла нітрату. Аналогічну закономірність відмічено і щодо відсотка покриття скельця біоплівкою.

Група вчених під керівництвом М. Radzig досліджувала протимікробну активність НЧС щодо грамнегативних бактерії в планктонній та біоплівковій формі. НЧС мали розмір 8,3 нм у діаметрі і були стабілізовані гідролізованими пептидами казеїну. Синтезовані ними НЧС значною мірою інгібували утворення біоплівок *Escherichia coli* AB1157 (концентрація НЧС 4-5 мкг / мл), *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 (концентрація НЧС 10 мкг / мл) і *Serratia proteamaculans* 94 (концентрація НЧС 10-20 мкг / мл). Життєздатність сформованої біоплівки *Escherichia coli* AB1157 значно знизилась при дії на неї НЧС в концентраціях вище 100-150 мкг / мл. Разом з тим досліджувані НЧС проявляли генотоксичні властивості і викликали значні порушення ДНК досліджуваних штамів МО [22].

Інша група авторів досліджувала вплив на-

ночастинок срібла (розміром в діапазоні від 7 до 70 нм) стабілізованих цитратом аскорбінової кислоти, а також стабілізованих галовою кислотою. Результати показали, що чим менший діаметр НЧС, тим вищі протимікробні властивості вони проявляють щодо біоплівкової форми *Pseudomonas aeruginosa*, при чому спостерігається знищення колоній майже на 90 %. Додатково встановлено, що в діапазоні концентрацій 80-200 мкг / мл не виявлено залежності сили протимікробної активності НЧС від їх концентрації [15].

Колектив авторів під керівництвом J. Prajna досліджував протимікробні властивості наноккомпозиту хітозану з інкорпорованими НЧС (ХНЧС). При проведенні досліджень із вивчення запобігання біоплівкоутворення встановлено, що ХНЧС при попередньому його внесенні не запобігає біоплівкоутворенню, а внесення ХНЧС в дозі 2 мг/кг до вже сформованої біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* призводить до пригнічення більше 65 % від сформованої біоплівки [21].

Висновки. 1. Наноккомпозит ВКНС в концентрації 500 і 200 мкг/мл однаково ефективно впливає як на біоплівкову, так і на планктонну форму *P. aeruginosa*, знижуючи кількість клітин на 3–7 порядків залежно від періоду внесення.

2. При превентивному застосуванні наноккомпозит ВКНС запобігає біоплівкоутворенню у *P. aeruginosa*, а за умови внесення до сформованої біоплівки призводить до її деградації без відновлення вихідних організованих структур протягом наступних 3 діб спостереження.

Література

1. Ніцак О. В. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування суспензії нанодисперсного кремнезему як сорбційного засобу: автореф. дис... канд. біол. наук: 14.03.05 / О. В. Ніцак ; Держ установа "Ін-т фармакології та токсикології АМН України". – К., 2009. – 20 с.
2. Носач Л. В. Одержання і характеристика кластерів срібла на поверхні нанодисперсного кремнезему / Л. В. Носач, Д. С. Савченко, О. М. Власенко // Український науковий-медичний молодіжний ж-л. – 2011. – № 4. – С. 178.
3. Савченко Д. С. Вплив наноккомпозиту високодисперсного кремнезему та наночастинок срібла на формування біоплівок *Pseudomonas aeruginosa* УМК В-1 / Д. С. Савченко, О. Б. Балко // Геронтологический журнал им. В. Ф. Купревича. – 2013. – № 1-2. – С. 42.
4. Пат. 69526 Україна, МПК (2012.01) А61К 6/00. Спосіб одержання наноккомпозиту високодисперсного кремнезему-кластерів срібла з протимікробними та сорбційно-детоксикаційними властивостями / Савченко Д. С., Чекман І. С., Воронін Є. П., Носач Л. В.; заявник і власник патенту НМУ ім. О. О. Богомольця. – № u 2011 15221 ; заяв. 22.12.2011 ; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8.
5. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / [Чекман І. С., Ульберг З. Р. Маланчук В.О. та співавт.]. – К. : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
6. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / [Чуйко О. О., Погорелий В. К., Пентюк О. О. та ін.] ; під ред. О. О. Чуйко. – К. : Наукова думка, 2003. – 414 с.
7. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs / J. J. Castellano, S. M. Shafii, K. F. Varadarajan [et al.] // *Int Wound J.* – 2007. – Vol. 4. – № 2. – P. 114–122.
8. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against Gram-positive and Gram-negative bacteria / A. Fayaz, K. Balaji, M. Girilal [et al.] // *Nanomedicine.* – 2010. – Vol. 6. – № 1. – P. 103–109.
9. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* / Q. Feng, J. Wu, G. Chen [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2000. – Vol. 52. – № 4. – P. 662 – 668.
10. Highly sensitive rapid, reliable, and automatic

3. Застосування наноккомпозиту ВКНС у концентрації 200 мкг/мл за ефективністю впливу щодо клітин у планктонній формі поступається, а по відношенню до біоплівкової форми *P. aeruginosa* переважає дію аналогічної концентрації срібла нітрату, при перерахунку на вміст чистого срібла.

4. Отримані дані дозволяють розглядати наноккомпозит ВКНС як перспективний засіб впливу на біоплівкову та планктонну форму *P. aeruginosa*, який потребує подальшого дослідження.

- cardiovascular disease diagnosis with nanoparticle fluorescence enhancer and mems / B. Hong, J. Kai, Y. Ren [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – № 614. – P. 265 – 273.
11. Enhancement of the antibacterial properties of silver nanoparticles using beta-cyclodextrin as a capping agent / S. Jaiswal, B. Duffy, A. Jaiswal [et al.] // *Int. J. Antimicrob Agents.* – 2010. – Vol. 36. – № 3. – P. 280 – 283.
12. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis* / K. Kalishwaralal, S. BarathManiKanth, S. Pandian [et al.] // *Colloids. Surf. B. Biointerfaces.* – 2010. – Vol. 79. – № 2. – P. 340 – 344.
13. Kong H. Antibacterial properties of novel poly(methyl methacrylate) nanofiber containing silver nanoparticles / H. Kong, J. Jang // *Langmuir.* – 2008. – Vol. 24. – № 5. – P. 2051 – 2056.
14. Kuo P. L. Formation of silver nanoparticles under structured amino groups in pseudo-dendritic poly(allylamine) derivatives / P. L. Kuo, W. F. Chen // *J. Phys. Chem. B.* – 2003. – Vol. 107. – № 41. – P. 11267 – 11272.
15. Silver nanoparticles enhance *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilm detachment / C. Loo, P. Young, R. Cavaliere [et al.] // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2013. – Vol. 39. – № 7. – P. 620 – 631. – Режим доступу до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594297>.
16. Lou X. An unusual example of hyperbranched metal nanocrystals and their shape evolution / X. Lou, C. Yuan, L. Archer // *Chem. Mater.* – 2006. – Vol. 18. – № 17. – P. 3921 – 3923.
17. In situ formation of Ag nanoparticles in spherical polyacrylic acid brushes by UV irradiation / Y. Lu, Y. Mei, M. Schrunner [et al.] // *J. Phys. Chem. C.* – 2007. – Vol. 111. – № 21. – P. 7676 – 7681.
18. Mallikarjuna N. N. Microwave-assisted shape-controlled bulk synthesis of noble nanocrystals and their catalytic properties / N. N. Mallikarjuna, R. S. Varma // *Cryst. Growth. Des.* – 2007. – Vol. 7. – № 4. – P. 686 – 690.
19. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity / A. Panacek, L. Kvitek, R. Prucek [et al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – Vol. 110. – № 33. – P. 16248 – 16253.
20. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro /

- I. Papageorgiou, C. Brown, R. Schins [et al.] // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28. – № 19. – P. 2946 – 2958.
21. Toxicity and antibacterial assessment of chitosan-coated silver nanoparticles on human pathogens and macrophage cells / J. Prajna, M. Soumitra, M. Rojee [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 1805 – 1818.
22. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action / M. A. Radzig, V. A. Nadtochenko, O. A. Koksharova [et al.] // *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. – 2013. – Vol. 1. – № 102. – P. 300 – 306.
23. Rai M. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials / M. Rai, A. Yadav, A. Gade // *Biotechnol. Adv.* – 2009. – Vol. 27. – № 1. – P. 76 – 83.
24. Morphology and antibacterial activity of carbohydrate-stabilized silver nanoparticles / M. Valodkar, A. Bhadoria, J. Pohnerkar [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 2010. – Vol. 345. – № 12. – P. 1767 – 1773.
25. Functional finishing of cotton fabrics using silver nanoparticles / N. Vigneshwaran, A. Kathe, P. Varadarajan [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2007. – Vol. 7. – № 6. – P. 1893 – 1897.
26. Willner I. Growing metal nanoparticles by enzymes / I. Willner, R. Baron, B. Willner // *Adv. Mater.* – 2006. – Vol. 18. – № 9. – P. 1109 – 1120.
27. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments / L. Zhang, F. Gu, J. Chan [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 83. – № 5. – P. 761 – 769.

ВЛИЯНИЕ НАНОКОМПОЗИТА ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА НА БИОПЛЕНЧНУЮ И ПЛАНКТОННУЮ ФОРМЫ PSEUDOMONAS AERUGINOSA УКМ В-1

Д. С. Савченко¹, А. Б. Балко², О. И. Балко², Л. В. Авдеева², Л. В. Ярошенко²,
И. С. Чекман¹, Е. Ф. Воронин³

¹ *Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

² *Институт микробиологии и вирусологии имени Д. К. Заболотного НАН Украины*

³ *Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины*

Резюме: изучена противомикробная активность наноконкомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра (ВКНС) по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145) в планктонной и биопленочной формах. Установлено, что в концентрации 500 и 200 мкг / мл наноконкомпозит ВКНС подавляет развитие культуры клеток и вызывает тотальную гибель клеток при внесении в уже сформировавшуюся биопленку из *P. aeruginosa*, либо в планктонную форму *P. aeruginosa*. Применение наноконкомпозита ВКНС в концентрации 200 мкг / мл по эффективности воздействия в отношении клеток в планктонной форме уступает, а по отношению к биопленочной форме *P. aeruginosa* – преобладает над действием аналогичной концентрации серебра нитрата, при пересчете на содержание чистого серебра.

Ключевые слова: наночастицы серебра, высокодисперсный кремнезем, наноконкомпозит, противомикробные свойства, биопленка, планктонная форма, *Pseudomonas aeruginosa*.

EFFECT OF NANOCOMPOSITE HIGHLY DISPERSED SILICA WITH SILVER NANOPARTICLES ON BIOFILM AND PLANKTON FORMS OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA UKM B-1

D. S. Savchenko¹, O. B. Balko², O. I. Balko², L. V. Avdieyeva², L. V. Yaroshenko²,
I. S. Chekman¹, Ya. P. Voronin³

¹ *National Medical University by O. O. Bohomolets*

² *Institute of Microbiology and Virology, by D. K. Zabolotnyi of NAS of Ukraine, Kyiv*

³ *Institute of Surface Chemistry, by O. O. Chuiko of NAS of Ukraine, Kyiv*

Summary: antimicrobial activity of nanocomposite highly dispersed silica with silver nanoparticles (HDSSN) against *Pseudomonas aeruginosa* UKM B-1 (ATCC 10145) in planktonic and biofilm forms were investigated. In concentration of 500 and 200 mg / ml nanocomposite HDSSN inhibits the development of culture and causes complete cell death when it is added to the already formed biofilm or plankton forms of *P. aeruginosa*. Nanocomposite HDSSN in concentration of 200 mg / ml has lower influence on cells in planktonic form, and higher influence on biofilm form of *P. aeruginosa* comparing to the silver nitrate, in terms of the content of pure silver.

Key words: silver nanoparticles, silica, nanocomposite, antimicrobial properties, biofilm, planktonic form, *Pseudomonas aeruginosa*.

Рекомендована д. мед. наук, проф. С. І. Климнюком

УДК 615.454.1:615.281:615.041.22

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ МАЗІ З ЛІПОФІЛЬНИМ КОМПЛЕКСОМ КОРИ ТОПОЛІ ТРЕМТЯЧОЇ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ© **В. В. Альхуссейн¹, Л. М. Хохлова², Н. І. Філімонова²**¹Харківська медична академія післядипломної освіти²Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження з визначення мікробіологічної чистоти мазі з ліпофільним екстрактом кори тополі тремтячої та декаметоксином на поліетиленоксидній основі. Встановлено, що ріст клітин грибів не спостерігається, а кількість життєздатних клітин мікроорганізмів відповідає вимогам ДФУ.

Ключові слова: мікробіологічна чистота, мазі, інфекційні захворювання шкіри та м'яких тканин.

Вступ. Однією зі значущих проблем сучасної вітчизняної та світової медицини залишаються захворювання шкіри та м'яких тканин. Медична статистика свідчить про широке розповсюдження гнійно-запальних, інфекційних та алергічних захворювань шкіри, слизової та сполучної тканини, лікування яких належить до найбільш давніх, але не старіючих проблем практичної фармації.

Щороку в Україні реєструються більше 25 млн хворих з ранами, запальними ураженнями шкіри, опіками, забоями, які супроводжуються інфекційними ускладненнями. У сучасній медицині рановий процес є одним із поширених видів патології, який нерідко викликає тяжкі захворювання, що призводять до тривалої, а іноді і стійкої втрати працездатності. Тому головним завданням фармацевтичної галузі є пошук та створення нових ефективних, безпечних та доступних лікарських засобів для лікування вищезазначених хвороб [1, 2, 3].

На підставі раніше проведених досліджень було встановлено оптимальний склад та розроблено технологію мазі з ліпофільним екстрактом кори тополі тремтячої та декаметоксином на поліетиленоксидній основі [4]. За результатами мікробіологічної та фармакологічної активності доведено, що комбінована мазь проявляє виражену протизапальну, репаративну, знеболювальну, антиексудативну дію, а також діє на грампозитивні, грамнегативні мікроорганізми та гриби.

Протягом всього технологічного процесу виготовлення мазі існує можливість забруднення її мікроорганізмами, тому доцільним є проведення визначення мікробіологічної чистоти готової лікарської форми [5, 6].

Методи дослідження. Дослідження мазі на мікробіологічну чистоту проводили згідно з вимогами ДФУ, 1-ше вид., п. 2.6.12 та 2.6.13, категорія 3А (5.1.4, N).

Випробовування проводили за умов, що дозволяють запобігти випадковому забрудненню випробовуваних зразків готової лікарської форми.

Оцінювання мікробіологічної чистоти мазей проводили на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Н. І. Філімонової.

Для дослідження використано живильні середовища, зазначені в ДФУ та наступні тест-мікроорганізми: *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653, *A. niger* ATCC 704 [7, 8, 9].

Готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (бактерій), яка містила близько 100 КУО/мл наступним чином: добову культуру кожного тест-мікроорганізму (бактерій) змивали буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном з рН 7,0, стандартизували до 10⁸ Од (1 млн мікр. тіл в 1 мл) та доводили суспензію до 100 КУО/мл типовою нейтралізуючою рідиною [6,10].

Для нейтралізації антимікробної активності готували розведення препарату 1:100 типовою нейтралізуючою рідиною наступного складу:

Полісорбат – 80	30 г
Лецитин (яєчний)	3 г
Гістидину гідрохлорид	1 г
Пептон (м'ясний чи казеїновий)	1 г
Натрію хлорид	4,3 г
Калію дигідрофосфат	3,6 г
Динатрію гідрофосфат дигідрат	7,2 г
Вода очищена	1000 мл

По 10 мл проби зразку в розведенні 1:10 поміщали в три стерильні мірні флакони, доводили об'єм до 100 мл робочими суспензіями тест-мікроорганізмів у типовій нейтралізуючій рідині: в 1-й флакон – *B. subtilis* ATCC 6633, в 2-й флакон – *S. aureus* ATCC 6538, в 3-й флакон – *E. coli* ATCC 25922 [6,10].

За вимогами ДФУ загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів повинно бути не більш 102 бактерій і грибів (сумарно) в 1,0 г. Відсутність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1,0 г. Відсутність *Staphylococcus aureus* в 1,0 г. Відсутність *Pseudomonas aeruginosa* в 1,0 г.

Вміст кожного флакона суспендували і проводили посів по 1 мл зразка методом двошарового висівання паралельно на дві чашки Петрі з густим живильним середовищем № 1 [6, 10, 11, 12]. Одночасно проводили посів цим же методом по 1 мл кожної робочої суспензії тест-мікроорганізмів на густе живильне середовище № 1 (контроль). Посіви інкубували згідно з вимогами ДФУ.

Після закінчення інкубації обчислювали середнє арифметичне значення кількості колоній на двох чашках Петрі в кожному досліді і контролі. Отримані результати представлено в таблиці 1.

Результати й обговорення. Результати дослідження, представлені в таблиці 1, показали, що зразок в умовах випробовування на мікробіологічну чистоту на живильному середовищі №1 в розведенні 1:10 в присутності типової нейтралізуючої рідини не виявляє протимікробної дії на *E. coli* ATCC 25922, в розведенні 1:100 в присутності типової нейтралізуючої рідини не виявляє протимікробної дії на *S. aureus* ATCC 6538 та *B. subtilis* ATCC 6633.

Методика для визначення загального числа життєздатних грибів.

Готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (грибів), яка містила близько 100 КУО/мл наступним чином: добову культу-

ру кожного тест-мікроорганізму (грибів) змивали буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, стандартизували до 10 ОД (1 млн мікр. тіл в 1 мл) та доводили суспензію до 100 КУО/мл типовою нейтралізуючою рідиною.

По 10 мл проби зразка в розведенні 1:10 поміщали у два стерильні мірні флакони, доводили об'єм до 100 мл робочими суспензіями тест-мікроорганізмів в типовій нейтралізуючій рідині: в 1-й флакон – *S. albicans* ATCC 885-653, в 2-й флакон – *A. niger* ATCC 704.

Вміст кожного флакона суспендували і проводили посів по 1 мл зразка методом двошарового висівання паралельно на дві чашки Петрі з густим живильним середовищем № 2. Одночасно проводили посів цим же методом по 1 мл кожної робочої суспензії тест-мікроорганізмів на густе живильне середовище № 2 (контроль). Посіви інкубували згідно з вимогами ДФУ. Після закінчення інкубації обчислювали середнє арифметичне значення кількості колоній на двох чашках Петрі в кожному досліді і контролі. Отримані результати представлено в таблиці 2.

Результати дослідження, представлені в таблиці 2, показали, що зразки мазей в умовах випробовування на мікробіологічну чистоту на живильну середовищі № 2 в розведенні 1:100 не проявляють пригнічувальної дії на життєздатність грибів.

Методика для визначення на окремі види мікроорганізмів.

Готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (*E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 25853), яка містила близько 1000 КУО/мл. Змішували однакові об'єми кожної суспензії з метою отримання

Таблиця 1. Результати перевірки придатності методики випробовування на мікробну чистоту (визначення числа життєздатних аеробних бактерій на середовищі №1), КУО/мл

Препарат	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	
	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль
1	2	3	4	5	6	7
Зразок мазі 1:10	0	100	92	100	0	96
Зразок мазі 1:100	94		92		89	

Таблиця 2. Результати перевірки придатності методики випробовування на мікробіологічну чистоту (визначення загального числа життєздатних грибів на середовищі № 2), КУО/мл

Препарат	<i>S. albicans</i> ATCC 885-653		<i>A. niger</i> ATCC 704	
	дослід	контроль	дослід	контроль
1	2	3	4	5
Зразок мазі 1:10	0	88	0	110
Зразок мазі 1:100	90		112	

суміші з мікробним навантаженням близько 100 КУО/мл кожного тест-мікроорганізму.

У чотири стерильних мірних флакони вносили 1-й і 3-й по 1 г проби препарату в розведенні 1:100 типовою нейтралізуючою рідиною (дослід), в 2-й і 4-й по 1 мл типової нейтралізуючої рідини (контроль). В 1-й і 2-й флакони додавали стерильне живильне середовище № 3, в 3-й і 4-й флакони – стерильне середовище № 8 до об'єму 100 мл. В кожний флакон вводили по 0,4 суміші робочої суспензії тест-мікроорганізмів. Вміст кожного флакона перемішували та інкубували при темпратурі від 35 до 37 °С від 18 до 24 год. Після закінчення терміну інкубації проводили виявлення кожного тест-мікроорганізму у відповідному живильному середовищі (у живильному середовищі № 3 – *E. coli*, у живильному середовищі № 8 – *S. aureus* і *P. aeruginosa*) з використанням методів, описаних у ДФУ. Отримані результати представлено в таблиці 3.

Різниця в інтенсивності росту кожного тест-мікроорганізму в досліді і контролі не спостерігали.

Результати дослідження, представлені в таблиці 3, показали, що представлені зразки в розведенні 1:100 в умовах випробовування на мікробіологічну чистоту на живильному середовищі № 3 не виявляють пригнічувальної дії на життєздатність *E. coli*, на живильному середовищі № 8 – на життєздатність *S. aureus* і *P. aeruginosa*.

Таким чином, на основі проведених досліджень розроблено методику випробовування на мікробіологічну чистоту, яка представлена в проекті МКЯ.

Відсутність пригнічуючої дії на тест-штами аеробних бактерій в розведенні препарату 1:100 і тест-штами грибів в розведенні препа-

рату 1:100 в типовій нейтралізуючій рідині свідчать про придатність розробленої пробопідготовки.

Результати випробовування представлених зразків на мікробіологічну чистоту, яка була визначена за розробленою методикою, представлені в таблиці 4.

Мазі повинні витримувати вимоги, які висувають до готових лікарських засобів категорії 2.

У мазах допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10² бактерій і грибів сумарно в 1 г.

Не допускається наявність бактерій родини *Enterobacteriaceae* в 1 г.

Не допускається наявність *Staphylococcus aureus* в 1 г.

Не допускається наявність *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г.

Як видно з таблиці 4, дослідні мазі відповідають вимогам ДФУ, в них не виявлено бактерій роду *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Ps. aeruginosa*. Кількість бактерій та грибів не перевищує норм.

Висновки. 1. Проведено дослідження мікробіологічної чистоти мазі з ліпофільним екстрактом кори тополі тремтячої та декаметоксином на поліетиленоксидній основі. Отримані результати вказують на відсутність клітин грибів. Встановлено, що кількість життєздатних клітин мікроорганізмів не перевищує 10³ КУО/мл в 1 г препарату, що відповідає вимогам ДФУ для препаратів для внутрішнього застосування.

2. Отримані дані дозволяють стверджувати про безпечність та доцільність подальшої розробки лікарського засобу для застосування у терапії інфекційних та протизапальних уражень шкіри та м'яких тканин.

Таблиця 3. Результати перевірки придатності методики випробовування на мікробіологічну чистоту (випробовування на окремі види мікроорганізмів)

Препарат	Номер середовища	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		дослід	контр.	дослід	контр.	дослід	контр.
1	2	3	4	7	8	9	10
Зразок мазі	8			+	+	+	+

Примітка. + – наявність росту тест-мікроорганізмів.

Таблиця 4. Результати визначення мікробіологічної чистоти досліджуваного зразка мазі

Серія	Дата аналізу	Число КУО/г		Наявність в 1 г		
		бактерій	грибів	<i>S. aureus</i>	Род. <i>enterobacteriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1	2	3	4	5	6	7
Зразок мазі № 1	24.06.09	<100	<100	Відсутні	Відсутні	Відсутні

Література

1. Балин В. Н. Местное лечение гнойных хирургических заболеваний кожи и подкожной клетчатки в ус-

ловиях регулируемой активности раневых энзимов / В. Н. Балин, Д. Ю. Мадай. – СПб., 1996. – 37 с.

2. Вплив поліфенольного комплексу «Локорин» на різні стадії запального процесу / Л. В. Галузинська, О. І. Набока, Л. М. Вороніна та ін. // Клінічна фармація. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 39–43.
3. Граник В. Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. – М. : Вузовская книга, 2001. – 408 С.
4. Антимикробные консерванты в составе готовых лекарственных средств / Н. А. Ляпунов, Е. Г. Жемерова, Е. П. Безуглая, Е. В. Дунай // Фармация. – 2004. – № 1. – С. 13–15.
5. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J. Swarbrick. – 3-rd ed. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
6. Исследование микробиологической чистоты крема для наружного применения «Фитапиол» / А. П. Дудов, М. Р. Хисматуллин, Л. В. Гусакова, В. В. Гладышев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2006. – Т. 2, вип. XV. – С. 398–403.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001.– 556с.
8. Исследование микробиологической чистоты крема для наружного применения «Фитапиол» / А. П. Дудов, М. Р. Хисматуллин, Л. В. Гусакова, В. В. Гладышев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2006. – Т. 2, вип. XV. – С. 398–403.
9. Phenolic compounds in the leaves of *Populus ussuriensis* and their antioxidant activities / C. L. Si, J. K. Kim, Y. S. Bae [et al.] // *Planta Med.* – 2009. – Vol. 75, №10. – P. 1165–1167.
10. Жемерова Е. Г. К вопросам контроля микробиологической чистоты лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ. Сообщ. 1. Проверка пригодности методик определения общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов / Е. Г. Жемерова, А. И. Кобзарь, Н. П. Хованская // Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 51–55.
11. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670. – К., 2001.
12. К вопросам о стандартизации мягких лекарственных средств / Н. А. Ляпунов, Н. П. Хованская, Е. П. Безуглая, Н. В. Долейко // Фармаком. – 1999. – № 2. – С. 36–41.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ МАЗИ С ЛИПОФИЛЬНЫМ КОМПЛЕКСОМ КОРЫ ТОПОЛЯ ДРОЖАЩЕГО И ДЕКАМЕТОКСИНОМ

В. В. Альхуссейн¹, Л. Н. Хохлова², Н. И. Филимонова²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование по определению микробиологической чистоты мази с липофильным экстрактом коры тополя дрожащего и декамектоксином на полиэтиленоксидной основе. Установлено, что рост клеток грибов не наблюдается, а количество жизнеспособных клеток микроорганизмов соответствует требованиям ГФУ.

Ключевые слова: микробиологическая чистота, мази, инфекционные заболевания кожи и мягких тканей.

RESEARCH OF MICROBIOLOGICAL PURITY OF AN OINTMENT WITH LIPOPHILIC COMPLEX OF POPLAR BARK AND DECAMETOXINE

V. V. Alhusseyn¹, L. M. Khokhlova², N. I. Filimonova²

¹Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education

²National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: a study to determine the microbiological purity of an ointment with lipophilic extract of the poplar bark and decamethoxine on polyethylenoxide basis was conducted. It was found out that the growth of fungi not observed, and the number of viable cells of microorganisms meets the requirements of SPbU.

Key words: microbiological purity, ointments, infections of skin and soft tissues.

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

УДК 547.79:615.31'212.3/.4

ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНА ДІЯ НОВИХ ГІДРАЗИДІВ 2-(5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТІВ

©Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов

Запорізький державний медичний університет

Резюме: у роботі вивчено антипіретичні властивості нових заміщених 1,2,4-тріазолу. Виявлено ряд сполук, які проявляють жарознижувальну дію. Встановлено деякі закономірності між хімічною структурою та фармакологічним ефектом.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, жарознижувальна дія, гіпертермія, антипіретики.

Вступ. Відомо, що підвищення температури тіла є необхідною захисною реакцією організму, що активує імунну систему, підсилює фагоцитоз, стимулює утворення інтерферону, вироблення антитіл, що призводить до пригнічення розмноження багатьох вірусів і бактерій.

Однак підвищення температури вище за 39 °С небезпечний для дорослих та дітей усіх вікових категорій.

Ненаркотичні анальгетики належать до числа широкозастосовуваних у медичній практиці. Їх відрізняє унікальне поєднання жарознижувальної, протизапальної, анальгетичної і антитромботичної механізмів дії, що сприяє застосуванню цих засобів для полегшення симптомів багатьох захворювань [9, 10].

Незважаючи на високу ефективність анальгетиків, використання їх не завжди безпечне. Застосування ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) підвищує ризик розвитку запальних змін з боку шлунково-кишкового тракту, порушує згортання крові, підвищує ламкість судин, а у новонароджених може витіснити білірубін із його зв'язку з альбумінами і тим сприяти розвитку білірубінової енцефалопатії. Крім того, застосування ацетилсаліцилової кислоти при вірусних інфекціях у дітей може супроводжуватися синдромом Рея.

Амідопірін через високу токсичність був виключений з номенклатури лікарських засобів. Анальгін може пригнічувати кровотворення аж до розвитку фатального агранулоцитозу, що сприяло різкому обмеженню його використання у багатьох країнах світу. Однак в ургентних ситуаціях (гіпертермічний синдром, гострий біль в післяопераційному періоді), що не піддаються іншій терапії, припустиме його парентеральне використання.

На сьогодні тільки парацетамол та ібупрофен повністю відповідають критеріям високої ефективності і безпеки та рекомендуються ВООЗ і національними програмами як жарознижувальні засоби для застосування в терапії.

Однак позиції застосування парацетамолу останнім часом серйозно похитнулися. Причиною подібного явища криється в результатах міжнародного багатоцентрового дослідження ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), що виявив зв'язок між застосуванням парацетамолу у дітей перших років життя і збільшенням частоти atopічних захворювань у майбутньому. Раніше вважали, що всі препарати, що застосовуються у дітей з лихоманкою і відносяться до групи нестероїдних протизапальних засобів, потенційно небезпечні у пацієнтів з бронхіальною астмою і як альтернативу рекомендували застосовувати парацетамол. Парацетамол також може спричинити токсичний гепатит, однак подібний варіант побічної дії, як правило, пов'язаний з передозуванням.

Тому пошук нових високоефективних засобів з жарознижувальною дією є актуальною проблемою сьогодення.

З літературних джерел відомо [2–4, 6–8], що похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону проявляють надзвичайно широкий спектр біологічної активності. На сьогодні є дані, що похідним 1,2,4-тріазолу притаманні протизапальні та анальгетичні властивості, які властиві нестероїдним протизапальним засобам з виразною жарознижувальною дією.

Мета досліджень – фармакологічний скринінг антипіретиків серед вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу.

Методи дослідження. Експериментальну лихоманку відтворювали на білих нелінійних щурах шляхом введення 2,4-динітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) в дозі 20 мг/кг [1].

Досліджувані речовини вводили через 0,5 години ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 години (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньоочеревиної ін'єкції 2,4-ДНФ.

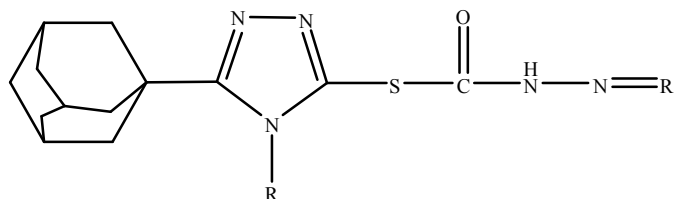
Як еталонний препарат порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг.

Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність

міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівня статистичної значимості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; та $p < 0,001$ [5, 11].

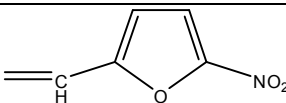
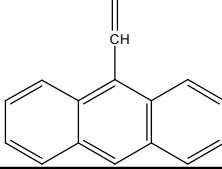
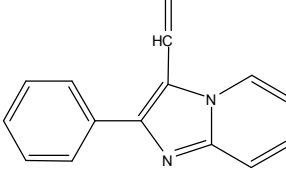
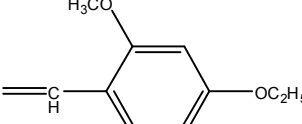
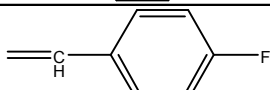
Результати й обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено (табл. 1) сполуки, що вивчаються, та препарат порівняння по-різному впливали на температуру тіла щурів (табл. 2).

