

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

1(29)/2014

*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 № 11 від 25 лютого 2014 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 7 від 14 лютого 2014 р.).

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

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2014

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2014

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- Д. Б. Коробко (Тернопіль)
СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
РЯДУ 7-АРИЛАЛКІЛ-8-ТІОЗАМІЩЕНИХ 1,3-
ДИМЕТИЛКСАНТИНУ **6**

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- М. І. Шанайда, С. М. Марчишин (Тернопіль)
АНАЛІЗ ЛІПОФІЛЬНИХ СПОЛУК НАДЗЕМНОЇ
ЧАСТИНИ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДИНИ
LAMIACEAE JUSS. **11**
- С. М. Марчишин, Л. І. Стойко (Тернопіль)
ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ТРАВИ
CENTAURIUM ERYTHRAEA RAFN. МЕТОДОМ ВЕРХ **15**
- А. Є. Демид, М. Б. Чубка, М. М. Михалків
(Тернопіль)
ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У
ТРАВИ ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНОГО **18**
- І. С. Дахим, С. М. Марчишин, В. П. Руденко,
Л. В. Гусак (Тернопіль, Харків)
АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ СТОКРОТОК
БАГАТОРІЧНИХ КУЛЬТИВОВАНИХ (BELLIS
PERENNIS L.) **22**
- О. М. Кошовий, Ю. Н. Авідзба, А. М. Комісаренко
(Харків)
ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТІВ
ЕФІРНИХ ОЛІЙ ЛИСТЯ ТА ГІЛОЧОК EUCALYPTUS
VIMINALIS ТА EUCALYPTUS URNIGERA **27**
- С. С. Козачок (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У
ЗБОРІ АНТИАЛЕРГІЧНОМУ МЕТОДОМ ВЕРХ **34**
- С. М. Марчишин, Л. М. Сіра, Б. Б. Данилюк
(Тернопіль, Харків)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ
ЧОРНОБРИВЦІВ ЗОЛОТИСТИХ (TAGETES
LUCIDA L.) **40**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

- М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий
(Тернопіль)
АЛГОРИТМ РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ
ТВЕРДИХ КАПСУЛ ІЗ КОМПЛЕКСНИМ
ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ТА ЕФІРНИМИ
ОЛІЯМИ **47**

CONTENTS

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- D. B. Korobko (Ternopil)
SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL
PROPERTIES OF SOME 7-ARYLALKYL-8-
THIOSUBSTITUTED 1,3-DIMETHYLXANTHINE

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- M. I. Shanayda, S. M. Marchyshyn (Ternopil)
ANALYSIS OF LIPOPHILIC FRACTION FROM
AERIAL PART OF LAMIACEAE FAMILY
REPRESENTATIVES **11**
- S. M. Marchyshyn, L. I. Stoyko (Ternopil)
DEFINITION PHENOLIC COMPOUNDS
IN HERBS CENTAURIUM ERYTHRAEA RAFN. HPLC **15**
- A. Ye. Demyd, M. B. Chubka, M. M. Mykhalkiv
(Ternopil)
INVESTIGATION OF ORGANIC ACIDS IN
MONEYWORT HERB **18**
- I. S. Dakhym, S. M. Marchyshyn, V. P. Rudenko,
L. V. Husak (Ternopil, Kharkiv)
ANATOMIC STRUCTURE OF
CULTIVATED DAISY HERB
(BELLIS PERENNIS L.) **22**
- O. M. Koshovyi, Yu. N. Avidzba, A. M. Komisarenko
(Kharkiv)
COMPARATIVE STUDY OF ESSENTIAL OILS'
COMPONENTS OF LEAVES AND OFF-SHOOTS OF
EUCALYPTUS VIMINALIS AND EUCALYPTUS URNIGERA **27**
- S. S. Kozachok (Ternopil)
DETERMINATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN
ANTIALLERGIC HERBAL COMPOSITION BY HPLC **34**
- S. M. Marchyshyn, L. M. Sira, B. B. Danylyuk
(Ternopil, Kharkiv)
MORPHOLOGICAL AND
ANATOMICAL STRUCTURE OF HERB
OF TAGETES LUCIDA L. **40**

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

- M. B. Chubka, L. V. Vronska, T. A. Hroshovi
(Ternopil)
ALGORITHM OF COMPOSITION AND
TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF
HARD CAPSULES WITH COMPLEX DENSE
EXTRACT AND ESSENTIAL OILS **47**

- М. В. Рибалкін (Харків)
ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО
СПІВВІДНОШЕННЯ ФАЗ ПРИ ОДЕРЖАННІ
ЕКСТРАКТУ ГРИБА CANDIDA ALBICANS
- М. Б. Демчук (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ САХАРОЗИ МАРОК COMPRI
SUGER – НОВИХ НАПОВНЮВАЧІВ ДЛЯ
ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК
- А. І. Денис (Тернопіль)
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ТОПОЛІ
КИТАЙСЬКОЇ
- Л. І. Кучеренко (Запоріжжя)
РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І
ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК КАРДІОТРИЛУ
МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ
- О. І. Онишків (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНОГО
ВМІСТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА
ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ
ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК «ВІСПУЛІН»
- І. С. Гриновець (Львів)
ОПРАЦЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ
СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ІЗ
ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ
- Л. І. Кучеренко, О. В. Хромільова (Запоріжжя)
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ
ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ З
ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО
ПРЕСУВАННЯ
- Л. П. Савченко, В. О. Вракін, Г. П. Кухтенко,
В. А. Георгіянець (Харків)
ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ЗМІНИ
РЕОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ
ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ З
ГІДРОКОРТИЗОНУ БУТИРАТОМ ПРОЦЕСІ
ЗБЕРІГАННЯ
- В. П. Попович, Н. А. Бісько, Т. А. Круподьорова,
Н. О. Козіко, Т. А. Буткевич (Київ)
ВИВЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ
КУЛЬТИВУВАННЯ БІОМАСИ FLAMMULINA
VELUTIPES
- М. V. Rybalkin (Kharkiv)
52 RATIONALE FOR OPTIMUM RATIO IN PHASES
TO OBTAIN THE EXTRACT OF THE FUNGUS
CANDIDA ALBICANS
- М. B. Demchuk (Ternopil)
56 RESEARCH OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES
OF SUCROSE TYPES COMPRI SUGER – NEW
FILLERS FOR DIRECT COMPRESSION OF
TABLETS
- А. I. Denys (Ternopil)
62 OPTIMISATION OF COMPOSITION AND
TECHNOLOGY OF TABLETS BASED ON THE
EXTRACT OF CHINESE POPLAR LEAF
- Л. I. Kucherenko (Zaporizhzhia)
67 DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION
AND TECHNOLOGY OF CARDIOTRIL TABLETS
BY DIRECT COMPRESSION METHOD
- О. I. Onyshkiv (Ternopil)
72 RESEARCH OF THE INFLUENCE QUANTITATIVE
CONTENT OF EXCIPIENTS ON THE PHARMACO
-TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF
TABLETS «VISPULIN »
- І. S. Hrynovets (Lviv)
77 PROCESSING TECHNOLOGY AND MEDICAL
RESEARCH DENTAL FILMS OF LIDOCAINE
HYDROCHLORIDE
- Л. I. Kucherenko, O. V. Khromylova (Zaporizhzhia)
80 CHOICE OF ADJUVANTS FOR THE
PREPARATION OF THE TABLETS WITH
ISONIAZID AND THIOTRIASOLIN BY DIRECT
COMPRESSION METHOD
- Л. P. Savchenko, V. O. Vraikin, H. P. Kukhtenko,
V. A. Heorhiyants (Kharkiv)
85 DETERMINATION OF CHANGE DEGREE OF THE
RHEOLOGICAL PARAMETERS OF THE
COMPOUNDING OINTMENT WITH
HYDROCORTISONE BUTYRATE DURING ITS
STORAGE PERIOD
- В. P. Popovych, N. A. Bisko, T. A. Krupodiorova,
N. O. Koziko, T. A. Butkevych (Kyiv)
89 STUDY OF OPTIMAL CULTIVATION
TECHNOLOGY OF FLAMMULINA VELUTIPES
BIOMASS

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- К. О. Хохлова (Харків)
РОЗРОБКА І ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ
ФЛАВОНОЇДІВ У НАСТОЙЦІ

ANALYSIS OF DRUGS

- К. O. Khokhlova (Kharkiv)
93 DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHOD
OF QUANTITATIVE OF FLAVONOIDS IN THE
DETERMINATION OF THE AMOUNT TINCTURE

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

А. І. Бойко, Б. Л. Парновський (Львів)
РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТУ З
ВПРОВАДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОННИХ РЕЦЕПТІВ
НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

98

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

Н. С. Мостецька, Т. Г. Калинюк (Львів)
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
ІМУНОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

103

М. Л. Бавикіна, Л. І. Вишнеvsька (Харків)
АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГІНІТУ

108

В. П. Попович, О. М. Глушченко, І. А. Костюк (Київ)
СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
РИНКУ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ УКРАЇНИ

114

Д. В. Семенів (Івано-Франківськ)
ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ
ПРАЦІВНИКАМИ МЕТОДІВ РЕКЛАМИ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

119

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

М. В. Лелека, Н. І. Ткачук, О. М. Заліська (Тернопіль, Львів)
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ
НАСТОЙОК ЛІЛІЇ БІЛОЇ

124

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Н. М. Максимович, О. М. Заліська,
К. Л. Косяченко (Львів, Київ)
ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
СКЛАДОВОЇ ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ
У ВАГІТНИХ

128

А. С. Немченко, Л. І. Фурса (Харків)
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА СХЕМ
ХІМІОТЕРАПІЇ НА РАК ЛЕГЕНЬ

133

Д. Т. Грушковська (Львів)
МОНІТОРИНГ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ
ПРОТИВИРАЗКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

139

ОГЛЯДИ

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

143

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

A. I. Boiko, B. L. Parnovskyi (Lviv)
RESULTS OF EXPERIMENT ON INTRODUCTION
OF ELECTRONIC PRESCRIBING AT REGIONAL
LEVEL

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

N. S. Mostetska, T. H. Kalyniuk (Lviv)
MARKET RESEARCH ASSORTMENT OF DRUGS
IMMUNOSTIMULATORY ACTIONS PRESENTED
ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF
UKRAINE

M. L. Bavykina, L. I. Vyshnevskya (Kharkiv)
ANALYSIS OF DRUGS PRESENTED ON THE
UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET FOR
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS TREATMENT

V. P. Popovych, O. M. Hlushchenko, I. A. Kostyuk (Kyiv)
CURRENT STATE OF THE PHARMACEUTICAL
MARKET OF HOMEOPATHIC MEDICINES OF
UKRAINE

D. V. Semeniv (Ivano-Frankivsk)
EXPERT EVALUATION OF DRUGS
ADVERTISING METHODS IN UKRAINE BY
PHARMACISTS

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

M. V. Leleka, N. I. Tkachuk, O. M. Zaliska (Ternopil, Lviv)
STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF WHITE
LILY TINCTURE

PHARMACOECONOMICS

N. M. Maksymovych, O. M. Zaliska,
K. L. Kosyachenko (Lviv, Kyiv)
RESEARCH COMPONENT OF THE
PHARMACEUTICAL TREATMENT OF
PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN

A. S. Nemchenko, L. I. Fursa (Kharkiv)
PHARMACOECONOMIC ASSESSMENT OF
CHEMOTHERAPY ON LUNG CANCER

D. T. Hrushkovska (Lviv)
MONITORING OF DOMESTIC MARKET
ANTIULCER DRUGS

REVIEWS

M. B. Demchuk, S. M. Hureyeva, V. P. Martsenyuk,
T. A. Hroshovi (Ternopil, Kyiv)
MODERN STATE OF CREATION
PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET
MEDICATIONS

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РЯДУ 7-АРИЛАЛКІЛ-8-ТІОЗАМІЩЕНИХ 1,3-ДИМЕТИЛКСАНТИНУ

© Д. Б. Коробко

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розроблені препаративні методи синтезу ряду неописаних у літературі 7-арилалкіл-8-тіоалкілтеофілінів як потенційних біологічно активних речовин. Обговорено їх спектральні характеристики.

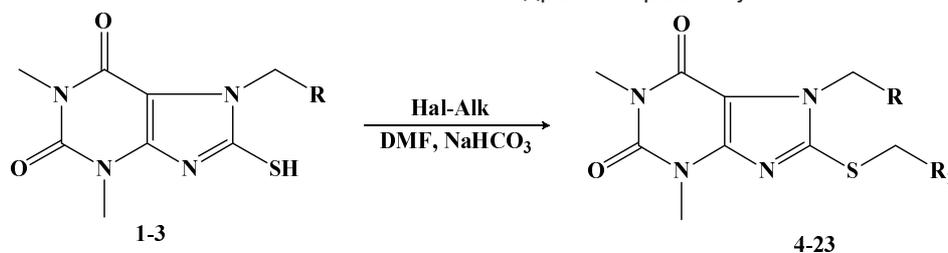
Ключові слова: синтез, 1,3-диметилксантин, алкілування, 7-арилалкіл-8-тіоалкілтеофіліни.

Вступ. Постійне перебування людини в умовах техногенної цивілізації провокує як виникнення стресу, так і надлишкове утворення вільних радикалів, що призводить до розвитку патологічних змін в організмі. Важливу роль в регуляції окисно-відновної рівноваги відіграє тіол-дисульфідна система (ТДС), провідна ланка біохімічних механізмів більшості фізіологічних процесів і вагомий компонент різних імунних підсистем та неспецифічного захисту організму [1, 2]. Складовими тіол-дисульфідної системи є SS- і SH-групи білків, глутатіон, ферменти глутатіон-(пероксидаза, редуктаза, трансфераза) [3]. Враховуючи вирішальне значення тіольних сполук в механізмі ендogenous антиоксидантного захисту, пошуку перспективних у фармакологічному відношенні речовин мають передувати синтетичні дослідження серед 7-заміщених-8-меркаптотеофілінів.

Методи дослідження. Хромато-мас-спектральні дослідження одержаних речовин виконували на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодно-матричним та мас-селективним детекторами Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Спектри ¹H ЯМР синтезованих сполук були записані на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц), розчинник DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

Результати й обговорення. З метою виконання запланованих синтетичних досліджень вихідні 8-меркапто-7-(4-метоксифенетил-(**1**), 3-фенілпропіл-(**2**), 3-фенілаліл-(**3**))-1,3-диметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діони одержані за відповідною методикою [4] взаємодією 8-бромо-7-(4-метоксифенетил-, 3-фенілпропіл-, 3-фенілаліл-) -1,3-диметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діонів з трикратним надлишком динатрій сульфід у нагідрату при тривалому нагріванні у середовищі диметилформаміду (ДМФА). Показано, що після закінчення реакцій вміст колб в гарячому вигляді необхідно переносити у посудини з водою, суміші збовтувати, фільтрувати й у охолоджених до кімнатної температури фільтратах за допомогою кислоти сульфатної створювати рН 1-2. Осади цільових сполук **1-3**, що утворюються, слід відфільтрувати та висушувати.

Для S-алкілування 7-арилалкіл-8-меркаптотеофілінів (**1-3**) відповідними галоїдними алкілами можна використати як різні розчинники (спирти, діоксан, ДМФА тощо), так і додаткові необхідні компоненти (натрій металічний, луги, натрію гідрогенкарбонат та інше) [5, 6]. Шляхом експериментальних досліджень встановлено, що оптимальними умовами даної хімічної взаємодії є проведення реакцій в середовищі ДМФА при кип'ятінні протягом 120-150 хвилин за наявності еквімолекулярних кількостей натрій гідрогенкарбонату.



R = CH₂-C₆H₄-OCH₃-4, CH₂-CH₂-C₆H₅, CH=CH-C₆H₅;
 R₁ = CH₃, CH=CH₂, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, n-C₄H₉, i-C₄H₉, n-C₅H₁₁.

За таких умов цільові 7-арилалкіл-8-алкілтіо-теофіліни (**4-23**) вдалось одержати з найвищими виходами.

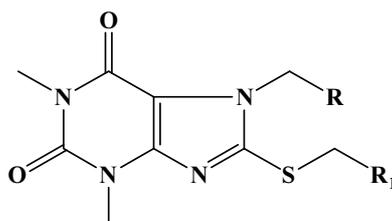
Синтезовані сполуки – білі (**5, 7, 8, 11-14, 16-19, 21, 22**), блідо-жовті (**4, 9**), жовтувата (**15**), світло-коричневі (**6, 10**), коричневі (**20, 23**) кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, мало або дуже малорозчинні у воді (табл. 1).

Індивідуальність новостворених субстанцій підтверджена хромато-мас-спектрометрично. В хромато-мас-спектрах (APCI) сполук **4-23** зареєстровані позитивні іони [M+1] та [M+3], причому останній характеризує «ізотопний профіль» атому Сульфуру і однозначно підтверджує їх будову.

Для доведення структури синтезованих речовин використано метод ПМР-спектроскопії. Так, піримідиновий фрагмент їх молекул характеризується двома інтенсивними синглетами при 3,45-3,35 м.ч. та 3,31-3,18 м.ч., що зумовлені резонансом N-CH₃ протонів у положеннях 1 і 3 відповідно. Для одержаних сполук характерис-

тичним є сигнал протонів N⁷-CH₂-групи при 4,99-4,17 м.ч., який залежно від протонного оточення резонує як дублет (**6, 10, 13, 16, 19, 22**) або триплет (**4, 5, 7-9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23**). Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, наявність S-CH₂-групи в положенні 8 у більшості випадків підтверджує триплет відповідної інтенсивності при 3,26-3,01 м.ч. Однак в ПМР-спектрі сполуки **16** зареєстровані два однопротонних синглети при 3,31 м.ч. та 3,17 м.ч., відповідно, що ідентифікують протони метиленової групи ізобутильного радикалу. Для речовини **7**, яка в 8 положенні містить алільний фрагмент, S-CH₂-група резонує у вигляді мультиплету при 3,79 м.ч. Протони метокси-групи сполук **4, 7, 8, 11, 14, 17, 20, 23** зареєстровані у вигляді синглету при 3,74-3,69 м.ч., що чітко підтверджує особливості їх хімічної структури. Ароматичні та аліфатичні протони речовин **4-23** характеризуються відповідною мультиплетністю, яка залежить від протонного оточення, а їх величини хімічного зсуву цілком корелюють з даними літератури [7].

Таблиця 1. Функціональні похідні 8-меркапто-7-(4-метоксифенетил-, 3-фенілпропіл-, 3-фенілаліл)-1,3-диметил-1Н-пурін-2,6(3Н,7Н)-діонів



4-23

№ з/п	Сполука	R	R ₁	Вихід, %	Т. пл., °C	Емпірична формула
1	4	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₃	91,04	118-119	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
2	5	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	91,82	91-93	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S
3	6	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₃	87,53	97-99	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S
4	7	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH=CH ₂	85,38	109-110	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
5	8	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₃	93,95	86-87	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₃ S
6	9	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₃	93,96	82-84	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
7	10	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₃	89,61	95-96	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S
8	11	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	75,30	78-79	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ S
9	12	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	92,71	87-89	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
10	13	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	87,38	109-111	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
11	14	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH(CH ₃) ₂	91,47	101-102	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ S
12	15	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	81,93	47-49	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
13	16	CH=CH-C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	76,98	103-105	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
14	17	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	90,62	82-83	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ S
15	18	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	93,62	75-77	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S
16	19	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	84,31	88-90	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
17	20	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	82,93	68-70	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ S
18	21	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	89,46	69-71	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S
19	22	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	66,91	92-94	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
20	23	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	87,09	71-72	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ S

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу 8-арилалкіл-7-арилалкіл-1,3-диметил-1Н-пурін-2,6(3Н,7Н)-діонів (4-23)

Суміш 0,0024 моль відповідного 7-арилалкіл-8-меркаптотеофіліну (1-3), 0,0024 моль відповідного галоїдного алкілу та 0,0024 моль натрій гідрокарбонату Р в 8-10 мл диметилформаміду Р кип'яють протягом 2-2,5 годин. Одержані коричневі розчини охолоджують до кімнатної температури й виливають у 150 мл води Р. Осади цільових продуктів реакцій відфільтровують,

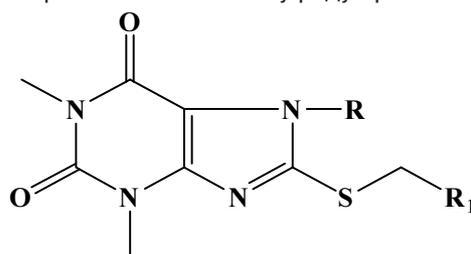
висушують. Для аналізу очищують перекристалізацією із 96 % спирту Р або суміші 96 % спирт Р – вода Р, 1,5(2) : 1.

Фізико-хімічні константи цільових продуктів реакцій наведено в таблицях 1, 2.

Висновки. 1. Поповнено комбінаторні бібліотеки 7,8-дизаміщених 1,3-диметилксантину новоствореними 7-арилалкіл-8-тіоалкілтеофілінами.

2. Встановлено їх фізико-хімічні константи; індивідуальність і будову синтезованих сполук доведено за допомогою методів хромато-мас-спектрометрії та ПМР-спектроскопії.

Таблиця 2. Результати ПМР-спектроскопічного аналізу ряду оригінальних 7,8-дизаміщених теофіліну



4-23

№ з/п	Сполука	Величини хімічного зсуву, м.ч.			
		N ⁷ -R	N ¹ -CH ₃ , N ³ -CH ₃ (3H, c)	-S-CH ₂ -	-S-CH ₂ -R ₁
1	2	3	4	5	6
1	4	4,28т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,91т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,02д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, -O-CH ₃)	3,39; 3,22	3,11кв (2H)	1,23т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
2	5	4,17т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23д (2H, CH-аром.); 7,16м (3H, CH-аром.)	3,38; 3,19	3,23кв (2H)	1,33т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
3	6	4,97д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,35м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,42д (1H, CH=CH-); 7,37д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,40розщ; 3,20розщ	3,25кв (2H)	1,33т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
4	7	4,30т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,90т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,08д (2H, CH-аром.); 6,75д (2H, CH-аром.); 3,73с (3H, -O-CH ₃)	3,45; 3,27	3,79м (2H)	5,85м (1H, -CH=CH ₂); 5,20дд (2H, -CH=CH ₂)
5	8	4,55т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,93т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,1д (2H, CH-аром.); 6,75д (2H, CH-аром.); 3,74с (3H, -O-CH ₃)	3,35; 3,18	3,15т (2H)	1,55м (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 1,18т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
6	9	4,22т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,06м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,61т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,24д (2H, CH-аром.); 7,16м (3H, CH-аром.)	3,39; 3,18	3,22т (2H)	1,71м (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 0,98т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
7	10	4,96д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,44д (1H, CH=CH-); 7,37д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,39; 3,18	3,22т (2H)	1,69кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,94т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
8	11	4,27т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,92т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,01д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, -O-CH ₃)	3,39; 3,22	3,10т (2H)	1,54квінт (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 1,3секст (2H, -CH ₂ -CH ₃); 0,85т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
9	12	4,18т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,03м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,15м (3H, CH-аром.)	3,37; 3,19	3,24т (2H)	1,66м (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 1,39м (2H, -CH ₂ -CH ₃); 0,88т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
10	13	4,99д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,43д (1H, CH=CH-); 7,38д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,42розщ; 3,21розщ	3,26т (2H)	1,65м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,37кв (2H, -CH ₂ -CH ₃); 0,86т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
11	14	4,29т (2H, -N ⁷ -CH ₂ -); 2,93т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,01д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, -O-CH ₃)	3,38; 3,22	3,01д (2H)	1,81квінт (1H, -CH ₂ -CH); 0,90д (6H, -CH(CH ₃) ₂)

1	2	3	4	5	6
12	15	4,17т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,14м (3H, CH-аром.)	3,36; 3,18	3,16д (2H)	1,93м (1H, -CH ₂ -CH); 0,96д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
13	16	4,98д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,44д (1H, CH=CH-); 7,38д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,40; 3,20	3,31с/ 3,17с (2H)	1,94квінт (1H, -CH ₂ -CH); 0,96д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
14	17	4,28т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,92т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,08д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,77д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,73с (3H, O-CH ₃)	3,41; 3,31	3,15т (2H)	1,67квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,36м (4H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -); 0,92т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
15	18	4,18т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,16м (3H, CH-аром.)	3,38; 3,30	3,23т (2H)	1,67квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,31м (4H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -); 0,85т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
16	19	4,99д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,35т (1H, -CH ₂ -CH=); 6,44д (1H, CH=CH-); 7,40д (2H, CH-аром.); 7,29м (3H, CH-аром.)	3,42; 3,21	3,25т (2H)	1,67м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,31т (2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 1,27т (2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 0,81т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
17	20	4,27т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,91т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,00д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, O-CH ₃)	3,38; 3,22	3,10т (2H)	1,58квінт (1H, -CH ₂ -CH); 1,44кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,85д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
18	21	4,17т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,15м (3H, CH-аром.)	3,38; 3,31	3,24т (2H)	1,66м (1H, -CH ₂ -CH); 1,56кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,89д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
19	22	4,97д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34т (1H, -CH ₂ -CH=); 6,43д (1H, CH=CH-); 7,38т (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,40; 3,20	3,26т (2H)	1,65м (1H, -CH ₂ -CH); 1,56м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,86д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
20	23	4,27т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,91т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,01д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,80д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, O-CH ₃)	3,38; 3,22	3,08т (2H)	1,55квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,30кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -); 1,23м (4H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 0,83т (3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)

Література

1. Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. В. Коржов // Журнал академії медичних наук. – 2007. – Т 13. – № 1. – С. 3–19.
2. Соколовский В. В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб. : МАПО, 1996. – 33 с.
3. Ясінський Р. М. Дослідження активності каталази та стану деяких складових тиол-дисульфідної системи при ВІЛ/СНІД асоційованому туберкульозі / Р. М. Ясінський // Запорізький медичний журнал. – 2011. – Т 13. – № 4. – С. 150–152.
4. Синтез і фізико-хімічні властивості деяких 7-аралкіл-(алкеніл)-8-бромо-(тіо)-теофілінів. : матеріали XXVIII всеукр. науково-практ. конф. з міжн. участю «Ліки –

людині», м. Харків, 2011 / Д. Б. Коробко, О. В. Березовський, М. М. Палагнюк, Є. С. Пилипів. – С. 263-269.
5. Шкода О. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 7-(β-гідрокси-γ-арілокси)-пропілксантинів : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / О. С. Шкода. – Запоріжжя, 2009. – 20 с.
6. Антипенко Л. М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 2-тіо-[1,2,4]тріазоло-[1,5-c]хіназоліну : автореф. дис. канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Л. М. Антипенко. – Запоріжжя, 2010. – 23 с.
7. Silverstein Robert M. Spectrometric identification of organic compounds / Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle. – John Wiley & Sons Ltd, USA. – 7 ed., 2005. – 267 p.

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЯДА 7-АРИЛАЛКИЛ-8-ТИОЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИМЕТИЛКСАНТИНА

Д. Б. Коробко

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: разработаны препаративные методы синтеза ряда неописанных в литературе 7-арилалкил-8-тиоалкилтеофиллинов как потенциальных биологически активных веществ. Обсуждены их спектральные характеристики.

Ключевые слова: синтез, 1,3-диметилксантин, алкилирование, 7-арилалкил-8-тиоалкилтеофиллины.

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF SOME 7-ARYLALKYL-8-THIOSUBSTITUTED 1.3-DIMETHYLXANTHINE

D. B. Korobko

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: developed a preparative methods of synthesis of some not described in the literature 7-arylalkyl-8-thioalkylteophyllines as potential biologically active substances. Their spectral descriptions were discussed.

Key words: synthesis, 1.3-dimethylxanthine, alkylation, 7-arylalkyl-8-thioalkylteophyllines.

Отримано 19.03.14

АНАЛІЗ ЛІПОФІЛЬНИХ СПЛУК НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДИНИ LAMIACEAE JUSS.

©М. І. Шанайда, С. М. Марчишин

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати вивчення ліпофільних фракцій, вилучених із надземної частини ряду представників родини Lamiaceae Juss. Визначено їх кількісний вміст, органолептичні показники та якісний склад. Методом вискоєфективної рідинної хроматографії проаналізовано вміст жирних кислот.

Ключові слова: ліпофільна фракція, жирні кислоти, Lamiaceae.

Вступ. Значна кількість представників родини Lamiaceae Juss., завдяки своїм лікувальним властивостям, викликають неабиякий інтерес науковців у галузі фармації [6]. Разом з тим, на сьогодні відсутній комплексний підхід до вивчення неофіціальних лікарських рослин родини.

Спираючись на принципи філогенетичного методу дослідження та враховуючи недостатню фармакогностичну вивченість деяких видів родини Lamiaceae, вважаємо за необхідне провести вилучення та вивчення ліпофільних фракцій у траві цих видів, а також проаналізувати їх жирнокислотний склад.

Мета наших досліджень – отримання та аналіз ліпофільних фракцій із надземної частини *Hyssopus officinalis* L., *Dracosephalum moldavica* L., *Dracosephalum grandiflorum* L., *Lophanthus anisatus* Adans., *Monarda fistulosa* L. та *Satureja hortensis* L. Рослини для досліджень вирощено та заготовлено в умовах Західного Поділля у літній період 2012-2013 рр. під час їх масового цвітіння.

Методи дослідження. Ліпофільні фракції із надземної частини досліджуваних рослин отримано вичерпною екстракцією хлороформом в апараті Сокслета [1]. Отримані хлороформні екстракти випарювали до видалення екстрагенту та зважували, на основі цього визначали відсотковий вміст сумарного ліпофільного комплексу. Були вивчені органолептичні та деякі фізико-хімічні показники отриманих екстрактів. Методом двомірної тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol" у системах розчинників гексан-ацетон (6:2) – перший напрямок та гексан-ацетон (6:4) – другий напрямок в екстрактах було встановлено наявність каротиноїдів та хлорофілів. Аналіз наявності токоферолів здійснювали у хлороформному екстракті при додаванні 0,2 % розчину кислоти фосфорномолібденової [3].

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот здійснювали хромато-маспектронетричним методом аналізу їх метилових ефірів на газовому хроматографі Agilent Technologies 6890 N. Метилові ефіри жирних кислот отримували за модифікованою методикою A. Carrapiso [5], яка забезпечує їх повне метилування. Для метилування використовували 14 % BCl_3 в метанолі Supelco 3-3033. З метою гідролізу жирної олії та метилування жирних кислот суміш витримували 8 год у герметично закритому посуді при температурі 65 °С. Отриманий екстракт метилових ефірів використовували для хроматографування. Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту.

Результати й обговорення. Встановлено, що вміст ліпофільних фракцій у надземній частині досліджуваних представників родини Lamiaceae був таким: *H. officinalis* – (6,87±0,07) %, *D. moldavica* – (7,62±0,05) %, *D. grandiflorum* – (6,89±0,05) %, *L. anisatus* – (5,36±0,02) %, *M. fistulosa* – (8,78±0,05) % та *S. hortensis* – (7,12±0,05) %.

Ліпофільні екстракти надземної частини досліджуваних видів родини Lamiaceae мають вигляд в'язких смолоподібних мас чорно-зеленого кольору зі специфічним запахом. Вони нерозчинні у воді, розчинні в хлороформі, гексані, петролейному ефірі, погано розчинні в 96 % спирті Р.

Методом двомірної тонкошарової хроматографії ліпофільних фракцій досліджуваних рослин встановлено наявність хлорофілів, каротиноїдів та токоферолів, які аналізували за характерним забарвленням плям спочатку в видимому, а відтак в УФ-світлі. Хлорофіли ідентифікували за характерним темно-зеленим забарвленням у видимому світлі та яскраво-червоною флуоресценцією в УФ світлі. Локалізацію плям каротиноїдів на хроматограмах

визначали за жовтим забарвленням плям у видимому світлі та коричневою флуоресценцією плям в УФ-світлі. Наявність токоферолів визначили за характерним смарагдово-зеленим забарвленням при додаванні до хлороформних екстрактів 0,2 % розчину кислоти фосфорномолібденової [2, 3].

На основі проведеного хромато-мас-спектрометричного аналізу у траві *H. officinalis* ідентифіковано 16 жирних кислот, *D. moldavica* – 14, *D. grandiflorum* – 13, *L. anisatus* – 13, *M. fistulosa* – 8 та *S. hortensis* – 16 (табл. 1). Вміст жирних кис-

лот (в % від суми, у вигляді метилових ефірів) показано в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, у надземній частині більшості досліджуваних видів (крім *H. officinalis*) домінують ненасичені жирні кислоти, що є досить цінним з фармакологічної точки зору [7]. У сировині усіх досліджуваних видів кількісно домінують поліненасичені ліноленова та лінолева кислоти, серед насичених кислот – пальмітинова та стеаринова. Виявлені нами поліненасичені незамінні жирні кислоти входять до складу вітаміну F, який бере участь у побудові клітин-

Таблиця 1. Вміст жирних кислот у надземній частині представників родини Lamiaceae (% від загальної кількості)

Час утримання, хв	Назва кислоти	Концентрація, %					
		<i>H. officinalis</i>	<i>D. moldavica</i>	<i>D. grandiflorum</i>	<i>L. anisatus</i>	<i>M. fistulosa</i>	<i>S. hortensis</i>
17.84	лауринова кислота (додеканова)	0.64±0.02	-	-	-	-	-
21.92	міристинова (тетрадеканова)	4.29±0.03	3.33±0.03	3.01±0.03	2.60±0.03	2.41±0.03	1.09±0.02
23.86	13-метилміристинова	-	-	-	-	-	0.47±0.01
24.86	14-метил-пентадеканова	-	-	-	0.56±0.01	-	-
25.82	пальмітинова (гексадеканова)	49.50±1.0	38.62±0.9	36.94±0.9	39.78±0.9	32.41±0.8	26.40±0.9
26.18	пальмітолеїнова (9-гексадеценена) *	3.19±0.05	3.41±0.05	2.51±0.05	4.02±0.05	5.10±0.05	0.45±0.05
26.69	7-гексадеценена*	0.45±0.03	0.21±0.03	-	0.51±0.03	0.59±0.03	3.70±0.08
26.85	7,10-гексадекадієнова *	0.97±0.05	-	-	-	-	-
26.90	14-метилпальмітинова	-	0.56±0.01	-	-	-	-
26.96	15-метилгексадеканова	-	-	-	0.76±0.02	-	0.51±0.03
27.54	маргарінова (гептадеканова)	0.68±0.01	0.48±0.01	0.40±0.01	0.81±0.01	-	0.41±0.01
27.97	7,10,13-гексадекатрієнова	1.13±0.03	-	-	-	-	-
29.31	стеаринова (октадеканова)	2.90±0.05	3.78±0.05	3.06±0.05	4.13±0.05	4.09±0.05	3.98±0.05
29.59	олеїнова (9-октадеценена) *	2.87±0.03	2.04±0.03	5.99±0.03	3.74±0.03	4.48±0.03	2.09±0.03
29.71	7-октадеценена *	-	-	-	-	-	0.62±0.01
29.72	11-октадеценена *	0.52±0.03	0.70±0.03	0.90±0.03	0.69±0.03	0.42±0.03	-
30.37	лінолева (9,12-октадекадієнова) *	6.99±0.05	10.23±0.06	8.63±0.05	13.78±0.05	11.36±0.05	12.84±0.05
31.48	ліноленова (9,12,15-октадекатрієнова)*	22.98±0.5	34.22±0.5	36.39±0.5	27.63±0.5	37.67±0.5	42.11±0.5
32.59	арахінова (ейкозанова)	1.03±0.04	0.83±0.04	0.45±0.04	0.51±0.04	1.12±0.04	2.71±0.04
32.65	2-оксипальмітинова (рицинолова)	0.93±0.05	0.94±0.05	0.45±0.05	-	-	-
35.66	бегенова (докозанова)	0.93±0.05	0.64±0.05	0.34±0.05	0.48±0.05	0.36±0.05	1.17±0.05
37.10	трикоцилова (трикозанова)	-	-	-	-	-	0.25±0.01
38.52	лігноцеринова (тетракозанова)	-	-	0.24±0.05	-	-	1.19±0.05
Сума ненасичених жирних кислот		39.81±0.76	50.82±0.65	55.11±0.67	50.93±0.69	59.61±0.68	61.84±0.72
Сума насичених жирних кислот		60.19±1.27	49.18±1.14	44.89±1.18	49.07±1.21	40.39±1.25	38.16±1.17

Примітка: * – ненасичені жирні кислоти.

них мембран, регулюванні жирового обміну, запобігає відкладанню холестерину на стінках судин тощо. Максимальний вміст ліноленової кислоти встановлено у надземній частині *S. hortensis* (42.11 ± 0.5 %), лінолевої – у *L. anisatus* (13.78 ± 0.05 %) (рис. 1). Аналогічні дані отримано стосовно інших представників родини *Lamiaceae* [4].

Крім домінуючих сполук, виявлено також видоспецифічні жирні кислоти для більшості видів сировини. Так, лауринова, 7,10-гексадекадієнова і 7,10,13-гексадекатрієнова кислоти ідентифіковані лише у траві *H. officinalis*, 14-метил-пентадеканова – *L. anisatus*, 14-метил-пальмітинова – *D. moldavica*, трикоцилова – *S. hortensis*.

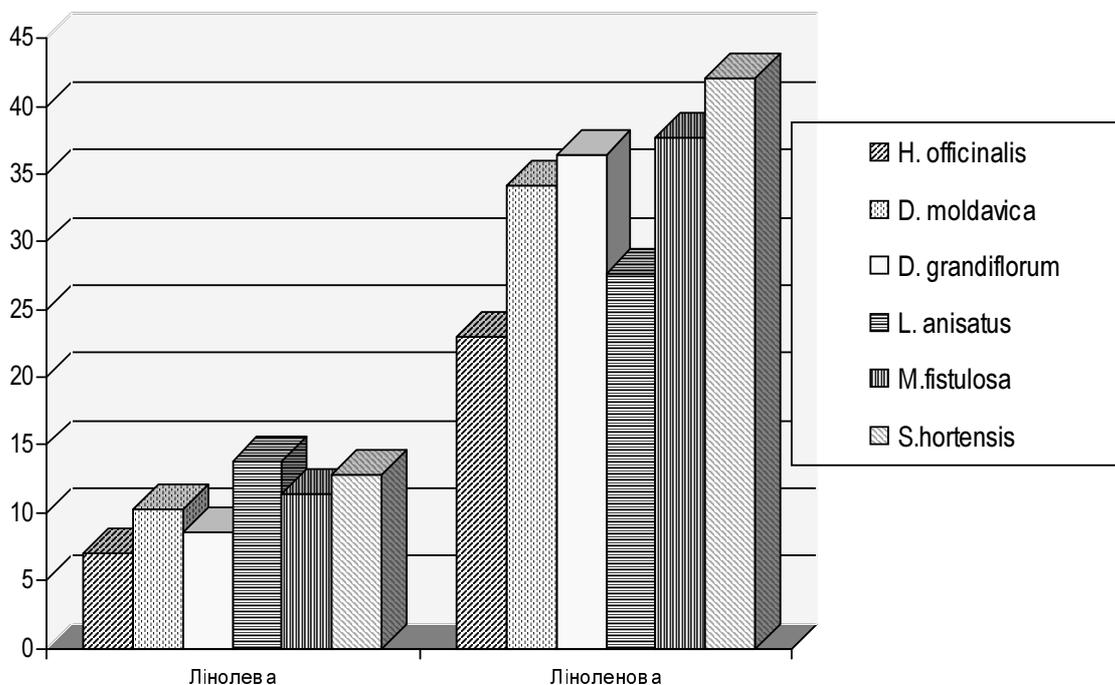


Рис. 1. Порівняльний аналіз вмісту поліненасичених жирних кислот у траві досліджуваних видів родини *Lamiaceae*.

Висновки. 1. У надземній частині ряду представників родини *Lamiaceae* визначено кількісний вміст ліпофільних сполук, виявлено наявність хлорофілів, каротиноїдів та токоферолів.

2. Встановлено, що серед жирних кислот у траві більшості досліджуваних видів домінують поліненасичені – ліолева та ліноленова.

Література

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакологічний центр". – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Дослідження ліпофільної фракції з листя *Iris pseudacoris* / О. О. Затильнікова, С. В. Ковальов, Т. П. Осолодченко, Е. Ю. Ахмедов // Вісник фармації. – 2012. – 3(71). – С.57–59.
3. Карпюк У. В. Дослідження ліпофільного екстракту надземної частини сої щетинистої / У. В. Карпюк, В. С. Кисличенко // Укр. мед. альманах. – 2010. – Т.13, № 4. – С. 93–95.
4. Шанайда М. І. Жирнокислотний склад представників роду *Ocimum* L. / М. І. Шанайда, С. М. Марчишин, О. А. Корабльова // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т.15, № 4. – С. 187–189.
5. Carrapiso A. Development in lipid analysis: some new extraction techniques and in situ transesterification / A. Carrapiso, C. Garcia // *Lipids*. – 2000. – Vol. 35(11). – P. 1167–1177.
6. Preliminary phytochemical screening of members of *Lamiaceae* Family / R. Vaishali, P. Ramanath, P. Kedilaya, S. Hegde // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2013. – Vol. 21(1). – P. 131–137.
7. Singh S. Evaluation of anti-inflammatory activity of fatty acids of *Ocimum sanctum* fixed oil / S. Singh, D. Majumdar // *Indian J. Exp. Biol.* – 1997. – Vol. 35(4). – P. 80–83.

АНАЛИЗ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА LAMIACEAE JUSS.

М. И. Шанайда, С. М. Марчишин

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: представлены результаты изучения липофильных фракций из надземной части ряда представителей семейства Lamiaceae Juss. Определено их количественное содержание, органолептические показатели и качественный состав. Методом высокоэффективной газовой хроматографии проанализировано содержание и состав жирных кислот.

Ключевые слова: липофильная фракция, жирные кислоты, Lamiaceae.

ANALYSIS OF LIPOPHILIC FRACTION FROM AERIAL PART OF LAMIACEAE FAMILY REPRESENTATIVES

M. I. Shanayda, S. M. Marchyshyn

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article comprises the results of investigation of lipophilic fraction of Lamiaceae species aerial parts. It was defined quantity of lipophilic substances, their organoleptic properties and qualitative composition. GLC method was used for determination of qualitative composition and quantitative content of fatty acids.

Key words: lipophilic fraction, fatty acids, Lamiaceae.

Отримано 17.02.14

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

УДК 582.923.1-035.22:543.544.5.068.7:547.56

ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ТРАВІ *CENTAURIUM ERYTHRAEA* RAFN. МЕТОДОМ ВЕРХ

©С. М. Марчишин, Л. І. Стойко

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: визначено фенольні сполуки в траві золототисячника звичайного (*Centaurium erythraea* Rafn.) методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ-детектуванням. Встановлено наявність і кількісний вміст 4 флавоноїдів, 2 гідроксикоричних кислот і 1 кумарину.

Ключові слова: фенольні сполуки, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, кумарини, *Centaurium erythraea* Rafn., ВЕРХ.

Вступ. Золототисячник звичайний (*Centaurium erythraea* Rafn.) – дворічна (рідше однорічна) трав'яниста рослина родини Тирличеві – *Gentianaceae*, який поширений на сонячних галявинах, узліссях, сухих луках, пагорбах в Європі, на Кавказі, у Середній Азії. Препарати золототисячника стимулюють секрецію залоз травного каналу, виявляють анестезуючі та жарознижувальні властивості, посилюють жовчовиділення. У народній медицині золототисячник звичайний застосовують при хворобах шлунка, печінки, нирок, цукровому діабеті.

Наукова медицина використовує золототисячник звичайний як засіб, що збуджує апетит при анацидному та гіпоацидному гастритах, а також при атонії кишечника [2, 6, 8].

Актуальним є дослідження біологічно активних речовин *Centaurium erythraea* Rafn., які обумовлюють його фармакологічну активність.

Флавоноїди та гідроксикоричні кислоти – найпоширеніші види фенольних сполук у вищих рослинах. Вони виявляють різноманітну фітотерапевтичну дію: зміцнюють стінки капілярів, діють синергічно з аскорбіновою кислотою, мають протипроменеву, спазмолітичну, ранозагоювальну, протизапальну, протипухлинну, естрогенну, бактерицидну дії, позитивно впливають на слизову оболонку, моторику, секреторну і всмоктувальну функції травного каналу, а також мають антиоксидантні, гіпоазотемічні та сечогінні властивості [1, 5]. Тому доцільно визначити їх якісний і кількісний вміст у траві золототисячника звичайного.

Мета роботи – визначення методом ВЕРХ якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у траві *Centaurium erythraea* Rafn., заготовленої на околицях міста Зборів Тернопільської області у період цвітіння рослини в 2013 році.

Методи дослідження. Хроматографічне розділення проводили на рідинному хроматографі Agilent 1200 3 D LC System Technologies (США) з діодноматричним детектором G1315C, на колонці Supelco Discovery C18 HPLC column 5 мкм, при температурі термостата колонок 25 °С. Введення проби здійснювалося автосамплером, обсяг проби 10 мкл, швидкість потоку – 0,7 мл/хв, робочий тиск елюенту – 10000–12000 кПа.

Для приготування рухомої фази використовували ацетонітрил марки Chromasolv gradient grade, for HPLC, > 99,9 % (Sigma-Aldrich), ортофосфатну кислоту – Chromasolv gradient grade, for HPLC, > 99,9 % (Sigma-Aldrich), бідистильовану воду отримували на Simplicity SIMSV00 Water Purification System Millipore – (Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Для екстракції флавоноїдів та гідроксикоричних кислот застосовували метанол марки Chromasolv gradient grade, for HPLC, > 99,9 % (Sigma-Aldrich). Стандартні речовини – рутин, гіперозид, ізокверцитрин, лютеонін, кемферол, хлорогенова, кофейна, п-кумарова, ферулова, розмаринова кислоти, апігенін, скополетин, умбеліферон – виробництва Sigma Chemical Co.

Підготовка проб для аналізу: близько 1 г рослини сировини (точна наважка), екстрагували 50 мл 60 % розчину метанолу протягом 15 хв на водяній бані з зворотним холодильником при перемішуванні. Після цього фільтрували, кількісно перенесли в мірну колбу місткістю 100 мл і довели до мітки об'єм розчину 60 % метанолом. Отриманий розчин відфільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Для поділу фенольних сполук застосовували такі умови: градієнтне елюювання сумішшю бідистильованої води підкисленої ортофосфатною кислотою до рН = 2,85 (А) і ацетонітрилу (В): 0 хв 5% «В», 8 хв 8% «В», 15 хв 10 % «В», 30 хв 20%

«В», 40 хв 40% «В», 41-42 хв 75% «В», 43-50 хв 5% при довжині детектування 330, 320 нм (гідроксикоричні кислоти) і 0 хв 12% «В», 30 хв 25% «В», 33 хв 25% «В», 38 хв 30% «В», 40 хв 40% «В», 41 хв 80% «В», 49 хв 12% при довжині детектування 255, 340 нм (флавоноїди). Загальний час аналізу – 50 хв [3, 4, 7].

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень були виявлені флавоноїди та гідроксикоричні кислоти. Показано, що в зазначених умовах можливе визначення їх якісного складу та кількісного вмісту.

За результатами ВЕРХ аналізу (табл. 1, рис. 1, 2) встановлено, що трава *Centaurium erythraea* Rafn. містить такі фенольні сполуки: аглікони флавоноїдів – лютеонін, апігенін, кверцетин; глікозиди апігеніну; глікозид флавоноїдів

Таблиця 1. Вміст фенольних сполук у траві *Centaurium erythraea* Rafn.

БАР	Кількісний вміст, %
Ізокверцитрин	$5,5 \cdot 10^{-2}$
Лютеонін	$3,2 \cdot 10^{-2}$
Кверцетин	$1,5 \cdot 10^{-2}$
Апігенін	$14,1 \cdot 10^{-2}$
Глікозиди апігеніну	$7,2 \cdot 10^{-2}$
Кофейна кислота	$3,1 \cdot 10^{-2}$
Розмаринова кислота	$20,3 \cdot 10^{-2}$
Умбеліферон	$1,9 \cdot 10^{-2}$

– ізокверцитрин, гідроксикумарин – умбеліферон; гідроксикоричні кислоти – кофейну і розмаринову, які й забезпечують фармакологічну активність досліджуваної рослини.

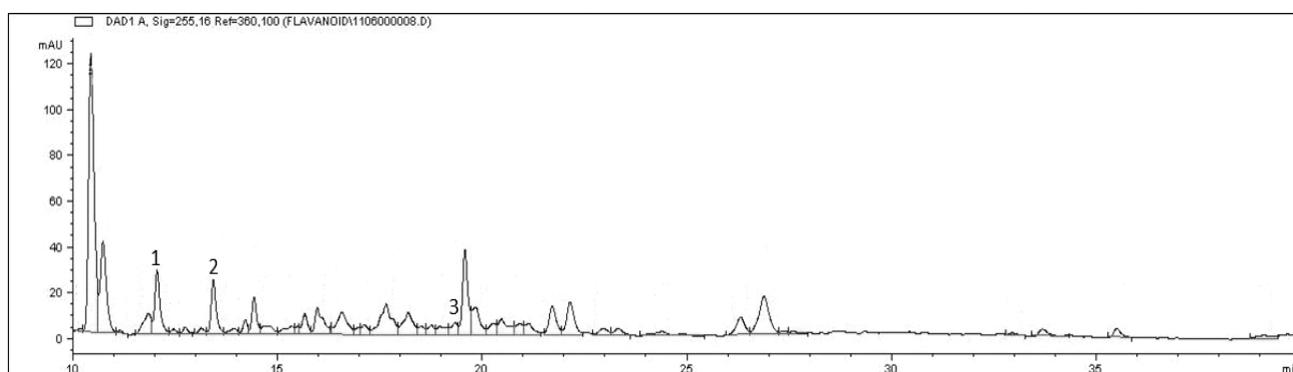


Рис. 1. Хроматограма водно-спиртового витягу трави *Centaurium erythraea* Rafn. при $\lambda = 255$ нм: 1 – ізокверцитрин, 2 – лютеонін, 3 – кверцетин.

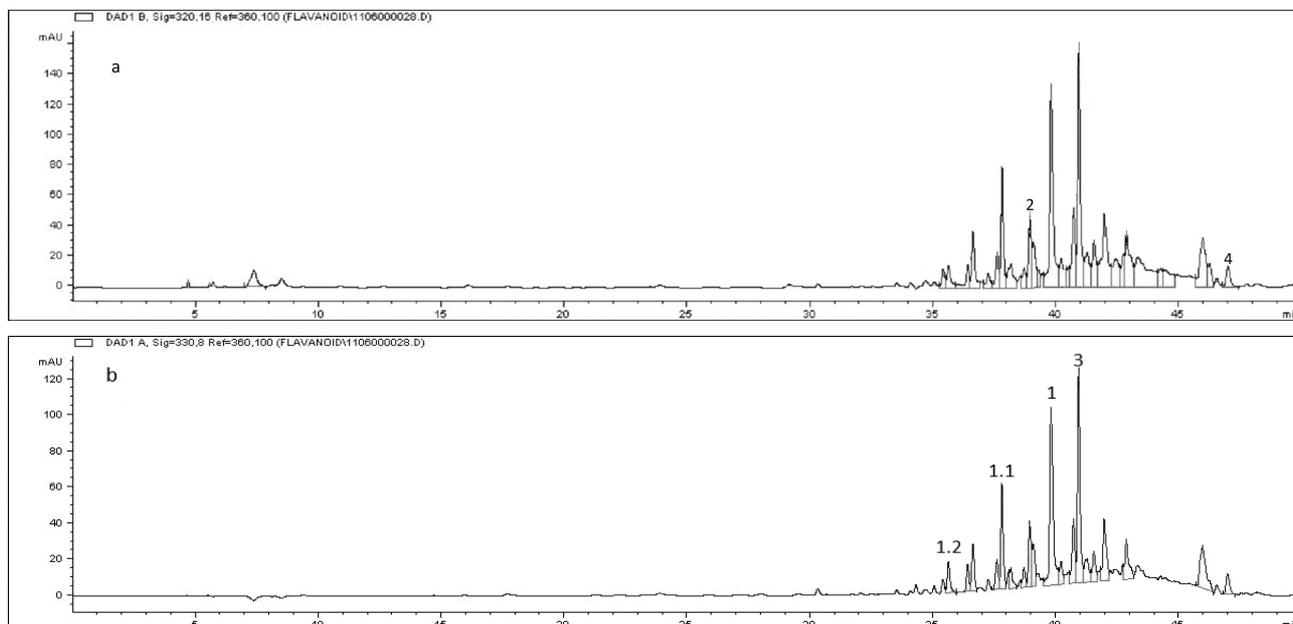


Рис. 2. Хроматограма водно-спиртового витягу трави *Centaurium erythraea* Rafn. при а) $\lambda = 320$ нм та б) $\lambda = 330$ нм: 1 – апігенін, 1.1, 1.2 – глікозиди апігеніну, 2 – кофейна кислота, 3 – розмаринова кислота, 4 – умбеліферон.

Висновки. Аналіз результатів ВЕРХ флавоноїдів і гідроксикоричних кислот золототисячника звичайного показав, що для стандартизації рослини можна рекомендувати розмаринову

кислоту та апігенін, вміст яких у досліджуваній траві золототисячника звичайного був найбільший і становив $20,3 \cdot 10^{-2} \%$ і $14,1 \cdot 10^{-2} \%$ відповідно.

Література

1. Фітотерапія хвороб дитячого віку / М. О. Гарбарець, В. Г. Западнюк, А. В. Захарія, Н. М. Гарбарець. – Тернопіль : ТДМУ “Укрмедкнига”, 2008. – 408 с.
2. Марчишин С. М. Лікарські рослини Тернопільщини / С. М. Марчишин, Н. О. Сушко. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2007. – 312 с.
3. Марчишин С. М. Определение гидроксикоричных кислот в антиаллергическом сборе методом ВЭЖХ / С. М. Марчишин, С. С. Козачок // Сетевое научное издание : Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4.
4. Определение гидроксикоричных кислот в лекарственном растительном сырье и объектах растительного происхождения / Ю. В. Медведев, О. И. Передеряев, А. П. Арзамасцев [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 3. – С. 25–31.
5. Товстуха Є. С. Фітотерапевтичні засоби проти радіції / Є. С. Товстуха. – К. : Здоров'я, 1992. – 276 с.
6. Allen D. E. Medicinal Plants in Folk Tradition : An Ethnobotany of Britain and Ireland / E. D. Allen, G. Hatfield. – Portland : Timber Press, 2004. – 431 p.
7. Determination of caffeoylquinic acids and flavonoids in *Cynara scolymus* L. by high performance liquid chromatography / M. Hauser, M. Ganzera, G. Abel [et al.] // Chromatographia. – 2002. – Vol. 56, N 7/8. – P. 407–411.
8. Duke J. A. Handbook of medicinal herbs / J. A. Duke / 2-nd ed. – New York : CRC Press, 2002. – 896 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТРАВЕ *CENTAURIUM ERYTHRAEA* RAFN. МЕТОДОМ ВЭЖХ

С. М. Марчишин, Л. И. Стойко

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: определены фенольные соединения в траве золототысячника обыкновенного (*Centaurium erythraea* Rafn.) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детектированием. Установлено наличие и количественное содержание 4 флавоноидов, 2 гидроксикоричных кислот и 1 кумарина.

Ключевые слова: фенольные соединения, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, кумарины, *Centaurium erythraea* Rafn., ВЭЖХ.

DEFINITION PHENOLIC COMPOUNDS IN HERBS *CENTAURIUM ERYTHRAEA* RAFN. HPLC

S. M. Marchyshyn, L. I. Stoyko

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the phenolic compounds identified in the centaury (*Centaurium erythraea* Rafn.) by high performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection. It is established presence and quantitative content of 4 flavonoids, 2 hydroxycinnamic acids and 1 coumarin.

Key words: phenolic compounds, flavonoids, hydroxycinnamic acids, coumarins, *Centaurium erythraea* Rafn., HPLC.

Отримано 15.02.14

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ТРАВІ ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНОГО© **А. Є. Демид, М. Б. Чубка, М. М. Михалків***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

Резюме: хромато-мас-спектрометричним методом визначено якісний склад та вміст органічних кислот у траві вербозілля лучного. Встановлено наявність 25 органічних кислот. Серед карбонових кислот домінуючими є лимонна, яблучна та малінова кислоти; серед фенольних кислот – ферулова та ванілінова; серед жирних кислот – пальмітинова та ліноленова кислоти.

Ключові слова: трава вербозілля лучного, органічні кислоти.

Вступ. Введення у медичну практику нових лікарських рослин, що широко використовуються у народній медицині, є актуальним питанням. Досвід використання трави вербозілля лучного робить перспективним створення на її основі нового лікарського засобу. Для виконання цього завдання першочергово необхідно дослідити вміст усіх біологічно активних речовин у рослинній сировині. Попередніми дослідженнями встановлено кількісний та якісний вміст флавоноїдів [1, 2] та ефірної олії [3]. Відомо, що трава вербозілля лучного містить конденсовані дубильні речовини, вітамін С, сапоніни тритерпенового ряду та кремнієву кислоту [4, 5, 6].

Органічні кислоти у значних кількостях містяться в рослинній сировині та мають поліфункціональне значення. Зокрема, систематичне вживання продуктів з високим вмістом органічних та жирних кислот сприяє налагодженню обміну речовин в організмі, виявляють властивості антиоксидантів, регуляції кислотності. Крім того, органічні кислоти є активними комплексоутворювачами.

Метою нашої роботи було вивчення якісного та кількісного складу органічних кислот у траві вербозілля лучного.

Методи дослідження. У роботі використовували дикорослий рослинний матеріал, зібраний у Бережанському районі Тернопільської області (період цвітіння).

Для проведення аналізу використовували методику визначення органічних кислот у рослинній сировині з подальшим визначенням у вигляді метилових ефірів органічних кислот. Розділяли метилові ефіри органічних кислот під час хроматографування [7].

До висушеної рослинної сировини додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекану в гексані) та 1 мл метилуючого агента (14 % BCl_3 в

метанолі, Supelco 3-3033). Суміш витримували у герметичній віалі протягом 8 годин при температурі 65 °С. За цей час проходить повна екстракція органічних кислот та інших ліпофільних речовин з рослинної сировини, проходить їх гідроліз і метилювання жирних кислот. Одночасно метилюються вільні органічні та фенолкарбонові кислоти. Потім реакційну суміш зливали з осаду рослинного матеріалу та розбавляли 1 мл дистильованої води. Для екстракції метилових ефірів жирних кислот використовували хлористий метилен (0,2 мл), струшували кілька разів протягом 1 години та хроматографували. Хроматографічний аналіз проводили на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973. Хроматографічна колонка – капілярна INNOWAX з внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м. Швидкість введення проби 1,2 мл/хв. Температура нагрівання введення проби – 250 °С. Температуру термостату програмували від 50 до 250 °С із швидкістю 4 °С/хв.

Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 із загальною кількістю спектрів більше 470 000 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST. Для кількісного аналізу використовували метод внутрішнього стандарту.

Результати й обговорення. У результаті дослідження у зразку сировини вербозілля лучного (*Lysimachia nummularia* L.) ідентифіковано 25 органічних кислот, серед яких 5 карбонових кислот, 4 фенолових кислот та 16 жирних кислот (рис. 1). Визначено кількісний вміст кожної кислоти (табл. 1). Серед карбонових кислот встановлено найбільший вміст лимонної кислоти (28605,5 мг/кг), менше яблучної (2217,7 мг/кг) та малінової (921,8 мг/кг) кислот. Високий вміст саме лимонної кислоти робить перспективним

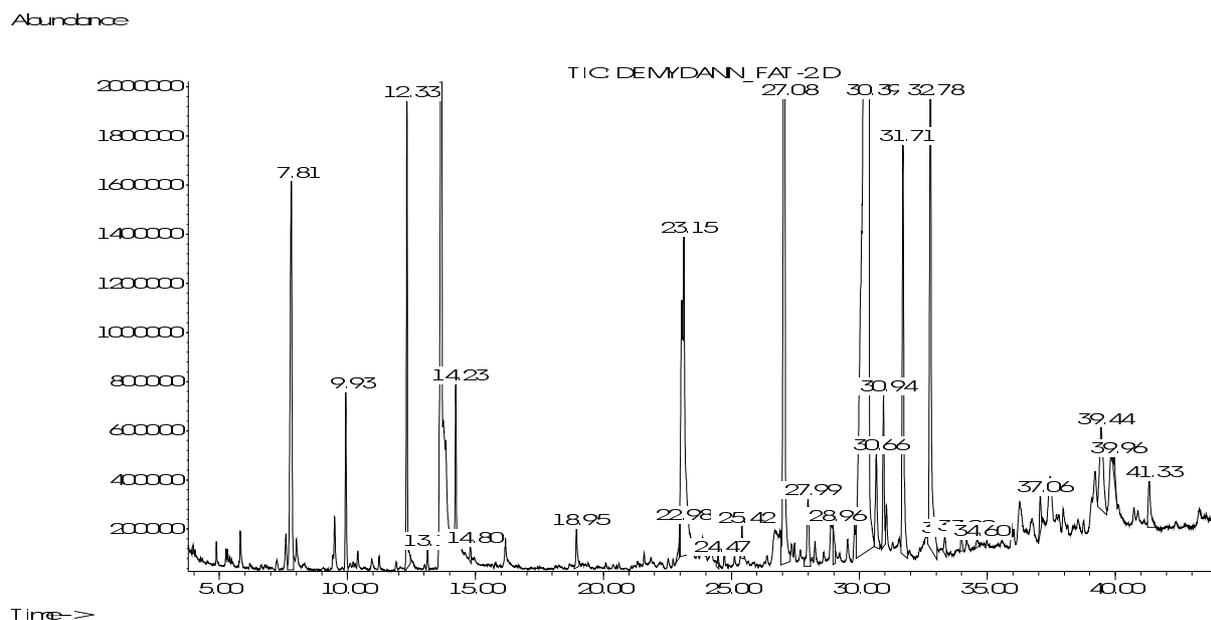


Рис. 1. Хроматограма метилових ефірів органічних кислот трави вербозілля лучного.