Таблиця 1. Гідразиди 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів



№ сполуки	R	R ₁
1	2	3
76	феніл (C ₆ H ₅)	
86	феніл (C ₆ H ₅)	
84	феніл (C ₆ H ₅)	
83	феніл (C ₆ H ₅)	
50	метил (CH ₃)	
85	феніл (C ₆ H ₅)	
74	метил (CH ₃)	
80	феніл (C ₆ H ₅)	

Продовження табл. 1

1	2	3
87	феніл (C ₆ H ₅)	
61	метил (CH ₃)	
82	феніл (C ₆ H ₅)	
78	феніл (C ₆ H ₅)	
88	феніл (C ₆ H ₅)	

Таблиця 2. Антипіретична активність похідних 1,2,4-тріазолу в щурів із гіпертермією

Група	Температура, °C (M±m)			Зміна температури, °C
	T ₀	T _{0,5}	T ₁	ΔT=T ₁ -T _{0,5}
1	2	3	4	5
Контрольна патологія (2,4-ДНФ + фізіологічний розчин)	37,63±0,15	38,87±0,15	39,10±0,41	0,23
2,4-ДНФ + ацетилсаліцилова кислота	37,64±0,28	38,89±0,21	37,91±0,17* (p<0,05)	-0,98
Контрольна патологія	37,19±0,14	38,44±0,16	39,67±0,06	1,23
2,4-ДНФ + сполука 76	37,49±0,13	38,43±0,18	37,20±0,49* (p<0,01)	-1,23
2,4-ДНФ + сполука 86	37,46±0,12	38,51±0,19	37,37±0,34* (p<0,001)	-1,14
Контрольна патологія	37,80±0,16	38,16±0,17	39,60±0,12	1,44
2,4-ДНФ + сполука 50	37,40±0,16	38,60±0,25	39,04±0,25	0,44
2,4-ДНФ + сполука 83	37,59±0,10	38,57±0,20	38,76±0,36	0,19
2,4-ДНФ + сполука 84	37,16±0,21	38,13±0,30	38,89±0,20* (p<0,05)	0,76
Контрольна патологія	37,53±0,10	38,39±0,14	39,64±0,17	1,25
2,4-ДНФ + сполука 85	37,37±0,17	39,36±0,17	38,03±0,32* (p<0,01)	-1,33
Контрольна патологія	37,63±0,58	38,31±0,26	39,83±0,11	1,52
2,4-ДНФ + сполука 74	37,30±0,44	38,80±0,12	40,00±0,28	1,2
Контрольна патологія	37,61±0,24	38,36±0,52	39,60±0,07	1,24
2,4-ДНФ + сполука 87	37,40±0,16	38,97±0,25	37,96±0,34* (p<0,01)	-1,01
2,4-ДНФ + сполука 80	37,61±0,23	38,86±0,26	38,54±0,34* (p<0,05)	-0,32

1	2	3	4	5
Контрольна патологія	37,44±0,16	38,59±0,08	39,56±0,10	0,97
2,4-ДНФ + сполука 61	37,41±0,14	38,27±0,15	39,66±0,22	1,39
Контрольна патологія	37,74±0,29	38,64±0,08	39,89±0,12	1,25
2,4-ДНФ + сполука 82	37,51±0,14	38,90±0,24	39,50±0,23	0,6
Контрольна патологія	37,21±0,39	38,51±0,13	39,74±0,11	1,23
2,4-ДНФ + сполука 88	37,57±0,42	38,76±0,11	37,79±0,30* (p<0,001)	-0,97
2,4-ДНФ + сполука 78	37,37±0,26	38,13±0,47	39,50±0,26	1,37

Примітка. * – результати достовірні щодо контрольної групи (p<0,05).

За результатами досліджень виявлено сполуки, які за своєю жарознижувальною активністю не поступалися еталону порівняння – ацетилсаліцилової кислоти. Також виявлено сполуки, які були ефективніші за препарат порівняння.

Внутрішньоочеревинне введення 2,4-ДНФ через 0,5 год викликало підвищення температури тіла контрольних щурів у середньому з 37,48 до 38,58 °С (Д 1,1°С). Найбільш значимо гальмували зростання температури тіла тварин сполуки 76 (ДТ 1,23°С, p<0,01), 86 (ДТ 1,14°С, p<0,001), 85 (ДТ 1,33°С, p<0,01), 87 (ДТ 1,01°С, p<0,01), які дещо перевищували за жарознижувальною дією ацетилсаліцилової кислоти (ДТ 0,98°С, p<0,05).

Сполука 88 наближається за жарознижувальною дією до референт-препарату ацетилсаліцилової кислоти та знижувала температуру тіла тварин на 0,97 °С, але більш значимо (p<0,001).

Проаналізувавши отримані дані в експерименті, встановлено деякі закономірності відносно хімічної структури до фармакологічної активності досліджуваних речовин.

Заміна метильного радикала на фенільний в молекулі 5-(адамantan-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(антрацен-9-ілметиліден)гідразинкарботіат (спол. 61, 83) супроводжується зниженням гіпертермії.

Найбільш значне зниження температури тіла тварин спостерігали в молекулі 5-(адамantan-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-((5-нітрофу-

ран-2-іл)аліліден)гідразинкарботіату (спол. 85), ніж у 5-(адамantan-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-((5-нітрофуран-2-іл)метиліден)гідразинкарботіату (спол. 87).

Введення фенільного радикала замість метильного за N₄ атомом нітрогену в молекулі 5-(адамantan-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(3-нітробензиліден)гідразинкарботіату (спол. 50, 76) викликає жарознижувальний ефект.

Заміна метокси на етокси групу за 2-м положенням 4-етоксибензиліденового замісника в молекулі 5-(адамantan-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(4-етокси-2метоксибензиліден)гідразинкарботіату (спол. 78, 80) спостерігається зникненням вираженої гіпертермії порівняно з контрольною групою.

Висновки. Найбільш активно серед досліджуваних сполук є 5-(адамantan-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-((5-нітрофуран-2-іл)аліліден)гідразинкарботіату, його здатність гальмувати гіпертермію активніше перевищує ацетилсаліциловою кислотою на 35,7 % (ДТ 1,33 °С, p<0,01). Сполуки 76, 86 та 87 перевищують активність ацетилсаліцилової кислоти на 25,5 % (ДТ 1,23 °С, p<0,01), 16,32 % (ДТ 1,14 °С, p<0,001) та 3,06 % (ДТ 1,01 °С, p<0,01) відповідно. Введення фенільного радикалу замість метильного за N₄ атомом нітрогену в молекулі 5-(адамantan-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(3-нітробензиліден)гідразинкарботіату викликає жарознижувальний ефект.

Література

1. Гацура В. В. Методы первичных фармакологических исследований биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 142 с.
2. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 4-(2-метокси-феніл)-5-алкіл(арил)-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіонів: дис. ... канд. фармац. наук / А. С. Гоцуля. – Запоріжжя, 2011. – 230 с.
3. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-

- 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... канд. фармац. наук / А. Г. Каплаушенко. – К., 2006. – 201 с.
4. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... доктора фармац. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – [2 изд.], перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

6. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона : дис. ... канд. фармац. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с.
7. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу : дис. ... доктора фармац. наук / О. І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
8. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять ядро фурану : дис. ... канд. фармац. наук / В. В. Парченко. – К., 2006. – 209 с.
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство / под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. – М., 2003. – С. 506.
10. Рациональное применение антипиретиков у детей: пособие для врачей / [Ветров В. П., Длин В. В. и др]. – М., 2002. – С. 23.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ГИДРАЗИДОВ 2-(5-(АДАМАНТАНА-1-ИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТ

Е. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в работе изучено влияние исследуемых веществ замещенных 1,2,4-триазола на их антипиретические свойства. Выявлен ряд соединений, обладающих жаропонижающим действием. Установлены некоторые закономерности между химической структурой и фармакологическим эффектом.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, жаропонижающее действие, гипертермия, антипиретики.

ANTIPIRETIC EFFECT OF NEW HYDRAZIDE 2-(5-(ADAMANTANE-1-YL)-4-R-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETATE

Ye. S. Pruhlo, V. M. Odyntsova, A. A. Safonov

Zaporizhian State Medical University

Summary: in this paper the antipyretic properties of 1,2,4-triazole derivatives were investigated. Compounds with anti-fever effect were found. Some relation between chemical structure and pharmacological effect was established.

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, antipyretic effect, hyperthermia, antipyretics.

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

УДК 615.453.6.013

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

© О. І. Лукашів¹, М. Б. Демчук², С. М. Гурєва³, Т. А. Грошовий²

¹Чортківський державний медичний коледж

²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

³ПАТ «Фармак»

Резюме: вивчено асортимент спеціальних типів таблеток, представлений на українському фармацевтичному ринку. Проаналізовано склад допоміжних речовин, які використовують фармацевтичні виробники у технології спеціальних типів таблеток.

Ключові слова: спеціальні типи таблеток, допоміжні речовини.

Повідомлення 4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві спеціальних типів таблеток.

Вступ. Серед усіх видів лікарських форм (ЛФ), які представлені на українському фармацевтичному ринку, найчисельнішою групою є таблетки [1]. За останні десятиліття провідними технологіями та науковцями розроблено та впроваджено у виробництво багато нових видів таблетованих лікарських засобів (ЛЗ).

Таблетки для орального застосування класифікуються на такі види: таблетки без оболонки, вкриті оболонкою, «шипучі», розчинні, дисперговані, дисперговані в ротовій порожнині, з модифікованим вивільненням, кишково-розчинні, для застосування в ротовій порожнині та оральні ліофілізати. Окремою групою ще виділяють вагінальні таблетки, а також таблетки для приготування вагінальних чи ректальних розчинів та суспензій. Серед оромукозних препаратів виділяють такі спеціальні типи таблеток, як защічні та сублінгвальні [2–3, 6–7].

Для отримання спеціальних типів таблеток використовують різноманітні допоміжні речовини (ДР). Метою досліджень було вивчення асортименту ДР, які використовують фармацевтичні виробники у технології спеціальних типів таблеток. Провести аналіз новітніх тенденцій щодо використання ексципієнтів при розробці спеціальних типів таблеток.

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

Результати й обговорення. Серед усіх таблетованих ЛФ, зареєстрованих на території України станом на 1.05.2012 р., згідно з електронною версією «Довідника лікарських засобів» [5], 446 найменувань становлять спеціальні типи (рис. 1).

Зважаючи на те, що для розробки відповідної лікарської форми беруть до уваги фармакологічний ефект, який буде проявляти той чи інший лікарський засіб, було проаналізовано належність препаратів до фармакологічних груп.

Усі спеціальні типи таблеток були об'єднані у групи залежно від способу застосування, місця та механізму дії.

Сублінгвальні таблетки – це тверда однодозова лікарська форма для застосування під язик і отримання системної дії [6]. 10 позицій представлено наркотичними анальгетиками. Значно меншу частину займають периферичні вазодилататори (3 позиції), транквілізатори та засоби, що стимулюють рецептори слизових оболонок, шкіри та підшкірних тканин (по 2 позиції).

Таблетки для смоктання – це таблетки для застосування в порожнині рота, які повільно розчиняються у слинній рідині [6]. 24 позиції із 33 становлять антисептики, що використовують у місцевому лікуванні інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини та глотки. 4 найменувань ЛЗ становлять в'язучі, обволікуючі та антацидні засоби.

Таблетки для розжовування перед ковтанням, містять лікарські речовини, які діють на слизову оболонку рота або шлунково-кишкового тракту [6]. 16 найменувань таблетованих лікарських форм містять аскорбінову кислоту. Така ж кількість позицій таблеток відноситься до групи в'язучих, обволікуючих та антацидних засобів. По 14 найменувань становлять таблетки для розжовування, що відносяться до полівітамінних

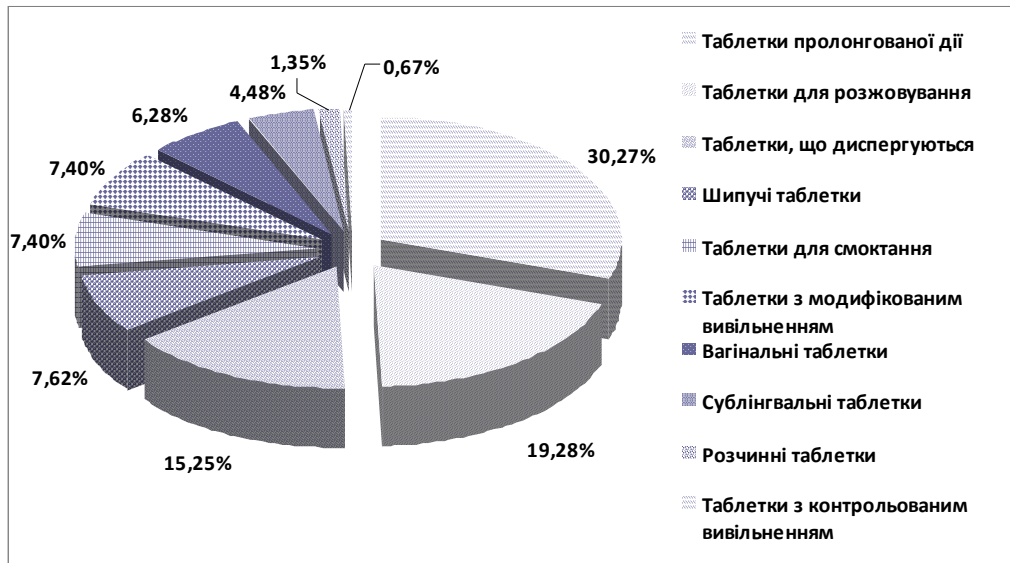


Рис. 1. Відсоткове співвідношення спеціальних типів таблеток.

препаратів та групи простагландинів та їх синтетичних похідних.

Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до проковтування [6]. У даній ЛФ представлені 9 препаратів із групи нейролептиків. Менша кількість ЛЗ (6 позицій) відносяться до антидепресантів.

До групи таблеток, що застосовуються після попереднього приготування розчину чи суспензії, належать розчинні, шипучі і таблетки, що диспергуються [4, 6].

Шипучі таблетки без оболонки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням. 13 найменувань препаратів належать до групи анальгетиків-антипіретиків. Меншу кількість (7 позицій) становлять муколітичні ЛЗ і 5 найменувань шипучих таблеток належать до нестероїдних протизапальних препаратів.

Розчинні таблетки перед застосуванням розчиняють у воді. Ця група ЛФ представлена противірусними препаратами (2 позиції). По 1 найменуванню розчинних таблеток є у групі нестероїдних протизапальних препаратів, анальгетиків-антипіретиків, препаратів для лікування грибкових захворювань та засобів, які регулюють метаболічні процеси.

Таблетки, що диспергуються, необхідно перед застосуванням розчинити у воді до утворення гомогенної суспензії [6]. У вигляді диспергованих таблеток на фармацевтичному ринку представлені препарати групи пеніциліну (13 позицій), протисудомні засоби (10 позицій) та антибіотики групи цефалоспоринів (6 позицій). По 2 позиції ЛЗ належать до групи тетрациклінів, нейролептиків, імунодепресантів, препаратів для лікування грибкових захворювань та різних засобів, які стимулюють метаболічні процеси.

Таблетки з модифікованим вивільненням дозволяють змінювати швидкість або місце вивільнення лікарської речовини. Залежно від ступеня управління процесом вивільнення виділяють таблетки з контрольованим вивільненням і пролонговані [4, 6].

Таблетки з модифікованим вивільненням (10 позицій) представлені у групі пероральних протидіабетичних препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу. Дану ЛФ використовують у виробництві антигіпертензивних препаратів та антагоністів іонів кальцію (по 4 найменувань). На фармацевтичному ринку у формі таблеток з модифікованим вивільненням (по 3 позиції) присутні препарати таких фармакологічних груп, як транквілізатори, альфа-адреноблокатори та ЛЗ, які поліпшують кровопостачання та метаболізм міокарда.

Таблетовані ЛФ пролонгованої дії забезпечують вивільнення діючих речовин декількома порціями або повільно та рівномірно. Вони підтримують терапевтично діючу концентрацію лікарської речовини в організмі протягом тривалого часу [4, 6]. У вигляді таблеток пролонгованої дії наявні протисудомні препарати (19 позицій). Дану ЛФ також використовують у виробництві антагоністів іонів кальцію (13 позицій), бета-адреноблокаторів (12 позицій), спазмолітичних засобів (12 позицій), препаратів, які поліпшують кровопостачання та метаболізм міокарда (9 позицій) та салуретиків (8 позицій). По 7 найменувань пролонгованих таблеток мають такі фармакологічні групи, як нестероїдні протизапальні та пероральні протидіабетичні препарати.

Для забезпечення швидкого досягнення і тривалого підтримання на постійному рівні терапевтичної концентрації діючої речовини в плазмі крові використовують таблетки з контрольованим вивільненням [4, 6]. На українському фармацев-

тичному ринку представлені лише 3 позиції даної ЛФ, з яких 2 найменування – це антидепресанти та 1 препарат антагоністів іонів кальцію.

Окремим типом спеціальних таблеток є вагінальні таблетки. Найбільше вагінальні таблетки використовують для лікування грибкових (11 позицій) та протозойних (8 позицій) захворювань. Як антисептики та препарати жіночих статевих гормонів та їх синтетичних аналогів застосовують по 3 позиції даної ЛФ, а 2 найменування – це контрацептивні засоби для місцевого застосування.

На наступному етапі досліджень проводили аналіз асортименту ДР, що використовують у технології спеціальних типів таблеток. Асортимент ДР, що використовують у технології оральних таблеток, наведений у таблиці 1.

Таблиця 1. Асортимент допоміжних речовин, які найчастіше входять у склад оральних таблеток

Групи допоміжних речовин	Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині	Сублінгвальні таблетки	Таблетки для смоктання	Таблетки для розжовування	Всього
Наповнювачі	46	33	46	181	306
Розпушувачі	29	29	7	67	132
Зв'язуючі речовини	32	12	17	58	119
Ковзні речовини	16	15	20	60	111
Змащуючі речовини	23	24	27	104	178
Ароматизатори	26	4	33	98	161
Підсолоджувачі	24	7	15	77	123
Антиоксиданти	7	7	3	9	26
Барвники	–	–	–	45	45

У склад таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, входять: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, ковзкі та змащуючі речовини, коригенти запаху, підсолоджувачі, антиоксиданти та ін.

Із групи наповнювачів найчастіше використовують маніт (48 %), целюлозу мікрокристалічну (МКЦ) (28 %) та лактозу моногідрат (11 %). Лідером серед розпушувачів є кросповідон (69 %). Як зв'язуючі речовини часто використовують амонійно-метакрилатний сополімер (29 %), а також повідон та гідроксипропіл-целюлозу (по 26 %). Оскільки дана ЛФ діє у порожнині рота, тому у її склад вводять ароматизатори та підсолоджувачі. Найпопулярнішими є м'ятний (42 %) та апельсиновий (27) ароматизатори. У всіх випадках як підсолоджувач додається аспартам. Майже у всіх досліджених ЛФ використовується магній стеарат як змащуюча речовина та кремнію діоксид колоїдний безводний як ковзна речовина.

При виробництві сублінгвальних таблеток потрібно забезпечити необхідну стійкість до роздавлювання і стирання. Тому асортимент ДР дещо відрізняється. Серед розпушувачів найчастіше зустрічається крохмаль картопляний (35 %) та кукурудзяний (21 %), а також кросповідон (17 %). Із наповнювачів переважають лактоза моногідрат (40 %) і маніт (36 %). Як зв'язуючу речовину вико-

ристовують повідон марок К-25 та К-30. Для поліпшення антиадгезійних властивостей таблеткових мас використовують тальк, а із групи змащуючих речовин магнію або кальцію стеарат (79 %).

Склад таблеток для смоктання повинен забезпечувати повільне вивільнення діючої речовини у порожнині рота, що досягається за допомогою поєднання ДР і технології виробництва. Із групи наповнювачів найчастіше додають сахарозу (33 %), сорбіт (26 %) і лактозу моногідрат (18 %). Серед зв'язуючих речовин у 47 % випадків зустрічається сироп глюкози. Майже у всіх випадках використовують магнію стеарат як змащуючу речовину. Для поліпшення смакових властивостей ЛЗ додають ароматизатори, зокрема м'ятний (30 %), медовий та вишневий (по 9 %) та підсо-

лоджувачі (натрію сахарин та аспартам). Також у багатьох випадках додають олію лимона.

У виробництві таблеток для розжовування застосовуються такі наповнювачі, як цукор (22 %), маніт (19 %), сорбіт (13 %) та МКЦ (17 %). Асортимент розпушувачів представлений крохмалем картопляним, кукурудзяним або прежелатинізованим (53 %), а також натрій кроскармельозою (21 %). Як зв'язувальну речовину виробники використовують повідон (31 %) або гідроксипропіл-целюлозу (19 %). Серед змащувальних речовин у 89 % випадках вводять стеарати, а серед ковзних речовин кремнію діоксид колоїдний безводний (48 %), тальк (39 %) і макрогол (10 %). У склад таблеток для розжовування додають підсолоджувачі, зокрема аспартам (72 %) та калію ацесульфам (17 %). У асортименті коригентів смаку переважають м'ятний (22 %), апельсиновий (18) та вишневий (17 %) ароматизатори.

Перелік груп ДР, що містяться у таблетках для попереднього приготування розчину чи суспензії, наведено в таблиці 2.

У таблетки, що диспергуються, із наповнювачів найчастіше додають МКЦ (46 %), маніт (20 %) та лактозу моногідрат (15 %). Лідерами серед розпушувачів є кросповідон (44 %) та крохмаль кукурудзя-

Таблиця 2. Перелік груп допоміжних речовин, що найчастіше входять у склад таблеток для попереднього приготування розчину чи суспензії

Групи допоміжних речовин	Таблетки, що диспергуються	Розчинні таблетки	Шипучі таблетки	Всього
Наповнювачі	65	7	35	107
Розпушувачі	45	7	4	56
Зв'язувальні речовини	31	5	18	54
Ковзні речовини	42	5	14	61
Змащувальні речовини	43	9	9	61
Підсолонджувачі	37	5	31	73
Ароматизатори	61	7	28	96
Консерванти	12	–	8	20
Газоутворюючі речовини	1	3	74	78

ний (18 %). По 11 % займають натрію кроскармеллоза та натрію крохмальгліколят. Як зв'язувальну речовину використовують повідон (45 %), гідроксипропілцелюлозу (26 %). Для поліпшення антиадгезійних властивостей додають кремнію діоксид колоїдний безводний (зустрічався 29 разів), тальк (11 разів), магнію стеарат (33 рази) і натрію стеарилфумарат (6 разів). Смакові властивості таблеток коригують за допомогою апельсинового (зустрічається 15 разів), ванільного (13 разів), мандаринового (6 разів) та лимонного (5 разів) ароматизаторів. Як підсолонджувачі найчастіше застосовують аспартам, калію ацесульфам та сахарин.

У складі шипучих таблеток основний ефект визначають газоутворюючі речовини: натрію гідрокарбонат (42 %), кислота лимонна (39 %), натрію карбонат безводний (18 %). Як зв'язувальну речовину у всіх випадках використовують повідон. Серед наповнювачів найпопулярнішими є сорбіт (зустрічається 13 разів), маніт (8 разів) і лактоза безводна (5 разів). Для забезпечення смакових властивостей додають

лимонний ароматизатор (14 раз), натрію сахарин (18 разів) і аспартам (9 разів).

Основні групи ДР, що входять у склад таблеток з модифікованим вивільненням, наведено в таблиці 3.

Серед наповнювачів у склад таблеток з пролонгованою дією найчастіше додають лактозу моногідрат (зустрічається 68 разів) і МКЦ (57 разів), як зв'язувальну речовину амонійно-метакрилатний сополімер (58 разів), повідон (52 рази) та гідроксипропілметилцелюлозу (25 разів), серед ковзних речовин – тальк (зустрічається 86 разів), кремнію діоксид колоїдний безводний (81 раз) та макроголи (78 разів), із яких більша половина – макрогол із молекулярною масою 6000. Основною змащувальною речовиною є магній стеарат, який міститься у 122 таблеток пролонгованої дії. Для нанесення оболонки використовують готові плівкоутворюючі системи Opadry (41 найменування).

У складі вагінальних таблеток із розпушувачів найчастіше зустрічається крохмаль кукурудзяний

Таблиця 3. Перелік груп допоміжних речовин, які найчастіше входять у склад таблеток із модифікованим вивільненням

Групи допоміжних речовин	Таблетки з модифікованим вивільненням		Таблетки пролонгованої дії		Таблетки з контрольованим вивільненням вкриті оболонкою	Всього
	вкриті оболонкою	без оболонки	вкриті оболонкою	без оболонки		
Наповнювачі	20	35	73	91	3	222
Розпушувачі	4	4	22	44	–	74
Зв'язувальні речовини	46	35	108	145	6	340
Ковзні речовини	38	28	142	112	1	320
Змащувальні речовини	22	21	74	81	3	201
Коригенти кольору	35	16	143	97	2	293
Консерванти	–	3	11	5	1	20
Загусники	–	–	7	7	–	14
Зволожувачі	5	–	7	2	–	14

(15 разів). Як зв'язувальні речовини використовують повідон та гіпромелозу. Майже у всі вагінальні таблетки додають лактозу моногідрат, у 10 випадках – МКЦ. Для поліпшення антиадгезійних властивостей використовують магній стеарат (зустрічається 26 разів) та кремній діоксид колоїдний безводний (17 раз). Як регулятор рН у склад таблеток вводять кислоту адипінову, вона присутня у 8 із 28 вагінальних таблеток.

Висновки. 1. Вивчено асортимент спеціальних типів таблеток та встановлено, що найбільшу кількість становлять таблетки пролонгованої

дії (135 найменувань), таблетовані лікарські форми для розжовування (86 найменувань). Трійку лідерів замикають таблетки, що диспергуються.

2. Проаналізовано приналежність спеціальних типів таблеток відповідно до фармакологічного ефекту, який вони проявляють.

3. Досліджено перелік допоміжних речовин, що входять у склад спеціальних типів таблеток, а саме: наповнювачів, розпушувачів, зв'язувальних, газоутворюючих, ковзних та змащувальних речовин, підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та консервантів.

Література

1. Гуреева С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які застосовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток (без оболонки) / С. М. Гуреева, О. І. Лукашів, Т. А. Groshoviy // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 178–183.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620.

4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева.– Х. : Золоті сторінки, 2010.– 600 с.
5. Електронна версія «Довідник лікарських засобів». – випуск шостий [2013].
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.06.2002 р. № 235 «Про затвердження Класифікатора лікарських форм».
7. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London – 2009. – 917 p.

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

О. И. Лукашів¹, М. Б. Демчук², С. Н. Гуреева³, Т. А. Groshoviy²

¹Чортковский государственный медицинский колледж

²Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

³ПАО«Фармак»

Резюме: изучено ассортимент специальных типов таблеток, которые представлены на украинском фармацевтическом рынке. Проанализировано состав вспомогательных веществ, которые используют фармацевтические производители в технологии специальных типов таблеток.

Ключевые слова: специальные типы таблеток, вспомогательные вещества.

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

O. I. Lukashiv¹, M. B. Demchuk², S. M. Gureyeva³, T. A. Hroshoviy²

¹Chortkiv State Medical College

²Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

³JSC "Farmak"

Summary: the assortment of special types of tablets, which are presented at the Ukrainian pharmaceutical market was studied. The composition of excipients, which are used by pharmaceutical manufacturers in technology of special types of tablets was analyzed.

Key words: special types of tablets, excipients.

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

УДК 615. 014: 615. 324: 599. 731.1-035.51

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОДЕРМИ СВИНІ

© Ю. А. Равлів, Т. А. Groшовий, О. В. Тригубчак

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: методом регресійного аналізу встановлено вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині, розроблено оптимальний склад готової лікарської форми.

Ключові слова: таблетки на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині, математичне планування експерименту, допоміжні речовини.

Вступ. Для розробки складу та технології таблеток обґрунтовано доцільність створення таблеток на основі кріоліофілізованої ксеродерми свині [1]. У попередніх дослідженнях вивчали вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксеродерми свині. Найкращі результати таблеток було отримано при використанні кріоліофілізованої ксенодерми з розміром частинок 1,0–1,5 мм, а також встановлено вплив 24 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині [5]. Після проведених подальших досліджень вибрано раціональні допоміжні речовини, а також вивчено вплив шести кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості таблеток [6].

Мета роботи – дослідження зміни фармако-технологічних показників таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині залежно від введеної кількості допоміжних речовин, враховуючи їх взаємодії. Досліджувані кількості допоміжних речовин (фактори) та їх рівні наведено в таблиці 1.

З метою покращення розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині вводили 6 % поліплазодону ХЛ 10. Як змащувальну речовину використовували магнію стеарату в кількості 1 % від середньої маси таблеток, яку доводили необхідною кількістю МКЦ 102. Після

ретельного змішування масу для таблетування пресували на таблетній машині ударного типу з діаметром пуансонів 10 мм.

Методи дослідження. Отримані таблетки випробовували згідно з фармакопейними вимогами [2]. Проводили випробування однорідності маси, стійкості до роздавлювання, стираності та розпадання таблеток. Матрицю планування експерименту [3] і результати досліджень таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині наведено в таблиці 2.

Для вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираності та розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині використовували метод регресійного аналізу, що дозволяє побудувати математичні моделі – рівняння регресії, які описують процес зміни досліджуваного фармако-технологічного показника залежно від досліджуваних факторів [2]. Для автоматизації розрахунку використовували розроблену комп'ютерну програму в режимі Microsoft Excel.

Результати й обговорення. Вплив кількостей допоміжних речовин на однорідність маси таблеток демонструє таке рівняння регресії:
$$y_1 = 4,124 + 0,308x_1 + 0,232x_2 + 0,275x_3 + 0,189x_1x_3 - 0,715x_1^2 - 0,331x_2^2 - 0,441x_3^2.$$

У запропоновану та наступні моделі включили лише значущі коефіцієнти. Дане рівняння виявилось адекватним, оскільки $F_{\text{експ.}}$ становить

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, що вивчалися при розробці оптимального складу таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині

Фактор	Рівень фактора				
	- α	-1	0	+1	+ α
x_1 – кількість неуселіну, %	0,66	1	1,5	2	2,34
x_2 – кількість сорбіту, %	0,32	1	2	3	3,68
x_3 – кількість просолву 90, %	6,59	10	15	20	23,41

Таблиця 2. Матриця планування експерименту і результати досліджень таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині

№ за/П	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄
1	+	+	+	4,15	68	0,73	16
2	-	+	+	2,50	54	0,79	13
3	+	-	+	2,84	63	0,65	16
4	-	-	+	2,21	38	0,90	12
5	+	+	-	2,91	56	0,65	17
6	-	+	-	2,43	38	0,84	11
7	+	-	-	2,37	62	0,74	12
8	-	-	-	2,08	30	0,98	12
9	+ α	0	0	2,38	66	0,60	12
10	- α	0	0	1,69	27	0,93	10
11	0	+ α	0	3,32	61	0,71	15
12	0	- α	0	2,92	49	0,78	13
13	0	0	+ α	3,36	61	0,69	24
14	0	0	- α	2,26	43	0,97	12
15	0	0	0	3,99	57	0,78	18
16	0	0	0	3,90	57	0,75	24
17	0	0	0	4,13	56	0,71	20
18	0	0	0	4,38	57	0,79	18
19	0	0	0	4,29	56	0,77	20
20	0	0	0	4,08	56	0,79	26

Примітки: y₁ – однорідність маси таблеток, ±%; y₂ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₃ – стиральність таблеток, %; y₄ – розпадання, хв.

1,52 і це менше від табличного значення F_{0,05;10,5} = 4,74.

Однорідність маси таблеток, яку вивчали, фактори на основних досліджувальних рівнях становить 4,124 %. Відносно стандартне відхилення збільшується на 0,232–0,308 % при вивченні факторів на верхньому рівні. Незначне збільшення однорідності маси таблеток спостерігали при взаємодії факторів x₁ та x₃. При додаванні неуселіну на рівні зіркової точки спостерігали суттєве (на 0,715 %) зниження однорідності маси таблеток. Додавання x₂ та x₃ на рівні зіркових точок приводить до зниження однорідності маси таблеток.

Вплив кількостей допоміжних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання ілюструє дана математична модель:

$$y_2 = 56,47 + 11,32x_1 + 3,16x_2 + 4,93x_3 - 3,13x_1x_2 - 1,38x_1x_3 + 2,38x_2x_3 - 3,48x_1^2 - 0,47x_2^2 - 1,53x_3^2$$

(F_{експ.} = 2,57).

При вивченні досліджуваних факторів на нульовому рівні стійкість таблеток становила 56 Н, а при 2 % неуселіну спостерігали збільшення

стійкості таблеток до роздавлювання на 11,32 Н. При додаванні фактора x₂ і x₃ стійкості таблеток до роздавлювання незначно збільшується, також спостерігаємо взаємодію кількості неуселіну з іншими досліджувальними речовинами, що приводить до незначного зниження стійкості таблеток до роздавлювання. Взаємодія факторів x₂ і x₃ збільшує досліджуваний показник на 2,38 Н. Усі досліджувальні фактори на рівні зіркових точок призводять до незначного зниження стійкості таблеток до роздавлювання.

Вплив кількостей допоміжних речовин на стиральність таблеток описує рівняння регресії:

$$y_3 = 0,76 - 0,03x_2 - 0,04x_3 + 0,03x_1x_2 + 0,02x_3^2$$

(F_{експ.} = 1,66).

При вивченні на нульовому рівні стиральність досліджувальних таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині становила 0,76 %, при додаванні 3 % сорбіту спостерігали зниження стиральності таблеток на 0,03 %. Додавання 20 % просолву 90 приводило до зниження стиральності таблеток на 0,04 %. Взаємодія факторів x₁ та x₂ призводить до підвищення стиральності таблеток на 0,03%. При введенні фактора x₃ на рівні зіркової точки зростає даний показник на 0,02 %.

Вплив кількостей допоміжних речовин на розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині зображено у вигляді наступної математичної моделі:

$$y_4 = 21,01 - 3,60x_1^2 - 2,54x_2^2$$

(F_{експ.} = 0,54).

При вивченні запропонованих кількостей допоміжних речовин на нульовому рівні розпадання таблеток становило 21,01 хвилини. При додаванні фактора x₁ на рівні зіркової точки скорочує час розпадання таблеток на 3,60 хвилини. Введення в таблетку масу фактора x₂ призводить до зменшення тривалості розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині на 2,54 хвилини.

Висновки. 1. Проведені дослідження дозволили встановити взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин та фармако-технологічними властивостями таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

2. Отримано математичні моделі, що описують залежність показників якості таблеток від вивчених факторів.

3. Запропоновано оптимальний склад на одну таблетку на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

4. На основі проведених досліджень отримано патент на винахід [4].

Література

1. Грошовий Т. А. Використання біологічно активних речовин кріоліофілізованої ксенодерми свині в фармацевтичній практиці / Т. А. Грошовий, Ю. А. Равлів // Матеріали IV Междисциплинарной конференции «Биологические активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (27 мая - 1 июня 2013 года). – Новый Свет. – 2013.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
4. Пат. UA 102645 МПК (2013.01), А 61 К 9/20(2006.01), А 61 К 35/36 (2006.01), А 61 Р 3/00. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині / Грошовий Т. А., Дем'яненко В. В., Цимбалюк А. В., Равлів Ю. А. – Заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського. – №102645; заявл. 25.05.2012; опубл. 25.07.2013, Бюл. № 14, 2013 р. – 4 с.
5. Равлів Ю. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині / Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3 (23). – С. 67–71.
6. Равлів Ю. А. Исследования количества вспомогательных веществ для получения таблеток на основе свиной / Ю. А. Равлив, О. В., Тригубчак, Т. А. Грошовой // Сборник статей пятнадцатой международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике» (25–26 апреля 2013 года) Санкт-Петербург, Россия. – 2013. – С. 273–280.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КРИОЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОДЕРМЫ СВИНЬИ

Ю. А. Равлив, Т. А. Грошовый, О. В. Тригубчак

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: методом регрессионного анализа установлено влияние количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеток на основе криолиофилизированной ксенодермы свиньи, разработан оптимальный состав готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: таблетки на основе криолиофилизированной ксенодермы свиньи, математическое планирование эксперимента, вспомогательные вещества.

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY BASED TABLETS KRIOLIOPILIZAT XENODERM OF PIG

Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovyi, O. V. Tryhubchak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the method of regression analysis the influence of the amount of excipients in the pharmaco-technological properties of tablets based krioliopilizat xenoderm of pig developed an optimal composition of the finished dosage form.

Key words: tablets based krioliopilizat xenoderm of pig, mathematical experiment planning, excipients.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим
УДК 615.322

ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ЗБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТУ

©Є. І. Бисага

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме: проведено вивчення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, яку було обрано як вихідний компонент для лікування простатиту. Результати досліджень необхідні для оптимізації технологічного процесу збору.

Ключові слова: збір, простатит, технологічний процес.

Вступ. На сьогодні простатит і доброякісна гіперплазія передміхурової залози є найчастішими захворюваннями сечостатевої системи в чоловіків. Сексуальні розлади спостерігають більш ніж у 45 % хворих. Зросла частота урологічних захворювань у осіб похилого і старечого віку: аденома передміхурової залози, сечокам'яна хвороба, рак нирок.

Незважаючи на актуальність проблеми хронічного простатиту, результативність лікування все ж залишається низькою. Часті загострення та рецидиви хронічного простатиту свідчать про важливість реабілітаційної терапії простатотропними препаратами для закріплення отриманих у кінці комплексного лікування результатів.

Поряд з синтетичними препаратами для профілактики і лікування хвороб сечостатевої системи широко використовують фітотерапію, що пов'язано з ростом ускладнень при призначенні синтетичних препаратів і зміні фармакологічного ефекту при сумісному їх використанні, особливо при лікуванні осіб літнього та старечого віку. Отже, розробка технології нових лікарських рослинних засобів є актуальним завданням фармацевтичної практики [2, 9–11].

Методи дослідження. Об'єктами нашого дослідження обрано збір, який застосовують для лікування простатиту, та лікарську рослинну сировину (ЛРС), що входить до його складу: квітки ромашки, стебла хвоща, кореневище айру, листя шавлії та трава буркуну. Рослинна сировина, що входить до складу збору для лікування простатиту, відрізняється своєю гістологічною природою.

Мета роботи – вивчення технологічних властивостей сировини, яка входить до складу збору та самого збору: об'ємна, питома та насипна маси, пористість сировини, нарізність шару сировини, вільний об'єм шару сировини, коефіцієнт водопоглинання, вологість, плинність та кут природного укусу.

Результати й обговорення. Першою стадією переробки сировини є подрібнення, яким визначаються наступні режими технологічних процесів. Подрібнення сировини є одним із основних факторів, інтенсифікуючих процес екстракції біологічно активних речовин. Вимоги ДФ СРСР XI вид. до розміру часток подрібненої сировини викладені в окремих статтях на ЛРС, знаходяться у межах: від неподрібненої сировини до сировини, яка проходить крізь сито з розмірами чарунок менше 7 мм [1, 3–8].

Для забезпечення однорідності складу збору проводили подрібнення рослинної сировини з використанням млину роторного ножового РМ-250 та млину відцентрового МЦ-1.

Основним завданням при подрібненні сировини можна вважати пошкодження її структури і збільшення площі екстракції. При пошкодженні структури сировини частина клітин відкривається і при екстракції вміст розкритих клітин легко вимивається екстрагентом. Внаслідок цього при екстракції сировини виникає розчинення і швидке вимивання речовини із пошкоджених клітин і повільна дифузія розчинних речовин із непошкоджених клітин. Відносна кількість речовин, яка перейшла до розчину в період швидкої екстракції, є важливою технологічною характеристикою сировини – коефіцієнтом вимивання і параметром, який визначає весь процес екстракції.

Якість підготовки рослинної сировини оцінюється ситовим аналізом (гранулометричним складом), який є кількісною характеристикою фракційного складу полідисперсної суміші подрібненої ЛРС. Визначним параметром його є середньозважений розмір часток.

Результати досліджень ситового аналізу збору наведено в таблиці 1.

Втрати (пил), які склали 0,9 %, можна зарахувати до масової частки часток розміром менше 0,15 мм. Як видно із даних таблиці 1, збір має

Таблиця 1. Ситовий аналіз збору для простатиту

Розмір чарунок сита, мм	Середній розмір часток на ситі (d_i), мм	Ситовий аналіз сировини			
		г	Δg_i , %	сумарний залишок, %	прохід через сито, %
10,00					
5,00	більше 5,00	2,6	2,6	2,6	97,4
3,50	4,25	7,9	7,9	10,5	89,5
2,00	2,75	9,8	9,8	20,3	79,7
1,00	1,50	26,7	26,7	47,0	53,0
0,60	0,80	18,1	18,1	65,1	34,9
0,43	0,51	10,1	10,1	75,2	24,8
0,25	0,34	15,6	15,6	90,8	9,2
0,15	0,20	7,2	7,2	98,0	2,0
Піддон	менше 0,15	1,1	1,1	99,1	0,9

полідисперсний склад і неможливо визначити переважну фракцію. Близько 90 % збору складають частки розміром 1,5–0,15 мм. Така різноманітність пояснюється суттєвою різницею анатомо-гістологічної будови використовуваної ЛРС.

На повноту екстракції також впливає об'ємна маса, пористість і нарізність сировини. Подальші наші дослідження були направлені на визначення цих показників [3, 6–8, 11].

Питома маса (d_n) є відношенням маси абсолютно сухої подрібненої сировини до об'є-

му рослинної тканини. Втрату маси при висушуванні визначали згідно з методикою ДФУ [5].

Результати визначення питомої маси подрібненої ЛРС, що входить до збору, наведено в таблиці 2.

Об'ємну масу (d_o) визначають як відношення неподрібненої маси сировини при природній чи заданій вологості до її повного об'єму, який включає пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям.

Таблиця 2. Результати визначення питомої маси сировини ($n = 5$)

Назва сировини	Втрата в масі при висушуванні, %	Питома маса, г/см ³	Результати статистичної обробки даних
Кореневища айру	7,55±0,28	1,5331 1,5274 1,5193 1,5192	$X = 1,5266$ $S^2 = 4,81 \times 10^{-5}$ $S_x = 0,004004$ $\Delta x = 0,0298$ $\varepsilon = 1,95 \%$
Трава буркуну	8,35±0,31	1,3333 1,3324 1,3219 1,3231	$X = 1,3303$ $S^2 = 0,2 \times 10^{-4}$ $S_x = 0,002$ $\Delta x = 0,006$ $\varepsilon = 0,44\%$
Квітки ромашки	7,07±0,17	1,2539 1,2493 1,2603 1,2605 1,2645	$X = 1,2545$ $S^2 = 3,05 \times 10^{-5}$ $S_x = 0,00319$ $\Delta x = 0,0237$ $\varepsilon = 1,89 \%$
Листя шавлії	7,95±0,26	1,3564 1,3439 1,3479 1,3464	$X = 1,3494$ $S^2 = 4,07 \times 10^{-5}$ $S_x = 0,003686$ $\Delta x = 0,0274$ $\varepsilon = 2,03 \%$
Стебла хвоща	8,45±0,51	1,185 1,186 1,187 1,186 1,137	$X = 1,1858$ $S^2 = 1,010^{-6}$ $S_x = 0,00049$ $\Delta x = 0,0014$ $\varepsilon = 0,115$

Насипну масу (d_n) визначають як відношення маси подрібненої сировини при природній чи заданій вологості до повного об'єму, який займає сировина, включно пори часток рослинного матеріалу та порожнини між ними.

Результати визначення об'ємної і насипної маси подрібненої ЛРС, що входить до збору, наведено в таблиці 3.

Визначивши питому, об'ємну і насипну маси рослинної сировини, можна розрахувати її пористість, нарізність і вільний об'єм шару, що дає можливість виявити необхідні співвідношення сировини та екстрагента. Пористість, нарізність і вільний об'єм шару рослинної сировини збору розраховували за формулами, наведеними в роботі [8].

Пористість сировини (P_c) характеризує величину пустот всередині частинок сировини і виз-

начається як відношення різниці між питомою і об'ємною масами до питомої маси.

Нарізність шару сировини ($P_{шc}$) характеризує величину пустот між частинками рослинного матеріалу, визначається як відношення різниці між об'ємною і насипною масами до об'ємної маси.

Вільний об'єм шару сировини (V) характеризує відносний об'єм пустот в одиниці шару сировини (пустоти всередині частинок і між ними) і визначається як відношення різниці між питомою і насипною масами до питомої маси.

Результати пористості, нарізності та вільного об'єму шару сировини наведено в таблиці 4.

Як видно з таблиці 4, для кореневищ айру, трави буркуну, квіток ромашки, листя шавлії і стебла хвоща, подрібнених на млині роторному ножовому РМ-250 та млині відцентровому МЦ-1,

Таблиця 3. Результати визначення об'ємної маси рослинної сировини (n =5)

Назва сировини	Об'ємна маса, г/см ³	Результати статистичної обробки даних	Насипна маса, г/см ³	Результати статистичної обробки даних
Кореневища айру	0,86	$x = 0,87$	0,35	$X = 0,35$
	0,87	$S^2 = 7,32 \times 10^{-5}$	0,34	$S^2 = 1,23 \times 10^{-5}$
	0,88	$S_x = 0,004939$	0,35	$S_x = 0,002$
	0,86	$\Delta x = 0,03$	0,35	$\Delta x = 0,01$
	0,85	$\varepsilon = 4,20 \%$	0,34	$\varepsilon = 4,31 \%$
Трава буркуну	0,65	$x = 0,65$	0,23	$X = 0,236$
	0,64	$S^2 = 0,00012$	0,24	$S^2 = 0,00008$
	0,64	$S_x = 0,00012$	0,23	$S_x = 0,004$
	0,66	$\Delta x = 0,0139$	0,23	$\Delta x = 0,0111$
	0,65	$\varepsilon = 2,14$	0,24	$\varepsilon = 4,71 \%$
Квітки ромашки	0,53	$x = 0,54$	0,15	$X = 0,16$
	0,54	$S^2 = 8,78 \times 10^{-5}$	0,16	$S^2 = 2,33 \times 10^{-6}$
	0,52	$S_x = 0,00541$	0,16	$S_x = 0,000882$
	0,52	$\Delta x = 0,04$	0,16	$\Delta x = 0,01$
	0,54	$\varepsilon = 7,47 \%$	0,15	$\varepsilon = 4,20 \%$
Листя шавлії	0,35	$x = 0,36$	0,14	$X = 0,14$
	0,36	$S^2 = 5,7 \times 10^{-5}$	0,14	$S^2 = 7 \times 10^{-6}$
	0,35	$S_x = 0,004364$	0,15	$S_x = 0,001528$
	0,35	$\Delta x = 0,03$	0,14	$\Delta x = 0,01$
	0,36	$\varepsilon = 9,11 \%$	0,14	$\varepsilon = 7,96 \%$
Стебла хвоща	0,43	$x = 0,44$	0,05	$X = 0,058$
	0,46	$S^2 = 0,00013$	0,06	$S^2 = 0,8 \times 10^{-5}$
	0,45	$S_x = 0,0051$	0,06	$S_x = 0,0012$
	0,44	$\Delta x = 0,0142$	0,06	$\Delta x = 0,0034$
	0,46	$\varepsilon = 3,19$	0,05	$\varepsilon = 5,8 \%$

Таблиця 4. Показники пористості, нарізності та вільного об'єму шару рослинної сировини збору

Назва сировини	Пористість	Нарізність	Вільний об'єм шару
Кореневища айру	0,4275	0,5994	0,7707
Трава буркуну	0,5217	0,6440	0,8297
Квітки ромашки	0,5697	0,7090	0,8748
Листя шавлії	0,7354	0,5992	0,8940
Стебла хвоща	0,6389	0,8562	0,9481

пористість складає від 0,4275 до 0,7354, нарізність складає від 0,5994 до 0,8562, вільний об'єм шару для ЛРС збору складає від 0,7707 до 0,9481.

Плинність та кут природного укусу мають важливе значення при розрахунках та підборі транспортуючих і дозуючих засобів. Плинність визначали за методикою ДФУ 1 вид., п. 2.9.16 [5]. Кут природного укусу та коефіцієнт водопоглинання (K_v) визначали за методикою, наведеною у праці [3]. Також проводили визначення питомої, об'ємної та насипної маси готового нефасованого збору.

Результати досліджень наведено у таблицях 5–7.

Результати досліджень основних технологічних параметрів збору наведено в таблиці 8.

Оскільки масова частка компонентів у зборі майже однакова, то можна порахувати середньоарифметичне для показників пористості, нарізності та вільного об'єму шару рослинної сировини. Отримані дані пористості, нарізності та вільного об'єму шару збору (табл. 8) співвідносяться з цими показниками. Так, пористість збору складає 0,5762, а середньоарифметичне для його складових 0,5787 (табл. 4), тобто різниця

Таблиця 5. Результати визначення питомої маси збору (вологість 9,2 %)

Маса абсолютно сухої сировини, г	Маса пікнометра з водою, г	Маса пікнометра з водою та сировиною, г	Питома маса, г/см ³	Результати статистичної обробки
5,0036	148,4655	150,1765	1,5142	X = 1,5338 S ² = 0,17x10 ⁻³ Sx = 0,0058 Δx = 0,0163 ε = 1,064%
5,0198	137,6121	139,4040	1,5474	
5,0005	149,2981	151,0520	1,5375	
5,0288	143,0734	144,8576	1,5421	
4,9996	141,6585	146,6298	1,5277	

Таблиця 6. Результати визначення об'ємної маси збору

Маса сировини, г	Об'єм, який займає сировина, см ³	Об'ємна маса, г/см ³	Результати статистичної обробки
9,98	15,5	0,64	X = 0,65 S ² = 0,8x10 ⁻⁴ Sx = 0,004 Δx = 0,0111 ε = 1,72%
10,02	15,6	0,64	
9,98	15,5	0,64	
9,95	15,0	0,66	
10,10	15,6	0,65	

Таблиця 7. Результати визначення насипної маси збору

Маса сировини, г	Повний об'єм, см ³	Насипна маса, г/см ³	Результати статистичної обробки
23,95	100	0,24	X = 0,25 S ² = 0,3x10 ⁻⁴ Sx = 0,00245 Δx = 0,0068 ε = 2,77 %
24,50	100	0,25	
24,55	100	0,25	
24,65	100	0,25	
24,00	100	0,24	

Таблиця 8. Основні технологічні параметри збору

Назва технологічного параметру та його позначення	Одиниці виміру	Результати визначень
Вологість (В)	%	9,2±0,37
Питома маса (d _п)	г/см ³	1,5338±0,0163
Об'ємна маса (d _о)	г/см ³	0,65±0,0111
Насипна маса (d _н)	г/см ³	0,25±0,0068
Пористість сировини (Π _с)	–	0,5762
Нарізність шару (Π _ш)	–	0,6154
Вільний об'єм шару (V)	–	0,8370
Середній розмір часток	мм	0,68
Плинність	сек/100,0 г	63,69±2,45
Кут природного укусу	град.	36,5±0,55
Коефіцієнт водопоглинання (K _в)	–	2,69±0,15

Примітка. n = 5.

між результатами 0,0024 або 0,42 %. Аналогічні результати ми маємо і при порівнянні двох інших показників. Можна зробити висновок, що збір є однорідною сумішшю і рослинна сировина не змінює своїх технологічних властивостей при змішуванні і зберіганні.

Висновки. 1. Встановлено показники, які є якісними параметрами технології і дозволяють

контролювати та оцінювати технологічні параметри приготування збору.

2. Визначені технологічні параметри ЛРС та збору необхідні для розрахунків і підбору транспортувальних, а також дозуючих засобів, розробки технологічного процесу подрібнення і процесу виготовлення лікарського препарату в різних упаковках.

Література

1. Бобкова Н. В. Изучение влияния измельченности на анатомо-диагностические признаки лекарственного растительного сырья / Н. В. Бобкова, В. А. Ермакова, И. А. Самылина // Фармация на современном этапе. Проблемы и достижения: сборник научных трудов. – М., 2000. – Т. XXXIX. – Ч. 2. – С. 204 – 209.
2. Бондаревич С. М. Комплексное лечение хронического инфекционного и неинфекционного простатита / С. М. Бондаревич // Здоровье мужчины. – 2005. – № 3. – С. 37–39.
3. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів / Л. І. Вишневська // Вісник фармації. – 2008. – № 4 (56). – С. 33–38.
4. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».

– 1-ше вид. – Харків: PIPEГ; доп. 2, 2008. – 620 с.; доп. 3., 2009. – 280 с.

6. Технология и стандартизация лекарств: сб. научн. тр. / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Т. 2. – Харьков: ИГ«РИРЕГ», 2000. – 784 с.

7. Перцев И. М. Экстракционные лекарства из растительного сырья / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко // Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – Т. 2. – С. 73–113.

8. Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В. Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 202 с.

9. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>

10. Режим доступу: <http://www.who>

11. Vishnevskaya L. Medicinal plants as raw material for new drugs creation / L. Vishnevskaya, Y. Piskovatskij, V. Georgiants, Y. Procopenko // Analiza farmaceutyczna I diagnostyka laboratoryjna a zdrowie czlowieka. – Bialystok, Poland, 11-13 May, 2007. – P. 80.

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ СБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТАТИТА

Е. И. Бисага

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме: проведено изучение технологических параметров лекарственного растительного сырья, которое выбрано в качестве исходных компонентов сбора для лечения простатита. Результаты исследований необходимы для оптимизации технологического процесса сбора.

Ключевые слова: сбор, простатит, технологический процес.

INVESTIGATION OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF HERBAL RAW MATERIALS FOR TREATMENT OF PROSTATITIS

Ye. I. Busaha

Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary: the technological parameters of herbal raw material which were chosen as original components of mixture for treatment of prostatitis were studied. The results of investigation are necessary to optimize the technological properties of mixture.

Key words: mixture, prostatitis, technological property.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.1:615.072:614.27.004.14(083.74)(100)

ЕВОЛЮЦІЯ СТАНДАРТІВ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ У СВІТІ ЗГІДНО З ПОТРЕБАМИ СУЧАСНОЇ ФАРМАЦІЇ

© Л. О. Гала

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: враховуючи євроінтеграційні прагнення України, проаналізовано історичні етапи становлення концепції Належної аптечної практики у світі та роль Всесвітньої організації охорони здоров'я і Міжнародної фармацевтичної федерації у даному процесі. Розглянуто підходи до стандартизації діяльності аптечних закладів за кордоном та в нашій країні, зокрема визначена провідна роль у розробці вимог Належної аптечної практики національних професійних організацій, оскільки саме вони здатні врахувати всі особливості фармацевтичного обслуговування населення в їхніх державах.

Світовий досвід підтверджує необхідність постійного вдосконалення національних стандартів діяльності аптек шляхом безперервної роботи над ними, зважаючи на постійний розвиток науки і практики.

Ключові слова: Належна аптечна практика, стандарти, фармацевтична діяльність.

Вступ. Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки визначає перспективні завдання галузі та спрямована на створення відповідної нормативно-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність, розробку національної політики при визначенні соціальних пріоритетів у забезпеченні населення лікарськими засобами (ЛЗ) [1]. Зазначені напрямки зумовлені сучасними політичними та соціально-економічними процесами, зокрема інтеграцією України до економічного світового співтовариства.

Одним з пріоритетів реалізації вказаної Концепції є впровадження в аптечних закладах нашої держави системи забезпечення якості продукції та послуг, одним з елементів якої є Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice – GPP). Даний підхід відображає прагнення України привести законодавчі акти у сфері обігу ЛЗ відповідно до практики Європейського Союзу, тому актуальним є вивчення нормативних документів, що регламентують питання фармацевтичного забезпечення в інших країнах світу, та історичних етапів становлення концепції GPP з урахуванням світових змін у сфері охорони здоров'я, економіки, інформаційних технологій, психології взаємовідносин у системі лікар-провізор-пацієнт.

Ще у 2001 році О. Б. Блавацька дослідила правове підґрунтя існування в Україні правил належної фармацевтичної діяльності, визначено питання, що потребували розробки та необхідності їх запровадження у практику [2]. Переклади стандартів аптечної практики, що були запропоновані у різні роки Міжнародною фармацевтичною федерацією (МФФ) та підтримані Всесвітньою організацією охорони здоров'я

(ВООЗ), неодноразово публікувалися у таких періодичних виданнях, як журнал "Провізор" (1999 № 18; 2002 № 17-18, № 21) та "Щотижневик АПТЕКА" (2002 № 30, № 32, № 34; 2009 № 28, № 32–37, № 39–40, № 42, № 45; 2010 №1). Проте комплексного дослідження становлення GPP у світовій практиці не проводили. Однак нині створення стандартів, правил і норм щодо забезпечення якості продукції та послуг на базі системи належних практик, зокрема аптечної, є важливим напрямком розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України.

Мета роботи – дослідження історичних етапів розробки вимог GPP та розгляд сучасних нормативних документів, що рекомендовані МФФ до використання у світовій фармацевтичній практиці, а також вивчення сучасного стану вирішення даного питання в Україні.

Методи дослідження. При проведенні дослідження використано методи узагальнення інформаційного матеріалу та системного аналізу.

Результати й обговорення. Одним із основних способів управління якістю ЛЗ і фармацевтичного обслуговування населення є стандартизація різних аспектів діяльності аптечних закладів. Керівництво з GPP – важливий крок у напрямку вдосконалення аптечних послуг. У 1992 році МФФ були розроблені перші стандарти діяльності аптек "Належна аптечна практика у громадських та лікарняних аптеках", а пізніше (1994) – представлені на засіданні Комітету експертів ВООЗ зі специфікації фармацевтичних препаратів. Необхідність даного кроку була обумовлена підвищенням ролі фармацевта у сучасній системі охорони здоров'я. У 1996 році керівництво з GPP було розповсюджено як робочий документ ВООЗ, у т. ч. і російською мо-

вою. Відповідно до рекомендацій Комітету експертів ВООЗ та схвалення Радою МФФ у 1997 році, спільний документ МФФ/ВООЗ з Належної аптечної практики у 1999 році був опублікований у тридцять п'ятому звіті Комітету експертів ВООЗ (Технічний Звіт, серія № 885). Це надало рекомендаціям GPP більш офіційного статусу і забезпечило широке розповсюдження у світі [3].

Європейське регіональне бюро ВООЗ розробило спеціальний проект "Фокус на Пацієнта" (серпень 1998) для пострадянських нових незалежних держав (ННД), що визначив глобальну стратегію подальшого розвитку фармацевтичного сектору в цих країнах – зміщення фокусу реформ від продукту (ЛЗ) до інтересів пацієнта, для реалізації якої було сформовано п'ять пріоритетних напрямків діяльності:

- поліпшення економічної доступності ліків;
- вдосконалення менеджменту (розробка лікарської політики, покращення інформаційного забезпечення);
- переорієнтація на якість (впровадження системи належних практик, зокрема, належної аптечної практики);
- сприяння раціональному використанню ЛЗ;
- забезпечення безперервності навчання.

Відповідно до вказаних пріоритетів розвитку запропоновано проміжні завдання за визначеними напрямками діяльності для ННД та можливі підходи до їх досягнення [4].

На підставі вищезгаданого документа було розроблено наступний спеціальний проект ВООЗ з фармації для пострадянських країн "Належна аптечна практика в Нових Незалежних Державах. Керівництво з розробки та впровадження стандартів" (Данія, травень 2001), в якому рекомендується вводити вимоги GPP поетапно, враховуючи національні особливості та рівень розвитку аптечної практики в країні, з метою встановлення більш високих стандартів обслуговування на благо окремого пацієнта та суспільства в цілому. GPP розглядає чотири основні напрямки фармацевтичної діяльності, зокрема зміцнення здоров'я та профілактику захворювань, забезпечення раціонального застосування ЛЗ та виробів медичного призначення, консультативну допомогу при самолікуванні, вплив спеціалістів аптечних закладів на виписування та використання ліків. Для всіх елементів GPP передбачається розробка та впровадження у практику відповідних національних стандартів, необхідні переліки яких з поясненнями наведено у вищезазначеному керівництві [5].

У співпраці з ВООЗ у 2006 році МФФ здійснило перше видання практичного посібника "Розробка аптечної практики – фокус на пацієнта". У даному керівництві викладено нову парадиг-

му для аптечної практики та поетапно представлено нові підходи до надання фармацевтичної допомоги.

Зважаючи на зміни, що відбулися з моменту прийняття попередньої настанови з GPP, у фармацевтичній політиці, практиці та прикладній науці, у 2007 році МФФ виступила з ініціативою дослідити потребу оновлення керівних принципів GPP з урахуванням сучасних стандартів діяльності та особливостей професійного мислення. Починаючи з 15 жовтня 2007 року, протягом трьох років робоча група МФФ з GPP провела безліч зустрічей та консультацій з експертами ВООЗ, представниками організацій-членів МФФ, радниками з питань обігу ЛЗ різних країн світу для визначення ключових питань, які необхідно врахувати при перегляді спільного документу МФФ/ВООЗ з GPP (1999). Ці ж проблеми щодо GPP обговорювалися і в 2008 році у Базелі (Швейцарія) експертами у ході 68-го конгресу МФФ. Також робоча група провела масштабну перевірку існуючих національних стандартів з GPP різних країн з метою усвідомлення реального стану якості надання фармацевтичних послуг населенню [3, 6]. Одним із етапів даної діяльності було видання у 2009 році "Довідкового керівництва з GPP у громадських і лікарняних аптеках", у якому зазначено, що в центрі уваги фармацевтів мають знаходитися пацієнти, а фармацевтичну допомогу слід покращити за рахунок оптимізації використання ЛЗ. У даному документі відображена інформація робочої групи МФФ щодо результатів проведених досліджень існуючих національних стандартів GPP у 37 країнах світу, зокрема Австралії, Канаді, країнах Європи й інших, та надання пропозицій Комітету експертів ВООЗ стосовно оновлення вимог GPP. Важлива роль у ефективності результатів упровадження стандартів GPP у практичну діяльність покладається на національні фармацевтичні організації, адже саме вони здатні вирішити, які вимоги до аптечної практики є досяжними та в який термін це можливо здійснити [7].

У 2011 році керівництво з GPP знову було оновлено і прийнято в переглянutoму вигляді з урахуванням змін, що відбулися на фармацевтичному ринку, та висновків консультацій із національними членами МФФ. Спільну настанову МФФ/ВООЗ з GPP було опубліковано в сорок п'ятому звіті Комітету експертів ВООЗ як нові стандарти якості аптечних послуг [3].

У даному документі GPP визначається як аптечна практика, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтичних працівників, з метою забезпечення оптимальної медичної допомоги на засадах доказової медицини.