Таблиця 1. Вміст органічних кислот у траві вербозілля лучного

№ піку	Час утримування, хв	Кислота	Вміст, мг/кг	Вміст, %
Карбонові кислоти				
2	9,93	Щавлева	362,6	0,87
3	12,32	Малонова	921,8	2,21
5	14,22	Бурштинова	308,6	0,74
9	23,14	Яблучна	2217,7	5,32
15	30,38	Лимонна	28605,5	68,64
Фенольні кислоти				
4	13,12	Фумарова	48,2	0,12
6	14,79	Бензойна	39,0	0,09
20	33,33	Ванілінова	58,5	0,14
26	41,33	Ферулова	220,3	0,53
Жирні кислоти				
7	18,94	Лауринова	110,9	0,27
8	22,98	Міристинова	61,7	0,15
10	24,47	Пентадеканова	29,3	0,07
11	25,41	Азелаїнова	75,3	0,18
12	27,08	Пальмітинова	3444,5	8,27
13	27,98	Пальмітоолеїнова	277,1	0,66
14	28,95	Гептадеканова	102,4	0,25
16	30,66	Стеаринова	303,7	0,73
17	30,93	Олеїнова	394,6	0,95
18	31,7	Лінолева	1215,5	2,92
19	32,77	Ліноленова	2052,6	4,93
21	33,99	Арахінова	44,1	0,11
22	34,59	2-оксипальмітинова	31,0	0,07
23	37,06	Бегенова	100,9	0,24
24	39,44	3-оксиоктадеканова	582,4	1,40
25	39,95	Тетракозанова	66,5	0,16

створення лікарського засобу. Адже лимонна кислота є головним проміжним продуктом метаболічного циклу трикарбонових кислот, відіграє важливу роль у системі біохімічних реакцій клітинного дихання. Вона застосовується у медицині у складі лікарських засобів, що покращують енергетичний обмін (у циклі Кребса), у косметології застосовується як регулятор кислотності, буфер, хелатуючий агент, для шипучих композицій.

Серед фенолових кислот доміантними є ферулова (220,3 мг/кг) та ванілінова (58,5 мг/кг) кислоти. Ферулова кислота міститься у багатьох біодобавках, що мають антиоксидантні властивості. Дію цієї кислоти продемонстровано у відомій сироватці CE Ferulic від SkinCeuticals. Запатентоване поєднання вітаміну С (15 %), вітаміну Е (1 %) та ферулової кислоти (0,5 %) забезпечує природний захист шкіри, має антиоксидантну та протизапальну дію, стимулює синтез колагену. Антиоксидантну дію ферулової

кислоти пов'язують із зв'язуванням вільних радикалів гідроксильних груп, сповільненням процесу пероксидації ліпідів. Протизапальна дія полягає у впливі на фосфоліпіди мембран клітин, захисті еритроцитів та підвищенні здатності лімфоцитів руйнувати чужорідні клітини.

Серед жирних кислот доміантними є пальмітинова (3444,5 мг/кг) та ліолева (1215,5 мг/кг) кислоти.

Висновки. 1. Проведено дослідження органічних кислот у траві вербозілля лучного.

2. Визначено якісний склад та вміст органічних кислот хромато-мас-спектрометричним методом у траві вербозілля лучного.

3. Встановлено наявність 25 органічних кислот, доміантними серед яких є лимонна, пальмітинова та яблучна кислоти.

4. Отримані результати поповнюють відомості про фітохімічний склад досліджуваної рослини, створюють основу для подальшого детального вивчення та застосування у медичній практиці.

Література

1. Демид А. Є. Вивчення флавоноїдів трави вербозілля лучного / А. Є. Демид // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2(26) – С. 17–22.
2. Демид А. Є. Вивчення якісного та кількісного складу флавоноїдів у траві вербозілля лучного / А. Є. Демид, Л. В. Вронська // III Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених : тез. доп. – Луганськ, 2013. – С. 160.
3. Демид А. Є. Компонентний склад ефірної олії вербозілля лучного (*Lysimachia nummularia* L) / А. Є. Демид // Медична хімія. – 2014. – № 1. – С. 50–56.
4. Святош І. В. Фармакогностичне дослідження рослин роду *Lysimachia* / І. В. Святош, Т. О. Краснікова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів:

наук.-практ конф. студентів та молодих вчених, 21-22 квітня 2011 р. : матер. конф. – Харків : НФаУ. – С. 118–119.

5. Лавренова Г. В. Энциклопедия лекарственных растений / Г. В. Лавренова, И. К. Лавренов. – Донецк : Издательство «Донецчина», 1997. Т. 1. – 656 с.

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

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ТРАВЕ ВЕРБЕЙНИКА МОНЕТЧАТОГО

А. Е. Демид, М. Б. Чубка, М. М. Михалкив

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: хромато-мас-спектрометрическим методом определен качественный состав и содержание органических кислот в траве вербейника монетчатого. Установлено наличие 25 органических кислот. Среди карбоновых кислот доминируют лимонная, яблочная и малоновая кислоты; среди фенольных кислот – феруловая и ванилиновая; среди жирных кислот – пальмитиновая и лиолева.

Ключевые слова: трава вербейника монетчатого, органические кислоты.

INVESTIGATION OF ORGANIC ACIDS IN MONEYWORT HERB

A. Ye. Demyd, M. B. Chubka, M. M. Mykhalkiv

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the qualitative composition and organic acid content in the Moneywort herb were identified by the method of gas chromatography-mass spectrometry. The presence of 25 organic acids was determined. The citric acid, malic acid and malonic acid are dominated among the carboxylic acids; forulic acid and vanillic acid – among the phenolic acids; palmitic acid and linolenic acid – among the fatty acids.

Key words: Moneywort herb, organic acids.

Отримано 22.12.13

АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ СТОКРОТОК БАГАТОРІЧНИХ КУЛЬТИВОВАНИХ (BELLIS PERENNIS L.)

©І. С. Дахим, С. М. Марчишин, В. П. Руденко, Л. В. Гусак

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

Резюме: проведено анатомічне дослідження трави стокроток багаторічних культивованих (*Bellis perennis* L.). Для ідентифікації даної сировини встановлено основні мікроскопічні ознаки.

Ключові слова: стокротки багаторічні культивовані, трава, квітконос, листок, квітки, мікроскопічні ознаки.

Вступ. Стокротки багаторічні культивовані (*Bellis perennis* L.) – рослини родини Айстрові (*Asteraceae*). Препарати стокроток регулюють загальний обмін речовин, діють як відхаркувальний, протизапальний, жарознижувальний і кровоспинний засіб, підвищують діурез, сприяють виділенню жовчі у дванадцятипалу кишку, мають слабкі проносні властивості [3, 6].

Показами до призначення стокроток є катар верхніх дихальних шляхів і бронхіти з недостатнім відходженням мокротиння, бронхіальна астма, хвороби печінки, жовчного міхура, нирок і сечового міхура, жовтяниця, хронічні запори, легеневі й маткові кровотечі, подагра і ревматизм [1, 2, 4].

Використовують стокротки і як зовнішній засіб. Настояєм трави лікують рани, інфекційні ураження шкіри, мастит. Застосовують стокротки і в гомеопатії. З молодого листа рослини готують салати, які позитивно впливають на обмін речовин в організмі людини [1, 3, 6].

Методи дослідження. Об'єкт дослідження – трава стокроток багаторічних культивованих,

зібрана у червні-липні на дослідних ділянках Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (с. Дружба, Тернопільська обл.).

Для мікроскопічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-вода-спирт (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методиками [5] з використанням мікроскопів МБР-1 та МБИ-6 ЛОМО. Мікрофотознімки зроблені фотокамерою D-580 ZOOM/C-460 ZOOM/X-400.

Результати й обговорення. На поперечному зрізі квітконос реберчастий або багатогранний. Клітини епідерми з поверхні (рис. 1) вузькі, прозенхімні, зі скошеними кінцями, оболонки слабо потовщені, на поперечних зрізах помітні сосочкоподібні опуклі зовнішні оболонки частини клітин. Продихи рідкі, великі, орієнтовані вздовж органу. Клітини епідерми ближче до суцвіття паренхімні, з потовщеними оболонками. Волоски прості, двох типів. Частіше зустрічаються волоски першого типу (рис. 2), гостро-

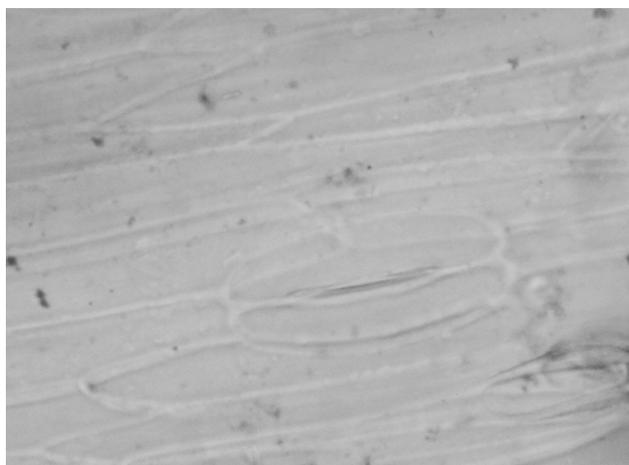


Рис. 1. Продих епідерми квітконоса.



Рис. 2. Опущення епідерми квітконоса під суцвіттям волосками першого типу.

кінцеві, довші, часто притиснуті до епідерми, багатоклітинні, з потовщеними оболонками. Клітини основи волоска паренхімні, апікальна клітина прозенхімна. Ширина клітин у таких волосків або майже однакова, або відрізняється, базальні можуть бути здуті, окремі клітини – стиснуті. Кутикула частіше слабовиражена, від штрихуватої до бородавчастої. Волоски другого типу (рис. 3) частіше 4-5-клітинні, відрізняються меншими розмірами і більш тонкостінними апікальними клітинами.

Первинна кора вузька (рис. 4). Субепідермальна хлоренхіма 1-2-шарова, межує з 1-3 шарами великих тонкостінних клітин корової паренхіми. В реберцях присутня 1-2-шарова пластинчаста або пластинчасто-кутова коленхіма. Тип осьового циліндра перехідний. В реберцях розта-

шовані основні округлі або тангентальні еліптичні провідні пучки, в міжреберних ділянках – дрібні додаткові пучки. Склеренхімна обкладка провідних пучків та склерифіковані серцевинні промені з'єднуються і утворюють механічне кільце. Судини ксилеми розташовані променями, незначно вирізняються від інших елементів ксилеми. Тонкостінна флоема часто роз'єднана склерифікованими елементами на окремі ділянки (рис. 4).

Клітини верхньої епідерми листової пластинки (рис. 5) паренхімні, їх оболонки крупнозвивисті, тонкі. Продихи зустрічаються часто, оточені 4-5 (до 6) біляпродиховими клітинами. Тип продихового апарату аномоцитний. Опушення розріджене. Волоски прості, двох типів. Волосків першого типу (рис. 6) частіше зустрічаються

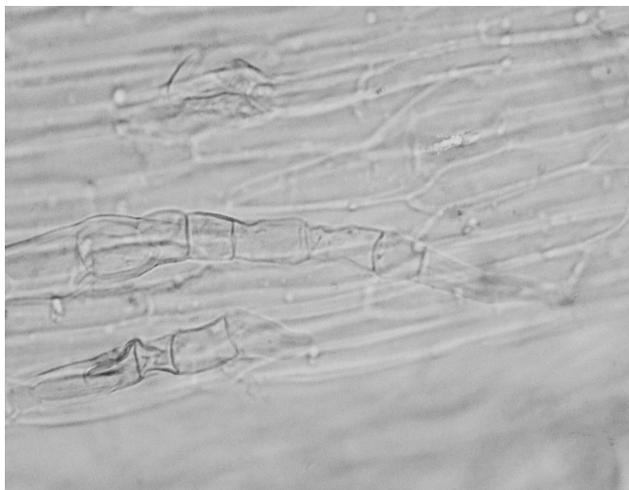


Рис. 3. Волоски епідерми квітконоса з тонкостінною апікальною клітиною.

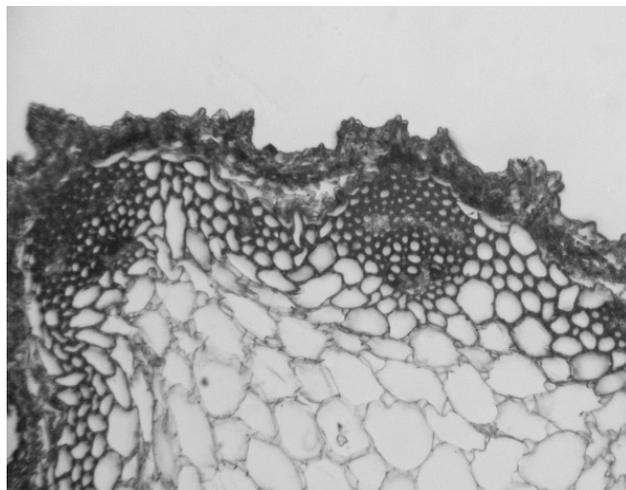


Рис. 4. Поперечний зріз квітконоса.

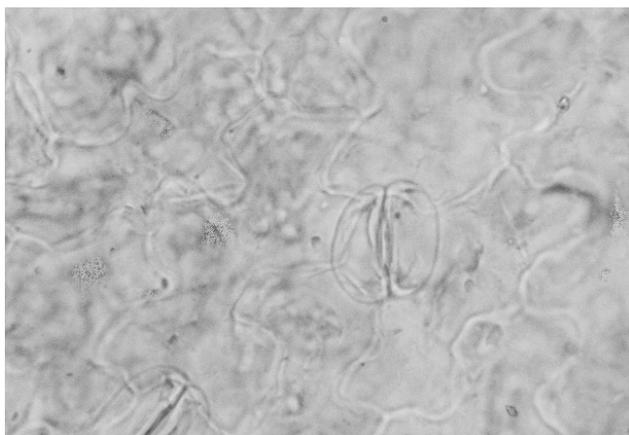


Рис. 5. Верхня епідерма листка.

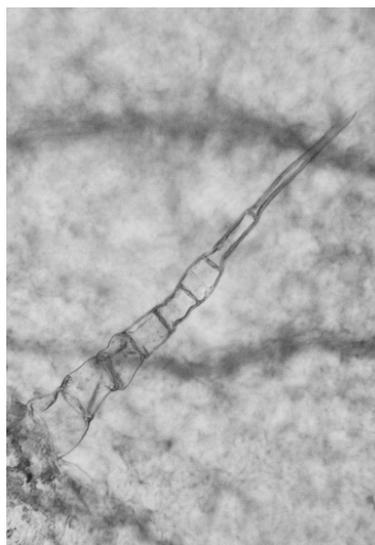


Рис. 6. Довгий багатоклітинний волосок епідерми листка.

вздовж жилок, багатоклітинні, довгі, в верхній частині листової пластинки дещо коротші. Кутікула виражена слабо або непомітна. Волоски другого типу багатоклітинні, (рис. 7) зустрічаються рідше. Їх будова аналогічна будові волосків другого типу квітконоса. Окремі клітини простих волосків можуть спадатися або бути здутими.

Нижня епідерма листка (рис. 8) відрізняється меншими клітинами і більш звивистими оболонками, більш частими продихами та менш щільним опушенням.

По краю листової пластинки та на її верхівці зустрічаються короткі горбкуваті вирости, епідерма яких складається з дрібних клітин з потовщеними і слабозвивистими оболонками та

поодиноких продихів. В опушенні краю притиснуті волосками першого типу, але коротші, з більш потовщеними і кутинізованими оболонками.

Клітини епідерми трубки віночка крайової трубчастої квітки прозенхімні (рис. 9), прямостінні, вкриті повздовжньоскладчастою кутікулою з прямими або дрібнохвилястими смугами, біля верхівки – переважно видовжені. Біля основи трубки скупчено розташовані довгі дворядні багатоклітинні волоски (рис. 10). Лопаті приймочки видовжено-яйцеподібні, з чисельними, дрібними, вузькими, сосочкоподібними виростами. Зав'язь маточки щільно опушена довгими, дворядними, двоклітинними волосками, верхівки яких притуплені, іноді дещо роз'єднані

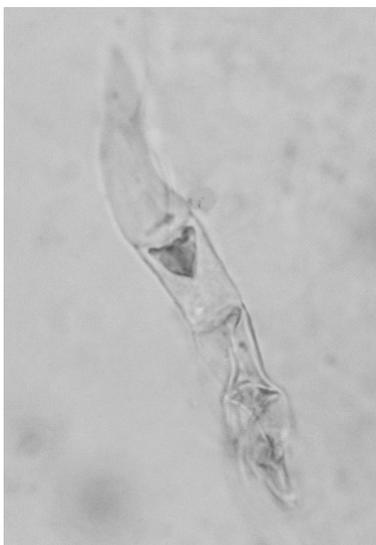


Рис. 7. Короткий волосок епідерми листка з тонкостінною апікальною клітиною.

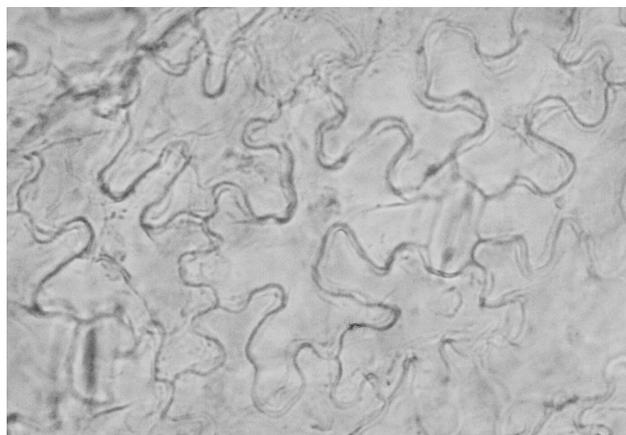


Рис. 8. Нижня епідерма листка.



Рис. 9. Зовнішня епідерма трубки крайової трубчастої квітки.

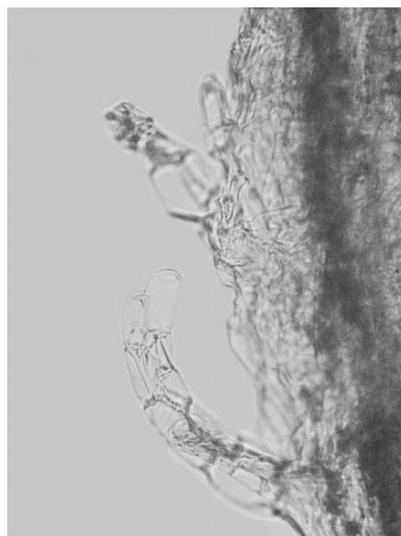


Рис. 10. Дворядні багатоклітинні волоски трубки віночка крайової трубчастої квітки.

і здуті (рис. 11). В опушенні зустрічаються окремі залозисті короткі дворядні багатоклітинні волоски (рис. 12).

Клітини зовнішньої епідерми біля основи віночка центральної трубчастої квітки видовжені з прямими потовщеними оболонками, вище змінюються на видовжено-прямокутні із дрібно-звивистими тонкими оболонками (рис. 13), ближчі до зубців відгину стають коротші і в верхній частині зубців утворюють сосочкоподібні вирости. У верхній частині віночка спостерігається розріджене опушення дворядними багатоклітинними волосками (рис. 14).

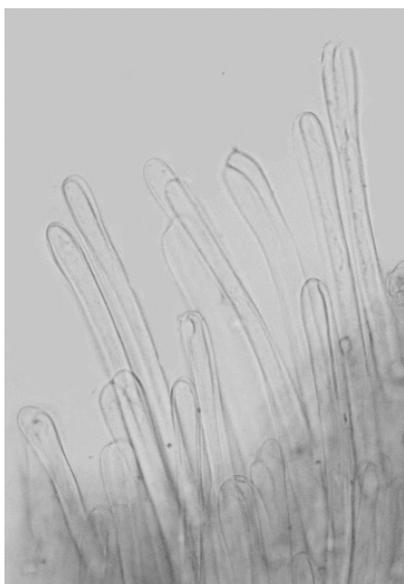


Рис. 11. Прості дворядні волоски зав'язі маточки крайової трубчастої квітки.

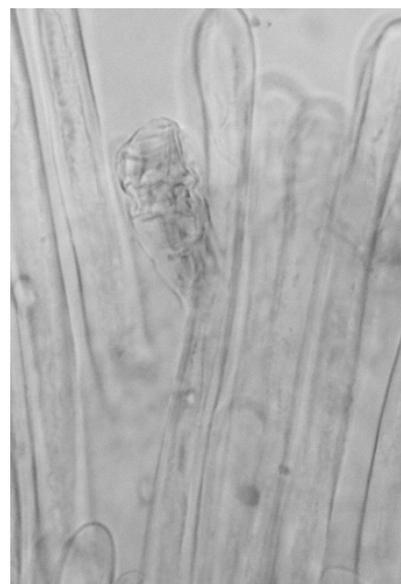


Рис. 12. Залозистий дворядний волосок зав'язі маточки крайової трубчастої квітки.

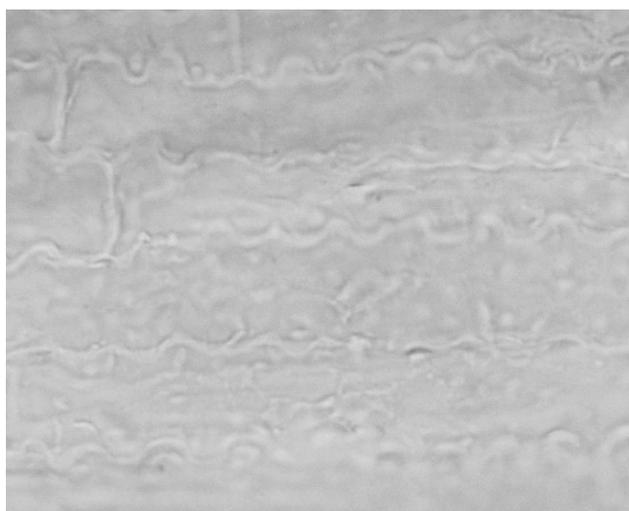


Рис. 13. Зовнішня епідерма трубки віночка центральної трубчастої квітки.

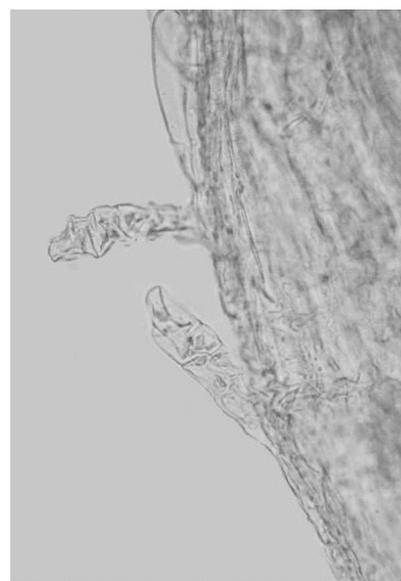


Рис. 14. Дворядні багатоклітинні волоски в опушенні відгину центральної трубчастої квітки.

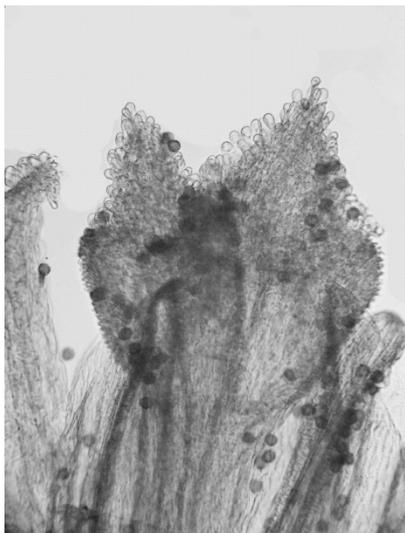


Рис. 15. Приймочка маточки центральної трубчастої квітки.

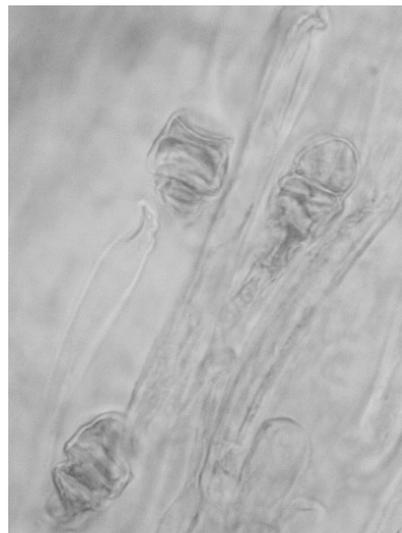


Рис. 16. Залозисті волоски в опушенні зав'язі центральної трубчастої квітки.

Література

1. Лікування травами, фітотерапія [Електронний ресурс] // *Bellis perennis* L.— стокротки багаторічні. – Режим доступу до інф. : <http://botanik-med.blogspot.com/2012/08/bellis-perennis-l.html>
 2. Марчишин С. М. Лікарські рослини Тернопільщини / С. М. Марчишин, Н. О. Сушко. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2007. – 312 с.
 3. Морозюк С. С. Трав'янисті рослини України. Атлас-визначник / С. С. Морозюк, В. В. Протопова. – Тер-

нопіль : Навчальна книга – Богдан, 2007. – 216 с.
 4. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. – К. : Наук. думка, 1987. – 548 с.
 5. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей / Г. П. Фурст. – М. : Наука, 1979. – 154 с.
 6. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К. : ТОВ Рада, 2006. – 656 с.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ МАРГАРИТОК МНОГОЛЕТНИХ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ (*BELLIS PERENNIS* L.)

И. С. Дахым, С. М. Марчишин, В. П. Руденко, Л. В. Гусак

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

Резюме: проведено анатомическое исследование травы маргаритки многолетней культивированной (*Bellis perennis* L.). Для идентификации данного сырья установлены основные микроскопические признаки.

Ключевые слова: маргаритки многолетние культивированные, трава, цветонос, листья, цветки, и микроскопические признаки.

ANATOMIC STRUCTURE OF CULTIVATED DAISY HERB (*BELLIS PERENNIS* L.)

I. S. Dakhym, S. M. Marchyshyn, V. P. Rudenko, L. V. Husak

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

Summary: anatomic research of cultivated daisy (*Bellis perennis* L.) herb was conducted. For identification of this material its main microscopic diagnostic features was stated.

Key words: cultivated daisy, herb, peduncle, leaf, flowers, microscopic features.

Отримано 24.12.13

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

УДК 615.322:582.883.4

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ЛИСТЯ ТА ГІЛОЧОК *EUCALYPTUS VIMINALIS* ТА *EUCALYPTUS URNIGERA*

© О. М. Кошовий, Ю. Н. Авідзба, А. М. Комісаренко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: хромато-мас-спектрометричним методом досліджено компоненти ефірних олій, отриманих з листя і гілочок *Eucalyptus viminalis* та *Eucalyptus urnigera*, ідентифіковано і встановлено кількісний вміст 85 сполук, з них 42 спільні для обох видів: терпеноїди та їх ефіри, сесквітерпеноїди, жирні кислоти та їх ефіри, вуглеводні. В листі і гілочках двох видів виявлено 1,8-цинеол, що доводить можливість їх використання як цинеолвмісних джерел.

Ключові слова: *Eucalyptus viminalis*, *Eucalyptus urnigera*, листя, гілочки, хромато-мас-спектрометричний метод, терпеноїди, 1,8-цинеол.

Вступ. Види роду *Eucalyptus* (Myrtaceae) здавна застосовують у медицині як джерела біологічно активних речовин (БАР) різної направленості фармакологічної дії. Сучасні наукові дослідження присвячуються БАР численних видів евкалиптів, які широко культивуються у різних країнах [1–4].

Згідно з EuPh та ДФУ для виробництва ефірної олії евкалипту головним чином використовують *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus fruticetorum* F. von Mueller (*Eucalyptus polybractea* R.T. Baker), *Eucalyptus smithii* R.T. Baker та інші цинеольні види евкалипту [5, 6].

Найбільш розповсюджені у субтропічній зоні чорноморського узбережжя Кавказу є евкалипт прутоподібний та евкалипт коробочконосний [7]. Евкаліпт прутоподібний (*Eucalyptus viminalis* Labill.) був офіційним видом донедавна, у якому вміст ефірної олії має бути не менше 1% [8, 9]. На основі БАР евкалипту прутоподібного розробляються нові лікарські препарати, проводиться їх стандартизація [10–12].

Евкалипт коробочконосний (*Eucalyptus urnigera* Hook.f.) – один з найбільш морозостійких видів. Дерево досягає на батьківщині (Австралія) 9–12 м висоти, на чорноморському узбережжі Кавказу до 30 м. Витримує без пошкоджень короточасне і тривале зниження температури до -10 °С, але при тривалому зниженні температури до -13-12 °С відмерзає до кореня. Кора гладка, опадаюча, біла з зеленими і червоними плямами. Молоді листки (1 року) супротивні, у численні пари листків, сидячі, серцеподібні, круглі, еліптичні або яйцеподібні, завдовжки (завд.) 6 см, завширшки (завш.) 7 см, яскраво-сизі. Дорослі листки (2 та 3 року) – по-

чергові, черешкові, вузьколанцетні або широколанцетні, 8–18 см завд., 1,5–2,5 см завш., темно-зелені, блискучі. Парасольки пазушні, трикутні; ніжка парасольки стисла майже циліндрична, 1,3–2 см завд.; бутони на квітконіжках, коробочкоподібні, сизі, 12–14 мм завд., діаметром 7 мм; кришечка широко конічна, з шишечкою в центрі або майже загострена, в три рази коротша від трубки квітколожа і трохи ширша. Пильовики довгасті або округлі, відкриваються широкими паралельними щілинами. Плоди на ніжках, коробочкоподібні, завд. 15-17 мм, 7-10 мм діаметром; диск маленький, зрізаний або опуклий; стулки глибоко вдавнені. На батьківщині в Австралії цвіте в лютому – квітні; на чорноморському узбережжі Кавказу – у жовтні – лютому.

З метою пошуку перспективних видів евкалиптів та розширення номенклатури сировини, встановлення можливості використання як джерел БАР нами було досліджено листя та гілочки евкалипту прутоподібного та евкалипту коробочконосного.

Методи дослідження. Для отримання ефірної олії використовували метод мікрогідростилляції з наступною обробкою дистилляту особливо чистим пентаном, який дозволяє виділити ефірну олію.

Об'єкти дослідження – листя 2-3 року життя та гілочки евкалипту прутоподібного та евкалипту коробочконосного, які були заготовлені у фазу бутонізації у кінці вересня на початку жовтня 2013 року.

Хромато-мас-спектрометричне дослідження компонентного складу ефірної олії листя і гілочок евкалипту прутоподібного та евкалипту коробочконосного проводили на хроматографі

Agilent Technology HP6890 GC з мас-спектрометричним детектором 5973N. Для відгонки ефірної олії використовували віали «Agilent» на 22 мл. Леткі сполуки з холодильника змивали у віалу пентаном і концентрували продуванням азоту.

Умови аналізу: хроматографічна колонка кварцова, капілярна HP-5MS. Довжина колонки 30 м, внутрішній діаметр 0,25 мм. Газ-носіє – гелій. Швидкість газу-носія 1 мл/хв. Об'єм проби – 2 мкл. Введення проби splitless, тобто без розділення потоку. Температура детектора і випарувача 250°.

Результати й обговорення. Одержані спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і порівнянням результатів з даними бібліотеки: для кожного хроматографічного піку розраховували усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону та стандарту.

Компоненти ефірних олій ідентифікували за результатами порівняння отриманих в процесі хроматографування мас-спектрів хімічних речовин, які входять до складу досліджуваної суміші, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02. Хроматографічні профілі ефірних олій листя та гілочок евкаліпту прутоподібного та евкаліпту коробочконосного представлено на рисунках 1–4.

Результати ідентифікації компонентів та їх кількісний вміст (у перерахунку на повітряно-суху сировину) наведено в таблиці 1.

У листі та гілочках обох видів ідентифіковано 85 сполук, з них 42 сполуки спільні для двох видів. Загальні терпеноїди для обох видів – α -пінен, 1,8-цинеол, лимонен, γ -терпінен, α -терпінолен, терпінен-4-ол, *p*-терпінелол, дец-2-ен-1-ол, гераніаль, геранілова кислота, транс-каріофілен, аромадендрен, алоаромадендрен, гермакрен, геранілпропіонат, δ -кадинен, глобулол, спатуленол, ледол, вірідіфлорол, геранілізовалеріат, ізо-спатуленол, сквален. Науково-практичний інтерес має 1,8-цинеол, який в листі і в гілочках евкаліпту прутоподібного та евкаліпту коробочконосного міститься, мг/кг: 600,87 і 9,13 та 27,65 і 174,18 відповідно.

Наявність терпеноїдів, особливо альдегідів гераніаль та *p*-цитраль, терпеноїдних спиртів: цинеол, гераніол, терпінелол, терпінен-4-ол, фарнезол, неролідол, глобулол та їх ефірів, кадинол, ледол, вірідіфлорол, α - та γ -еудесмол, терпенілацетат, метилевгенол, нерілацетат, геранілпропіонат дозволяє прогнозувати антимікробну, протизапальну, спазмолітичну дію ефірних олій та ліпофільних субстанцій, отриманих з сировини цих видів евкаліптів.

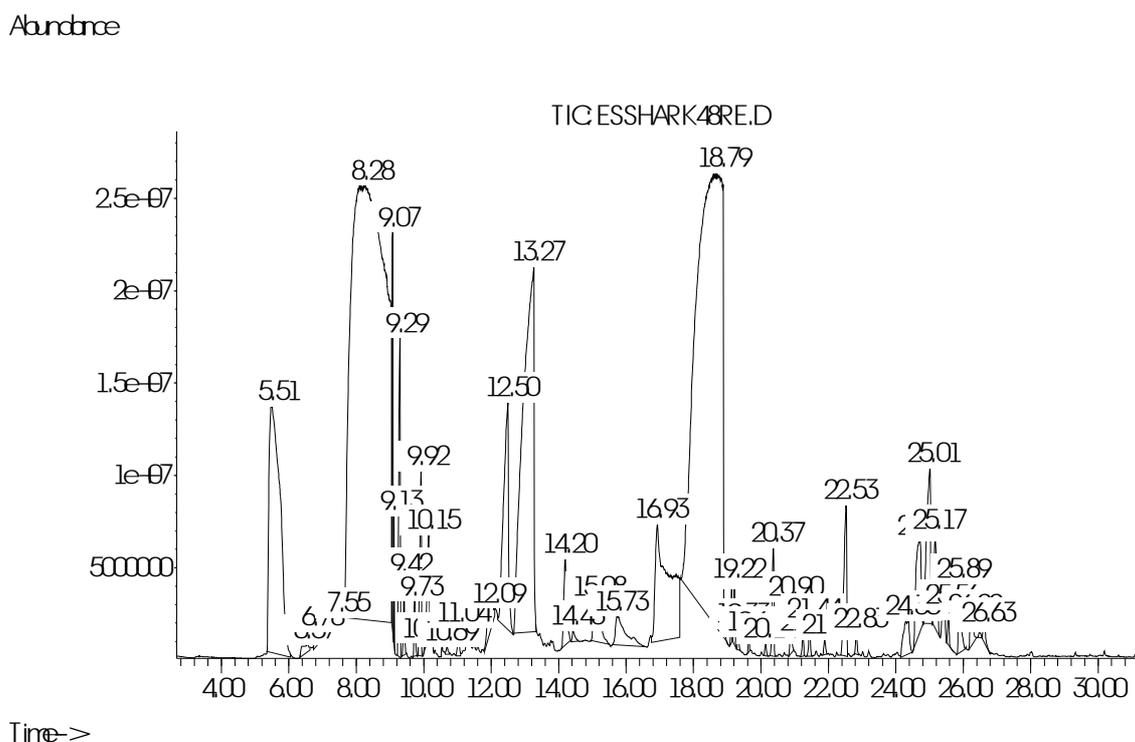


Рис. 1. Хроматографічний профіль ефірної олії листя евкаліпту прутоподібного.

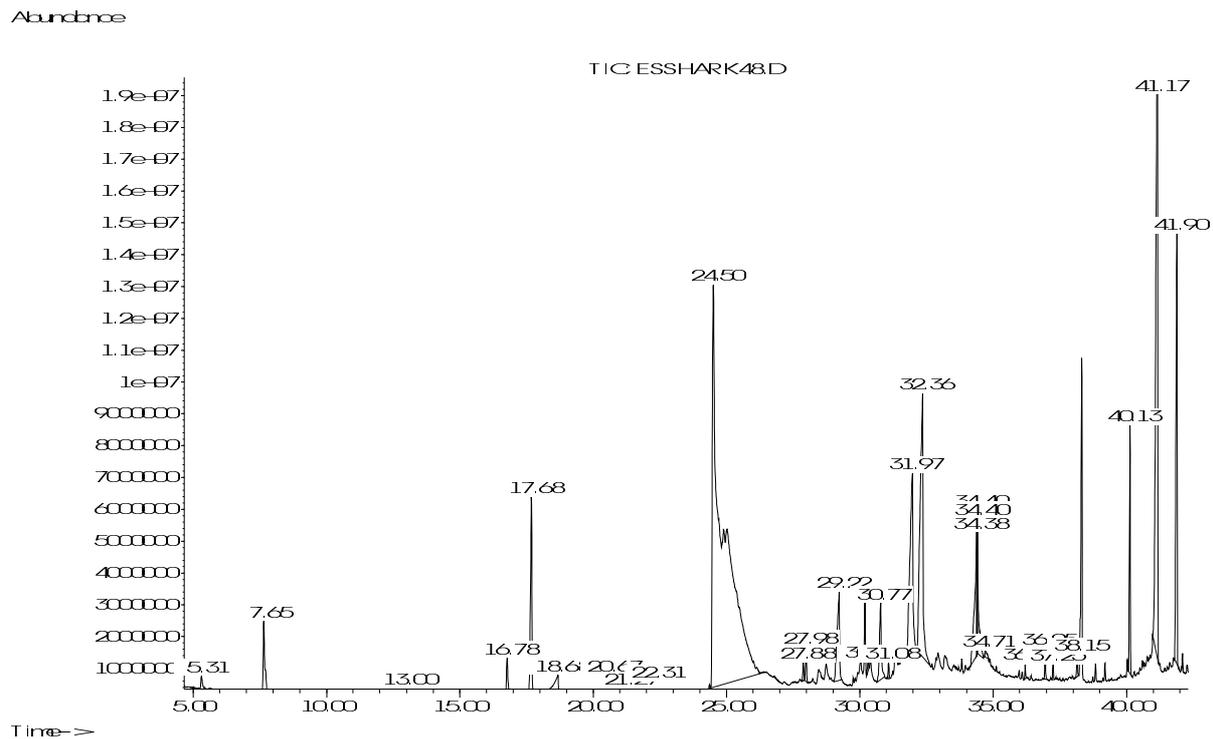


Рис. 2. Хроматографічний профіль ефірної олії гілочок евкаліпту прутоподібного.

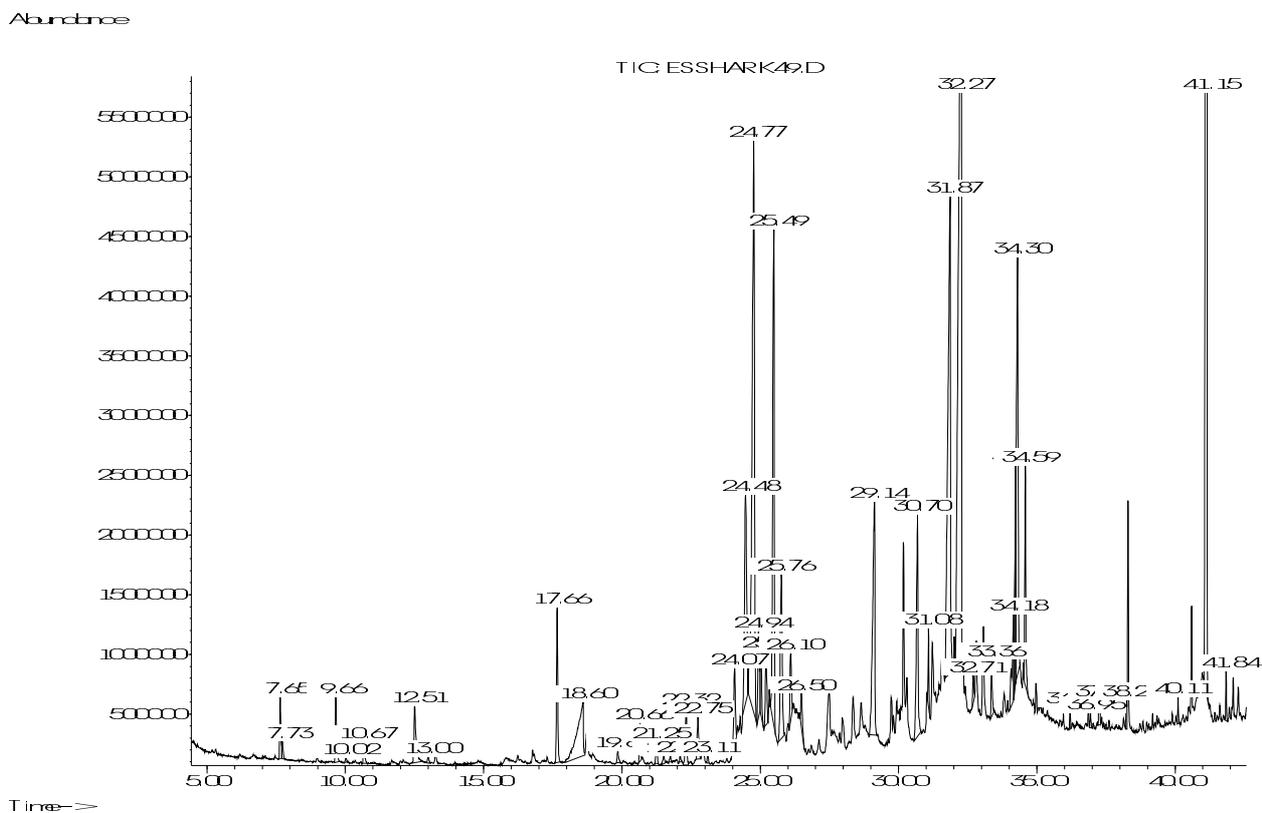


Рис. 3. Хроматографічний профіль ефірної олії листя евкаліпту коробочконосного.

Abundance

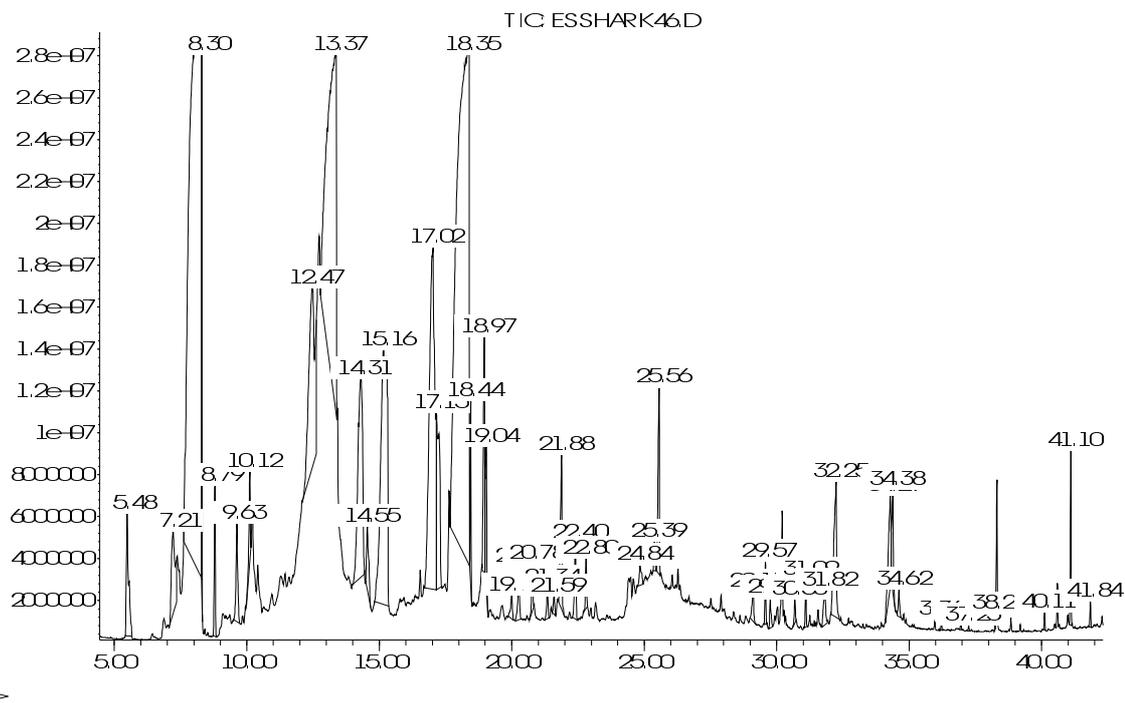


Рис. 4. Хроматографічний профіль ефірної олії гілочок евкаліпту коробочконосного.

Таблиця 1. Компонентний склад ефірної олії листя та гілочок евкаліпту прутоподібного та евкаліпту коробочконосного у перерахунку на сировину (мг/кг)

№ з/п	Сполука	Кількісний вміст (мг/кг)			
		евкаліпт прутоподібний		евкаліпт коробочконосний	
		листя	гілочки	листя	гілочки
	2	3	4	5	6
1	α -Пінен	109.62	4.77		7.70
2	β -Пінен	2.49			
3	β -Мірцен	3.18			
4	Феландрен	7.61			8.32
5	1,8-Цинеол	600.87	27.65	9.13	174.18
6	Лимонен	21.86		2.29	7.40
7	Оцимен	2.01			
8	γ -Терпінен	18.31			4.29
9	транс-Ліналоолксид	3.32			
10	α -Туйон			11.06	
11	Нон-2-ен-1-ол		1.02		
12	цис-Ліналоолксид	2.90			
13	α -Терпінолен	12.02			4.56
14	β -Туйон			0.72	
15	Нонаналь	0.26			
16	Ізоамлізовалеріат				3.37
17	Ліналоол	8.77			
18	Камфора			3.53	
19	Терпінен-1-ол	0.57			
20	нео-Алооцимен	2.10			
21	Терпінеол	4.99			

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
22	Терпінен-4-ол	45.60			30.47
23	<i>p</i> -Терпінеол	160.69	9.48	13.90	86.84
24	Дец-2-ен-1-ол		2.30	0.94	
25	β -Цитраль	9.42			
26	Піперитон	1.11			
27	Гераніаль	11.19			46.81
28	Метилгеранат	11.92			
29	Терпеніацетат	468.38	70.66	24.15	166.98
30	Нерілацетат				3.81
31	Геранілова кислота		25.58	39.15	14.61
32	Бензилізовалеріат				5.45
33	Каприлова кислота		1.48		
34	Геранілацетат	2.79			
35	<i>цис</i> -Жасмонен	3.07			
36	Метилевгенол	1.04			
37	Елемен	0.71			
38	Гуайєн			2.20	
39	α -Гур'юнен	0.77			
40	<i>транс</i> -Каріофілен	8.02	0.61		1,14
41	Аромадендрен	3.33	6.19	5.65	1,74
42	α -Каріофілен	1.27			
43	ало-Аромадендрен	2.11		3.35	1.17
44	α -Фарнезен		4.56		
45	Гераніол			1.45	0.72
46	Фенілетилпропіонат			0.79	6.88
47	Фенілетил	0.99			
48	Сейчелен			1.02	
49	Гермакрен В	17.29	4.62		3,25
50	Леден			10.76	
51	Геранілпропіонат	1.25		7.11	1.60
52	β -Фарнезен		1.96		
53	δ -Кадинен		0.93	1.20	
54	Епіглобулол			15.38	
55	Глобулол	8.28			0.95
56	Спатуленол	20.03		48.26	
57	Неролідол		977.46		
58	Ледол	23.96		153.39	
59	Фарнезол				1.19
60	Вілідіфлорол	11.75		15.76	
61	α -Еудесмол			11.83	
62	Геранілізовалеріат	1.94		79.36	7.07
63	β -Еудесмол			34.76	
64	Ізо-спатуленол	3.35		12.21	
65	γ -Кадинол	0.48			
66	α -Кадинол	1.69		5.54	
67	Міристинова кислота		50.72	62.59	1.47
68	Пентадекан-2-он		2.01		1.07
69	Пентадеканова кислота		33.38	44.26	0.70
70	Гексадекан-2-он		3.10	7.20	1.15
71	Пальмітолейнова кислота		130.21	143.80	2.07
72	Пальмітинова кислота		185.49	255.45	10.46
73	2-Гексилдекан-1-ол			3.51	

1	2	3	4	5	6
74	Гептадеканова кислота			8.17	
75	Лінолева кислота		57.61	20.45	6.48
76	Ліноленова кислота		17.49	30.50	
77	Олеїнова кислота		34.91	83.61	4.52
78	Стеаринова кислота		3.19	28.11	0.97
79	Трикозан		2.58	1.88	0.23
80	Тетракозан		5.87	1.77	0.23
81	Пентакозан		2.86	3.64	0.13
82	Гексакозан		4.77	2.42	0.21
83	Гептакозан		50.16	2.51	0.37
84	Сквален		296.55	356.97	4.17
85	Нонакозан		125.20	4.87	0.60

Висновки. 1. В результаті хромато-мас-спектрометричного дослідження компонентів ефірних олій, отриманих з листя і гілочок евкаліпту прутноподібного та евкаліпту коробочконосного, ідентифіковано і встановлено кількісний вміст 85 сполук, з них 42 є спільні для двох видів. Серед них терпеноїди та їх ефіри, сесквітерпе-

ноїди, тритерпенсквален, жирні кислоти та їх ефіри, вуглеводні.

2. У листі і гілочках обох видів виявлено 1,8-цинеол, що створює передумови для подальшого їх дослідження, доводить можливість їх використання як цинеолвмісних джерел.

Література

- Ozel M. Z. Composition of *Eucalyptus camaldulensis* volatiles using direct thermal desorption coupled with time-of-flight-mass spectrometry / M. Z. Ozel, F. Gogus, A. C. Lewis // *J. Chromatogr. Sci.* – 2008. – Vol. 46(2). – P. 157–161.
- Barton A. F. M. Chemical evaluation of volatile oils in *Eucalyptus* species / A. F. M. Barton, J. Tjandra, P. G. Nicholas // *J. Agric. Food Chem.* – 1989. – Vol. 37 (5). – P. 1253–1257.
- Variation in the volatile oil composition of *Eucalyptus citriodora* produced by hydrodistillation and supercritical fluid extraction techniques // *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters.* – 2013. – Vol. 27. – P. 675–679.
- Effect of *Eucalyptus* Essential Oil on Respiratory Bacteria and Viruses / C. Cermelli, A. Fabio, G. Fanbio, P. Quaglio // *Curr. Microbiol.* – 2008. – Vol. 56. – P. 89–92.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 433-434. 620 с.
- European Pharmacopoeia* 7.0. – 07/2010:0390. –

Eucalyptus oil. – P.1123–1124.

- Деревья и кустарники СССР. Дикорастущие, культивируемые и перспективные для интродукции / ред. тома С. Я. Соколов. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1960. – Т. V. Покрытосеменные. Семейства Миртовые – Маслиновые. – С. 63. – 544 с.
- Эвкалипта прутновидного листья / Государственная фармакопея СССР XI изд. – 1990. – Вып. 2. – 408 с.
- Эвкалипта прутновидного побеги / ВФС 42-1947-89.
- Изопреноидный состав спиртового экстракта листьев *Eucalyptus viminalis* / О. Н. Кошевой, А. Н. Комиссаренко и [др.] // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2011.– Вып. XXIV. – 2. – С. 23–25.
- Разработка методов стандартизации экстрактов из листа эвкалипта / О. Н. Кошевой, А. Н. Комиссаренко, А. М. Ковалева // *Запорожский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 2, Вып. 1. – С. 103–106.
- Хромато-масс-спектрометрический анализ эвкалипта прутновидного (*Eucalypti viminalis* Labill) с использованием различных способов пробоподготовки / Л. В. Павлова, И. А. Платонов, Е. А. Новикова, Н. В. Никитченко // *Аналитика и контроль.* – 2013. – Т.17. – № 3. – С. 304–313.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ЛИСТЬЕВ И ВЕТОЧЕК EUCALYPTUS VIMINALIS И EUCALYPTUS URNIGERA

О. Н. Кошевой, Ю. Н. Авидзба, А. Н. Комиссаренко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: хромато-масс-спектрометрическим методом исследованы компоненты эфирных масел, полученных из листьев и веточек *Eucalyptus viminalis* и *Eucalyptus urnigera*, идентифицированы и установлено количественное содержание 85 соединений, из них 42 одинаковые для обоих видов: терпеноиды и их эфиры, сесквитерпеноиды, жирные кислоты, углеводороды. В листьях и побегах двух видов обнаружено 1,8-цинеол, что доказывает возможность их использования в качестве цинеолсодержащих источников.

Ключевые слова: *Eucalyptus viminalis*, *Eucalyptus urnigera*, листья, веточки, хромато-масс-спектрометрический метод, терпеноиды, 1,8-цинеол.

COMPARATIVE STUDY OF ESSENTIAL OILS' COMPONENTS OF LEAVES AND OFF-SHOOTS OF EUCALYPTUS VIMINALIS AND EUCALYPTUS URNIGERA

О. М. Koshovyi, Yu. N. Avidzba, A. M. Komisarenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: by chromatography-mass spectrometry components of essential oils from leaves and off-shoots of *Eucalyptus viminalis* and *Eucalyptus urnigera* was studied. 85 compounds have been identified and quantified, of which 42 were the same for both species: terpenoids and their esters, sesquiterpenoids, fatty acids, hydrocarbons. In leaves and off-shoots of both species 1.8-cineole was identified, which proves the possibility of their use as containing cineole sources.

Key words: *Eucalyptus viminalis*, *Eucalyptus urnigera*, leaves, off-shoots, gas chromatography-mass spectrometric method, terpenoids, 1.8-cineole.

Отримано 21.11.13

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПЛУК У ЗБОРІ АНТИАЛЕРГІЧНОМУ МЕТОДОМ ВЕРХ

© С. С. Козачок

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: встановлено профіль фенольних сполук збору лікарських рослин з антиалергічною активністю, його інгредієнтів та відвару збору (1:10) методом ВЕРХ. У досліджених об'єктах ідентифіковано і встановлено кількісний вміст: апігеніну, лютеоліну та їх глікозидів, рутину, ізокверцитрину, галової та елагової кислот, галокатехіну, катехіну, епігалокатехіну, епікатехіну та епікатехін галату.

Ключові слова: високоефективна рідинна хроматографія, флавоноїди, складові дубильних речовин, збір антиалергічний.

Вступ. Враховуючи те, що на фармацевтичному ринку України відсутні збори лікарських рослин з антиалергічною активністю, на кафедрі фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського під керівництвом д. фарм. н., проф. С. М. Марчишин розроблено антиалергічний збір, фармакологічна активність якого підтверджена скринінговими дослідженнями на базі ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету під керівництвом д. фарм. н., проф. Л. В. Яковлевої [1].

До збору лікарських рослин для лікування і профілактики хворих з алергічними захворюваннями ми включили лікарську рослинну сировину (ЛРС), яка проявляє імуностимулюючу, антигістамінну, антиоксидантну, детоксикуючу, антиексудативну, мембраностабілізуючу, капіляррозміщуючу, протимікробну, протизапальну, антикомплементарну, регенеруючу, кровоочисну, седативну та в'язучу дії [4]. Вище перелічені активності ЛРС, а, відповідно, і збору антиалергічного обумовлені наявністю у них біологічно активних речовин.

З джерел літератури відомо, що ряд флавоноїдів мають здатність інгібувати вивільнення гістаміну та Ca^{2+} АТФазу, яка регулює надходження іонів Ca^{2+} в опасисті клітини після дії на них антигена. Досліджено, що виражену антиоксидантну активність проявляють катехіни, які, взаємодіючи з вільними радикалами, нейтралізують їх. Катехіни також інгібують алергічні реакції IV типу у щурів та мишей [7, 10].

Враховуючи вищенаведене, метою нашого дослідження було встановити профіль фенольних сполук у зборі антиалергічному, відварі збору (1:10) та його інгредієнтах методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [3].

Методи дослідження. Для розділення суми фенольних сполук на окремі компоненти вико-

ристовували метод ВЕРХ. Дослідження проводили на хроматографі Agilent 1200 3 D LC System Technologies (США), який укомплектований проточним вакуумним дегазатором G1322A, чотириканальним насосом градієнта низького тиску G13111A, автосамплером G1329A, термостатом колонки G 1316A, детекторами діодноматричного G1315C та рефрактометричного G1362A.

Умови хроматографування: колонка Supelco-Discovery C_{18} розміром 250×4,6 мм із сорбентом – силікагель з діаметром зерен 5 мкм, елюенти: (А) 0,0017 моль/м³ фосфорна кислота (Sigma-Aldrich), (В) ацетонітрил (Sigma-Aldrich) для визначення флавоноїдів; (А) 0,1 % трифлуороцтова кислота, 5 % ацетонітрил, (В) 0,1 % трифлуороцтова кислота (Fluca) та ацетонітрил – фрагментів дубильних речовин. Градієнтний режим елюювання (табл. 1). Швидкість подачі рухомої фази та робочий тиск: 0,8 мл/хв, 156×10^5 Па (флавоноїди) і 0,1 мл/хв, 400 bar (складові дубильних речовин), температура термостата колонки 25 °С.

Пробопідготовка. Подрібнену ЛРС масою 1,00 г (точна наважка) та збір антиалергічний – 5,00 г (точна наважка) поміщали в круглодонну колбу на 50 мл, додавали 25 мл 60 % розчину метанолу, 2 мл розчину фосфорної кислоти Р і біді-

Таблиця 1. Параметри градієнтного режиму елюювання

		Флавоноїди						
Час, хв	0	30	33	38	40	41	49-60	
Елюент В, %	12	25	25	30	40	80	12	
		Фрагменти дубильних речовин						
Час, хв	0	8	10	15	20	25	28	29-40
Елюент В, %	100	12	12	25	25	75	75	100

стильованої води (1:10) з рН = 2,8; екстрагували на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 30 хв. Екстракт охолоджували, фільтрували, кількісно переносили в мірну колбу на 50 мл і доводили до мітки 60 % метанолом (флавоноїди).

Складові дубильних речовин із досліджуваних об'єктів (подрібнена ЛРС масою 1,00 г (точна наважка) та збір антиалергічний – 5,00 г (точна наважка)) екстрагували 50 мл 95 % розчину метанолу в ультразвуковій бані при 80 КHz та 45 °С протягом 30 хв. Екстракт охолоджували і фільтрували, фільтрат упарювали при 50 °С у роторному випарювачі. Сухий залишок розчиняли у 100 мл мобільної фази А [2, 6, 8, 9].

Відвар збору (1:10) готували згідно з [5].

Перед хроматографуванням одержані витяги фільтрували через фільтр одноразового використання з діаметром пор 0,45 мкм. Об'єм введеної проби 5-20 мкл.

Для вибору оптимальних аналітичних довжин хвиль детектування були вивчені УФ-спектри

стандартних зразків (виробник Sigma-Aldrich). Стандартні зразки: кверцетину, ізокверцитрину, рутину, апігеніну, лютеоліну, галової кислоти розчиняли в метанолі Р (gradient grade, for HPLC, > 99,9 %, Sigma-Aldrich), елагової кислоти – метанолі Р із додаванням розчину натрію гідроксиду розведеного. Вищезазначені стандартні розчини готували концентрацією від 50-200 мг/л та здійснювали їх п'ятирівневе градуювання у мануальному режимі. Процедуру п'ятирівневого градуювання метанольних стандартних розчинів катехінів (галокатехін, катехін, епігалокатехін, епікатехін, епікатехін галат) виконували в автоматичному режимі інжекції із програмуванням інжектваного об'єму (4, 12, 20, 28, 40 мг/л).

Результати й обговорення. УФ-спектри флавоноїдів і складових дубильних речовин показали 2 максимуми поглинання – при 255 та 340 нм і 255 та 280 нм відповідно. За результатом ВЕРХ-аналізу у досліджуваних об'єктах ідентифіковано аглікони та глікозиди флавоноїдів, фрагменти дубильних речовин (рис. 1–3).