GPP встановлює стандарти, які частіше вищі, ніж вимоги фармацевтичного законодавства окремої країни. Крім того, у нормативних документах рідко прописуються чіткі інструкції щодо правил надання аптечних послуг населенню, що відповідають стандартам обслуговування. Тому саме національні фармацевтичні професійні асоціації мають ініціювати та відіграти провідну роль у встановленні вимог до практичної діяльності аптечних закладів, враховуючи місцеві особливості, наявний потенціал та пріоритети розвитку системи забезпечення споживачів ЛЗ.

В оновленій версії GPP (2011) виділяється декілька ролей фармацевтів:

- 1) виготовлення, отримання, зберігання, безпека, розповсюдження, застосування, відпуск і утилізація ЛЗ і виробів медичного призначення;
- 2) забезпечення ефективного ведення медикаментозної терапії;
- 3) підтримка та поліпшення професійної діяльності;
- 4) сприяння підвищенню ефективності системи охорони здоров'я.

При встановленні мінімальних стандартів GPP МФФ підкреслює:

- важливість визначення ролі, яку відіграють фармацевти для пацієнтів та суспільства в цілому;
- необхідність визначення в рамках кожної ролі відповідних функцій, за які фармацевти несуть пряму відповідальність;
- доцільність встановлення мінімальних національних стандартів, виходячи з необхідності продемонструвати компетентність у діяльності, на підтримку кожної функції і ролі [3].

Таким чином, порівняно з прийнятою раніше концепцією GPP, нинішня оновлена версія посилює вимоги до вже відомих основних елементів GPP, виділяючи в кожній ролі фармацевта окремі функції, для яких повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти. Крім того, підвищена увага приділяється безперервному професійному розвитку спеціалістів аптечних закладів як стратегії поліпшення поточної та майбутньої діяльності фармацевтичних працівників.

Необхідно зазначити, що в розвинених країнах світу стандарти GPP мають рекомендований характер. Так, стандарти фармацевтичної практики Норвегії, розроблені Норвезькою фармацевтичною асоціацією у співпраці з іншими професійними організаціями, містять вимоги до діяльності аптек, які використовуються власниками аптечного бізнесу для проведення внутрішнього контролю за якістю аптечних послуг. При цьому мінімальні вимоги, які висува-

ються до роботи аптек, затверджені в нормативно-правових актах, що прийняті керівництвом країни [8].

Фармацевтичним товариством Ірландії видано Методичний посібник з фармацевтичної практики для надання допомоги фармацевтам та власникам аптек у виконанні законодавчих і нормативних вимог у галузі забезпечення аптечних послуг, а також визначення операційних процедур, що потребують додаткової уваги. Зазначені стандарти, окрім консультативної допомоги фахівцям, є важливим компонентом у вимірі якості фармацевтичної допомоги, що надається населенню [9].

Отже, стандарти GPP – це важливий крок до розширення і покращення діяльності аптечних закладів за рахунок підвищення вимог до забезпечення якості обслуговування населення.

На сьогодні одним із пріоритетних напрямків роботи Державної служби України з лікарських засобів (Держлікслужба) є імплементація у законодавство нашої країни вимог Належної аптечної практики, що є логічним продовженням стратегії подальшого впровадження в нашій країні системи належних практик, які мають стати гарантом забезпечення якості ЛЗ на всіх етапах, від виробництва до застосування. Завданням GPP є сприяння поліпшенню здоров'я та надання допомоги пацієнтам шляхом оптимального застосування ЛЗ. Відповідний проект наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України "Про затвердження Настанови "Лікарські засоби. Належна аптечна практика" (розміщено на офіційному сайті МОЗ України, 10.01.2013) нині знаходиться на публічному обговоренні. Базою для розробки галузевих вимог GPP стала "Спільна настанова МФФ/ВООЗ з Належної аптечної практики: стандарти якості аптечних послуг" (2011), яка не встановлює національні стандарти, а лише надає рекомендації стосовно конкретних функцій і дій, які покликані допомогти підвищити якість фармацевтичних послуг, що забезпечуються фахівцями, та сприяють виконанню місії аптечної практики в новому тисячолітті [10]. З цього питання вже проведено декілька нарад за участю керівництва Держлікслужби, представників роздрібної ланки та громадських організацій, зважаючи на актуальність вирішення даної проблеми, оскільки основним завданням GPP є сприяння поліпшенню здоров'я та надання допомоги пацієнтам шляхом оптимального застосування ЛЗ. На даний час суб'єкти господарювання, регіональні фармацевтичні асоціації мають численні пропозиції та зауваження, тому вимагають суттєвого доопрацювання вказаного проекту. Так, зокрема рекомендується впровадження настанови як ре-

комендаційного акта та передбачення достатнього перехідного періоду для внесення змін до діяльності аптечних закладів [11]. Проте, не зважаючи на необхідність плідної роботи в напрямку вдосконалення вимог GPP, вищезазначений документ є позитивним кроком на шляху впровадження сучасних міжнародних вимог до роздрібної реалізації ЛЗ.

Розробка та впровадження в практичну діяльність аптечних закладів національних стандартів GPP дозволить підняти пріоритет соціальної функції аптеки, сприятиме більш високому рівню фармацевтичного обслуговування населення з метою поліпшення здоров'я людей.

Висновки. Процес розвитку й упровадження вимог GPP в практичну діяльність аптечних закладів є довготривалим і безперервним, зва-

жаючи на зміни у фармацевтичній науці та практиці, зростання ролі провізора в системі охорони здоров'я.

У керівництвах з GPP всіх років видання велика увага приділяється стандартизації роботи фармацевтичних працівників із забезпечення населення ЛЗ та виробами медичного призначення. Питання розробки стандартів GPP має вирішуватися на рівні громадських професійних організацій, оскільки національне регулювання аптечної практики в різних країнах суттєво відрізняється.

Перспективи подальших наукових пошуків скеровані на використання результатів проведеного дослідження при розробці та впровадженні національних стандартів Належної аптечної практики в Україні.

Література

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.09.2010 р. № 769 "Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки" [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nau.com.ua>
2. Блавацька О. Б. Проблематика правового забезпечення належної фармацевтичної діяльності в Україні / О. Б. Блавацька. – Фармац. журн. – 2001. – № 1. – С. 39–51.
3. Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations (WHO technical report series; no. 961), 2011. – Р. 310–323 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf
4. Фокус на Пациента. Стратегія реформи фармацевтичного сектору в нових незалежних державах // EUR/ICP/QCPR 06 22 02; WHO/DAP/98.8, 1998. – 39 с.
5. Надлежащая аптечная практика в Новых Независимых Государствах. Руководство по разработке и внедрению стандартов // Провизор. – 2002. – № 17. – С. 3–8. – № 18. – С. 3–13. – № 21. – С. 8–14.
6. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services (Working document QAS/10.352), 2010 [Електронний ресурс]. –

- Режим доступу: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/CLEAN-Rev2Final-GPP-StandardsQ-PharmacyServices-QAS10-352_Sept2010.pdf
7. FIP. Reference guide on Good Pharmacy Practice in community and hospital settings. First edition, 2009 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.sefig.org/documentos/docencia/FinalGPPPreferencepaperFinal.pdf>
 8. Standards of Pharmacy Practice, Norway, 2003 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apotek.no/home/standards-for-pharmacy-practice.aspx?sessionstyleid=14733>
 9. Pharmacy Practice Guidance Manual, Ireland, 2008 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.thepsi.ie/Libraries/Publications/Pharmacy_Practice_Guidance_Manual.sflb.ashx
 10. Проект наказу МОЗ України "Про затвердження Настанови "Лікарські засоби. Належна аптечна практика" // Еженедельник Аптека. – 2013. – № 874 (3). – С. 19-20.
 11. Багрій П. І. Зауваження АВЛУ щодо проекту наказу МОЗ України "Про затвердження Настанови "Лікарські засоби. Належна аптечна практика" / П. І. Багрій // Еженедельник Аптека. – 2013. – № 878 (7). – С. 12.

ЭВОЛЮЦИЯ СТАНДАРТОВ НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ В МИРЕ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦИИ

Л. А. Гала

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме: учитывая евроинтеграционные устремления Украины, проанализированы исторические этапы становления концепции Надлежащей аптечной практики в мире и роль Всемирной организации здравоохранения и Международной фармацевтической федерации в данном процессе. Рассмотрены подходы к стандартизации деятельности аптечных учреждений за рубежом и в нашей стране, в частности определена ведущая роль в

разработке требований Надлежащей аптечной практики национальных профессиональных организаций, поскольку именно они способны учесть все особенности фармацевтического обслуживания населения в их странах. Мировой опыт подтверждает необходимость постоянного совершенствования национальных стандартов деятельности аптек путем непрерывной работы над ними, учитывая постоянное развитие науки и практики.

Ключевые слова: Надлежащая аптечная практика, стандарты, фармацевтическая деятельность.

EVOLUTION OF THE GOOD PHARMACY PRACTICE STANDARDS IN THE WORLD ACCORDING TO THE NEEDS OF MODERN PHARMACY

L. O. Gala

National Medical University by Bohomolets

Summary: considering European aspirations of Ukraine, historical stages of the development of good pharmacy practice in the world and the role of the World Health Organization and the International Pharmaceutical Federation in this process were analysed. Approaches to standardization of pharmacies abroad and in our country were described; the leading role of national professional organizations in the development of Good Pharmacy Practice was defined, as they are able to take into account all peculiarities of pharmaceutical services in their countries.

International experience confirms the need for continuous improvement of national standards of pharmacy through ongoing work over them considering the development of science and practice.

Key words: Good Pharmacy Practice, the standards, pharmaceutical activity.

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

УДК 615.218:54.062:542.8

ВИЗНАЧЕННЯ БУСПІРОНУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

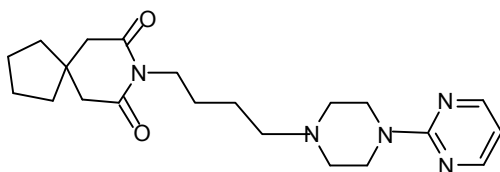
© І. Й. Галькевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: розроблено умови ідентифікації та кількісного визначення буспірону в присутності метаболітів методом ВЕРХ на колонці ACE5 C18. Проведено порівняльну оцінку ефективності ізолювання буспірону із модельних зразків печінки підкисленою водою та підкисленим ацетонітрилом. Для очистки проб від домішок підібрано умови твердофазної екстракції на картриджах Oasis.

Ключові слова: буспірон, твердофазна екстракція, методи ізолювання, печінка, вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

Вступ. Буспірон один із анксиолітичних засобів, який тривалий період застосовується в медичній практиці для лікування станів тривоги, неврозів та соматичних розладів [1, 2]. В хімічному відношенні це 8-[4-(4піримідин-2-іл піперазин-1-іл)бутил]-8-заспіро[4,5]декан-7,9-діон:



Впливає на психофізичні властивості організму, знижує концентрацію уваги і швидкість реакції, особливо при одночасному вживанні з алкоголем чи з препаратами, що пригнічують центральну нервову систему [3]. Симптоми інтоксикації спостерігаються при прийманні буспірону у дозі вище 375 мг на добу. Летальні випадки отруєнь настають в результаті прийому буспірону із інгібіторами MAO [4,5,6].

Метаболізм буспірону відбувається в печінці під впливом ферменту цитохрому P450 [7]. Згідно з літературними джерелами, біодоступність буспірону є незначною (до 4%) і тому основна кількість прийнятої дози виводиться з сечею [8].

У джерелах літератури описано методики визначення рівня концентрації буспірону в плазмі, сечі та лікарських засобах методами вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), газової хроматографії (ГХ) та капілярного електрофорезу [9,10,11]. Проте не наведено методик ізолювання буспірону із внутрішніх органів, які поступають на дослідження в бюро судово-медичної експертизи при підозрі на отруєння лікарськими препаратами.

Тому мета роботи полягала в розробці ефектної методики ізолювання буспірону із біологічних тканин та підборі оптимальних умов визначення методом ВЕРХ у присутності метаболітів.

Методи дослідження. Ідентифікацію та кількісне визначення буспірону, виділеного із біологічного матеріалу, проводили методом ВЕРХ. Роботу проводили на рідинному хроматографі Waters 2690 (Separation Module). Колонка ACE 5 C18 (Silica Type, 250 мм x 4, 6 мм). Температура колонки в робочому стані 25 °С. Застосовували градієнтний режим подачі рухомої фази. Рухома фаза: суміш ацетонітрилу (розчин А) та 0,1% водний розчин трифлуорацетатної кислоти (TFA) (розчин В). Співвідношення між об'ємами розчинів А та В протягом першої хвилини 95:5, з другої по двадцять хвилину 45:55, з 21 по 25 хв 10:90, і з двадцять шостої по тридцять хвилину 95:5. Швидкість рухомої фази 1 см³/хв, об'єм введеної проби 10 мкл. Детектування проводили при довжині хвилі 235 нм (матрично-діодний детектор).

Кількісне визначення проводили методом абсолютного калібрування, для чого розраховували рівняння градувальної кривої, застосовуючи програмне забезпечення приладу Empower Pro. Для побудови градувального графіку використовували стандартний зразок буспірону гідрогенхлориду (Sigma, USA). Готували стандартний розчин буспірону в метанолі із вмістом 1 мг/см³. Шляхом розведення стандартного розчину метанолом готували розчини буспірону із вмістом 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0; 20,0 мкг/см³.

Метанол, ацетонітрил та трифлуорацетатна кислота відповідали кваліфікації "розчинник для хроматографії".

Для розробки методики ізолювання буспірону використовували печінку трупів людей, що заги-

нули від травм. У гомогенізовані проби біологічного матеріалу масою по 25 г вносили по 25, 50, 100, 200 та 500 мкг буспірону гідрогенхлориду у вигляді водного розчину. Проби перемішували і залишали на 24 год при температурі 12 °С. Після вказаного часу проводили ізолювання.

Ізолювання буспірону із модельних зразків біологічного матеріалу проводили водою, підкисленою оксалатною кислотою, а також підкисленим ацетонітрилом. Воду, підкислену оксалатною кислотою, найчастіше використовують у вітчизняних лабораторіях бюро судово-медичної експертизи для ізолювання речовин основного та кислотного характеру із органів, а методика виконання описана в нормативних документах [12].

Ефективність методики ізолювання перевіряли на органах тварин (щурів). Для цього застосовували серію тварин масою 180–230 г, які протягом 18 год тричі отримували буспірон у дозі 6 мг/кг. Тваринам вводили водний розчин необхідної кількості препарату через зонд у шлунок. Через добу тварин декапітували під ефірним наркозом і для досліджень застосовували печінку.

Методика ізолювання буспірону з печінки. Проби біологічного матеріалу заливали ацетонітрилом до повного покриття твердих частинок, підкисляли насиченим розчином оксалатної кислоти до рН 2-3 (за універсальним індикатором) і настоювали протягом 30 хвилин. Під час настоювання біологічний матеріал обробляли УЗ (протягом 15 хв, частота 42 кГц та потужність 50 Вт). Рідину зливали, а біологічні зразки ще двічі настоювали з новими порціями ацетонітрилу, підкислюючи його до рН 2-3 насиченим розчином оксалатної кислоти. Під час кожного із настоювань біологічні зразки обробляли УЗ (по 15 хв).

Ацетонітрильні витяжки із кожної порції біологічного матеріалу об'єднували, центрифугували (15 хв при 5000 об/хв) та розводили дистильованою водою. Об'єми витяжки та води співвідносилися як 1:3. У кислі ацетонітрильні витяжки вносили 25 % розчин аміаку до рН 9 (за універсальним індикатором) і двічі екстрагували буспірон хлороформом. Об'єм хлороформу для однократної екстракції відповідав 1/5 об'єму водно-ацетонітрильної фази. Хлороформові екстракти об'єдну-

вали і випаровували досуха при 30 °С. Після цього сухі залишки розчиняли в 5 см³ метанолу.

Експериментальними дослідженнями було встановлено, що при ізолюванні ацетонітрилом хлороформові екстракти, а також метанольні розчини сухих залишків містять пігменти, жири та білкові компоненти, які впливають на результат визначення кількісного вмісту буспірону методом ВЕРХ. Тому метанольні розчини очищали методом твердофазної екстракції.

Очистка метанольних розчинів методом твердофазної екстракції. Для цього з кожної проби відбирали по 2 см³ метанольних розчинів, отриманих при розчиненні сухих залишків, і випаровували їх до 0,75 см³ в потоці азоту. Оскільки у більшості випадків із проб печінки отримують екстракти, що містять велику кількість жирових компонентів, які закупорюють пори сорбенту, жирову емульсію руйнували. Для цього до упарених метанольних проб (об'ємом 0,75 см³) вносили по 0,2 см³ 25 % розчину амонію сульфату, доводили дистильованою водою до 2 мл та центрифугували (15 хв при 5000 об/хв). Всю рідку фазу кількісно пропускали через катриджі Oasis (30 мг), які попередньо кондиціонували 1 см³ метанолу та 1 см³ дистильованої води. Після пропускання досліджуваного розчину катриджі промивали 2 см³ буферної суміші Бріттона–Робінсона (рН=6,85) і 1 см³ дистильованої води. Сорбент висушували в потоці азоту після чого елюювали буспірон 1 см³ метанолу. Метанольний елюат випаровували досуха, а сухий залишок розчиняли в 200 мкл метанолу і піддавали дослідженню методом ВЕРХ.

Паралельно проводили ізолювання буспірону із печінки щурів.

Результати й обговорення. Ідентифікацію буспірону в пробах проводили за УФ-спектром, характер якого наведено на рисунку 1, та часом утримування, який в описаних умовах аналізу становив (12,589 ± 0,075) хв.

При дослідженні витяжок печінки щурів одночасно з буспіроном ізолюються і 7 метаболітів, які розділяються на хроматограмі із піком буспірону (рис. 2).

Висновок про наявність метаболітів зроблено після того, як на хроматограмах отримували

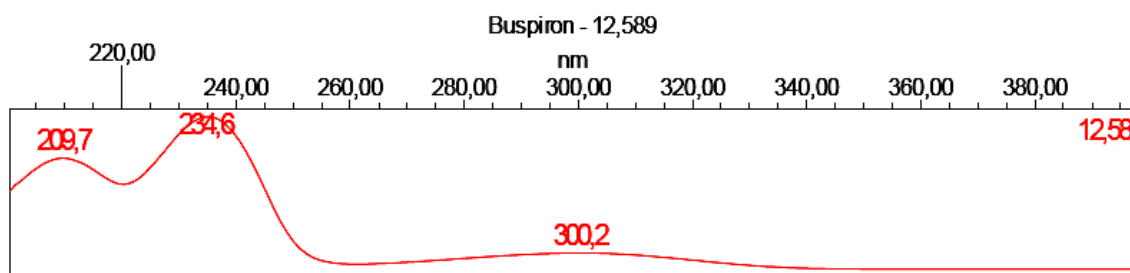


Рис. 1. УФ-спектр буспірону.

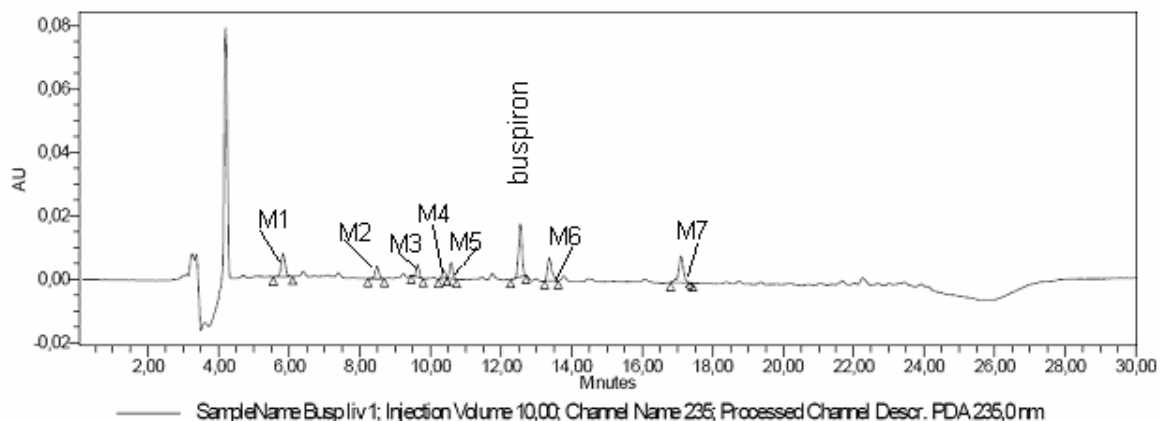


Рис. 2. Хроматограма буспірону із метаболітами, ізольованими із печінки щурів.

піки із однаковим часом утримування і однаковими УФ-спектрами при дослідженні печінки 10 дослідних тварин.

Градувальний графік для кількісного визначення буспірону в межах концентрацій 0,2–20 мкг/мл характеризується прямолінійною залежністю, яка виражається рівнянням $Y = 3,52 \times 10^4 X - 6,21 \times 10^2$ (при $r = 0,9998$), де Y – площа піку буспірону, X – концентрація буспірону, мкг/см³. Межа кількісного визначення буспірону у метанольному розчині методом ВЕРХ становить 0,2 мкг/см³, відносна похибка кількісного визначення 0,83 %.

Встановлено, що при використанні очистки на картриджах Oasis вихід буспірону із водно-мета-

нольних розчинів сухих залишків становить 99,9–100,1 %. Ступінь екстракції буспірону хлороформом при рН 9–10 відповідно становить 96–99 %.

Вода, підкислена оксалатною кислотою із модельних проб печінки, ізолює 28,9–33,6 % буспірону. Застосовуючи ацетонітрил, підкислений оксалатною кислотою, можна ізолювати 60,6–67,9 % буспірону (табл. 1).

Встановлено, що застосовуючи для ізолювання ацетонітрил, підкислений оксалатною кислотою, і підготовці проби для аналізу за описаною методикою мінімальна кількість буспірону, яку можна визначити в 1 г печінки, становить 38–40 нг, при цьому для судово-хімічного дослідження необхідно відбирати 25 г органа.

Таблиця 1. Результати ізолювання буспірону із модельних зразків печінки (середнє з п'яти паралельних визначень)

Внесено буспірону мкг до 25 г печінки	Ізольовано водою, підкисленою оксалатною кислотою		Метрологічні характеристики	Ізольовано ацетонітрилом, підкисленим оксалатною кислотою		Метрологічні характеристики
	мкг	%		мкг	%	
25	7,23	28,9	$\bar{X} = 31,22$	15,15	60,6	$\bar{X} = 64,28$
50	14,85	29,7	$S^2 = 3,71$	31,20	62,4	$S^2 = 9,07$
100	31,50	31,5	$S = 1,93$	64,20	64,2	$S = 3,0$
200	64,80	32,4	$S_x = 0,86$	132,6	66,3	$S_x = 1,35$
500	168,00	33,6	$\Delta X = 2,40$	339,5	67,9	$\Delta X = 3,74$
			$\varepsilon = 7,96$			$\varepsilon = 5,82\%$

Висновки. 1. Порівняно ефективність ізолювання буспірону із модельних зразків печінки двома методиками. Встановлено, що водою, підкисленою оксалатною кислотою, ізолюється (28,1–33,6) % буспірону. Підкисленим ацетонітрилом із печінки можна ізолювати 60,6–67,9 % буспірону.

2. Для підготовки проби для дослідження методом ВЕРХ опрацьовано умови їх очистки

на картриджах Oasis, ступінь вилучення буспірону із досліджуваної проби становить 99,9–100,1%.

3. Опрацьовані умови ідентифікації та кількісного визначення буспірону в методом ВЕРХ на колонці ACE 5 C18 та детектуванні при 235 нм. Межа кількісного визначення буспірону у розчинах 0,2 мкг/см³.

Література

1. Жмуров В. А. Большая энциклопедия по психиатрии. – 2-е изд. – 2012 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vocabulary.ru/dictionary/978/word/virtualizacija-soznaniya>
2. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2010.
3. Megna J. Ataxia from lithium toxicity successfully treated with high-dose buspirone: a single-case experimental design / J. Megna, M. O'dell // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2001. – Vol. 82. № 8. – P. 1145–1148.
4. Buckley N. A. Changes in fatalities due to overdose of anxiolytic and sedative drugs in the UK (1983-1999)/ N. A. Buckley, P. R. McManus // Drug Saf. – 2004. – Vol.27, № 2. – P. 135–141.
5. Catalano G. Seizures associated with buspirone overdose: case report and literature review / G. Catalano, M. C. Catalano, P. F. Hanley // Clin. Neuropharmacol. – 1998. – Vol. 21, № 6. – P. 347–350.
6. Kadota T. Acute toxicity study of buspirone hydrochloride in mice, rats and dogs / T. Kadota, S. Kawano, H. Chikazawa [et al.] // J. Toxicol. Sci. – 1990. – № 15. – P. 1–14.
7. Cytochrome P450 3A-mediated metabolism of buspirone in human liver microsomes / M. Zhu, W. Zhao, H. Jimenez [et al.] // Drug Metab. Dispos. – 2005. – Vol.33, № 4. – P. 500–507.
8. Yakugaku Zasshi. Roles of human cytochrome P450 enzymes involved in drug metabolism and toxicological studies / Zasshi Yakugaku // Source Division of Drug Metabolism. – 2000. – Vol.120, № 12. – P. 1347–1357.
9. Roman M. Quantitation of seven low-dosage antipsychotic drugs in human postmortem blood using LC-MS-MS / M. Roman, R. Kronstrand, D. Lindstedt [et al.] // J. Anal. Toxicol. – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 147–155.
10. Saar E. Identification and quantification of 30 antipsychotics in blood using LC-MS/MS / E. Saar, D. Gerostamoulos, O. Drummer [et al.] // J. Mass Spectrom. – 2010. – Vol. 45, № 8. – P. 915–925.
11. Yang Y. Quantitative estimation of circulating metabolites without synthetic standards by ultra-high-performance liquid chromatography/high resolution accurate mass spectrometry in combination with UV correction / Y. Yang, M. F. Grubb, C. E. Luk [et al.] // Rapid Commun Mass Spectrom. – 2011. – Vol. 25, № 21. – P. 3245–3251.
12. Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології бюро судово-медичної експертизи. Міністерство охорони здоров'я України від 17.01.1995 р. № 6. За-реєстровано в Міністерстві юстиції України 26.07.1995 р. за № 249/785 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z_0248-95.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БУСПИРОНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**И. И. Галькевич***Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

Резюме: разработаны условия идентификации и количественного определения буспилона в присутствии метаболитов методом ВЭЖХ на колонке ACE 5 C18. Проведена сравнительная оценка эффективности изолирования буспилона из модельных образцов печени подкисленной водой и подкисленным ацетонитрилом. Для очистки проб от примесей выбраны условия твердофазной экстракции на картриджах Oasis.

Ключевые слова: буспирон, твердофазная экстракция, методы изолирования, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

DETERMINATION OF BUSPIRONE IN BIOLOGICAL OBJECTS BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**I. Y. Halkevych***Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

Summary: conditions of buspirone and their metabolites by HPLC identification and quantification on column ACE 5 C18 were developed. Comparative estimation of effectiveness of buspirone isolation from artificial liver samples with acidified water and with acidified acetonitrile was conducted. Conditions for the samples of purification by solid-phase extraction on Oasis cartridges are chosen.

Key words: buspirone, solid phase extraction, methods of isolation, high performance liquid chromatography (HPLC).

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

УДК 615.072:54.062:336.127

ЕКОНОМІЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИНІВ КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ

© О. В. Штрімайтіс, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц, О. О. Дроздова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати розрахунку економічних характеристик методик кількісного визначення кальцію хлориду у 2 і 50 % розчинах аптечного виготовлення. Проведено порівняння методик за такими економічними показниками, як час проведення аналізу, вартість роботи аналітика, вартість реактивів. У ході дослідження розраховано та порівняно значення невизначеності проведення аналізу. За результатами дослідження, економічно обґрунтованими для кількісного визначення кальцію хлориду в умовах аптеки для 2 % розчину є метод комплексонометрії, для 50 % розчину – рефрактометрії.

Ключові слова: економічні характеристики, екстемпоральні лікарські засоби, кальцію хлорид, кількісне визначення.

Вступ. Кальцію хлорид як лікарський засіб використовують при лікуванні алергічних реакцій та захворювань; як додатковий гемостатичний засіб при кровотечах різного генезу; як антидот при отруєннях солями магнію, щавлевою кислотою та її розчинними солями, а також розчинними солями фтороводневої кислоти. Залежно від мети застосування використовують розчини різних концентрацій від 2 до 10 % (призначають кальцію хлорид внутрішньо, внутрішньовенно краплинно і струминно, а також вводять методом електрофорезу). Як правило, розчини готують екстемпорально із заздалегідь заготовлених концентратів 20 та 50 % [1, 2].

Щоденно в роботі провізора-аналітика постає низка питань стосовно вибору методів контролю якості (МКЯ) для проведення хімічного контролю в аптеці. Критерії вибору методики визначаються як сукупність всіх характеристик, що зумовлюють можливість вирішувати аналітичні завдання відповідно до призначення цієї методики при її використанні в певних умовах та при даному устаткуванні лабораторії. Одним з вагомих критеріїв вибору є умови та витрати, необхідні для використання методики відповідно до її призначення [3]. Розрахунок витрат – необхідна частина економічної роботи будь-якого підприємства. Види витрат можуть бути виділені відповідно до виробничих факторів – оплата праці, матеріальні витрати, витрати на капітал, послуги (транспортні, консультативні, енергоносії, послуги зв'язку, страхування), обов'язкові платежі (податки, збори) або виробничими функціями (забезпечення ресурсами, складування, виробництво, управління, збут) тощо [4].

При формуванні ціни на екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) використовують декілька методів ціноутворення – на основі витрат, які обчислюють відповідно до площі підприємства та метод розрахунку реальних затрат підприємства за статтями витрат [5]. Як показує практика роботи аптек, найбільш доступними і достовірними методами є ті, що засновані на калькуляції витрат при виготовленні лікарських засобів в умовах аптеки. Одночасно мають бути враховані витрати на забезпечення та контроль якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки для досягнення рентабельності діяльності. Враховувати потрібно витрати на матеріально-технічну базу виробничих аптек та створення умов проведення аналізу. На сьогодні методів розрахунку і стандартизованих підходів до визначення вартості аналізу ЕЛЗ в умовах аптеки немає.

Метою нашої роботи було порівняння вагомих економічних характеристик методик кількісного визначення кальцію хлориду у 2 та 50 % розчинах аптечного виготовлення, які необхідно враховувати при внесенні методики аналізу МКЯ.

Методи дослідження. При проведенні дослідження застосовували методи інформаційного пошуку, спостереження і збору фактів, логічного аналізу економіко-статистичних методів, систематизації даних. Для дослідження обрано найбільш розповсюджені методи кількісного визначення розчинів кальцію хлориду в умовах аптеки: комплексонометричний, аргентометричний та рефрактометричний методи [6, 7]. Розрахунок витрат часу і засобів для проведення аналізу проводили для розчинів кальцію хлориду двох концентрацій: 2 і 50 % (найнижча і найвища відповідно).

Визначення точної вартості проведення того чи іншого аналізу в умовах сучасних ринкових відносин є досить складним завданням. Тому було вирішено вибір методики здійснювати шляхом порівняння тих характеристик, які значно відрізняються та суттєво впливають на вартість проведення аналізу. Для порівняння витрат на проведення аналізу в умовах аптеки розраховували:

– вартість реактивів та титрованих розчинів (за даними каталогів фірм-постачальників на червень 2012 року) [8–11];

– вартість використання обладнання (згідно з паспортом приладу);

– витрати на роботу провізора-аналітика з огляду на час, необхідний для проведення конкретних хімічних операцій. Час заміряли шляхом спостереження за роботою аналітиків, вартість часу розраховували згідно з середньою заробітною платою провізора-аналітика вищої категорії станом на 1 грудня 2012 року (1904,53 грн) [12]. Вартістю використання посуду для виконання хімічного аналізу дозволили собі знехтувати, оскільки ця величина пропорційно збільшує витрати для усіх методик аналізу.

Вартість реактивів визначили як суму цін кількості субстанцій та часу витраченого на його приготування, відповідно до методик, наведених у ДФУ [13] або при відсутності даних – у Фармакопеї ЄСРП XI видання [14, 15]. Вартість титрованих розчинів розраховували з вартості необхідних реактивів та витрат часу аналітика на приготування розчину та встановлення титру і коефіцієнта поправки. Вартість виготовлення води очищеної в умовах аптеки розраховували з урахуванням технічних характеристик аквадистиллятора Д–4. Витрати для проведення

рефрактометричного аналізу розраховували згідно з паспортом приладу RL-3 з урахуванням щорічної повірки рефрактометра.

Результати й обговорення. Для кількісного визначення кальцію хлориду у 2 % розчині можна використовувати титриметричні методи аналізу – аргентометрія та комплексонометрія; для 50 розчину також можливе використання титриметричних методів і методу рефрактометрії. Попередньо для методик проводили оцінку невизначеності аналізу. Невизначеність методик комплексонометричного визначення кальцію хлориду у 50 % та 2 % розчинах складають 1,36 і 1,25 % відповідно, для аргентометричного визначення 1,35 і 0,81 % відповідно. Прогнозована невизначеність титриметричних методик для 50 % розчину вища, що пояснюється необхідністю попереднього розведення досліджуваних розчинів. Невизначеність кількісного рефрактометричного визначення кальцію хлориду у 50 % з урахуванням похибки вимірювання рефрактометра RL-3 $\pm 2,0 \times 10^{-4}$ складає 0,71 %, сумарна невизначеність показника заломлення зразка за точністю вимірювання приладу складає $2,86 \times 10^{-4}$ [16].

Результати розрахунку економічних характеристик методик кількісного визначення 2 та 50 % розчинів кальцію хлориду наведено у таблиці 1. З таблиці видно, що час проведення аналізу 2 % розчину різниться (комплексонометрія – 44 хв, аргентометрія – 36,5 хв). Вартість кількісного визначення 2 % розчину кальцію хлориду методом комплексонометрії порівняно з аргентометрією менша приблизно на 35 %. Необхідно зазначити, що вартість аналізу різниться за рахунок ціни титрованих розчинів. Так, використання 1 мл 0,1 М розчину натрію едетату

Таблиця 1. Розрахунок вартості проведення кількісного визначення кальцію хлориду

Р-н	Метод	Реактиви/титровані розчини, необхідні для аналізу	Вартість реагентів, грн	Найменування аналітичної операція	Час, хв	Вартість часу, грн	Вартість аналізу, грн
1	2	3	4	5	6	7	8
Розчин кальцію хлориду 2 %	Комплексонометрія	Розчин NaOH 0,1 М – 2 мл x 3 Інд. суміш кальконкарбонОВОї кислоти – 0,015 г x 3 Розчин натрію едетату 0,1 М – 10 мл x 3 + 6 мл	1,554 0,008 1,152 $\Sigma = 2,714$	Підготовчі роботи Відмірювання розчину x10 Розведення x 6 Титрування x 3 Миття посуду	5 10 9 15 5 $\Sigma = 44$	8,316	11,03
	Аргентометрія	Калію хромат – 2 кр. x 3 Розчин 0,1 М AgNO ₃ - 10 мл x 3 + 6 мл	0,0044 9,324 $\Sigma = 9,3284$	Підготовчі роботи Відмірювання розчину x 7 Розведення x 3 Титрування x 3 Миття посуду	5 7 4,5 15 5 $\Sigma = 36,5$	6,899	16,23

1	2	3	4	5	6	7	8
Розчин кальцію хлориду 50 %	Комплексометрія	Вода очищена – 45 мл Розчин NaOH 0,1 М – 2 мл x 3 Інд. суміш кальконкарбонової кислоти – 0,015 г x 3 Розчин натрію едетату 0,1 М – 10 мл x 3 + 6 мл	0,1627 1,554 0,008 1,152 Σ = 2,8767	Підготовчі роботи Відмірювання розчину x 12 Розведення x 7 Титрування x 3 Миття посуду	5 12 10,5 15 5 Σ = 47,5	8,98	11,85
	Аргенто-метрія	Вода очищена – 95 мл Калію хромат – 2 кр. x 3 Розчин AgNO ₃ 0,1 М - 10 мл x 3 + 6 мл	0,3434 0,0044 9,324 Σ = 9,6718	Підготовчі роботи Відмірювання розчину x 9 Розведення x 4 Титрування x 3 Миття посуду	5 9 6 15 5 Σ = 40	7,56	17,23
	Рефракто-метрія	Аналіз води очищеної на рефрактометрі RL-3 x 3 Аналіз розчину CaCl ₂ 50 % на рефрактометрі RL-3 x 3	0,03 0,03 Σ = 0,06	Проведення рефрактометричного аналізу	Σ = 5	0,95	1,01

коштує 0,032 грн, а 1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату – 0,259 грн.

За результатами розрахунку економічних характеристик методик кількісного визначення кальцію хлориду, у 50 % розчині наочно видно різницю і у часі проведення аналізу, і у безпосередній їх вартості. Безперечно, економічно обґрунтованим є використання методу рефрактометрії. Кількість досліджуваного розчину та води очищеної, що необхідні для аналізу методом рефрактометрії, вимірюється кількома краплями і не є вагомими для розрахунку вартості аналізу – вартість аналізу дорівнює близько 0,01 грн, затрати часу – 5 хв. Якщо порівняти результати для

титриметричних методик, то метод комплексонометрії є економічно вигіднішим, ніж метод аргентометрії, як і у випадку з 2 % розчином.

Висновки. Проведено порівняння економічних характеристик методик кількісного визначення кальцію хлориду у 2 та 50 % розчинах. Економічно обґрунтованими для використання в умовах аптеки для 2 % розчину є метод комплексонометрії, для 50 % – рефрактометрії. Щоб рекомендувати проаналізовані методики для використання у фармацевтичному аналізі в умовах аптек та лабораторій з аналізу лікарських засобів необхідно провести їх порівняння стосовно валідаційних характеристик.

Література

- Рідкі лікарські форми: екстемпоральна рецептура: метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Н. Ф. Орловецька та ін.; за ред. О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних. – Х. : Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. – 160 с.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т., т. 2. – 14 изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Издательство Новая Волна» : Издатель С. Б. Дивов, 2003. – С. 143 – 144.
- Шаевич А. Б. Аналитическая служба как система / А. Б. Шаевич. – М. : Химия, 1981. – 264 с.
- Расчет затрат в контроллинге [Электронный ресурс] / Журнал «Управление компанией». – Режим доступа: http://www.iteam.ru/publications/finances/section_50/article_1100/
- Дударенкова М. Р. Разработка организационно-экономических подходов к аптечному изготовлению лекарственных препаратов на территориальном уровне (на примере Оренбургской области): автореф. дис. ...

- канд. фарм. наук: 14.04.03. / Дударенкова Марина Рудольфовна; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». – Пермь, 2011. – 26 с.
- Державна Фармакопея України / Держ. П-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
- Кулешова М. И. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. – М. : Медицина, 1989. – 228 с.
- Каталог продукции Научно-производственной фирмы «Синбиас». – Режим доступа до сайту: www.synbias.com/index.pl?page=catalog.
- Прайс-лист фармацевтичної фірми «Ексімед». – Режим доступа до сайту: www.eximed.net.ua/price/
- Прайс-лист ООО «Исток-Плюс». – Режим доступа до сайту: www.istok.com.ua
- Прайс-лист компании «Эколаб». – Режим доступа до сайту: www.ecolab.kiev.ua

12. Закон України «Про Державний бюджет на 2012 рік» від 22 грудня 2011р. № 4282-VI. – Режим доступу до сайту: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/4282-17/ed20120522>.

13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : РІПЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

14. Государственная фармакопея СССР. – XI издание. – Вып. 1. – М. : Медицина, 1987. – 334 с.

15. Государственная фармакопея СССР. – XI издание. – Вып. 2. – М. : Медицина, 1989. – 398 с.

16. Євтіфєєва О. А. Стандартизація підходів до оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптеки: дис. ... доктора фармац. наук : 15.00.02 / Євтіфєєва Ольга Анатоліївна. – Х., 2011. – 404 с.

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСТВОРОВ КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА

О. В. Штримайтис, А. А. Здорик, В. А. Георгиянц, Е. А. Дроздова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты расчета экономических характеристик для методик количественного определения кальция хлорида в 2 и 50 % растворах аптечного изготовления. Проведено сравнение методик по таким экономическим показателям, как время проведения анализа, стоимость работы аналитика, стоимость реактивов. В ходе исследования были рассчитаны и сравнены значения неопределенности проведения анализа. По результатам исследования, экономически обоснованными для количественного определения кальция хлорида в условиях аптеки для 2 % раствора является метод комплексометрии, для 50 % раствора – метод рефрактометрии.

Ключевые слова: экономические характеристики, экстемпоральные лекарственные средства, кальция хлорид, количественное определение.

ECONOMIC APPROACH TO THE SELECTION OF ASSAY METHOD FOR CALCIUM CHLORIDE SOLUTIONS

O. V. Shtrimaitis, O. A. Zdoryk, V. A. Heorhiyants, O. O. Drozdova

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: results of the economic characteristics calculation for assay methods calcium chloride in 2 % and 50 % compounding preparation solutions are given in the article. Methods comparison was conducted by such economic parameters as time of the analysis, the cost of the analysis, the cost of reagents. The values of the uncertainty of the analysis were calculated and compared during the study. According to the result of the research, economically reasonable assay method for 2 % calcium chloride solution is complexometric titration and for the 50 % solution – refractometry method.

Key words: economic characteristics, extemporaneous medicines, calcium chloride, assay.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком

УДК 615.12:614.25

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ОРГАНІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

©Т. Ф. Музика

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків

Резюме: досліджено організацію і здійснення фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів протягом певного історичного періоду. Виділено значимі три етапи його розвитку, окреслено особливості кожного із них та наукові дослідження, які проводили з цього напрямку. Визначено важливість участі аптеки і спеціалістів фармації у здійсненні фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів. З'ясовано організаційні досягнення на кожному етапі, які можуть бути враховані у сучасних умовах

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, лікувально-профілактичний заклад, аптека, спеціаліст фармації.

Вступ. У сучасних умовах в Україні фармацевтичне забезпечення (ФЗ) лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) здійснюється за різними організаційно-економічними схемами, що спонукає проведення досліджень відносно їх ефективності в історичному розрізі. Для проведення досліджень обрано період, який дає можливість визначити становлення і розвиток кожної із схем ФЗ. Аналіз стану ФЗ ЛПЗ показує, що роль аптеки і спеціалістів фармації у ФЗ у різні часи змінювалась, але не скасовувалась. Тому основним завданням ретроспективного аналізу ФЗ ЛПЗ стало вивчення пріоритетів і недоліків ФЗ ЛПЗ в минулому для урахування їх у сучасних умовах.

Методи дослідження. Основою дослідження слугували вимоги законодавчих і нормативних актів до організації і здійснення ФЗ ЛПЗ; науково-практичні рекомендації та статистичні матеріали діяльності ЛПЗ та ЛА і МЛА; вітчизняні наукові досягнення з організації та економіки фармації. В роботі використано сучасні наукові методи: порівняння (узагальнення законодавчої бази з регулювання ФЗ), логічний (дослідження динаміки змін у ФЗ), історичний (етапи розвитку ФЗ) тощо.

Результати й обговорення. Розвиток ФЗ ЛПЗ має глибокі історичні корені та узагальнену практику його виконання за участю аптеки.

Ретроспективний аналіз організації ФЗ ЛПЗ від першої половини ХХ ст. до сьогодні дозволяє окреслити декілька найбільш значимих етапів для розвитку ФЗ ЛПЗ.

I етап (1940 – 1960 рр.). ФЗ ЛПЗ здійснювалось виключно через аптеки лікувальних закладів (АЛЗ), які функціонували як відділення ЛПЗ, хоча на протязі цих років єдиних регламентованих підходів до ФЗ ЛПЗ ще не існувало.

На цьому етапі ЛПЗ (понад 40 % випадків) отримували ФЗ через госпрозрахункові роздрібні і оптово-роздрібні аптеки, які були підпорядковані територіальним аптечним управлінням. Організація виконання ФЗ ЛПЗ через такі аптеки мала певні недоліки, оскільки вони не завжди мали відповідні умови для виготовлення ліків за невласивою для них лікарняною рецептурою.

Тому для вирішення проблем і удосконалення ФЗ були створені АЛЗ, адаптовані до профілю кожного ЛПЗ, які мали 100 і більше ліжок, згідно з існуючими на той час положеннями [2, 6].

Проведений аналіз показав, що все ж залишилися певні недоліки здійснення ФЗ ЛПЗ з участю АЛЗ, оскільки ці аптеки існували на умовах відділень ЛПЗ, а саме:

- відведені приміщення для діяльності АЛЗ зазвичай не відповідали нормам проектування, тому АЛЗ не мали можливості правильно організувати зберігання лікарських засобів (ЛЗ) і виробів медичного призначення (ВМП), а окремі АЛЗ навіть не могли виділити спеціальні приміщення для матеріальних кімнат;

- АЛЗ майже не брали участі в організаційних заходах ФЗ ЛПЗ, наприклад, у складанні замовлень на перспективне постачання ЛЗ і ВМП;

- обмежена кількість працівників АЛЗ не могла організувати наявність достатнього для лікувального процесу асортименту ЛЗ та здійснення контролю якості ЛЗ;

- зовнішній контроль за належним виконанням діяльності АЛЗ був майже неможливим через відсутність прямої підпорядкованості АЛЗ територіальним аптечним управлінням, контрольсько-аналітичним лабораторіям та інспекторським відділам.

Вивчення організації та методів виконання ФЗ ЛПЗ цього періоду проводили багато науковців,

зокрема: Т. І. Буленков, В. І. Добриніна, М. О. Ключев, К. М. Кутумова, О. К. Мельниченко, О. Ф. Третьяковим. Результатом співпраці науковців і практиків стали пропозиції щодо реорганізації здійснення ФЗ ЛПЗ, шляхом переведення бюджетних АЛЗ у підпорядкування Головному аптечному управлінню як госпрозрахункових лікарняних аптек (ЛА).

Отже, здійснення ФЗ ЛПЗ на першому етапі мало певні недоліки і не забезпечувало достатньої якості лікувального процесу. Тому на державному рівні було доведено, що більш кваліфіковане виконання ФЗ ЛПЗ можливе через мережу ЛА за умов їх галузевого підпорядкування територіальним аптечним управлінням. Завдяки чому почався новий етап здійснення ФЗ ЛПЗ через спеціалізовані ЛА, діяльність яких була повністю адаптована до прикріплених до них ЛПЗ [8].

II етап (1960 – 1990 рр.). ФЗ ЛПЗ характеризується переведенням АЛЗ у підпорядкування територіальним аптечним управлінням та заснуванням госпрозрахункових ЛА та міжлікарняних аптек (МЛА).

Організація діяльності аптек на госпрозрахунковій основі мотивувала ЛА і МЛА до пошуку оптимального режиму господарювання: пошуку невикористаних резервів, досягнення кращих економічних показників з гармонійним поєднанням адміністративних та економічних методів управління.

Отже, з 60-років ХХ ст., в Україні, крім АЛЗ, активно розвивається мережа госпрозрахункових ЛА і МЛА, а саме на них покладаються основні завдання з ФЗ ЛПЗ.

В основу створення ЛА було покладено принцип функціональної спеціалізації та концентрації виробництва ліків в умовах аптек, який давав можливість більш ефективно використовувати основні й обігові засоби. Однак створення ЛА повністю не вирішило питання покращення ФЗ усіх стаціонарних хворих. У великих містах, де ЛПЗ були розташовані поряд один з одним, створення ЛА при усіх ЛПЗ було визнано недоцільним та економічно не вигідним, оскільки ЛА з невеликим обсягом роботи було недоцільно оснащувати усім необхідним для її діяльності обладнанням. Тому організували МЛА з урахуванням особливостей регіональних умов [1].

Необхідно зазначити, що поєднання лікувально-профілактичної та лікарської допомоги в єдиному територіальному комплексі забезпечувало своєчасне отримання ліків населенням, скорочувало час на відвідування медичного та аптечного закладів, дозволяло здійснювати більш якісну співпрацю між медичними і фармацевтичними службами. Кількість ЛПЗ та інших закладів, прикріплених до МЛА, на той час відрізнялася і

коливалася від 2 до 150 і більше, зокрема з кількістю стаціонарів від 1 до 15 [3, 10].

Розташування МЛА в єдиному територіальному комплексі з ЛПЗ надавало значні переваги, а саме: дозволяло організувати централізовану доставку аптечних товарів, було основою для раціонального використання кадрового складу.

Зауважимо, що саме на цьому етапі приділялося найбільше уваги до ФЗ ЛПЗ на рівні як державних, так і галузевих програм. Створені ЛА і МЛА були затребувані і мали можливість успішно проводити свою діяльність.

Варто зазначити, що основні показники господарсько-фінансової діяльності в ЛА і МЛА повністю залежали від асигнування ЛПЗ на медикаменти й інші товари аптечного асортименту.

В ЛА і МЛА планувався оптовий товарообіг, а інколи і роздрібний товарообіг, але не більше 10 % від загального. Оскільки товарообіг не відображав реального обсягу роботи МЛА, то було запропоновано класифікувати МЛА не тільки за показниками товарообігу, а й за кількістю та профілем ліжок у прикріплених ЛПЗ.

Зауважимо, що на цьому етапі значне місце в діяльності ЛА і МЛА посідало виробництво ЛЗ як за обсягом виготовлення, так і за асортиментом. Отже, поряд з відпуском готових ЛЗ і ВМП, ЛА і МЛА виконували виробничі функції.

Необхідно підкреслити, що становлення госпітального фармацевтичного сектору України було пов'язано із упровадженням спеціальної державної програми, завдяки якій аптечні заклади забезпечувались приміщеннями, виробничим обладнанням і персоналом.

Значна кількість наукових досліджень присвячувалась ФЗ ЛПЗ, ролі АЛЗ, госпрозрахункових ЛА і МЛА та аспектів їх професійної діяльності. Саме на цьому етапі було проведено численні дослідження діяльності ЛА і МЛА як основних учасників ФЗ ЛПЗ.

Цими дослідженнями займалися авторитетні наукові школи під керівництвом А. І. Тенцової, К. І. Панченко, Л. В. Борисенко, Н. І. Брилльової, Р. С. Скулкової, Т. І. Тольцман та ін.

Науковцями внесено пропозиції зі створення нових організаційних структур з фахової інформації про ЛЗ, використання сучасних інформаційних технологій тощо.

Для практичної системи охорони здоров'я та фармації такі наукові розробки слугували підґрунтям для формування кошторисів, обґрунтування штатного розпису, розширення мережі ЛА і МЛА та фінансування ЛПЗ.

Отже, протягом 1960–1990 рр. з боку держави приділялась значна увага діяльності ЛА і МЛА як основним виконавцям ФЗ ЛПЗ, що сприяло підвищенню ефективності їх роботи.

Разом з тим, у традиційному підході до рішення проблем ФЗ ЛПЗ при проведенні наукових досліджень була виявлена низка ускладнень, які визначались певними об'єктивними причинами: неможливістю відстеження реальних запасів медикаментів без інвентаризації через значний асортимент ЛЗ у ЛПЗ, складністю контролю за своєчасним використанням ЛЗ у межах терміну придатності, а також за раціональними витратами ЛЗ на рівні відділень ЛПЗ.

Ці проблеми свідчили про необхідність залучення штатних фармацевтичних фахівців у ЛПЗ. Це пояснювалось ще й тим, що збільшення кількості ЛПЗ, загалом ліжкової мережі, будівництво великих багатопрофільних ЛПЗ, організація численних спеціалізованих відділень призвели до збільшення обсягу ФЗ стаціонарних хворих і ускладнення його виконання з боку МЛА [5].

Тому до виконання ФЗ почали залучати штатних спеціалістів фармації з відповідною освітою і кваліфікацією. З збільшенням кількості багато-профільних ЛПЗ із значним обсягом ліжкового фонду навантаження на таких спеціалістів, відповідно, збільшувалося.

За практичним досвідом, посаду провізора (фармацевта) в ЛПЗ було передбачено чинним законодавством, однак документів, які б зобов'язували ЛПЗ мати в штаті таких спеціалістів, не було.

Тому в ЛПЗ, де не було введено до штату посаду провізора (фармацевта), всю відповідальність за ФЗ ЛПЗ було покладено на медичних сестер, які не мали спеціальних фармацевтичних знань. Разом з тим, у деяких ЛПЗ була введена посада провізора (фармацевта) для забезпечення якості ФЗ, яка за існуючими нормами чинного законодавства не передбачалась.

У тих ЛПЗ, де існували посади провізора (фармацевта), їх функції значно відрізнялися. Здебільшого вони полягали у постачанні відділень ЛПЗ ЛЗ і ВМП. Інші функції пов'язувались з контролем за дотриманням правил зберігання, термінів придатності ЛЗ у відділеннях ЛПЗ, за веденням їх обліку, забезпеченням відділень медикаментами, за відповідністю використання ЛЗ до призначень в історіях хвороб тощо. Значна частка діяльності провізора (фармацевта) була присвячена виконанню невластивих йому функцій, які не вимагали спеціальної освіти.

Щодо виконання консультативно-інформаційної функції ФЗ ЛПЗ, необхідно зазначити, що вона є важливою для ФЗ ЛПЗ, оскільки майже 90 % усіх медичних заходів здійснюється із застосуванням ЛЗ, тому її виконання має покладатися на спеціалістів фармації.

Регулярний збір інформації та її систематизація вимагають часу, тому виникла необхідність у виділенні консультативно-інформаційної функції ФЗ та призначення відповідальної особи, навіть уведення окремої посади провізора-інформатора.

III етап (1990р. – і до сьогодні). ФЗ ЛПЗ при-таманне швидке збільшення асортименту і кількості готових ЛЗ, уніфікація існуючих прописів ЛЗ, які виготовлялися в умовах аптек, і переведення їх у промислове виробництво, що призвело до скорочення виробничої діяльності ЛА і МЛА.

Результати проведеного аналізу свідчать, що незважаючи на те, що ЛА і МЛА брали на себе відповідальність за виконання ФЗ ЛПЗ, зміни в законодавстві, а саме упровадження тендерних закупівель за державні кошти, призвели до зниження можливостей ЛА і МЛА в його організації та виконанні і до зменшення їх прибутковості. Крім того, це призводить до погіршення ефективності фінансової діяльності ЛА і МЛА, збільшення частки роздрібного товарообігу в них з метою дотримання прибутковості діяльності.

Відповідно до «Положення про порядок організації та проведення конкурсів (тендерів) на закупівлю готових лікарських засобів установами та закладами охорони здоров'я за рахунок бюджетних коштів», затверджене наказами Міністерства економіки України, Міністерством зовнішніх економічних зв'язків і торгівлі, МОЗ України, Держкоммедбіопрому України №155/784/336/144 від 27.11.1998 р., фактично скасувалося прикріплення ЛА і МЛА до ЛПЗ, що вимагало від адміністрації ЛПЗ проводити конкурси на закупівлю усіх товарів, зокрема й ЛЗ і ВМП, необхідних для їх повноцінної діяльності. ЛПЗ на цьому етапі пристосовуються до вимог чинного законодавства та шукають нові підходи до методів організації і виконання ФЗ.

З'являються різні організаційно-економічні схеми ФЗ ЛПЗ, які не передбачають обов'язкової участі аптеки в ньому.

Характерною ознакою сьогодення є те, що ФЗ ЛПЗ здійснюється без участі аптеки, безпосередньо через фармацевтичних виробників та оптові фармацевтичні компанії, медичними працівниками, майже без залучення спеціалістів фармації [4].

Таке становище зумовлене багатьма чинниками, основні з них:

- недостатнє фінансування ЛПЗ, що змушує їх керівництво скорочувати витрати за рахунок персоналу;
- недосконалі умови оплати праці фахівців, які займаються ФЗ ЛПЗ, що зумовлює дефіцит претендентів на такі вакансії;

• обмежене фінансування ЛПЗ, яке торкається навіть гарантованих статей витрат ЛПЗ, зокрема фінансування ЛЗ і ВМП, що призводить до зниження їх закупівлі як в грошовому, так і натуральному виразі.

За звітними статистичними даними МОЗ України, наявність АЛЗ за останні десять років значно зменшилась як за кількісними, так і за якісними показниками виконання ФЗ, а саме:

• більшість АЛЗ не здійснюють виробничих функцій або значно зменшили їх обсяг;

• АЛЗ часто виконують лише постачальницькі функції для забезпечення регіональних програм лікування окремих нозологій хворих, що скорочує діапазон їх участі у ФЗ.

Проведений аналіз щодо діяльності ЛА і МЛА показав, що в умовах жорсткої конкуренції та відсутності пільг для проведення діяльності госпрозрахункові ЛА і МЛА вимушені насамперед враховувати прибутковість, за таких умов саме готові ЛЗ є більш рентабельними. Це призвело до зменшення асортименту ліків «ex tempore», зменшення товарообігу ЛА і МЛА і, як результат, їх кількості. Але, незважаючи на існуючі труднощі у діяльності ЛА і МЛА, можна стверджувати, що здійснення ФЗ ЛПЗ через ЛА і МЛА є раціональним [7].

Щодо ролі спеціаліста фармації у проведенні консультативно-інформаційної роботи з медичними працівниками, то вона на сучасному етапі значно обмежена. Для цього є певні підстави:

– по-перше, кількість АЛЗ, ЛА і МЛА за останні роки зменшилась, а кількість спеціалістів фармації у штаті ЛПЗ незначна. Виконання функціональних обов'язків спеціалістів фармації здійснюються таким чином, що на проведення консультативно-інформаційної роботи не залишається часу;

Література

1. Иванова О. Аптечная и больничная фармация: проблемы и способы решения / О. Иванова // Московские аптеки. – 2005. – № 6. – С. 3–7.
2. Листкова Р. В. Исследование по совершенствованию организации работы аптек лечебно-профилактических учреждений : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фармацев. наук / – Х., 1973. – С. 19.
3. М'якушко Н. І. Про підвищення ролі фармацевта і аптеки як закладу охорони здоров'я в лікарському забезпеченні населення / Н. І. М'якушко // Фармац. журн. – 1996. – № 4. – С. 96–101.
4. Мурашко А. М. Розвиток фармацевтичної діяльності в наданні якісної медикаментозної допомоги хворим лікувально-профілактичних закладів в Україні / А. М. Мурашко, Н. М. Печененко // Вісник фармації. – 2010. – № 3. – С. 55–57.
5. Олейник Г. А. Задачи и функции провизора лечеб-

– по-друге, комерціалізація медицини та висока конкуренція на фармацевтичному ринку спонукала фармацевтичних виробників просувати власну продукцію на рівні закладів охорони здоров'я із залученням окремих медичних працівників.

Зазначимо, що на сучасному етапі розвитку ФЗ ЛПЗ вчені проводяться різнопланові наукові дослідження, зокрема О. П. Гудзенко, О. М. Заліська, Т. І. Єрмоленко, А. В. Кабачна, А. А. Котвіцька, З. М. Мнушко, А. С. Немченко, Г. Л. Панфілова, Б. Л. Парновський, І. В. Пестун, В. М. Толочком, В. М. Хоменко та ін., за багатьма напрямками ФЗ. Разом з тим, комплексних досліджень з питань ФЗ ЛПЗ за різними організаційно-економічними схемами не проводили [9].

Загальні результати проведеного аналізу організації ФЗ ЛПЗ, за даними літературних джерел, свідчать про нагальну потребу в їх комплексному дослідженні на нинішньому етапі з урахуванням особливостей функціонування ЛПЗ і сучасних вимог до їх ФЗ.

Висновки. 1. Проведений ретроспективний аналіз літературних джерел з ФЗ ЛПЗ доводить, що у його розвитку можна виділити декілька значимих етапів. Найбільш ефективним був етап (1960 – 1990 рр.), коли за державними програмами ФЗ ЛПЗ здійснювалось через госпрозрахункові ЛА і МЛА.

2. Встановлено, що протягом усього досліджуваного періоду аптека і штатні спеціалісти фармації ЛПУ відігравали значну роль у здійсненні ФЗ ЛПЗ.

3. Результати досліджень показали, що проблеми ФЗ ЛПЗ у сучасних умовах потребують поглибленого вивчення для виявлення позитивних і негативних аспектів цього напрямку діяльності ЛПЗ та подальшого його вдосконалення.

- но-профилактического учреждения / Г. А. Олейник, Е. И. Панченко // Фармация. – 1984. – № 3. – С. 8–11.
6. Панченко Е. И. Республиканский семинар «Роль межбольничных аптек в улучшении и совершенствовании лекарственного обслуживания лечебно-профилактических учреждений республики / Е. И. Панченко // Фармация. – 1975. – № 3. – С. 90–91.
7. Пономарёва Л. Развитие по сценарию западных стран: больничные аптеки нужны // [Электронный ресурс] // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 26 (389). – Режим доступа до журн.: <http://www.farmvestnik.ru/cgi-bin/statya.pl?sid=9899>.
8. Толочко В. М. Дослідження фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів / В. М. Толочко, Т. Ф. Музика, М. В. Зарічкова // Вісник фармації. – 2010. – № 4 (64). – С. 62–65.
9. Толочко В. М. Нормативне регулювання фармацев-

тичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів / В. М. Толочко, Т. Ф. Музика // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 2 (67). – С. 111–112.

10. Хадсон С. Больничные аптеки // Провізор. – 2008. – № 1. – Режим доступу до журн.: http://www.provisor.com.ua_archive/2008/N01/bolnih_aptek.php.part_code=37&art_code=6281

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Т. Ф. Музика

Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Харьков

Резюме: исследованы организация и осуществление фармацевтического обеспечения лечебно-профилактических учреждений на протяжении определенного исторического периода. Выделены значимые этапы его развития, определены особенности каждого из них и научные исследования, которые проводили в этом направлении. Определена важность участия аптеки и специалистов фармации в осуществлении фармацевтического обеспечения лечебно-профилактических учреждений, обозначены факторы, от которых зависит необходимость их участия в нем на протяжении всего исследуемого периода. Выявлены организационные преимущества каждого из этапов, которые необходимо учитывать в современных условиях.

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, лечебно-профилактическое учреждение, аптека, специалист фармации.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MEDICAL ESTABLISHMENTS OF PHARMACEUTICAL PROVISION ORGANIZATION

T. F. Muzika

Institute of Pharmacy Professionals Qualification of National Pharmaceutical University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: organization and implementation of medical establishments pharmaceutical provision during a certain period of history was studied. The significant 3 stages of its development was distinguished, features and scientific investigations carried out in this field was described. Importance of pharmacy and pharmacy specialists participation in pharmaceutical provision of medical establishments was determined. The organizational advantages on each stages, what it's necessary to take into consideration was found out.