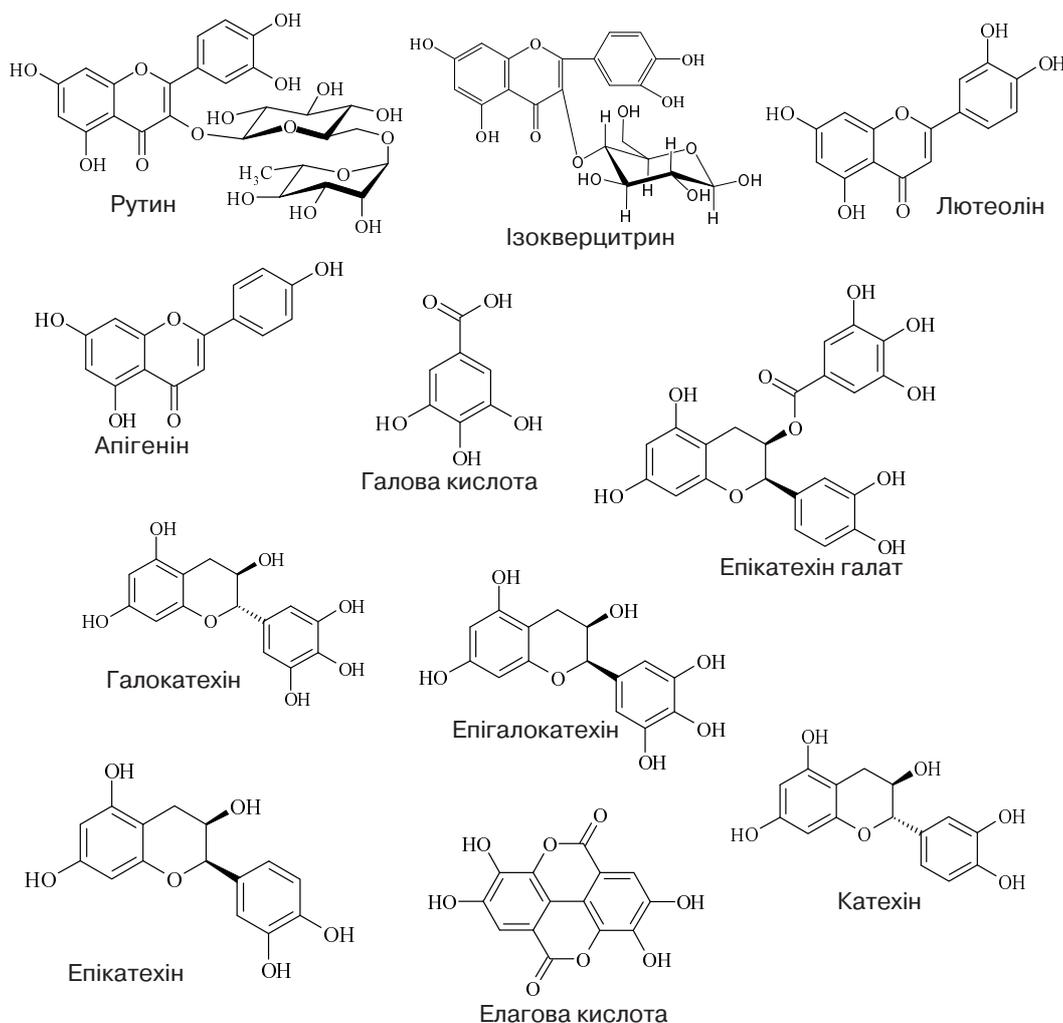


Рис. 1. Хімічні формули виділених сполук.

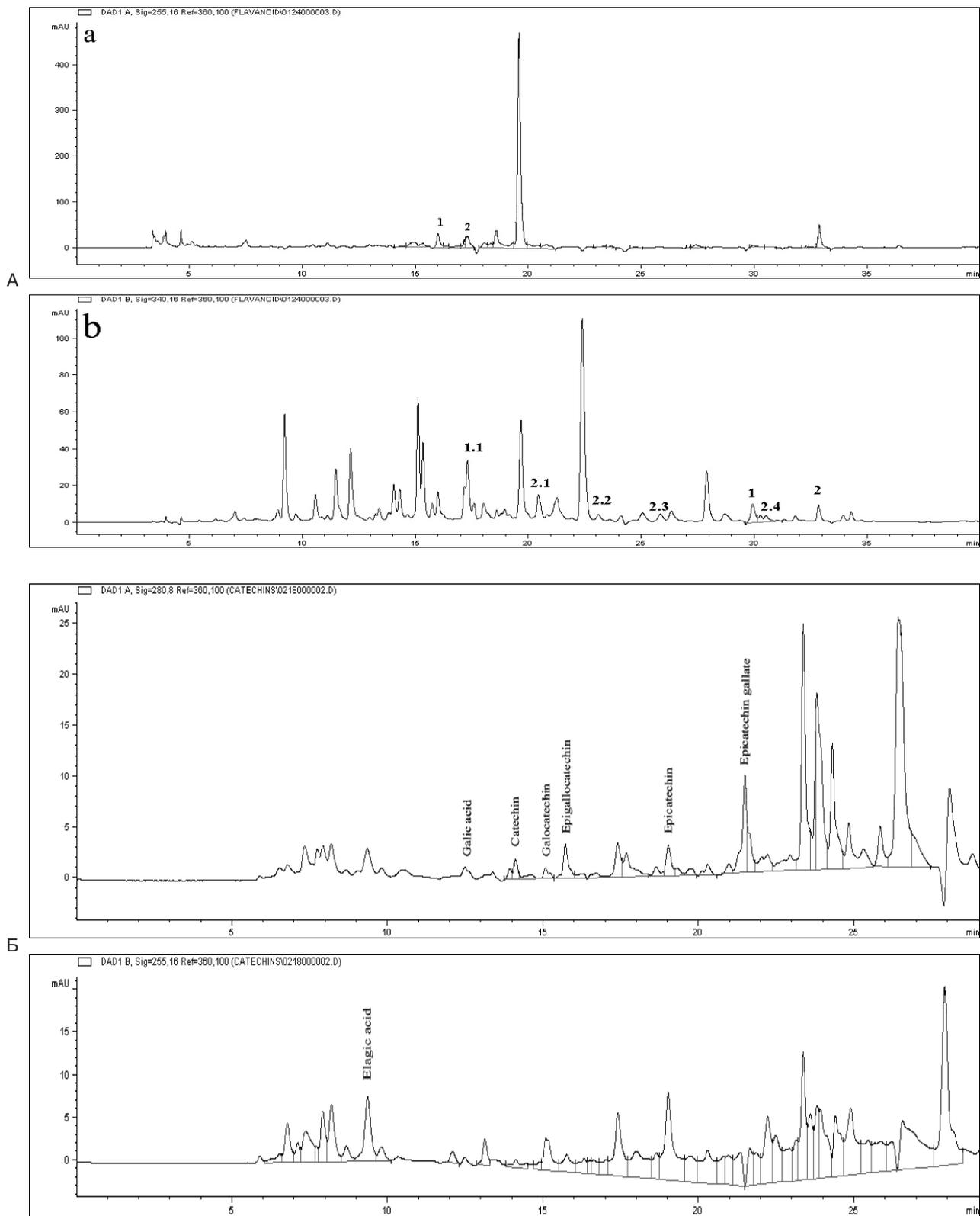


Рис. 2. Хроматограми фенольних сполук збору антиалергічного.

A: **a** – $\lambda = 255$ нм: 1 – рутин, 2 – ізокверцитрин; **b** – $\lambda = 340$ нм: 1 – лютеолін, 1.1 – глікозиди лютеоліну, 2 – апігенін, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 – глікозиди апігеніну. **Б:** при 280 нм: галова кислота, катехін, галокатехін, епігалокатехін, епікатехін, епікатехін галат; при 255 нм: елагова кислота.

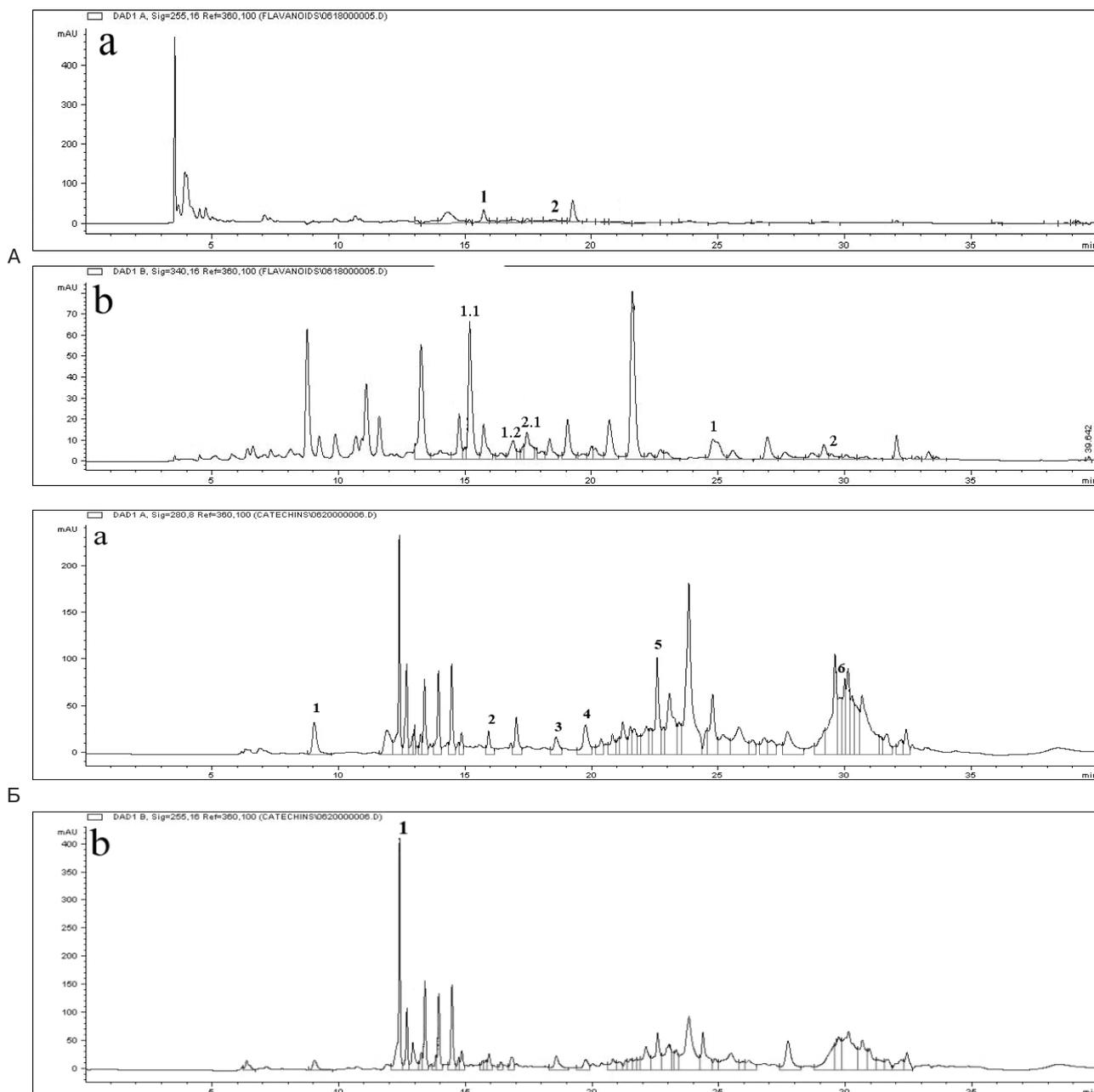


Рис. 3. Хроматограми фенольних сполук відвару збору лікарських рослин з антиалергічною активністю (1:10). А: а – при $\lambda = 255$ нм: 1 – рутин, 2 – ізокверцитрин; б – при $\lambda = 340$ нм: 2 – лютеолін, 2.1 – глікозиди лютеоліну, 1 – апігенін, 1.1, 1.2 – глікозиди апігеніну. Б: а – при $\lambda = 280$ нм: 1 – галова кислота, 2 – галокатехін, 3 – катехін, 4 – епігалокатехін, 5 – епікатехін, 6 – епікатехін галат; б – при 255 нм: 1 – елагова кислота.

Результати досліджень показали, що найбільше водно-спиртовий витяг збору антиалергічного містив рутин (0,22 %) та епігалокатехін (0,13 %) (табл. 2). Серед компонентів збору значну кількість рутину ідентифіковано у фіалки траві (0,77 %), череди траві (0,21 %), кропиви листках (0,12 %), епігалокатехіну – у меліси листках (1,2 %).

У відварі збору (1:10) найбільша кількість припадала на фрагменти конденсованих дубильних речовин (катехіни): епігалокатехін – 0,7 %, гало-

катехін – 0,18 %, епікатехін – 0,15 % (табл. 2).

Висновки. За допомогою ВЕРХ-аналізу у зборі антиалергічному, його компонентах та відварі збору (1:10) ідентифіковано і встановлено кількісний вміст апігеніну і лютеоліну та їх глікозидів, рутину, ізокверцитрину, фрагментів дубильних речовин, що гідролізуються (галової та елагової кислот), простих катехінів (галокатехіну, катехіну, епігалокатехіну, епікатехіну) та складного катехіну (епікатехін галату).

Таблиця 2. Кількісний вміст речовин фенольного характеру у зборі лікарських рослин з антиалергічною активністю та його інгредієнтах, %

Назва речовини	Збір відвар (1:10)	Збір	ЧТ	ФТ	ПВЛ	МЛ	КЛ	РК	ПКК
Рутин	0,10	0,22	0,21	0,77	0,01	0,05	0,12	0,04	–
Ізокверцитрин	0,02	0,01	–	0,04	0,002	0,03	0,02	–	–
Лютеолін	0,002	0,01	0,04	–	0,01	–	–	0,03	–
Сума глікозидів у перерахунку на лютеолін	0,01	0,04	0,16	–	–	0,005	–	0,01	–
Апігенін	0,005	0,01	–	–	0,07	0,12	–	0,01	–
Сума глікозидів у перерахунку на апігенін	0,035	0,05	–	0,28	0,12	0,03	–	0,11	–
Галова кислота	0,01	0,001	–	0,005	–	0,001	0,001	–	–
Елагова кислота	0,04	0,002	0,002	0,003	0,002	0,002	0,003	0,004	0,003
Галокатехін	0,18	0,02	–	0,02	0,12	–	–	0,09	0,008
Епігало-катехін	0,70	0,13	–	0,08	0,022	1,2	–	0,08	0,02
Катехін	0,04	0,004	0,02	0,006	–	0,009	0,005	0,007	0,004
Епікатехін	0,15	0,02	0,04	–	0,002	0,004	–	0,01	–
Епікатехін галат	0,03	0,02	0,1	–	0,024	0,4	0,002	0,008	0,01

Примітки:

1. ЧТ – череди трава.
2. ФТ – фіалки трава.
3. ПВЛ – подорожника великого листки.
4. МЛ – меліси листки.
5. КЛ – кропиви листки.
6. РК – ромашки квітки.
7. ПКК – пирію кореневища і корені.

Література

1. Вивчення антиалергічної дії нових оригінальних рослинних зборів / Л. В. Яковлева, С. М. Марчишин, О. Б. Леницька, С. С. Козачок // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 2. – С. 37-41.
2. Марчишин С. М. Определение гидроксикоричных кислот в антиаллергическом сборе методом ВЭЖХ [Электронный ресурс] / С. М. Марчишин, С. С. Козачок // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. – 2013. – № 4. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1101.
3. Патент на корисну модель № 73556 Україна МПК А 61 К 35/00 Збір лікарських рослин для лікування і профілактики хворих з алергічними захворюваннями / Марчишин С. М., Яковлева Л. В., Козачок С. С., Леницька О. Б.; заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». – № у 2012 03896 ; заявл. 30.03.12 ; опубл. 25.09.12, Бюл. № 18.
4. Принципи створення приписів лікарських засобів природного походження / Н. О. Ветютнева, В. І. Тодорова, Л. Б. Пилипчук, А. П. Радченко // IV Національний з'їзд фармакологів України : тези доповідей, 10-12 жовтня 2011 р., м. Київ. – К : Науково практичне, медичне видання, 2011 – С. 47-48.
5. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків : посібник

для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 639 с.

6. Gudej Jan Determination of flavonoids, tannins and ellagic acid in leaves from *Rubus L. species* / Jan Gudej, Michal Tomczyk // Arch. Pharm. Res. – 2004. – Vol. 27, № 11. – P. 1114-1119.
7. Inhibitory effects of tea catechins and O-methylated derivatives of (-)-epigallocatechin-3-O-gallate on mouse type IV allergy / Masazumi Suzuki, Kyoji Yoshino, Mari Maeda-Yamamoto [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2000. – Vol. 48. – P. 5649-5653.
8. Portet Benedicte Analysis of minor flavonoids in *Piper hostmannianum* var. *berbicense* using liquid chromatography coupled with atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry / Benedicte Portet, Nicolas Fabre, Raoul Rozenberg [et al.] // J. of Chromatography A. – 2008. – Vol. 1210. – P. 45-54.
9. Sensitive Determination of Catechins in Tea by HPL // Thermo scientific. DIONEX corporation. – 2011. – AN 275 – http://www.dionex.com/en-us/webdocs/113734-AB150-LC-Catechins-Tea-07Sep2012-AB70164_E-200912S.pdf.
10. Webb T. Green tea experiments in lab, clinic yield mixed results / T. Webb // J. Nat. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1038-1059.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СБОРЕ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОМ МЕТОДОМ ВЭЖХ

С. С. Козачок

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: установлен профиль фенольных соединений сбора лекарственных растений с антиаллергической активностью, его ингредиентов и отвара сбора (1:10) методом ВЭЖХ. В исследованных объектах идентифицировано и установлено количественное содержание: апигенина, лютеолина и их гликозидов, рутина, изокверцитрина, галловой и эллаговой кислот, галокатехина, катехина, эпигаллокатехина, эпикатехина и эпикатехин галата.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, флавоноиды, компоненты дубильных веществ, сбор антиаллергический.

DETERMINATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN ANTIALLERGIC HERBAL COMPOSITION BY HPLC

S. S. Kozachok

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the profile of phenolic compounds of the composition of medicinal plants with antiallergic activity, its ingredients and decoction from antiallergic herbal composition (1:10) by HPLC was set up. Identified and established quantitative content of apigenin, luteolin and their glycosides, rutin, isoquercitrin, gallic and ellagic acids, gallo catechin, catechin, epigallocatechin, epicatechin and epicatechin gallate in the investigated objects.

Key words: high performance liquid chromatography, flavonoids, compounds of tannins, antiallergic herbal composition.

Отримано 09.12.13

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ЧОРНОБРИВЦІВ ЗОЛОТИСТИХ (TAGETES LUCIDA L.)

©С. М. Марчишин, Л. М. Сіра, Б. Б. Данилюк

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

Резюме: проведено морфолого-анатомічне дослідження листків, стебел та суцвіть чорнобривців золотистих. Для ідентифікації даної сировини встановлено її основні діагностичні ознаки.

Ключові слова: чорнобривці золотисті, морфолого-анатомічні ознаки, трава.

Вступ. Чорнобривці золотисті (*Tagetes lucida*) (син. чорнобривці анісові (*Tagetes anisala*), естрагон мексиканський (*Mexican tarragon*)) – яскраво зелений багаторічний чагарник, заввишки до 50 см. Листки лінійні або довгасті, до 6-7 см завдовжки, блискучі. На кінцях стебел розташовані суцвіття – кошики, діаметром 1-1,5 см. Зростає в горах Мексики і на півдні США. В мексиканського естрагону солодкий аромат, схожий з ароматом анісу і чебрецю. Ще з часів ацтеків його використовують в релігійних і медичних цілях: для зняття болю, заспокоєння нервів і полегшення похмілля. Сьогодні це популярна приправа на півдні США і в Мексиці, оскільки вона сповна може замінити добре відомий естрагон, але легше вирощується в тропічному кліматі [2, 3].

Метою нашої роботи було провести морфолого-анатомічне вивчення трави чорнобривців золотистих, які заготовляли у період цвітіння на дослідних ділянках Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАН України.

Методи дослідження. Виготовлення та дослідження мікропрепаратів проводили за загальноприйнятими методиками [1]. Анатомічну будову органів та їх частин аналізували на поперечних зрізах, відпрепарованій епідермі та препаратах з поверхні під мікроскопом МС 10 з використанням окулярів Х5, Х10 та об'єктивів Х10, Х40. Мікрофотографії зроблено фотокамерою Samsung PL50 з їх подальшою обробкою. Використовували висушену сировину, а також органи, зафіксовані у суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1). Для якісних реакцій на целюлозу, лігнін, крохмаль, жирну та ефірну олії використовували загальноприйнятні у мікротехніці реактиви та барвники [1].

Результати й обговорення. Листок. Листкова пластинка тонка, шкіряста, з безліччю ве-

ликих округлих світлих вмістищ, що ледь про-свічуються крізь мезофіл, але добре видимі під лупою та мікроскопом (рис. 1. А). По краю пластинка нерівномірно-пилчаста, верхівка зубців від гострої до більш чи менш тупої, увінчується гідатою (рис. 1. Б). Крайова епідерма вирізняється від епідерми пластинки крупнішими клітинами з потовщеними, кутинізованими зовнішніми оболонками і товстим шаром кутикули, що утворює радіальні складочки навколо дещо підведених продихів, розміщених рівномірно на поверхні, що між зубцями. Подекуди клітини епідерми утворюють сосочкоподібні вирости (рис. 1, В) з нижніми складками кутикули. У заглибленнях зубців (рис. 1, Г) епідерма разом з потовщеною гіподермою і безхлорофільним мезофілом утворюють світлі масиви безбарвних ку-тастих клітин. Найчастіше епідерма в цій частині з простими і головчастими волосками різноманітного вигляду (рис. 1, Г). В більшості волоски живі, багатоклітинні, однорядні, членисті (гусенице-подібні), видовжені або вкорочені. Оболонки тонкі, зазвичай, спадаються, клітини перекручуються. У певних морфологічних форм волосків верхівко-ва клітина заокруглена, головкоподібна.

Листкова пластинка амфістоматична, епідерма верхньої і нижньої сторін мало відрізняється (рис. 2), без трихом, продихи овально-кулясті, анізо- або аноміцні, біляпродихових клітин, зазвичай, 3-5. Клітини верхньої епідерми великі, зі складочками кутикули, бічні стінки злегка звивисті, тонкі. Нижня епідерма вирізняється дещо дрібнішими, більш звивистими клітинами зі склад-частою кутикулою та більшою щільністю продихів. Над жилками прозенхімні епідермальні клітини з більш потовщеними, пористими оболонками і з нижніми поздовжніми складочками кутикули.

Від типової епідерми різняться безпродихові ділянки над секреторними вмістищами, що за-

лягають субепідермально. Ці клітини крупніші від інших, розміщені найчастіше розеткою, вкриті складчастою кутикулою.

Анатомічна будова листків дорсовентральна, з двома шарами щільної, темно-зеленою стовпчастої хлоренхіми і двома-трьома шарами

лежачої губчастої паренхіми. По всій листовій пластинці у мезофілі та ближче до краю розміщені великі, кулясті, схізо-лізогенні вмістища (рис. 1, 2) з краплями жовтуватої ефірної олії. Як внутрішні, так і зовнішні межі вмістищ найчастіше нечітко окреслені. Добре розвинена сітча-

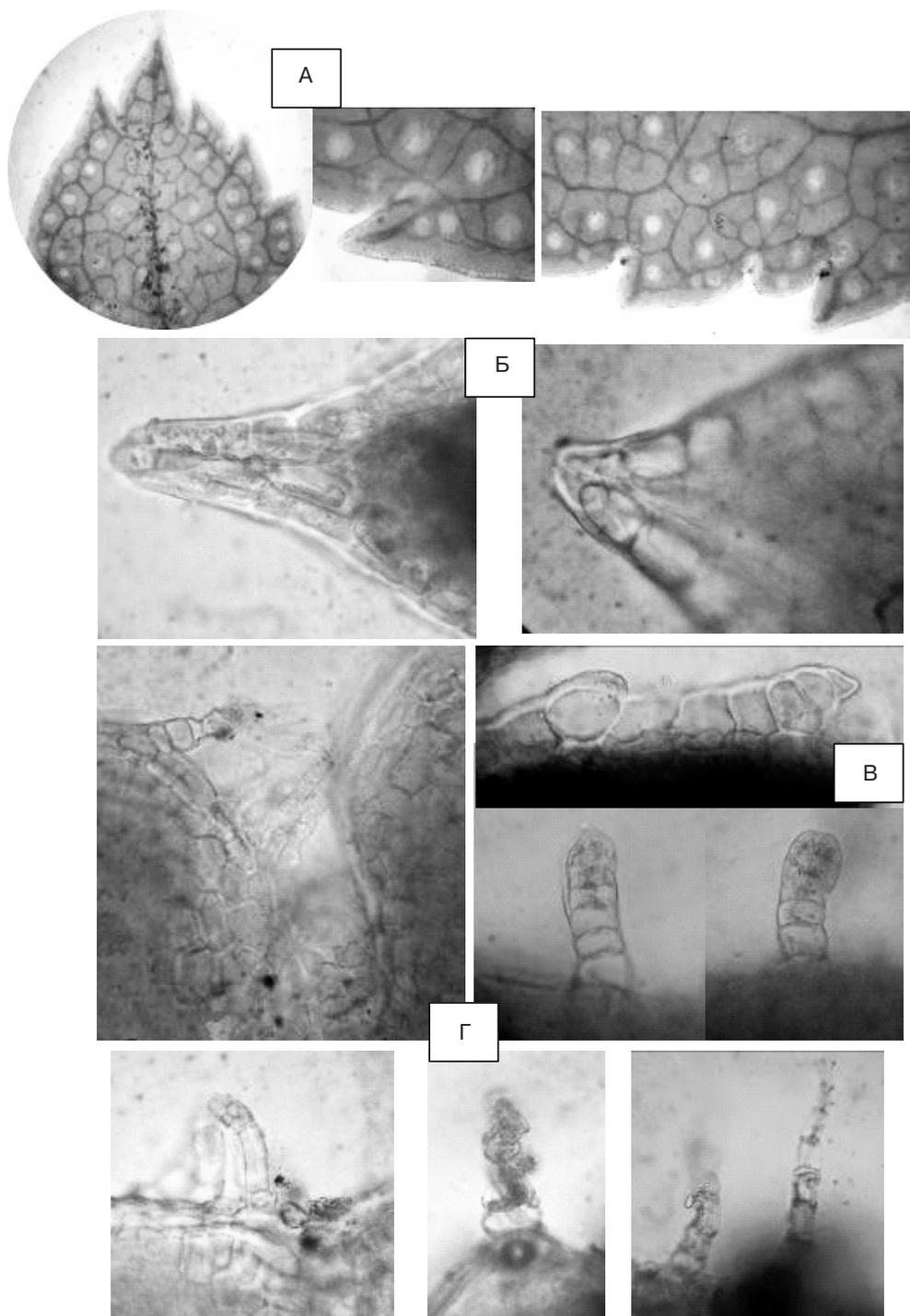


Рис. 1. Препарати листової пластинки: А – частини просвітлених листків у плані (3X), Б – зубці країв з гідатодами, В – сосочкоподібні вирости клітин епідерми по краю пластинки, Г – волоски у заглибленнях зубців.

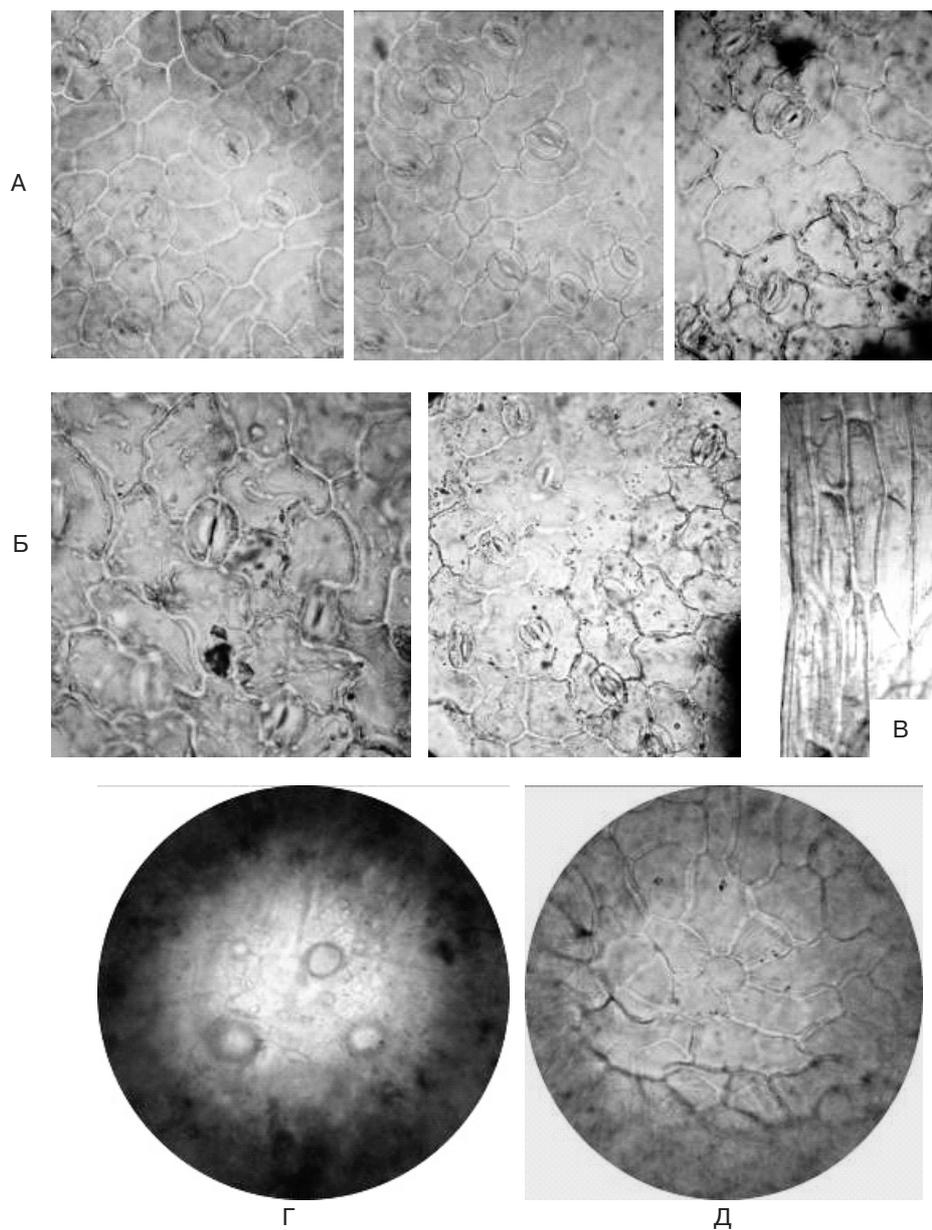


Рис. 2. Поверхні препарати листкової пластинки:

А – верхня епідерма, Б – нижня епідерма, В – епідерма над жилками, Г – секреторне вмістище з ефірною олією у товщі мезофілу, Д – епідерма над вмістищем.

ста мережа жилок, але бічні жилки вузькі, дрібні, репрезентовані обмеженою кількістю скорочених трахеїд зі спіральними потовщеннями.

Головна монопучкова жилка рельєфно виступає з нижньої сторони пластинки. Загострений виступ виповнений крупноклітинною кутовою колєнхімою. Ксилема провідного пучка складається із променів широких судин і супроводжується дво-тришаровою склеренхімною обкладкою. Під флоємою механічний тяж із більш тонких целюлозних волокон. Провідний пучок головної жилки і бічні пучки оточені ендодермою.

Стебло. Стебла тонкі, в обрисі округло-реберчасті. Анатомічна будова від пучкової у верхній зоні до перехідної у середній і безпучкової у базальній здерев'янілій частині (рис. 3). Пучкова і перехідна будова (рис. 3) характеризується добре розвинutoю серцевиною, периферійним кільцевим розташуванням відкритих коллатеральних пучків, наявністю міжпучкового камбію. Епідерму (рис. 4) складають великі прозенхімні клітини з пористою оболонкою і клиноподібно з'єднаними кінцями, кількість продихів обмежена, трихоми відсутні. Первинна

кора верхнього і середнього рівня стебел (рис. 3 А, Б) вузька, вміщує: у ребрах 5-6 шарів, а між ними – 1-2 шари пластинчато-кутової ко-

ленхіми; від 1 до 7 шарів хлоренхіми; між пучками над камбієм 7-8 шарів великоклітинної пухкої запасуючої паренхіми; ендодерму (рис. 3, 4).

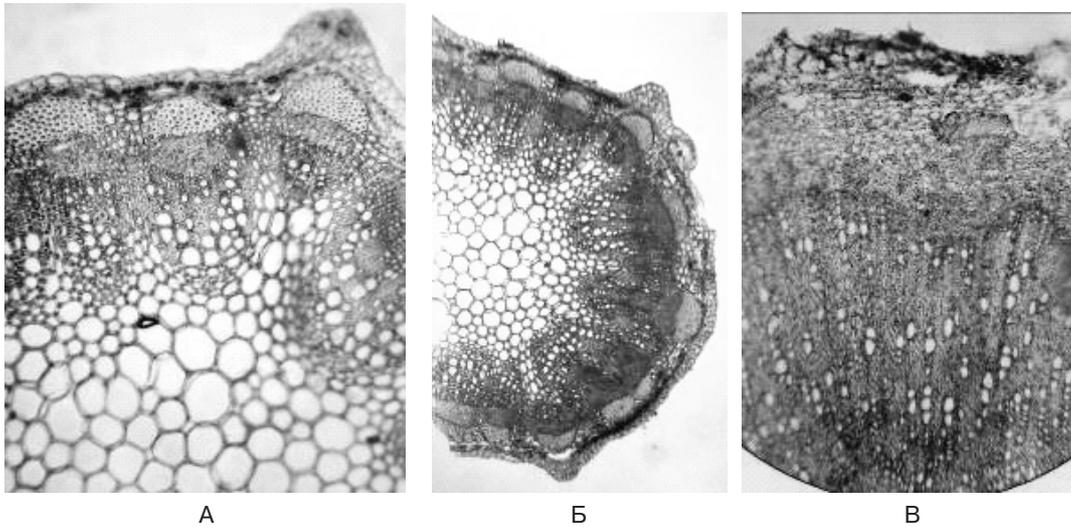


Рис. 3. Фрагменти поперечних зрізів стебел на різних його рівнях з будовою пучковою (А), перехідною (Б) і безпучковою (В).

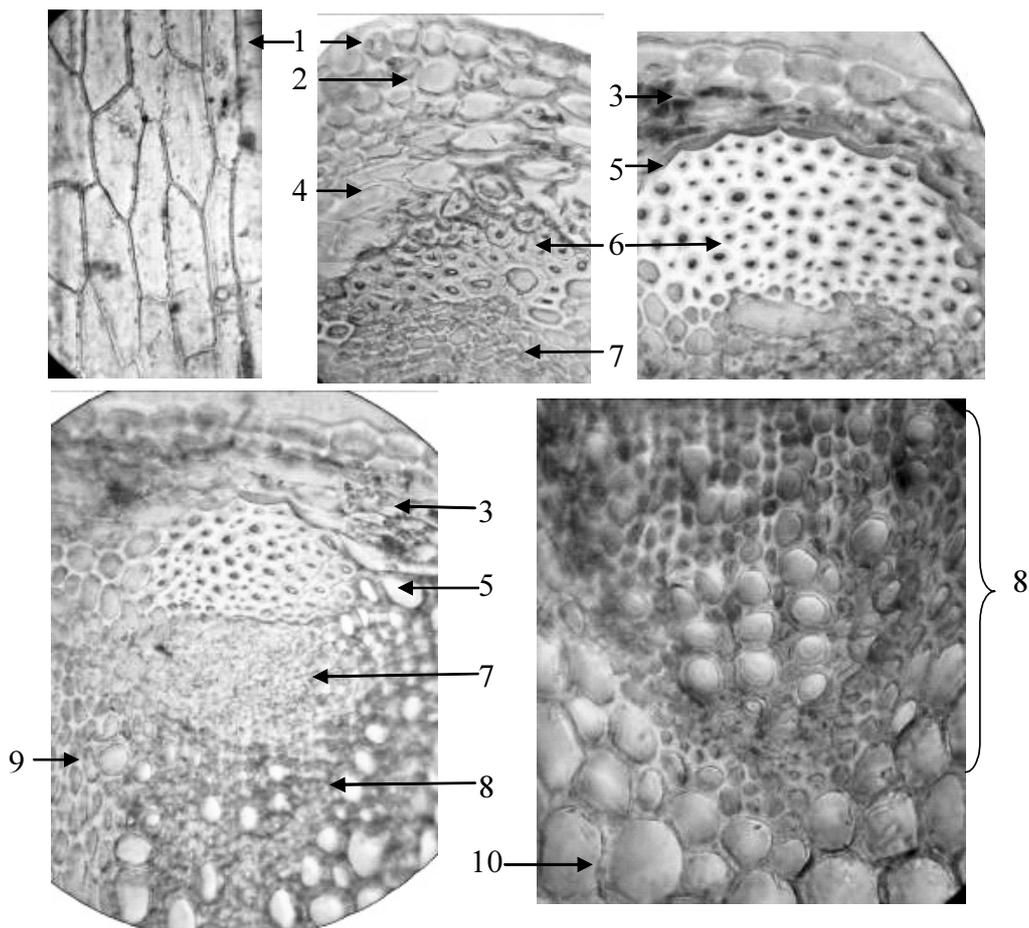


Рис. 4. Тканини стебла: 1 – епідерма (з поверхні й на зрізі), 2 – коленхіма, 3 – хлоренхіма, 4 – запасуюча паренхіма кори, 5 – ендодерма, 6 – склеренхіма, 7 – провідна флоема, 8 – ксилема, 9 – міжпучкова склерифікована паренхіма, 10 – паренхіма серцевини.

Центральний циліндр представлений щільним кільцем провідних пучків, відокремлених склерифікованою паренхімою. До складу пучків входить багатоклітинний тяж первинних склеренхімних волокон флоєми, 5-9-шарова ділянка тонкостінної провідної флоєми та промениста ксилема з переважанням здрев'янілих елементів – судин, трахеїд та деревинних волокон. Клітини променевої паренхіми дрібні.

У нижній частині стебла внаслідок розростання і злиття флоєми і ксилеми пучків, набувають безпучкової будови (рис. 3, 5). Корковий камбій утворює у середньому п'ять шарів корка, в якому подекуди спостерігаються сочевички. Щодо корової частини, то вона дещо змінюється: додається 2-3 шари коленхіми, зникає асиміляційна паренхіма, з'являються великі порожнини між клітинами кори, ендодерма стає невиразною. Склеренхімні тяжі залишаються без змін, а кільце провідної флоєми потовщується. Серцевина займає незначну площу, а ксилема складає найширшу частину центрального циліндра. В ній переважають здрев'янілі трахеальні елементи, судини розсіяні, радіальні серцевинні промені вузькі, не позначені чітко.

Суцвіття. Листочки обгортки (рис. 6, А) вкриті великоклітинною епідермою з нерівномірно по-

товщеними, звивистими оболонками, продиhi зустрічаються зрідка, волоски багатоклітинні прості й секретуючі. З поверхні просвічуються у мезофілі ефіроолійні вмістища та жилки, що супроводжуються волокнистими склереїдами.

Редуковану чашечку (рис. 6, Б) трубчастих двостатевих квіток складають плівчасті, на верхівці бахромчасті, по краю загострено-пилчасті чашолистки. Над розвинутими паралельними жилками епідерма утворює конічні, закруглені, спрямовані вгору волоски. В зрілих квітках і при плодах плівчасті частини чашолистків руйнуються і залишається декілька (найчастіше 4 або 2) опушені жилки, у вигляді остистих виростів (рис. 6).

Відгин трубчастого віночка вкритий епідермою з сосочкоподібними клітинами з ефірною олією, по краю більш видовженими, тонкостінними. Стовпчик і приймочка також опушені тонкостінними волосками з закругленою верхівкою.

Висновки. Проведено морфолого-анатомічний аналіз трави чорнобривців золотистих. Отримані дані будуть використані для ідентифікації та стандартизації нової лікарської рослинної сировини та створення проекту МКЯ «Чорнобривців золотистих трава».

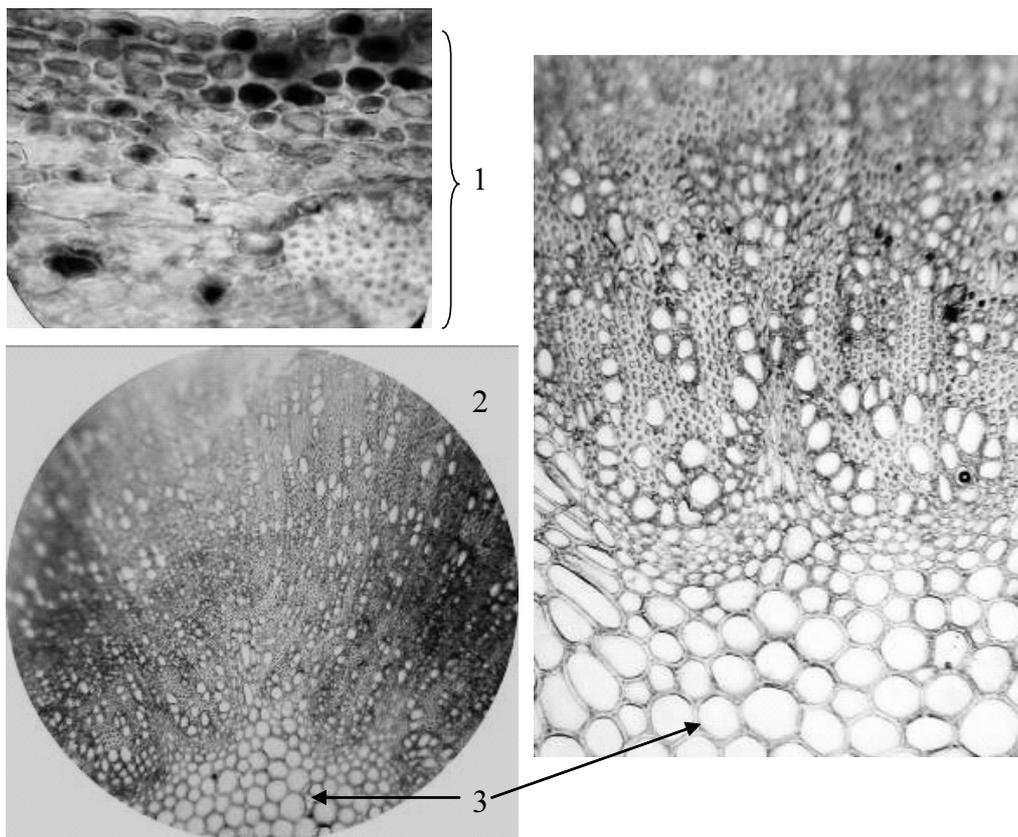


Рис. 5. Фрагменти поперечних зрізів нижньої зони стебла: 1 – корова частина і склеренхімні волокна, 2 – ксилема, 3 – серцевина.

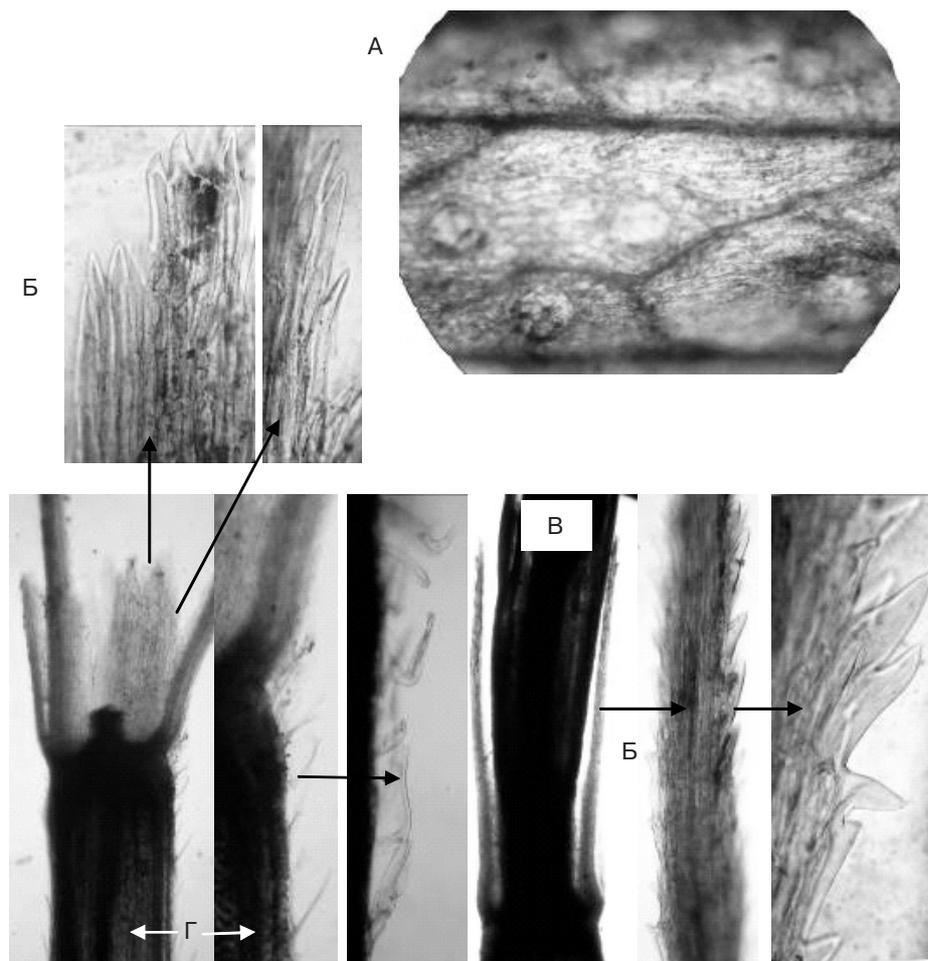


Рис. 6. Фрагменти складових кошика: листочка обгортки (А), чашечки (Б) і віночка (В) трубчастої квітки, Г – зав'язі.

Література

1. Барыкина Р. П. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / Барыкина Р. П. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
2. Эстрагон мексиканский [Электронный ресурс] // Растения А-Я. – Режим доступа к инф. : [http://](http://www.entheo.ru)

www.entheo.ru

3. Tagetes lucida [Электронный ресурс] // Wikipedia, the free encyclopedia. – Режим доступа к инф. : [http://](http://en.wikipedia.org/wiki)

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ БАРХАТЦЕВ ЗОЛОТИСТЫХ (TAGETES LUCIDA)

С. М. Марчишин, Л. М. Серая, Б. Б. Данилюк

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

Резюме: проведено морфолого-анатомическое исследование листьев, стеблей и соцветий бархатцев золотистых. Для идентификации данного сырья установлены его основные макро- и микроскопические признаки.

Ключевые слова: бархатцы золотистые, морфолого-анатомические признаки, трава.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF HERB OF TAGETES LUCIDA L.

S. M. Marchyshyn, L. M. Sira, B. B. Danylyuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: morphological and anatomical research of leaves, stems and inflorescence of *Tagetes lucida* L. was conducted. Main macro- and microscopic features for identification of mentioned herb were determined.

Key words: *Tagetes lucida* L., morphological and anatomical features, herb.

Отримано 02.02.14

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

УДК 615.014.2/.672:615.451.16:615.322:581.135.5

АЛГОРИТМ РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ІЗ КОМПЛЕКСНИМ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ТА ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ

© М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розглянуто особливості розробки складу і технології капсул з густим екстрактом та ефірними оліями. У результаті проведених випробувань вибрано оптимальні допоміжні речовини та запропоновано алгоритм, який може бути використаний при розробці інших твердих лікарських форм з екстрактами та ефірними оліями.

Ключові слова: капсули, капсульна маса, комплексний густий екстракт, ефірні олії, допоміжні речовини.

Вступ. Активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) твердих лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження є сухі або густі екстракти. Труднощі вибору допоміжних речовин і технології при розробці твердих лікарських форм пов'язані з різною природою екстрактів, їхніми фізико-хімічними і фармако-технологічними властивостями, гідрофільністю/гідрофобністю і навіть з проблемами введення як незначної, так і значної кількості цих екстрактів у склад засобу. Практично відсутні на ринку вітчизняні тверді лікарські засоби з ефірними оліями. Тому питання розробки складу та технології твердих лікарських форм на основі густих екстрактів та ефірних олій є особливо актуальним для вітчизняної фармацевтичної галузі.

Мета роботи – розробка дизайну створення твердих капсул на основі комплексного густого екстракту (КГЕ) трави материнки, шишок хмелю та плодів моркви дикої, а також ефірних олій ялиці сибірської та м'яти перцевої.

Методи дослідження. Одночасна наявність в лікарській формі густого екстракту, маса з яким підлягає висушуванню, й ефірних олій, які є леткими і маса з якими не терпить нагрівання, зумовлює необхідність розробки стадійної технології капсульної маси з даними АФІ.

У процесі попередніх випробувань вирішено густий екстракт додавати на першому етапі, застосовуючи метод вологого гранулювання та вивчаючи вплив різних зв'язуючих речовин на фармако-технологічні показники одержаних гранул. Ефірні олії вирішено вводити до складу капсульної маси на другому етапі шляхом диспергування їх з допоміжними речовинами (ДР) і наступним перемішуванням отриманих двох мас (рис. 1).

Експериментальними дослідженнями встановлено необхідність додавання рицинової олії до порошкової маси допоміжних речовин як

своєрідного носія-адсорбента ефірних олій. Леткі речовини ефірних олій, розчиняючись в рицинової олії, зменшують свою леткість, що забезпечує оптимальні умови виготовлення препарату та його стабільність при зберіганні.

Окрім цього, введення рицинової олії разом з КГЕ в одній стадії технологічного процесу приготування капсульної маси забезпечує рівномірний розподіл екстракту у порошковій масі.

При виборі ексципієнтів для капсульної маси з ефірними оліями застосовували речовини, які мають велику питому поверхню для адсорбції ефірних олій, а після змішування з ними зберігають належні фармако-технологічні характеристики. Для цього можна використати аеросил різних марок (аморфний діоксид кремнію безводний), який має велику питому адсорбційну



Рис. 1. Алгоритм технології капсульної маси з комплексним густим екстрактом та ефірними оліями.

поверхню – 50–450 м²/г (залежно від марки), насипний об'єм – близько 50 г/л, насипну густину – 2,36 г/мл [2, 3]. Аеросил обрано як носій – адсорбент ефірних олій.

Окрім адсорбентів, до складу капсульної маси необхідно додавати і ряд інших ДР, які б давали можливість гомогенізувати масу з рослинним екстрактом та отримати з неї гранули бажаної міцності, а в загальному – забезпечити відповідну насипну густину та насипний об'єм капсульної маси. Порошкові маси повинні характеризуватися відповідною плинністю, яка є важливим фармако-технологічним показником якості при приготуванні капсульних ЛФ і в подальшому визначає можливість чи неможливість наповнення твердих капсул. Для цього ми вивчали ДР з різними фізичними і технологічними властивостями, які широко використовують для виробництва твердих ЛФ. Зважаючи на високий вміст ефірних олій було вирішено вводити його у комбінації з адсорбентами, наповнювачами і розпушувачами [2, 3].

Отже, вивченню підлягали ДР з різними фізичними і технологічними властивостями, які умовно віднесено до п'ятих груп якісних факторів (табл. 1).

Для вивчення 5-ти факторів, кожен з яких взятий на 5-ти рівнях, використовували латинсь-

кий квадрат третього порядку [4]. Матриця планування експерименту та результати дослідження капсульної маси наведено в таблиці 2.

Результати й обговорення. Порошкові маси досліджували за такими фармако-технологічними показниками якості: швидкість течії порошкових мас через насадку (плинність), насипна густина, кут природного укусу [5].

Результати дисперсійного аналізу показали, що вплив факторів на насипну густину порошкових мас (y_1) та взаємодію між ними можна виразити наступним чином: $E > A > B > D > C$.

Порівняння середніх значень рівнів фактора E дозволяє побудувати наступний ряд переваг: $e_1 > e_2 > e_3 > e_4 > e_5$. Найбільше значення насипної густини отримували при використанні МКЦ 102. Фактори A та B характеризуються близькими значеннями впливу їхніх рівнів, із цих факторів найкращі результати насипної густини отримані при використанні відповідно сумішей аеросилу з ПВП та аеросилу з МКЦ 101. Вплив факторів D та C значно менший порівняно з іншими факторами, а саме, лідерами із них є лактоза (d_1) та натрій карбоксиметилкрохмаль (c_1).

Другий відгук, який характеризує якість капсульної маси, є кут природного укусу (y_2). Результати дослідження показали, що на цей показ-

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали в процесі розробки технології капсул на основі КГЕ та ефірних олій ялиці сибірської та м'яти перцевої

Фактори	Рівні факторів
A – структуроутворюючі речовини, які вводилися на 1 стадії технологічного процесу	a_1 – аеросил + ПВП a_2 – аеросил + МЦ 100 a_3 – аеросил + ГПМЦ 606 a_4 – аеросил + магнію карбонат основний a_5 – аеросил + МКЦ 101
B – структуроутворюючі речовини, що вводилися в 2 стадії технологічного процесу	b_1 – аеросил + МКЦ 101 b_2 – аеросил + МЦ 100 b_3 – аеросил + ГПМЦ 606 b_4 – аеросил + ПВП b_5 – аеросил + магнію карбонат основний
C – розпушуючі речовини	c_1 – натрій карбоксиметилкрохмаль c_2 – натрій кроскармельоза c_3 – кросповідон XL c_4 – кросповідон XL 10 c_5 – крохмаль картопляний
D – дрібнодисперсні порошки на основі цукрів та кальцію карбонату	d_1 – лактоза d_2 – кальцію карбонат d_3 – таблетоза-80 d_4 – маніт d_5 – сорбіт
E – ковзні речовини	e_1 – МКЦ 102 e_2 – МКЦ 12 e_3 – МКЦ 101 e_4 – МКЦ 500 e_5 – Prosolv 90

Таблиця 2. П'ятифакторний експеримент на підставі гіпер-греко-латинського квадрата 5x5 та результати дослідження капсульної маси

№ за/п	A	B	C	D	E	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	D	D'
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0,883	0,885	58	58	2,38	2,32	0,28	0,28
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	0,803	0,800	58	58	2,51	2,75	0,26	0,26
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	0,782	0,780	58	55	2,26	2,20	0,20	0,15
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	0,744	0,742	55	58	2,75	2,93	0,14	0,17
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	0,744	0,745	43	48	3,67	3,67	0,52	0,50
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	0,744	0,745	40	40	3,83	3,83	0,54	0,54
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	0,709	0,712	38	38	4,00	4,19	0,21	0,22
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	0,782	0,780	53	55	2,59	2,32	0,47	0,41
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	0,763	0,761	48	45	2,84	2,93	0,55	0,56
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	0,763	0,764	60	60	1,83	1,76	0,08	0,08
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	0,793	0,792	60	58	2,67	2,75	0,21	0,27
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	0,763	0,762	60	63	1,66	1,60	0,06	0
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	0,753	0,751	55	50	2,51	2,67	0,20	0,26
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	0,744	0,743	45	48	3,26	3,03	0,44	0,42
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	0,744	0,745	40	45	2,75	2,93	0,40	0,39
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	0,753	0,754	50	48	2,67	2,75	0,42	0,44
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	0,770	0,771	50	51	3,26	3,32	0,61	0,58
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	0,793	0,793	53	53	2,93	2,93	0,56	0,57
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	0,744	0,743	50	48	4,63	4,63	0,47	0,49
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	0,753	0,751	40	45	2,59	2,67	0,47	0,46
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	0,753	0,754	40	40	4,40	4,00	0,61	0,61
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	0,753	0,755	55	45	3,03	3,03	0,38	0,55
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	0,763	0,762	40	40	2,05	2,38	0,28	0,29
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	0,770	0,772	55	53	2,59	2,59	0,38	0,44
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	0,744	0,744	38	40	3,67	3,52	0,53	0,53

Позначення:

1. y_1 і y_1' – насипна густина порошкових мас першої та другої серії, відповідно, г/мл;
2. y_2 і y_2' – кут природного укусу порошкових мас першої та другої серії, відповідно, °;
3. y_3 і y_3' – швидкість течії порошкових мас через насадку першої та другої серії, відповідно, г/с;
4. D і D' – функція бажаності порошкових мас першої та другої серії відповідно.

ник суттєво впливають всі п'ять факторів $A > E > D > C > B$. Найбільший вплив на цей показник виявила група структуроутворюючих речовин, що вводяться в капсульну масу у першій стадії технологічного процесу, тобто, найкращі значення отримано при використанні суміші аеросилу з МКЦ 101, а найгірші – суміші аеросилу з ПВП. Серед представників ковзних речовин значущим є вплив Prosolv 90. Порівняння рівнів фактора D дає наступний ряд переваг: $d_4 > d_3 > d_1 > d_5 > d_2$. Ранжувальний ряд переваг розпушуючих речовин за впливом на кут природного укусу має наступний вигляд: натрій кроскармелльоза > крохмаль картопляний > кросповідон XL > кросповідон XL 10 > натрій карбоксиметилкрохмаль. Найкращі значення кута природного укусу мали суміші, до складу яких входили аеросил з магнію карбонатом основним (b_5) із струк-

туроутворюючих речовин, що вводилися в другій стадії.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявилися статистично значущими і суттєво впливають на плинність порошкової маси (швидкість течії порошкових мас через насадку) (y_3) $D > C > B > A > E$.

Вивчення групи дрібнодисперсних порошоків на основі цукрів та кальцію карбонату (фактор D) дозволило побудувати ряд переваг: $d_4 > d_5 > d_3 > d_2 > d_1$, тобто найкращу швидкість течії мала капсульна маса, що містила маніт. Ранжувальний ряд переваг для речовин-представників групи C має такий вигляд: $c_5 > c_2 > c_3 > c_1 > c_4$, тобто, найбільший показник плинності мала порошкова маса, що містила крохмаль картопляний, а найменший – кросповідон XL 10. Вплив ефектів структуроутворюючих речовин, що вво-

дяться в другій стадії технологічного процесу, (фактор В) на плинність порошкової маси ілюструє наступний ряд переваг: $b_4 > b_1 > b_5 > b_2 > b_3$. Найбільш вагомим на швидкість течії маси є вплив суміші аеросилу та ПВП, а найменш – суміші аеросилу з ГПМЦ 606. Речовини групи А впливають на даний показник капсульної маси таким чином: $a_4 > a_5 > a_2 > a_1 > a_3$, тобто найкращі результати отримані при використанні суміші аеросилу та магнію карбонату основного. Порівняння ковзних речовин дає ряд переваг: $\text{Prosolv 90} > \text{МКЦ 101} > \text{МКЦ 500} > \text{МКЦ 12} > \text{МКЦ 102}$. Ефект впливу ProsoIv 90 дещо сильніший від впливу МКЦ 12, МКЦ 500 та МКЦ 101 та значно сильніший ніж МКЦ 102.

Проведені дослідження дозволили оцінити вплив 25 ДР на фармако-технологічні характеристики порошкової маси, проте “лідера”, який би позитивно впливав на усі показники якості, виявити не вдалося. Саме тому з метою вибору найбільш оптимальних ексципієнтів використовували узагальнений показник якості – функцію бажаності (рис. 2) [4].

Результати, отримані за допомогою функції бажаності, наведено в таблиці 2 (графа D та D'). Вплив вивчених факторів на узагальнений показник (насипна густина, кут природного укосу,

плинність) можна показати в послідовності: $A > C > D > E > B$. Встановлено, що на сукупний показник найбільшою мірою впливає суміш аеросилу та магнію карбонату основного із групи структуроутворюючих речовин, що вводяться на першому етапі технологічного процесу. Серед розпушуючих речовин перевагу мають крохмаль картопляний, натрій кроскармельоза, натрій карбоксиметилкрохмаль. З дрібнодисперсних порошоків на основі цукрів та кальцію карбонату найбільший вплив проявляють таблетоза-80 та сорбіт, із ковзних речовин – МКЦ 12, МКЦ 102, а з рівнів фактора В – суміші аеросилу з МКЦ 101, ПВП та магнію карбонатом основним.

Після встановлення кількісного співвідношення відібраних ДР у складі капсульної маси оптимальний склад апробували у промислових умовах, проте виникли труднощі з введенням в склад капсульної маси значної кількості аеросилу через його легкість, пухкість (висока питома поверхня речовини), тому було проведено ряд випробувань з використанням сучасної функціонально ідентичної аеросилової речовини – неусіліну [6].

Неусілін (магнію алюмометасилікат) – допоміжна речовина японської фірми “Fuji Chemical Industry Co. Ltd.”, яка пропонується у формі по-

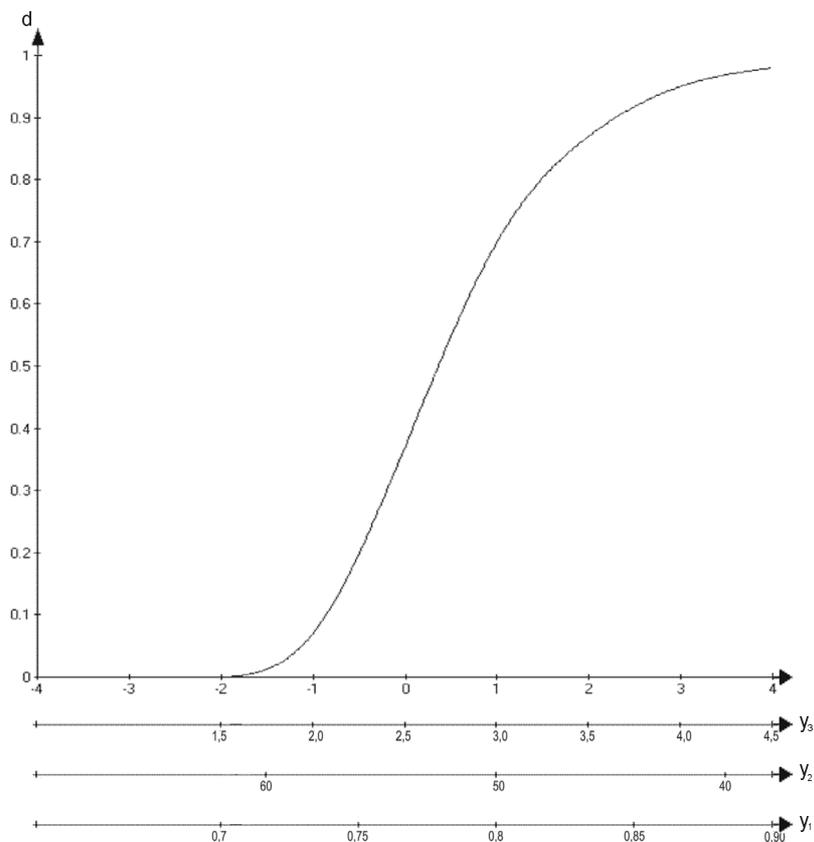


Рис. 2. Функція бажаності при розробці складу капсульної маси з КГЕ та ефірними оліями: насипна густина порошкових мас (y_1); кут природного укосу порошкових мас (y_2); швидкість течії порошкових мас через насадку (y_3).

рошку та гранул з різними фізико-хімічними властивостями залежно від типу. Експериментально підтверджено, що оптимальним адсорбентом є неусілін UFL2, який має достатньо велику площу поверхні (300 м²/г) і характеризується високим ступенем адсорбції олій (3,1 мл/г) та води (2,8 мл/г) і доцільно його вводити до складу капсульної маси в обох стадіях технологічного процесу [6].

Література

1. Обґрунтування доцільності створення твердої лікарської форми на основі Уролесану® / [Чубка М. Б., Вронська Л. В., Сур С. В. та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. (1-2 жовтня 2009 р., м. Тернопіль) – Тернопіль : Вид-во “Укрмедкнига”. – С. 106-107.
2. Чубка М. Б. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул. Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні твердих капсул / М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий, Л. В. Вронська // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 2. – С. 91–95.
3. Stegemann S. Hard gelatin capsules today and

Висновки. Вивчено вплив 25 ексципієнтів та різних їх комбінацій на фармако-технологічні показники капсульної маси; встановлено взаємозв'язок між кількостями вибраних ДР і якістю капсульної маси. На підставі запропонованого алгоритму розроблено двостадійну технологію капсульної маси із КГЕ шишок хмелю, трави материнки, плодів моркви дикої та ефірними оліями ялиці сибірської та м'яти перцевої.

- tomorrow. – Capsugel Library. – 2002. – P. 4–16.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
6. http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji_Neusilin.pdf

АЛГОРИТМ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ КАПСУЛ С КОМПЛЕКСНЫМ ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ И ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ

М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: рассмотрены особенности разработки состава и технологии капсул с густым экстрактом и эфирными маслами. В результате проведенных исследований выбраны оптимальные вспомогательные вещества и предложен алгоритм технологии, который может использоваться при разработке других твердых лекарственных форм с экстрактами и эфирными маслами.

Ключевые слова: капсулы, капсульная масса, комплексный густой экстракт, эфирные масла, вспомогательные вещества.

ALGORITHM OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF HARD CAPSULES WITH COMPLEX DENSE EXTRACT AND ESSENTIAL OILS

M. B. Chubka, L. V. Vronska, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: development features of the structure and technology of capsules with a dense extract and essential oils was considered. Optimal excipients selected as a result of the tests and algorithm was proposed, which can be used in the development of other solid dosage forms of the extracts and essential oils.

Key words: capsules, capsul mass, complex dense extracts, essential oils, excipients.

Отримано 12.01.14

ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СПІВВІДНОШЕННЯ ФАЗ ПРИ ОДЕРЖАННІ ЕКСТРАКТУ ГРИБА *CANDIDA ALBICANS*

© М. В. Рибалкін

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: на основі біохімічного аналізу обґрунтовано співвідношення сировини – сухої біомаси гриба *Candida albicans* та екстрагента – 5,0 % розчину гідроксиду натрію 1:10 у поєднанні з дією ультразвуку при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$. На основі одержаного екстракту заплановано розроблення розчину алергену для імунодіагностики кандидозної інфекції.

Ключові слова: алерген, кандидамікози, екстракція, ультразвук, білок.

Вступ. З кожним роком зростає кількість хворих на кандидоз, який може перебігати як у легкій формі (поверхневий) та і в складній (генералізованій) [1, 12]. Сучасні методи аналізу факторів ризику недостатньо точні, щоб визначити вірогідність глибокоорганної інфекції у пацієнтів з вісцеральною формою кандидозу [6, 11]. Тому розробка та впровадження алергенів кандиди є нагальним питанням сучасної медицини, фармації та ветеринарії. Алергодіагностика – виявлення захворювання шляхом постановки шкірних проб з алергеном. У складі шкіри присутні клітини мастоцити, які виробляють антитіла. Ці антитіла вступають у реакцію з алергеном та беруть участь у синтезі гістаміну [9, 11]. На сьогодні в Україні не випускають жодного алергену для імунодіагностики кандидозної інфекції у пацієнтів з вісцеральною формою кандидозу, які потребують протигрибкової терапії [7]. Необхідно зазначити, що дослідження з розробки алергенів для діагностики інфекційних захворювань активно проводять у різних державах світу: Росії, США, Японії, Німеччині та інших державах [1, 5].

Проведено дослідження з розробки розчину алергену на основі грибів *Candida albicans* для імунодіагностики кандидозної інфекції. Визначено методи культивування грибів та одержання з них екстракту, на основі якого і заплановане розроблення алергодіагностикума. Оптимальним методом одержання екстракту грибів *Candida albicans* є фізико-хімічний, який поєднує дію 5,0 % розчину гідроксиду натрію при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та ультразвукової дезінтеграції [10]. Для подальших досліджень доцільно з'ясувати раціональне співвідношення біомаси грибів та екстрагента 5,0 % розчину гідроксиду натрію при ультразвуковій екстракції. Необхідно дослідити різні об'єми екстрагента з однако-

вою масою сировини. Встановити, в якому із них за рахунок більш сфокусованої дії ультразвуку вивільнення білка та полісахаридів буде відбуватися значно швидше та зменшить енергетичні витрати.

Мета роботи – експериментальне обґрунтування оптимального співвідношення сировини – сухої біомаси гриба *Candida albicans* та екстрагента – 5,0 % розчину гідроксиду натрію у поєднанні з дією ультразвуку при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Методи дослідження. Для попередження контамінації усі маніпуляції проводили в ламінарному боксі та підтримували асептичні умови. Культуру гриба *Candida albicans* штаму ССМ 885-653 висівали у пробірки з агаром Сабуро та культивували у термостаті при температурі 28–30 $^\circ\text{C}$ протягом 48 годин. Одержану культуру змивали ізотонічним 0,9 % розчином натрію хлориду та висівали у матраци з агаром Сабуро. Далі проводили культивування у термостаті при температурі 28–30 $^\circ\text{C}$ протягом 12 діб. Одержану культуру змивали ізотонічним 0,9 % розчином натрію хлориду. Клітини гриба відділяли від розчину натрію хлориду центрифугуванням впродовж 30 хв при швидкості обертання 5000 об/хв. Осад висушували у термостаті при температурі 50–60 $^\circ\text{C}$ та подрібнювали у ступці.

З метою визначення оптимального співвідношення біосировини та екстрагента використовували співвідношення: 1:10, 1:50 та 1:100. Вказані співвідношення обрано згідно з науковою літературою [5, 9, 11]. Для проведення екстракції алергенного матеріалу найчастіше використовують співвідношення 1:100, тому що у багатьох випадках одержаний екстракт можна використовувати без додаткового розведення або концентрування. Однак таке положення не завжди діє. Тому було вирішено провести дослідження

з використанням співвідношення 1:50, яке також часто використовують дослідники. Також використано співвідношення 1:10, яке передбачає подальше розведення одержаного екстракту, але можливо забезпечить більший вихід діючих речовин за менший час – а це є значною перевагою. Використання співвідношення менш ніж 1:10 нераціональне, оскільки у такому незначному об'ємі екстрагенту ультразвукове випромінювання буде неефективне [8, 14]. А співвідношення близько до 1:10 такі, як 1:11 або 1:15 не є принциповими у даному випадку, оскільки не буде спостерігатися значних відмінностей у результатах. Подрібнену суху біомасу гриба *Candida albicans* відважували та обробляли 5,0 % розчином гідроксиду натрію при температурі (25 ± 2) °C у поєднанні з ультразвуковою дезінтеграцією при частоті 22 кГц та інтенсивності 5 Вт/см² [8, 13, 18]. Ультразвукові коливання в біотехнології широко застосовують різні дослідники вже багато років [14, 15, 16, 17, 19, 20]. Одержаний екстракт обробляли 5,0 % розчином кислоти хлористоводневої, поступово доводячи середовище до значення рН $7,2 \pm 0,2$. Проводили попереднє фільтрування на мембранних фільтрах з діаметром пор 0,45 мкм та стерилізуюче фільтрування на мембранних фільтрах з діаметром пор 0,22 мкм.

Для приведення умов екстракцій до однакових параметрів так, як саме в такому випадку можливо порівняти результати, екстракти, одержані при співвідношенні біомаси гриба та екстрагенту 1 до 10, розводили в десять разів, а екстракти, одержані при співвідношенні – 1 до 50, розводили в два рази, щоб порівняти їх за вмістом білка з екстрактом одержаним при співвідношенні біомаси гриба та екстрагенту – 1 до 100. Для визначення часу, необхідного для вивільнення діючих речовин з біомаси гриба *C. albicans*, при всіх співвідношеннях сировини та екстрагенту, через певні проміжки часу (15, 30, 45, 60, 75 та 90 хв) в одержаних екстрактах проводили визначення вмісту білка згідно з ДФУ за методом Лоурі [2]. Для підрахунку результатів використовували статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із застосуванням програми Excel [3]. Згідно з попередніми дослідженнями вивільнення білка та полісахаридів відбувається синхронно [10], тому достатньо визначити вміст лише білка.

Якісне визначення білкового алергенного матеріалу проводили згідно з вимогами ДФУ 2.5.16. Вміст контейнера з розчином алергену «Кандидасін» кількісно переносили у мірну колбу об'ємом 200 мл та доводили об'єм розчину водою до позначки. 1 мл одержаного розчину поміщали у скляну пробірку і додавали 0,15 мл

розчину 400 г/л трихлороцтової кислоти. Струшували, витримували протягом 15 хв, центрифугували впродовж 10 хв зі швидкістю обертання 5000 об/хв і видаляли надосадову рідину. До осаду додавали 0,4 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. У пробірку додавали 2 мл мідно-тартратного розчину, струшували і витримували протягом 10 хв. Потім у пробірку додавали 0,2 мл суміші: фосфорно-вольфрамового реактиву (1:1), приготовленого безпосередньо перед використанням. Закривали пробірку корком, перемішували вміст, струшуючи пробірку, і витримували у темному місці впродовж 30 хв. Розчин забарвлювався в синій колір, був стійким протягом 60 хв, що свідчить про наявність білка у розробленому розчині алергену.

Кількісне визначення білкового алергенного матеріалу проводили згідно з вимогами ДФУ 2.5.16. Вміст контейнера з розчином алергену «Кандидасін» кількісно переносили у мірну колбу об'ємом 10 мл та доводили об'єм розчину водою до позначки. 1 мл отриманого розчину поміщали у скляну пробірку і додавали 0,15 мл розчину 400 г/л кислоти трихлороцтової. Струшували, витримували протягом 15 хв, центрифугували впродовж 10 хв зі швидкістю обертання 5000 об/хв і видаляли надосадову рідину. До осаду додавали 0,4 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. Готували стандартний розчин: 0,100 г альбуміну бичачого розчиняли у 100 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду (основний розчин, що містить 1 г/л білка). 1 мл основного розчину розводили до 20 мл 0,1 М розчином натрію гідроксиду (робочий розчин 1; 50 мг/л білка). 1 мл основного розчину розводили до 4 мл 0,1 М розчином натрію гідроксиду (робочий розчин 2; 250 мг/л білка). У шість скляних пробірок поміщали 0,10 мл, 0,20 мл і 0,40 мл робочого розчину 1 і 0,15 мл, 0,20 мл і 0,25 мл робочого розчину 2. Об'єм розчину в кожній пробірці доводили 0,1 М розчином натрію гідроксиду до 0,40 мл. Готували холостий розчин з використанням 0,40 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. У кожну пробірку додавали по 2 мл мідно-тартратного розчину, струшували і витримували протягом 10 хв. У кожну пробірку додавали по 0,2 мл суміші: фосфорно-вольфрамового реактиву (1:1), приготовленого безпосередньо перед використанням. Закривали пробірки корками, перемішували вміст, струшуючи пробірки, і витримували у темному місці протягом 30 хв. Розчини забарвлюються в синій колір, стійкий впродовж 60 хв. Якщо необхідно, центрифугували для одержання прозорих розчинів. Вимірювали оптичну густину (ДФУ 2.2.25) кожного розчину при довжині хвилі 760 нм, використовуючи як компенсаційний холостий розчин. Будували каліб-

рувальну криву залежності величин оптичної густини шести стандартних розчинів від вмісту в них білка і за калібрувальною кривою визначали вміст білка у випробовуваному розчині. Дослідження кожного зі зразків проводили по п'ять разів з метою визначення відносного стандартного відхилення.

У результаті проведеної роботи було з'ясовано, що час ультразвукової експозиції, необхідний для вивільнення білка з біомаси гриба *Candida albicans* для різних співвідношень сировини та екстрагента, був різним. Екстракції при

співвідношенні біосировини та екстрагента 1:100 та 1:50 є неперспективними, оскільки в цих випадках час, необхідний для вивільнення білка, більший, ніж час, необхідний для вивільнення такої ж кількості білка з біомаси грибів при співвідношенні біосировини та екстрагенту 1:10. Результати досліджень екстрагування білка наведено в таблиці 1.

Результати й обговорення. Отже, для подальших досліджень ми обрали співвідношення біомаси гриба *C. albicans* та 5,0 % розчину гідроксиду натрію — 1:10.

Таблиця 1. Динаміка накопичення білка в екстрактах

Час, хв	Концентрація білка, мг/мл		
	екстракція з ультразвуком при температурі (25 ± 2) °С при співвідношенні біомаси гриба <i>Candida albicans</i> та 5,0 % розчину гідроксиду натрію		
	1:10	1:50	1:100
0	0	0	0
15	0,34	0,14	0,08
30	0,35	0,25	0,17
45	0,36	0,34	0,25
60	0,36	0,37	0,3
75	0,36	0,37	0,33
90	0,36	0,37	0,38

Примітка. n=10, P<0,5.

Висновки. Таким чином, тривалість ультразвукової дії для екстрагування максимальної кількості алергенного матеріалу, була найменша при співвідношенні біомаси гриба *Candida albicans* та 5,0 % розчину гідроксиду натрію (екстрагенту) 1:10 при температурі (25 ± 2) °С. Відповідно найбільш раціональним є дане співвідношення фаз для одержання екстраген-

ту, на основі якого заплановано розроблення розчинну алергену для імунодіагностики кандидозної інфекції.

Необхідно зазначити, що подальші дослідження з розробки та вдосконалення розчину алергену гриба *Candida albicans* є перспективними для сучасної медицини та фармації.

Література

1. Агольцов. В. А. Изготовление и изучение аллергенных препаратов для диагностики микозов / В. А. Агольцов, Е. Ф. Федотова, А. А. Парфенов // Материалы науч.-практич. конф. ин.-та вет. медицины и биотехнологии СГАУ им. Н.И. Вавилова. – Саратов, 2000. – Вып.1. – С. 19–20.
2. Державна Фармакопея України. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Допов. 2. – Х. : РИПЕГ, 2008. – 620 с.
3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
4. Новые диагностические и лечебные аллергены / В. М. Бержец, Е. А. Коренева, О. В. Радикова и др. // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 56– 56.
5. Пат. 2245721 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 В

- 39/00, С 12 Р 21/00, 19/04, С 08 В 37/00, С 07 К 2/00, С 12 N 1/16/(С 12 N 1/16, С 12 R 1:725), (С 12 Р 21/00, С 12 R 1:645), (С 12 Р 19/04, С 12 R 1:645). Антигенные препараты / Дитер Фарнов, Йоахим Карле, Игорь Д. Поляков, Людмила Г. Иванова; заявитель и патентообладатель БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДИКА ГмбХ. – № 98104502/15, заяв. 09.08.1996; опубл. 10.02.2005, Бюл. № 4.
6. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов / Н. Н. Клишко, Н. В. Васильева, Н. П. Елинов и др. – СПб. : Спб МАПО, 2001. – 24 с.
7. Пухлик Б. М. Аллергены Украины. Состояние дел, нерешенные проблемы и перспективы / Б. М. Пухлик, В. Б. Русанова // Імунологія та алергологія. – 1999. – № 3. – С. 3–9.
8. Сорока С. А. Влияние акустических колебаний на биообъекты / С. А. Сорока // Вибрация в технике и технологии. – 2005. – № 1. – С. 39–41.

9. Фрадкин В. А. Диагностические и лечебные аллергены / В. А. Фрадкин – М. : Медицина, 1990. – 256 с.
10. Філімонова Н. І. Дослідження алергенних біополімерів одержаних шляхом поєднання ультразвукової та хімічної обробки біомаси грибів роду *Candida albicans* / Н. І. Філімонова, І. Л. Дикий, М. В. Рибалкін // Запорозький мед. жур. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 123-125.
11. Царев С. В. Аллергены грибов / С. В. Царев, М. Р. Хаитов // Доктор. Ру. – 2009. – № 2. – С. 57–68.
12. Шабашов Н. В. Современные представления об иммунопатогенезе микозов / Н. В. Шабанова // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 43–44.
13. Шпахаев Э. Г. Дезинтеграция клеток в биотехнологии : учебное пособие / Э. Г. Шпахаев, В. Ж. Цыренов, Е. И. Чебунина. – Улан-Удэ, 2001. – 94 с.
14. Bar. R. Ultrasound Enhanced Bioprocesses / Bar, R. // Biotechnology and Engineering – 1987. – Vol. 32, P. – 655–663.
15. Bauer K. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie: mit einer Einführung in die Biopharmazie / Kurth Bauer. – 7., Auflage. – Stuttgart: Wissensch. Verlag. – Ges., 2002. – 496 S.
16. J. A. Daan Crommelin Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications, Third Edition / Daan J. A. Crommelin, Robert D. Sindelar, Bernd Meibohm. // Third. – 2007. – 496 p.
17. Kimmel Eitan Cavitation bioeffects / Eitan Kimmel // Critical Reviews in Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 105–161.
18. Sinisterra J. V. Application of ultrasound to biotechnology: an overview / J. V. Sinisterra // Ultrasonics. – 1992. – Vol. 30, № 3. – P. 180–185.
19. Leighton G. Timothy What is ultrasound? / Timothy G. Leighton // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – 2007. – Vol. 93, № 1-3. – P. 3–83.
20. O'Brien D William Ultrasound-biophysics mechanisms / William D O'Brien // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – 2006. – Vol. 93, № 1-3. – P. 212–255.

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ФАЗ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ЭКСТРАКТА ГРИБА *CANDIDA ALBICANS*

Н. В. Рыбалкин

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: на основании биохимического анализа обосновано соотношение сырья – сухой биомассы гриба *Candida albicans* и экстрагента – 5,0 % раствора гидроксида натрия 1:10 в сочетании с действием ультразвука при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$. На основании полученного экстракта запланирована разработка раствора аллергена для иммунодиагностики кандидозной инфекции.

Ключевые слова: аллерген, кандидамикоз, экстракция, ультразвук, белок.

RATIONALE FOR OPTIMUM RATIO IN PHASES TO OBTAIN THE EXTRACT OF THE FUNGUS *CANDIDA ALBICANS*

M. V. Rybalkin

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: on the basis of biochemical analysis, ratio of materials was justified – dry biomass and fungus *Candida albicans* extractant - 5.0 % sodium hydroxide solution 1:10, combined with the action of ultrasound at a temperature of $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Based on the obtained solution ekstrakta planned development of allergen immunoassay for *Candida* infection.

Key words: allergen, candidiasis, extraction, ultrasound, protein.

Отримано 02.10.13

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ САХАРОЗИ МАРОК COMPRI SUGER – НОВИХ НАПОВНЮВАЧІВ ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК

© М. Б. Демчук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено технологічні характеристики сахарози марок Comprі Sugar O, Comprі Sugar M3 та Comprі Sugar S. Досліджено вплив різних типів сахарози Comprі на фармако-технологічні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової, а також таблеток хлоргексидину гідрохлориду, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: сахароза Comprі Sugar, кислота ацетилсаліцилова, хлоргексидину гідрохлорид, таблетки, пряме пресування.

Вступ. Пряме пресування є сучасною, еко-номічною та достатньо гнучкою технологією таблетування лікарських засобів. Цей метод забезпечує високу продуктивність праці, дозволяє скоротити час технологічного циклу, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і працевитрати. Пряме пресування дає можливість отримати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних між собою речовин. Технологія пресування без грануляції дозволяє підвищити якість і стабільність таблетованих препаратів завдяки виключенню стадії зволоження маси для таблетування, її сушіння при підвищених температурах і сухій грануляції. Проте технологічні властивості більшості активних фармацевтичних інгредієнтів не дозволяють отримувати таблетки на їх основі прямим пресуванням [1–3].

Для корекції фізико-технологічних властивостей діючих речовин найчастіше додають допоміжні речовини (ДР). На фармацевтичному ринку представлений широкий асортимент наповнювачів із специфічними властивостями для використання в технології прямого пресування [4, 5]. Такими ДР є агломеровані наповнювачі для прямого пресування таблеток, які представляє німецька фірма Suedzucker AG під торговими марками Comprі Sugar. Сахароза Comprі Sugar марок O, M3 та S являє собою білі гранули, відмінні за складом, структурою та іншими фізико-технологічними характеристиками (табл. 1). Агломерати Comprі Sugar O містять сахарозу, гранули Comprі Sugar M3 складаються із 95–98 % сахарози та 2–5 % мальтодекстрину, а Comprі Sugar S містить сахарозу та до 5 % глюкозного сиропу [6].

Низька гігроскопічність (менше 0,1 % для Comprі Sugar O, менше 0,7 % для Comprі Sugar M3 та S) дозволяє забезпечити стабільність таблеток протягом тривалого часу зберігання.

Агломеровані продукти Comprі Sugar доцільно використовувати у технології прямого пресування таблеток, у виробництві жувальних та смоктальних таблеток, капсул та гомеопатичних лікарських засобів [1, 7].

Метою досліджень було вивчення фізико-технологічних характеристик сахарози Sugar Comprі різних марок, які були надані для дослідження ТзОВ «Witec» (м. Одеса).

Методи дослідження. Об'єктами дослідження обрано сахарозу марок Comprі Sugar O, M3 та S. Для дослідження ролі сахарози у технології прямого пресування таблеток як модельні субстанції використовували кислоту ацетилсаліцилову та хлоргексидину гідрохлорид. Маси для таблетування досліджували за такими показниками, як плинність, вільна насипна густина і насипна густина після усадки. Таблетування проводили на лабораторному таблетпресі. Оцінку якості таблеток за стійкістю таблеток до роздавлювання та стирання, розпаданню та однорідності маси таблеток проводили за фармакопейними методиками [8].

Результати й обговорення. Проведено дослідження впливу різних значень тиску пресування на основні показники таблеток із сахарози Sugar Comprі. Для визначення сили виштовхування таблеток наважку сахарози масою 0,3 г пресували у таблетку діаметром 9 мм на гідравлічному пресі у діапазоні тиску від 150 до 450 МПа. Таблетку виштовхували нижнім пуансоном і фіксували в цей момент показник манометра. Сила виштовхування запресованих таблеток із матриці характеризує силу тертя та зчеплення між боковою поверхнею таблетки і стінкою матриці та дозволяє прогнозувати додання антифрикційних речовин [9].

Встановлено, що із збільшенням тиску пресування від 150 до 450 МПа сила виштовхування

Таблиця 1. Фізико-технологічні характеристики різних марок сахарози

Фізико-технологічні характеристики	Розмір частинок, мм	Насипна густина, г/см ³	Насипна густина після усадки, г/см ³	Плинність, с/100 г	Кут природного укусу, °	Індекс Сагг
Compri Sugar O	0,1-0,6	0,550-0,650	0,700	36-38	31-33	14
Compri Sugar M3	0,2-0,6	0,530-0,630	0,660	36-38	30-32	15
Compri Sugar S	0,1-1,0	0,650-0,720	0,740	35-37	30-32	12

таблеток на основі Suger Compri O зростала від 64 до 143 МПа. Для сахарози Suger Compri M3 показники сили виштовхування таблеток з матриці теж були достатньо високими – від 68 до 143 МПа. Сила виштовхування таблетки сахарози Compri S із матриці зростала від 64 до 113 МПа у досліджуваному діапазоні тиску.

Для всіх типів сахарози Suger Compri отримано достатньо високі значення сили виштовхування, що свідчить про високу адгезію сахарози до прес-інструменту. Спостерігали значне налипання порошкової суміші до робочих поверхонь матриці та пуансонів, що зумовлювало порушення цілісності таблеток. Значення сили виштовхування таблеток на основі різних типів сахарози, отриманих при різних значеннях тиску пресування, значно перевищувало допустимі норми 50 МПа. Це унеможливило процес таблетування без додавання ковзних та змащувальних речовин.

Для таблеток на основі трьох типів сахарози, отриманих при різних значеннях тиску пресування, визначали стійкість до роздавлювання та розпадання.

Зважаючи на високі значення сили адгезії порошку сахарози до прес-інструменту, сили когезії всередині матеріалу було недостатньо для формування міцних таблеток. Так, при тиску пресування 150 МПа стійкість таблеток Suger Compri O до роздавлювання дорівнювала 12 Н. Лише при тиску пресування понад 300 МПа вдавалося отримувати таблетки із міцністю понад 50 Н. Розпадання таблеток на основі Suger Compri O зростало від 10 с для таблеток, отриманих при тиску пресування 150 МПа до 4 хв для таблеток при тиску пресування 450 МПа.

Введення мальтодекстрину у склад агломератів сахарози збільшувало міцність отриманих таблеток: при тиску пресування 150 МПа, стійкість до роздавлювання досягала 37 Н і поступово зростала до 154 Н. Час розпадання таблеток на основі Suger Compri M3 збільшувався до 5 хв при максимальних значеннях тиску пресування.

Додавання до складу агломератів крохмалю теж позитивно впливає на когезію матеріалів. Значення стійкості до роздавлювання отриманих таблеток на основі Suger Compri S у діапа-

зоні тиску пресування 150 – 450 МПа коливалися від 123 до 154 Н. Час розпадання таблеток становив 3–4 хв.

На наступному етапі дослідження вивчали вплив сахарози Suger Compri на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Кислота ацетилсаліцилова представлена частинками ізодіаметричної форми розміром від 125 до 250 мкм, з відмінною плинністю та насипною густиною. Це свідчить про можливість отримання таблеток методом прямого пресування.

Моделльні суміші містили кислоту ацетилсаліцилову, сахарозу Suger Compri у кількості від 0 до 12 % і кислоту стеаринову 1 %. Для отриманих мас для таблетування визначали плинність, кут природного укусу, вільну насипну густиною і насипну густиною після усадки.

Введення сахарози Compri O у кількості 12 % значно покращує плинність маси. Час висипання 100 г порошкової суміші скорочується від 8 с для суміші без додавання наповнювача до 3 с для суміші, що містили 12 % сахарози Compri O. Показники насипної густини маси до і після усадки були оптимальними при використанні 8 % Suger Compri O. Кут природного укусу коливався в межах від 20 до 25°.

При введенні до складу сахарози Compri M3 плинність маси скорочувалася з 8 до 4 с/100 г зразка. Максимальні значення насипної густини фіксували при використанні 4 % сахарози Compri M3. Кут природного укусу коливався в межах від 30 до 35°.

Також досліджували вплив цукру Compri S на технологічні показники маси для таблетування з кислотою ацетилсаліциловою. Плинність порошкової суміші також покращувалася з 8 до 5 с/100 г зразка. Максимальні значення насипної густини мас для таблетування отримали при використанні 12 % цукру Compri S.

Одним із критичних показників для таблеток кислоти ацетилсаліцилової є їх стійкість до роздавлювання. Так, введення 2 % Suger Compri O збільшує міцність таблеток удвічі. Максимальні значення досліджуваного показника досягають 53 Н у рецептурах, що містять 8 % сахарози Compri O (рис.1).

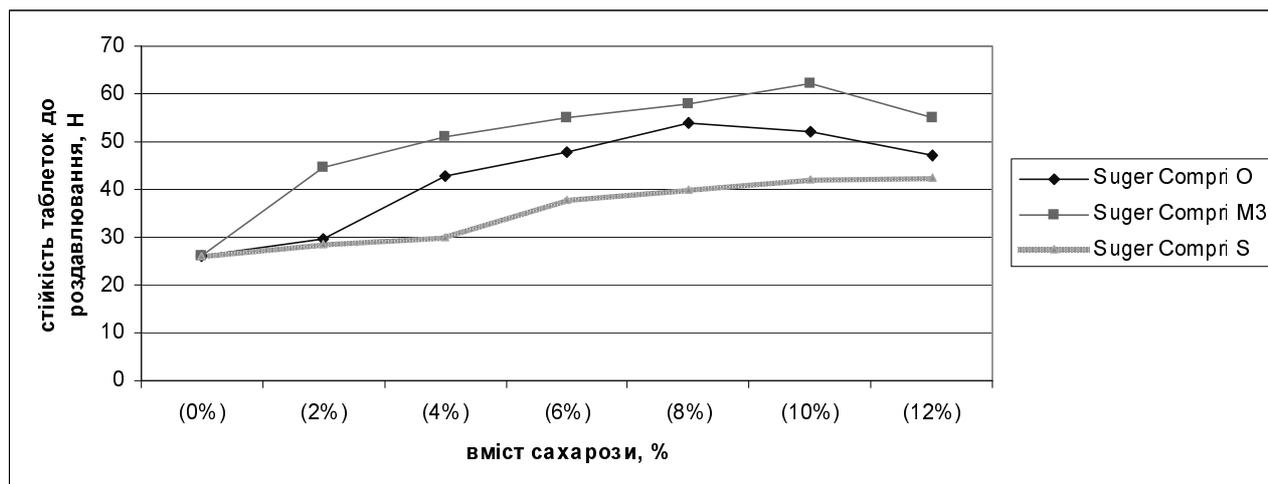


Рис. 1. Вплив вмісту сахарози Suger Comprі на стійкість до роздавлювання таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Значний вплив із усіх видів сахарози на стійкість таблеток до роздавлювання чинить Suger Comprі M3. Введення у склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової сахарози Comprі M3 у кількості більше 4 % забезпечує міцність таблеток понад 50 Н. Максимальні значення стійкості до роздавлювання отримували при введенні у рецептуру таблеток 10 % Suger Comprі M3.

Suger Comprі S покращує міцність таблеток кислоти ацетилсаліцилової, проте не забезпечує дотримання вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) щодо досліджуваного показника [8]. Стійкість таблеток до роздавлювання досягає значення 42 Н при використанні 10–12 % Suger Comprі S.

Таблетки кислоти ацетилсаліцилової досліджували за критерієм стійкості до стирання. Введення 4 % Suger Comprі O покращувало стираність таблеток, яка зменшувалася від 0,24 до 0,17 %.

Стійкість до стирання таблеток кислоти ацетилсаліцилової з сахарозою Comprі M3 знаходилася у межах до 1%. Мінімальні значення стираності 0,12 % отримували для таблеток, із вмістом 10 % сахарози Comprі M3.

Введення сахарози Comprі S незначно погіршувало стійкість таблеток до стирання. При 10 % вмісті сахарози Comprі S досліджуваний показник становив 0,35 %.

Введення Suger Comprі O у межах 8–10 % оптимізує показники однорідності маси таблеток, які досягають $\pm 1,45$ – $1,59$ %. Використання сахарози Suger Comprі M3 у кількості 2 % зменшує відхилення у масі таблеток кислоти ацетилсаліцилової до $\pm 0,77$ %. Мінімальні показники однорідності маси таблеток отримано при введенні до складу 2 % Suger Comprі S.

Час розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової із різними типами сахарози Suger Comprі значно перевищував 60 хв. Введення сахарози у склад таблеток суттєво не впливало на розпадання таблеток.

Таким чином, введення різних типів сахарози Suger Comprі до складу таблеток кислоти ацетилсаліцилової істотно покращувало технологічні характеристики маси для таблетування, а також показники міцності таблеток, особливо стійкості до роздавлювання.

На наступному етапі дослідження як модельну субстанцію використовували хлоргексидину гідрохлорид для отримання таблеток для смоктання. Порошок хлоргексидину гідрохлориду висипається із лійки лише при струшуванні (8,5 хв для 100 г зразку), що пов'язано з високою мікронізацією частинок. Насипна густина порошку становить $0,182$ г/см³, після усадки збільшується до $0,285$ г/см³. Таким чином, фізико-технологічні характеристики порошку дозволяють отримувати таблетки в умовах виробництва методом вологої грануляції.

Однак завдяки використанню нових ДР можна скоректувати плинність та пресованість маси для таблетування, що дозволить апробувати можливість отримання таблеток хлоргексидину гідрохлориду прямим пресуванням.

Для приготування маси для таблетування спочатку отримували тритурацію хлоргексидину гідрохлориду з лактозою 200. Додавали сахарозу Suger Comprі в кількості від 5 до 87 %, тальку – 2 %, магнію стеарату – 1 %, і довели до необхідної маси таблетки МКЦ 102, перемішували до однорідної маси. Таблетки пресували на лабораторному таблетпресі.

Плинність, вільну насипну густину і насипну густину після усадки використовували як показники оцінки маси для таблетування.

При введенні до складу маси для таблетування сахарози Comprі O в кількості до 40 %, плинність змінювалася незначно. При наступному збільшенні цукру Comprі O від 50 до 87 % – швидкість течії порошкової маси значно покращувалася, досягнувши оптимального значення – 15,5 с/100 г суміші (рис. 2). Вільна насипна густина маси для таблетування зі збільшенням вмісту сахарози теж зростала – від 0,433 (для маси із 10 % сахарози Comprі O) до 0,724 г/см³ (при 80 % вмісті сахарози Comprі O). Насипна густина після усадки збільшувалася від 0,564 до 0,720 г/см³.

При введенні до складу маси для таблетування Suger Comprі S плинність маси для таблетування поступово покращувалася зі збільшенням кількості введеної сахарози. Швидкість висипання суміші для таблетування досягала найменших значень – 14 с/100 г при вмісті сахарози 70–80 % (рис. 2). Значення вільної насипної густини збільшувалися від 0,479 до 0,702 г/см³ для порошкових сумішей, що містили від 10 до 80 % сахарози Comprі S.

Отримані таблетки досліджували за такими показниками, як стійкість до роздавлювання та стирання, розпадання, однорідність маси таблеток.

При збільшенні вмісту Suger Comprі O від 10 до 30 % у складі таблеток їх стійкість до роздавлювання зростає до максимальних значень – від 90 до 120 Н, проте додавання сахарози у кількості понад 30 % призводить до поступого

зменшення міцності таблеток (рис. 3). Для таблеток хлоргексидину гідрохлориду, що містили сахарозу Comprі S, спостерігається збільшення стійкості таблеток до роздавлювання від 98 до 157 Н.

Стійкість до стирання таблеток хлоргексидину гідрохлориду покращувалася від 99,7 до 99,96 % при збільшенні вмісту сахарози марки Comprі O від 10 до 30 %. Наступне збільшення кількості Suger Comprі O призводить до зменшення стійкості таблеток до стирання від 99,96 % при 30 % вмісті сахарози до 98,51 % при 87 % вмісті Suger Comprі O.

Розпадання таблеток, що містять від 10 до 25 % Suger Comprі O, збільшується від 14 до 60 хв. Подальше збільшення вмісту сахарози Comprі O до 80 % призводить до скорочення часу розпаду таблеток до 12 хв. Однорідність маси отриманих таблеток, що містили від 10 до 50 % Suger Comprі O, коливалася у межах від 1,18 до 5,89 %. При збільшенні вмісту сахарози у діапазоні від 50 до 87 % досліджуваній показник зменшувався до 0,69 %.

Стійкість таблеток до стирання покращувалася від 99,25 до 99,50 % при збільшенні кількості Suger Comprі S від 40 до 80 %. Час розпадання таблеток, що містили Suger Comprі S у кількості більше 30 %, поступово зменшувався від 35 до 12 хв, при вмісті сахарози 80 %. Однорідність маси таблеток коливалася у межах до ± 5 %. Мінімальні значення досліджуваного показника $\pm 1,87$ % отримані у тих серіях таблеток, які містили 30 % сахарози Comprі S.

Введення сахарози Suger Comprі до складу таблеток хлоргексидину гідрохлориду сут-

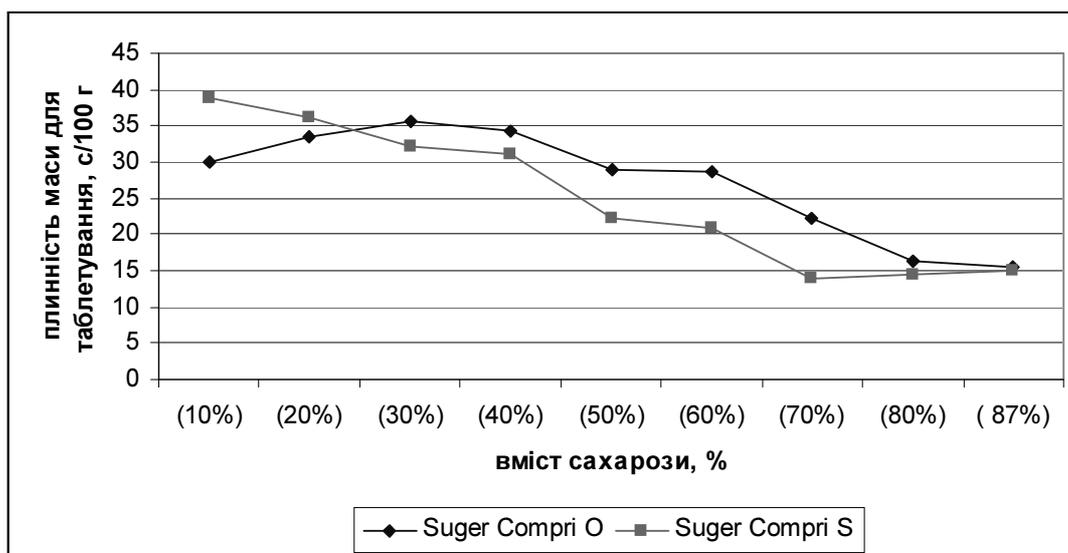


Рис. 2. Вплив вмісту сахарози Suger Comprі на плинність маси для таблетування, що містить хлоргексидину гідрохлориду.

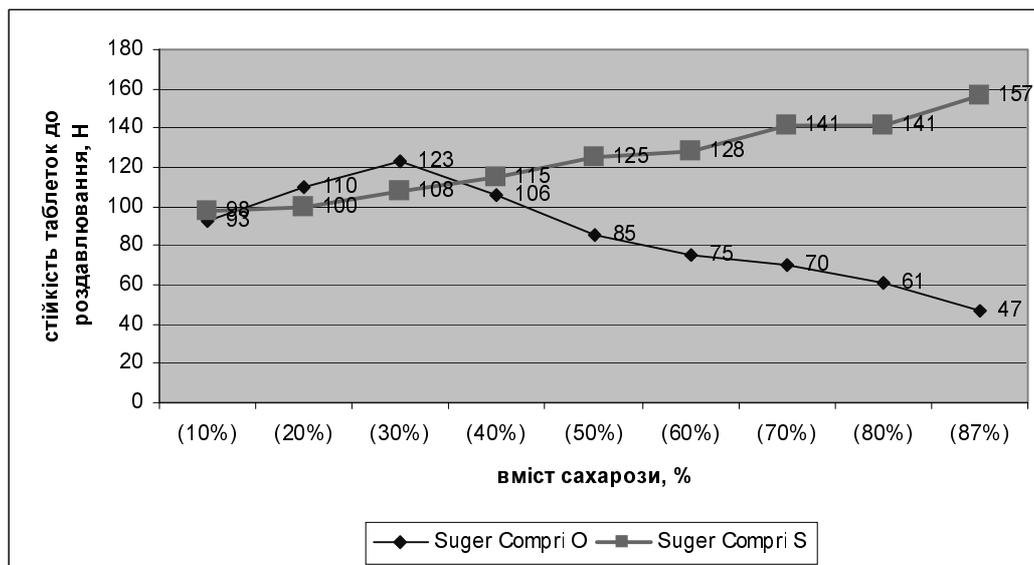


Рис. 3. Вплив вмісту сахарози Sugercipri на стійкість таблеток хлоргексидину гідрохлориду до роздавлення.

тево покращує технологічні характеристики маси для таблетування, що дозволило отримати таблетки методом прямого пресування. Використання сахарози Sugercipri S у складі таблеток хлоргексидину гідрохлориду у кількості 30–40 % оптимізує фармако-технологічні показники таблеток, а саме стійкість до роздавлення та стирання, розпадання та однорідність маси.

Література

1. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С. А. Сизяков, К. В. Алексеев, А. С. Сульдин [и др.] // Фармация. – 2008. – № 4. – С. 52–56.
2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда, Н. М. Белей, М. Б. Демчук [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 77–80.
3. Gohel M. C. A review of co-processed directly compressible excipients / M. C. Gohel, Pranav D Jogani / J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2005. – № 8. – С. 76–93.
4. Емшанова С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С. В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 38–43.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на

Висновки. Вивчено технологічні характеристики сахарози Sugercipri різних марок. Апробовано можливість використання сахарози Sugercipri O, Sugercipri M3 та Sugercipri S у технології прямого пресування на прикладі таблеток кислоти ацетилсаліцилової та хлоргексидину гідрохлориду. Досліджено вплив сахарози Sugercipri різних марок на фармако-технологічні показники отриманих таблеток.

- 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.
6. Технічна інформація фірми <http://www.comprisugar.com/en/properties.shtml>
7. Создание таблеток триметазида методом прямого прессования / А. Г. Дитковская, Т. П. Калмыкова, К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2007. – № 3. – С. 22–24.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
9. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. Ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / В. І. Чуешов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; за ред. В. І. Чуешова – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ САХАРОЗЫ МАРОК COMPRI SUGER – НОВЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ ТАБЛЕТОК

М. Б. Демчук

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучены технологические характеристики сахарозы марок Compri Suger O, M3 и S. Исследовано влияние сахарозы Compri на фармако-технологические показатели таблеток кислоты ацетилсалициловой, а также таблеток хлоргексидина гидрохлорида, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: сахароза Compri Suger, кислота ацетилсалициловая, хлоргексидина гидрохлорид, таблетки, прямое прессование.

RESEARCH OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF SUCROSE TYPES COMPRI SUGER – NEW FILLERS FOR DIRECT COMPRESSION OF TABLETS

M. B. Demchuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the technological characteristics of sucrose grades Compri Suger O, M3 and S were studied. The effect of sucrose Compri on pharmaco-technological parameters of acetylsalicylic acid tablets and chlorhexidine hydrochloride tablets obtained by direct compression was investigated.

Key words: sucrose Compri Suger, acetylsalicylic acid, chlorhexidine hydrochloride, tablets, direct compression.

Отримано 17.01.14

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ

© А. І. Денис

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: за допомогою регресійного аналізу встановлено вплив кількостей мікрокристалічної целюлози марки 12, поліплаздону XL 10, цукру компрі О і неусіліну US 2 на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської і розроблено їх оптимальний склад.

Ключові слова: таблетки-ядра, екстракт листя тополі китайської, допоміжні речовини, математичне планування експерименту.

Вступ. Створення рослинних лікарських засобів у формі таблеток залишається одним із провідних напрямків розвитку сучасної фармації. Це забезпечує розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку та покращує якість надання медичної допомоги, за рахунок ефективності та безпеки рослинних препаратів [1, 2].

На попередніх етапах дослідження проведено відбір якісних та кількісних факторів з метою створення таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської для лікування інфекційно-запальних захворювань сечовивідних шляхів [3, 4].

Мета роботи – вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської та оптимізація складу готової лікарської форми.

Методи дослідження. На основі результатів дослідження впливу кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості табле-

ток-ядер екстракту листя тополі китайської для вивчення у більш вузьких інтервалах обрано мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) марки 12, поліплаздону XL 10, цукор компрі О та неусілін US 2. При розробці оптимального складу таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської кожну із чотирьох речовин вивчалася на п'яти рівнях (табл.1).

Вивчення чотирьох факторів проводили з допомогою симетричного ротатабельного композиційного плану другого порядку [5]. Величина зіркового плеча для цього плану дорівнює 2,0. «Зіркову» точку визначали шляхом множення інтервалу варіювання на значення «зіркового» плеча. Ці значення додавали до основного рівня, одержуючи верхню «зіркову» точку («+ α») і віднімали для одержання нижньої «зіркової» точки («- α»).

Для зменшення гігроскопічних властивостей активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), сухий екстракт листя тополі китайської поперед-

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської

Фактор	Інтервал варіювання (Δ x)	Рівень фактора				
		нижня зіркова точка «- α»	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»	верхня зіркова точка «+ α»
x ₁ – вміст МКЦ 12, %	5,0	15,0	20,0	25,0	30,0	35,0
x ₂ – вміст поліплаздону XL 10, %	2,5	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5
x ₃ – вміст цукру компрі О, %	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0
x ₄ – вміст неусіліну US 2, %	0,25	1,25	1,5	1,75	2,0	2,25

ньо змішували із неусіліном US 2. В одержану суміш додавали МКЦ 12, поліплаздон XL 10 та цукор компрі О. Окрім того, кожна серія порошоків містила тальк, кислоту стеаринову та МКЦ 102. Після ретельного змішування речовин визначали насипну густину, швидкість течії через насадку та кут природного укусу порошоків з екстрактом листя тополі китайської. Таблетки-ядра з вмістом АФІ 0,1 г та середньою масою 0,4 г одержували прямим пресуванням на таблетній машині ударного типу. При цьому використовували

ли пуансони діаметром 10 мм з двояковипуклою формою. Одержані таблетки випробовували згідно з фармакопейними вимогами [6]. Матрицю експерименту та результати дослідження порошоків мас і таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської наведено в таблиці 2.

Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі аналізу рівнянь регресії. При цьому перевіряли статистичну значущість коефіцієнтів і адекватність моделей за допомогою F-критерію. Рівняння регресії були адекватні-

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошоків мас і таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	y ₉	y ₁₀	y ₁₁
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	+	+	+	+	0,53	0,64	40,12	24	5	5	2,09	211,0	0,48	17	3,22
2	-	+	+	+	0,43	0,57	48,00	26	5	5	1,06	121,0	0,43	13	4,85
3	+	-	+	+	0,44	0,57	47,37	24	5	5	1,13	174,7	0,27	15	3,34
4	-	-	+	+	0,51	0,61	42,00	25	4	5	1,99	177,0	0,38	18	5,04
5	+	+	-	+	0,47	0,61	55,00	26	5	5	1,59	271,0	0,69	23	3,64
6	-	+	-	+	0,50	0,61	51,25	27	5	5	1,31	199,0	0,69	10	4,74
7	+	-	-	+	0,47	0,64	57,12	25	5	5	1,21	270,0	0,31	23	3,58
8	-	-	-	+	0,47	0,59	48,12	28	5	5	1,93	196,2	0,38	26	3,07
9	+	+	+	-	0,44	0,59	35,00	23	5	5	1,42	256,7	0,61	20	3,98
10	-	+	+	-	0,50	0,64	41,37	22	5	5	2,46	240,0	0,74	17	4,55
11	+	-	+	-	0,50	0,61	38,12	23	4	5	1,84	212,0	0,55	13	3,66
12	-	-	+	-	0,50	0,61	32,12	21	5	5	0,78	175,7	0,74	29	4,03
13	+	+	-	-	0,50	0,61	40,25	25	4	5	1,42	337,6	0,81	23	4,62
14	-	+	-	-	0,50	0,61	51,00	24	5	5	1,63	220,0	0,90	21	3,27
15	+	-	-	-	0,48	0,64	54,00	24	5	5	1,23	181,0	0,35	32	3,33
16	-	-	-	-	0,48	0,64	49,25	29	5	5	1,39	178,0	0,63	31	3,44
17	+ α	0	0	0	0,47	0,59	39,37	27	5	5	1,11	277,0	0,40	23	2,92
18	- α	0	0	0	0,50	0,59	35,62	26	5	5	1,57	188,0	0,65	18	3,77
19	0	+ α	0	0	0,47	0,67	50,62	21	5	5	1,53	211,0	0,77	15	2,99
20	0	- α	0	0	0,48	0,61	42,12	25	5	5	1,65	162,0	0,28	24	2,04
21	0	0	+ α	0	0,50	0,59	37,50	26	5	5	1,52	165,0	0,29	15	4,36
22	0	0	- α	0	0,48	0,61	66,87	28	5	5	1,58	260,0	0,60	27	2,05
23	0	0	0	+ α	0,50	0,61	53,00	15	5	5	1,63	189,2	0,29	21	1,37
24	0	0	0	- α	0,47	0,61	19,37	21	5	5	1,25	221,0	0,81	31	4,43
25	0	0	0	0	0,43	0,57	37,00	27	5	5	1,62	181,2	0,34	21	2,81
26	0	0	0	0	0,45	0,61	32,00	28	5	5	1,76	183,2	0,39	18	3,52
27	0	0	0	0	0,44	0,58	39,40	27	5	5	1,65	195,7	0,33	19	2,26
28	0	0	0	0	0,46	0,60	36,50	29	5	5	1,73	186,7	0,36	20	2,86
29	0	0	0	0	0,47	0,61	31,00	28	4	4	1,76	183,2	0,35	18	3,52
30	0	0	0	0	0,44	0,58	39,40	27	5	5	1,65	195,7	0,33	19	2,26
31	0	0	0	0	0,46	0,60	36,50	29	5	5	1,73	186,7	0,36	18	2,86

Примітки:

1. y₁ – вільна насипна густина, г/см³;
2. y₂ – насипна густина після усадки, г/см³;
3. y₃ – швидкість течії через насадку, с/100г;
4. y₄ – кут природного укусу, град;
5. y₅ – характеристика процесу пресування, бал;
6. y₆ – зовнішній вигляд таблеток, бал;
7. y₇ – однорідність маси, %;
8. y₈ – стійкість до роздавлювання, Н;
9. y₉ – стираність таблеток, %;
10. y₁₀ – розпадання таблеток, хв;
11. y₁₁ – вологопоглинання таблеток, %.

ми, коли $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$. Характер впливу вивчених факторів визначали величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Результати й обговорення. Вплив досліджуваних факторів на насипну густину порошоків з екстрактом листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,445 + 0,009x_1^2 + 0,007x_2^2 + 0,011x_3^2 + 0,009x_4^2$$

(У це та інші рівняння внесено лише значущі коефіцієнти).

Згідно з рівнянням регресії, на значення насипної густини порошоків з екстрактом листя тополі китайської впливають тільки квадратичні коефіцієнти кількісних факторів, що досліджувалися. Якщо фактори x_1 , x_2 , x_3 , та x_4 вивчають на верхній «зірковій» точці, то вільна насипна густина збільшується.

Рівняння регресії для насипної густини порошоків з екстрактом листя тополі китайської після усадки має такий вигляд:

$$y_2 = 0,59 + 0,013x_2^2$$

Цей математичний вираз вказує, що досліджувані кількості допоміжних речовин (ДР) не мають суттєвого впливу на насипну густину порошоків мас після усадки. Найбільше її значення спостерігається при вивченні поліплазду XL 10 на верхній «зірковій» точці.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і швидкістю течії через насадку порошоків з екстрактом листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 36,23 - 5,86x_3 + 4,80x_4 - 2,90x_1x_2 + 2,98x_2^2 + 4,43x_3^2$$

Для значущих лінійних факторів інтерпретацію рівнянь регресії проводили за допомогою розгляду однофакторних графічних рисунків.

Суттєвий вплив на досліджуваний показник має кількість цукру компрі О (x_3) в порошоків суміші. Із збільшенням кількості цукру компрі О час витікання порошоків з екстрактом листя тополі китайської через насадку зменшується у 1,5 раза. Не менш важливий вплив на досліджений показник має і фактор x_4 (неусілін US 2). При стабілізації інших факторів на верхньому рівні, із зменшенням кількості неусіліну US 2 порошоків через насадку витікають удвічі швидше.

Вплив кількісних факторів на кут природного укусу порошоків з екстрактом листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 27,75 - 1,00x_3 - 0,99x_2^2 - 2,24x_4^2$$

Найбільший вплив на досліджуваний показник має кількість цукру компрі О (x_3), із збільшен-

ням якого кут природного укусу зменшується. Вплив факторів x_2 (поліплазду XL 10) і x_4 (неусіліну US 2) проявляється тільки для квадратичних коефіцієнтів, тобто при вивченні вказаних факторів на «зіркових» точках зазначений відгук є найкращим. Зазначимо, що у всіх серіях дослідів значення кута природного укусу є меншим 42° , що вказує на раціональний підбір ДР для одержання таблеток-ядер прямим пресуванням.

Експериментально встановлено, що досліджувані ДР у складі таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської в межах вивчених інтервалів не впливають на процес пресування та їх зовнішній вигляд, тому рівняння регресії для даних показників не аналізували.

Зміни відносного стандартного відхилення маси одержаних таблеток-ядер від досліджуваних факторів описуються моделлю:

$$y_7 = 1,69 - 0,06x_1 + 0,05x_2 + 0,06x_1x_3 + 0,07x_2x_3 - 0,12x_2x_4 - 0,08x_1^2 - 0,05x_4^2$$

З рівняння видно, що при збільшенні кількості МКЦ 12 (x_1) від 0,060 г до 0,140 г відхилення від середньої маси таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської зменшується від $\pm 0,91\%$ до $\pm 0,21\%$. Меншою мірою на досліджуваний показник впливає кількість поліплазду XL 10 (x_2). Із збільшенням кількості поліплазду XL 10 у складі таблеток-ядер відхилення від середньої маси зростає.

Рівняння регресії, що описує стійкість до роздавлювання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської, має вигляд:

$$y_8 = 186,7 + 24,38x_1 + 16,24x_2 - 19,78x_3 - 10,2x_4 + 11,59x_1x_2 - 7,86x_1x_3 - 7,07x_2x_3 - 20,22x_2x_4 - 13,77x_3x_4 + 12,29x_1^2 + 7,29x_3^2 + 5,44x_4^2$$

При збільшенні кількості МКЦ 12 (x_1) в досліджуваному інтервалі від «- α » до «+ α » відзначається значне підвищення стійкості до роздавлювання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської, яке досягає максимального значення 284 Н. Менший вплив на стійкість до роздавлювання одержаних таблеток-ядер має фактор x_3 (цукор компрі О). При стабілізації факторів x_1 , x_2 , x_4 на основному, верхньому рівнях та верхній «зірковій» точці, із збільшенням кількості цукру компрі О у складі таблеток їх стійкість до роздавлювання стрімко зменшується з 485 Н до 176 Н. Також більша кількість поліплазду XL 10 (x_2) призводить до зростання механічної міцності таблеток-ядер, а неусіліну US 2 (x_4) – до зменшення.

Результати випробувань одержаних таблеток-ядер на стираність в установці псевдозрідженого шару інтерпретовано у рівняння регресії, яке має такий вигляд:

$$y_9 = 0,36 - 0,06 x_1 + 0,11 x_2 - 0,05 x_3 - 0,11 x_4 + 0,03 x_1 x_2 + 0,04 x_1 x_4 - 0,07 x_2 x_3 + 0,01 x_2 x_3 - 0,03 x_3 x_4 + 0,05 x_1^2 + 0,05 x_2^2 + 0,03 x_3^2 + 0,06 x_4^2$$

Згідно з рівнянням регресії, фактори x_2 (поліплаздон XL 10) та x_4 (неусіліну US 2) однаковою мірою впливають на стиранисть в установці псевдозрідженого шару таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської. При цьому зі збільшенням кількості поліплаздону XL 10 у складі таблеток досліджуваній показник зростає, а із збільшенням кількості неусіліну US 2 – зменшується. Варто зазначити, що після випробування таблетки-ядра усіх серій були цілими, без тріщин та сколів і значення стиранисті не перевищувало 1 %.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і розпаданням таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_{10} = 19,5 - 2,54 x_2 - 2,96 x_3 - 2,54 x_4 + 2,69 x_1 x_2 - 1,56 x_1 x_3 + 1,31 x_1 x_4 + 1,69 x_2 x_3$$

Як видно з рівняння, вплив кількості цукру компрі О (x_3), поліплаздону XL 10 (x_2) та неусіліну US 2 (x_4) на розпадання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської є однаковим. Знак «-» перед коефіцієнтом рівняння регресії вказує на те, що зі зміною значень рівнів фактора в інтервалі від «- α » до «+ α » досліджуваній показник покращується.

Дослідження таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської при відносній вологості 80 % протягом 24 годин показали, що таблетки поглинали від 1,37 до 5,04 % вологи. Їх поверхня ставала липкою, змінювався колір, що вказувало на необхідність створення захисної полімерної оболонки.

При дослідженні взаємозв'язку між кількісними факторами, що вивчалися, та здатністю таблеток поглинати вологу встановлено, що усі фактори в межах вивчених інтервалів на цей показник не впливають.

Наступним етапом з розробки оптимального складу таблеток-ядер екстракту листя тополі

китайської стало перетворення рівнянь регресії до так званого канонічного вигляду. При прийнятті рішень по моделі другого порядку ми перетворили рівняння регресії в модель для одних факторів із стабілізацією інших двох на оптимальних для досліджуваної ділянки рівнях, а саме: x_2 (кількість поліплаздону XL 10) = «+1», x_3 (кількість цукру компрі О) = «+1». Після цього будували нові моделі рівнянь регресії для стійкості до роздавлювання, стиранисті в установці псевдозрідженого шару та розпадання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської. Після перетворення рівнянь регресії при фіксованому значенні факторів x_2 і x_3 на верхньому рівні будували лінії рівного виходу в системі координат для факторів x_1 (кількість МКЦ 12) та x_4 (кількість неусіліну US 2).

Максимальне значення міцності 399 Н спостерігається при вивченні фактора x_1 (кількість МКЦ 12) на верхній «зірковій» точці α фактора x_4 (кількість неусіліну US 2) на нижній «зірковій» точці. Зазначимо, що при будь-якому поєднанні кількостей ДР значення міцності становить не менше 100 Н, що відповідає вимогам Державної фармакопеї України [6]. В тих випадках, коли фактори x_1 та x_4 вивчаються на верхньому рівні, отримано оптимальні значення стиранисті – 0,4 % та часу розпадання таблеток-ядер – 12 хв. Стійкість до роздавлювання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської становить 180 Н.

Отже, для одержання якісних таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської потрібно 0,100 г АФІ, 0,008 г неусіліну US 2, 0,120 г МКЦ 12, 0,060 г поліплаздону XL 10, 0,040 г цукру компрі О, 0,004 г тальку, 0,004 г кислоти стеаринової та 0,064 г МКЦ 102.

Висновки. 1. Вивчено вплив кількостей МКЦ 12, поліплаздону XL 10, цукру компрі О та неусіліну US 2 на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської.

2. З допомогою регресійного аналізу встановлено оптимальний склад таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської.

Література

1. Денис А. І. Маркетингові дослідження ринку рослинних лікарських засобів, які проявляють діуретичну і протизапальну дію / А. І. Денис, М. Б. Демчук // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 1. – С. 83–86.
2. Пасечніков С. П. Фітопрепарати в лікуванні урологічних та нефрологічних захворювань / С. П. Пасечніков, В. О. Попов // Клінічні дослідження. Природна медицина. – 2012. – № 2(10). – С. 76–81.
3. Денис А. І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту

листя тополі китайської / А. І. Денис, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2012. – №1 (8). – С. 58–62.

4. Денис А. І. Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на показники якості таблеток екстракту листя тополі китайської / А. І. Денис // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 21–23 листопада 2012 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2012. – С. 64–65.

5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

6. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Харків : PIPEG, 2004. – 520 с.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ КИТАЙСКОГО

А. И. Денис

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: с помощью регрессионного анализа установлено влияние количеств МКЦ 12, полиплаздона XL 10, сахара компри О и неусилина US 2 на фармако-технологические свойства таблеток-ядер экстракта листьев тополя китайского и разработан их оптимальный состав.

Ключевые слова: таблетки-ядра, экстракт листьев тополя китайского, вспомогательные вещества, математическое планирование эксперимента.

OPTIMISATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS BASED ON THE EXTRACT OF CHINESE POPLAR LEAF

A. I. Denys

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of the amount of MCC 12, Polyplasdone XL 10, Compri sugar O and Neusilin US 2 on pharmaco-technological properties of the tablet-core based on the extract of Chinese Poplar leaf was defined by regression analysis method, the optimal composition of the finished dosage form was developed.

Key words: tablet-core, extract of Chinese Poplar leaf, excipients, mathematical planning of the experiment.

Отримано 24.01.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615:22:615.453.6].012

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК КАРДІОТРИЛУ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

©Л. І. Кучеренко

Запорізький державний медичний університет
НВО «Фарматрон»

Резюме: вивчено вплив трьох кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток кардіотрилу, які отримували методом прямого пресування. За допомогою рівнянь регресії другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількістю лактози моногідрату, натрій кроскармелози та арбоцелю 290 і технологічними показниками порошкових мас і таблеток кардіотрилу.