Key words: pharmaceutical provision, medical establishment, pharmacy, pharmacy specialist.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. А. А. Котвіцькою

УДК 340. 116: 615] : 342 – 028. 79 (477)

СИСТЕМАТИЗАЦІЯ СУЧАСНИХ НАУКОВИХ ПІДХОДІВ ДО ЗАГАЛЬНИХ ПРИНЦИПІВ КОДИФІКАЦІЇ В КОНТЕКСТІ РЕФОРМУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАКОНОДАВСТВА УКРАЇНИ

© **О. Г. Алексєєв**

Запорізький державний медичний університет

Резюме: у статті розглянуто питання, пов'язані з реформуванням фармацевтичного законодавства України шляхом його кодифікації. Наведено класифікацію загальних принципів кодифікації, дотримання яких, на думку автора, дозволить зважено підійти до процесу систематизації фармацевтичного законодавства.

Ключові слова: адміністративна реформа, фармацевтичне законодавство, систематизація, принципи кодифікації.

Вступ. Концепція адміністративної реформи в Україні [1] визначає, що ефективне правове супроводження адміністративної реформи передбачає подальшу систематизацію адміністративного законодавства, насамперед шляхом його кодифікації.

Як зазначено в Концепції, здійснити кодифікацію норм адміністративного законодавства одночасно і в одному акті об'єктивно неможливо. Напрямок вирішення цієї проблеми автори Концепції в даному випадку визначають здійснення поетапної кодифікації за окремими сферами та інститутами адміністративно-правового регулювання.

Кожний етап цього процесу має завершуватися підготовкою окремих частин майбутнього узагальнюючого Адміністративного кодексу України у вигляді відповідних томів (або "книг"), що повинні мати кодифікований характер, а відтак можуть називатися відповідними "Кодексами".

На даний час в нашій державі вже існують та успішно функціонують декілька таких нормативно-правових прикладів кодифікації окремих сфер правового регулювання. Перш за все це Митний кодекс [2], норми якого виступають загальними для впорядкування усього спектра правовідносин у митній сфері. В даному випадку цілком вірною нам вбачається позиція окремих дослідників питань адміністративної реформи відносно доцільності зосередження правових норм в кодексах, які виступають базовими для відповідної сфери суспільної діяльності [3].

Методи дослідження. Аналіз загальноправових аспектів кодифікації законодавства в фармацевтичній галузі та з'ясування стану юридичного забезпечення створення базового законодавчого акту фармацевтичної сфери України – Фармацевтичного кодексу.

Результати й обговорення. Говорячи про створення кодифікованого акту у фармацев-

тичній сфері в контексті реалізації адміністративної реформи в Україні, ми виходимо з того, що саме норми адміністративного права впорядковують та закріплюють найбільш важливі групи суспільних відносин, пов'язаних з основними сегментами функціонування фармацевтичної галузі – управлінням, організацією виробництва, оптової та роздрібною торгівлі, забезпеченням якості фармацевтичної продукції, питаннями доклінічних та клінічних випробувань лікарських засобів, дотриманням прав пацієнта тощо.

Загальновідомо, що фармацевтична діяльність тією чи іншою мірою підлягає контролю з боку держави. На різних етапах, пов'язаних зі створенням, виробництвом, реалізацією лікарських засобів держава встановила відповідні правила поведінки, що забезпечують умови реалізації учасниками фармацевтичної діяльності своїх прав та виконання покладених на них обов'язків.

Обґрунтовуючи свою думку про переважно адміністративно-правовий характер норм, що регулюють правовідносини у фармацевтичній сфері, ми виходимо перш за все з того, що той обсяг втручання держави в зазначені відносини (яке здійснюється різним формами та методами, наприклад, застосуванням інститутів ліцензування, сертифікації, реєстрації), свідчить саме про імперативний метод правового регулювання фармацевтичною галуззю.

Окрім загальнодержавного аспекту, а саме таким, на нашу думку, є кодифікація галузевого законодавства як крок по реалізації Концепції адміністративної реформи України, затвердженої на законодавчому рівні; кодифікація фармацевтичного законодавства має і своє практичне обґрунтування, адже про необхідність упорядкування того нормативно-правового масиву, що дістався нашій державі у спадок від радянсь-

кої правової системи, говорять вже багато років як представники юридичної та фармацевтичної науки, так і законодавці.

Проведений у рамках дослідження І. М. Алексєєвої аналіз сучасної нормативно-правової бази фармацевтичної галузі, лише окремий раз підтверджує зазначене нами.

Всього офіційних державних документів з даного питання – 218.

Із них (за видавниками):

- Верховна Рада (закони) – 8;
- Президент України (укази) – 7;
- Кабінет міністрів України (постанови) – 63;
- Міністерство охорони здоров'я (накази) – 86;
- Інші міністерства та державні відомства – 9;
- Судові органи – 5;
- Наукові установи – 0;
- Державні органи УРСР – 3;
- Державні органи СРСР – 6;
- Міждержавні угоди, в т. ч. з СНД – 31.

На підставі отриманих даних та ретельного аналізу змісту зазначених актів, І. М. Алексєєва робить висновок, що на даний час відсутній базовий закон із фармацевтичної діяльності, а правову основу організації даної підгалузі охорони здоров'я становлять чисельні постанови Кабінету міністрів України та накази Міністерства охорони здоров'я України й інших міністерств та державних відомств. Таке положення не може забезпечити належну юридичну силу та стабільність правової бази, а відтак і ефективність самої фармацевтичної діяльності [4].

Таким чином, виходячи з наявних на цей час у правовій науці інструментів впорядкування та систематизації законодавства та сучасного стану законодавчого забезпечення галузі, вважаємо, що саме кодифікація норм фармацевтичного законодавства дозволить досягнути більшої чіткості та ефективності правового регулювання цієї галузі.

Під кодифікацією розуміють вид систематизації, який передбачає перероблення норм права за змістом та його систематизоване, науково обґрунтоване викладення в новому законі [5].

Вважаємо, що, реалізуючи ідеї кодифікації, необхідно чітко розуміти ті базові вимоги юридичної техніки, які повинні бути враховані у процесі створення такого юридичного акту, тобто з'ясувати основні принципи кодифікації фармацевтичного законодавства.

І у цьому контексті дуже слушною є позиція І. Спасиво-Фатєєвої щодо дуже непрості ситуації у сфері кодифікації, яка склалася на цей час в Україні. Як зазначає автор, така ситуація сполучена з наполегливим небажанням подивити-

ся на цю проблему системно, з позицій теорії права в цілому. На даний час великого значення набуває простеження за дією кодифікаційних законів; надання аналізу їх впливу на практику та взагалі соціальних наслідків їхнього прийняття; співвідношення з іншими актами законодавства й вироблення на цій основі пропозицій щодо їх подальшого існування тощо [6].

Як свідчать результати, отримані нами під час дослідження питання принципів систематизації (зокрема кодифікації) законодавства, на даний час є недостатньо відпрацьованим, незважаючи на те, що ряд авторів в своїх працях приділяли багато уваги цьому питанню.

Зокрема А. П. Корєнев у 1963 році, розглядаючи проблемні питання радянського адміністративного права, серед головних принципів, які повинні бути враховані при створенні єдиних, дійсно повноцінних актів, зокрема адміністративних кодексів союзних республік, виділяв наступні: демократичний централізм, рівність національностей, планування та облік, поєднання переконання з елементами адміністративного впливу, забезпечення законності в державному управлінні тощо [7].

До основних принципів організації обліку законодавства А. С. Піголкін відносить: повноту інформаційного масиву, яка забезпечує фіксацію та надання всього об'єму довідкової інформації, відсутність прогалин в інформаційному масиві; достовірність інформації, яка заснована на використанні офіційних джерел оприлюднення нормативних актів, а також на своєчасній фіксації внесених змін; зручність користування, що необхідно для оперативного та якісного пошуку необхідних відомостей про право [8].

В. А. Сівіцьким було запропоноване виділення двох груп принципів систематизації: вимоги до результату систематизації та вимоги до процесу систематизації [9]. При цьому вимогами до результату систематизації, на його думку, є повнота, детальність та зрозумілість регулювання, зручність користування системою НПА та правових норм, єдність нормативно-правового масиву, відсутність в ньому протиріч; вимогами до процесу систематизації є плановість, одночасність, нормативне регулювання процесу, організаційна та фінансова забезпеченість, політична згода [9].

Проаналізувавши вищезазначені точки зору науковців з приводу визначення принципів систематизації нормативно-правових актів та беручи до уваги класифікацію, наведену Е. В. Карнаухоною [10], вважаємо, що основними принципами майбутньої кодифікації чинного національного фармацевтичного законодавства повинні бути наступні.

1. Принцип законності. Безумовно, процес створення кодифікованого акту повинен здійснюватись виключно в порядку, визначеному законом, що передбачає, по-перше, здійснення цього процесу уповноваженими компетентними органами, по-друге, відповідність новоствореного кодексу Конституції та іншим законам України.

2. Принцип науковості. Враховуючи те, що на даний час ми знаходимося на початку шляху зі створення галузевого кодифікованого закону, неможливо (та це і не потрібно) обійтись без досягнень сучасних наук – юридичної (а в неї – адміністративного, цивільного, трудового, господарського права, загальної теорії держави та права), фармацевтичної (організації та економіки фармації, менеджменту та маркетингу фармацевтичної діяльності), державного управління та без залучення відповідних науковців. На думку М. В. Костеннікова та А. М. Куракіна, реалізація даного принципу при здійсненні кодифікації є необхідною умовою ефективності усього права, його високоорганізуючого та виховного значення [11].

3. Принцип плановості. Дотримання цього принципу є характерним не тільки для кодифікації, а й всього правотворчого процесу. Застосування цього принципу виключає появу законів, які приймаються спонтанно, без належного науково-теоретичного підґрунтя. На наше глибоке переконання, офіційній кодифікації фармацевтичного законодавства повинна передувати поява окремого, нормативного акту, який би зазначав строки проведення окремих етапів, органи відповідальні за здійснення кодифікації, підсумкові результати цієї діяльності за етапами, назву проекту кодексу тощо. Вважаємо, що здійснення кодифікації без відповідного плану дій призведе до хаотичної, неузгодженої роботи над масивом, що, у свою чергу, унеможливить появу дійсно ефективного кодексу.

4. Принцип об'єктивності. Розвиток сучасної фармацевтичної галузі, пов'язаний перш за все з євроінтеграційними процесами, що відбуваються в нашій державі, приводить до появи великої кількості нормативних актів з різних напрямків суспільних відносин у галузі. Крім

цього, на даний час сформувалася певна практика адміністративно-правового регулювання певних груп відносин у галузі. Саме зазначені елементи і виступають тими об'єктивними обставинами, які вимагають проведення кодифікації фармацевтичного законодавства України.

5. Принцип демократизму. Відповідно до ст. 1 Конституції, Україна є суверенна та незалежна, демократична, соціальна, правова держава [12]. Виходячи з цього, процес створення кодифікованого акту, який би регулював відносини у фармацевтичній галузі, повинен здійснюватись з обов'язковою участю суспільства (особливо враховуючи соціальну значущість відносин пов'язаних з забезпеченням населення лікарськими засобами), шляхом оприлюднення та всенародного обговорення проектів кодексу, залучення громадян до безпосередньої роботи над кодексом.

6. Принцип комплексності. Вважаємо, що у майбутньому кодексі повинні бути врегульовані всі групи суспільних відносин в фармацевтичній галузі (створення фармацевтичної продукції, виробництво, оптова та роздрібна торгівля, питання сертифікації, стандартизації лікарських засобів та виробів медичного призначення, відповідальність за порушення зазначених норм тощо). Зрозуміло, що всі ці відносини повинні бути взаємоузгоджені між собою вже на внутрішньому рівні нормами кодексу.

7. Принцип послідовності. У країні вже певною мірою проведена та продовжується (у тому числі й автором цієї статті) відповідна робота щодо систематизації нормативно-правового масиву фармацевтичної галузі [13, 14, 15, 16, 17]. Основними видом систематизації в даному випадку виступає інкорпорація як вид систематизації, в ході якої чинні нормативні акти зводяться воедино без зміни їх змісту перероблення та редагування [5]. Тому реалізація принципу послідовності саме і повинна привести до кодифікації фармацевтичного законодавства.

Висновок. Вважаємо, що запропонована нами класифікація загальних принципів кодифікації фармацевтичного законодавства дозволить зважено підійти до питання реформування нормативно-правового масиву галузі та систематизації фармацевтичного законодавства.

Література

1. Про заходи щодо впровадження Концепції адміністративної реформи в Україні : Указ Президента України від 22.07.1998 № 810/98. – Офіційний вісник України від 11.06.1999 – 1999 р., № 21, С. 32, код акту 7616/1999.
2. Митний Кодекс України : Закон України від

11.07.2002 р. № 92-IV. – Голос України від 16.08.2002 – № 148.

3. Петков С. В. Адміністративно-правове регулювання діяльності публічної влади в Україні / С. В. Петков // Юстиніан. – 2009. – № 4. – [Електронний ресурс] : <http://www.justinian.com.ua/article.php?id=3183C>.

4. Алексеева І. М. Загальний аналіз стану законотворчості щодо фармацевтичної діяльності / І. М. Алексеева // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 178–182.
5. Теория государства и права: учебник / отв. ред. В. Д. Перевалов. – М. : Норма, 2008. – С. 203.
6. Спасибо-Фатеева І. Методологічні витоки кодифікацій: потреби, обґрунтованість, кон'юнктурність / І. Спасибо-Фатеева // Право України. – 2009. – № 8. – С. 62–71.
7. Коренев А. П. Объем и принципы кодификации советского административного законодательства / А. П. Коренев // Правоведение. – 1963. – № 3. – С. 36–44.
8. Пиголкин А. С. Теория Государства и права: учебник / А. С. Пиголкин. – М. : Городец, 2003. – 544 с.
9. Сивицкий В. А. Систематизация конституционно-правовых актов РФ: дис. ... канд. юрид. наук / В. А. Сивицкий. – М., 1999. – 196 с.
10. Карнаухова Е. В. Принципы систематизации локальных нормативных правовых актов / Е. В. Карнаухова // Юридическая наука и правоохранительная практика. – 2009. – № 3 (9). – С. 11–18.
11. Костенников М. В. Принципы кодификации административного права России / М. В. Костенников, А. В. Куракин // Право и политика. – 2001. – № 6.
12. Конституція України: Закон України від 28.06.1996 р. № 254к/96-ВР. – Х. : Весна, 2007. – С. 3, 49.
13. Мельник М. І. Законодавство України про охорону здоров'я: Коментарі та постатейні матеріали / М. І. Мельник, М. І. Хавронюк. – Київ : Атіка, 2000. – 256 с.
14. Москаленко В. Ф. Законодавство України про охорону здоров'я: збірник нормативних актів / В. Ф. Москаленко, Ковальський В. С. – Київ : Юрінком Інтер, 2000. – 528 с.
15. Москаленко В. Ф. Закони України про охорону здоров'я: збірник нормативно-правових актів / В. Ф. Москаленко, В. В. Костецький. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 464 с.
16. Печений О. П. Юридичні аспекти фармації: збірник нормативно-правових актів: в 2 т. / О. П. Печений. – Харків, 2004. – Т. 1. – 734 с., Т.2. – 576 с.

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ НАУЧНЫХ ПОДХОДОВ К ОБЩИМ ПРИНЦИПАМ КОДИФИКАЦИИ В КОНТЕКСТЕ РЕФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ

А. Г. Алексеев

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: рассматриваются вопросы, связанные с реформированием фармацевтического законодательства Украины путем его кодификации. Приведена классификация общих принципов кодификации, соблюдение которых, по определению автора, позволит взвешенно подойти к процессу систематизации фармацевтического законодательства путем его кодификации.

Ключевые слова: административная реформа, фармацевтическое законодательство, систематизация, принципы кодификации.

SYSTEMATIZATION OF MODERN SCIENTIFIC APPROACHES TO THE GENERAL PRINCIPLES OF CODIFICATION A CONTEXT OF REFORMING OF THE PHARMACEUTICAL LEGISLATION OF UKRAINE

O. H. Aleksyeyev

Zaporizhian State Medical University

Summary: questions connected with reforming of the Pharmaceutical Legislation of Ukraine by its codification are considered. It is resulted classification of the general principles of the codification by definition of the author will allow to approach to process of ordering of the pharmaceutical legislation by its codification.

Key words: administrative reform, the pharmaceutical legislation, ordering, codification principles.

Рекомендована д. мед. наук, проф. Я. П. Нагірним

УДК 616.314.17-008.1-085.242:546.41

ЗАСТОСУВАННЯ ОСТЕОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

© **С. І. Бойцанюк**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: стаття присвячена актуальній проблемі стоматології – лікуванню захворювань пародонта. Розглянуто застосування різних груп остеотропних засобів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

Ключові слова: генералізований пародонтит, остеотропні препарати.

Проблема захворювань пародонта є однією з провідних у сучасній стоматології, що пов'язано зі значним їх поширенням. Генералізовані ураження тканин пародонта характеризуються неухильним прогресуванням деструктивно-запального процесу, що з віком призводить до повного руйнування утримувального апарата і передчасної втрати зубів [2, 4]. Результати численних досліджень свідчать про тісний взаємозв'язок між структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини і дистрофічно-резорбтивними процесами, що відбуваються в альвеолярному паростку при генералізованих захворюваннях пародонта [3, 8]. Підвищення ефективності лікування захворювань пародонта шляхом корекції дистрофічних змін альвеолярного паростка є одним із актуальних завдань сучасної стоматології та основним напрямком у лікуванні та профілактиці генералізованого пародонтиту [6,12].

При комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту доволі часто застосовується потужна медикаментозна терапія. Застосування остеотропних препаратів дозволяє досягти ефективних результатів при лікуванні хворих з генералізованими захворюваннями пародонта, зупинити прогресуючий спад альвеолярного паростка та стимулювати процеси репаративної регенерації. Необхідно зазначити, що найбільш прискорені темпи ремоделювання і резорбції альвеолярного гребеня спостерігаються в період загострення захворювання. Саме в цей період втрачається не тільки кісткова маса, але і спостерігаються кістково-деструктивні процеси, що сприяють структурному порушенню цілісності альвеолярної кістки [11,16].

Патогенетичне лікування генералізованих уражень тканин пародонта полягає у:

- протизапальному лікуванні;
- впливі на місцеві регулюючі чинники резорбції кісткової тканини альвеолярного паростка та системні регулюючі чинники резорбції кісткової тканини;

- забезпеченні оптимальних умов для репаративної регенерації тканин пародонта;
- стимулюванні процесів репаративної регенерації тканин пародонта [1, 9].

У сучасній пародонтології з метою поліпшення метаболізму кісткової тканини альвеолярного паростка застосовують препарати, які коригують білково-мінеральний обмін у кістковій тканині. Засоби з остеопротекторними властивостями призначають в комплексі загального лікування захворювань пародонта, що дає змогу коригувати метаболічні порушення в кістковій тканині як альвеолярного паростка, так і опорного скелета [5, 9].

Виділяють такі групи препаратів з остеотропною дією:

- препарати, що регулюють гомеостаз кальцію, сприяють позитивному балансу ремоделювання кісткової тканини («Кальцемін», «Остеїн», «Альфакальцидол» та ін.);
- препарати з антирезорбційною дією, які гальмують процеси резорбції кісткової тканини («Фосамакс», «Міакальцик» та ін.);
- препарати, що стимулюють процеси остеогенезу (утворення кісткової тканини) – анаболічні стероїди, препарати фтору [9].

Кальцій – головний негормональний засіб, що застосовується для корекції білково-мінеральних порушень у хворих на генералізований пародонтит [1, 8]. Щоденна доза кальцію складає 1000 – 1200 мг/добу.

Препарати кальцію, що застосовуються для лікування та профілактики захворювань пародонта, поділяють на три основні групи:

- препарати кальцію першого покоління – прості солі кальцію (карбонат кальцію, гліцерофосфат кальцію, глюконат кальцію);
- препарати кальцію другого покоління – комплекси кальцію та вітаміну D₃;
- препарати кальцію третього покоління – комплекси кальцію, вітаміну D₃ та мікроелементів.

Перевагу надають останній групі препаратів, оскільки вони мають найбільш виражену остеопротекторну дію.

До першого покоління належать прості солі кальцію: глюконат, гліцерофосфат, хлорид, лактат та ін. Термін курсового лікування складає 1–1,5 місяця. Вміст елементарного кальцію в різних солях варіює. Це необхідно враховувати, щоб знати, скільки кальцію насправді отримує пацієнт, приймаючи той або інший препарат.

Як свідчить багаторічний досвід використання простих солей кальцію, для повноцінного засвоєння їх необхідно комбінувати з вітаміном D або його активними метаболітами. За словами доктора медичних наук Л. Рожинської (Ендокринологічний науковий центр РАМН), солі кальцію належать до слабких антирезорбтивних препаратів, а препарати вітаміну D – до речовин багатопланової дії, які одночасно і непрямим чином знижують кісткову резорбцію і проявляють пряму дію щодо кісткоутворення. Це сприяло розробці препаратів другого покоління – комплексів солей кальцію з вітаміном D. В результаті підвищилася як біодоступність кальцію, так і ефективність лікування. Проте використання цих препаратів вимагає зваженого підходу відносно тривалості прийому [10, 21].

Препарати третього покоління, до складу яких разом з вітаміном D входять мікроелементи, що дублюють його кальцієзберігальні функції: перш за все бор, цинк, мідь і марганець. Цинк забезпечує активність більше 200 ферментів, зокрема лужної фосфатази. Мідь бере участь у процесі синтезу колагену і еластину, перешкоджає демінералізації кісткової тканини. Марганець нормалізує синтез глікозоаміногліканів, необхідних для формування кісткової і хрящової тканини. Бор регулює активність паратиреоїдного гормону, що відповідає за обмін кальцію, магнію, фосфору. Введення перерахованих мікроелементів до складу лікарського засобу дозволяє знизити вміст вітаміну D, підвищити безпеку препарату при тривалому прийомі та розширити сферу застосування [19, 20].

На фармацевтичному ринку України препаратами третього покоління є «Кальцемін» та «Кальцемін Адванс» (Sagmel Inc. США). «Кальцемін» випускається в таблетках, покритих оболонкою, кожна пігулка якого містить 250 міліграм елементарного кальцію (842 міліграми кальцію цитрату і 202 міліграми кальцію карбонату), 50 МО вітаміну D, 2 міліграми цинку, 0,5 міліграма марганцю, 0,5 г міді, 50 мкг бору.

На ефективності застосування «Кальцеміну» в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит наголошується в роботі українських вчених [14]. Стабілізація дистрофіч-

них процесів в альвеолярному відростку, подовження термінів ремісії до 14 міс. спостерігали на тлі приймання «Кальцеміну». Особливо ефективним є його призначення при плануванні хірургічних методів лікування.

«Кальцемін Адванс» містить кальцію цитрат 217 мг, кальцію карбонат 1312 мг, вітамін D₃ (холькальциферол) 200 МО, магнію 40 мг, цинк 7,5 мг, мідь 1 мг, марганець 1,8 мг, бор 250 мкг.

До складу цих препаратів входить дві форми іонізованого кальцію – карбонат та цитрат. Ці сполуки належать до солей з найбільшим вмістом елементарного кальцію: один грам карбонату містить 400 мг іонізованого кальцію, а один грам цитрату – відповідно 270 мг. Біодоступність цитрату кальцію вища, оскільки його всмоктування не залежить від стану шлунково-кишкового тракту. Цитрат кальцію гальмує секрецію паратиреоїдного гормону, а отже, збільшує антирезорбційний потенціал «Кальцеміну». Цитрат кальцію, який входить до складу «Кальцеміну» та «Кальцеміну Адванс», знижує ризик виникнення нефролітіазу в нирках. Вітамін D₃, що входить до складу препарату, покращує всмоктування кальцію в кишечнику. Мікроелементи, що входять до складу «Кальцеміну», покращують метаболізм кісткової тканини. Високі дози кальцію, вітаміну D₃ та мікроелементів у препараті «Кальцемін Адванс» зумовлюють призначення цього препарату на початку курсового лікування протягом 1-2 місяців по 1 таблетки 2 рази на день у хворих на генералізований пародонтит та з хронічним катаральним гінгівітом. Після чого призначають «Кальцемін» по 1 таблетці 2 рази на день протягом 2–5 місяців. Препарат практично не має протипоказань та побічних ефектів, а кількість кальцію та вітаміну D₃, що входить до складу «Кальцеміну», унеможлиблює їх передозування. Препарат приймають до або під час їжі.

До препаратів з антирезорбційною дією належать «Фосамакс», «Міакальцик».

Останні повідомлення вказують, що додавання кальцію (0,5–1,5 г/день) зменшує постменопаузальну втрату кісткової тканини, принаймні компактної кістки [16, 19]. Адекватна кількість кальцію та вітаміну D у фактичному раціоні харчування є необхідною для розвитку і підтримання нормального стану скелета. Зважаючи на їхню важливу роль у гомеостазі кістки, кальцій і вітамін D впродовж багатьох років широко використовували в профілактиці та лікуванні білково-мінеральних порушень кісткової тканини [23]. У лонгітудинальних контрольованих дослідженнях показано, що додавання кальцію зменшує пов'язану з віком втрату кісткової тканини на 50 % [24]. Препарати кальцію є базо-

вою терапією при призначенні антирезорбентів та стимуляторів формування кісткової тканини, оскільки забезпечують повноцінну мінералізацію утвореної кісткової тканини [13].

На сьогодні в клінічній практиці застосовують метаболіти вітаміну D – кальцитріол [1,25(OH)₂D₃] і альфакальцидол (альфа-D3-Тева). Альфакальцидол (1α-гідроксихолекальциферол) – біохімічний попередник кальцитріолу, що швидко трансформується в печінці у 1,25(OH)₂D₃ [7,10].

Перевага «Альфакальцидолу» перед «Кальцитріолом» полягає в тому, що для прояву специфічної дії в організмі він потребує гідроксилювання в печінці з утворенням вже натуральної для організму форми 1,25(OH)₂D₃. «Альфакальцидол» суттєво не впливає на абсорбцію кальцію до перетворення його на кальцитріол, а швидкість даної реакції регулюється фізіологічними потребами організму, що запобігає розвитку гіперкальціємії та кальційурії [5]. Після застосування регос «Кальцитріолу» відмічається негайне підвищення рівня кальцію в крові із закономірним зростанням кальційурії, що може обмежувати застосування препарату.

«Кальцитонін» – препарат, що впливає на фосфорно-кальцієвий обмін, який застосовується для лікування остеопорозу, єдина речовина, для молекули якої знайдено специфічний рецептор на остеокласті. Фізіологічна роль «Кальцитоніну» визначається участю в регуляції обміну кальцію і фосфатів в організмі; його дія здійснюється за участю паратгормону (гормону парашитоподібної залози) і активованої форми вітаміну D₂.

Препарат пригнічує активність остеокластів (розсмоктуючи клітин кісткової тканини) і стимулює утворення і активність остеобластів (клітин кісткової тканини, що беруть участь у формуванні кістки), пригнічує остеоліз (розсмоктування ділянки кістки), знижуючи підвищений вміст кальцію в сироватці крові. Крім того, посилює виділення кальцію, фосфору і натрію з сечею за рахунок зниження їх реабсорбції (зворотного всмоктування) в ниркових каналцях. Терапевтичний ефект «Кальцитоніну» пояснюється головним чином здатністю перешкоджати резорбції і стимулювати процеси відкладення кальцію та фосфатів у кістковій тканині.

У клінічній практиці використовують чотири види «Кальцитоніну»: природний кальцитонін свині («Кальцитрин», «Кальцитар»), синтетичний людини («Сібакальцин»), синтетичний лосося («Міакальцик», «Кальсар») і синтетичний вугра («Елкатонін»). В наш час у більшості країн світу, в тому числі й в Україні, надають перевагу «Міакальцику» у двох лікарських формах – ампулах по 50 або 100 МО для підшкірного, внут-

рішньом'язового або внутрішньовенного введення та у флаконах у вигляді аерозолу для інтраназального введення. Було доведено, що різні лікувальні режими використання інтраназального кальцитоніну лосося у комбінації з кальцієвими додатками сприяли припиненню втрати кісткової тканини скелета упродовж першого року після менопаузи. Низка досліджень показує, що «Кальцитонін» підвищує вміст мінеральних речовин як у кортикальній, так і в трабекулярній кістковій тканині при діагностованому остеопорозі [15, 22]. «Кальцитонін» має значний анальгезуючий ефект. Знеболювальний ефект кальцитоніну пояснюється двома механізмами: центральним – через взаємодію з опіатними системами і місцевим – за рахунок пригнічення синтезу простагландину E₂ і тромбоксану. Тривале підшкірне застосування кальцитоніну є безпечним і не спричиняє побічних явищ. Позитивний ефект кальцитонінів знижується в разі тривалого застосування, однак механізм цього феномену не з'ясовано.

Останнім часом зріс інтерес до можливості використання в лікуванні порушень метаболізму кісткової тканини бісфосфонатів [20]. Останні характеризуються подвійним вуглець-фосфатним зв'язком. Подвоєні бісфосфонати спільно використовують той самий атом вуглецю (P-C-P), є аналогами пірофосфатів (P-O-P) і мають з ними низку спільних властивостей. Найбільш ефективний із бісфосфонатів – «Алендронат», що запобігає резорбції кістки без порушення її мінералізації. «Алендронат» – один із подвоєних амінобісфосфонатів, інгібітор кісткової резорбції. Являє собою негормональний специфічний інгібітор остеокластичної кісткової резорбції (з групи амінобісфосфонатів – синтетичних аналогів пірофосфату, що зв'яже гідроксіапатиту кістки), пригнічує остеобласти, стимулює остеогенез, відновлює позитивний баланс між резорбцією та відновленням кістки, прогресивно збільшує мінеральну щільність кісток (регулює фосфорно-кальцієвий обмін), сприяє формуванню кісткової тканини з нормальною гістологічною структурою.

Як і «Кальцитонін», бісфосфонати здатні пригнічувати розсмоктування кісткової тканини, тому їх широко використовують у лікуванні захворювань кісткової тканини, що характеризуються підвищенням резорбції, а саме генералізованою пародонтиту. Розрізняють пряму взаємодію між бісфосфонатами, фіксованими на кістковій матриці, і остеокластами, втягнутими в резорбцію цієї матриці, а також вплив бісфосфонатів на формування і диференціацію попередників остеокластів, або запобігання доступу преостеокластів до кісткової тканини. Отже, бісфосфона-

ти можна розглядати як ефективні препарати в профілактиці і лікуванні порушень метаболізму кісткової тканини [19, 23].

Перші клінічні дослідження щодо застосування «Фосамаксу» в комплексному лікуванні захворювань пародонта, а також у хворих з супутньою патологією – остеопенією, були в 1998 році проведені І. П. Мазур та В. В. Поворознюком [8]. Пілотні шестимісячні клінічні дослідження з вивчення ефективності «Алендронату» у лікуванні захворювань пародонта проведені М. Rocha et al. [17]. «Алендронат» застосовували у хворих на генералізований пародонтит, супутнім захворюванням яких був цукровий діабет 2 типу. Було проведено рандомізоване з плацебо-контролем дослідження у 20 чоловіків та 20 жінок. Результати дослідження засвідчили, що на тлі терапії «Алендронатом» зменшується екскреція N-телопептиду в сечі, збільшується мінеральна щільність кісткової тканини міжзубних перетинок та висота альвеолярного паростка.

На думку деяких авторів, антирезорбційні властивості «Алендронату» є вищими, порівняно з замісною гормональною терапією, яку призначають для профілактики постменопаузального остеопорозу [12, 22, 24].