Ключові слова: кардіотрил, таблетки, допоміжні речовини, пряме пресування, математичне планування експерименту.

Вступ. В Україні розповсюдження серцево-судинних захворювань зростає, а за смертністю від них наша країна знаходиться на одному із перших місць, що зумовлює необхідність використання лікарями сучасних та ефективних методів їх лікування і профілактики [1–3, 5, 6]. Серед нових біологічно активних сполук, синтезованих в Запорізькому державному медичному університеті з участю НВО «Фарматрон», особливу увагу заслуговує речовина «Кардіотрил» (робоча назва), яка проявляє протиішемічну, антиадренергічну, вазодилаторну, антиоксидантну, фібринолітичну і мембраностимулювальну дію. При проведенні доклінічних досліджень встановлено, що кардіотрил (бромід 1-(β-фенілетил)-4-(4'-диметиламінобензиліден-аміно)-1,2,4-тріазолію) поліпшує кардіогемодинаміку при ішемічних порушеннях міокарда [8, 9]. Подібний вплив на кардіогемодинаміку в нормі при ішемічній патології вигідно відрізняють кардіотрил від стандартних β-адреноблокаторів і блокаторів кальцієвих каналів. Кардіотрил повністю попереджає розвиток серцевої недостатності, викликаній оклюзією коронарних судин за рахунок вираженої вазодилаторної дії,

за силою дії перевершуючи блокатори кальцієвих каналів і органічні нітрати [5, 8, 9–11].

Раніше ми провели вибір раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток кардіотрилу методом прямого пресування [6].

Мета даної роботи – вивчення впливу кількостей трьох допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток кардіотрилу і розробка їх оптимального складу.

Методики дослідження. Для відібраних раніше допоміжних речовин – мікрокристалічної целюлози (МКЦ) 12, лактози моногідрату (супертаб 30), натрій кроскармелози і порошкової целюлози (тип арбоцель 290) [3, 4] необхідно встановити їх оптимальні співвідношення в таблетках кардіотрилу. Для кількісних факторів встановлювали рівні, на яких проводили експериментальні дослідження [7]. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

Кожний із 3-х факторів варіювався на п'яти рівнях. При складанні рецептури таблеток виходили з того, що кількість діючої речовини в таблетках складала 0,02 г, середня маса таблеток – 0,2 г. В тих випадках, коли кількість допоміжних речовин і

Таблиця 1. Фактори, які вивчали при розробці оптимального складу таблеток кардіотрилу

Фактори	Інтервал варіювання	Рівні факторів				
		нижня зіркова точка «-∞»	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»	верхня зіркова точка «+∞»
x_1 – маса лактози моногідрату в таблетках, г	0,02	0,026	0,04	0,06	0,08	0,094
x_2 – маса натрій кроскармелози в таблетках, г	0,005	0,0016	0,005	0,010	0,015	0,0184
x_3 – маса арбоцелю 290 в таблетках, г	0,001	0,00032	0,001	0,002	0,003	0,0037

кардіотрилу була меншою 0,2 г, до середньої маси таблеток доводили за допомогою МКЦ 12.

Для вивчення трьох факторів використовували симетричний композиційний ротатбельний план другого порядку [7]. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкоподібних мас і таблеток кардіотрилу наведені в таблиці 2.

Результати й обговорення. Результати фармако-технологічних досліджень піддавали регресійному аналізу. Встановлювали взаємозв'язок між вивченими факторами та властивостями порошкових мас і таблеток кардіотрилу за допомогою рівнянь регресії другого порядку.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і вільною насипною масою порошоків з кардіотрилом описується адекватним рівнянням другого порядку:

$$y_1 = 0,407 + 0,017x_1 + 0,005x_2 + 0,003x_3 + 0,001x_1x_2 - 0,001x_1x_3 + 0,004x_2x_3 + 0,017x_1^2 + 0,015x_2^2 + 0,018x_3^2$$

(В цьому та наступних рівняннях регресії значимі коефіцієнти виділені жирним шрифтом).

Аналіз рівняння регресії показав, що на насипну масу вільно насипаних порошоків з кардіотрилом впливає лінійний коефіцієнт фактора x_1 та квадратичні коефіцієнти всіх трьох факторів. Із збільшенням кількості лактози моногідрату в складі порошкової суміші підвищується значення вільної насипної маси.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною порошковою масою з кардіотрилом після ущільнення описується рівнянням регресії:

$$y_2 = 0,590 + 0,020x_1 + 0,018x_2 + 0,005x_3 + 0,000x_1x_2 + 0,000x_1x_3 + 0,0x_3 + 0,014x_1^2 + 0,029x_2^2 + 0,020x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості лактози моногідрату та натрію кроскармелози в порошковій масі підвищується її насипна маса після ущільнення.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і текучістю порошкової маси описується рівнянням регресії:

Таблиця 2. Матриця планування експерименту і результати дослідження порошкових мас і таблеток кардіотрилу

№ з/п	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_4	y_3	y_5	y_6	y_7	y_8
1	+	+	+	0,48	0,67	2,01	3	4,24	114	1,06	1,3
2	-	+	+	0,44	0,63	1,96	4	4,36	104	0,23	1,5
3	+	-	+	0,46	0,67	2,01	4	1,88	105	0,28	1
4	-	-	+	0,43	0,63	2,26	5	3,67	76,1	0,30	1,3
5	+	+	-	0,48	0,67	1,99	5	3,43	113	0,28	2,0
6	-	+	-	0,44	0,63	1,83	4	2,12	110,5	0,83	2,3
7	+	-	-	0,48	0,67	2,49	4	3,56	124	0,27	2,3
8	-	-	-	0,44	0,63	2,47	5	2,73	102	1,05	1,0
9	+a	0	0	0,48	0,67	2,09	5	2,12	127,3	0,24	1,5
10	-a	0	0	0,43	0,60	2,07	5	2,64	100,8	0,26	3,0
11	0	+a	0	0,46	0,75	1,76	4	5,31	102	0,30	1,5
12	0	-a	0	0,44	0,60	2,34	4	4,12	87,6	0,97	1,5
13	0	0	+a	0,48	0,67	2,14	5	2,67	101	0,25	6,0
14	0	-	-a	0,44	0,63	2,35	5	2,16	122,7	0,19	5,3
15	0	0	0	0,42	0,60	2,01	4	2,35	117,2	0,26	5,3
16	0	0	0	0,41	0,63	2,01	5	2,46	117	0,29	5,5
17	0	0	0	0,41	0,57	1,89	5	2,58	117,7	0,27	6,0
18	0	0	0	0,40	0,60	1,97	5	2,34	118	0,33	5,5
19	0	0	0	0,40	0,57	1,93	4	2,44	117,7	0,25	5,5
20	0	0	0	0,40	0,57	1,88	4	2,63	118	0,34	6,0

Примітки:

- y_1 – насипна маса порошкових мас з кардіотрилом, г/см²;
- y_2 – насипна маса порошкових мас з кардіотрилом (після ущільнення), г/см²;
- y_3 – сипучість порошкових мас з кардіотрилом, г/с;
- y_4 – процес пресування і зовнішній вигляд таблеток, бал;
- y_4 – однорідність в масі таблеток кардіотрилу, ±%;
- y_5 – стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлення, Н;
- y_6 – стираність таблеток кардіотрилу, %;
- y_7 – час розпадання таблеток кардіотрилу, хв.

$$y_3 = 1,948 + 0,001x_1 - 0,177x_2 - 0,065x_3 + 0,055x_1x_2 - 0,048x_1x_3 + 0,105x_2x_3 + 0,045x_1^2 + 0,034x_2^2 + 0,103x_3^2$$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості натрій кроскармелози в порошковій суміші погіршується текучість порошкових мас з кардіотрилом.

Оцінювали процес пресування таблеток кардіотрилу за п'ятибальною шкалою. Процес пресування таблеток кардіотрилу зв'язаний з впливом вивчених факторів таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 4,51 - 0,15x_1 - 0,15x_2 - 0,15x_3 + 0,25x_1x_2 - 0,25x_1x_3 - 0,25x_2x_3 + 0,09x_1^2 - 0,26x_2^2 + 0,09x_3^2$$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості лактози моногідрату, натрій кроскармелози та арбоцелю 290 в складі порошкових мас погіршується процес пресування таблеток кардіотрилу. При збільшенні кількості вказаних трьох речовин в складі таблеток кардіотрилу зменшується кількість МКЦ 12 в їх складі. Можна припустити, що кількість МКЦ 12 в складі порошкової маси має суттєвий вплив на процес пресування таблеток кардіотрилу.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю в масі таблеток кардіотрилу описується рівнянням регресії:

$$y_5 = 2,46 - 0,05x_1 + 0,32x_2 + 0,23x_3 + 0,27x_1x_2 - 0,51x_1x_3 + 0,47x_2x_3 - 0,02x_1^2 + 0,81x_2^2 - 0,01x_3^2$$

Однорідність в масі таблеток кардіотрилу є одним із визначальних показників їх здатності до прямого пресування. Згідно з рівнянням регресії, статистично значущі лінійні коефіцієнти для факторів x_2 і x_3 . Коефіцієнти парних взаємодій x_1x_2 і x_1x_3 , а також квадратичний коефіцієнт для фактора x_2 більші від лінійних коефіцієнтів. В таких випадках обговорення результатів дослідження доцільно проводити на підставі побудованих однофакторних графічних залежностей. Це дає можливість змоделювати ситуації при різних значеннях рівнів трьох вивчених факторів.

На підставі побудови графічних залежностей встановлено, що при вивченні факторів x_1 і x_2 на основному рівні, а також вказаних факторів на нижній «зірковій» точці і верхній «зірковій» точці, із збільшенням в складі таблеток кардіотрилу кількості натрій кроскармелози від 0,0016 г до 0,01 г однорідність в масі таблеток погіршується, а при подальшому збільшенні допоміжної речовини від 0,01 г до 0,0184 г – покращується. При цьому розрахункове значення для y_5 не перевершує $\pm 4,5\%$. Перспективною є комбінація, коли фактори x_1 і x_3 вивчаються на верхній зірковій точці, при якій однорідність дозування таблеток кардіотрилу не перевищує $\pm 2,5\%$.

При вивченні фактора x_1 на верхній «зірковій» точці, а фактора x_3 – на нижній «зірковій» точці, із збільшенням кількості натрій кроскармелози в таблетках кардіотрилу їх однорідність дозування суттєво погіршується.

При вивченні факторів x_1 і x_2 на основному рівні, а також фактора x_1 на нижній «зірковій» точці, а фактора x_2 – на верхній «зірковій» точці, із збільшенням кількості арбоцелю 290 в складі таблеток кардіотрилу однорідність їх дозування покращується. При вивченні факторів x_1 і x_2 на нижній «зірковій» точці, із збільшенням кількості арбоцелю 290 в таблетках кардіотрилу однорідність дозування погіршується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стійкістю таблеток кардіотрилу до роздавлювання описується рівнянням регресії:

$$y_6 = 118,15 + 6,33x_1 + 2,38x_2 - 3,93x_3 - 6,09x_1x_2 + 2,34x_1x_3 + 5,19x_2x_3 - 2,44x_1^2 - 7,65x_2^2 + 0,02x_3^2$$

В цьому рівнянні регресії статистично значущі коефіцієнти, за винятком квадратичного коефіцієнта для фактора x_3 . Відносно велике значення коефіцієнтів парних взаємодій та квадратичних коефіцієнтів вказує на доцільність обговорення результатів дослідження на підставі побудованих однофакторних рисунків.

Із збільшенням кількості лактози моногідрату в складі таблеток кардіотрилу підвищується стійкість таблеток до роздавлювання, однак при вивченні фактора x_1 на «зіркових» точках спостерігається зворотна залежність. Фактор x_1 суттєво залежить від того, на якому рівні вивчається фактор x_2 , при цьому при вивченні вказаних факторів як на нижніх, так і на верхніх рівнях спостерігається тенденція до зменшення стійкості таблеток до роздавлювання при збільшенні кількості лактози моногідрату в їх складі. При збільшенні кількості натрій кроскармелози в складі таблеток кардіотрилу в інтервалі від 0,0016 до 0,01 г їх стійкість до роздавлювання підвищується. Подальше збільшення кількості натрій кроскармелози від 0,01 до 0,0184 г веде до зменшення стійкості таблеток кардіотрилу до роздавлювання. Такий тип залежностей пояснюється великим значенням квадратичного коефіцієнта для фактора x_2 .

Із збільшенням кількості арбоцелю 290 в складі таблеток кардіотрилу їх стійкість до роздавлювання зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стиранистю таблеток кардіотрилу описується рівнянням регресії:

$$y_7 = 0,284 - 0,041x_1 - 0,045x_2 - 0,033x_3 + 0,135x_1x_2 + 0,267x_1x_3 + 0,115x_2x_3 - 0,021x_1^2 + 0,156x_2^2 - 0,009x_3^2$$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості лактози моногідрату, натрій кроскармелози і арбоцелю 290 в складі таблеток кардіотрилу їх стиранність зменшується. Однак порівняно великі значення коефіцієнтів парних взаємодій для x_1x_2 , x_1x_3 і x_2x_3 та квадратичного коефіцієнта для фактора x_2 вказує, що при певних поєднаннях рівнів трьох факторів можливі й інші види залежностей. Зазначимо, що в більшості серій дослідів отримували таблетки кардіотрилу із стиранністю менше 0,50 %.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і часом розпадання таблеток кардіотрилу описується рівнянням регресії:

$$y_8 = 5,678 - 0,148x_1 + 0,110x_2 - 0,097x_3 - 0,188x_1x_2 - 0,188x_1x_3 - 0,063x_2x_3 - 1,491x_1^2 - 1,756x_2^2 - 0,288x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості лактози моногідрату в таблетках кардіотрилу їх час розпадання зменшується. Значення парних взаємодій та квадратичних коефіцієнтів вказує, що залежно від того, на якому рівні вивчають фактори, змінюється час розпадання таблеток кардіотрилу. Час розпадання таблеток кардіотрилу, які володіли високою стійкістю до роздавлювання, ні в одній із серій дослідів не перевищував 8 хв.

Результати апробації таблеток у промислових умовах показали, що з їх складу можна виключити арбоцелю 290. В цьому випадку в складі таблеток кардіотрилу збільшували кількість МКЦ 12. Для порошкових мас, із яких отримують таблетки методом прямого пресування, дуже

важливо досягати гомогенності суміші на протязі всього періоду пресування серії таблеток.

Врахувавши результати статистичної обробки експериментальних даних, а також апробацію складу і технології в промислових умовах було обрано оптимальний склад таблеток кардіотрилу:

Кардіотрилу	0,020	10,00 %
МКЦ 12	0,133	66,50 %
Лактози моногідрату	0,040	20,00 %
Натрій кроскармелози	0,005	2,50 %
Магнію стеарату	0,002	1,0 %

При цьому порошок кардіотрилу змішували з лактозою моногідратом, добавляли натрій кроскармелозу і МКЦ 12 і після старанного перемішування – магнію стеарат. Пресували таблетки при питомому тиску, який забезпечував стійкість до роздавлювання не менше 80 Н, стиранність не більше 0,5 % і час розпадання – не більше 5 хв.

Отримані таблетки упаковували в блістерну упаковку і спостерігали за зміною фармако-технологічних показників на протязі 24-х місяців. За вказаний період спостереження не проходить суттєвих змін фармако-технологічних показників таблеток кардіотрилу та зміни стабільності діючих речовин.

Висновки. 1. Вивчено вплив трьох кількісних факторів на фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток кардіотрилу.

2. Розроблено оптимальний склад і технологію таблеток кардіотрилу методом прямого пресування.

Література

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология: в 2-х томах / Е. Н. Амосова. – К. : Здоров'я, 1999. – 710 с.
2. Волошин Н. А. Тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон в практике врача / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина. – Запорожье, 2008. – 220 с.
3. Державна Фармакопея України/ Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. –Харків : РІГЕР, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-ше вид. – Х. : РІПЕГ, 2004.– 520 с.
5. Кардиопротекторы / [Чекман И. С., Горчакова Н. А., Французова С. Б. и др.]. – Киев, 2005. – 204 с.
6. Кучеренко Л. І. Порівняльна оцінка допоміжних речовин з метою отримання таблеток кардіотрилу методом прямого пресування / Л. І. Кучеренко // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 78–82.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. –Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 368 с.

8. Патент 28494 України. Бромід 1-(β-фенілетил)-4-(п-диметиламінобензиліден-аміно)-1,2,4-триазолію, що має антиоксидантну, протиішемічну, β-адреноблокувальну, уретонічну та знижуючу внутрішньоочний тиск дію / Мазур І. А., Авраменко М. О., Беленічев І. Ф. та ін.

9. Патент № 92692 Україна, МПК А61К 31/41, С07D 249/00, А61Р 9/00, А61К 9/20, А61К 9/08. Лікарський засіб для лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби / І. А. Мазур, І. Ф. Беленічев, Ю. М. Колесник, Л. І. Кучеренко, М. А. Волошин, А. В. Абрамов, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, М. І. Загородній, В. Й. Мамчур, Р. С. Довгань, Г. В. Георгієвський; заявник та патентовласник – ТОВ НВО «Фарматрон». – № а200906983; заявл. 03.07.2009; опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22.

10. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen, M. J. Radford, Y. Wang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1950–1956.

11. Nebivololvasodilates human forearm vasculature: evidence for L-arginine / NO-dependent mechanism / J. R. Cockcroft, P. H. Chowenczyk, S. E. Brett [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Therapeutics. – 2005. – Vol. 274. – P. 1067–1071.
12. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. – 2-nd ed // Ed. By J. Swarbrick, J. C. Boylan. – New York: Marsel Dekker, Inc., 2002. – Vol. 1,2,3.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КАРДИОТРИЛА МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Л. И. Кучеренко

*Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон»*

Резюме: изучено влияние трех количественных факторов на фармако-технологические свойства таблеток кардиотрила, которые получали методом прямого прессования. При помощи уравнений регрессии второго порядка установлена взаимосвязь между количеством лактозы моногидрата, натрий кроскармеллозы и арбоцеля 290 и технологическими показателями порошковых масс и таблеток кардиотрила.

Ключевые слова: кардиотрил, таблетки, вспомогательные вещества, прямое прессование, математическое планирование эксперимента.

DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF CARDIOTRIL TABLETS BY DIRECT COMPRESSION METHOD

L. I. Kucherenko

*Zaporizhzhia State Medical University
SPA "Pharmatron"*

Summary: it was studied the influence of three quantitative factors on pharmaco-technological properties of Cardiotril tablets which were made by direct compression method. Using regression equation of the second order the relationship between amounts of lactose monohydrate, croscarmellose sodium, arbocel 290 and technological parameters of powder masses and Cardiotril tablets was defined.

Key words: Cardiotril, tablets, adjuvants, direct compression, mathematical planning of experiment.

Отримано 24.01.14

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК «ВІСПУЛІН»

© О. І. Онишків

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив кількісного вмісту допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблеток «Віспулін». Проведено добір допоміжних речовин для отримання оптимального складу таблеток.

Ключові слова: сухий екстракт кори осики, вісмуту субцитрат, допоміжні речовини, таблетки, фармако-технологічні показники якості таблеток, математичне планування експерименту.

Вступ. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є важливою проблемою сучасної медицини. Згідно зі статистичними даними, в Україні дане захворювання виявляють у 13 % дорослого працездатного населення. Серед лікарських засобів для лікування і профілактики виразкової хвороби шлунка привертають увагу лікарські засоби рослинного походження, які можуть знайти своє застосування у лікуванні передвиразкових станів, а в період загострення – як засіб допоміжної терапії в поєднанні з сильнодіючими препаратами [1]. Дослідження вітчизняних і закордонних вчених довели антацидну, цитопротекторну, протизапальну та репаративну дію екстракту кори осики. Оскільки в патогенезі виразкової хвороби шлунка сьогодні надають велике значення хелікобактерній інфекції, для потенціювання дії препаратів на основі кори осики їх доцільно поєднувати з вісмуту субцитратом [2].

Раніше було проведено дослідження з вивчення взаємного впливу 16 допоміжних речовин (ДР) на основні показники якості таблеток екстракту кори осики з вісмуту субцитратом, отриманих методом прямого пресування [3]. На підставі цих досліджень відібрано кращі ДР, для яких необхідно встановити оптимальне кількісне співвідно-

шення з метою отримання таблеток із необхідними показниками, які задовольняють вимоги Державної фармакопеї України (ДФУ) [4, 5].

Раціональний підбір ДР з метою отримання оптимального складу таблеток «Віспулін» вимагає проведення широко спектра досліджень. Використання математичного планування експерименту дає можливість скоротити кількість дослідів та отримати найбільш детальні результати досліджень про вплив ДР на основні показники якості таблеток [6].

Мета роботи – вивчити вплив кількісного вмісту ДР на фармако-технологічні показники таблеток «Віспулін» для розробки їх оптимального складу.

Результати й обговорення. У процесі розробки складу комбінованого лікарського препарату, який містить сухий екстракт кори осики та вісмуту субцитрат (під умовною назвою «Віспулін»), проведено вивчення впливу вмісту шести ДР на основні технологічні показники якості за методом випадкового балансу, який дозволяє відсіяти ті ДР, які не доцільно вводити у склад досліджуваної таблетованої лікарської форми. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1, матрицю планування ек-

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при розробці складу таблеток «Віспулін»

Фактор	Рівень фактора		
	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»
x_1 – вміст Prosolv 90, г в таблетці	0,08400	0,1190	0,154
x_2 – вміст Ludipress, г в таблетці	0,05600	0,0770	0,098
x_3 – вміст натрію кроскармелози, г в таблетці	0,02100	0,0315	0,042
x_4 – вміст тальку, г в таблетці	0,00700	0,0140	0,021
x_5 – вміст неусіліну US 2, г в таблетці	0,00525	0,0035	0,007
x_6 – вміст магнію карбонату основного, г в таблетці	0,00700	0,0140	0,021

сперименту та результати дослідження таблеток «Віспулін» – в таблиці 2.

Вплив кількісних факторів на процес пресування таблеток «Віспулін» відображено за допомогою діаграми розсіювання на рисунку 1.

Із отриманих результатів дослідження можна зробити висновок, що на досліджуваний процес впливають три кількісні фактори – x_1 , x_4 та x_6 . Так, процес пресування таблеток проходить добре у випадку зростання кількісного вмісту Prosolv 90 та зменшенні тальку, магнію карбонату основного у складі таблеток. Інші досліджувані фактори є незначущими, тобто при будь-якій комбі-

нації рівнів кількісних факторів x_2 , x_3 та x_5 в межах вивчених інтервалів процес пресування таблеток «Віспулін» проходить без зауважень.

Встановлено, що збільшення вмісту тальку в складі таблеток «Віспулін» покращує вигляд їх зовнішньої поверхні, а збільшення вмісту Ludipress, неуселіну US 2 та магнію карбонату основного (x_6) призводить до погіршення їх зовнішнього вигляду. Кількісний вміст інших ДР не має суттєвого впливу на результати досліджень даного показника.

При аналізі діаграми розсіювання (рис. 2) бачимо, що найбільша різниця медіан спосте-

Таблиця 2. План експерименту та результати досліджень таблеток «Віспулін»

№ серії	X_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y_6	D
1	-	-	-	+	+	+	4	4	3,22	163	0,43	9	0,80
2	-	+	-	+	-	+	4	5	3,52	192	0,49	5	0,66
3	+	-	-	-	-	-	5	5	4,35	201	0,33	8	0,49
4	+	+	-	-	+	-	5	4	4,76	208	0,34	7	0,65
5	-	-	+	+	-	-	4	5	4,85	189	0,44	6	0,00
6	-	+	+	-	+	+	4	4	4,86	180	0,29	6	0,43
7	+	-	+	+	+	-	5	5	3,56	118	1,67	7	0,00
8	+	+	+	-	-	+	5	4	4,77	196	0,28	7	0,62
9	0	0	0	0	0	0	5	4	4,46	151	0,40	7	0,63

П р и м і т к и:

y_1 – якість процесу пресування таблеток, бал;

y_2 – зовнішній вигляд таблеток, бал;

y_3 – однорідність маси таблеток, \pm %;

y_4 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;

y_5 – стираність таблеток, %;

y_6 – розпадання таблеток, хв;

D – функція бажаності.

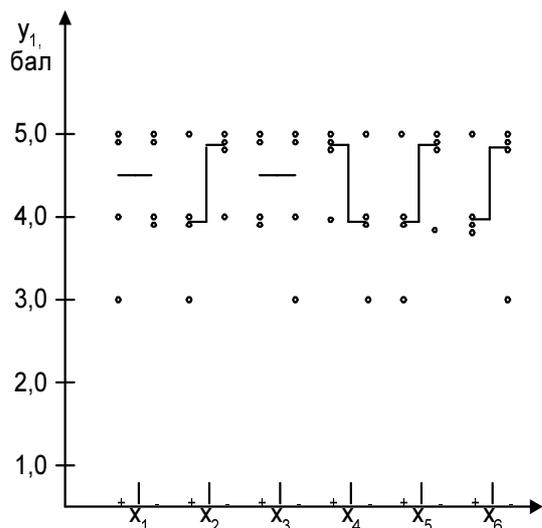


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на процес пресування таблеток «Віспулін».

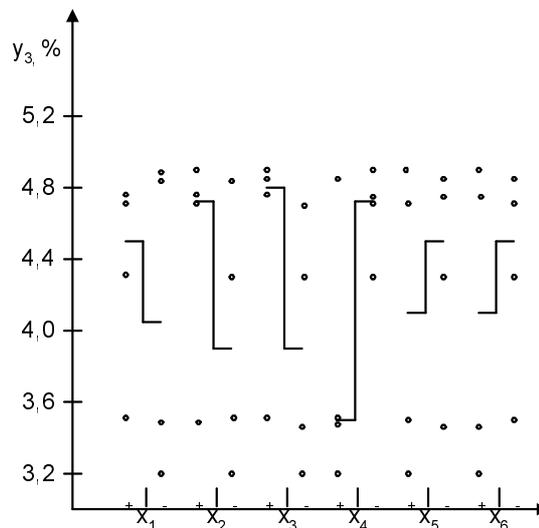


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на однорідність маси таблеток «Віспулін».

рігається для факторів x_2 , x_3 та x_4 , що свідчить про їх суттєвий вплив на показники однорідності маси таблеток, які містять вісмуту субцитрат та екстракт кори осики. Зокрема, збільшення вмісту Ludipress, натрію кроскармелози та зменшення магнію карбонату основного в їх складі зумовлює збільшення відхилення від середньої маси запропонованих таблеток.

Другу групу факторів, вплив яких на значення відгуку y_3 є менш суттєвим, складають фактори x_1 , x_5 та x_6 . При введенні у порошкову суміш 0,007 г неуселіну US 2 та 0,021 г магнію карбонату основного на 1 таблетку відмічаються найменше значення показників відносного середнього відхилення маси досліджуваних таблеток, проте даний показник погіршується при збільшенні вмісту Prosolv 90.

На рисунку 3 наведено діаграму розсіювання, що відображає вплив кількісних факторів на стійкість таблеток «Віспулін» до роздавлювання.

Результати експериментальних досліджень засвідчили найбільш суттєву значущість факторів x_4 , x_2 та x_5 . Із зменшенням кількості тальку і неуселіну US 2 та збільшенням вмісту Ludipress в складі таблеток «Віспулін» їх стійкість до роздавлювання підвищується. Менше впливають на механічну міцність даних таблеток фактори x_1 , x_3 та x_6 . Зокрема, позитивно впливає на досліджуваний показник збільшення кількісного вмісту Prosolv 90, і, навпаки, негативно – натрію кроскармелози та магнію карбонату основного.

Показники рисунка 4 демонструють залежність показників стираності таблеток «Віспулін» і кількісного співвідношення досліджуваних допоміжних речовин.

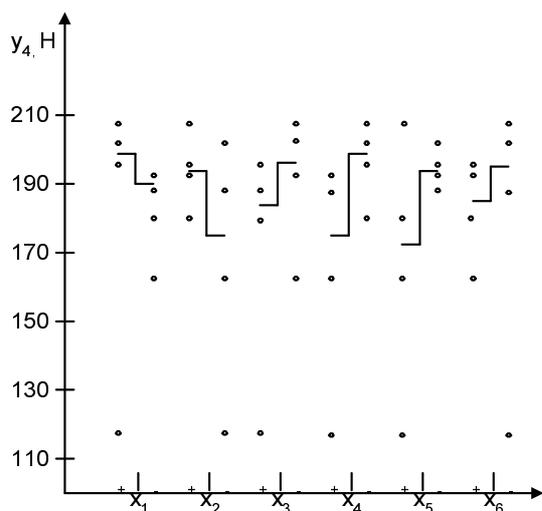


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стійкість таблеток «Віспулін» до роздавлювання.

При дослідженні стираності таблеток встановлено суттєву залежність даного показника від вмісту Prosolv 90 (x_1) і тальку (x_4) у їх складі. Зокрема, при введенні в порошкову масу для таблетування Prosolv 90 в кількості 0,154 г та тальку – 0,007 г на 1 таблетку отримуємо втрату в масі при стиранні у межах 0,30 – 0,35 %. Також вагомий вплив на показники стираності таблеток мають фактори x_5 та x_2 , причому із збільшенням вмісту неуселіну US 2 та Ludipress в межах вивчених інтервалів стираність таблеток зменшується. Вплив інших факторів на значення відгуку y_9 незначний.

Залежність розпадання таблеток «Віспулін» від кількісного вмісту ДР у їх складі проілюстровано на рисунку 5.

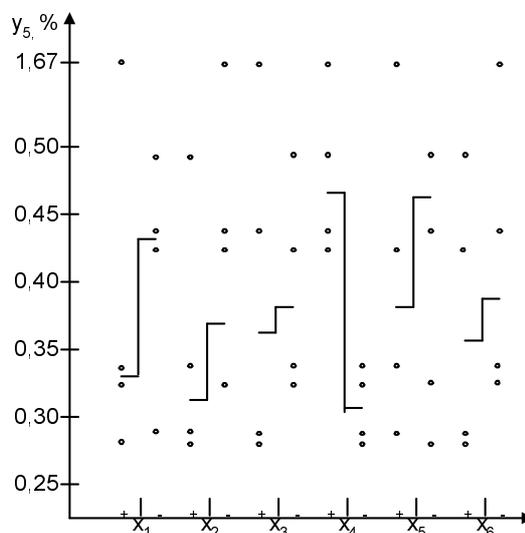


Рис. 4. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стираність таблеток «Віспулін».

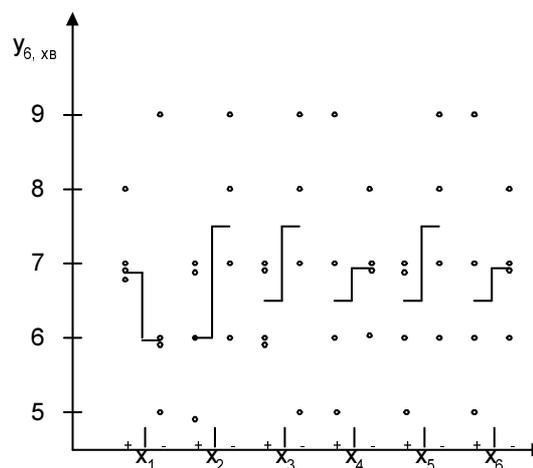


Рис. 5. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на розпадання таблеток «Віспулін».

При дослідженні тривалості розпадання таблеток «Віспулін» встановлено, що прискорює даний процес збільшення вмісту Ludipress (x_2), натрію кроскармелоза (x_3) та неуселін US 2 (x_5). Сповільнює процес розпадання отриманих таблеток збільшення вмісту Prosolv 90 (x_4) у їх складі. Вплив кількісних факторів x_4 і x_6 на тривалість досліджуваного процесу є несуттєвим в межах вивчених інтервалів.

Наступним етапом досліджень було встановлення оптимальних співвідношень між допоміжними речовинами і виключення з експерименту менш ефективних з них. Для узагальнення результатів кількісного впливу досліджуваних ДР отримані експериментальні значення переводили в безрозмірні величини за допомогою функції бажаності і на їх основі будували медіани [6].

При вивченні довжини і орієнтування медіан встановлено, що позитивний вплив на узагальнений показник мають вміст таких кількісних факторів, як Ludipress та магнію карбонат основний, взяті на верхньому рівні і натрію кроскармелоза та тальк – нижньому рівні (рис. 6).

Кількісний вміст тальку було стабілізовано на основному рівні, оскільки при цьому забезпечується добра плинність порошкової маси і однорідність дозування маси таблеток. Кількісний вміст натрію кроскармелози було стабілізовано на нижньому рівні (0,021 г на 1 таблетку). Ця допоміжна речовина суттєво впливає на час розпадання таблеток «Віспулін», однак погіршує інші технологічні показники. Кількісний вміст Prosolv 90 і неуселіну US 2 стабілізували на нижньому рівні. Доцільність введення неуселіну US 2 доведена експериментальними дослідженнями, проте його кількісний вміст в складі таблеток «Віспулін» повинен бути обмежений, оскільки збільшення даної ДР призводить до погіршення зовнішнього вигляду таблеток.

Література

1. Шептулин А. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии / А. А. Шептулин, М. А. Визе-Хрипунова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. – № 3. – С. 63–67.
2. Осина обыкновенная как перспективный источник получения препаратов противоязвенного и противовоспалительного действия / В. Ф. Турецкова, И. Ю. Лобанов, С. С. Рассыпнова, Н. М. Талыкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 106–111.
3. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту суб-

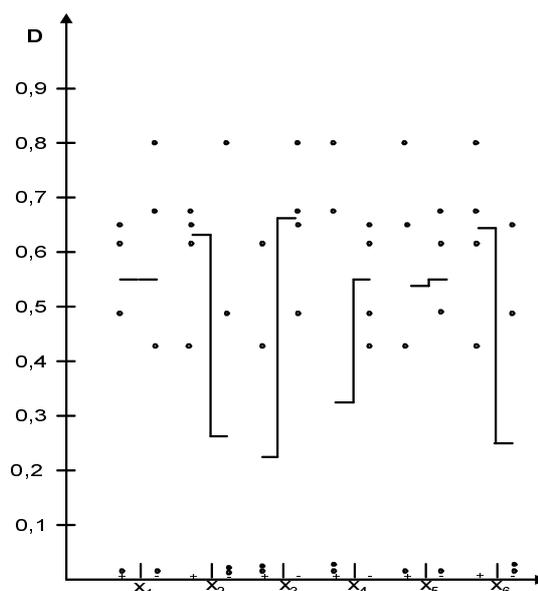


Рис. 6. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на функцію бажаності.

Найбільш позитивний вплив на якість таблеток «Віспулін» мало збільшення кількісного вмісту Ludipress та магнію карбонату основного, тому їх доцільно вивчити детальніше, розширивши кількість рівнів при проведенні наступних експериментальних досліджень.

Висновки. 1. Встановлено вплив кількісного вмісту 6 ДР на фармако-технологічні на фармако-технологічні показники якості таблеток «Віспулін».

2. На підставі проведених досліджень відібрані допоміжні речовини в оптимальних кількісних співвідношеннях для отримання таблеток «Віспулін».

- цитрату / О. І. Онишків, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3. – С. 38–42.
4. Державна Фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001.– 556 с.
5. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
6. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖИМОГО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК «ВИСПУЛИН»

О. И. Онышків

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние количественного содержимого вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели таблеток «Виспулин». Проведен подбор вспомогательных веществ для получения оптимального состава таблеток.

Ключевые слова: сухой экстракт коры осины, субцитрат висмута, вспомогательные вещества, таблетки, фармако-технологические показатели качества таблеток, математическое планирование эксперимента.

RESEARCH OF THE INFLUENCE QUANTITATIVE CONTENT OF EXCIPIENTS ON THE PHARMACO - TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TABLETS «VISPULIN »

O. I. Onyshkiv

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of quantitative content of excipients on the pharmaco-technological characteristics of tablets «Vispulin» was studied. Selection of excipients for receiving of optimal composition of tablets was done.

Key words: aspen bark extract, bismuth subcitrate, excipients, tablets, basic pharmaco-technological characteristics of tablets, mathematic planning of experiment.

Отримано 28.01.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.454.123:615.211:616.31

ОПРАЦЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ІЗ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ

© І. С. Гриновець

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: розроблено лікарську форму у вигляді стоматологічних лікарських плівок, яка складається з полімерної основи гідрофільного типу та аплікаційними властивостями, до складу якої включено знеболювальний засіб лідокаїну гідрохлорид.

Ключові слова: знеболювальні засоби, лідокаїну гідрохлорид, стоматологічні лікарські плівки.

Вступ. Оскільки більшість хвороб слизової оболонки порожнини рота (СОПР) різної етіології супроводжуються больовою симптоматикою – питання створення знеболювальних засобів з новими якісними характеристиками залишається актуальним [1].

Розробка нової лікарської форми (ЛФ) з обґрунтуванням оптимального складу та концентрації активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) дозволяє вирішити питання розширення асортиментної групи лікарських засобів (ЛЗ), відкриває нові можливості комплексного підходу до терапії ушкоджень пародонта і СОПР та піднімають на якісно вищій, ефективніший рівень надання терапевтичної допомоги стоматологічним хворим.

Стоматологічні лікарські плівки (СЛП) дозволяють локально вводити АФІ, шляхом аплікації на СОПР, без порушення цілісності епітеліальної тканини, мають виражену знеболювальну дію, полегшують процес регенерації та сприяють зменшенню травмування тканин на початковій стадії лікування.

Лідокаїну гідрохлорид, включений до складу СЛП., – відомий ЛЗ для місцевої анестезії у стоматологічній практиці. Цей ЛЗ широко застосовують в терапевтичних схемах для полегшення больової симптоматики при ураженнях СОПР механічної, термічної чи хімічної етіології. Лідокаїну гідрохлорид відносять до групи сильних місцевоанестезувальних засобів та має здатність викликати всі види місцевої анестезії: термінальну (у стоматології), інфільтраційну та провідникову [2].

Застосування розчину лідокаїну гідрохлориду у формі спрею, внаслідок неможливості контрольованого вивільнення ЛЗ з контейнера, має низку недоліків: небезпека передозування, підвищений ризик побічних реакцій, системно-сенситивна та токсична дія на організм хворого.

Ін'єкційна ЛФ лідокаїну гідрохлориду, яка передбачає шприцевий спосіб введення, призводить до надлишкового механічного травмування й без того уражених епітеліальних тканин, посилення больової реакції під час введення препарату та суб'єктивно важко переноситься хворими.

Введення знеболювального засобу місцевої дії до складу СЛП аплікаційного типу на полімерній основі має низку переваг: рівномірність контакту з лікованою поверхнею СОПР, підтримкою відповідної терапевтичної концентрації, пролонгованою дією зменшення больового відчуття, а також відсутністю перелічених вище недоліків аерозольної та ін'єкційної форм.

Методи дослідження. Основним завданням було розробити нову ЛФ у вигляді СЛП аплікаційного типу, яка б відповідала таким параметрам, як контрольована (у часовому періоді) пролонгована дія та відповідність дози вивільнення лідокаїну гідрохлориду.

Результати та обговорення. У процесі роботи опрацьовано та розроблено склад ЛФ, що містить знеболювальний засіб – лідокаїну гідрохлорид, який включено до плівконосія полімерного типу з адгезивними властивостями. Плівконосій містить полімероутворювальні речовини натрій карбоксиметилцелюлозу (Na КМЦ), полівініловий спирт (ПВС), а також інші допоміжні речовини: гліцерин, пропіленгліколь, твін-80, поліетиленоксид-400, сахарин і воду очищену при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

лідокаїну гідрохлорид	– 10,0
натрій карбоксиметилцелюлоза	– 3,5
полівініловий спирт	– 0,5
гліцерин	– 3,0
пропіленгліколь	– 2,0
поліетиленоксид-400	– 2,0
твін-80	– 2,0
сахарин	– 0,01
вода очищена	до 100 мл

Основу плівконосія одержували внаслідок реакції полімеризації Na КМЦ та ПВС, використовуючи метод поливання на гладку поверхню [3].

Включення лідокаїну гідрохлориду до складу СЛП сприяє контрольованому та швидшому всмоктуванню АФІ крізь СОПР, а резорбтивна дія відбувається без травмування ураженої запальним процесом епітеліальної тканини. Полімерну основу СЛП складають Na КМЦ і ПВС. Водні розчини гелеутворювальних речовин мають в'язку консистенцію та внаслідок відповідного висушування утворюють еластичну плівку [4].

ПВС у складі СЛП забезпечує пролонгований ефект, що пояснюється наявністю водневих зв'язків між сусідніми ланками його макромолекул. Помірну осмотичну активність та підсушувальну дію на тканини пародонта надають плівці пропіленглікольту поліетиленоксид-400, які є малотоксичними та проявляють слабо виражений протимікробний ефект. Гліцерин і твін-80 у складі СЛП забезпечують необхідну еластичність, гідрофільність та пенетрувальні властивості. Сахарин відіграє роль коригенту смаку. Вода очищена слугує розчинником [5].

Наважку лідокаїну гідрохлориду 10,0 розчиняли у невеликій кількості води очищеної, додавали гліцерин, поліетиленоксид-400, пропіленглікольту твін-80. У частині киплячої води очищеної розчиняли сахарин, далі додавали ПВС з подальшим охолодженням суміші. У другій частині води очищеної при кімнатній температурі настоювали Na КМЦ. До розчину Na КМЦ і ПВС, при перемішуванні, додавали попередньо одержаний розчин АФІ. Суміш гомогенізували до утворення однорідного в'язкого розчину.

Плівкоутворювальний розчин заливали у форми і висушували при температурі (45 ± 50) °C упродовж 4-6 год та мінімальному показнику вологості повітря не вище ніж 10 ± 5 %. Висушені еластичні СЛП висікали прямокутними пластинками розміром 10x60 мм за допомогою різак та герметично пакували у полімерні пакети нейтрального складу.

Для отриманої СЛП досліджувалися такі показники: органолептичні, фізико-механічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні. Унаслідок проведеної роботи визначено такі важливі параметри, як показник адгезії, еластичності, міцності на розрив. Плівки після висушування напівпрозорі, прямокутної форми розміром 10x60 мм, матово-

білого кольору, без запаху, ледь солодкі на смак. Допускається наявність газових міхурців.

У процесі розробки нової ЛФ у вигляді СЛП із лідокаїну гідрохлоридом було також проведено дослідження:

– мікробіологічні з метою встановлення показника мікробіологічної чистоти; мікробіологічну чистоту досліджуваних СЛП визначали на різних щільних поживних середовищах: жовтково-сольовому агарі для *Staphylococcus aureus*, кров'яному агарі для *Streptococcus pyogenes*, середовищі Ендо для *Escherichia coli* та Сабуро для *Candida albicans* [6].

– фізико-хімічні та фізико-механічні для підтвердження якісного і кількісного складу ЛФ та механічних властивостей плівкоутворювальної основи.

Опрацювання наукової літератури і показників з вищеперелічених досліджень, а також проведених експериментів на самцях 20 щурів, 10 мурчаків та 4 кролів, дозволили визначити оптимальну концентрацію АФІ для даного ЛЗ, яка складала 10 %. Отримані результати за токсикологічними характеристиками (рекомендації ДЕЦ МОЗ України) дозволяють віднести досліджувані СЛП з лідокаїну гідрохлоридом – до відносно нешкідливих речовин (IV класу токсичності) за умов внутрішнього шлункового введення (ЛД₅₀ >10 000 мг/кг).

Стандартизацію СЛП, що містили лідокаїну гідрохлорид, проводили за такими фармако-технологічними показниками: розчинення, рН до та після висушування полімерної плівки, показник середньої маси, еластичність, міцність на розрив, гладкість поверхні, однорідність та залишкову вологість, відсутність якісних та кількісних змін унаслідок зберігання упродовж 1-го року.

При зберіганні СЛП упродовж 12 міс. при кімнатній температурі встановлено, що СЛП з лідокаїну гідрохлоридом були стабільними за умов герметичності упакування та не втратили своїх фармакологічних властивостей.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що застосування СЛП дозволяє місцево та пролонговано вводити крізь неушкоджену слизову оболонку лідокаїну гідрохлорид при хворобах СОПР.

Розроблена ЛФ аплікаційного типу на полімерній основі у вигляді СЛП забезпечує контрольоване, пролонговане вивільнення ЛЗ крізь неушкоджену СОПР.

Література

1. Дичко Є. Н. Больовий та парестетичний феномен слизової оболонки порожнини рота / Є. Н. Дичко, А. В. Вербицька, С. О. Карнаух // Медичні перспективи. – 2013. – № 3. – С. 51-54.

2. Інструкція до застосування лідокаїну гідрохлориду [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=1012>.

3. Вайнштейн В. А. Исследование полимерных ком-

позиций для лекарственных пленок и процессов их получения / В. А. Вайнштейн, Г. Н. Наумчик // Хим.-фармац. журн. – 1983. – Т. 17, №3. – С. 347-353.

4. Гриновець І. С. Розробка складу, технології і дослідження стоматологічних лікарських плівок : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / Гриновець Ігор Степанович. – Львів, 2013. – 25 с.

5. Перцев И. М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / И. М. Перцев, И. А. Зупанец – Х. : УкрФА, 1999. – Т.1. – 275 с.

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

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДОМ

И. С. Гриновець

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: разработано лекарственную форму в виде стоматологических лекарственных пленок, состоящую из полимерной основы гидрофильного типа и аппликационными свойствами, в состав которой включено обезболивающее средство лидокаина гидрохлорид.

Ключевые слова: обезболивающие средства, лидокаина гидрохлорид, стоматологические лекарственные пленки.

PROCESSING TECHNOLOGY AND MEDICAL RESEARCH DENTAL FILMS OF LIDOCAINE HYDROCHLORIDE

I. S. Hrynovets

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: a dosage form as dental medical films consisting of hydrophilic polymer base films and characteristics of the application which included anesthetic lidocaine hydrochloride was developed.

Key words: anesthetics, lidocaine hydrochloride, dental medical films.

Отримано 24.12.13

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ З ТІОТРІАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

©Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова

Запорізький державний медичний університет

НВО «Фарматрон»

Резюме: за допомогою греко-латинського квадрату вивчено вплив 16 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном. Для отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном методом прямого пресування рекомендовано використовувати просолв 90, плаздон К-29/32, цукор компрі С і неусілін УС 2.

Ключові слова: ізоніазид, тіотріазолін, таблетки, допоміжні речовини, пряме пресування, математичне планування експерименту.

Вступ. Туберкульоз, одне з найпоширеніших і найзагрозливіших захворювань людини, є основною причиною смертності серед дорослого населення порівняно з іншими бактеріальними інфекціями. Боротьба з туберкульозом поки залишається проблемою в багатьох державах. Для лікування хворих на туберкульоз застосовують різноманітні лікарські засоби, такі, як похідні гідразиду ізонікотинової кислоти, антибіотики та сучасні комбіновані лікарські засоби [7]. Але й на сьогодні один з найбільш ефективних препаратів, який має високу активність відносно мікобактерій туберкульозу, є ізоніазид. Однак тривале застосування ізоніазиду, крім позитивного фармакотерапевтичного ефекту, чинить токсичний вплив на функції печінки, центральної та периферичної нервової системи, кардіо- і системну гемодинаміку. Тому актуальним залишається питання попередження токсичної дії ізоніазиду. Для зменшення токсичної дії ізоніазиду рекомендовано одночасно призначати препарат антиоксидантної дії, а саме – тіотріазолін [1, 8]. Таким чином, можна стверджувати, що створення нового комбінованого препарату на основі ізоніазиду з тіотріазоліном в вигляді таблеток для лікування туберкульозу є цілком обґрунтованим.

Мета дослідження – створення комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид та тіотріазолін, а саме вибір допоміжних речовин для створення таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном.

Методи дослідження. В попередніх роботах обґрунтовано доцільність створення комбінованого лікарського засобу на основі ізоніазиду і тіотріазоліну у вигляді таблеток. Відомо, що порошки тіотріазоліну та ізоніазиду (вироб-

ництва індійської фірми Amsal Chem Private Limited) володіють кристалографічними та фізичними властивостями, які передбачають отримання таблеток з їх вмістом методом прямого пресування [4, 5]. Це дає нам право зазначити, що при використанні сучасних допоміжних речовин (ДР) можливо отримати таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном найбільш раціональним методом – прямого пресування.

Для нового лікарського засобу, що містить ізоніазид та тіотріазолін, необхідно було створити раціональну лікарську форму – таблетки. Для цього готували порошкові суміші, що містили ізоніазид, тіотріазолін і ДР. Перевірку порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном здійснювали за такими показниками: вільна насипна маса і насипна маса після ущільнення, текучість і кут природного відкосу. Отримані таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном пресували на лабораторній таблетковій машині і досліджували однорідність дозування маси, стійкість до роздавлювання, стираність та час розпадання за методиками ДФ України [2, 3].

Результати й обговорення. При створенні таблеток ізоніазиду і тіотріазоліну відібрано ДР, які, за даними літературних джерел, слугують для створення таблеток методом прямого пресування [9,10,11]. Були досліджені чотири групи допоміжних речовин, перелік яких наведено в таблиці 1.

Перелік і кількість допоміжних речовин встановлювали на підставі інформації про їх властивості в складі таблеток, а також необхідності досягти фармако-технологічних показників готових таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном. Попередніми дослідженнями встановлено, що потрібно досягти гомогенності порошкової суміші,

Таблиця 1. Допоміжні речовини, що вивчалися при створенні таблеток ізоніазиду і тіотріазоліну методом прямого пресування

Фактори	Рівні факторів
А – зразки мікрокристалічної целюлози	a ₁ – МКЦ 102 a ₂ – МКЦ 12 a ₃ – просолв СП a ₄ – просолв 90
Б – зразки поліплаздонів	b ₁ – плаздон К 90 b ₂ – кросповідон ХЛ 10 b ₃ – плаздон К-29/32 b ₄ – плаздон С 630
С – зразки цукрів	c ₁ – лудіпрес c ₂ – лактоза моногідрат 200 c ₃ – цукор компрі С c ₄ – цукор компрі МЗ
Д – зразки ковзких і сорбуючих речовин	d ₁ – тальк d ₂ – неусілін УС 2 d ₃ – неусілін УФЛ 2 d ₄ – аеросил

а також стійкості таблеток до роздавлювання. Для вивчення чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [6].

Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном наведено в таблиці 2.

Результати експериментальних досліджень надавали дисперсійному аналізу, на підставі якого робили висновок про вплив якісних факторів на фармако-технологічні показники порошкоподібних мас і готових таблеток.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з визначення вільної насипної маси показав статистичну значущість чотирьох факторів: $D > C > A > B$. Встановлено, що найбільше значення вільної насипної порошкової маси ізоніазиду з тіотріазоліном спостерігається при використанні тальку, який має перевагу над неусіліном УФЛ 2, неусіліном УС 2 та суттєву перевагу над аеросилом. Цукор компрі С має перевагу над лудіпресом, цукром компрі МЗ та лактозою моногідратом 200.

Найбільше значення вільної насипної порошкової маси ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні МКЦ 12, яка має перевагу над просолвом СП, МКЦ 102 та просолвом 90. Серед вивчених плаздонів найбільше значення вільної насипної маси ізоніазиду з тіотріазоліном забезпечують поліплаздон С 630 і плаздон К-29/32.

На насипну масу суміші порошоків після ущільнення також впливають всі чотири якісні фактори: $D > C > B > A$. При цьому найкраще значення

на насипної маси отримували при використанні тальку, цукру компрі МЗ, плаздону К-29/32 і МКЦ 102.

На плинність порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном впливають всі чотири вивчені фактори: $D > B > A > C$.

Неусілін УС 2 і тальк забезпечують найкращу плинність порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном. При використанні неусіліну УФЛ 2 і аеросилу як допоміжних речовин з пухкою структурою, плинність суттєво погіршується. Найкращу плинність порошкових мас серед цукрів забезпечують компрі С і компрі МЗ. Ці ДР мають перевагу над лудіпресом і суттєву перевагу над традиційно вживаною у виробництві таблеток прямим пресуванням лактозою моногідратом. Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найкращу плинність забезпечують МКЦ 12 і просолв 90, а серед плаздонів – плаздон 90 і плаздон С 630.

На кут природнього відкосу і плинність порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном впливають три вивчені фактори: $B > D > C$. Між зразками МКЦ немає суттєвої різниці за впливом на кут природнього відкосу порошкових мас. Найменше значення кута природнього відкосу забезпечують плаздон 90 і плаздон С 630, тальк і неусілін УС 2, а також цукор компрі МЗ. Зазначимо, що при використанні будь-якої ДР значення кута природнього відкосу не перевищувало 32° .

На однорідність в масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном впливають три вивчені фактори: $A > B > D$. Досліджені зразки цукрів не відрізняються за впливом на однорідність в масі отриманих таблеток.

При використанні просолву 90 відхилення в середній масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складало $\pm 2,51\%$, МКЦ 12 – $\pm 2,72\%$, просолву СП – $\pm 2,86$ і МКЦ 102 – $\pm 3,21\%$. При використанні плаздону К 90 відхилення в середній масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складало $\pm 2,18\%$, плаздону С 630 – $\pm 2,52\%$, плаздону К-29/32 – $\pm 2,94$ і кросповідону ХЛ 10 – $\pm 3,36\%$. При використанні неусіліну УС 2 відхилення в середній масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складало $\pm 2,28\%$, неусіліну УФЛ 2 – $\pm 2,61\%$, тальку – $\pm 3,12$ і аеросилу – $\pm 3,46\%$.

На стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання впливають всі вивчені фактори: $C > D > A > B$.

При використанні цукру компрі С середнє значення стійкості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання складає 60 Н. Вказана ДР має суттєву перевагу над лудіпресом (середнє значення 43,1 Н), лактозою моногідратом 200 (38,4 Н) і цукром компрі МЗ (29,4 Н).

При використанні неусіліну УС 2 середнє значення стійкості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання складає 54,6 Н, неусіліну УФЛ 2 – 50,5 Н, тальку – 35,5 Н і аеросилу – 30,4 Н. Зазначимо, що в умовах досліду № 3 (табл. 2), в якому як ДР використовували неусілін УС 2 стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання була більшою 80 Н.

Найбільшою мірою стійкими до роздавлювання отримували таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном при використанні просолву 90 (53,8 Н), який має перевагу над МКЦ 102 (43,1 Н), просолвом СП (41,5 Н) і МКЦ 12 (32,7 Н).

На стиранисть таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном впливають три вивчені фактори: $C > A > D$.

Найменше значення стиранисті таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні цукру компрі С (середнє значення 0,40 %), який має перевагу над лудіпресом (0,72 %), лактозою моногідратом 200 (0,82 %) і цукром компрі МЗ (0,93 %).

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найменше значення стиранисті таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні просолву 90 (0,40 %), який має перевагу над просолвом СП (0,78 %), МКЦ 12 (0,82%) і МКЦ 102 (0,88 %).

Найменше значення стиранисті таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном отримували при використанні неусіліну УС 2 (0,50 %), який має перевагу над тальком (0,78 %), неусіліном УФЛ 2 (0,79 %) і аеросилом (0,86 %).

На розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном впливають чотири вивчені фактори: $B > A > D > C$.

При використанні кросповідону час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 1,7 хв, плаздону К-29/32 – 8,1 хв, плаздону К 90 – 12,7 хв і плаздону С 630 – 14,5 хв. При використанні МКЦ 12 час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 5,7 хв, просолву 90 – 9,1 хв, просолву СП – 9,6 хв і МКЦ 102 – 12,7 хв. При використанні аеросилу час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 6,4 хв, тальку – 9,6 хв, неусіліну УФЛ 2 – 10,4 хв і неусіліну УС 2 – 10,7 хв. При використанні лактози моногідрату 200 час розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав 7,5 хв, лудіпресу – 8,3 хв, цукру компрі С – 10,0 хв і цукру компрі МЗ – 11,4 хв.

Проведені дослідженнє показали, що за багатьма відгуками отримували порошкову масу ізоніазиду з тіотріазоліном і допоміжними речовинами, яка характеризувалася добрими фармако-технологічними показниками – насипною масою вільною і після ущільненнє, плинністю і

низьким значенням кута природного відкосу. Добрі характеристики порошкових мас ізоніазиду з тіотріазоліном підтверджуються процесом пресування таблеток. У всіх серіях дослідів процес пресування таблеток проходив без труднощів, проходило рівномірне заповненнє матриці, однак сила виштовхування таблеток з матриці була різною.

При виборі кращих допоміжних речовин для отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном вирішальними відгуками вважали однорідність в масі таблеток, їх стійкість до роздавлювання, стиранисть і розпаданнє. Для вибору кращих допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном використовували узагальнений показник – функцію бажаності [6]. При цьому враховували первинні дані першої і другої серії дослідів за чотирма відгуками – однорідністю дозування в масі, стійкістю до роздавлювання, стиранистю і часом розпаданнє. Для цього первинні результати за вказаними відгуками за допомогою функції бажаності переводили в безрозмірні величини, потім визначали узагальнений показник. Результати наведено в таблиці 2.

Результати дисперсійного аналізу показали статистичну значущість всіх чотирьох факторів за впливом на узагальнений показник: $C > A > D > B$.

Цукор компрі С за трьома відгуками має перевагу над лудіпресом, лактозою моногідратом 200 та цукром компрі МЗ. Якщо не брати до уваги показник розпаданнє таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном, то перевага цукру компрі С над іншими допоміжними речовинами ще більш суттєва. Однак використання цієї допоміжної речовини веде до підвищеннє сили виштовхування таблеток з матриці. Вважаємо, що ефективність вказаної допоміжної речовини в складі таблеток буде проявлятися залежно від кількісного співвідношеннє з іншими групами ДР.

Нові для вітчизняної фармацевтичної технології ДР – просолв 90 та просолв СП мають суттєву перевагу над традиційно вживаним для отримання таблеток прямим пресуванням зразком МКЦ 102. Для подальших дослідженнь раціонально використати просолв 90, який є лідером за основними відгуками – однорідністю маси, стійкістю до роздавлювання і стиранистю.

Неусілін УС 2 займає перше місце серед змащувальних речовин. Неусілін УС 2 можна вважати поліфункціональною речовиною у виробництві таблеток. Він слугує для покращеннє плинності порошкових мас, дозволяє регулювати її вологовміст і отримувати таблетки з високими механічними характеристиками. Вказану речовину раціонально дослідити більш детально в складі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном,

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном

№ з/П	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	y ₇	y ₇ '	y ₈	y ₈ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	0,63	0,62	0,82	0,81	10,11	12,47	23	24	3,74	3,52	38,0	39,6	1,20	0,98	15,4	13,2	0,10	0,24
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	0,47	0,46	0,64	0,63	79,25	77,89	32	30	4,95	4,67	29,0	27,6	1,02	1,10	1,5	1,1	0,18	0,19
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	0,64	0,63	0,81	0,81	25	25	25	26	2,92	2,65	84,3	87,0	0,32	0,37	11,1	12,2	0,73	0,70
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	0,66	0,65	0,87	0,86	17,88	17,40	21	22	1,29	1,98	19,0	19,6	1,11	0,96	25,1	22,2	0	0
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	0,61	0,60	0,81	0,81	18,88	18,12	22	24	1,74	2,34	38,3	39,6	0,91	0,94	5,5	7,4	0,46	0,49
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	0,62	0,64	0,72	0,73	15,66	14,62	28	30	1,99	1,60	35,6	36,0	0,41	0,46	1,1	1,0	0,51	0,49
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	0,56	0,54	0,74	0,73	26,11	27,31	24	26	3,57	3,18	20,0	21,0	1,66	1,23	2,5	2,4	0	0,09
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	0,66	0,65	0,72	0,73	14,08	14,34	25	23	1,65	1,39	30,3	41,0	0,43	0,47	12,1	13,4	0,33	0,50
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	0,54	0,55	0,70	0,69	23,13	24,33	28	27	2,73	2,13	36,3	38,0	0,42	0,42	13,2	13,5	0,37	0,41
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	0,64	0,66	0,86	0,87	30,78	29,50	27	25	2,75	2,58	24,3	23,3	0,93	0,92	2,4	2,5	0,34	0,33
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	0,63	0,61	0,77	0,78	34,98	34,16	24	22	2,89	2,69	62,3	62,0	0,85	0,85	9,2	9,4	0,69	0,69
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	0,61	0,60	0,76	0,76	21,65	20,63	23	22	2,85	2,52	43,3	42,3	0,87	0,96	12,5	14,0	0,45	0,38
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	0,58	0,59	0,73	0,74	8,04	8,54	18	20	2,88	2,71	53,6	54,6	0,31	0,33	16,5	17,1	0,34	0,30
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	0,60	0,61	0,81	0,80	16,43	15,71	29	30	4,39	4,13	80,6	82,6	0,38	0,39	2,0	2,2	0,69	0,74
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	0,62	0,63	0,87	0,86	14,32	15,28	22	21	2,34	2,11	42,6	44,6	0,35	0,39	8,5	9,3	0,65	0,67
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	0,52	0,51	0,68	0,69	39,54	38,32	27	26	3,44	3,01	36,0	35,6	0,49	0,54	8,3	8,4	0,44	0,46

Примітки: y₁ і y₁' – вільна насипна маса першої і другої серії, відповідно, г,см³; y₂ і y₂' – насипна маса порошоків після ущільнення першої і другої серії відповідно, г,см³; y₃ і y₃' – плинність порошкових мас першої і другої серії, відповідно, 100 г/с; y₄ і y₄' – кут природнього відкосу порошкових мас першої і другої серії, відповідно, град.; y₅ і y₅' – однорідність маси таблеток першої і другої серії, відповідно, ±%; y₆ і y₆' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії, відповідно, Н; y₇ і y₇' – стираність таблеток першої і другої серії, відповідно, %; y₈ і y₈' – розпадання таблеток першої і другої серії, відповідно, хв.

оскільки за рекомендацією фірми-виробника оптимальна кількість неусіліну УС 2 може знаходитися в інтервалі 1–10 %.

Природа розпушувачів найменше впливає на значення функції бажаності, серед цієї групи ДР перші місця займають плаздон К-29/32 і кросповідон ХЛ 10.

Отже, проведені дослідження показали, що найкращі значення за функцією бажаності отримували при використанні наступних допоміжних речовин: просолву 90 (a₃), плаздону К 29-32 (b₃), цукру компрі С(c₃) і неусіліну УС 2 (d₂). При цьому перевага просолву 90, цукру компрі С, плаздону К 29-32 над іншими допоміжними речовинами очевидна. Неусілін УС 2 має деяку перевагу над неусіліном УФЛ 2.

Комбінації ДР a₃b₃c₃d₂ в плані експерименту (табл. 2) немає. В досліді № 11 (табл. 2) зустрічається поєднання a₃b₃, при цьому отримані таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном мали стійкість

до роздавлювання більше 60 Н, стираність менше 1 %, час розпадання – менше 10 хв і однорідність дозування не більше ±3%. Отже, комбінація просолв 90, плаздон К-29-32, цукор компрі С і неусілін УС 2 є найбільш перспективною при розробці оптимального складу таблеток і підлягає експериментальній перевірці. При цьому раціонально також дослідити їх оптимальне співвідношення в складі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном.

Висновки. 1. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном, які отримували методом прямого пресування.

2. Кращий результат за основними фармако-технологічними властивостями таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном забезпечують просолв 90, поліплаздон К 29/32, цукор компрі С і неусілін УС 2.

Література

- Беленичев И. Ф. Молекулярный механизм энерготропного и антиоксидантного действия тиотриазолина / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, И. С. Чекман // Ліки. – 2006. – № 3, 4. – С. 12-16.
- Державна Фармакопея України /Державне підприємство

- мство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
3. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2004.– 520 с.

4. Кучеренко Л. І. Вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток "Тіотриазолін" / Л. І. Кучеренко, Т. А. Грошовий, Т. Г. Калинюк // актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Випуск VIII. – С. 87-93.
5. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Вісник фармації. – 2014. – № 4. – С. 83-87.
6. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
7. Норейко Б. В. Химиотерапия туберкулеза / Б. В. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 19. – С. 261.
8. Тиотриазолін / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. – Запорожье, 2005. – 156 с.
9. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods. / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, N 6. – P. 795–799.
10. Effects of lubricant level, method of mixing, and duration of mixing on a controlled-release matrix tablet containing hydroxypropyl methylcellulose. / P. J. Sheskey, R. T. Robb, R. D. Moore [et al.] // Ibid. – 1995. – Vol. 21, N 19. – P. 2151–2165.
11. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. – 2-nd ed // Ed. By J.Swarbrick, J.C. Boylan. – New York: Marsel Dekker, Inc., 2002. – Vol. 1,2,3.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗОНИАЗИДА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева

*Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон»*

Резюме: с помощью греко-латинского квадрата изучено влияние 16-ти вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства комбинированных таблеток изониазида с тиотриазолином. Для получения таблеток изониазида с тиотриазолином методом прямого прессования рекомендовано использовать просолв 90, плаздон К-29/32, сахар компри и неусилин УС 2.

Ключевые слова: изониазид, тиотриазолін, таблетки, вспомогательные вещества, прямое прессование, математическое планирование эксперимента.

CHOICE OF ADJUVANTS FOR THE PREPARATION OF THE TABLETS WITH ISONIAZID AND THIOTRIASOLIN BY DIRECT COMPRESSION METHOD

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova

*Zaporizhzhia State Medical University
SPA «Pharmatron»*

Summary: using Greco-Latin square was studied the influence of 16 adjuvants on pharmaco-technological properties of combined tablets with isoniazid and thiotriazolol. For making tablets with isoniazid and thiotriazolol by direct compression method was recommended to use prosolv 90, plasdone K 29/32, sugar compri C and neusilin US 2.

Key words: isoniazid, thiotriazolol, tablets, adjuvants, direct compression, mathematic planning of experiment.

Отримано 20.12.13

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.454.1:615.011.3

ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ЗМІНИ РЕОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ З ГІДРОКОРТИЗОНУ БУТИРАТОМ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

©Л. П. Савченко, В. О. Вракін, Г. П. Кухтенко, В. А. Георгіянц

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено визначення ступеня зміни реологічних параметрів дерматологічної мазі аптечного виготовлення в процесі її зберігання. Встановлено, що зберігання мазі при температурі 2-8 °С протягом місяця не чинить значний вплив на реологічні параметри лікарської форми. Реологічні властивості досліджуваної мазі характеризують її як тиксотропну систему. Отримані дані свідчать про збереження структурно-механічних властивостей мазі протягом всього періоду зберігання.

Ключові слова: м'які лікарські форми, аптечне виготовлення, реологічні параметри.

Вступ. Відповідно до статті ДФУ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування»^N мазі – м'які лікарські засоби (МЛЗ) для місцевого застосування, дисперсійне середовище яких при установленій температурі зберігання має не ньютонівський тип течії і високе значення реологічних параметрів [1]. Згідно зі статтею «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування» ДФУ та вимогами Європейської Фармакопеї при виробництві МЛЗ для зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують відповідність щодо встановлених реологічних властивостей [2, 3]. Саме реологічні властивості є одним із параметрів якості мазей. Вони характеризують її споживчі властивості (легкість нанесення на поверхню шкіри, фіксація на ній, рівномірний розподіл та ін.) і зумовлюють терапевтичну ефективність лікарської форми (ЛФ) [4–6].

Реологічні параметри мазі залежать від багатьох факторів (допоміжних речовин, ступеня механічної обробки мазі в процесі приготування, температури приготування і умов зберігання та ін.) [4, 6]. Вивчення реологічних параметрів – одне з першочергових завдань при розробці складу та дослідженні властивостей МЛЗ, оскільки дані дослідження є об'єктивним методом оцінки їх якості на всіх етапах (від виробництва до застосування).

Метою роботи стало вивчення ступеня зміни структурно-механічних властивостей мазі аптечного виготовлення протягом періоду її зберігання, а також порівняння реологічних характеристик мазі гідрокортизонової 1 % промислового виробництва та екстемпоральної мазі, виготовленої на її основі.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження стали: мазь гідрокортизону 1 % («Нижфарм»,

Росія, серія 220813) та мазь аптечного виготовлення на її основі (фурациліну 0,02 г; новокаїну 0,1 г; мазі гідрокортизонової 1 % до 10,0 г).

Структурно-механічні (реологічні) властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC» (Anton Paar, Австрія) з коаксіальними циліндрами C-CC27/SS. Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву (τ) в інтервалі 0,5-3,0·10⁴ Па, градієнт швидкості зсуву (D_r) від 0,1 до 4000 с⁻¹, в'язкість (η) – 1-109 мПа·с. Вивчення реологічних параметрів здійснювали при температурі (20±0,5) °С. Термостатування зразків здійснювали за допомогою термостату MLM U15°. Час термостатування – 20 хв.

Наважку мазі (близько 17,0 г (±0,5 г)) вміщували в емність зовнішнього нерухомого циліндра, встановлювали необхідну температуру дослідів. За допомогою програмного забезпечення встановлювалися умови дослідів.

Результати й обговорення. Ми провели аналіз ступеня зміни реологічних параметрів мазі гідрокортизонової 1% промислового виробництва в процесі додавання до неї субстанцій новокаїну та фурациліну (кожної окремо і разом) та оцінка впливу механічної обробки мазі в процесі виготовлення аптечної ЛФ. При введенні до складу мазі гідрокортизонової 1% фурациліну у кількості 0,02 г при швидкості зсуву (D_r) 0,01 с⁻¹ відбувається зростання структурної в'язкості мазі (рис. 1, табл. 1).

Отримані дані вказують на те, що фурацилін в такій концентрації у складі мазі гідрокортизонової 1% сприяє швидшому відновленню зв'язків між елементами мазі після їх руйнування внутрішнім циліндром.

Введення до складу мазі гідрокортизонової 1 % 0,1 г новокаїну знижує її структурну в'язкість

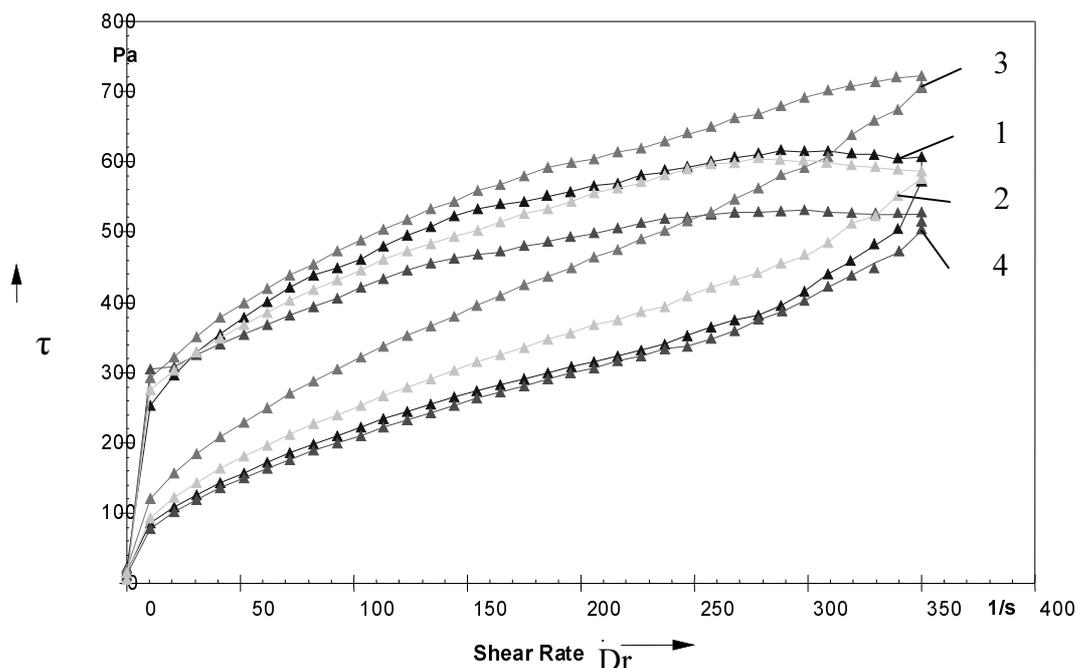


Рис. 1. Реограми плинн досліджуваних зразків: 1 – мазь гідрокортизонува 1 %; 2 – мазь гідрокортизонува 1 % із фурациліном та новокаїном; 3 – мазь гідрокортизонува 1 % із фурациліном; 4 – мазь гідрокортизонува 1 % із новокаїном.

Таблиця 1. Показники структурної в'язкості досліджуваних зразків мазей залежно від градієнта швидкості зсуву

Назва зразків	Структурна в'язкість (Па·с) досліджуваних зразків мазей залежно від градієнта швидкості зсуву D_r, c^{-1}							
	0,01	41,2	92,7	144	196	247	299	350
Мазь гідр-ну 1%	3540	8,6	4,85	3,63	2,85	2,37	2,0	1,74
Мазь гідр-ну 1% із фурациліном	3650 (+3%)	9,16 (+6%)	5,1 (+5%)	3,78 (+4%)	3,06 (+7%)	2,62 (+10%)	2,32 (+16%)	2,06 (+18%)
Мазь гідр-ну 1% із новокаїном	3210 (-9%)	8,25 (-4%)	4,37 (-9%)	3,22 (-11%)	2,5 (-12%)	2,11 (-10%)	1,79 (-10%)	1,5 (-13%)
Мазь гідр-ну 1% із фурациліном та новокаїном	3150 (-11%)	8,46 (-1%)	4,66 (-3%)	3,43 (-5%)	2,78 (-2%)	2,36 (-1%)	1,88 (-6%)	1,67 (-4%)

Примітка. $n=5$, $p < 0,05$ – відхилення показника достовірно порівняно з контролем.

(табл. 1) на всьому діапазоні швидкостей зсуву. При введенні до складу мазі гідрокортизонувої 1 % 0,02 г фурациліну та 0,1 г новокаїну відбувається зниження структурної в'язкості мазі промислового виробництва меншою мірою порівняно з попереднім зразком, що частково компенсується здатністю фурациліну збільшувати структурну в'язкість мазі.

Усі досліджувані зразки мазей мають значні площі гістерезису, які накладаються одна на одну, що вказує на їх виражені тиксотропні та пластично-в'язкі властивості.

Наступним етапом роботи стало дослідження структурної в'язкості екстемпоральної мазі в

процесі зберігання. Для оцінки ступеня збереження реологічних властивостей мазі було вирішено провести дослідження протягом 30 діб (рис. 2, табл. 2).

Результати досліджень свідчать про те, що протягом вказаного строку не спостерігається негативних змін реологічних параметрів, мазь зберігає пластично-в'язкі властивості, що гарантує стабільність її споживчих властивостей.

Висновки. 1. Досліджено вплив введення до складу мазі гідрокортизонувої 1 % промислового виробництва субстанції фурациліну 0,02 г та новокаїну 0,1 г (кожної окремо та разом) на структурно-механічні властивості мазі.

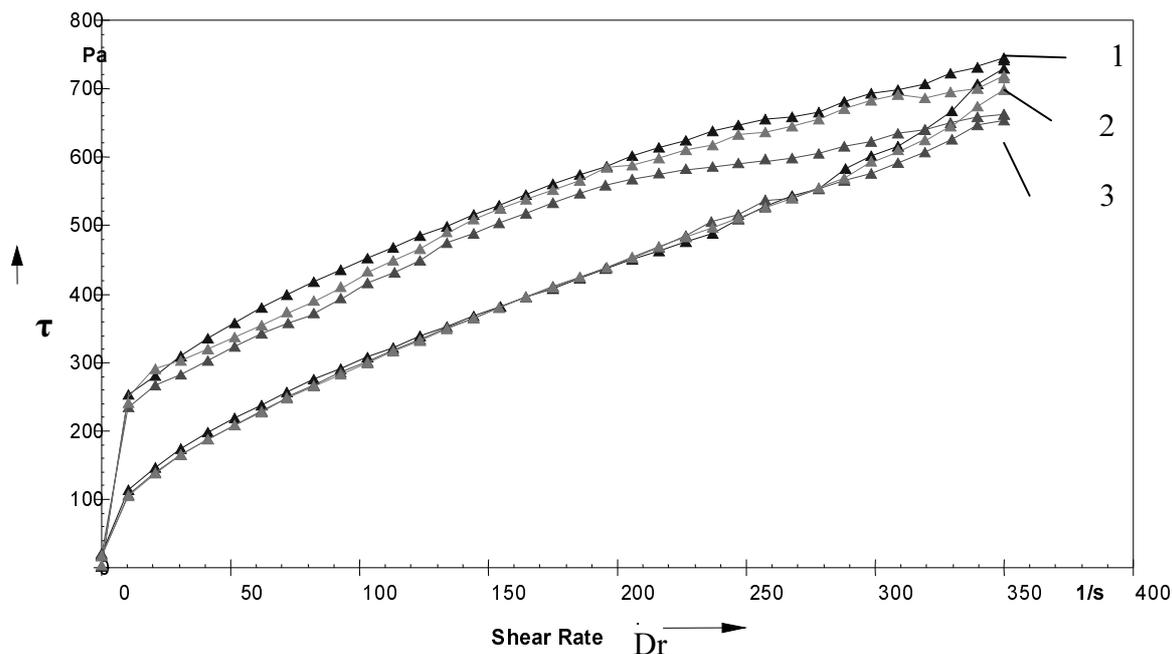


Рис. 2. Реограми плинності мазі аптечного виготовлення протягом терміну придатності: 1 – через 10 днів після приготування; 2 – через 20 днів після приготування; 3 – через 30 днів після приготування.

Таблиця 2. Показники структурної в'язкості досліджуваних зразків мазі аптечного виготовлення залежно від градієнта швидкості зсуву

№ зразка	Структурна в'язкість (Па·с) досліджуваних зразків мазі залежно від швидкості зсуву D_r , s^{-1}							
	0,01	41,2	92,7	144	196	247	299	350
1	3150	8,46	4,66	3,43	2,78	2,36	1,88	1,67
2	3190 (+1,3%)	8,22 (-2,8%)	4,70 (+0,9%)	3,58 (+4,4%)	3,00 (+7,8%)	2,62 (+11,0%)	2,22 (+18,1%)	2,02 (+21,0%)
3	3145 (-0,2%)	7,74 (-8,5%)	4,14 (-11,2%)	3,37 (-1,7%)	2,85 (+10,1%)	2,34 (-0,9%)	2,08 (+10,6%)	1,89 (+13,2%)
4	3141 (-0,3%)	7,30 (-13,7%)	4,31 (-7,5%)	3,37 (-1,8%)	2,71 (-2,5%)	2,06 (-12,7%)	1,79 (-4,8%)	1,55 (-7,2%)

Примітка. $n=5$, $p=0,05$ – відхилення показника достовірно порівняно з контролем (№ 1 – екстемпоральна мазь; № 2 – мазь через 10 днів після приготування; № 3 – мазь через 20 днів після приготування; № 4 – мазь через 30 днів після приготування).

2. Проведено аналіз ступеня зміни реологічних параметрів досліджуваних мазей протягом місяця.

3. Встановлено, що мазь аптечного виробництва зберігає свої структурно-механічні властивості протягом досліджуваного терміну, що гарантує стабільність споживчих властивостей мазі.

Література

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 3 доп. – Х., 2009. – 280 с.
3. European Pharmacopoeia. – 6-th ed. – Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. – Vol. 1. – P. 746–748.
4. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халева. – Х. : Золотые страницы, 2003. – 288 с.
5. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology / J. Swarbrick [Електронний ресурс]. – 3-d ed. – Pinehurst : Informa healthcare. – 2007. – Vol. 5. – P. 3128–3146.
6. Аркуша А. А. Исследование структурно-механических

ких свойств мазей с целью определения оптимума концентраций : дис. ... кандидата фарм. наук. : 15. 00. 01 / Анатолий Алексеевич Аркуша – Харків, 1982. – 184 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ИЗМЕНЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МАЗИ С ГИДРОКОРТИЗОНА БУТИРАТОМ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Л. П. Савченко, В. А. Вракин, Г. П. Кухтенко, В. А. Георгиянц

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведена оценка степени изменения реологических параметров дерматологической мази аптечного приготовления в процессе ее хранения. Установлено, что хранение мази при температуре 2-8 °С на протяжении месяца не оказывает значительного влияния на реологические параметры лекарственной формы. Реологические свойства исследуемой мази характеризуют ее как тиксотропную систему. Полученные данные свидетельствуют о сохранении структурно-механических свойств мази на протяжении всего периода хранения.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, аптечное приготовление, реологические параметры.

DETERMINATION OF CHANGE DEGREE OF THE RHEOLOGICAL PARAMETERS OF THE COMPOUNDING OINTMENT WITH HYDROCORTISONE BUTYRATE DURING ITS STORAGE PERIOD

L. P. Savchenko, V. O. Vraikin, H. P. Kukhtenko, V. A. Heorhiyants

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: estimation of change degree of the rheological parameters of compounding dermatological ointment during its storage was done. Storage of the ointment during 1 month in temperature 2-8 °C doesn't render significant influence on the rheological parameters of preparation. Rheological properties of the ointment characterized it as a thixotropic system. The obtained data has shown that structural and mechanical properties of ointment are stable throughout the entire period of ointment storage.

Key words: semi-solid preparations, extemporal compounding, rheological parameters.

Отримано 04.12.13

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.322:582.28].012.6

ВИВЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ КУЛЬТИВУВАННЯ БІОМАСИ FLAMMULINA VELUTIPES

© В. П. Попович, Н. А. Бісько, Т. А. Круподьорова, Н. О. Козіко, Т. А. Буткевич

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Інститут ботаніки імені М. Г. Холодного НАН України, Київ

Державна установа «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України», Київ

Резюме: проведено комплекс досліджень щодо вивчення можливостей росту істівного гриба *Flammulina velutipes* за умов глибинного культивування на відходах агропромислового комплексу. За показником утворення біомаси ((27,18±0,80) г/л) перспективним субстратом вважаємо CO₂-шрот амаранту, оптимальна тривалість культивування – 10 діб.

Ключові слова: глибинне культивування, біомаса, *Flammulina velutipes*.

Вступ. Однією з головних причин різного роду захворювань людства на сьогодні є погана екологічна ситуація і нездатність більшої частини жителів нашої планети забезпечити свій організм необхідними поживними речовинами для нормального метаболізму клітин. Синтезовані хімічним шляхом речовини для профілактики тих чи інших захворювань стають все менш актуальними. На сьогодні увагу дослідників привертають гриби як продуценти особливо важливих біологічно активних речовин [5].

Flammulina velutipes (Curt.: Fr.) Sing. (українська назва – зимовий опеньок, зимовий гриб, гриб золоті голки, оксамитовий гриб; китайська – енокітаке, енокі, гоуцзунь, пяогу, дунгу) займає четверте місце у категорії істівних грибів культивованих для медичного застосування та харчового споживання [9]. За обсягом вирощування у Японії *F. velutipes* поступається лише *Lentinus edodes* (Berk.) Singer та входить у шістку найбільш культивованих грибів у світі з обсягом виробництва понад 500 тис. тонн на рік [4, 6, 7].

Активна робота вітчизняних та зарубіжних вчених із дослідження біологічної дії різноманітних фізіологічно активних сполук *F. velutipes*: полісахаридів, протеїн-глюканових комплексів, стеролів, лектинів, пероксидаз, протеаз тощо показала їх здатність чинити імуномодулювальну, протипухлинну, антиоксидантну, тромболітичну, фібринолітичну, антибактеріальну, протигрибкову, протівірусну, мітотичну активність.

Накопичення біомаси та біологічно активних речовин в основному залежить від оптимально підбраного субстрату, тому метою роботи було визначення оптимального для глибинного куль-

тивування біомаси *F. velutipes* субстрату та особливостей вирощування біомаси як перспективної біологічно активної субстанції.

Методи дослідження. Об'єктом досліджень обрано штам *F. velutipes* 1878 з Колекції культур шапинкових грибів (ІВК) Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України [2]. Живильними комплексними середовищами у кількості 60 г на 1 л дистильованої води обрано «крихту» відход виробництва ПАТ «Київська макаронна фабрика» (м. Київ) та відход олійноекстракційної промисловості CO₂-шрот амаранту, виробництва ПБКФ «Ганоль» (м. Кіровоград). Як контроль росту гриба використовували глюкозо-пептоно-дріжджове середовище (ГПД) такого складу (г/л): глюкоза – 25, пептон – 3, дріжджовий екстракт – 2, КН₂РО₄ – 1, К₂НРО₄ – 1, MgSO₄ × 7H₂O. Після стерилізації в автоклаві (20 хв, 1 атм, 121°C) колби (500 мл з об'ємом живильного середовища 100 мл) инокулювали гомогенізованою біомасою (10 % за об'ємом) *F. velutipes* (абсолютно суха вага (а.с.в.) – 0,08), попередньо вирощеної в чашці Петрі на агаризованому ГПД. Культивування гриба на рідких середовищах проводили на лабораторній качалці (120 об/хв) за температури (26 ± 2) °С.

Ріст гриба оцінювали за абсолютно сухою масою міцелію, який відфільтровували і висушували при 105 °С до постійної маси з подальшим зважуванням на аналітичних терезах.

На 10 добу росту на середовищі з CO₂-шротом амаранту відокремлену від культуральної рідини біомасу гриба ліофілізували та подрібнювали для подальшої роботи.

Повторність дослідів трикратна, результати експериментів оброблено методами математич-

ної статистики з використанням програм статистичного аналізу Microsoft Office Excel, різницю між середніми величинами вважали достовірною за $P < 0,05$ [1].

Результати й обговорення. Попереднє вивчення можливості культивування грибів на відходах агропромислового комплексу дозволило виявити альтернативні субстрати для їх культивування. Високі показники утворення біомаси *F. velutipes* та ефективність біоконверсії субстратів «крихти» та CO₂-шроту амаранту на рівні 33 % спонукали нас до проведення подальшого дослідження вивчення росту цього їстівного гриба за умов глибинного культивування.

Отримані динаміки синтезу біомаси гриба на обраних живильних середовищах підпорядкову-

вались загальним закономірностям розвитку організмів в умовах періодичної культури (рис. 1).

Виявлено подібність кривих росту *F. velutipes* на двох різних середовищах: на контрольному середовищі – ГПД та «крихті», пік накопичення біомаси виявлено на 7 добу культивування. Максимальну кількість біомаси ((27,18±0,80) г/л) отримано на середовищі з CO₂-шротом амаранту. Слід вказати, що дані показника росту *F. velutipes* в літературі дуже відрізняються (від 5,50±0,18 до 10,90±0,08 г/л). Кількість синтезованої біомаси *F. velutipes* на обраних нами середовищах була вищою за результати численних досліджень [3, 8, 10, 11, 12, 13], проте поступалась результатам Shuktueva et al. [14] за оптимальних умов культивування.

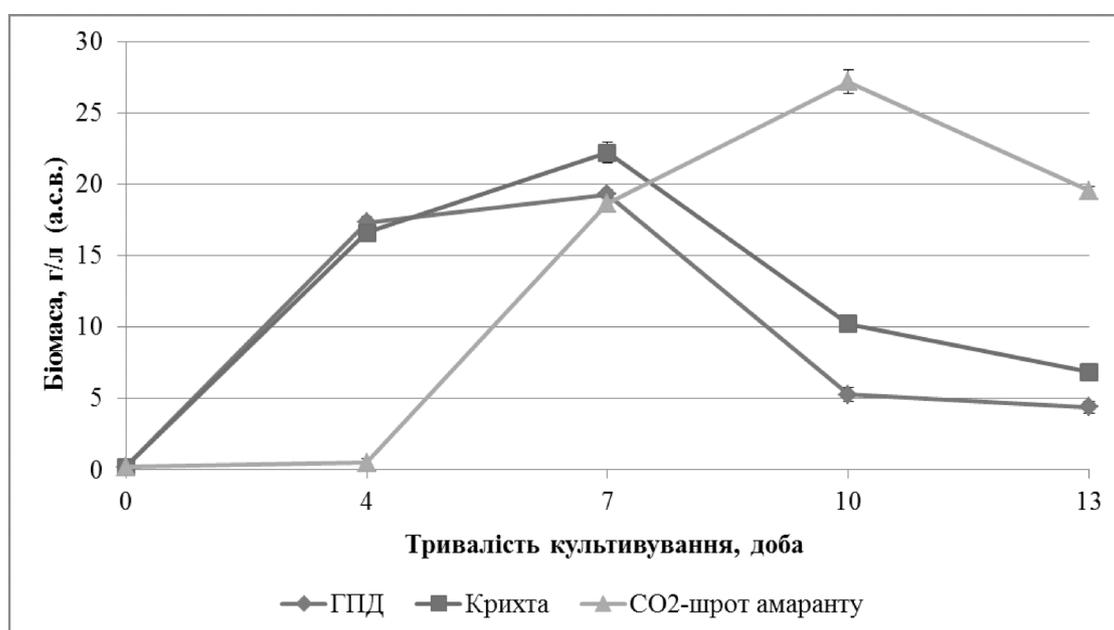


Рис. 1. Динаміка накопичення біомаси *F. velutipes* у процесі глибинного культивування на рідких живильних середовищах.

Відмітимо, що використання моносубстратів – «крихти» та CO₂-шроту амаранту сприяло кращому накопиченню біомаси *F. velutipes* порівняно з контролем. Останнє свідчить про доцільність використання досліджених субстратів для вирощування *F. velutipes* у глибинній культурі. За показником утворення біомаси перспективним субстратом вважаємо CO₂-шрот амаранту, оптимальна тривалість культивування досліджуваного виду гриба становить 10 діб.

Висушену отриману біомасу *F. velutipes* використовували для подальших досліджень з визначення її фізико-хімічних та технологічних властивостей.

Висновки. Таким чином, проведені дослідження свідчать про доцільність отримання біо-

маси *Flammulina velutipes* в умовах глибинного культивування на екологічно чистих, дешевих субстратах рослинного походження. За показником утворення біомаси ((27,18±0,8) г/л) перспективним субстратом вважаємо CO₂-шрот амаранту, оптимальна тривалість культивування досліджуваного виду гриба становить 10 діб. Отримані результати свідчать, що біотехнологія, яка базується на використанні їстівного базидіального гриба *Flammulina velutipes*, може бути адаптована до умов існуючого у нашій країні мікробіологічного виробництва, а біомаса гриба може бути використана для подальших досліджень як перспективна основа для створення та розроблення лікувально-профілактичних, косметичних та лікувальних засобів.

Література

1. Антономов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Ю. М. Антономов. – К. : ФМД, 2006. – 558 с.
2. Бухало А. С. Каталог культур Колекції шапинкових грибів (ІВК) / А. С. Бухало, Н. Ю. Митропольська, О. Б. Михайлова. – К. : «Альтепрес», 2011. – 100 с.
3. Кожемякина Н. В. Состав и биологическая активность углеводов компонентов мицелия некоторых базидиомицетов : автореф. дисс. ... канд. биол. наук: спец. 03.02.03 «Микробиология» / Н. В. Кожемякина. – Санкт-Петербург, 2010. – 22 с.
4. Культивирование съедобных и лекарственных грибов / А. С. Бухало, Н. А. Бисько, Э. Ф. Соломко; под общей ред. А. С. Бухало. – Киев : «Чернобыльинтеринформ», 2004. – 128 с.
5. Пашнев П. Д. Використання нових лікувально-профілактичних засобів для покращення здоров'я населення України / П. Д. Пашнев, В. П. Попович, Н. О. Федоритенко // Матеріали наук-практ. конф «Охорона здоров'я України» . – 2009. – № 1 (33). – С. 126.
6. Chang S. T. Development of the world mushroom industry: Applied mushroom biology and international mushroom organization / S. T. Chang, J. A. Bushwell // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2008. – № 10. – P. 195–208.
7. Flammulina Velutipes (Curt.: Fr.) Singer: An Edible Mushroom in Northern Forest of Iran and its Antagonistic Activity Against Selected Plant Pathogenic Fungi / A. Borhani, S. M. Badalyan, N. Garibyan [et al.] // International Journal of Biology. – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 162–167.
8. Hassan F. R. H. Mycelial Biomass Production of Enoke Mushroom (*Flammulina velutipes*) by Submerged Culture / F. R. H. Hassan, M. Ghada / Australian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2012. – № 6(7). – P. 603–610.
9. Leifa F. Production of *Flammulina velutipes* on coffee husk and coffee spent-ground / F. Leifa, A. Pandey, C. R. Socco // Brazilian Archives of Biology and Technology. – 2001. – 44 (2). – P. 205–212.
10. Optimization of submerged culture conditions for the production of angiotensin converting enzyme inhibitor from *Flammulina velutipes* / J. M. Kim, K. S. Ra, D. O. Noh, H. J. Suh // Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology. – 2002. – № 29. – P. 292–295.
11. Maziero Rosana Screening of basidiomycetes for the production of exopolysaccharide and biomass in submerged culture / Rosana Maziero, Valeria Cavazzoni, Vera Lucia Ramos Bononi // Revista de Microbiologia. – 1999. – № 30. – P. 77–84.
12. Mycelial growth and exo-biopolymer production by submerged culture of various edible mushrooms under different media / S. W. Kim, H. J. Hwang, J. P. Park [et al.] // Letters in Applied Microbiology. – 2002. – № 34. – P. 56–61.
13. Yan-Qing Duan Screening of a high yield polysaccharide strain from ten edible and medicinal fungi and optimization of its culture conditions / Duan Yan-Qing, Xing Zhan-Chang, Xu Jun-Wei // Research Journal of Biotechnology. – 2013. – Vol. 8 (4). – P. 11–15.
14. Submerged cultivation and chemical composition of *Flammulina velutipes* mycelium / M. I. Shuktueva, A. V. Avtonomova, Ya. A. Masyutin [et al.] // Башкирский химический журнал. – 2011. – Т.18. – № 4. – С. 144–148.

ИЗУЧЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ БИОМАССЫ FLAMMULINA VELUTIPES

В. П. Попович, Н. А. Бисько, Т. А. Круподьорова, Н. О. Козико, Т. А. Буткевич

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Институт ботаники имени Н. Г. Холодного НАН Украины, Киев

Государственное учреждение «Институт пищевой биотехнологии и геномики НАН Украины», Киев

Резюме: проведен комплекс исследований относительно изучения возможностей роста съедобного гриба *Flammulina velutipes* при условиях глубинного культивирования на отходах агропромышленного комплекса. По показателю образования биомассы ((27,18±0,80) г/л) перспективным субстратом считаем CO₂-шрот амаранта, оптимальная длительность культивирования – 10 суток.

Ключевые слова: глубинное культивирование, биомасса, *Flammulina velutipes*.

STUDY OF OPTIMAL CULTIVATION TECHNOLOGY OF FLAMMULINA VELUTIPES BIOMASS

V. P. Popovych, N. A. Bisko, T. A. Krupodiorova, N. O. Koziko, T. A. Butkevych

National Medical University by O. O. Bohomolets

Institute of Botany of NAS of Ukraine by M. H. Kholodny, Kyiv

SI «Institute of Food Biotechnology and Genomics of NAS of Ukraine», Kyiv

Summary: submerged cultivation of *Flammulina velutipes* on wastes of agricultural complex was studied. The biomass yield of 27.18 ± 0.80 g/l in 10 days was achieved during cultivation on amaranth flour.

Key words: submerged cultivation, biomass production, *Flammulina velutipes*.

Отримано 20.12.13

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. А. Євтіфєєвою

УДК 615.07:615.322: 615.451.1

РОЗРОБКА І ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ У НАСТОЙЦІ

© К. О. Хохлова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: для настойки «Атерофіт-норма» розроблено методику кількісного визначення суми флавоноїдів методом абсорбційної спектрофотометрії. Вивчено валідаційні характеристики методики: робасність, невизначеність пробопідготовки, діапазон застосування, лінійність, відтворюваність. Методика дозволяє об'єктивно визначити вміст суми флавоноїдів у настійці.

Ключові слова: флавоноїди, спектрофотометрія, валідаційні характеристики, настійка.

Вступ. Розповсюдженим підходом для стандартизації лікарських рослинних засобів є використання абсорбційної спектрофотометрії за методом показника поглинання. Для кількісного визначення суми флавоноїдів застосовують методику, яка ґрунтується на спектрофотометруванні аналітичного розчину після реакції комплексоутворення з алюмінію хлоридом [1–3, 5]. Відповідно до вимог ДФУ, при стандартизації необхідно застосовувати аналітичні методики, які пройшли процедуру валідації та відповідають валідаційним критеріям [4].

Метою цієї роботи було на стадії розробки та апробації методики кількісного визначення суми флавоноїдів настойки «Атерофіт-норма» визначити такі валідаційні характеристики, як: робасність, невизначеність пробопідготовки, діапазон застосування, лінійність, відтворюваність.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження обрано настійку «Атерофіт-норма», що містить плоди глоду, листя та квітки глоду, суцвіття коношини лучної, траву сухоцвіту багнового у співвідношенні (3:2:3:2), екстрагент – етанол 50 %, співвідношення сировина – готовий продукт 1:10. У роботі використовували спектрофотометр, 101 UV, виробник «ULAB», Китай, кювети, 881049052; ваги аналітичні Kern ABJ 220-4M; водяну баню HWS 12; мірний посуд класу А, який відповідає вимогам ДФУ [4]. Статистичну обробку результатів хімічного експерименту проводили відповідно до вимог ДФУ [4].

Методика спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів у настійці «Атерофіт-норма».

Випробовуваний розчин. 1.0 мл розчину настойки поміщають у мірну колбу на 50.0 мл, додають 10 мл 70 % етанолу, 2 мл 5 % розчину алюмінію хлориду, перемішують, через 10 хв додають 2 мл 5 % розчину кислоти оцтової в етанолі, доводять

об'єм розчину 70 % етанолом до мітки і перемішують.

Компенсаційний розчин. 1.0 мл препарату поміщають у мірну колбу на 50.0 мл, додають 10 мл 70 % етанолу, 2 мл 5 % розчину кислоти оцтової в етанолі, доводять об'єм розчину 70 % етанолом до мітки і перемішують.

Через 45 хв вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 408 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Вміст суми флавоноїдів (X) у препараті в перерахунку на рутин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_{\%} = \frac{A \cdot 50}{220}, \text{ де } A - \text{ оптична густина випробовуваного розчину; } 220 - \text{ питомий показник поглинання рутину з алюмінію хлоридом Р у } 70 \% \text{ етанолі при довжині хвилі } 408 \text{ нм.}$$

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин має бути не менше 0.06 %.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин має бути не менше 0.06 %.

Приготування 5 % розчину кислоти оцтової в етанолі: 5.0 мл кислоти оцтової льодяної Р поміщають у мірну колбу на 100 мл, доводять об'єм розчину 70 % етанолом до мітки і перемішують. Термін придатності – 7 діб.

Приготування 5 % розчину алюмінію хлориду: 5.0 г алюмінію хлориду Р поміщають у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у 70 мл 70 % етанолу, доводять об'єм розчину 70 % етанолом до мітки і перемішують. Термін придатності розчину – 1 міс. в захищеному від світла місці.

Приготування розчину стандартного зразка (СЗ) рутину: близько 0.05 г (т.н.) СЗ рутину поміщають у мірну колбу на 100 мл і додають 80 мл етанолу 96 %. Розчиняють при нагріванні на водяній бані та постійному перемішуванні. Після повного розчинення рутину розчин охолоджу-

ють, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки та перемішують.

Результати й обговорення. Для розробки методики кількісного визначення суми флавоноїдів у настійці «Атерофіт-норма» було необхідно підібрати аліквоту препарату, що беруть для аналізу, розведення випробовуваного та компенсаційного розчинів, умови спектрофотометрування, визначити час, в якому оптична густина випробовуваного розчину є стабільною [1, 2].

На рисунках 1, 2 наведено спектри поглинання випробовуваного розчину настійки «Атерофіт-норма» та розчину СЗ рутину, отримані за методикою.

Як видно з рисунків 1, 2, максимуми поглинання випробовуваних розчинів досліджуваної настійки і розчину СЗ рутину спостерігаються у діапазоні (408±2) нм, що підтверджує можливість проведення перерахунку суми флавоноїдів у препараті на рутин і проведення аналізу при даній довжині хвилі.

Для розрахунку вмісту суми флавоноїдів за спектрофотометричною методикою використовували питомий показник рутину, що дорівнює 220 [2]. Проводили визначення відтворюваності питомого показника поглинання рутину в умовах дослідної лабораторії. Для цього було проведено 30 вимірювань оптичної густини СЗ рутину на використовуваному спектрофотометрі [4]. За отриманими результатами відтворюваності оптичної густини рутину $A_{\text{сер.}} = 0.4367$; $s_{\text{a,r}} = 0.11\%$, питомий показник поглинання рутину склав $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 220.6$.

Важливим при розробці методики є дослідження впливу розчинників на значення оптичної густини, для чого тричі вимірювали оптичну густина випробовуваного розчину та компенсаційного розчину відносно розчину, що містить

70 % етанол та 5 % розчин кислоти оцтової в етанолі. За результатами трьох паралельних дослідів отримано такі значення: $A_{\text{компенс.}} = 0.1832$, $A_{\text{випр.}} = 0.7567$. Відношення оптичних густин випробовуваного і компенсаційного розчинів становить 24.21 %. Отже, значення оптичної густини компенсаційного розчину значно впливає на результати аналізу і залежить від точності відбирання аліквоти настійки.

Розрахунки невизначеності аналітичної методики проводили відповідно до вимог ДФУ [4]. Виходячи із допусків вмісту діючих речовин $\pm 10\%$, були розраховані максимально допустима повна невизначеність методики $\text{max}\Delta_{\text{As}} = 3.2\%$, максимальна систематична похибка $\delta_{\text{max}} = 1.02\%$. Результати розрахунку невизначеності пробопідготовки і повної невизначеності аналітичної методики наведено в таблиці 1. Встановлено, що основний внесок у повну невизначеність методики спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів належить пробопідготовці – 0.88 %.

При розробці методик необхідно вивчати стійкість результатів аналізу до впливу різноманітних факторів – *робастність*. Для досліджуваної методики такими факторами є час перебігу колориметричної реакції та вплив рН досліджуваного розчину. За методикою проводять підкислення випробовуваного розчину кислотою оцтовою, що дозволяє задати необхідні умови для стабілізації комплексу й умов проведення аналізу. Тому прогнозованим є те, що відхилення у рН настійки на $\pm 10\%$ не впливає на кінцевий результат аналізу. Стабільність оптичної густини випробовуваного розчину визначали у період 45–65 хв після додавання реактиву, оскільки відомо, що стійкий комплекс флавоноїдів з алюмінієм (III) хлоридом утворюється не менше ніж через 45 хв [1]. Метрологічні характеристики визначення оптичної густини у часі склали: RSD_t ,

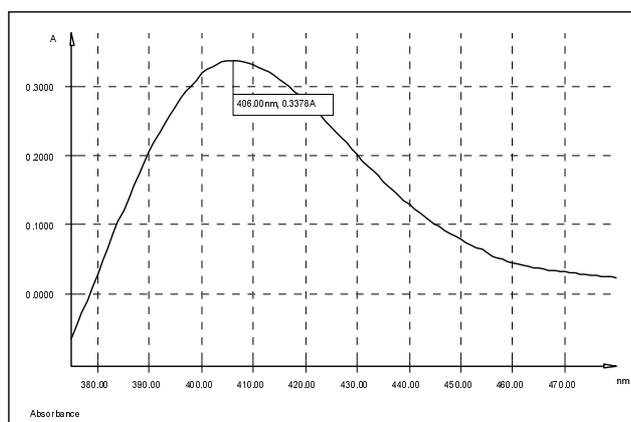


Рис. 1. Спектр поглинання випробовуваного розчину настійки.

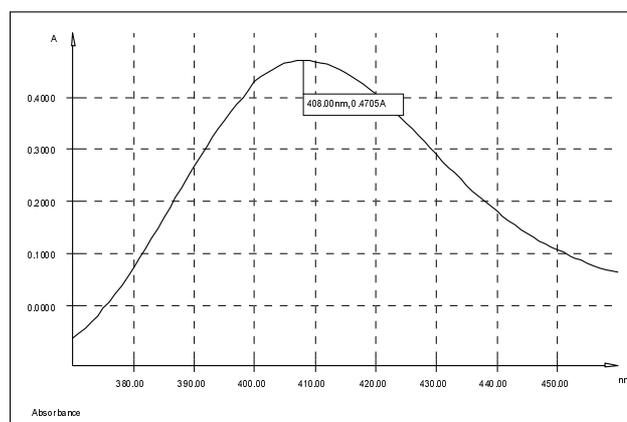


Рис. 2. Спектр поглинання розчину стандартного зразка рутину.

$= 0.56\%$, $\Delta_i\% = 1.19\%$, що не перевищує $\delta_{\max}\% = 1.02$. Отже, вимірювання оптичної густини випробовуваного розчину настійки доцільно проводити в інтервалі 45 – 65 хв після додавання реактиву, коли комплекс є стабільним.

Для досліджуваної методики обрано діапазон застосування 70–130 % відносно кількості настійки «Атерофіт-норма», яку беруть для аналізу, що відповідає 0.7–1.3 мл. Для визначення лінійності, збіжності та відтворюваності були оцінені результати 15 значень оптичних густин випробовуваних розчинів для п'яти різних концентрацій. Дослідження проводили у двох різних лабораторіях у різні дні та різні аналітики. Оцінку метрологічних параметрів збіжності та лінійності проводили за принципом введено-знайдено (табл. 1) [4].

Величину X розраховували як відношення взятої аліквоти (у діапазоні застосування 0.7-

1.0 мл) i -го розчину до номінального (1.0 мл). Величину Y розраховували як відношення оптичної густини i -го розчину до оптичної густини номінального, а значення Z – як відношення величин X та Y для i -го розчину:

$$X_i = \frac{V_i}{V_{\text{ном.}}} \cdot 100\%; \quad Y_i = \frac{A_i}{A_{\text{ном.}}} \cdot 100\%;$$

$$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \cdot 100\%, \quad \text{де } V_i - \text{об'єм } i\text{-го випробову-$$

ваного розчину, що беруть для аналізу; $V_{\text{ном.}}$ – об'єм випробовуваного розчину, що беруть для аналізу за методикою (1 мл); A_i – оптична густина i -го випробовуваного розчину; $A_{\text{ном.}}$ – оптична густина випробовуваного розчину, що беруть для аналізу за методикою (1 мл).

Таблиця 1. Валідаційні характеристики методики кількісного визначення суми флавоноїдів настійки

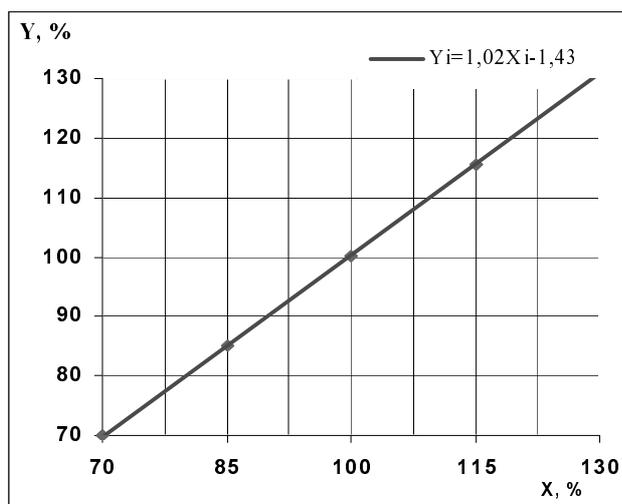
№ дослідю	V, мл	X _i , %	Лабораторія 1		Лабораторія 2	
			A _i	Z _i	A _i	Z _i
1	0.70	70.00	0.2594	99.56	0.265	100.95
2	0.70	70.00	0.2602	99.87	0.267	101.71
3	0.70	70.00	0.2608	100.10	0.265	100.95
4	0.85	85.00	0.3165	100.04	0.320	100.39
5	0.85	85.00	0.3172	100.26	0.319	100.08
6	0.85	85.00	0.3159	99.85	0.322	101.02
7	1.00	100.00	0.3724	100.05	0.376	100.27
8	1.00	100.00	0.3719	99.92	0.375	100.00
9	1.00	100.00	0.3726	100.11	0.373	99.47
10	1.15	115.00	0.4289	100.20	0.432	100.17
11	1.15	115.00	0.4296	100.37	0.435	100.87
12	1.15	115.00	0.4305	100.58	0.433	100.41
13	1.30	130.00	0.4867	100.59	0.492	100.92
14	1.30	130.00	0.4875	100.75	0.489	100.31
15	1.30	130.00	0.4882	100.90	0.491	100.72
<i>Лінійність</i>						
	<i>b</i>		1.02		1.00	
	<i>a</i>		-1.43		0.43	
	<i>r</i>		0.9998		0.9998	
<i>Збіжність і відтворюваність</i>						
	<i>Z</i> _{середнє} %		100.21		100.55	
	Об'єднане <i>Z</i> _{середнє} %		100.38			
	<i>Sz</i> , %		0.37		0.55	
	<i>Δz</i> , %		0.65		0.96	
Невизначеність пробопідготовки: $\Delta_{SP} = \sqrt{0.17^2 + 0.6^2 + 0.17^2 + 0.6^2} \approx 0.88\%$						
Повна невизначеність аналітичної методики: $\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = 1.02\%$						

На рисунку 3 А, Б наведено графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації суми флавоноїдів у настійці у нормалізованих координатах для двох лабораторій.

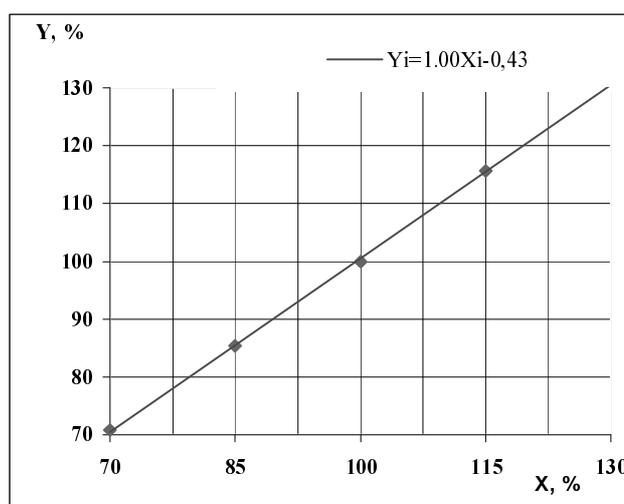
Отримані результати кутового коефіцієнта, вільного члена лінійних рівнянь, коефіцієнта кореляції підтверджують лінійний статистичний зв'язок між кількістю настійки, що беруть для аналізу, та оптичною густиною.

При вивченні збіжності та відтворюваності розраховували середнє значення, відносне стандартне відхилення і відносний довірчий інтервал (табл. 1). Значення відносного стан-

дартного відхилення та довірчого інтервалу у двох різних лабораторіях не перевищує значення максимальної невизначеності методики. Методика відповідає вимогам до аналітичних методик, оскільки: $\Delta_z\% \leq \max\Delta_{As} = 3.2\%$; $Sz, \% = 0.37$ і 0.55 ; $\Delta z, \% = 0.65$ і 0.96 , що не перевищує критерії прийнятності. За запропонованою методикою розраховано фактичні дані вмісту суми флавоноїдів настійки «Атерофіт-норма», які склали $0,0846\%$ для першої і $0,0852\%$ для другої лабораторії, що відповідає встановленій регламентації вмісту речовин.



А



Б

Рис. 3. Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації суми флавоноїдів у настійці: А – лабораторія 1; Б – лабораторія 2

Висновки. Розроблено та провалідовано методику кількісного визначення суми флавоноїдів настійки «Атерофіт-норма» методом спектрофотометрії за показником поглинання. Отримані метрологічні дані свідчать, що методика може

бути відтворена в різних лабораторіях з довірчою вірогідністю 95% , середній результат аналізу складає $100.38 \pm 0.81\%$. Методика буде використана при встановленні специфікації на настійку.

Література

1. Валідаційні характеристики методики кількісного визначення флавоноїдів методом УФ-спектрофотометрії у настійці складній «Бронхофіт» / Л. І. Вишневська, О. А. Євтіфєєва, С. В. Гарна [та ін.] // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 33–35.
2. Вишневська Л. І. Валідація методики кількісного визначення флавоноїдів в оральних краплях урохол / Л. І. Вишневська, М. С. Вишневська, К. О. Хохлова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 18–23.
3. Гризодуб А. І. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственных

- ного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов / А. И. Гризодуб, О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина // Фармаком. – 2012. – № 3. – С. 7–31.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 1. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.; доп. 2. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Чубка М. Б. Порівняльні можливості застосування різних спектрофотометричних методик для визначення флавоноїдів / М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Л. Т. Котляренко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 51–61.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В НАСТОЙКЕ

Е. А. Хохлова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: для настойки «Атерофит-норма» разработана методика количественного определения суммы флавоноидов методом абсорбционной спектрофотометрии. Изучены валидационные характеристики методики: робастность, неопределенность пробоподготовки, диапазон применения, линейность, воспроизводимость. Методика позволяет объективно определить содержание суммы флавоноидов в настойке.

Ключевые слова: флавоноиды, спектрофотометрия, валидационные характеристики, настойка.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHOD OF QUANTITATIVE OF FLAVONOIDS IN THE DETERMINATION OF THE AMOUNT TINCTURE

К. О. Khokhlova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the assay of flavonoids in the «Atherophyt-norma» tincture was developed by the method of absorbtion spectrophotometry. Such validation characteristics as robustness, uncertainty of sample preparation, range, linearity, precision were studied. The method allows to determine the sum of flavonoids in the tincture fairly.

Key words: flavonoids, spectrophotometry, validation characteristics, tincture.

Отримано 11.11.13

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

УДК 615.11:621.38](477.83)

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТУ З ВПРОВАДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОННИХ РЕЦЕПТІВ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

© **А. І. Бойко, Б. Л. Парновський**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: в рамках діючого законодавства проведено експеримент з виписування та скерування в аптеку, фармацевтичної діагностики та відпуску лікарських засобів за електронними рецептами; промодельовано функціонування комп'ютерної інформаційно-експертної системи щодо виявлення фактів взаємодії, встановлення рівня їх клінічного значення та прийняття відповідного управлінського рішення про можливість відпуску лікарських засобів. Зафіксовано факти наявності у інформаційних джерелах численних суперечливих даних про результати взаємодії лікарських засобів.

Ключові слова: електронний рецепт, фармацевтична діагностика електронного рецепта, інформаційно-експертна система/система підтримки прийняття рішень.

Вступ. Стратегію вирішення проблем забезпечення інформаційних потреб та інформаційної підтримки у різних сферах загальнодержавного значення визначають Закони України «Про національну програму інформатизації» (1998) [8] та «Про Основні засади розвитку інформаційного суспільства в Україні на 2007 – 2015 роки» (2007) [9]. Конкретні шляхи розв'язання вищевказаних питань окреслені у Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 роки (2010) [6], Концепції Загальнодержавної програми «Здоров'я 2020: український вимір» на 2012-2020 роки (2011) [13] та проекті Концепції інформатизації сфери охорони здоров'я України на 2014 – 2018 роки [7], підтриманої Державним агентством з питань науки, інновацій та інформатизації України. У 2013 р. Міністерством охорони здоров'я України узгоджено пріоритетні напрямки інформатизації галузі: впровадження інформаційно-аналітичної системи «Електронний реєстр пацієнтів», інформаційної системи управління охороною здоров'я (ОЗ), електронної системи виписування рецептів, телемедичних систем, підвищення кваліфікації спеціалістів з інформаційних технологій [16].

У вказаному напрямі проведено аналіз систем електронного виписування рецептів (англ. e-prescribing), які існують у структурах ОЗ та фармацевтичному забезпеченні країн – лідерів із впровадження електронного рецептурного обігу. З врахуванням цього аналізу, опрацьовано структурну модель системи «Фармацевтична діагностика електронних рецептів», що складається з експертно-діагностичної (дорадчої) і вердиктної підсистем, для бази знань якої за-

пропоновано градацію рівнів доказовості [5]. Проведено моделювання інформаційного забезпечення вищевказаної системи з опрацюванням відповідної моделі, орієнтованої на факт клінічного прояву взаємодії лікарських засобів (ЛЗ).

Встановлено, що переважна більшість проєктів інформатизації ОЗ розглядають переваги електронного рецепта лише для усунення необхідності ручного виписування рецептів лікарем (незрозумілий почерк, недостатня кваліфікація лікаря, випадкові помилки, економія робочого часу тощо), пришвидшення доставки рецептів в аптеку, контроль за відпуском та оплатою пільгових рецептів, збір інформації про обіг лікарських засобів [15, 17], однак результати наших досліджень свідчать про реальність ефективної співпраці лікаря та провізора (фармацевта) для фармацевтичної діагностики виписаних електронних рецептів [4].

Доведено, що одним із ключових аспектів фармацевтичної діагностики рецептів є питання доказовості факту взаємодії лікарських засобів при одночасному призначенні. Для обґрунтування прийняття заключення, на основі даних літератури і власних досліджень нами побудовано алгоритм та промодельована система комп'ютерної фармацевтичної діагностики електронних рецептів, виписаних для хворих, у яких одночасно діагностовано цукровий діабет (ЦД) та туберкульоз (зокрема, при одночасному вживанні антибіотика рифампіцину з цукрознижувачами ЛЗ: сульфоніламидами (гліпізид), тіазолідиндіонами (піоглітазон), постпрандіальними регуляторами глюкози (репаглінід) [1, 2]. Враховуючи вищевказане, актуальним є проведен-

ня експерименту з впровадження електронного рецепта в практичну охорону здоров'я.

Методи дослідження. При проведенні дослідження використано методи фармацевтичної інформатики: електронного рецептурного обігу, фармацевтичної діагностика електронного рецепта, створення та функціонування інформаційно-пошукових систем експертного типу, систем підтримки прийняття рішень; методи доказової фармації: пошуку та систематизації доказової інформації про взаємодію лікарських засобів.

Результати й обговорення. Починаючи з 2012 р. методом програмно-цільового проектування нами розроблено та апробовано пілотний проект «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні» (далі – Проект), де визначено і реалізовано практичні питання інформатизації процесів виписування рецептів та їх фармацевтичної діагностики. Актуальність обґрунтованої реалізації Проекту у Тернопільській обл. [3] підтверджується перспективою реформування системи фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет (ЦД) в Україні, що окреслена Указом Президента України № 239/2013 від 25.04.2013, який декларує шляхи забезпечення населення якісними та доступними лікарськими засобами [10] та проектами Постанов Кабінету Міністрів України «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на препарати інсуліну» [12], «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб, хворих на діабет типу II» [14].

Програма Проекту передбачає проведення експерименту для вивчення перспективи впровадження електронного рецепта як актуального напряму використання сучасних комп'ютерних технологій в ОЗ України. Основні завдання експерименту: профілактика неправильно виписаних (оформлених) рецептів, уникнення випадків несумісностей лікарських засобів, покращення інформаційного забезпечення фармацевтичної допомоги при відпуску протидіабетичних ЛЗ.

На першому етапі нами обґрунтовано важливі правові та методичні аспекти. Згідно з «Правилами виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення», затвердженими наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 (зі змінами та доповненнями) рецепти виписуються чітко і розбірливо чорнилом або кульковою ручкою та оформлюються належними реквізитами, тому станом на листопад 2013 р. в Україні офіційно електронні форми виписування та передачі рецепту в аптеку (електронний рецепт) можна використовувати

виключно як супровід традиційно виписаного (за вищевказаними правилами) рецепту.

Тепер розглянемо експеримент з паралельним виписування лікарем електронного рецепта, скерування з ЛПЗ в аптеку, фармацевтичної діагностики та відпуску ЛЗ за різними сучасними технологіями:

1. Виписування рецепта пацієнту за допомогою комп'ютерної техніки. Розроблено необхідне програмне забезпечення, проведено виписування та друк лікарем (за допомогою даної програми) рецепта на бланку відповідної форми з наступним особистим його підписуванням та завірянням належними печатками. Даний вид електронного рецепта спрощує виписування ЛЗ, а інформація про виписані ЛЗ, що зберігається в пам'яті персонального комп'ютера, може слугувати для формування комп'ютерного медикаментозного паспорта пацієнта та багатоаспектно статистично оброблятися. Недоліки даного виду електронного рецепта полягають у відсутності цифрового каналу передачі рецепта до аптек.

2. Рецепт, переданий в аптеку методами телефармації. Метод полягав у отриманні фотокопії рецепта та передачі її в аптеку. Для отримання копії рецепта використано обладнання для сканування або фотокамеру. Передача в аптеку здійснювалася за допомогою електронної пошти, цифровими каналами транслявання зображень чи каналами мобільного зв'язку. Даний електронний рецепт має суттєві переваги, основна з них полягає у попередній фармацевтичній діагностиці рецепта (у разі, коли провізор (фармацевт) знаходить ознаки неправильного виписування чи оформлення рецепта він, через безпосередній контакт з лікарем (без участі пацієнта), може дистанційно виправити неточності та уникнути відмови у відпуску ЛЗ в аптеці. Дана можливість співпраці лікаря та провізора (фармацевта) особливо актуальна в умовах реалізації пілотних проектів із запровадження раціональної фармацевтичної політики, що потребують чіткого виконання відповідних вимог при виписуванні та відпуску ЛЗ. Також попереднє ознайомлення з рецептом дозволяє провізору(фармацевту), при необхідності, використовуючи додаткову довідкову інформації різного характеру, підготуватися до якісної фармацевтичної опіки пацієнта при відпуску ЛЗ.

3. Електронний рецепт з цифровим каналом передачі його у аптеку. За допомогою розробленої комп'ютерної програми лікарем було виписано електронний рецепт та направлено його в аптеку (розробляється варіант передачі даного рецепта на сервер, де його можуть отримати й інші аптеки, які прийматимуть

участь в електронному рецептурному обігу). Перевагами даної форми електронного рецепту є оперативний цифровий канал зв'язку між лікарем та провізором (фармацевтом), що дозволяє перевірити правильність виписування рецепту та швидко усунути недоліки. Також можливим є проведення консультації лікаря та провізора (фармацевта) з інших питань, пов'язаних з відпуском виписаного ЛЗ у реальному часі в дистанційному режимі.

4. Система електронного виписування та передачі рецептів у аптеку, інтегрована з комп'ютерною інформаційно-експертною системою/системою підтримки прийняття рішень. Лікарем виписано електронний рецепт та передано його у аптеку каналами цифрового зв'язку, при цьому електронний рецепт проаналізовано на відповідність численним критеріям (право виписування, реєстрація ЛЗ, відповідність рецептурного бланку, реквізити, правильність виписування, відповідність доз, термін дії, потенційної взаємодії ЛЗ) за допомогою спеціальної комп'ютерної системи експертного типу, створеної за розробленими нами методиками [2, 4].