Аналіз здійснених досліджень із застосування бісфосфонатів у пародонтології, проведе-

ний в літературних оглядах, дають підстави стверджувати про перспективність застосування антирезорбентів у комплексному лікуванні захворювань пародонта.

Таким чином, дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта, обмінні процеси в кістковій тканині альвеолярного гребеня тісно взаємопов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи, а також з активністю метаболічних процесів та інтенсивністю внутрішньої перебудови (ремоделювання) кісток скелета. Тому в комплекс загальних лікувальних заходів хворим на генералізований пародонтит для зменшення деструктивно-резорбтивних процесів необхідно включати препарати, що регулюють білково-мінеральний обмін в кістковій тканині в поєднанні з антирезорбентами та стимуляторами формування кісткової тканини. Наведені дані наукових джерел свідчать про перспективність застосування остеотропних засобів в комплексному лікуванні захворювань пародонта. Важливим є вивчення механізму дії цих засобів на перебіг генералізованого пародонтиту, визначення показань та протипоказань до їх застосування. Перспективним є подальше вивчення застосування засобів з остеопротекторними властивостями, які коригують метаболічні порушення кісткової системи.

Література

1. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / [А. С. Григорьян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина, О. А. Фролова]. – М. : МИА, 2004. – 320 с.
2. Вишняк Г. Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит) / Г. Н. Вишняк. – Киев, 1999. – 216 с.
3. Генерализованный пародонтит / [Заболотный Т. Д., Борисенко А. В., Марков А. В., Шилівський І. В.]. – Львів : ГалДент, 2011. – 240 с.
4. Грудянов А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 96 с.
5. Дифференцированная остеотропная терапия в комплексном лечении генерализованного пародонтита / С. П. Ярова, А. А. Бессмертный, Т. С. Осипенкова [и др.] // Современная стоматология. – 2004. – № 3. – С. 56–58.
6. Куцевляк В. Ф. Диагностика і фармакологічна корекція остеопенічного стану у хворих на пародонтит та пародонтоз / В. Ф. Куцевляк, В. В. Варакута // Матеріали І (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К., 1999. – С. 214.
7. Мазур І. П. Костная система и заболевания пародонта / И. П. Мазур // Современная стоматология. – 2002. – № 2. – С. 27–32.
8. Мазур І. П. Порушення кісткового метаболізму у

хворих на генералізований пародонтит та шляхи корекції / І. П. Мазур // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 6 – С. 14–22.

9. Особливості застосування остеотропних засобів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / Ю. М. Принда, Л. В. Голод, О. В. Голод [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4. – С. 43–46.

10. Оцінка ефективності остеотропної терапії генералізованого пародонтиту / А. В. Борисенко, С. Магомедов, І. М. Федянович [та ін.] // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. – 2006. – № 1. – С. 86–88.

11. Павленко О. В. Планування лікувально-профілактичної допомоги хворим на генералізований пародонтит на основі оцінки ризику ураження пародонту / О. В. Павленко, М. Ю. Антоненко, П. В. Сідельников // Современная стоматология. – 2009. – № 1. – С. 56–60.

12. Перспективи застосування лікарських середників для остеотропної терапії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих із супутнім остеопорозом / В. І. Герелюк, Н. В. Нейко, Л. Ю. Плав'юк [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 1. – С. 77–78.

13. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. – Донецк : Книга плюс, 2004. – 446 с.

14. Сидельников П. В. Эффективность применения «Кальцемина» в комплексном лечении генерализованного пародонтита / П. В. Сидельников // Современная стоматология. – 2002. – № 3. – С. 63–65.
15. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия / Г. Я. Шварц // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 2–6.
16. Bozic M. Osteoporosis and mandibles / M. Bozic, N. I. Hren // Dentomaxillofacial Radiology. – 2005. – № 35. – P. 178–184.
17. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial / M. Rocha, L.E. Nava, C. Vazquez de la Torre [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – 72(2). – P. 204–209.
18. Drisko C.H. Nonsurgical periodontal therapy / C. H. Drisko // Periodontology – 2001. – № 25. – P.77–88.
19. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys / M.A. Brunsvold, E.S. Chaves, K.S. Kornman [et al.] // J. Periodontol. – 1992. – 63(10). – P.825–30.
20. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass / C. F. Hildebolt, T. K. Pilgram, M. Dotson [et al.] // J. Periodontol. – 2004. – № 75. – P. 811–816.
21. Gallagher J. C. Calcium and Vitamin D. / J. C. Gallagher // Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. Eds B. L.Riggs, L. J. III Melton. – Second edh. – Philadelphia: Lippincott–Raven Publisher, 1995 – P. 371–389.
22. Gera I. Osteoporosis: a risk for periodontal disease / I. Gera // Fogory Sz. – 2002. – Vol. 95(2). – P. 49–54.
23. Gomi K. The effect of bisphosphonates by systemic administration for periodontal treatment / K. Gomi, T. Arai // Clin Calcium. – 2003. – № 13, Vol. 5. – P. 612–617.
24. Pilgram T. K. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. / T. K. Pilgram, C. F. Hildebolt // Journal of Periodontology. – 2002. – 73(3). – P. 298–301.

ПРИМЕНЕНИЕ ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

С. И. Бойцанюк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: статья посвящена актуальной проблеме стоматологии — лечению болезней пародонта. Рассмотрено применение различных групп остеотропных средств в комплексном лечении генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, остеотропные препараты.

APPLICATION OF OSTEOTROPIC DRUGS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PARODONTAL DISEASE

S. I. Boytsanyuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article deals with the topical problem of dentistry — the treatment of parodontal diseases. The application of the different groups of osteotropic agents in the complex treatment of generalized parodontitis was considered.

Key words: generalized parodontitis, osteotropic drugs (medication).

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ЛЕЙКЕРАНОМ ТА ЦИКЛОФОСФАНОМ, УСКЛАДНЕНУ ЦИТОПЕНІЄЮ

©З. П. Мандзій

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: хронічна лімфоїдна лейкемія – це пухлинне захворювання, яке розвивається в кістковому мозку з лімфоїдних клітин. З розвитком лімфоїдної інфільтрації кісткового мозку настає пригнічення еритропоезу, а також автоімунний гемоліз еритроцитів. Проведені нами дослідження показали, що призначення лікування хворим на хронічну лімфоїдну лейкемію, ускладнену імунними цитопеніями, згідно зі стандартними схемами, затвердженими ВООЗ, та терапії супроводу сприяло досягненню більш тривалої ремісії хвороби, поліпшенню загального стану хворого, показників периферичної крові та мієлограми.

Ключові слова: лейкемія, лейкеран, циклофосфан, протоколи лікування.

Вступ. Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) – це злоякісне лімфопроліферативне захворювання, яке найчастіше буває у людей віком старше 18 років. Поширення ХЛЛ в різних країнах коливається від 0,04 до 4,0 випадків на 100 тисяч населення, а пік захворюваності припадає на вік 50–70 років [2].

Класифікація, що опублікована в 1981 р. французькими вченими J.L. Binet і співавт., набула поширення в Європі й у нашій країні. Згідно з нею, виокремлюють такі стадії ХЛЛ:

- 0 – обмежена лімфоцитозом; середня тривалість життя – 10–12 років;
- стадії I–II – приєднання клінічних проявів (тривалість життя – 4–7 років): стадія I – лімфаденопатія; стадія II – спленомегалія;
- стадії III–IV – виникнення автоімунної патології (тривалість життя – менше 18 міс.): стадія III – автоімунна гемолітична анемія; стадія IV – автоімунна тромбоцитопенія [2].

Характерною особливістю цього виду лейкемії є перевага лімфоцитів у периферичній крові, які можуть досягати 98 %, а також повільне прогресування захворювання, внаслідок чого порушення кровотворення розвивається на пізніх стадіях хвороби [3].

Найчастіше першими клінічними симптомами ХЛЛ є збільшення в розмірах лімфатичних вузлів, анемія (нерідко автоімунна), тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, а також виражена імуносупресія та схильність до інфекційних захворювань [4].

З метою підтвердження діагнозу проводять біопсію кісткового мозку та лімфатичних вузлів з наступним цитогенетичним аналізом. Останнім часом проводять більш детальні дослідження клітин кісткового мозку і периферичної крові методами імунофенотипування та молекулярної генетики, що є дуже важливим при виборі так-

тики лікування та прогнозу щодо медіани виживання пацієнтів [4].

Методи дослідження. Захворювання найчастіше зустрічається у віці старше 50 років, чоловіки хворіють у два рази частіше. Перші симптоми хвороби є: слабкість, пітливість, схуднення, збільшення периферичних (шийних, пахових, пахових) лімфовузлів. Лімфаденопатія спостерігається в 80 % хворих. Лімфатичні вузли тістуватої еластичної консистенції, невеликі, рухливі. При пухлинному варіанті лімфовузли великих розмірів, виникають компресійні синдроми, збільшується селезінка, печінка (у 50–70 % хворих) [1].

Критерії встановлення діагнозу ХЛЛ:

- а) лейкоцитоз у периферичній крові понад 10×10^9 , *1/л зберігається не менше 3 місяців*;
- б) не менше 30 % зрілих лімфоцитів у мієлограмі;
- в) виявлення в мазках крові клітин лейколізу ("тіней" Боткіна–Гумпрехта), число яких зростає із збільшенням кількості лімфоцитів і прогресуванням процесу;
- г) при підрахунку у лімфоцитогамі встановлюється, що більшість клітин (50–70 %) представлена пролімфоцитами;
- д) у кістковому мозку дифузна інфільтрація пролімфоцитами [2].

Лікування. Абсолютне число лейкоцитів і лімфоцитів не впливає на ухвалення рішення про початок терапії. Специфічні показання для початку терапії: значна лімфаденопатія, спленомегалія, рецидивуючі інфекції. Гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенія вимагають невідкладного лікування незалежно від наявності інших симптомів.

Критерії призначення лікування хворим на ХЛЛ:

- загальні симптоми інтоксикації (схуднення, слабкість, гарячка, нічний піт);
- значна спленомегалія або лімфаденопатія з симптомами стискування;
- термін подвоєння лімфоцитозу менше 12 місяців;
- дифузний тип лімфоїдної інфільтрації кісткового мозку;
- анемія і/або тромбоцитопенія, зумовлені лейкемічною інфільтрацією кісткового мозку, або автоімунні [2].

У стандартних схемах застосовують алкілозу-ючі агенти: хлорамбуцил (лейкеран) чи циклофосфан (ендоксан). Лейкеран у дозі 0,1–0,2 мг/кг маси тіла ефективно знижує лейкоцитоз у 70–78 %. При автоімунних ускладненнях (анемії, тромбоцитопенії) застосовують преднізолон, ін'єкції гамаглобуліну. Такий підхід до лікування покращує самопочуття у хворих і дозволяє контролювати захворювання протягом багатьох років при індивідуальному підборі режиму лікування. Циклофосфан має більш виражений протипухлинний ефект і показаний при генералізації процесу. При пухлинних варіантах показана поліхіміотерапія (ПХТ) за схемами ЦОП (циклофосфан 400 мг/м² внутрішньовенно 5 днів, онковін (вінкристін) 1,4 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день, преднізолон по 60 мг/м² перорально протягом 5 днів [5].

В останні роки з'явилися повідомлення про успішне застосування при ХЛЛ нових аналогів пурину: 2-хлордіоксиденозину (2-ClId, кладрибін), флударабіну (FAMP) і 2-діоксикоформіцину (DCF-лентостатин) [1].

Під спостереженням перебувало 45 хворих (29 жінок і 16 чоловіків) на ХЛЛ III і IV стадій згідно з класифікацією Rai. Вік обстежених коливався у межах від 55 до 75 років. Тривалість захворювання – від 1 до 5 років. Усі обстеження проводили до початку будь-якого іншого лікування. Діагноз ХЛЛ верифікували на підставі вивчення клінічних ознак (лімфопроліферативного, анемічного та гіпоксичного синдромів), змін периферичної крові та даних мієлограми. III стадію ХЛЛ діагностували у 23 хворих (9 чоловіків та 14 жінок), IV – у 22 хворих (8 чоловіків та 14 жінок). Хворим рекомендували дієту, що включала продукти з підвищеним вмістом вітамінів.

Основним препаратом патогенетичного лікування у хворих з III стадією був лейкеран, який призначали по 2 мг тричі на день залежно від вираженості лейкемічної проліферації процесу і стану показників периферичної крові. Оскільки у хворих спостерігалася анемія середнього ступення тяжкості, то хворим також призначали преднізолон із розрахунку 1 мг/кг маси хворого. Терапія супроводу призначалась у вигляді

дезінтоксикаційної терапії: глюкоза, аскорбінова кислота, вітамінотерапія, імуномодулятори, гепатопротектори та ін.

Контроль клініко-гематологічних показників (кількість еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів, пролімфоцитів, а також даних мієлограми: лімфоцити) проводився на 5-7-й день при позитивних гематологічних зрушеннях та на 21-й день – період явного зниження лімфопротерації.

Результати й обговорення. Основними скаргами обстежуваних хворих з III стадією перетіку ХЛЛ були: підвищена втомлюваність, погіршення пам'яті, м'язова слабкість, періодичний біль у ділянці серця, швидка втомлюваність. Анемічні симптоми: серцебиття, задишка, запаморочення, шум у вухах. Спостерігали невмотивовану гарячку, профузне пітіння, прогресуючу втрату маси тіла. Найчастішими клінічними проявами ХЛЛ були системне збільшення, нерідко симетричне, периферичних лімфатичних вузлів у вигляді конгломератів тістоподібної консистенції, не болючих. Збільшення селезінки ± печінки різного ступеня. З прогресуванням захворювання в разі розвитку анемії спостерігали блідість чи субіктеричність (при гемолізі) шкіри та слизових. В загальному аналізі крові відмічали збільшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, пролімфоцитів. За даними мієлограми встановлено значне збільшення кількості лімфоцитів. Дані клінічні симптоми супроводжувалися достовірним зниженням гемоглобіну, еритроцитів (табл. 1).

Внаслідок лікування лейкераном у хворих з III стадією ХЛЛ поліпшення загального самопочуття та зменшення клінічних симптомів відбулося протягом першого тижня. Водночас покращилися показники периферичної крові, рівень Hb та еритроцитів на 5–7-й день підвищився (табл. 1). Ці зрушення супроводжувалися зниженням кількості лейкоцитів та лімфоцитів. На 21–27-й день лікування в даній групі хворих покращилися всі клінічні ознаки захворювання та нормалізувалися показники вмісту еритроцитів, Hb, знизилось ШОЕ. На 21–27-й день значно зменшився лейкоцитоз та лімфоцитоз а також зменшилась кількість лімфоцитів у мієлограмі.

У групі хворих на ХЛЛ IV стадії відмічали підвищену втомлюваність, серцебиття, задишку, запаморочення, шум у вухах, пітіння, прогресуючу втрату маси тіла. Найчастіше клінічними проявами ХЛЛ були системне збільшення периферичних лімфатичних вузлів у вигляді конгломератів тістоподібної консистенції, не болючих, не спаяних із шкірою та навколишніми тканинами. Збільшення селезінки, печінки різного ступеня.

Таблиця 1. Показники загального аналізу крові у хворих на ХЛЛ III стадії за R1a (M±m)

Показник	До лікування (n=23)	5–7 день (n=23)	21–23 день (n=23)	Норма (n=16)
Еритроцити 10 ¹² , 1/л	2,24±0,09*	3,34±0,08*	3,62±0,11*	4,32±0,07
Hb, г/л	70,33±1,68*	79,59±1,04*	79,85±0,39*	135,90±1,06
Лейкоцити 10 ⁹ , 1/л	54,44±1,39*	43,33±1,87*	24,59±1,52*	6,37±0,32
Лімфоцити %	82,43±1,69*	71,39±1,42*	48,39±1,89*	22,19±1,16
Пролімфоцити %	28,13±0,84*	20,65±0,61*	7,83±0,69*	–

Примітка. * – достовірність показників порівнянно з нормою (p < 0,01).

ня. З прогресуванням захворювання в разі розвитку анемії відмічали блідість та субіктеричність шкіри та слизових. В загальному аналізі крові значне зниження кількості еритроцитів та гемоглобіну, а також збільшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, пролімфоцитів. Окрім цього, у загальному аналізі крові різного ступення зниження тромбоцитів, аж до проявів геморагічного синдрому у вигляді петехіальних крововиливів. За даними мієлограми відмічали значне збільшення кількості лімфоцитів. Даній групі хворих призначали циклофосфан, оскільки він має більш виражений протипухлинний ефект і показаний при генералізації процесу. Лікування проводили у вигляді поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами ЦОП (циклофосфан 400 мг/м² внутрішньовенно 5 днів, онковін (вінкрістин) 1,4 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день, преднізолон по 60 мг/м² перорально протягом 5 днів.

Покращення загального стану спостерігали уже в кінці першого тижня. Зменшилися прояви гіпоксичного та лімфопроліферативного синдромів. Водночас спостерігали значне підвищення кількості еритроцитів, вмісту Hb та тромбоцитів (табл. 2). Знизився рівень лейкоцитів та лімфоцитів. За даними мієлограми рівень лімфоцитозу також знизився.

генетичною терапією призначали терапію супроводу, яка включала дезінтоксикаційну терапію, препарати, які захищають слизову оболонку шлунка, імуномодулятори, гепатопротектори, кардіопротектори. Хворим на ХЛЛ IV стадії, у яких відмічалася анемія тяжкого ступення та тромбоцитопенія, призначали також переливання відмитих еритроцитів.

Отже, отримані результати підтверджують, що застосування препаратів згідно зі стандартами лікування ВООЗ, а саме лейкорану в комбінації з преднізолоном та лікування за схемою ЦОП є стандартом терапії хворих на ХЛЛ із задовільним соматичним статусом. Цей режим терапії збільшує частоту загальної відповіді на лікування, повної або часткової ремісії, зменшує мінімальну залишкову хворобу, сприяє збільшенню загального виживання хворих.

Висновки. Хронічна лімфоїдна лейкемія – це захворювання системи крові, яке при своєчасній діагностиці, вірно призначеній патогенетично обґрунтованій терапії та вчасно проведеному лікуванню цитостатиками приводить до стабілізації патологічного процесу та подовження медіани виживання хворих.

Проведене нами дослідження показало, що призначення різних стандартних схем лікуван-

Таблиця 2. Показники загального аналізу крові у хворих на ХЛЛ IV стадії за R1a (M±m)

Показники	До лікування n = 22	5–7 день n = 22	21–23 день n = 22	Норма n = 16
Еритроцити 10 ¹² , 1/л	1,96±0,06*	2,18±0,07*	2,50±0,07*	4,32±0,07
Hb, г/л	60,02±0,81*	65,52±0,99*	69,61±1,04*	135,90±1,06
Лейкоцити 10 ¹² , 1/л	78,04±2,28*	63,36±2,26*	43,84±2,16*	6,37±0,32
Лімфоцити %	83,31±1,28*	56,95±3,10*	52,09±1,83*	22,19 ±1,16
Пролімфоцити %	27,23±1,28*	17,41±1,12*	11,68±0,66*	–

Примітка * – достовірність показників порівнянно з нормою (p < 0,01).

Зазначимо, що пацієнти обох досліджуваних груп добре переносили препарати. Такий позитивний ефект досягнуто, очевидно, завдяки тому, що разом із хіміопрепаратами, які впливають на апоптоз злоскісних клітин, використовували гормональні препарати, а саме преднізолон у повній терапевтичній дозі. Паралельно із пато-

логією лікування та терапії супроводу у хворих на ХЛЛ, ускладненої автоімунною анемією та тромбоцитопенією, приводить до кількісного покращення показників червоної крові, зменшення проявів лімфоїдної проліферації, вираженість яких корелює з ефективністю терапії.

Література

1. Волкова М. А. Хронический лимфолейкоз и его лечение / М. А. Волкова // Лечащий врач. – 2007. – № 4.
2. Dighiero G. Chronic lymphocytic leukaemia / G. Dighiero, T. J. Hamblin // Lancet. – 2008. – Vol. 371(9617). – P. 1017–1029. 2 автора
3. Гусева Н. К. Болезни системы крови / Н. К. Гусева. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 488 с.
4. Рукавицын О. А. Хронические лейкозы / О. А. Рукавицын. – М., 2004. – 240 с.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.07.2010. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».
6. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 12 / З. Ф. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак и др.; за ред. І. Б. Щепотін. – К.: Національний інститут раку. – К., 2010. – 111 с.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ЛИМФОИДНУЮ ЛЕЙКЕМИЮ ЛЕЙКЕРАНОМ И ЦИКЛОФОСФАНОМ, ОСЛОЖНЕННУЮ ЦИТОПЕНИЕЙ

З. П. Мандзий

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: хроническая лимфоидная лейкемия – это опухолеподобное заболевание, которое образуется в костной ткани с лимфоидных клеток. С развитием лимфоидной инфильтрации в костной ткани происходит угнетение эритропоеза, а также аутоиммунный гемолиз эритроцитов. Проведенные исследования показали, что назначенное лечение больным на хроническую лимфоидную лейкемию, иммунными цитопениями, согласно стандартных схем, утвержденных ВОЗ, а также терапией осложнений приводит к достижению более продолжительной ремиссии болезни, улучшению общего состояния больных, показателей периферической крови и миелограммы.

Ключевые слова: лейкемия, лейкеран, циклофосфан, протоколы лечения.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF LEUKERAN AND CYCLOPHOSPHAMID IN TREATING PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA COMPLICATED WITH CYTOPENIA

Z. P. Mandziy

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

Summary: chronic lymphoid leukemia – is a tumoral disease that develops in the bone marrow of lymphoid cells. With the development of lymphoid infiltration of bone marrow erythropoiesis depression occurs and autoimmune hemolysis of erythrocytes. Our studies have shown that administration of treatment for the patients with chronic lymphoid leukemia complicated by immune cytopenia, according to standard schemes approved by WHO and therapy support contributed to achieving a long-term remission of the disease, improve the general condition of the patient, peripheral blood and myelogram.

Key words: leukemia, leykeran, cyclophosphamide, treatment protocols.

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

УДК 378.091.31:[615.2/.4:54]:378.09(477.64-24)

ПІДГОТОВКА ФАХІВЦЯ НА КАФЕДРІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ БОЛОНСЬКОЇ ДЕКЛАРАЦІЇ

©Л. І. Кучеренко

Запорізький державний медичний університет, НВО « Фарматрон », Запоріжжя

Резюме: особливість підготовки фахівців з контролю якості лікарських та парфумерно-косметичних засобів на сучасному етапі. Впровадження кредитно-модульної системи та організація навчального процесу на кафедрі фармацевтичної хімії згідно з вимогами Болонського процесу. Впровадження тестових, ситуаційних завдань для об'єктивної оцінки знань студентів.

Ключові слова: контроль якості, кредитно-модульна система, навчальний процес.

На сьогодні підготовка фахівців з контролю якості лікарських засобів здійснюється в умовах реформування багатьох галузей охорони здоров'я України, першочерговими завданнями якого є створення державної системи забезпечення якості лікарських засобів (гармонізація з положеннями GMP; GLP; GDP; GCP; GPP [3]. Одночасно з підготовкою провізорів, які здійснюють контроль якості лікарських засобів та лікарських препаратів, на сучасному етапі виникла необхідність готувати фахівців зі стандартизації парфумерно-косметичних засобів. Кафедра фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету готує фахівців за спеціальностями «Фармація» і «Технологія парфумерно-косметичних засобів», підготовка проводиться у вигляді денної та заочної форми навчання. Важливе місце в цьому напрямку відводиться викладанню фармацевтичної та косметологічної хімії. Фармацевтична хімія піднімає і вирішує такі складні проблеми фармації, які і сьогодні, і в майбутньому є дуже важливими для фахівців, які працюють в галузі створення і контролю якості лікарських засобів та лікарських препаратів [5, 6, 9]. Під час вивчення фармацевтичної та косметологічної хімії студенти опановують знання щодо особливостей створення і контролю якості лікарських, парфумерно-косметичних засобів та лікарських препаратів, зв'язку між хімічною структурою лікарського засобу та його фармакологічною дією, впливом зовнішніх чинників на стабільність лікарських та парфумерно-косметичних засобів тощо.

Різноманітність аналітичної нормативної документації на лікарські, парфумерно-косметичні засоби та лікарські препарати, введення в дію Державної фармакопеї України та її доповнень (I, II, III, IV) робить необхідним докорінну зміну підходів до вивчення фармацевтичної хімії, зок-

рема фармацевтичного та фармакопейного аналізу. Тому ми повинні відповісти на запитання : “Яким же повинен бути фахівець з контролю якості лікарських засобів і як удосконалити його підготовку?” На сьогодні підготовка фахівця з контролю якості лікарських та парфумерно-косметичних засобів поєднує надзвичайно великий обсяг інформації і незначну кількість годин (подібна картина характерна як для денної, так і для заочної форми навчання).

Для того, щоб випускник фармацевтичного факультету був добре підготовлений до практичної діяльності за фахом “провізор”, його необхідно навчити користуватися аналітичною нормативною документацією (АНД) , методиками контролю якості (МКЯ); він також повинен володіти загальними методами контролю якості лікарських та парфумерно-косметичних засобів промислового і аптечного виробництва; знати методи отримання, будову, властивості лікарських речовин; вміти застосовувати фізико-хімічні методи в аналізі лікарських та парфумерно-косметичних засобів, лікарських препаратів; володіти правилами відбору проб і проводити відповідні випробування вихідної сировини; знати правові аспекти контролю якості лікарських засобів; володіти валідаційними методиками процесів виробництва та ін. Донині найбільш ефективним і традиційним способом навчання залишається поєднання лекційного матеріалу, практичних і семінарських занять, комп'ютерного контролю знань. У зв'язку з вимогами щодо оптимізації навчального процесу ми створили єдину структуру практичного заняття, яка включає питання для контролю початкового та кінцевого рівня знань студентів, самостійну роботу і практичну частину.

Істотною проблемою визначення якості підготовки фахівців є об'єктивне оцінювання резуль-

татів навчання. Збільшення числа спеціальностей і кількості студентів поставили перед викладачами кафедри завдання створення єдиної системи оцінки знань студентів. Тому створена рейтингова система оцінки знань студентів, яка є кількісною оцінкою якості вивчення студентами конкретної дисципліни і враховує систематичну навчальну діяльність студентів, пов'язану з отриманням теоретичних знань, умінь, практичних навичок. Крім того, була створена база тестових завдань для оцінки знань студентів III–VI курсів денної та заочної форми навчання. При створенні тестових завдань викладачі кафедри дотримувалися таких критеріїв, як об'ємність оцінки знань студентів, оптимізація навчального процесу, підвищення мотивації навчання. Критерії рейтингової оцінки, як і використання тестів, дозволяло запобігти суб'єктивізму оцінювання знань студентів. Впровадження рейтингової системи оцінки знань привело до посилення активності студентів під час проведення практичних та семінарських занять і більш відповідального ставлення до самостійного вивчення матеріалу. Підвищенню об'єктивності оцінки сприяють також індивідуальний підхід до студентів та активізація самостійної роботи. Це вимагає від студента постійної наполегливої роботи протягом усього періоду навчання. Процеси реформування вищої освіти, які значно активізувалися в останні десятиліття в Європі, а на даний час і в Україні, спрямовані, насамперед, на підвищення його якості. Вищі навчальні заклади перейшли у Болонську систему навчання.

Згідно з вимогами Болонської системи необхідними (але недостатніми) умовами вирішення проблеми підвищення якості підготовки фахівців є створення і введення в дію стандартів вищої освіти, які повинні бути орієнтовані не тільки на навчальний процес, його смислові, часові параметри, але й на готовність і здатність випускника після завершення освіти виконувати певну професійну діяльність [6].

У Запорізькому державному університеті, зокрема на кафедрі фармацевтичної хімії, ще до прийняття Болонської декларації навчання студентів було орієнтоване на їх самостійну роботу і професійну діяльність. Виконання практичної роботи на всіх курсах (III–VI курси денної та заочної форми навчання) після тестового контролю і теоретичного розбору на 80–90 % є самостійною роботою. Студенти отримують лікарський засіб як невідому сполуку і на основі вивчення його фізичних, фізико-хімічних властивостей спочатку роблять висновок щодо ідентифікації лікарської речовини згідно з його структурою, а потім здійснюють аналіз якості лікарсь-

кого засобу відповідно до вимог Державної фармакопеї або іншої аналітичної документації і роблять висновок щодо доброякісності цієї сполуки. Студенти IV курсу займаються самостійною підготовкою курсових робіт, в яких розглядаються актуальні питання сучасної фармацевтичної науки. На V курсі практикуються самостійна розробка, теоретичне обґрунтування, методики аналізу складної лікарської форми, а потім апробація цієї методики на практичному занятті [7, 8]. Протягом останніх років на кафедрі фармацевтичної хімії створені тестові завдання для контролю рівня знань студентів III–VI курсів за всіма темами практичних та семінарських занять. Перед іспитами проводиться попередній комп'ютерний підсумковий контроль знань студентів, який завершується проведенням іспитів з використанням тестових завдань.

Мета роботи: оцінити досвід попередньої роботи кафедри фармацевтичної хімії та визначити шляхи впровадження кредитно-модульної системи навчання у викладанні фармацевтичної та косметологічної хімії.

У 2011–2012 навчальному році студенти III курсу спеціальностей “Фармація” та “Технологія парфумерно-косметичних засобів” розпочали навчання на кафедрі фармацевтичної хімії за кредитно-модульною системою. Дана система передбачає включення до програми навчального процесу значних обсягів необхідного для засвоєння майбутніми фахівцями навчального матеріалу, а, з іншого боку, вимагає зменшення кількості навчального часу на вивчення дисципліни. У зв'язку з цим нами було створено робочі програми для спеціальностей “Фармація” та “Технологія парфумерно-косметичних засобів”, в яких чітко визначені модулі, змістові модулі вивчення фармацевтичної та косметологічної хімії, узгоджена кредитна система оцінювання не тільки теоретичних знань, але й практичних навичок студентів. Це надасть можливість створення умов вільного пересування студентів в межах вищих навчальних закладів України, а також і на європейському рівні.

Впровадження кредитно-модульної організації навчального процесу буде успішним за умови наявності сучасних методичних матеріалів відповідно до державних стандартів вищої освіти та принципів Болонського процесу. Методичні вказівки, перш за все, повинні керувати самостійною роботою студентів на етапах підготовки до занять, виконанні індивідуальних професійно орієнтованих завдань, а також при засвоєнні позааудиторних тем [1, 2].

Для студентів III курсу були створені навчально-методичні посібники для кожного модуля окремо. У посібниках наведені всі змістові мо-

дулі, які входять до складу даного модуля і сформульовані цілі як модуля, так і змістових модулів. Кожний навчально-методичний посібник включає теоретичний матеріал, необхідний для підготовки до практичних та підсумкових занять (який відсутній або недостатньо висвітлений у підручниках), методичні вказівки до практичних занять, питання для самостійної роботи студентів, тести, ситуаційні завдання, розрахункові завдання. У методичних посібниках вказана актуальність, мета теми, тестові завдання для перевірки вихідного рівня знань, контрольні запитання, ситуаційні та розрахункові завдання, методичні вказівки до лабораторної роботи, фармакопейні методики аналізу лікарських з'єднань і елементи науково-дослідної роботи студентів [4].

Тестові і ситуаційні завдання дають змогу студентам перевірити рівень теоретичної підготовки, а вирішення розрахункових завдань – рівень практичних навичок. Для проведення підсумкових модулів (V–VIII семестри) складені і надруковані методичні матеріали, які включають тести і контрольні завдання для перевірки рівня засвоєння модуля в цілому.