Після фармацевтичної діагностики рецепта система може винести наступні варіанти вердикту:

- 1) відпустити (коли доказові дані про взаємодію відсутні);
- 2) не відпустити (доказові дані про особливо небезпечну взаємодію, що може призвести до важких наслідків);
- 3) узгодити з лікарем (особлива увага звертається у випадках виявлення в літературних

джерелах фактів суперечностей про можливість одночасного приймання лікарських засобів).

В експерименті проведено моделювання функціонування комп'ютерної експертної системи на виявлення факту взаємодії, встановлення його клінічного значення та прийняття управлінського рішення при відпуску ЛЗ хворим на ЦД з такими розповсюдженим ускладненням, як гіпертонічна хвороба. Нами цілеспрямовано обрано модель одночасного прийому інсуліну та антигіпертензивного ЛЗ як особливо актуальну в сучасних умовах реалізації пілотних проектів щодо запровадження державного регулювання цін на ЛЗ для лікування осіб з гіпертонічною хворобою [11] та запровадження державного регулювання цін на препарати інсуліну [10].

Хворий на ЦД I типу. Застосовує препарати інсуліну: Актрапід НМ – 16 ОД/добу, Протафан НМ – 36 ОД/добу. Рецепт виписаний та оформлений згідно з вимогами пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою:

Rp.: Enalapril maleates 0,01

Hydrochlorothiazidi 0,0125

D.t.d № 20 in tab.

S. по 1 таблетці 1 раз на добу

Провізором до відпуску обрано комплексний препарат «Еналозид» № 20, виробник ВАТ «Фармак» (препарат-учасник пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою). У таблицях 1 та 2 представ-

Таблиця 1. Результати фармацевтичної діагностики рецепта (ДОРАДЧА ПІДСИСТЕМА)

ЛЗ 1	ЛЗ 2(a)	ЛЗ 2(b)	Результат взаємодії	Клінічна значущість взаємодії	Механізм взаємодії	Клінічний ефект	Менеджмент взаємодії	К-сть джерел інформації у базі знань
Інсулін	Еналаприлу maleat		Посилення дії інсуліну	Незначна	Нез'ясований	Зниження рівня цукру в крові	Проводити ретельний моніторинг рівня глікемії	Всього – 8. У трьох з них зафіксована наявність взаємодії з виникненням гіпоглікемії; у 5 – зафіксована відсутність змін показників цукру в крові
Інсулін		Гідрохлортіазид	Послаблення дії інсуліну	Незначна	Нез'ясований	Підвищення рівня цукру в крові	Проводити ретельний моніторинг рівня глікемії	Всього – 5. У всіх зафіксована взаємодія із виникненням незначної (можлива дозозалежність) гіперглікемії
ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ								
Інсулін+ Еналаприлу maleat+ Гідрохлортіазид			Зміна ефективності інсуліну	Незначна	Нез'ясований	Зміна рівня цукру в крові	Проводити ретельний моніторинг рівня глікемії	Всього – 13

Таблиця 2. Результати фармацевтичної діагностики рецепта (ВЕРДИКТНА ПІДСИСТЕМА)

ЛЗ 1	ЛЗ 2(а)	ЛЗ 2(б)	Факт взаємодії	Клінічний прояв взаємодії	Клінічна значущість взаємодії	Управлінське рішення
Інсулін	Еналаприлу малеат		+	гіпоглікемія	Незначна	Відпустити
Інсулін		Гідрохлоргіазид	+	гіперглікемія	Незначна	Відпустити
ВЕРДИКТ						
Інсулін + Еналаприлу малеат + Гідрохлоргіазид			+	зміна рівня глікемії	Незначна	Відпустити

лено результати фармацевтичної діагностики рецепту (функціонування дорадчої та вердиктної підсистем) експертною системою, що використовує розроблену нами базу знань.

Водночас слід відмітити, що аналіз інформаційних джерел показав існування численних суперечливих даних про результати взаємодії лікарських засобів. Тому наш дослідження спрямовані на розробку комп'ютерних інформаційних систем з можливістю пошуку та виокремлення вищевказаних випадків протиріччя.

Для широкого впровадження електронних рецептів у ОЗ України необхідна адаптація вітчизняного законодавства, що регулює виписування рецептів та відпуск ліків, фінансування витрат на придбання, реалізацію та підтримку систем електронного рецептурного обігу, опрацювання питань інформаційного захисту та конфіденційності медичної та фармацевтичної інформації, навчання спеціалістів медицини та фармації з питань інформатизації рецептурного обігу лікарських засобів.

Висновки. 1. Проведено експеримент з впровадження електронних рецептів в практичну охорону здоров'я, правове забезпечення

якого враховує вимоги «Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення», затверджені наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 (разом з електронним рецептом пацієнт отримує виписаний рецепт).

2. Передбачена можливість виписування, скеровування в аптеку, фармацевтичної діагностики електронних рецептів за різними сучасними технологіями.

3. Вибір як об'єктів експерименту з впровадження електронних рецептів з їх фармацевтичною діагностикою лікарських засобів, що використовуються для лікування хворих, у яких одночасно діагностовано цукровий діабет та гіпертонічну хворобу зумовлено реалізацією в Україні пілотних проектів щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою та щодо запровадження державного регулювання цін на препарати інсуліну.

4. Звертається увага на існування в літературних джерелах суперечливої інформації про можливість одночасного приймання лікарських засобів.

Література

- Бойко А. І. Електронні рецепти: стан та перспективи використання / А. І. Бойко, Б. Л. Парновський // Новини медицини та фармації. – 2012. – № 4(402). – С. 28–29.
- Бойко А. І. Методика фармацевтичної діагностики електронних рецептів // Свідectво про реєстрацію авторського права на твір Державного департаменту інтелектуальної власності № 39404 від 01.08.2011.
- Бойко А. І. Опрацювання концепції та цільової програми регіонального Проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні» / А. І. Бойко // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 72–75.
- Бойко А. І. Трансформація фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання та комп'ютерних баз даних в бази знань на прикладі створення експертних систем по взаємодії лікарських засобів, що функціонують на основі методів доказової фармації / А. І. Бойко // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3. – С. 83–89.
- Електронний рецепт як елемент упровадження засад

- фармацевтичної діагностики / Б. Л. Парновський, Г. Ю. Яцкова, М. В. Слабий [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
- Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 роки: наказ МОЗ України від 13.09.10 р. №769 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html
- Про затвердження Концепції інформатизації сфери охорони здоров'я України: проект наказу МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121226_pp.html
- Про національну програму інформатизації: Закон України від 04.02.1998р. (зі змінами та доповненнями) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/74/98-%D0%B2%D1%80>
- Про Основні засади розвитку інформаційного суспільства в Україні на 2007 – 2015 роки: Закон України від 09.

01. 2007 № 537-V [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/537-16>
10. Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на препарати інсуліну: проект Постанови Кабінету Міністрів України (оприлюднено 02.04.2013р.) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20130402_0.html
11. Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою: Постанова Кабінету Міністрів України від 25. 04. 2012 р. № 340 (зі змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановами КМ № 537 від 28.05.2012, № 707 від 30.07.2012, № 53 від 30.01.2013, № 554 від 12.06.2013) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/340-2012-%D0%BF>
12. Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 29 березня 2013 року «Про стан виконання рішення Ради національної безпеки і оборони України від 25 травня 2012 року «Про забезпечення населення якісними та доступними лікарськими засобами»: Указ Президента України № 239/2013 від 25.04.2013 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.president.gov.ua/documents/15675.html>
13. Про схвалення Концепції Загальнодержавної програми «Здоров'я 2020: український вимір» на 2012–

2020 рр. : Розпорядження Кабінету Міністрів України від 31.10.2011 р. №1164-р [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.apteka.ua/article/107842>
14. Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб хворих на діабет типу II: Постанова Кабінету Міністрів України (проект) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20130529_1.html
15. Терещенко Л. В. Оцінка проблеми рецептурного відпуску в Україні / Л. В. Терещенко, А. С. Немченко // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. – 2012. – № 4. – С. 38–43.
16. Устінов О. В. МОЗ України і Світовий банк погодили основні напрямки інформатизації галузі охорони здоров'я / О. В. Устінов // Український медичний часопис (online) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.umj.com.ua/article/59347/moz-ukraini-i-svitovij-bank-pogodili-osnovni-napryamki-informatizacii-galuzi-oxoroni-zdorov-ya>
17. Effects of two commercial electronic prescribing systems on prescribing error rates in hospital in-patients: before and after study / J. Westbrook, M. Reckmann, L. Li [et al.] // PLoS Medicine. – 2012. – Vol. 9, Issue 1. – [Електронний ресурс]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3269428/pdf/pmed.1001164.pdf>

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО ВНЕДРЕНИЮ ЭЛЕКТРОННЫХ РЕЦЕПТОВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

А. И. Бойко, Б. Л. Парновский

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в рамках действующего законодательства проведен эксперимент по выписыванию, направлению в аптеку, фармацевтической диагностике и отпуске лекарственных средств по электронным рецептам; промоделировано функционирование компьютерной информационно-экспертной системы по выявлению фактов взаимодействия, установлению уровня их клинического значения и принятия соответствующего управленческого решения о возможности отпуска лекарственных средств. Зафиксированы факты наличия в информационных источниках противоречивых данных о результатах взаимодействия лекарственных средств.

Ключевые слова: электронный рецепт, фармацевтическая диагностика электронного рецепта, информационно-экспертная система/система поддержки принятия решений.

RESULTS OF EXPERIMENT ON INTRODUCTION OF ELECTRONIC PRESCRIBING AT REGIONAL LEVEL

A. I. Boiko, B. L. Parnovskyi

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: experiment on input into an electronic medical record system, transmission electronically to a pharmacy, pharmaceutical diagnostics of electronic prescription in accordance with laws in force is conducted; model of functioning of the computer expert information system is created (this system exposes drug-drug interactions, level of their clinical value and accepts an administrative decision about delivery of medications). Contradictory information about drug-drug interactions in informative sources was fixed.

Key words: electronic prescribing, pharmaceutical diagnostics of electronic prescription, expert information system/decision support system.

Отримано 24.12.13

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

УДК 616.376,003.12(477)

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ІМУНОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

© Н. С. Мостецька, Т. Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проаналізовано структуру вітчизняного фармацевтичного ринку імуностимулювальних лікарських препаратів. Українські виробники репрезентують на внутрішньому фармацевтичному ринку 41,3 % препаратів аналізованої групи. Провідне місце за обсягом постачання посідає підприємство «Біофарма» (м. Київ). Найпоширенішими лікарськими формами є ліофілізати для розчинів для ін'єкцій (27,0 %) та розчини для ін'єкцій (22,2 %).

Ключові слова: маркетинговий аналіз, імуностимулювальні лікарські засоби.

Вступ. Сучасний стан здоров'я населення характеризується зниженням захисних сил організму людини та зростанням інфекційної патології, боротьба з якою може бути ефективною при використанні не тільки антимікробних препаратів, але й інших засобів.

Постійно зростає інтерес до препаратів, що впливають на імунну систему, особливо – до імуностимуляторів.

Імуностимулятори – лікарські засоби, що мають імунотропну активність та в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи (ефективний імунний захист) [1, 2]. Важливою проблемою медицини є доцільність використання препаратів, особливо з імунотропною дією, в кожному окремому випадку з розумінням, по-перше, чіткої спрямованості позитивного корегуючого ефекту і, по-друге, можливостей негативного впливу на імунну систему.

Методи дослідження. Аналіз асортименту препаратів проводили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС. Об'єктами дослідження обрано засоби, які мають імуностимулювальну дію. Як інформаційні джерела використовували Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум 2013 року [3, 4].

Результати й обговорення. Відповідно до класифікаційної системи АТС, препарати із імуностимулювальною дією відносять до підгрупи L03 – імуностимулятори. Структура цієї групи така: L – антинеопластичні та імуномодельовальні засоби; L03 – імуностимулятори.

Згідно з даними, наведеними у Державному реєстрі лікарських засобів України, що містить повний перелік лікарських засобів, дозволених для застосування в Україні станом на 01.01.2014

року, до підгрупи L03A входить 183 препарати у різних формах випуску й різного фасування.

Препарати групи L03 надходять на фармацевтичний ринок України від виробників фармацевтичної продукції із 21 країни світу (рис. 1). Перше місце посідає Україна, частки якої займає 41,3 % усіх зареєстрованих препаратів аналізованої групи (58 препаратів (78, враховуючи різні дози), 30 підприємств-виробників) (табл. 1), друге – Росія (26,0 %), третє – Німеччина (6,9 %).

Асортимент даних препаратів представлений такими лікарськими формами, як ліофілізати для розчинів для ін'єкцій (27,0 %), розчини для ін'єкцій (22,2 %), порошки (12,7 %), таблетки (11,0 %), краплі, супозиторії, настойки, капсули (18,5 %), а мазі, рідкі екстракти, розчини оральні, лініменти, спреї, сиропи, рідини для зовнішнього застосування (7 %) (рис. 2).

Серед лікарських засобів групи L03 за походженням найбільшу частку становлять препарати крові (більшу частину становлять інтерферон

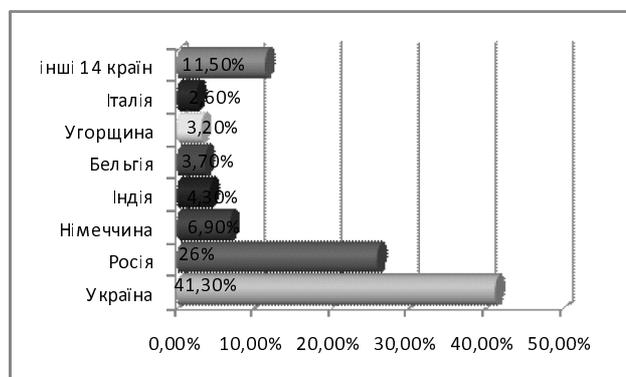


Рис. 1. Розподіл імуностимулювальних лікарських засобів за країнами-виробниками.

Таблиця 1. Асортимент українських препаратів групи L03

№	Найменування препарату	Фірма/виробник	Лікарська форма
1	2	3	4
1	АЛОКІН-АЛЬФА	ПрАТ «Біофарма»	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій
2	АЛЬФАПЕГ®	ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек»	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій
3	Альфарекін	ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек»	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій
4	АМІКСИН® ІС	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ»	Таблетки
5	АРБІВІР-ЗДОРОВ'Я	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»	Таблетки
6	БЕТАФЕРОН®	ТОВ «Люм'єр Фарма»	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій
7	Бетфер 1 b ПЛЮС	ПрАТ «Біофарма»	Порошок для розчину для ін'єкцій
8	Бетфер®-1 b	ПрАТ «Біофарма»	Поршок для розчину для ін'єкцій
9	Бетфер-1 b	ПрАТ «Біофарма»	Розчин для ін'єкцій
10	БІОЛЕЙКІН	ВАТ «Київмедпрепарат»	Розчин для ін'єкцій
11	БЛАСТОМУНІЛ	ПрАТ «Біофарма»	Порошок для ін'єкцій
12	ВІЛОЗЕН	ПрАТ «БІОФАРМА»	Порошок назальний
13	ВІТАФЕРОН	ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек»	Супозиторії
14	ЕКСТРА ЕРБІСОЛІ	ПП «Лабораторія Ербіс»	Розчин для ін'єкцій
15	ЕРБІСОЛ УЛЬТРАФАРМ	ТОВ «Ербіс»	Розчин для ін'єкцій
16	ЕХІНАЦЕЇ НАСТОЙКА	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»	Настойка
17	ЕХІНАЦЕЇ НАСТОЙКА	Комунальне підприємство Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика»	Настойка
18	ЕХІНАЦЕЇ НАСТОЙКА	Дочірнє підприємство «Агрофірма «Ян»	Настойка
19	ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ЕКСТРАКТ РІДКИЙ	ВАТ «Лубнифарм»	Екстракт
20	ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ КОРЕНЕВИЦ З КОРЕНЯМИ НАСТОЙКА	ПАТ «Ліки Кіровоградщини»	Настойка
21	ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ НАСТОЙКА	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика»	Натойка
22	ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ КОРЕНЕВИЦ З КОРЕНЯМИ СВІЖИХ НАСТОЙКА	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»	Настойка
23	ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ КОРЕНЕВИЦА З КОРЕНЯМИ	ПрАТ «Ліктрави»	Кореневища з коренями
24	ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ НАСТОЙКА	Приватне підприємство «Кілафф»	Настойка
25	ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ НАСТОЙКА	Комунальне підприємство «Луганська обласна «Фармація»	Настойка
26	ЕХІНАЦЕЯ	ТОВ «Свразія»	Екстракт рідкий
27	ЕХІНАЦЕЯ – ЛУБНИФАРМ	ВАТ «Лубнифарм»	Таблетки
28	ЕХІНАЦЕЯ-АСТРАФАРМ	ТОВ «АСТРАФАРМ»	Таблетки
29	ІМУНОПЛЮС	ПАТ «Київський вітамінний завод»	Таблетки
30	ІМУНО-ТОН	АТ «Галичфарм»	Сироп
31	ІМУНОФЛАЗІД	Комунальне підприємство «Луганська обласна «Фармація»	Сироп
32	Інтерферон-Біолік	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК»	Ліофілізат
33	Інтробіон	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК»	Ліофілізат

Продовження табл. 1

1	2	3	4
34	Інтроферобіон	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК»	Ліофілізат
35	ІНФЛАМАФЕРТИН	ТОВ «НІР»	Розчин для ін'єкцій
36	ІПБІОФЕРОН	ПрАТ «Біофарма»	Супозиторії
37	КРІОЦЕЛЛІ	ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України»	Суспензія заморожена
38	Лаферобіон	ПрАТ «Біофарма»	Порошок для розчину для ін'єкцій
39	Лаферобіон	ПрАТ «Біофарма»	Супозиторії
40	Лаферобіон	ПрАТ «Біофарма»	Порошок назальний
41	Лаферон-ФармБіотек	ОВ «Науково-виробнича компанія «ІнтерфармБіотек»	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій
42	Лаферон-ФармБіотек	ТОВ «Науково-виробнича компанія «ІнтерфармБіотек»	Супозиторії
43	Лаферон-ФармБіотек НАЗАЛЬНИЙ	ТОВ «Науково-виробнича компанія «ІнтерфармБіотек»	Ліофілізат для приготування крапель назальних
44	ЛІАСТЕН	ДП «Ензим»	Порошок для ін'єкцій
45	Ліастен	ДП «Ензим» спільно з ЗАТ «Технолог»	Таблетки
46	НАЗОФЕРОН	ПАТ «Фармак»	Краплі назальні
47	НАЗОФЕРОН	ПАТ «Фармак»	Спрей назальний
48	НЕОВІР®	АТ «Лекхім–Харків»	Розчин для ін'єкцій
49	НУКЛЕІНАТ	ПАТ «Київмедпрепарат»	Капсули
50	ПЕГФЕРОН ПЕГ	ТОВ «Лью'єр Фарма»	Розчин для ін'єкцій
51	ПРОТФЕНОЛОЗІД	Комунальне підприємство «Луганська обласна «Фармація»	Краплі
52	Розчин гістаміну дигідрохлориду 0,01 % для шкірної діагностики алергічних захворювань	ТОВ «Імунолог»	Розчин
53	ТИМАЛІН	ПрАТ «Біофарма»	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій
54	ФІЛГРАСТИМ	ПрАТ «Біофарма»	Розчин для ін'єкцій
55	Філграстим-Фармекс	ТОВ «Фармекс Груп»	Розчин для ін'єкцій
56	Філстим	ПрАТ «Біофарма»	Розчин для ін'єкцій
57	ХЕЛІСКАН	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»	Настойка
58	ЮНІТРОН	ТОВ «Лью'єр Фарма»	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій

лейкоцитарний) (50,8 %), друге місце займають синтетичні препарати (24,9 %), третє – рослинні препарати (13,8 %) (рис. 3).

На фармацевтичному ринку України лікарські засоби із імуностимулювальною дією, виготовлені із крові, представлені 8 класами сполук, найпоширенішими з них є інтерферон та пегінтерферон.

Лікарські препарати синтетичного походження представлені 26 класами речовин. Найпоширенішими є філграстин, арбідол, тилорон.

Наступна група – це лікарські засоби рослинного походження. До них належать: 1) екстракт ехінацеї пурпурової; 2) елеутерокока екстракт рідкий, кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової настоянка, звіробою настоянка; 3) екстракт густий трутовика лакованого; 4) сухий ек-

стракт із суміші сировини кореневищ баптизії красильної, кореня ехінацеї пурпурової, кореня ехінацеї паліди, молодих пагонів та листя туї; 5) рідкий екстракт, одержаний із суміші трави щучки дернистої та трави війника наземного; 6) суміш із лікарської рослинної сировини із нагідок квіток, омели білої пагонів та листя, софори японської плодів, розторопші плямистої плодів, півонії відхиленої кореневищ і коренів, вівса посівного трави, чистотілу трави.

Враховуючи великий арсенал лікарської рослинної сировини, на увагу заслуговують інші рослини, які теж мають імуностимулювальну дію. Зокрема лимонник китайський, женьшень, левзея сафлороподібна, родіола рожева [5], скумпія звичайна та ін. [6].

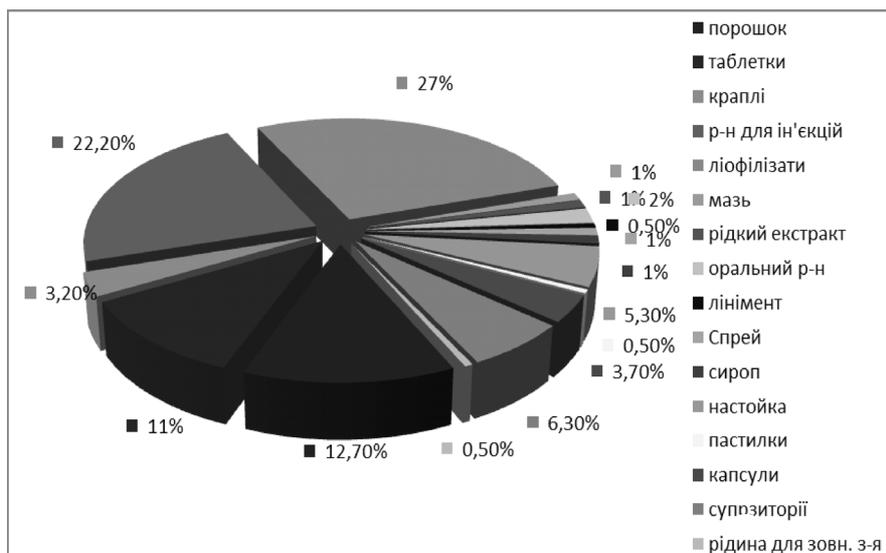


Рис. 2. Розподіл асортименту групи L03 за формами випуску.

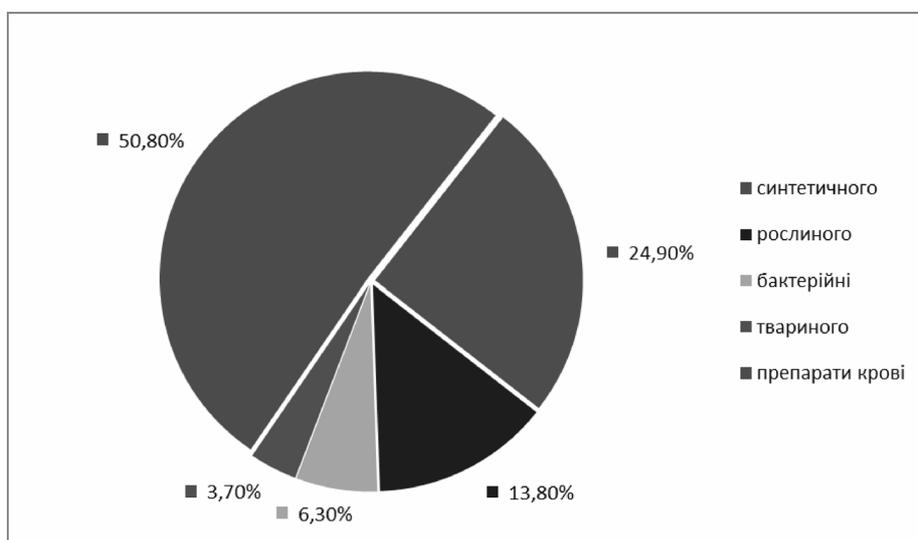


Рис. 3. Розподіл імуностимулювальних засобів за походженням.

Бактерійні препарати представлені 5 групами речовин: 1) суміш лізатів бактерій: *L. acidophilus*, *L. delbrueckii ss lactis*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *S. pyogenes* groupe A, *S. sanguis* groupe H, *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae ss pneumoniae*, *F. nucleatum ss fusiforme*, *C pseudodiphtheriticum*, *C. albicans*; 2) суміш бактерій: *Escherichia coli* бактерії (стерильний аутолізат), *Enterococcus faecalis* бактерії (стерильний аутолізат); 3) *Enterococcus faecalis* (живі бактерії та аутолізат); 4) мікобактерії вакцинного штаму БЦЖ; 5) бактерії Кальмета-Герена.

Лікарські засоби тваринного походження представлені 4 групами: 1) сухий очищений екстракт тимусу (вилочкової залози) великої рогатої худоби; 2) комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормо-

нального походження, отриманих із тваринної ембріональної тканини; 3) екстракт зобної залози великої рогатої худоби; 4) інфламафертин (регулятор пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби).

Висновки. Проведено дослідження асортименту імуностимулювальних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України; встановлено, що українські виробники репрезентують на внутрішньому фармацевтичному ринку 41,3 % препаратів аналізованої групи, при цьому позиції лідера за обсягами постачання посідає «Біофарма» (м. Київ). Найпоширенішими лікарськими формами є ліофілізати для розчинів для ін'єкцій (27,0 %) та розчини для ін'єкцій (22,2 %).

Ранжування іноземних країн-постачальників лікарських препаратів досліджуваної

групи показало, що за обсягом репрезентованих лікарських засобів лідером є Росія, препарати якої формують 26,0 % асортименту.

Одержані результати дають можливість визначити основні напрямки оптимізації асортименту лікарських засобів із імуностимулювальною дією.

Література

1. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 4–7.
2. Игнатов П. Е. Иммуитет и инфекция / П. Е. Игнатов. – М. : Время, 2002 – 352 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – режим доступу: <http://www.drz.kiev.ua/>
4. Компендіум 2013. [Електронний ресурс]. – режим доступу: <http://compendium.com.ua/>
5. Левон М. М. Фітотерапія як засіб підвищення імунітету у спортсменів (огляд літератури) / М. М. Левон, В. Ф. Левон, О. І. Осадча // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 1. – С. 26–30.
6. Дослідження інтерфероніндукуючих властивостей біологічно активних речовин, отриманих із *Cotinus coggygia Scop.* / І. Л. Бензель, М. М. Козловський, Г. В. Крамаренко, Л.В. Бензель // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 3(7). – С. 62–68.

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИМУНОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Н. С. Мостецька, Т. Г. Калынюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проанализирована структура отечественного фармацевтического рынка иммуностимулирующих лекарственных средств. Украинские производители представляют на внутреннем фармацевтическом рынке 41,3 % препаратов рассматриваемой группы. Ведущее место по объему поставок занимает предприятие «Биофарма» (г. Киев). Наиболее распространенными лекарственными формами являются лиофилизаты для приготовления растворов для инъекций (27,0 %) и растворы для инъекций (22,2 %).

Ключевые слова: маркетинговый анализ, иммуностимулирующие лекарственные средства.

MARKET RESEARCH ASSORTMENT OF DRUGS IMMUNOSTIMULATORY ACTIONS PRESENTED ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

N. S. Mostetska, T. H. Kalyniuk

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: structure of domestic pharmaceutical market immunostimulatory drugs was analyzed. Ukrainian manufacturers supplied internal pharmaceutical market with 41.3 % drugs of analyzed group. The factory “Biofarma” (Kyiv) occupies the leading place by the volume of deliveries. The most widespread medicinal forms are lyophilisates for the solution of injections (27.0 %) and injection (22.2 %).

Key words: marketing research, immunostimulatory drugs.

Отримано 30.01.14

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГІНІТУ

© М. Л. Бавикіна, Л. І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проаналізовано вітчизняний фармацевтичний ринок лікарських засобів для лікування кандидозного вульвовагініту, на який хворіють майже 50 % жінок. Вивчено, що закордонні (Німеччина, Росія, Словенія, Чехія, Франція, Польща, Швейцарія, Індія, Угорщина, Італія, Португалія, Бельгія, Молдова) лікарські засоби для лікування кандидозного вульвовагініту становлять 68 %, вітчизняні – 18 %. Проаналізовані лікарські засоби представлені в різних лікарських формах: таблетки (8 %), вагінальні таблетки (18 %), капсули (15 %), вагінальні капсули (10 %), супозиторії (35 %), вагінальний гель (10 %), вагінальний крем (10 %), розчини для ін'єкцій (10 %). Із результатів проведеної роботи видно, що розробка нових лікарських препаратів вітчизняного виробництва для лікування кандидозного вульвовагініту є актуальною.

Ключові слова: кандидозний вульвовагініт, фармацевтичний ринок, вагінальні лікарські форми.

Вступ. За останні роки майже 50 % жінок хворіють на кандидозний вульвовагініт. В Україні частота випадків виникнення його за останні 10 років зросла до 85–90 %. Це захворювання діагностують у більшості жінок, що не досягли 25 річного віку.

На наш час існує багато факторів, що сприяють розвитку цієї патології, зокрема: захворювання з порушенням імунологічних реакцій; застосування кортикостероїдів, які пригнічують імунітет; несприятливий вплив антибіотиків; тривале приймання пероральних контрацептивів; тяжкі інфекційні захворювання; ендокринні порушення, а також променева хіміотерапія. Особливістю кандидозного вульвовагініту є зміна лугу вагінального рН [3, 4]. Показники нормального балансу рН в організмі становлять: кров 7,35–7,45, шлунковий сік 0,9–1,5, сеча 5,6–6,0, слина 6,6–7,1, сперма 7,2–7,8, у вульві 3,8–4,4.

Будь-які порушення мікрофлори піхви називають “кандидозом”. Кандидозний вульвовагініт – інфекційне ураження слизової вульви й піхви дріжджеподібними грибами родини *Candida*. На сьогодні описано більш ніж 100 біологічних видів дріжджеподібних грибів [1, 2]. При кандидозному вульвовагініті *C. albicans* з'являється свербіж, дизурія, драглисті і білі вершкоподібні виділення; при *C. Glabrata* – свербіж, дизурія органів; при *C. parapsilosis* – невеликий дискомфорт у ділянці зовнішніх статевих органів.

У вульві здорової жінки знаходиться більше 40 видів бактерій. Корисними мікроорганізмами є лактобактерії і біфідумбактерії, які складають більше 95 % вульвовагінальної флори [9, 10]. Вони виробляють молочну кислоту, завдяки чому

рівень рН у вульві становить 3,8–4,5. Дисбактеріоз вульви (вальвовагінальний дисбактеріоз) – це порушення кількості і відношення нормальної мікрофлори вульви (біфідумбактерії і лактобактерії) з подальшим розвитком патогенної мікрофлори [8]. Лікування кандидозного вульвовагініту починають з комплексної діагностики всієї уrogenітальної мікрофлори [5].

Методи дослідження. З урахуванням зазначеного вище, на першому етапі нашої роботи необхідно було проаналізувати фармацевтичний ринок вітчизняних та зарубіжних лікарських засобів. Проведено пошук і узагальнено дані інформаційних джерел, системного та статистичного аналізу. При цьому було використано дані ДП “Державний Експертний центр МОЗ України”, а саме: Державний реєстр ЛЗ, Компендіум лікарських засобів (2011). Результати проведеного аналізу наведено в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, на фармацевтичному ринку України представлено лікарські препарати з такими діючими речовинами, як клотримазол, еконозол, міконозол, тріозоли, флуцитозин, неоміцин, поліміксин, тернідазол, преднізолон В, ніфурател, метронідазол, хлорхіналдол.

У подальшому провели аналіз лікарських препаратів для лікування кандидозного вульвовагініту за лікарською формою (рис. 1).

Як видно з рисунка 1, лікарські засоби для лікування кандидозного вульвовагініту на українському фармацевтичному ринку представлені різними лікарськими формами: таблетками (8 %), таблетками вагінальними (18 %), капсу-

Таблиця 1. Лікарські препарати для лікування кандидозного вульвовагініту, представлені на фармацевтичному ринку України

Група ЛП	Діюча речовина	Лікарський засіб	Форма випуску	Країна та фірма-виробник	Фармакологічна дія
1	2	3	4	5	6
Азоли	Клотримазол	«Кандід»	Вагінал. гель 2 %, 30 г	«Гленмарк Фармасьютікалз Лтд», Індія	Широкий спектр протимікробної та антисептичної дії
		«Клотримазол»	Супозиторії вагінальні 100 мг № 3, 100 № 6	«Фармапрім», Молдова	-/-
		«Кандібене»	Табл. вагінал. 100 мг № 6. Табл. вагінал. 200 мг № 3	«Ратіофарм ГмбХ», Німеччина	-/-
		«Клотримазол»	Табл. вагінал. 100 мг № 10. Крем вагінал. 20 г	«Борщагівський ХФЗ», Україна	-/-
		«Іміділ»	Табл. вагінал. 100 мг № 6 , 200 мг № 3, 500 мг № 1	«Лайка Лэбс», Індія	-/-
		«Гінелотримін»	Табл. вагінал. 100 мг № 6. Крем 10 мг 50 г	«Schering-Plough», Португалія	-/-
	Еконазол	«Гіно-травоген»	Супозиторії вагінальні 600 мг № 1	«Shering Ag OTC», Німеччина	-/-
		«Еконазол»	Супозиторії вагінальні 0,15 № 3	ЗАТ «Лекхім-Харків», Україна	-/-
	Міконазол	«Гінезол 7»	Супозиторії вагінальні 100 мг № 7 шт.	«Сагмел», США	Бактеріостатична дія
		«Гіно-Дактарин»	Супозиторії вагінальні 100 мг № 1. Вагінал. крем 2 %	«Оріон Корпорейшн», Фінляндія, « Янссен Фармацевтика Н.В.», Бельгія	-/-
		«Кліон-Д100»	Вагінал. таблетки 100 мг № 10	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина	-/-
	Триазоли	«Флуконазол»	Капсули: 50 мг № 7, 100 мг № 7, 150 мг № 1	ВАТ «Червона зірка», Україна	Широкий спектр протимікробної та антисептичної дії
«Флуконазол»		Капсули 50 мг і 100 мг № 7, 150 мг № 1	«Салютас Фарма», Німеччина	-/-	
«Флуконазол»		Капсули 50 мг і 100 мг № 7, 150 мг № 1, 2, 3	«Дарниця ЗАТ», Україна	-/-	
«Флуконазол-Здоров'я»		Капсули 50 мг і 100 мг № 7, 150 мг № 1, 2, 3	«Здоров'я ТВВ ФК», Україна	-/-	

1	2	3	4	5	6
		«Дифлюкан»	Капсули 50 мг № 7. Капсули 150 мг № 1,7	«Пфайзер», США	-//-
		«Мікосист»	Капсули 50 мг № 7. Капсули 100 № 28. Капсули 150 мг № 1, 2	«Гедеон Ріхтер-РУС ЗАО» Угорщина	-//-
		«Фуцис»	Таблетки 150 мг № 1,5 0 мг № 4. ДТ 50 мг № 4	«Кусум Хелтхкер», Індія	-//-
Полієн	Ністатин	«Ністатин- Здоров'я»	Таблетки 500 000 ОД № 20	«Здоров'я ТВВ ФК», Україна	Антибактерійна (бактеріостати- чна) дія
		«Ністатин»	Таблетки 500 000 ОД № 10. Таб. 500 000 ОД № 20	ЗАТО НПЦ «Борщагівський хіміко- фармацевтичний завод», Україна	-//-
		«Ністатин»	Супозиторії вагінальні 500 ТО № 10. Таб. п/о 250ТО № 20	«Біосинтез ОАО», Росія	-//-
	Натаміцин	«Пімафуцин»	Супозиторії вагінальні 100 мг № 3, 6. Табл. 100 мг № 20	«Темплер», Італія	Фунгіцидна дія
Піримі- динові похідні	Флуцитозин	«Анкитил»	Р-ни д/інф. 10 мг/1 мл: фл. 250 мл № 5	«ROCHE», Швейцарія	Широкий спектр протимікробної та антисептич- ної дії
Інші препарати		«Повідон- йод»	Супозиторії вагінальні 200 мг №14	«Фарм-Група», Угорщина	Протимікробна дія
		«Бетадин»	Супозиторії вагінальні 200 мг № 14	«ОАО Фармацети- ческий завод ЭГИС», Швейцарія	-//-
		«Йодоксид»	Супозиторії вагінальні 200 мг № 10	«Нижфарм ОАО», Росія	-//-
		«Гексикон»	Супозиторії вагінальні 16 мг № 10	«Нижфарм ОАО», Росія	-//-
		«Гінофлор»	Супозиторії вагінальні 50 мг № 6	«Medinowa», Швейцарія	Відновлення нор- мальної мікро- флори вульви
		«Вагілак»	Супозиторії вагінальні № 15	АО «ЯДРАН» Лабораторія, Хорватія, «Chr. Hansen A/S», Данія	-//-
Комбіно- вані пре- парати	Неоміцин/ ністатин/ полімік- син В	«Поліжи- накс»	Капс. вагінал. 35 тис. МО+35 тис. МО+100 тис. МО № 6 та № 12 шт.	«Завод Іннотера Шузі», Франція	Бактерицидна дія

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
	Тернідазол / неоміцин/ ністатин/ преднізолон	«Тержинан»	Вагінал. таблетки № 6. Вагінал. таблетки № 10	«Лабораторії Бушара-Рекордатеї», Франція	Антибактеріальна (бактеріостатична), бактерицидна дія
	Ніфурател /Ністатин/	«Макміор Комплекс»	Супозиторії вагінальні 500 мг+200000. МО: № 8, 12 шт. Крем вагінал. 100 мг+400000. МО/1 г туба 30 г	«DOPPEL FARMACEUTICI S.R.L.», Італія	Протипротозойна, антибактеріальна та протигрибкова дія
	Метронідазол/ міконазол/	«Кліон-Д 100»	Вагінал. таблетки 100 мг №10	«Гедеон Ріхтер», Угорщина	Бактеріостатична дія
		«Нео-Пенотран»	Супозиторії вагінальні № 14	«Снафарм», Німеччина	Протигрибкова, протибактеріальна та протипротозойна дія
	Метронідазол/хлорхіналол	«Гіналгін»	Таб. вагінал. 250 мг+100 мг № 10	«АЙ СИ ЭНПольфа», Польща	Протигрибкова, протибактерійна дія

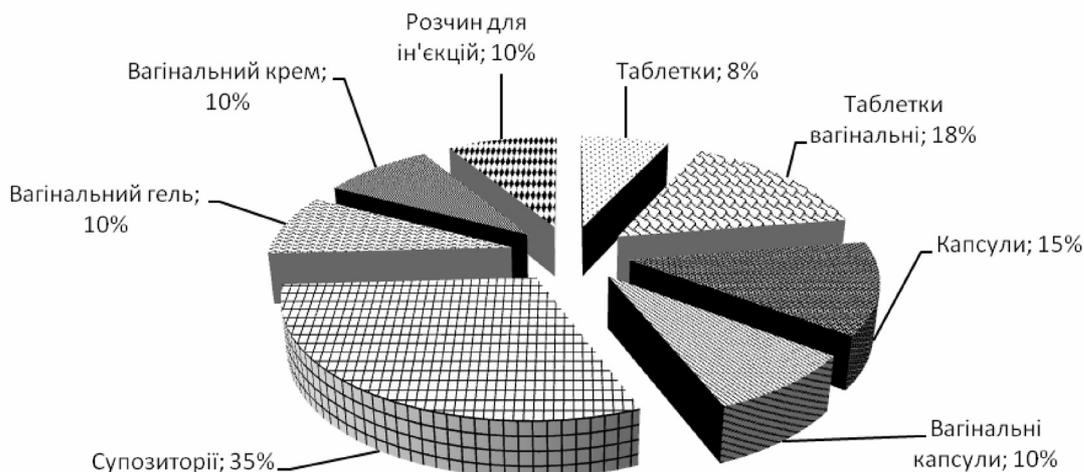


Рис. 1. Аналіз лікарських засобів для лікування кандидозного вульвовагініту за лікарською формою.

лами (15 %), вагінальними капсулами (10 %), супозиторіями (35 %), вагінальним гелем (10 %), вагінальним кремом (10 %), розчинами для ін'єкцій (10 %). Найчастіше лікування кандидозного вульвовагініту проводиться супозиторіями, які мають протигрибкову, антибактеріальну, протипротозойну, бактерицидну дії, але на фармацевтичному ринку України вони є зарубіжними [6, 7, 11].

Аналіз фармацевтичного ринку України щодо лікарських препаратів для лікування кандидозного вульвовагініту за країною-виробником наведено на рисунку 2.

Як видно з рисунка 2, на фармацевтичному ринку України тільки 18 % препаратів є вітчизняного виробництва. Препарати закордонного виробництва (Німеччина, Росія, Словенія, Чехія, Франція, Польща, Швеція, Індія, Угорщина, Італія, Португалія, Бельгія, Молдова) складають 68 %.

Таким чином, перспективним науковим напрямком є розробка та впровадження у виробництво нових лікарських засобів вітчизняного виробництва для лікування кандидозного вульвовагініту.

Висновки. 1. Проаналізовано вітчизняний фармацевтичний ринок лікарських засобів для

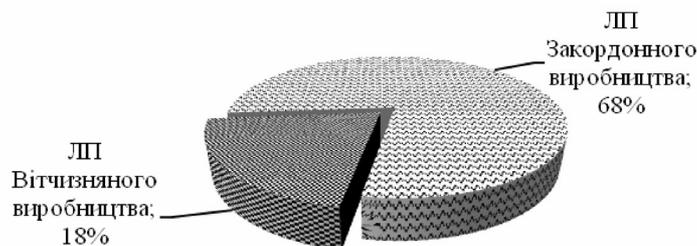


Рис. 2. Аналіз фармацевтичного ринку України лікарських препаратів для лікування кандидозного вульвовагініту за країною-виробником.

лікування кандидозного вульвовагініту. Визначено, що закордонні (Німеччина, Росія, Словенія, Чехія, Франція, Польща, Швейцарія, Індія, Угорщина, Італія, Португалія, Бельгія, Молдова) лікарські засоби для лікування кандидозного вульвовагініту становлять 68 %, вітчизняні – 18 %.

2 Проаналізовано лікарські засоби представлені в різних лікарських формах: таблетки (8 %), таблетки вагінальні (18 %), капсули (15 %), вагінальні капсули (10 %), супозиторії (35 %), вагінальні гелі (10 %), вагінальні креми (10 %), розчини для ін'єкцій (10 %).

Література

1. Ермаченко О. М. Эффективность применения препаратов йода в лечении дисбиоза влагалища во время беременности / А. А. Ермаченко, О. М. Бабенко // Ассоціація акушерів-гінекологів України. – 2007 – № 3. – С. 264-267.
2. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии – 2-е изд. / [Биков А. С., Воробьёва А. А., Зверев В. В. и др.]. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 340 с.
3. Хамаганова И. В. Кандидозный вульвовагинит / И. В. Хамаганова // Лечащий врач. – 2007 – № 3. – С. 30–31.
4. Прилепская В. Н. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии / В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 80 с.
5. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск четвертий / за ред. В. Є. Бліхара, В. І. Мальцева та ін. – К., 2012.
6. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2011. – 2320 с.
7. Спиридонова Н. В. Оптимизация терапии вагинальных дисбиозов / Н. В. Спиридонова, М. Е. Шляпников, Е. А. Махлина // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 59–61.
8. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз – лечение с использованием флюконазола / А. М. Савичева, З. М. Мартикайнен, Е. И. Абашова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 1. – С. 41–46.
9. Синчихин С. П. Современные аспекты вульвовагинального кандидоза / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, А. А. Сувернева // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 42–47.
10. Jilek P. Factors associated with recurrent vulvovaginal candidiasis dietary intake, coiting, sexual activities, personal hygiene, antibiotic use and allergies / P. Jilek, J. Spasek // 3rd Trends in Medical Mycology. – Turin. – 2007. – P. 99.
11. Preparation and characterisation of natamycin: gamma-cyclodextrin inclusion complex and its evaluation in vaginal mucoadhesive formulations / E. Cevher, D. Sensoy, M. Zloh [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2008. – № 20 – P. 104.
12. The effect of ambulation on vaginal distribution of miconazole nitrate (1200 mg). / S. Menon, A. Izquierdo, M. Rosen [et al.] // Womens Health (Larchmt). – 2007. – № 16(5) – P. 703–706.

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

М. Л. Бавыкина, Л. И. Вишневская

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проанализирован отечественный фармацевтический рынок лекарственных препаратов для лечения кандидозного вульвовагинита, на который болеет почти 50 % женщин. Изучено, что зарубежные (Германия, Россия, Словения, Чехия, Франция, Польша, Швейцария, Индия, Венгрия, Италия, Португалія, Бельгія, Молдова) лекарственные средства для лечения кандидозного вульвовагинита составляют 68 %, отечественные 18 %. Данные лекарственные препараты представлены в разных лекарственных формах: таблетки (8 %), таблетки

вагинальные (18 %), капсулы (15 %), вагинальные капсулы (10 %), суппозитории (35 %), вагинальные гели (10 %), вагинальные кремы (10 %), растворы для инъекций (10 %). Из результатов проведенной работы следует, что разработка новых лекарственных препаратов отечественного производства для лечения кандидозного вульвовагинита является актуальной.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, фармацевтический рынок, вагинальные лекарственные формы.

ANALYSIS OF DRUGS PRESENTED ON THE UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET FOR VULVOVAGINAL CANDIDIASIS TREATMENT

M. L. Bavykina, L. I. Vyshnevskva

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the domestic pharmaceutical market of medicines for the treatment of vulvovaginal candidiasis, which nearly 50% of women suffered, was analyzed. It was studied, that the foreign medicines for the treatment of vulvovaginal candidiasis from Germany, Russia, Slovenia, Czech Republic, France, Poland, Switzerland, India, Hungary, Italy, Portugal, Belgium, Moldova compose 68 %, domestic – 18 % of total amount of such drugs. The analyzed medicines was presented in distinct medical forms: pills (8 %), vaginal tablets (18 %), capsules (15 %), vaginal capsules (10 %), suppositories (35 %), vaginal gel (10 %), vaginal cream (10 %), solution for injections (10 %). Based on the results of the presented work it is evident that development of new medicines for the treatment of vulvovaginal candidiasis is an actual issue.

Key words: vulvovaginal candidiasis, pharmaceutical market, vaginales medicines forms.

Отримано 15.01.14

СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ УКРАЇНИ

© В. П. Попович, О. М. Глущенко, І. А. Костюк

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: проведено дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку гомеопатичних препаратів. Встановлено частку препаратів вітчизняного та іноземного виробництва. Проаналізовано виробництво та реалізацію гомеопатичних лікарських засобів у досліджуваній аптеці.

Ключові слова: гомеопатичні препарати, фармацевтичний ринок, екстемпоральне виробництво, обсяги виготовлення та реалізації.

Вступ. Незважаючи на надзвичайно високий рівень розвитку медичної та фармацевтичної галузі, сьогодні ми спостерігаємо збереження тенденції до зростання кількості різних захворювань. Розкриття механізмів фізіологічних та патологічних процесів, розробка нових методик лікування привели до збільшення асортименту лікарських засобів на світовому ринку, однак такий стрімкий розвиток призвів до збільшення ускладнень після приймання сучасних лікарських засобів: алергічних реакцій, диспепсичних розладів, канцерогенної та мутагенної дії, а також негативних впливів на вагітних жінок – фетотоксичного, ембріотоксичного та тератогенного [3–6].

Алопатична терапія пов'язана з лікуванням ряду симптоматики, що спостерігається під час певних захворювань. Гомеопатія пропонує до цього інший підхід – стимулює і нормалізує захисні сили організму, впливає на внутрішні процеси його саморегуляції. Для лікування застосовують конституціональні препарати, що мають ефективний вплив на уроджену схильність до захворювання.

Сьогодні гомеопатію застосовують при алергічних захворюваннях, ЛОР-хворобах (синуситі, риніті, отиті, тонзиліті), захворюваннях шкіри, очей, серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, стенокардія, гіпертонічна хвороба, нейроциркуляторна дистонія, міокардіопатія, аритмія, серцева недостатність), захворюваннях легень (бронхіальна астма, хронічний бронхіт, емфізема, пневмосклероз), захворюваннях опорно-рухового апарату (ревматизм, ревматоїдний артрит, подагра, остеопороз), захворюваннях шлунково-кишкового тракту (гастрит, гепатит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, дисбактеріоз, коліт), хворобах нирок (пієлонефрит, гломерулонефрит, гідронефроз, сечокам'яна хвороба), простатиті, аде-

номі передміхурової залози, гінекологічних захворюваннях (аменорея, дисменорея, фіброміома, клімактеричний період), захворюваннях щитоподібної залози та ендокринопатіях (цукровий діабет, тиреотоксикоз, гіпотиреоз), неврозах, депресіях, а також при різних захворюваннях дитячого віку (логоневрозі, діатезі, затримці психомоторного розвитку) [2, 4].

Гомеопатична терапія базується на ряді симптомів, які характеризують захворювання пацієнта, – патогномонічних (симптоми, що відповідають патоанатомічній та патофізіологічній концепції захворювання), основних (скарги, з якими звернувся пацієнт), супутніх (симптоми, що не характеризують основне захворювання), провідних (симптоми, що є найбільш характерними), повноцінних (симптоми, які доповнені індивідуальними відчуттями, локалізацією, етіологією, умовами виникнення), суб'єктивних, об'єктивних (симптоми, які виявляють при огляді, пальпації, аускультатії).

Методи дослідження. Під час виконання роботи використовували методи: аналізу та синтезу, системний, математичну статистику, спостереження, порівняння, узагальнення.

Результати й обговорення. На даний час набула значного розвитку гомеопатична фармація в Україні. Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» гомеопатичні препарати мають статус лікарських засобів та внесені до Державного реєстру лікарських засобів України як окрема фармакотерапевтична група [1, 8].

Згідно з Державним реєстром лікарських засобів до фармакологічної групи «Гомеопатичні засоби» належать 553 лікарських засоби. Вони представлені 10 лікарськими формами, основний сегмент яких займають – таблетки (31,25%), краплі (28,36%), розчини (19,23%), гранули (13,94%) (рис. 1) [1].

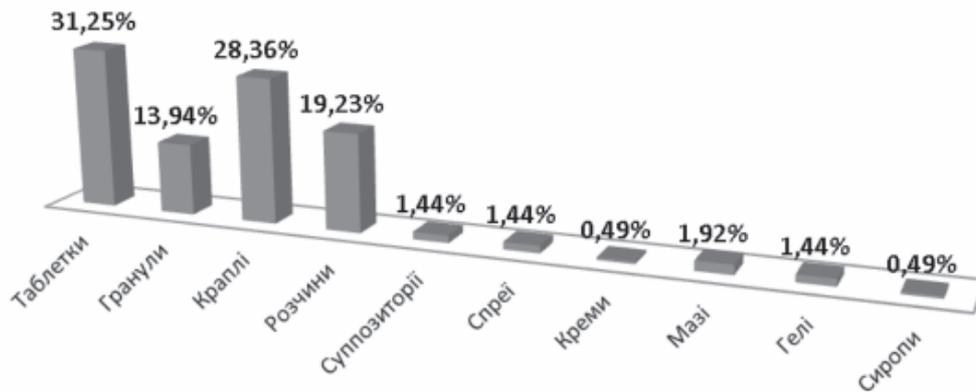


Рис. 1. Аналіз лікарських форм гомеопатичних препаратів, представлених на ринку України.

В Україні зареєстровані гомеопатичні препарати 18 підприємств-виробників, серед яких 4 вітчизняного виробництва ТОВ «Матеріа Медика Україна», ТОВ «Арніка», ПрАТ «Національна Гомеопатична Співка», ТОВ «Меркурід» та 14 іноземного виробництва – «Біологіше Хайльміттель Хеель», «Дойче Хомеопаті-Уніон», «Квайссер Фарма», «Біонорика», «Санум-Кель-

бек», «Хеверт Арцнайміттель», «Цефак» (Німеччина), «Гербамед» (Швейцарія), «Ріхард Бітнер» (Австрія), ТОВ «Таліон-А» (Росія), «Буарон» (Франція), «Гуна С.п.а.» (Італія), «Ворлд Хеалс Едвенсд Технолоджіс», «Лома люкс» (США).

Згідно з АТС-класифікацією гомеопатичні препарати відносять до 8 підгруп (табл. 1).

Таблиця 1. Підкласи гомеопатичних препаратів, зареєстрованих в Україні відповідно до класифікаційної системи АТС

Код групи за класифікацією препаратів АТС	Повна назва групи	Лікарська форма
1	2	3
A05	Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів	Розчин для ін'єкцій
A08	Засоби, що застосовуються при ожирінні	Таблетки
A12	Мінеральні добавки	Таблетки
A16	Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси	Гранули
C01	Кардіологічні препарати	Розчини Гранули Краплі
C02	Гіпотензивні засоби	Таблетки
D04	Протисвербіжні препарати	Крем
D05	Антипсоріатичні засоби	Мазь
G02	Інші гінекологічні засоби	Краплі
G03	Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої системи	Таблетки Краплі
G04	Препарати, що застосовуються в урології	Краплі Таблетки Гранули
M01	Протизапальні та протиревматичні засоби	Краплі
M02	Інші засоби, які застосовують місцево при болю в м'язах	Краплі Таблетки
M09	Інші засоби, що застосовуються при патології опорно-рухового апарату	Краплі Таблетки

1	2	3
N05	Психолептичні засоби	Таблетки Краплі
N07	Інші засоби, що діють на нервову систему	Таблетки
R02	Препарати, що застосовуються при захворюваннях горла	Гранули
R05	Засоби, що застосовуються при кашлю та застудних захворюваннях	Гранули Краплі Таблетки Розчини
V03	Всі інші лікарські засоби	Гранули Краплі

Дослідження асортименту гомеопатичних лікарських засобів проведено на базі гомеопатичної аптеки КП «Фармація» м. Києва. Даний аптечний заклад реалізовує гомеопатичні препарати 18 підприємств-виробників, а також препарати екстемпорального виготовлення за індивідуальними прописами та у вигляді внутрішньо-аптечних заготовок.

Порівнюючи асортимент гомеопатичних лікарських засобів цієї аптеки протягом 2011–2013 років, можна зробити висновок, що в аптечному закладі представлена продукція всіх 18 фірм-виробників. Більшу частину асортименту займає продукція фірми «Біологіше Хільмїттель Хеель», на яку був найбільший попит. (рис. 2).

Асортимент готових лікарських засобів досліджуваного аптечного закладу доповнюється екстемпоральними лікарськими формами. Протягом 2011–2013 років відбулося збільшення

кількості аптек КП «Фармація» м. Києва, які реалізовували екстемпоральні гомеопатичні препарати, з 97 до 104 структурних підрозділів.

Збільшився попит гомеопатичних лікарських засобів індивідуального виготовлення з 31103 упаковок за 2011 рік до 56723 за 2012 рік. Рівень продажу у 2012 році, порівняно з 2011 роком, зріс на 47,67 %.

Аналіз об'ємів продажу дозволив зробити висновок, що найбільше в досліджуваній аптеці реалізують гомеопатичні лікарські засоби екстемпорального виготовлення за індивідуальними прописами (55,5 %), особливо порівняно з продажем внутрішньоаптечної заготовки (39,3 %) та гомеопатичних препаратів промислового виробництва – «Біологіше Хайльмїттель Хеель» (3,6 %), «Біоноріка» (0,48 %), «Ріхард Бітнер» (0,4 %), «Дойче Хомеопаті-Уніон» (0,25 %), «Національна гомеопатична спілка»

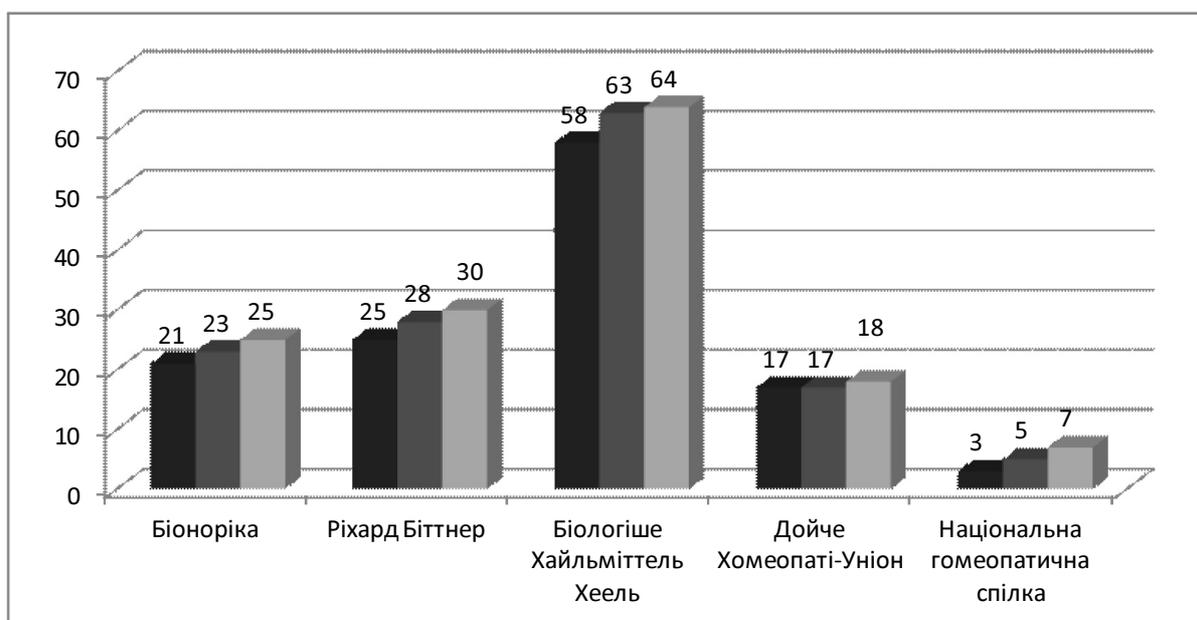


Рис. 2. Розподіл асортименту гомеопатичних лікарських препаратів за фірмами-виробниками, представленими у досліджуваній аптеці м. Києва.

(0,12 %) та інші (0,35 %). Це є великою перевагою даної аптеки, яка зберегла свою основну первісну функцію – внутрішньоаптечного виготовлення ліків. Безумовно, зберігся індивідуальний підхід до кожного окремого пацієнта та його захворювання, що не завжди може бути задоволено широким асортиментом готових гомеопатичних лікарських засобів (рис. 3)

Висновки. 1. В Україні набуло поширення лікування різних захворювань гомеопатичними лікарськими засобами.

2. Асортиментний вітчизняний фармацевтичний ринок гомеопатичних препаратів представлений 18 фірмами-виробниками, серед яких 4 вітчизняних (22 %) та 14 іноземних (78 %).

3. Згідно АТС-класифікації гомеопатичні лікарські засоби ввійшли до 8 анатомічних груп, серед яких найбільшу кількість складають засоби, що впливають на респіраторну систему.

4. Досліджувана аптека виготовляє лікарські засоби для реалізації у 104 аптечних закладах мережі, що збільшилося, порівняно з 2011 роком, на 7,21%. Аналіз реалізації гомеопатичних ліків показав, що найбільші обсяги реалізації гомеопатичних засобів екстемпорального виробництва за індивідуальними прописами (55,86 %), порівняно з гомеопатичними препаратами у вигляді внутрішньоаптечної заготовки (39,28 %) та гомеопатичними препаратами промислового виробництва (4,86 %).

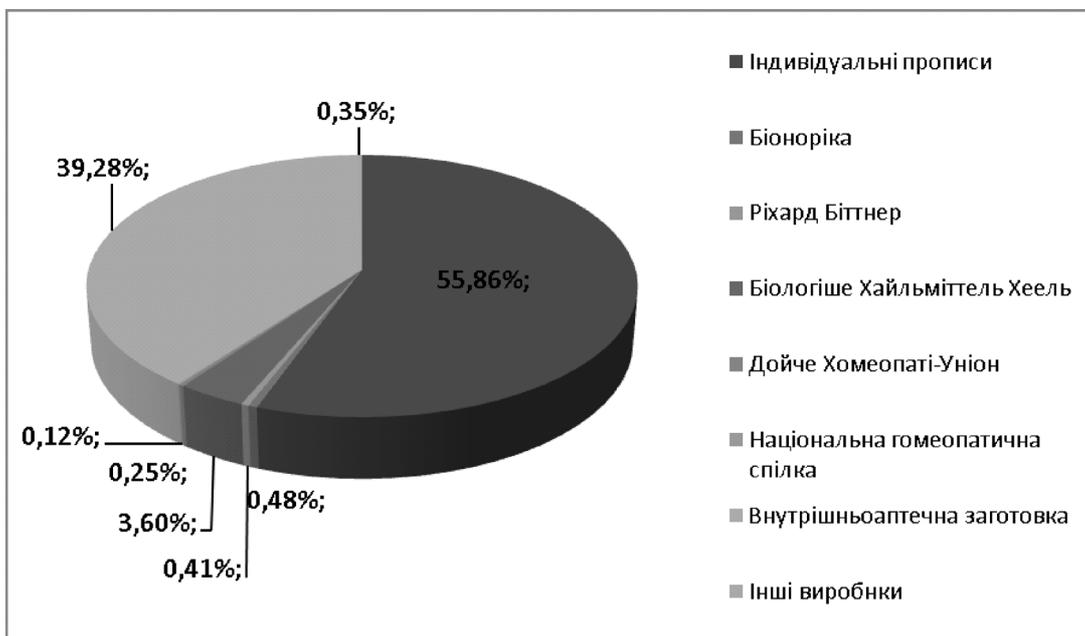


Рис. 3. Обсяг об'ємів реалізації гомеопатичних лікарських засобів у 2013 році в досліджуваній аптеці.

Література

1. Державний реєстр лікарських засобів – www.drlez.kiev.ua
2. Гуцол Л. П. Аналіз асортименту гомеопатичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України / Л.П. Гуцол // Ліки України. – 2013. – № 5. – С. 24–27.
3. Листопад А. Гомеопатические препараты на фармацевтическом рынке Украины / А. Листопад // Провизор. – 2000. – № 4. – С. 12–15.
4. Мощич О. П. Гомеопатичні лікарські засоби, їх офіційний статус у світі та в Україні, стан виробництва та реалізації / О. П. Мощич // Укр. гомеопат. щорічник. – 2002. – Т. V. – С. 163–173.
5. Кейн С. Гомеопатическая фармация: введение и руководство / С. Кейн. – 2002. – С. 256.
6. Демченко В. О. Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку гомеопатичних лікарських засобів / В. О. Демченко, Н. О. Ткаченко, О. О. Майборода // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII. – № 4. – С. 20–22.
7. Сергеева О. Ю. Исследование украинского фармацевтического рынка гомеопатических лекарственных средств / О. Ю. Сергеева, С. В. Хименко // Український гомеопатичний щорічник / за ред. О. П. Іваніва. – Одеса : Астропринт, 2001. – № 4. – С. 186–189.
8. Компендіум 2013 – www.compendium.com.ua

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ УКРАИНЫ

В. П. Попович, А. Н. Глущенко, И. А. Костюк

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме: проведено исследование отечественного фармацевтического рынка гомеопатических препаратов. Установлена доля препаратов отечественного и иностранного производства. Проанализированы объемы производства и реализации гомеопатических лекарственных средств в исследованной аптеке.

Ключевые слова: гомеопатические лекарственные средства, фармацевтический рынок, экстенпоральное производство, объемы производства и реализации.

CURRENT STATE OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF HOMEOPATHIC MEDICINES OF UKRAINE

V. P. Popovych, O. M. Hlushchenko, I. A. Kostyuk

National Medical University by O. O. Bohomolets

Summary: a study of the domestic pharmaceutical market homeopathic preparations was done. Drugs share of domestic and foreign production was established. Production and sale of homeopathic medicines in the study pharmacy was analyzed.

Key words: homeopathic medicines, pharmaceutical market, extemporal making, the volume of production and sales.

Отримано 29.01.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською
УДК 615.15:659.1:339.13(477)

ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ПРАЦІВНИКАМИ МЕТОДІВ РЕКЛАМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

© Д. В. Семенів

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме: у статті наведено результати опитування фахівців (провізорів/фармацевтів) Івано-Франківської, Львівської, Харківської, Донецької, Полтавської, Луганської областей з метою виявлення сучасних джерел інформації лікарських препаратів та їх ставлення до реклами лікарських засобів, зокрема, до інтернет-реклами в соціальних мережах, на форумах та реклами в блогах та інших сайтах. Визначено, що основними джерелами з яких фармацевтичні працівники дізнаються про лікарські засоби, які поповнюють фармацевтичний ринок, є реклама на телебаченні (37 %), реклама на білбордах (18 %) та e-mail розсилки рекламних листів (спам) (4 %). Фахівцями оцінено характеристики, які мають найбільше значення для споживача при виборі лікарського засобу за п'ятибальною шкалою. Вирішальне значення мають: ефективність лікарського засобу (67 %), безпека препарату (62 %), ціна та фірма-виробник (країна) (53 %).

Ключові слова: реклама, експертна оцінка, лікарські засоби.

Вступ. Останнім часом одночасно зі зростанням ролі маркетингу збільшилась роль маркетингових комунікацій, що дозволяє здійснювати передавання повідомлень споживачам з метою створення привабливості продуктів та послуг підприємства для цільової аудиторії. Реклама є основним елементом комплексу маркетингових комунікацій. На сьогодні підприємства всіх галузей народного господарства, незалежно від форми власності, для успішного функціонування на ринку та ефективного просування своєї продукції (послуг) застосовують комплекс маркетингових комунікацій або окремі його складові, у тому числі й фармацевтичні.

Реклама лікарських засобів є одним із найбільш ефективних інструментів, що впливає на цільову аудиторію. За даними маркетингової дослідницької компанії «COMCON PHARMA Україна», реклама у засобах масової інформації (ЗМІ) впливає на 57,2 % споживачів при ухваленні ними рішення щодо купівлі ЛП. Крім того, ЛП входять до п'ятірки найрекламованіших товарів поряд з фасованими продуктами харчування, засобами особистої гігієни, косметикою, тютюновими виробами [5]. Дана тенденція позитивно оцінена виробниками фармацевтичних товарів, які використовують різні види реклами при просуванні своїх товарів на ринок України [5].

Мета реклами та інформації про фармацевтичну продукцію не відрізняється від реклами будь-якого іншого продукту, проте певна специфіка об'єктів, пов'язаних з медициною та здоров'ям, змушує розглядати вплив реклами на людей не тільки з точки зору комерції, але і через призму суспільної та особистої безпеки громадян. Основна відмінність полягає в обмеженнях розміщен-

ня фармацевтичної реклами в ЗМІ, а також у наявності регламентуючих нормативних документів на міжнародному та державному рівні [8].

Серед останніх повідомлень, присвячених аналізу ринку реклами лікарських засобів, можна відмітити роботи В. М. Толочка [7], М. В. Зарічкової [7], Ю. П. Медведєвої [7], М. М. Кобець [3,4], Ю. М. Кобець [4], О. О. Удовенко [8], І. Я. Гордєцької [8] та ін.

Метою роботи є вивчення сучасного законодавства, що регулює рекламу лікарських засобів (ЛЗ) в Україні й ставлення фахівців (провізорів/фармацевтів) до реклами лікарських препаратів (ЛП).

Методи дослідження. В дослідженнях використано контент-аналіз та метод експертних оцінок. Проведено анкетування фармацевтичних працівників з метою виявлення їх ставлення до реклами ЛЗ.

Результати й обговорення. Враховуючи специфіку ЛЗ та їх значущість при неправильному використанні реклама ЛЗ в економічно розвинених країнах забороняється взагалі [8]. В Україні реклама ЛЗ підлягає ретельному контролю зі сторони держави [5]. Останнім часом спостерігається підвищена увага регуляторних органів до ринку реклами ЛП, оскільки негативними наслідками реклами ЛЗ є зростання ризику безконтрольного використання ліків пацієнтами.

На цей час доповненнями № 4196-VI від 20.12.2011 р. до Закону України «Про рекламу» встановлена заборона на рекламу рецептурних ЛЗ, а також препаратів безрецептурної групи, які знаходяться у переліку, затвердженому наказом МОЗ України № 639 від 17.08.2012 «Про затвердження Переліку ЛЗ, заборонених до рекламування, які відпускаються без рецепта» [2].

Щоб привернути увагу споживачів фармацевтичні виробники активно використовують різні способи конкурентної боротьби: цінові і якісні методи з метою підвищення ефективності забезпечення населення безрецептурними ЛП. Реклама ЛЗ у цьому випадку виконує інформаційну функцію, і головне лише в якості поданої інформації. Таким чином, регулювання цього ринку повинно починатися із захисту споживача від шкідливої інформації, яка може бути присутня у рекламних матеріалах і не повинна обмежувати його вибір [5].

З метою оцінки ставлення фармацевтичних працівників до реклами ЛЗ було проведено анкетування провізорів і фармацевтів Івано-Франківської, Львівської, Харківської, Донецької, Полтавської, Луганської областей. В анкетуванні взяли участь 95 респондентів.

Більшість опитаних респондентів займають посаду провізора – 50 %, посаду фармацевта – 22 %, а провізора-інтерна 8 %. Посаду завідувачого аптекою та його заступника займають 10 % респондентів відповідно.

Кваліфікаційний рівень працівників аптек розподілився так: вищу категорію мають 52 % фахівців, першу – 26 %, другу – 14 % та 8 % фахівців не мають категорії.

Серед опитаних фахівців 85 % ознайомлені з новим Законом «Про рекламу» та з переліком ЛЗ, заборонених до рекламування, які відпускаються без рецепта.

Особливий вплив при ухваленні рішення про купівлю, має реклама ЛЗ в Інтернеті. З цією метою фахівцям було запропоновано визначитися, як вони ставляться до інтернет-реклами ЛЗ. В ході досліджень встановлено, що 50 % респондентів ставляться позитивно до інтернет-реклами в соціальних мережах, 45 % – позитивно на форумах, 53 % – позитивно в блогах та інших сайтах. Нега-

тивно ставляться до інтернет-реклами в соціальних мережах 30 % респондентів, 25 % – негативно до реклами на форумах та 27 % – негативно до реклами в блогах та інших сайтах.

Затвердження в Україні протоколів провізора/фармацевта є своєчасним і результативним кроком у напрямку створення національних стандартів аптечної справи [1]. Тому на наступному етапі досліджень визначено, чи дотримуються фахівці при відпуску ЛП протоколів провізора/фармацевта.

За даними опитування 35 % фахівців запитують про симптоми захворювання, 23 % фахівців запитують про те, які ліки вже приймаються, 19 % фахівців пропонують декілька найменувань ЛП, 8 % фахівців акцентують увагу на необхідності уважно вивчити інструкцію до препарату, 10 % фахівців рекомендують звернутися до лікаря, 5 % фахівців відпускають ЛП без надання додаткової інформації (рис. 1).

Рекламне звернення, як правило, складається з двох частин – інформувальної та переконувальної і має закликати покупця до дії. Такий заклик забезпечують апелюванням до відповідних почуттів людини: страху, гумору, гідності, патріотизму та ін. Так, звертаючись до почуття страху, споживача переконують, що куплений товар може запобігти певним негативним явищам. У такий спосіб рекламують і ЛЗ.

З метою виявлення спонтанного рівня сприйняття реклами фахівцям було запропоновано пригадати ЛЗ, рекламу яких вони пам'ятають. Після опитування було встановлено, що респонденти запам'ятали сюжет ролика та слогани реклами таких ЛЗ: 35 % – карсилу, 27 % – таміпулу, 15 % – мотиліуму, 8 % – лазолвану, 7 % – солпадеїну, 5 % – мезиму, 3 % – нурофену (рис. 2). Вивчення результатів рекламування дає



Рис. 1. Питання, які ставлять провізори під час відпуску ЛЗ.

можливість внести відповідні корективи, які полягають у заміні рекламних звернень, носіїв чи масштабів рекламної кампанії тощо.

Було встановлено джерела, з яких фармацевтичні працівники дізнаються про нові ЛЗ. Фахівці дізнаються про ЛП, що поповнюють фармацевтичний ринок, в основному, з реклами на телебаченні – 31 %, з реклами на білборді – 24 %, з

інтернет-реклами – 15 %, від медичних представників – 14 %, з реклами у журналах – 8 %, від колег по роботі – 4 %, e-mail розсилки рекламних листів (спам) – 4 % (рис. 3).

Фахівцям було запропоновано оцінити за п'ятибальною шкалою, які характеристики мають більше значення для споживача при виборі ЛЗ (табл. 1). Мають вирішальне значення (5 балів)

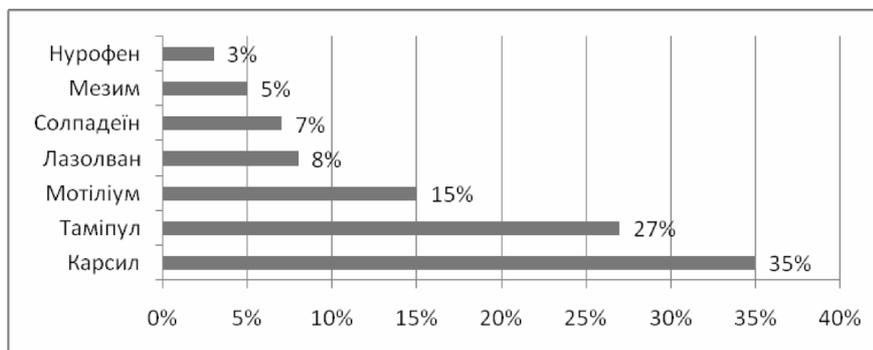


Рис. 2. Назва ЛП, рекламу яких пам'ятають фахівці.



Рис. 3. Джерела, з яких провізори дізнаються про ЛЗ, що поповнюють фармацевтичний ринок.

Таблиця 1. Характеристики, які впливають на вибір ЛЗ

№ з/п	Характеристики	Кількість опитаних респондентів, %			
		вирішальне значення (5 балів)	певне значення (3-4 бали)	незначне значення (1-2 бали)	не має значення
1	Імідж фірми-виробника	20 %	55 %	18 %	7 %
2	Ціна ЛЗ	53 %	36 %	11 %	—
3	Ефективність ЛЗ	67 %	20 %	13 %	—
4	Реклама препарату	—	35 %	29 %	36 %
5	Вітчизняний препарат	—	12 %	65 %	23 %
6	Імпортний препарат	—	57 %	20 %	23 %
7	Безпека ЛП	62 %	38 %	—	—
8	Фірма-виробник (країна)	53 %	28 %	—	19 %
9	Лікарська форма ЛЗ	51 %	27 %	18 %	4 %
10	Популярність ЛЗ	—	45 %	22 %	33 %
11	Дизайн упаковки ЛЗ	5 %	39 %	42 %	14 %

такі характеристики: ефективність ЛЗ (67 %), безпека препарату (62 %), ціна ЛЗ та фірма-виробник (країна) (53 %); певне значення: (3-4 бали) імпортований препарат (57 %), імідж фірми-виробника (55 %), популярність ЛЗ (45 %); незначне значення (1-2 бали): вітчизняний препарат (65 %), дизайн упаковки (42 %), реклама препарату (29 %); не має значення: реклама препарату (36 %), популярність ЛЗ (33 %). Таким чином, для більшості опитаних фахівців при виборі ЛЗ вирішальне значення мають такі характеристики: ціна, ефективність, безпека, фірма-виробник (країна).

До позитивних функцій реклами ЛЗ опитані нами фахівці віднесли зростання рівнів продажів в аптеках (62 %), надання пацієнту необхідної інформації про ЛЗ (32 %). Серед негативних наслідків реклами переважна більшість респондентів (85 %) вказала на зростання ризику безконтрольного використання ЛЗ пацієнтами. 53 % опитаних переконані, що реклама лікарських засобів не дає повної інформації щодо властивостей і застосування ЛЗ.

Оцінка фахівцями дотримання вимог законодавства України про рекламу ЛЗ показала, що 51 % респондентів вважають, що дані вимоги дотримуються не повною мірою, 44 % не змогли оцінити дотримання вимог. Тільки 4 % респондентів були впевнені, що усі вимоги дотримані.

Висновки. 1. Проведено анкетування провізорів і фармацевтів Івано-Франківської, Львівської, Харківської, Донецької, Полтавської, Луганської областей загальною кількістю 95 респондентів, серед них посаду провізора займають 50 %, фармацевта – 22 %. Встановлено, що провізори/фармацевти під час відпуску ЛЗ за-

питують про симптоми захворювання та про те, які ліки вже приймаються.

2. З метою виявлення спонтанного рівня сприйняття реклами встановлено ЛП, рекламу яких пам'ятають фахівці. Після опитування було встановлено, що респонденти запам'ятали сюжет ролика та слогани реклами таких ЛЗ: карсил, таміпул, мотиліум, лазолван, солпадеїн, мезим, нурофен.

3. Визначено, що основними джерелами, з яких фармацевтичні працівники дізнаються про ЛЗ, які поповнюють фармацевтичний ринок, є реклама на телебаченні (31 %), реклама на білбордах (24 %) та e-mail розсилки рекламних листів (спам) (4 %).

4. Фахівцями оцінено характеристики, які мають найбільше значення для споживача при виборі лікарського засобу за п'ятибальною шкалою. При цьому встановлено, що вирішальне значення (5 балів) мають такі характеристики: ефективність ЛЗ (67 %), безпека препарату (62 %), ціна ЛЗ та фірма-виробник (країна) (53 %).

5. Фахівцями були відмічені позитивні та негативні функції реклами. До позитивних функцій реклами ЛЗ фахівці віднесли зростання рівнів продажів в аптеках (62 %). Серед негативних наслідків реклами переважна більшість респондентів (85 %) вказала на зростання ризику безконтрольного використання ЛЗ пацієнтами.

6. Фахівці оцінили дотримання вимог законодавства України про рекламу ЛЗ. В результаті досліджень встановлено, що 51 % респондентів вважають, що дані вимоги дотримуються не повною мірою.

Негативним є той факт, що 25 % фахівців не володіють знаннями про особливості законодавчих вимог до реклами ЛЗ в Україні.

Література

1. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. – Х. : ТОВ «Золоті сторінки», 2010. – 15 с.
2. Закон України «Про рекламу» № 270/96-ВР від 03.07.1996 р. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/270/96-vr>
3. Кобець М. М. Дослідження сучасного ставлення споживачів до реклами лікарських засобів в Україні / М. М. Кобець // Вісник фармації. – 2013. – № 3 (75). – С. 55–58.
4. Кобець М. М. Оцінка ставлення лікарів до реклами лікарських засобів / М. М. Кобець, Ю. М. Кобець // Актуальні проблеми та перспективи розвитку маркетингового управління: матеріали всеукр. наук. конф., 15 листопада 2013 р., Київ – К. : КНУД, 2013. – С. 146.
5. Маркетингова політика комунікацій у фармації: моногр. / З. М. Мнушко, О. М. Євтушенко, О. Ю. Рогуля

та ін.; за ред. проф. З. М. Мнушко. – Х. : НФаУ, 2010. – 168 с.

6. Правове забезпечення обліку лікарських засобів / Аптека on-line.ua // Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/13108>

7. Толочко В. М. Інтернет-реклама та промоція товарів аптечного асортименту в рамках сучасного українського законодавства / В. М. Толочко, М. В. Зарічкова, Ю. П. Медведєва // Медичні науки: проблеми та дослідження сучасних наукових досліджень : тез. доп. міжнар. наук.-практ. конф. Київ, 2-3 листопада 2012 р.: – Київ, 2012. – С. 84–88.

8. Удовенко О. О. До питання реклами лікарських засобів / О. О. Удовенко, І. Я. Городецька // «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» : тез. доп. міжнар. наук.-практ. internet конф., 28-29 березня 2013 р., Харків. – Х. : Вид-во НФаУ. – 2013. – С. 284–287.

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ РАБОТНИКАМИ МЕТОДОВ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

Д. В. Семенив

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме: в статье приведены результаты опроса специалистов (провизоров/фармацевтов) Ивано-Франковской, Львовской, Харьковской, Донецкой, Полтавской, Луганской областей с целью выявления современных источников информации лекарственных препаратов и их отношения к рекламе лекарственных средств, в частности, к интернет-рекламе в социальных сетях, на форумах и рекламе в блогах и других сайтах. Определено, что основными источниками, из которых фармацевтические работники узнают о лекарственных средствах, пополняющих фармацевтический рынок, являются реклама по телевидению (37 %), реклама на билбордах (18 %) и e-mail рассылки рекламных писем (спам) (4 %). Специалистами оценены характеристики, имеющие наибольшее значение для потребителя при выборе лекарственного средства по пятибалльной шкале. Решающее значение имеют: эффективность лекарственного средства (67 %), безопасность препарата (62 %), цена и фирма-производитель (страна) (53 %).

Ключевые слова: реклама, экспертная оценка, лекарственные средства.

EXPERT EVALUATION OF DRUGS ADVERTISING METHODS IN UKRAINE BY PHARMACISTS

D. V. Semeniv

Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary: the results of pharmacists questioning of Ivano-Frankivsk, Lviv, Kharkiv, Donetsk, Poltava and Luhansk regions was shown in the article to find modern information sources about drugs, and their attitude to drugs advertising, particularly, to internet advertisement in social networks, forums, blogs and other sites. It was found that principal sources, from which pharmacists become familiar with drugs replenishing a pharmaceutical market, are an advertisement on TV (37 %), billboards advertisement (18 %) and e-mail advertisement postings (spam) (4 %). The most significant characteristics for a consumer during a drug choice were evaluated by specialists with 5-point scale. Drug effectiveness (67 %), drug safety (62 %), price and company-producer (country) (53 %) are of the major importance.

Key words: advertising, expert evaluation, drugs.

Отримано 14.03.14

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

УДК 615.28:615.451.2:615.322:582.572.8

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЙОК ЛІЛІЇ БІЛОЇ

©М. В. Лелека, Н. І. Ткачук, О. М. Заліська¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено дослідження антимікробної активності настоек лілії білої, отриманих з використанням 70 та 40 % спирту етилового на чотирьох музейних штаммах мікроорганізмів.

Ключові слова: антимікробна дія, штами мікроорганізмів, лілія біла.

Вступ. Розробка та впровадження нових лікарських засобів на основі лілії білої має великі перспективи завдяки широкому спектру фармакологічної активності та багатому природному складу діючих речовин. Широко використовують лілію білу в народній медицині. Завдяки антимікробним та протизапальним властивостям її застосовують для лікування нагноєнь, фурункулів, полоскань при тонзилітах, для компресів та розтирань при артритих і артрозах [1, 3, 4].

З цією метою проведено комплекс досліджень з вивчення біологічно активних компонентів лілії білої: вивчено вміст макро-та мікроелементи квітів лілії білої, вміст ефірних олій, флавоноїдів [2, 5]. Встановлено, що серед макро- та мікроелементів у сухих квітках лілії білої найбільше міститься калію – 20000 мг/кг, фосфору – 4527 мг/кг та сірки – 799 мг/кг сухої сировини.

У квітках лілії білої серед ефірних олій виявлено найбільший вміст таких компонентів : бензилсаліцилату (16,21%), гептакозану (13,84 %), пентакозану (10,37), трикозану (9,75%) та нонакозану (6,82 %).

Наступним етапом було визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів у настоянках квіток лілії білої. Кількісний вміст флавоноїдів проводили в настоянках, отриманих з використанням спирту етилового різних концентрацій: 96, 70 та 40 %. Вивчення суми флавоноїдів проводили в перерахунку на лютеолін-7-глікозид спектрофотометричним методом на основі фотометричної реакції утворення забарвленої сполуки флавоноїдів з алюмінію хлоридом у спиртовому середовищі. Встановлено, що вміст суми флавоноїдів у спиртових витяжках квіток лілії білої, виготовленої з використанням спирту етилового 70 і 95 %, є вищим порівняно з 40 % спиртом етиловим і становить 0,029-0,030 %. Вивчено динаміку екстрагування діючих речовин. Встановлено,

що максимальна кількість флавоноїдів переходить у настойку протягом перших двох діб.

Підсумовуючи усе сказане вище та дані, отримані з літературних джерел, проведено комплекс досліджень з вивчення антимікробної активності спиртових витягів квіток лілії білої. Оскільки є інформація про внутрішнє використання в народній медицині настоек пелюсток лілії білої для лікування бронхітів, то ми провели дослідження настоек квітів лілії білої, отриманої з використанням 70 % спирту етилового та настоянки пелюсток, отриманої з використанням 70 % етанолу, а також настоянки пелюсток на 40 % етанолі. Настойки приготовлені у співвідношенні 1:10.

Мета дослідження – вивчення антимікробної дії настоек лілії білої на музейні штами мікроорганізмів.

Методи дослідження. Антимікробну активність настоек квіток лілії білої вивчали методом розведень та методом дифузії в агар [6, 7].

Для реалізації методу серійних розведень у пробірки наливали по 2 мл розведених у співвідношеннях 1:2, 1:4, та 1:8 у м'ясо-пептонному бульйоні екстрактів. Потім у кожну пробірку вносили по 0,2 мл стандартизованої тест-культури (105 мікробних тіл/мл). Як тест культури використовували музейні штами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Streptococcus pyogenes* (бетагемолітичний ATCC...), *Candida albicans* (ATCC 885-653), *Escherichia coli* (ATCC 25922). Для визначення чутливості *S. pyogenes* і *C. albicans* використовували цукровий м'ясо-пептонний бульйон. Після культивування у термостаті при температурі 37 °С протягом 24–48 год (залежно від біологічних властивостей тест-культур) оцінювали бактеріостатичну, а після висівання вмісту пробірки, де не було ознак росту, – бактерицидну дію екстрактів (наявність бактерицидних властивостей – «++», наявність бактеріостатичних властивостей – «+», відсутність

бактерицидних та бактеріостатичних властивостей – «-». Для одержання об'єктивних результатів досліджень зразки екстрактів висівали на м'ясо-пептонний агар і культивували в термостаті протягом доби при температурі 37 °С. Визначення антибактеріальної активності за даною методикою проводили тричі [6].

Визначали чутливість музейних штамів мікроорганізмів до досліджуваних екстрактів за методом дифузії в агар – методом «колодязів» [7]. Для цього використовували два шари щільного живильного середовища, розлитого у чашки Петрі. Для нижнього шару використовували «голодні» середовища, які не засівали. Після застигання першого шару щільного живильного середовища на його поверхню встановлювали циліндри, виготовлені з нержавіючої сталі (висота 10 мм, зовнішній діаметр 8 мм) та заливали їх стерильним агаризованим середовищем, до якого вносили відповідний стандарт добової тест-культури мікроорганізму. Після застигання другого шару циліндри виймали та в «коло-

дязі», які утворилися між першим та другим шарами живильних середовищ, вносили досліджувані зразки настоянок з урахуванням об'єму лунки. Посіви інкубували при 37 °С протягом 24–48 годин. Діаметр зони затримки росту тест культур вимірювали в мм, включно діаметр «колодязя». Оцінку антимікробної активності проводили за наступними критеріями: при наявності зони затримки росту до 10 мм штам вважали нечутливим до досліджуваного зразка; при діаметрі зони затримки росту 11–20 мм штам розцінювали як чутливий; а при зоні затримки росту понад 20 мм – як високочутливий. Експерименти повторювали тричі, визначаючи медіану цифрового значення діаметра зони затримки росту.

Результати й обговорення. Результати вивчення антимікробної активності настоянок лілії білої наведено у таблиці 1.

Результати проведених випробувань за методом розведень показали, що настойка пелюсток лілії білої на 70 % етанолі, розведена у співвідношенні 1:2 проявляє антибактеріальну

Таблиця 1. Антимікробна активність настоянок лілії білої

Музейний штам	Метод серійних розведень Розведення екстракту			Метод «колодязів» Діаметр затримки росту, мм (Ме)
	1:2	1:4	1:8	
Настоянка лілії білої (пелюстки), 70 % етанол/контрольний дослід (70 % етанол)				
<i>S. aureus</i>	++	+	+	19/18
<i>S. pyogenes</i>	+	+	+	12/10
<i>C. albicans</i>	+	+	+	13/11
<i>E. coli</i>	+	+	+	15/13
Контрольний дослід (70 % етанол)				
<i>S. aureus</i>				18
<i>S. pyogenes</i>				10
<i>C. albicans</i>				11
<i>E. coli</i>				13
Настойка лілії білої (пелюстки), 40 % етанол/контрольний дослід (40 % етанол)				
<i>S. aureus</i>	++	+	-	19/11
<i>S. pyogenes</i>	++	+	-	14/13
<i>C. albicans</i>	+	+	-	15/10
<i>E. coli</i>	+	+	-	16/10
Контрольний дослід (40 % етанол)				
<i>S. aureus</i>				11
<i>S. pyogenes</i>				13
<i>C. albicans</i>				10
<i>E. coli</i>				10
Настойка лілії білої (квіти) 70 % етанол/ контрольний дослід (70 % етанол)				
<i>S. aureus</i>	++	++	+	21/18
<i>S. pyogenes</i>	+	+	-	13/10
<i>C. albicans</i>	++	+	+	15/11
<i>E. coli</i>	+	-	-	14/13

Примітки: «+++» – наявність бактерицидних властивостей, «++» – наявність бактеріостатичних властивостей, «-» – відсутність бактерицидних та бактеріостатичних властивостей.

активність відносно музейних штамів мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*. Стосовно *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans* та *Escherichia coli* дана настойка проявляє виражені бактериостатичні властивості, а у розведеннях 1:4 та 1:8 вказана настойка проявляє бактериостатичні властивості відносно усіх перерахованих штамів мікроорганізмів.

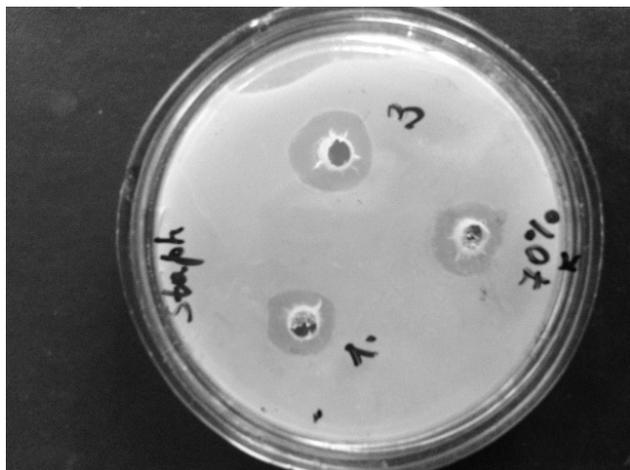
Настойка пелюсток лілії білої на 40 % етанолі, розведена у співвідношенні 1:2 проявляє антибактеріальну активність відносно музейних штамів *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*. Стосовно *Candida albicans* та *Escherichia coli* дана настойка проявляє виражені бактериостатичні властивості, а у розведеннях 1:4 вказана настойка проявляє бактериостатичні властивості відносно усіх перерахованих штамів мікроорганізмів.

Настойка квіток лілії білої на 70 % етанолі, розведена у співвідношенні 1:2, проявляє антибактеріальні та антикандидозні властивості відносно музейних штамів *Staphylococcus aureus* та *Candida*

albicans. Стосовно *Streptococcus pyogenes* та *Escherichia coli* дана настойка проявляє виражені бактериостатичні властивості, а у розведеннях 1:4 вказана настойка проявляє бактерицидні властивості стосовно *Staphylococcus aureus* та бактериостатичні властивості стосовно *Streptococcus pyogenes* та *Candida albicans*. А у розведенні 1:8 дана настойка проявляє тільки бактериостатичні властивості стосовно *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*.

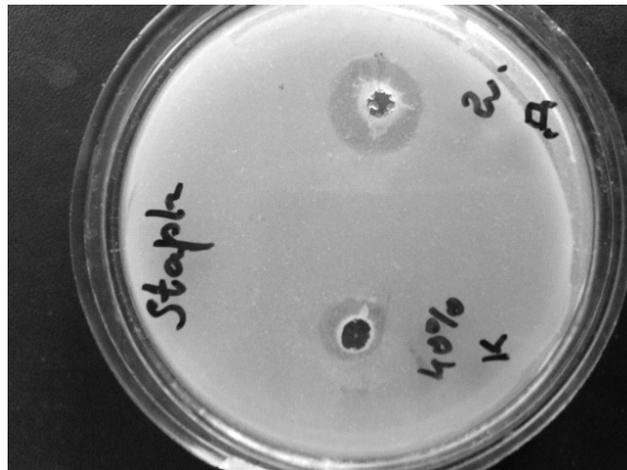
Результати, отримані методом дифузії в агар, дозволяють характеризувати екстрактів, тому що зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії біологічно активних речовин у щільне живильне середовище.

Дослідження антимікробної активності настоек лілії білої, виконані за допомогою цієї методики, підтвердили, що музейні штами *Staphylococcus aureus* мають високу чутливість до настоек лілії білої (рис. 1, 2).



1 – настойка пелюсток лілії білої на 70 % етанолі,
3 – настойка квіток лілії білої на 70 % етанолі,
К – контроль – 70 % етанол

Рис. 1. Демонстрація вивчення антибактеріальної активності настоек лілії білої на 70 % етанолі методом «колодязів».



2 – настойка пелюсток лілії білої на 40 % етанолі,
К – контроль – 40 % етанол

Рис. 2. Демонстрація вивчення антибактеріальної активності настоек лілії білої на 40 % етанолі методом «колодязів».

Деяко меншу чутливість мають музейні штами *Candida albicans* та *Streptococcus pyogenes*. Для підтвердження антимікробної активності настоек лілії білої, зумовленої вмістом біологічно активних речовин, нами було проведено серії контрольних дослідів з використанням етанолу відповідної концентрації.

Висновок. Результати проведених досліджень підтвердили, що настойки лілії білої мають антимікробний та антикандидозний ефекти. Найбільшу активність проявляє настойка квіток лілії білої на 70 % етанолі щодо музейних штамів *Staphylococcus aureus*. За методом «колодязів» показано, що вказана настойка проявляє антикандидозні властивості.

Література

1. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. – К. : Голов. Ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
2. Лелека М. В. Вивчення біологічно активних речовин лілії білої / М. В. Лелека, С. М. Марчишин, О. А. Кучма // Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2009.
3. Лелека М. В. Аналіз даних про використання лілії білої (*Lilium Album L.*) як перспективної рослини для розробки нових лікарських засобів / М. В. Лелека, О. М. Заліська // Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє». – Харків, 2010. – С. 296.
4. Лелека М. В. Фармакоекономічні аспекти розробки нових лікарських засобів на основі лілії білої / М. В. Лелека, О. М. Заліська // Матеріали IV науково-практичної конференції з міжнародною участю : «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2011. – С. 191-192
5. Лелека М. В. Визначення суми флавоноїдів у настійках квіток лілії білої / М. В. Лелека, Л. В. Вронська, О. М. Заліська // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 15-18.
6. Методичні рекомендації «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів». – Київ, 2004. – 38 с.
7. Методические рекомендации. Определение активности антибактериальных средств наружного применения для лечения гнойно-воспалительных инфекций / сост. Н. Ф. Калениченко и др. – Харьков, 1991. – 16 с.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИЛИИ БЕЛОЙ**М. В. Лелека, Н. И. Ткачук, О. Н. Залиска¹***Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского**¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

Резюме: проведено исследование антимикробной активности настоек лилии белой, полученных с использованием 70 и 40 % спирта этилового на четырех музейных штаммах микроорганизмов.

Ключевые слова: антимикробное действие, штаммы микроорганизмов, лилия белая.

STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF WHITE LILY TINCTURE**M. V. Leleka, N. I. Tkachuk, O. M. Zaliska¹***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky**¹Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

Summary: a study of the antimicrobial activity of white lily tinctures obtained using 70 % and 40 % ethanol at four museums strains was done.

Key words: antimicrobial action, strains of microorganisms, lily white.

Отримано 30.01.14

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

УДК 614.274:618.3 – 6 (477)

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ

© Н. М. Максимович¹, О. М. Заліська¹, К. Л. Косяченко²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Київський медичний університет УАНМ

Резюме: досліджено фармацевтичні аспекти протоколів лікування вагітних на прикладі прееклампсії та анемії. Узагальнено дані доказової медицини про препарати для лікування і профілактики прееклампсії та анемії. Проведено АВС-аналіз призначень лікарських засобів для лікування вагітних у стаціонарі.

Ключові слова: прееклампсія, анемія у вагітних, доказова медицина, антигіпертензивні лікарські засоби.

Вступ. Рациональне застосування лікарських засобів (ЛЗ) у період вагітності є важливою проблемою і водночас залишається однією з найменш вивчених. Статистичні дані за 2012 рік свідчать, що причинами смертності серед породіль є: акушерські кровотечі (27 %), екстрагенітальна патологія (24 %), прееклампсія (13 %) і тромбоемболія (11 %) [5, 6]. Прееклампсія – це гіпертензія, що виникла після 20 тижнів вагітності у поєднанні з протеїнурією [4].

За даними ВООЗ, на артеріальну гіпертензію (АГ) припадає 20–33 % випадків у структурі материнської смертності [1]. Негативний вплив АГ на плід пов'язаний із затримкою внутрішньоутробного розвитку, недоношеністю і ризиком перинатальної смерті [2].

Мета нашого дослідження – аналіз фармацевтичної складової протоколів медичної допомоги вагітним із АГ, з акцентуванням уваги на лікуванні прееклампсії та узагальненням даних доказової медицини про ефективність препаратів при захворюваннях у вагітних.

Методи дослідження. Використано методи інформаційного пошуку, порівняння та АВС-аналізу. Об'єктами дослідження обрано 112 історій хвороб та листів призначень вагітних (за 6 міс. 2012 року на базі Стрийського міжрайонного пологового будинку Львівської області).

Результати й обговорення. АГ у вагітних встановлено на основі повторної реєстрації підвищення рівня артеріального тиску (АТ) (систоличний АТ 140 мм рт.ст. і/або діастолічний АТ 90 мм рт.ст.) і має відмінну класифікацію: 1 ступінь – легкий, рівні АТ 140–159/90–109 мм рт.ст., II ступінь важкий – АТ вище 160/110 мм рт.ст. [2].

Проведено аналіз схем лікування АГ у вагітних, які регламентуються нормативними документами: наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерсь-

кої та гінекологічної допомоги»; рекомендації з ведення АГ Європейського товариства гіпертензії і Європейського кардіологічного товариства (ESC/ESH, 2007); рекомендації з ведення кардіоваскулярних хворих під час вагітності (ESC, 2011); наказ МОЗ від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».

Відповідно до цих документів для лікування АГ під час вагітності застосовують: центральні α -адреноагоністи – (метилдофа, клонідин); β -адреноблокатори (піндолол, окспренол, атенолол, метопролол, лабеталол); антагоністи кальцію (ніфедипін, верапаміл); міотропні вазодилатори (гідралазин, нітропрусид натрію); діуретики (гідрохлортіазид, фуросемід) – використовують лише при набряку легень чи ниркової недостатності; α -адреноблокатори (празозин); заспокійливі (магнію сульфат). Категорично протипоказані інгібітори АПФ та БРА II.

Наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676 розроблений на засадах доказової медицини, у ньому чітко поряд з діагностичними, медичними заходами вказані препарати, їх належність до категорії FDA, з поданням доз, частоти прийому для базисної терапії і для швидкого зниження АТ. Позитивно, що є дані щодо їх максимальної добової дози. Прееклампсія/еклампсія (Шифр МКХ–10: O13–O15) класифікується залежно від ступеня тяжкості з врахуванням рівнів АТ та протеїнурії. Отже, у наказі наведено схеми лікування залежно від діагнозу, чітко вказані лікарські засоби з дозуванням та частотою застосування.

На наступному етапі ми вивчали з використанням АВС-аналізу асортимент ЛЗ за даними медичних карт і листів призначень лікування вагітних у стаціонарі. Розглянуто 112 історій хво-

роб: 47 пацієнок були з першою вагітністю, 65 – з повторною, причому були госпіталізовані у II триместрі – 40 %, у III триместрі – 60 % вагітних.

За даними таблиці 1 прееклампсію встановлено майже у 40 % госпіталізованих вагітних, а у 17 % – анемію. Проведено АВС-аналіз витрат на призначувані ЛЗ. Оскільки більшість ЛЗ хворі змушені купувати за власні кошти, використовували роздрібну ціну, яка є в аптеці, станом на 01.12.2013 р.

Встановлено, що асортимент ЛЗ, які призначали вагітним, налічує 71 найменування за торговими назвами. Визначено, що групу А сформували 16 ЛЗ (22,5 % призначень), на які було витрачено 80 % коштів, у групу В увійшло 20 ЛЗ (28,2 %) і, відповідно, витрачено 15 % коштів, а в групі С виявилось 35 ЛЗ (49,3 %) – 5 % коштів. Детальний аналіз асортименту ЛЗ, які увійшли до групи А подано в таблиці 2.

Як свідчать дані таблиці 2, у групу А увійшли ЛЗ, включені у протокол для лікування АГ – це допегіт та ізоптин, ЛЗ для лікування невиношування – седативні засоби: персен, токолітичні засоби – магне-В₆, спазмолітики – но-шпа, вібур-

кол, бета-адреноміметики – гініпрал [3, 4]. Отже, у стаціонарі призначають ЛЗ, які включені у протоколи лікування вагітних.

Найбільші витрати при лікуванні прееклампсії були на препарати: магне-В₆, тівортін, хофітол. За частотою призначень у стаціонарі препарати: магне-В₆, йодомарин, но-шпа.

Нашим завданням було проаналізувати дані доказової медицини про препарати для лікування ускладнень у вагітних. Ми провели інформаційний пошук у базі Кокрана станом на 01.01.2014 року, використовували ключові слова «preeclampsia, eclampsia». Виявлено 92 систематичні огляди про результати застосування препаратів при прееклампсії і проаналізовано ці огляди.

За даними G. J. Hofmeyr (2010 р.), препарати кальцію можуть знизити ризик прееклампсії і запобігти передчасним пологам. Систематичний огляд 13 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 15730 жінок, показав, що приймання препаратів кальцію під час вагітності є безпечним і економічно доступним препаратом для зниження ризику прееклампсії у жінок, які мають підвищений ризик її розвитку. Зазначимо, що у

Таблиця 1. Характеристика захворювань у вагітних, які лікувались у стаціонарі

Діагнози	Кількість пацієнок	Питома вага у %
Загроза передчасних пологів (ЗПП)	33	29,5
ЗПП + відшарування нормально розташованої плаценти	17	15,2
Прееклампсія	43	38,4
Анемія	19	16,9
Всього	112	100,0

Таблиця 2. Ранжований ряд ЛЗ за витратами, які найчастіше призначали при прееклампсії

Код АТХ	Назва	Лікарська форма	Сумарна вартість (грн)	Кількість призначень	Питома вага у %
A11EC	Магне В ₆	таблетки	5619,19	67	59,8
C01E	Тівортін	розчин д/перор.	2572,90	7	6,3
A05AX10	Хофітол	таблетки	1697,76	26	23,2
B05BA01	Тівортін	розчин для інфузій	1398,25	7	6,3
C05CA03	Флебодія	таблетки	1328,20	14	12,5
G03DA04	Лютеїна	таблетки	1315,83	15	13,4
A11AA03	Елевіт	таблетки	1166,90	33	29,5
G02CA05	Гініпрал	таблетки	1087,52	27	24,1
N05CM50	Персен	таблетки	986,23	13	11,6
G04BX50	Канефрон	таблетки	863,36	11	9,8
A03AD02	Но-шпа	таблетки	828,75	51	45,5
R05X	Вібуркол	супозиторії	751,72	12	10,7
C02AB01	Допегіт	таблетки	618,11	21	18,7
A16AX10	Актовегін	Розчин	611,10	4	3,5
N03CA	Йодомарин	таблетки	500,24	50	44,6
C08DA01	Ізоптин	таблетки	420,29	22	19,6

цьому огляді немовлята, які народжені від цих жінок, мають нижчий ризик недоношеності. Експерти Кокранівського товариства констатували, що жодних несприятливих ефектів не було виявлено, але необхідні подальші дослідження, щоб визначити ідеальне дозування для препаратів кальцію [10]. Отже, щодо препаратів кальцію наявні доказові дані про їх ефективність, проте результати нашого аналізу призначень показали, що у стаціонарі ще мало застосовуються.

При прееклампсії доцільним є використання антиагрегантів. За даними Duley L. (2007 р.), систематичного огляду 59 РКД за участю 37560 жінок показано, що приймання ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) зменшує: ризик прееклампсії майже на 17 %, ризик розвитку мертвороженої дитини на 14 %, випадки передчасних пологів на 8 % [9].

За даними E. Vujold, узагальнено дані з РКД, проведених на більш ніж 11000 вагітних жіночках щодо ефективності низьких доз аспірину. Експерти встановили, що жінки, які почали лікування раніше, ніж на 16-му тижні вагітності, мали значне та достовірне зниження відносного ризику розвитку прееклампсії (RR=0,47), тяжкої прееклампсії (RR=0,09) порівняно з контрольними групами [14]. Проте Rossi A. та Mullin P., за даними аналізу РКД 5000 жінок із високим ризиком і 5000 з низьким ризиком прееклампсії, зробили висновок про відсутність ефективності низьких доз аспірину для профілактики [15]. Отже, узгоджених доказових даних щодо застосування аспірину поки що немає.

За даними нашого ABC-аналізу, у стаціонарі призначають прогестерон при лікуванні прееклампсії та вітамін Е. Проте, за даними S. Meher, L. Duley на основі чотирьох РКД за участю 1445 жінок прогестерон не повинен застосовуватись під час вагітності з метою можливості знизити прееклампсію [13]. За результатами A. Rumbold,

аналіз десяти РКД за участю 6533 жінок не підтвердив зниження прееклампсії, високого АТ чи передчасних пологів при застосуванні антиоксидантів (вітаміни А, Е) [7]. Також приймання вітаміну В₆ не підтвердило доказових даних у профілактиці прееклампсії, проте, за даними D. Thaver, препарат можна призначати для зменшення нудоти при вагітності. Передозування вітаміну В₆ бути пов'язане з онімінням і труднощами при ходінні [16].

За даними J. P. Peca-Rosas, що ґрунтувались на основі аналізу 60 РКД (27402 вагітних жінок), використання препаратів заліза або комбінації заліза і фолієвої кислоти приводить до зменшення ризику анемії та дефіциту заліза під час вагітності, а також дозволяє уникнути народження дітей з низькою масою тіла (менше 2500 г). Щоденне приймання препаратів заліза, однак може спричинити виникнення побічних ефектів: закреп, нудота, блювання, діарея, підвищення рівня гемоглобіну й призвести до появи пізньої прееклампсії [11].

Таким чином, недостатньо доказових даних щодо ефективності вітамінних комплексів під час прееклампсії, проте корисним є включення заліза та фолієвої кислоти в режим лікування анемії вагітної.

За даними L. Duley сульфат магнію є ефективним для вагітних із прееклампсією, а також для лікування жінок, у яких виникають судоми [8]. За висновками L. W. Doyle призначення сульфату магнію жінкам з ризиком передчасних пологів допомагає захистити мозок дитини і поліпшити довгострокові результати. Проте така терапія може мати й негативні наслідки для матері: пітливість, нудота, блювання, біль голови, прискорене серцебиття [12].

Узагальнені результати про доведену ефективність ЛЗ при лікуванні захворювань у вагітних подано у таблиці 3.

Таблиця 3. Дані доказової медицини про застосування ЛЗ під час вагітності

Лікарські засоби	Результати	
	доведені	недоведені
Препарати кальцію	Знижує ризик прееклампсії, безпечний під час вагітності	Відсутні чітко встановлені дози
Ацетилсаліцилова кислота	Знижує ризик прееклампсії, зменшує передчасні пологи	Відсутні чітко встановлені дози та термін вагітності, на якому необхідно розпочинати застосування препаратом
Прогестерон	Не може знижувати прееклампсію	
Вітамінні комплекси	Зменшення ризику анемії та дефіциту заліза при застосуванні заліза; зменшення нудоти – вітамін В ₆	Не знижує прееклампсію, АТ, передчасні пологи
Сульфат магнію	Ефективний в запобіганні еклампсії, запобіганні судомам, захищає мозок дитини, знижує смертність	Негативні наслідки в матері: пітливість, нудота, блювання, біль голови і прискорене серцебиття

Висновки. 1. Проаналізовано фармацевтичну складову протоколів лікування АГ у вагітних, саме прееклампсії.

2. Методом АВС-аналізу встановлено, що найбільші витрати на лікування прееклампсії у вагітних у стаціонарі припадає на препарати магне-В₆, тівортін, хофіто, АГ – на допегіт та ізоптин.

Література

1. Артеріальна гіпертензія і вагітність / Н. С. Шатковська, А. П. Григоренко, О. Г. Шиманська-Горбатюк [та ін.] // Здоров'я України. – 2011. – № 9/10(50). – С.14 – 18. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mazg.com.ua/article/506.html>
2. Ведення вагітності у жінок із серцево-судинними захворюваннями. Рекомендації Європейської асоціації кардіологів // Жіночий Лікар. – 2012. – № 1. – С. 39–41. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.reproduct-endo.com.ua/pdf/.../kerivnyctvo_z_vedennya_vagitnyh
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html
5. Патогенетичні особливості анемії, яка ускладнює вагітність / Н. К. Александрова, Л. В. Журавльова, І. В. Летік [та ін.] // Сімейна медицина. – 2009. – № 4. – С. 47 – 49. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/sime/2009_4/47-49.pdf
6. Чайка В. Жінку завжди можна врятувати / В. Чайка // Ваше здоров'я. – 2013. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/volodimir-chajka-zhinku-zavzhdi-mozhna-vryatuvati/>
7. Antioxidants for preventing pre-eclampsia / A. Rumbold, L. Duley, C. A. Crowther, R.R. Haslam // Cochrane database review. – 2008. – Issue 1. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
8. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley, H. E. Matar, M. Q. Almerie, D. R. Hall // Cochrane database review. – 2008. – Issue 8. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
9. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / L. Duley, D. J. Henderson-Smart, S. Meher, J. F. King // Cochrane database review. – 2007. – Issue

3. Вивчення бази Кокрана показало наявні доказові дані про препарати кальцію, ацетилсаліцилову кислоту, сульфат магнію, які знижують ризик прееклампсії, проте такі препарати ще мало призначають у стаціонарі. Щодо доз і тривалості раціонального застосування препаратів для лікування і профілактики прееклампсії та анемії потрібні подальші дослідження.

2. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
10. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems / G. J. Hofmeyr, T. A. Lawrie, B. N. Atallah, L. Duley // Cochrane database review. – 2010. – Issue 8. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
11. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy / J. P. Peca-Rosas, L. M. De-Regil, T. Dowswell, F. E. Viteri // Cochrane database review. – 2012. – Issue 12. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
12. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C. A. Crowther, P. Middleton [et al.] // Cochrane database review. – 2009. – Issue 1. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
13. Meher S. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications / S. Meher, L. Duley // Cochrane database review. – 2006. – Issue 4. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
14. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse, [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P.402 – 414.
15. Rossi A. C. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis / A. C. Rossi, P. M. Mullin // Eur. J. Obstet. // Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol.158. – P.9 – 16.
16. Thaver D. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy [Електронний ресурс] / D. Thaver, M. A. Saeed // Cochrane database review. – 2006. – Issue 2. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
17. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome [Електронний ресурс] / R. Mori, E. Ota, P. Middleton [et al.] // Cochrane database review. – 2012. – Issue 7. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Н. М. Максимович¹, О. Н. Залиская¹, К. Л. Косяченко²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²Киевский медицинский университет УАНМ

Резюме: исследованы фармацевтические аспекты протоколов лечения беременных на примере преэклампсии и анемии. Обобщены данные доказательной медицины о препаратах для лечения и профилактики преэклампсии, анемии. Проведен ABC-анализ назначений лекарств для лечения беременных в стационаре.

Ключевые слова: преэклампсия, анемия у беременных, доказательная медицина, антигипертензивные лекарственные средства.

RESEARCH COMPONENT OF THE PHARMACEUTICAL TREATMENT OF PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN

N. M. Maksymovych¹, O. M. Zaliska¹, K. L. Kosyachenko²

¹Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

²Kyiv Medical University of UAFM

Summary: we investigated the pharmaceutical aspects of treatment protocols for example preeclampsia and anemia. Summary data for evidence-based medicine preparations for treatment and prevention preeclampsia. Analysis of drug prescriptions for pharmacotherapy of pregnancy in the hospital was done.

Key words: preeclampsia, anemia in pregnancy, evidence-based medicine, antihypertensive medicines.

Отримано 27.01.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком
УДК 615.28:616-006:351.84

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ НА РАК ЛЕГЕНЬ

© А. С. Немченко, Л. І. Фурса

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті представлено результати аналізу зареєстрованих лікарських засобів при хіміотерапії хворих на рак легень та фармакоекономічної оцінки основних стандартних схем хіміотерапії раку легень методом «мінімізація витрат».

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, дрібноклітинний рак легень, фармакоекономічна оцінка, хіміотерапія.

Вступ. В Україні боротьба із злякисними новоутвореннями визнана однією із головних пріоритетів державної політики, що закріплена у відповідній Загальнодержавній програмі боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року, цілями якої є стабілізація епідеміологічної ситуації, зниження смертності онкологічно хворих, підвищення рівня доступності медичної й фармацевтичної допомоги онкологічним хворим [2]. Гострою проблемою залишається ефективність лікування онкологічної патології, до якої застосовуються високовартісні схеми хіміотерапії і методи лікування. Вартість одного курсу хіміотерапії коливається від кількох сотень до десятків тисяч гривень без урахування симптоматичної терапії [8]. За умов, що склалися у вітчизняній системі охорони здоров'я, особливого значення набуває проведення фармакоекономічної оцінки схем хіміотерапії з метою оптимізації розподілу державних ресурсів та процесу надання фармацевтичної допомоги онкологічним хворим, зокрема найбільш розповсюджених патологій, до яких віднесено недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) й дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ).

Грунтовні теоретико-прикладні дослідження проблеми надання фармацевтичної допомоги онкологічним хворим за різними напрямками – організаційно-економічний, маркетинговий, законодавчо-правовий, фармакоекономічний та ін. розглядалися у роботах О. М. Заліської, А. С. Немченко, О. А. Мендрик; М. В. Подгайної, О. В., Зайцева, О. В. Макаренко [1, 4, 5, 8, 9]. Фармакоекономічних досліджень схем хіміотерапії, які застосовуються при лікуванні НДКРЛ та ДКРЛ, не проводилось. Метою нашого дослідження було визначення фізичної доступності лікарських засобів (ЛЗ), наведених у переліку Державного формуляра України, а також проведення фармакоекономічної оцінки основних схем хіміотерапії

раку легень, відповідно до даних клінічних протоколів за спеціальністю «Онкологія».

Для реалізації мети досліджень були поставлені такі завдання: провести аналіз реєстрації ЛЗ, які застосовуються у лікуванні хворих на НДКРЛ та ДКРЛ для визначення фізичної доступності; здійснити фармакоекономічну оцінку основних стандартних схем хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ відповідно до даних клінічних протоколів за спеціальністю «Онкологія» та Державного формуляра ЛЗ останньої редакції [6, 7].

Методи дослідження. У дослідженні були використані дані реєстрації ЛЗ («Державний реєстр лікарських засобів України»), чинні стандартні схеми хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ (наказ МОЗ України від 17.09.2007р № 554), Державний формуляр ЛЗ (п'ятий випуск), затверджений наказом МОЗ України від 29.03.2013 р. № 251, дані бази «Моріон» щодо закупівельних цін на ЛЗ для лікування злякисних новоутворень станом на вересень 2013 р [3, 6, 7]. Так, для аналізу були відібрані торговельні назви ЛЗ, що мали найнижчі закупівельні ціни на вітчизняному оптовому фармацевтичному ринку. Основним методом дослідження був обраний метод фармакоекономічного аналізу, а саме «мінімізація витрат», який дозволяє при однаковій ефективності надати перевагу більш дешевим препаратам, що дасть можливість заощаджувати бюджетні кошти [11]. Вказаний метод було обрано за умов рівної ефективності схем хіміотерапії, які застосовуються при лікуванні хворих на рак легень. Також були використані графічний, аналітичний та логічний методи.

Результати й обговорення. Відповідно до даних Протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» (наказом МОЗ України від 17.09.2007р. № 554), основний перелік схем хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ містить 10 антинеопластичних ЛЗ за міжнародними не-

патентованими назвами (МНН), а саме, циклофосфамід, іфосфамід, вінбластин, вінкрисин, етопозид, епірубіцин доксорубіцин, мітоміцин, цисплатин, карбоплатин, ломустин. Отже, відповідно до поставлених завдань, на першому етапі наших досліджень був проведений аналіз зареєстрованих ЛЗ, які рекомендовані для хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ.

За результатами аналізу даних державної реєстрації ЛЗ в Україні станом на 01.09.2013 р. для хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ було зареєстровано 163 торгові назви антинеопластичних ЛЗ з урахуванням форм випуску від 21 виробника. Відповідно до уніфікованої анатомо-терапевтичної хімічної класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) ЛЗ для хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ належать до антинеопластичних засобів – код L01 – ЛЗ, які мають протипухлинну дію та здатність токсично діяти на нормальні тканини. Встановлено, що в Україні зареєстровані всі МНН ЛЗ, які наведені у протоколах надання медичної допомоги.

Аналіз асортименту ЛЗ, відповідно до країн-виробників, показав, що 137 торгових назв препаратів з урахуванням форм випуску, представлені іноземними виробниками та 26 препаратів зареєстровані вітчизняними виробниками ЛЗ. Співвідношення торгових назв іноземного та вітчизняного виробництва для лікування нозології, що аналізується, становить 84,05 % до 15,95 %. Результати асортиментного аналізу ан-

тинеопластичних ЛЗ дозволяють стверджувати про досить значну залежність ефективності виконання державних гарантій перед хворими на РЛ від імпорту ЛЗ.

Аналіз чинної нормативної бази виявив, що, відповідно до Протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія», до основного переліку ЛЗ включено п'ять схем хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ, виділено режими хіміотерапії, визначено комбінації ЛЗ (табл. 1).

Необхідно відмітити, що з Державного формуляра ЛЗ (п'ятий випуск) виключено препарат Ломустин, який, у свою чергу, вказаний у схемах хіміотерапії клінічних протоколів надання медичної допомоги. Зазначений факт вказує на існування неузгодженості між нормативно-правовими актами, які регулюють надання фармацевтичної та медичної допомоги хворим на НДКРЛ та ДКРЛ. Отже, при проведенні досліджень нами не враховувалась схема 1.5, яка містить препарат Ломустин.

Для розрахунку вартості застосування схем хіміотерапії використано закупівельні ціни з урахуванням торгової (роздрібною) націнки 10 % (відповідно до Постанови КМУ від 17.10.2008 р. № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення») [9]. Вартість схем хіміотерапії обчислено на одного середньостатистичного хворого, а саме в розрахунках було взято до уваги середньозважену площу тіла хворого ($A=1,8 \text{ м}^2$). Необхід-

Таблиця 1. Схеми основного переліку хіміотерапії ДКРЛ та НКРЛ

Схема хіміотерапії			Особливості використання (режим проведення хіміотерапії)
№ Схеми	Дрібноклітинний рак легені	Недрібноклітинний рак легені	
Схема 1.1	Циклофосфамід ($750 \text{ мг/м}^2 - 1, 2$ дні); Доксорубіцин ($40 \text{ мг/м}^2 - 1$ день), Вінкрисин ($2 \text{ мг} - 1$ день)	Циклофосфамід ($400 \text{ мг/м}^2 - 1$ день); Доксорубіцин ($40 \text{ мг/м}^2 - 1$ день); Цисплатин ($40 \text{ мг/м}^2 - 1$ день)	Кожні 3 тижні
Схема 1.2	Циклофосфамід ($600 \text{ мг/м}^2 - 1$ день); Доксорубіцин ($40 \text{ мг/м}^2 - 1$ день); Етопозид ($120 \text{ мг/м}^2 - 1-3$ дні)	Мітоміцин С ($10 \text{ мг/м}^2 - 1$ день); Вінбластин ($8 \text{ мг/м}^2 - 1$ день); Цисплатин ($60 \text{ мг/м}^2 - 1$ день)	Кожні 3 тижні
Схема 1.3	Етопозид ($125 \text{ мг/м}^2 - 1, 3, 5$ дні); Цисплатин ($75 \text{ мг/м}^2 - 2$ день)	Епірубіцин ($50 \text{ мг/м}^2 - 1$ день); Етопозид ($100 \text{ мг/м}^2 - 1-3$ дні), Цисплатин ($30 \text{ мг/м}^2 - 1-3$ дні)	Кожні 3 тижні
Схема 1.4	Іфосфамід ($1500 \text{ мг/м}^2 - 1, 3, 5$ дні); Етопозид ($100 \text{ мг/м}^2 - 1, 3, 5$ дні); Карбоплатин ($350 \text{ мг/м}^2 - 1$ день)	Іфосфамід ($1500 \text{ мг/м}^2 - 1, 3, 5$ дні); Етопозид ($100 \text{ мг/м}^2 - 1, 3, 5$ дні); Карбоплатин ($350 \text{ мг/м}^2 - 1$ день)	Кожні 4, 3 тижні Іфосфамід – потребує додаткового призначення Месни
Схема 1.5	Ломустин ($100 \text{ мг/м}^2 \text{ per os}$)	Ломустин ($100 \text{ мг/м}^2 \text{ per os}$)	Кожні 6 тижнів, доповнюючи поліхіміотерапію при наявності метастазів у головному мозку

но вказати, що призначення схем хіміотерапії НДКРЛ та ДКРЛ залежить від стадії захворювання, тому в розрахунках вартості схем хіміотерапії нами були враховані стадії захворювання на рак легень. Відповідно до протоколів лікування НДКРЛ за класифікацією TNM (міжнародна класифікація стадій розвитку ракових пухлин) виділяють чотири стадії: стадія I (T1-2N0M0), стадія II (T1-2N1M0), стадія IIIA (T3N0-2M0,

T1-3N2M0), стадія IIIB, IV (T4N0-3M0, T1-4N3M0, T1-4N0-3M1), а ДКРЛ на локалізовану форму хвороби стадія I-IIIБ (T1-4N03M0) та розповсюджену форму хвороби стадія IV (T1-4N0-3M1).

Для кожної стадії захворювання пропонується обсяг стандартного лікування із зазначенням хіміотерапії (доопераційна неoad'ювантна хіміотерапія або ад'ювантна післяопераційна хіміотерапія) залежно від клінічної ситуації (рис. 1 та 2).