На кафедрі фармацевтичної хімії в рамках впровадження кредитно-модульної системи навчання та кількісної оцінки контролю знань – “рейтингу” – використовуються три основні напрямки її застосування. Перший з них – рейтингова оцінка засвоєння обов'язкової програми. Заняття проводяться згідно з новими навчальними і тематичними планами, адаптованими до вимог кредитно-модульної системи. Другий напрямок – рейтинг самостійної діяльності студентів. Сучасний етап розвитку освіти у вищих навчальних закладах, враховуючи перехід на кредитно-модульну систему навчання, висуває нові вимоги до навчального процесу, особливо у викладанні спеціальних дисциплін і безпосередньо фармацевтичної хімії. У зв'язку з цим важливою проблемою є оптимізація навчального процесу. Головне завдання викладачів полягає у викладанні дисципліни у зрозумілій і доступній формі з акцентами на самостійну підготовку. Самостійна робота є успішною за умови її навчально-методичного забезпечення. Ефективність організації самостійної роботи студентів досягається на кафедрі завдяки забезпеченню студентів усіма навчально-методичними матеріалами: підручниками, навчальними та

методичними посібниками, конспектами лекцій, а також засобами самоконтролю (тести, контрольні завдання, ситуаційні задачі та ін.). При підрахунку кількості балів пройденого модуля враховується індивідуальна робота студентів, за виконання якої вони отримують додаткову кількість балів. При проведенні практичних занять на кафедрі фармацевтичної хімії студенти традиційно проводять аналіз лікарського засобу як невідомої сполуки. Інакше, навчально-дослідна робота студентів здійснюється на кожному практичному занятті. Це може бути використано як для отримання рейтингової оцінки знань (загальний рівень), так і для її підвищення (творчий рівень завдань). Третій напрям – це формування практичних навичок. Формування практичних навичок здійснюється вже при проведенні практичних занять зі студентами III–V курсів, тим більше, що для студентів V курсу деякі практичні заняття проводяться в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, у відділенні технічного контролю фармацевтичного підприємства, аптеках, тобто на майбутніх робочих місцях провізора. Вищезазначені методичні підходи до організації навчального процесу дозволяють студентам V курсу проходити виробничу практику з фармацевтичного аналізу на достатньому рівні. Проходження виробничої практики безпосередньо на робочих місцях позитивно впливає на психологічну та виробничу адаптацію майбутніх фахівців у колективі, а також дозволяє поетапно вирішувати проблеми кадрового забезпечення фахівців з контролю якості лікарських засобів.

Важливим аспектом професійної орієнтації майбутніх фахівців є проведення олімпіади зі спеціальності “Фармація”, яка здійснюється в два етапи. Переможці першого етапу, який проводиться на кафедрі фармацевтичної хімії, надалі беруть участь в Республіканській олімпіаді.

Висновки. 1. Кредитно-модульна система навчання дає можливість впроваджувати на кафедрі фармацевтичної хімії додаткові етапи контролю якості знань з використанням комп'ютерних технологій.

2. Кредитно-модульна система навчання відкриває студентам доступ до нетрадиційних джерел інформації, підвищує ефективність їх самостійної роботи, дає нові можливості для творчості, придбання та закріплення професійних навичок.

Література

1. Використання рейтингової системи оцінки в навчальному процесі на кафедрі фармацевтичної хімії / С. І. Коваленко, Є. А. Портна, Л. І. Кучеренко [та ін.] //

Актуал. пит. фармац. і мед. науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, Т. 3. – С. 673–674.

2. Інформаційні технології в навчальному процесі на кафедрі фармацевтичної хімії / Є. А. Портна, Л. І. Кучеренко, Є. О. Морозова [та ін.] // Актуал. пит. фармац. і мед. науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2007. – Вип. XIII. – С. 273–274.
3. Особливості викладання фармацевтичної хімії на сучасному етапі / Є. А. Портна, Л. І. Кучеренко, Є. О. Морозова [та ін.] // Актуал. пит. фармац. і мед. науки і практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2007. – Вип. XIII. – С. 272–273.
4. Система оцінки знань в навчальному процесі на кафедрі фармацевтичної хімії / Л. І. Кучеренко, Є. А. Портна, З. Б. Моряк [та ін.] // Всеукр. конгр. “Сьогодення та майбутнє фармації” , 16–19 квітня 2008 р., Харків: тези доп. – Х., 2008. – С. 621.
5. Портна Є. А. Особливості викладання фармацевтичної хімії для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання / Є. А. Портна, Л. І. Кучеренко, З. Б. Моряк // Актуал. пит. фармац. і мед. науки і практики: зб. наук. ст. –Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, Т. 3. – С. 675–676.
6. Пряхін О. Р. Друга вища освіта – Болонські паралелі / О. Р. Пряхін, Є. А. Портна // Актуал. пит. фармац. і мед. науки і практики: зб. наук. ст. –Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2007. – Вип. XIII. – С. 642–646.
7. Пряхін О. Р. Досягнення та перспективи розвитку заочної фармацевтичної освіти в Запорізькому державному медичному університеті / О. Р. Пряхін, Є. А. Портна // Запоріж. мед. журн. –2006. – № 2. – С. 178–179.
8. Стан та перспективи розвитку дистанційних технологій освіти на заочному відділенні фармацевтичного факультету / О. Р. Пряхін, О. А. Рижов, О. О. Портна, А. І. Андросов // Актуал. пит. фармац. і мед. науки і практики: зб. наук. ст. –Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, Т. 3. – С. 51–52.
9. Щодо викладання фармацевтичної хімії у Запорізькому державному медичному університеті / Л. І. Кучеренко, Є. А. Портна, Г. К. Рогульченко [та ін.]// Научн.-метод. конф. с междунар. участием “Проблемы непрерывного развития врачей и провизоров”: сб. трудов. – К., 2007. – С. 99–100.

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТА НА КАФЕДРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ЗАПОРОЖСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА СООТВЕТСТВЕННО ТРЕБОВАНИЯМ БОЛОНСКОЙ ДЕКЛАРАЦИИ

Л. И. Кучеренко

Запорожский государственный медицинский университет, НПО «Фарматрон», Запорожье

Резюме: особенность подготовки специалистов по контролю качества лекарственных и парфюмерно-косметических средств на современном этапе. Внедрение кредитно-модульной системы и организация учебного процесса на кафедре фармацевтической химии согласно требованиям Болонского процесса. Внедрение тестовых, ситуационных заданий для объективной оценки знаний студентов.

Ключевые слова: контроль качества, кредитно-модульная система, учебный процесс.

SPECIALIST PREPARATION ON THE PHARMACEUTICAL CHEMISTRY CHAIR OF ZAPORIZHIAN MEDICAL STATE UNIVERSITY ACCORDING TO THE BOLOGNA DECLARATION DEMANDS

L. I. Kucherenko

Zaporizhian State Medical University, SPA “Farmatron”, Zaporizhzhia

Summary: features of preparation of specialists on control of quality of medical and perfume-cosmetic facilities on the modern stage. Credit and module system introduction and educational process organization on Pharmaceutical Chemistry Chair according to the demands of Bologna Process. Introduction of testing, situational tasks for objective appraisal of students' knowledge.

Key words: quality control, credit and module system, educational process.

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **М. Б. Демчук¹, С. М. Гурєєва², Т. А. Грошовий¹**¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського²ПАТ «Фармак»**Резюме:** узагальнено літературні джерела щодо технологічних аспектів використання різноманітних матеріалів для нанесення водорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.**Ключові слова:** водорозчинне покриття, плівкоутворювачі, пластифікатори, пігменти, барвники.**Повідомлення 11. Характеристика матеріалів для нанесення захисного водорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.**

Науковий пошук і розробка нових лікарських форм та їх модифікацій, що забезпечують високий ступінь терапевтичної ефективності, є перспективними напрямками розвитку фармацевтичної галузі. У фармацевтичній практиці широкого застосування набули таблетовані лікарські форми, покриті оболонкою.

Мета досліджень – теоретичний аналіз зарубіжних і вітчизняних наукових досліджень щодо технологічних аспектів використання різноманітних матеріалів для нанесення водорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.

Лікарську форму та діючу речовину, яку вона вміщує, у багатьох випадках необхідно захистити від впливу зовнішніх факторів (дії світла, кисню, вологи), забезпечити механічну стабільність та запобігти руйнівному впливу шлункового соку. Актуальними є естетичні та коригувальні аспекти нанесення оболонки. Формуванням плівки на твердих лікарських формах забезпечують різноманітність профілів та механізмів вивільнення діючої речовини [1].

Пресовані таблетки можуть бути покриті захисною водорозчинною оболонкою, яка швидко розчиняється у шлунковому соку після перорального прийому або кишковорозчинною плівкою, що забезпечує вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів у кишечнику [2].

Для формування водорозчинного покриття на таблетках використовують: плівкоутворювачі, пластифікатори, пігменти, барвники та ін.

Серед плівкоутворювачів для нанесення водорозчинного покриття найчастіше використовують метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, полівініловий спирт та ін. [3].

Метилцелюлоза (МЦ) – порошкоподібний або волокнистий продукт білого або жовтого кольору без запаху і смаку. Майже повністю заміщена МЦ із ступенем заміщення метоксильних груп 2,4–2,8 розчинна в органічних розчинниках, але не розчинна у воді [3, 4].

При нагріванні МЦ в умовах псевдозрідженого шару досліджено теплові ефекти, які виникали в плівці. Встановлено, що МЦ переходить із аморфного стану в кристалічний, при цьому поверхня плівки представляє собою прилягаючі один до одного кристалічні блоки [5].

Проведені дослідження із нанесення плівкового покриття на гранули розчинами МЦ низької в'язкості (4 мПа/с) показали, що вивільнення активного інгредієнта з гранул, покритих МЦ, було близьким до часу його вивільнення із ядра, що підтверджує можливість її використання для утворення плівки у водному середовищі [6].

У 1962 р. компанією Shin-Etsu Chemical Co, Ltd розпочато виробництво водорозчинних ефірів целюлози під торговою назвою «Metolose». Розрізняють декілька типів «Metolose» з різними рівнями і видами заміщення. «Metolose» SM містить виключно МЦ із ступенем заміщення 1,8, за класом в'язкості виділяють марки 4, 15, 25, 100, 400, 1500, 4000. «Metolose» марки 60SH містить комбінацію МЦ із ступенем заміщення 1,8 та ГПМЦ із ступенем молярного заміщення 0,15, за класом в'язкості виділяють марки 50, 4000, 10000. «Metolose» марки 65SH складається з МЦ із ступенем заміщення 1,9 та ГПМЦ із ступенем молярного заміщення 0,25, за класом в'язкості виділяють марки 50, 4000, 10000. «Metolose» марки 90SH складається з МЦ із ступенем заміщення 1,4 та ГПМЦ із ступенем молярного заміщення 0,20, за класом в'язкості виділяють марки 4000, 15000, 100000 [7].

Досліджено можливість використання водних розчинів Metolose SM 15 для створення захисної оболонки на таблетках з рослинними екст-

рактами. Оптимальна якість нанесеного покриття на таблетки екстракту валеріани досягалася при використанні 3 % розчину Metolose SM 15. Стійкість покритих таблеток до роздавлювання збільшувалась від 41 до 80 Н і більше. Час розпадання покритих таблеток становив – 13-14 хв [8].

Для покриття таблеток «Полемелін» полімерною оболонкою використовували спиртово-водні розчини МЦ. При концентрації розчину МЦ більше 2 % збільшувався час розпадання таблеток [9].

Гідрофобна плівкоутворююча речовина – етилцелюлоза (ЕЦ) часто використовується як нерозчинний компонент матриці або системи покриття. ЕЦ застосовують у тих випадках, коли немає можливості нанести покриття на основі водорозчинного полімеру через високу вологочутливість активного фармацевтичного інгредієнта [10].

Найбільш придатною для плівкового покриття є ЕЦ із ступенем заміщення від 2,44 до 2,58, що відповідає вмісту етоксильних груп 48 – 49,5 %. Молекулярна маса полімеру впливає на вивільнення лікарської речовини із покритих оболонкою гранул – підвищення молекулярної маси призводить до його уповільнення [10].

У фармацевтичній практиці використовуються дві водні дисперсії ЕЦ: Aquacoat ECD (FMC Biopolymer) та Surelease (Colorcon), що забезпечують утворення плівки без розчинення в органічних розчинниках. Aquacoat® ECD одержують методом прямої емульгації з подальшим випаровуванням розчинника [11]. Плівки на основі Aquacoat® ECD є крихкими. Тому для ефективного плівкоутворення та поліпшення механічних властивостей плівки Aquacoat® ECD необхідно додавати пластифікатори.

Surelease® являє собою 25 % внутрішньовенну дисперсію, одержану методом емульгування in-situ з інверсією фаз. При цьому ЕЦ змішують з мононенасиченою олеїною кислотою та пластифікатором (дибутилсебацінат або тригліцериди середньоланцюгові) [12].

Регулюючи площу поверхні покриття, контролюють вивільнення діючих речовин через оболонку на основі ЕЦ. Гранули, покриті ЕЦ, проявляють здатність абсорбувати тиск, захищаючи покриття від руйнування при стисканні. Вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із мікрокапсул, покритих ЕЦ, залежить від товщини стінки мікрокапсули і площі поверхні [10].

Досліджено вплив полімерних модифікаторів на фізико-механічних властивості ЕЦ плівок. Виявлено суттєве зменшення прозорості плівки при використанні марок полівінілпіролідону (ПВП) з високою молекулярною масою. В низь-

ких концентраціях ПВП забезпечує підвищення твердості плівок. Додавання сополімеру N-вініл-2-піролідон/вінілацетат підвищує еластичність плівки у вологому стані, але після висушування плівка залишається ламкою. Введення будь-якої із досліджуваних добавок підвищує міцність плівки на розрив [13].

Для отримання лікарських форм, покритих мікропористою мембраною, використовували водну дисперсію ЕЦ, пластифіковану гліцерилтрикаприлатом/капратом в комбінації з водорозчинними добавками (поліетиленгліколі (ПЕГ) 400, 3350 і 8000; мальтодекстрином М 150, М100 і М040 і ксилітом) у кількості 20 або 30 % від маси твердих частинок полімерної дисперсії. Встановлено, що швидкість вивільнення, твердість та еластичність плівки залежить від типу і вмісту добавок [14].

Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) широко відома як плівкоутворювач та пролонгатор у технології фармацевтичних продуктів. Високо-в'язкі марки ГПМЦ використовують для контролю вивільнення речовин із матриці в концентрації 10 – 80 %; для формування плівкових оболонок у концентрації 2 – 20 % залежно від типу ГПМЦ (марки низької в'язкості використовуються для приготування водних розчинів, марки високої в'язкості – розчинів в органічних розчинниках) [3, 10].

Плівки на основі ГПМЦ під торговою маркою Pharmacoat (Shin-Etsu Chemical, Ltd) характеризуються твердістю та міцністю. Хоча отримані плівки не є настільки крихкими як плівки на основі акрильного полімеру, але, коли необхідно забезпечити високу еластичність, рекомендують додавати пластифікатор, наприклад, ПЕГ 6000. Додавання у великих кількостях неорганічних речовин (титану (II) оксид) до ГПМЦ марки Pharmacoat 603 з низькою в'язкістю викликає помітне зменшення межі міцності на розрив, що часто призводить до утворення розломів і розколів. Тому у разі додавання неорганічних речовин, рекомендується використання марок з високою в'язкістю, таких як Pharmacoat 645, 606 або 615. Додавання до Pharmacoat нерозчинних у воді таких полімерів, як фталатгідроксипропілметилцелюлози, призводить до уповільнення розчинення плівки, що корисно при маскуванні гіркового смаку, а також сповільнює розчинення ліків [3, 7].

На основі ГПМЦ Pharmacoat 606 розроблено оптимальний склад плівкоутворюючої системи для нанесення захисного покриття на таблетки фамотидину з тіотріазоліном у псевдозрідженому шарі [15].

Для підвищення механічних і термомеханічних властивостей плівкових покриттів, нанесе-

них на тверді лікарські форми, до складу плівкоутворюючої системи на основі ГПМЦ вводять пластифікатори, зокрема, ПЕГ. Додавання пластифікатора викликає зниження міцності плівок на розтяг, причому пластифікатори з низькою молекулярною масою роблять більш значний вплив. Температура склування знижується зі зниженням молекулярної маси ПЕГ. Додавання полівінілового спирту (ПВС) до плівок ГПМЦ призводить до підвищення температури склування в силу підвищення кристалічності полімеру [16].

У виробництві таблеток як плівкоутворювач, емульгатор, зв'язуюча речовина, пролонгатор вивільнення діючих речовин широкого застосування набула гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ). ГПЦ – неіонний водорозчинний полімер, чутливий до зміни рН ефір целюлози [10].

Для покриття таблеток оболонками використовується 5 % розчин ГПЦ, а також водні або спиртові розчини рівних частин ГПЦ і МЦ. До спиртових розчинів можуть додаватися стеаринова чи пальмітинова кислоти як пластифікатори. Швидкість вивільнення діючих речовин сповільнюється з підвищенням в'язкості полімеру. Низькомолекулярні марки ГПЦ покращують час розпадання таблеток [3, 10].

При використанні твердих дисперсій, що містять суміш полімерів ГПЦ та ЕЦ, можна забезпечити контроль швидкості вивільнення водорозчинних ліків, наприклад, окспренололу гідрохлориду. У цьому випадку водорозчинна ГПЦ набухає у воді і утримується у ЕЦ, яка нерозчинна у воді, що забезпечує сповільнене вивільнення лікарського засобу. Ці дослідження показали, що існує лінійна залежність між швидкістю вивільнення водонерозчинної діючої речовини та її взаємодією з полімером [10].

ПВС останнім часом набув популярності як плівкоутворювач завдяки високим адгезійним властивостям. ПВС утворює плівки, які характеризуються високою газонепроникністю, що пояснюється наявністю водневих зв'язків між ланками сусідніх макромолекул [3].

За допомогою вологозахисного покриття на основі ПВС і лецитину отриманий стабільний препарат «Ранітидин-Дарниця» покращеної якості, із збереженням кінетики вивільнення ранітидину в досліді *in vitro* [17].

Досліджено, що при збільшенні маси оболонки на основі ПВС від 4×10^{-3} до 7×10^{-3} час розпадання таблеток апресину змінюється від 13 до 24 хв. Встановлено також, що із збільшенням маси оболонки кількість вивільненої діючої речовини зменшується [18].

Проведено дослідження ПВС як полімеру, що контролює вивільнення діючої речовини. Вста-

новлено, що етоксилат неодолю можна використовувати як пластифікатор у композиції, яка містить ПВС, і призначена для покриття твердих лікарських форм. Концентрація пластифікатора не повинна перевершувати 15–20 %. Титану (II) оксид, який введений в плівку на основі ПВС, знижує її механічну міцність, в результаті чого підвищується проникність покриття для пари [19].

Нанесення покриття на таблетовані форми забезпечує Kollicoat IR® (BASF), що представляє собою сополімер ПВС і ПЕГ. Плівкові покриття з Kollicoat IR використовують для розробки рецептур таблеток та гранул з негайним вивільненням діючих речовин, а також для рецептур з швидким розпаданням [20].

ПВП використовують у фармацевтичній практиці як зв'язуюча і плівкоутворююча речовина. Вивчені плівкоутворюючі властивості ПВП, який наносили із спиртового і водного розчинів. Здатність розчинів ПВП до злипання таблеток у процесі нанесення оболонки накладає обмеження на швидкість зрошування таблеток. Оболонка на основі ПВП мало впливає на розчинність таблеток, проте володіє гігроскопічністю [3].

Як полімерний компонент використовують Eudragit E 100 – сополімер катіонного характеру на основі ефірів метакрилової кислоти, який використовується за необхідності формування на таблетках плівки, що швидко руйнується, рН-залежного вивільнення лікарського засобу, маскування смаку і запаху [21].

У технології плівкового покриття застосовують пластифікатори – допоміжні низькомолекулярні речовини з високою точкою кипіння. Пластифікатор може вводиться у мономерну суміш на стадії полімеризації (внутрішній пластифікатор) або в розчин чи дисперсію готового полімеру (зовнішній пластифікатор). Пластифікатори використовують для додання плівці еластичності, покращення змочуючих властивостей плівкоутворюючого розчину. Часто додавання пластифікатора змінює такі важливі властивості плівкового покриття, як газопроникність, гігроскопічність та вологопроникність [10, 16]. Збільшення концентрації пластифікатора може підвищувати коефіцієнт дифузії води в полімері. З іншого боку, пластифікатор може знижувати водопоглинання плівки внаслідок своєї гідрофобної природи та закриваючи мікропори. Збільшення концентрації пластифікатора призводить до підвищення адгезії плівки до таблетки або прилипання таблеток або пелет до апаратури [22–24].

У разі застосування водних полімерних дисперсій водорозчинні пластифікатори розчиня-

ються у водному середовищі. На відміну від них, водонерозчинні пластифікатори потребують диспергування між полімерними частинками. Грубо розподілені і не поглинені полімером краплі пластифікатора спричиняють неоднорідність плівки. Емульгування нерозчинних у воді пластифікаторів, а також достатній час перемішування суміші пластифікатор – дисперсія поліпшує розподілення пластифікатора у дисперсії і дає можливість досягти повного поглинання нерозчинного пластифікатора полімером [22–24].

Як пластифікатори можна використовувати полісорбат 80, пропіленгліколь, вазелінову олію тощо. Вибір пластифікатора визначається природою полімеру та розчинника [1]. Так, адгезія покриття із водного розчину ГПМЦ до поверхні таблеток мала максимальне значення при додаванні до полімеру 10 % ПЕГ 400 або 20 % ПВС [17].

Представлені результати дослідження впливу полісорбату трьох видів (20, 40 і 80) в різних концентраціях на вивільнення атенололу з таблеток з плівковим покриттям на основі ЕЦ. Підвищення концентрації полісорбату призводить до підвищення швидкості вивільнення атенололу. Тип полісорбату проявляє менший вплив на вивільнення діючої речовини [25].

Для корекції забарвлення оболонки таблеток використовують як водонерозчинні пігменти, так і барвники. Пігменти мають певні переваги порівняно з водорозчинними барвниками: більш хімічно стійкі до світла, забезпечують кращу прозорість, а також оптимізують герметичність плівки [1].

При збільшенні концентрації нерозчинних пігментів необхідно збільшувати кількість полімеру, щоб він повністю оточував частинки. При певній концентрації, відомій як критична об'ємна концентрація пігменту, кількості полімеру стає недостатньо, щоб оточувати всі нерозчинні частки, що впливає на зміну механічних властивостей плівки. Критична об'ємна концентрація пігменту залежить виключно від співвідношення між полімером та пігментом та не може бути визначена теоретично. Плівки на основі ГПМЦ при збільшенні кількості пігменту титану (II) оксиду стають менш міцними. Додавання титану (II) оксиду до полімеру ПВС також призводить до зниження міцності плівки на розрив [1, 26].

Тальк надає плівці більш високі механічні властивості у порівнянні з титаном (II) оксидом. На адгезію плівкового покриття впливає форма кристалів, кількість пігменту та рівномірність його розподілення в плівці. Із збільшенням вмісту пігменту в оболонці зменшується її блиск, який залежить від виду та розмірів частинок пігменту, а також природи розчинника: при застосуванні органічних розчинників блиск поверхні плівки кращий, ніж при використанні водної системи [1]. Барвники розподіляються у полімерній плівці на молекулярному рівні, на відміну від пігментів, які представлені більшими нерозчинними частинками. Використання барвників було обмежене через тенденцію їх молекул мігрувати під час випаровування розчинника у процесі висушування. Ця міграція призводить до нерівномірного розподілу кольору плівки [27].

Досліджено вплив коригентів кольору на непрозорість плівок на основі ГПМЦ за допомогою коефіцієнту контрастності. Плівки, що містили тальк, характеризувалися відносно низьким коефіцієнтом контрастності (<50%), на відміну від титану (II) оксид та заліза оксиду (чорний, червоний і жовтий). Значення контрастності для оксидів заліза варіювали від менш ніж 70 % до більш ніж 95 %, у наступному порядку жовтий < помаранчевий < червоний < синій [28].

Липкість полімерних плівок є проблемою, яка часто може виникати під час нанесення покриття та у процесі зберігання. Ступінь агломерації таблеток залежить від температури обробки, температури затвердіння, вмісту пластифікатора і типу полімеру [29]. Щоб звести до мінімуму агломерацію таблеток, у склад покриття додають антиадгезиви. Найбільш часто як антиадгезиви використовують тальк і моностеарат гліцерину, які впливають на механічні властивості оболонки та вивільнення діючих речовин [30].

Розглянуто основні групи допоміжних речовин, зокрема плівкоутворювачі, пластифікатори, пігменти, коригенти кольору, антиадгезиви, які забезпечують утворення захисного водорозчинного покриття на таблетованих лікарських формах. Вибір компонентів плівкоутворюючої системи визначається їх фізико-хімічними, технологічними властивостями, кількостями та особливістю взаємодії.

Література

1. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. – 3rd ed. – 510 p.
2. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С. А. Сизяков, Е. В. Блынс-

- кая [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45–49.
3. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London – 2009. – 917 p.

4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
5. Демчук І.А. Вивчення властивостей метилцелюлозної плівки, що наноситься на таблетки в псевдозрідженому шарі / І. А. Демчук, Т. А. Грошовий, Л. І. Кучеренко // Вісн. фармації – 2001. – № 3. – С. 68–72.
6. Kokubo Hiroyasu, Obara Sakae, Nishiyama Yuichi Application of extremely low viscosity methylcellulose (MC) for pellet film coating / Kokubo Hiroyasu, Obara Sakae, Nishiyama Yuichi // Chem. and Pharm. Bull. – 1998. – V.46, №11. – P. 1803-1806.
7. Технічна інформація компанії Shin-Etsu Chemical Co. Ltd <http://www.metolose.jp>
8. Демчук М. Б. Дослідження плівкоутворюючих властивостей метилцелюлози марки Metolose SM 15 при нанесенні оболонки на таблетки в умовах псевдозрідженого шару / М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий, М. М. Пляшко // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3. – С. 60–64.
9. Тихонов О. І. Вибір захисного покриття для таблеток-ядер «Полемелін» / О. І. Тихонов, І. А. Сокурченко, А. А. Січкар // Вісник фармації. – 2003. – № 3 (35). – С. 42–45.
10. Pharmaceutical significance of cellulose: A review / S. Kamel, N. Ali, K. Jahangir [et al.] // eXPRESS Polymer Letters. – 2008. – V.2, N.11. – P. 758–778.
11. Технічна інформація компанії FMC BioPolymer
12. Технічна інформація компанії <http://www.colorcon.com>
13. Chan Lai Wah, Ong Kang Teng, Heng Paul Wan Sia Novel film modifiers to alter the physical properties of composite ethylcellulose films / Chan Lai Wah, Ong Kang Teng, Heng Paul Wan Sia // Pharm. Res. – 2005. – V.22, N.3. – P.476–489.
14. Rohera Bhagwan D., Parikh Nilesh H. Influence of type and level of water-soluble additives on drug release and surface and mechanical properties of surelease films // Rohera Bhagwan D., Parikh Nilesh H. // Pharm. Dev. and Technol. – 2002. – V.7, N.4. – P.421–432.
15. Демчук М. Б. Розробка оптимального та умов нанесення плівкової оболонки на таблетки фамотидину з тіотриазолоном / М. Б. Демчук // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 63–67.
16. Honary S., Orafi H. The effect of different plasticizer molecular weights and concentrations on mechanical and thermomechanical properties of free films / Honary S., Orafi H. // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2002. – V.28, N.6. – P. 711–715.
17. Дослідження технології одержання таблеток ранітидину, покритих плівковою оболонкою / В. А. Загорій, С. Б. Стромко, П. Б. Камінський [та ін.] // Фармаком. – 2006. – № 4. – С. 70–73.
18. Флисюк Е. В. Влияние равномерности распределения массы пленочных покрытий на распадаемость и высвобождение действующих веществ из таблеток / Е. В. Флисюк, Е. И. Саканян, С. П. Налимов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2006. – С. 142–144.
19. The effects of plasticizers and titanium dioxide on the properties of poly(vinyl alcohol) coatings / Hsu E. R., Gebert M. S., Becker N. T. [et al.] // Pharm. Dev. and Technol. – 2001. – V.6, N.2. – P. 277–284.
20. Технічна інформація компанії <http://www.pharma-ingredients.basf.com>
21. Технічна інформація фірми Rohm Pharma GMBH
22. Qussi B, Suess WG. The influence of different plasticizers and polymers on the mechanical and thermal properties, porosity and drug permeability of free shellac films. / Qussi B, Suess WG. // Drug Dev Ind Pharm. – 2006. – № 32. – P. 403–412.
23. Felton LA, McGinity JW. Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts / Felton LA, McGinity JW // Int J Pharm. – 1997. – № 154. – P. 167–178.
24. Gutierrez-Rocca JC, McGinity JW. Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers / Gutierrez-Rocca JC, McGinity JW // Int J Pharm. – 1994. – № 103. – P. 293–301.
25. Effect of polysorbates on atenolol release from film-coated tablets / Samani S. Mohammadi, Adrangui M., Farid D. J. [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – V.25, N.4. – P. 513–516.
26. Gibson SHM, Rowe RC, White EFT. Determination of the critical pigment volume concentrations of pigmented film coating formulations using gloss measurement. / Gibson SHM, Rowe RC, White EFT. // Int J Pharm. – 1988. – № 45. – P. 245–248.
27. Weller PJ. Titanium dioxide. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2006. – P. 782–784.
28. Rowe RC. The opacity of tablet film coatings / Rowe RC // J Pharm Pharmacol. – 1984. – № 36(9). – P. 569–572.
29. Wesseling M, Kuppler F, Bodmeier R. Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms / Wesseling M, Kuppler F, Bodmeier R. // Eur J Pharm Biopharm – 1997. – № 47. – P. 73–78.
30. Maejima T, McGinity JW. Influence of film additives on stabilizing drug release rates from pellets coated with acrylic polymers / Maejima T, McGinity JW. // Pharm Dev Technol. – 2001. – № 6(2). – P. 211–221.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук¹, С. М. Гуреева², Т. А. Грошовый¹

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

²ПАО «Фармак»

Резюме: обобщены литературные источники относительно технологических аспектов использования различных материалов для нанесения водорастворимого покрытия на таблетированные лекарственные формы.

Ключевые слова: водорастворимые покрытия, пленкообразователи, пластификаторы, пигменты, красители.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF THE TABLET MEDICATIONS

M. B. Demchuk¹, S. M. Hureyeva², T. A. Hroshovyi¹

¹Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

²JSC "Farmak"

Summary: the literary resources regarding technological aspects of using of different materials for forming of water-soluble coating on the tablet dosage forms were summarized.

Key words: water-soluble coating, film creators, plasticizers, pigments, dyes.

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 видавництвах.

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 файлу 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 висновків та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Висновки. (з абзацу) Формуються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– **дисертації:**

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олександрович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– **авторські свідоцтва:**

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ ВО 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 «Віруплан» / 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., Липницкий А. В., Ялушихина 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.Й. (Дніпропетровськ)

Новіков В.П. (Львів)

Парновський Б.Л. (Львів)

Пономаренко М.С. (Київ)

Сур С.В. (Київ)

Сятиня М.Л. (Київ)

Трохимчук В.В. (Одеса)

Фіра Л.С. (Тернопіль)

Хоменко В.М. (Донецьк)

Чекман І.С. (Київ)

Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 01.10.2013. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragma. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 12,32. Обл.-вид. арк. 17,72.

Тираж 600. Зам. № 150.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Петрикович Ірина

Кушик Павло

Видавець і виготівник

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА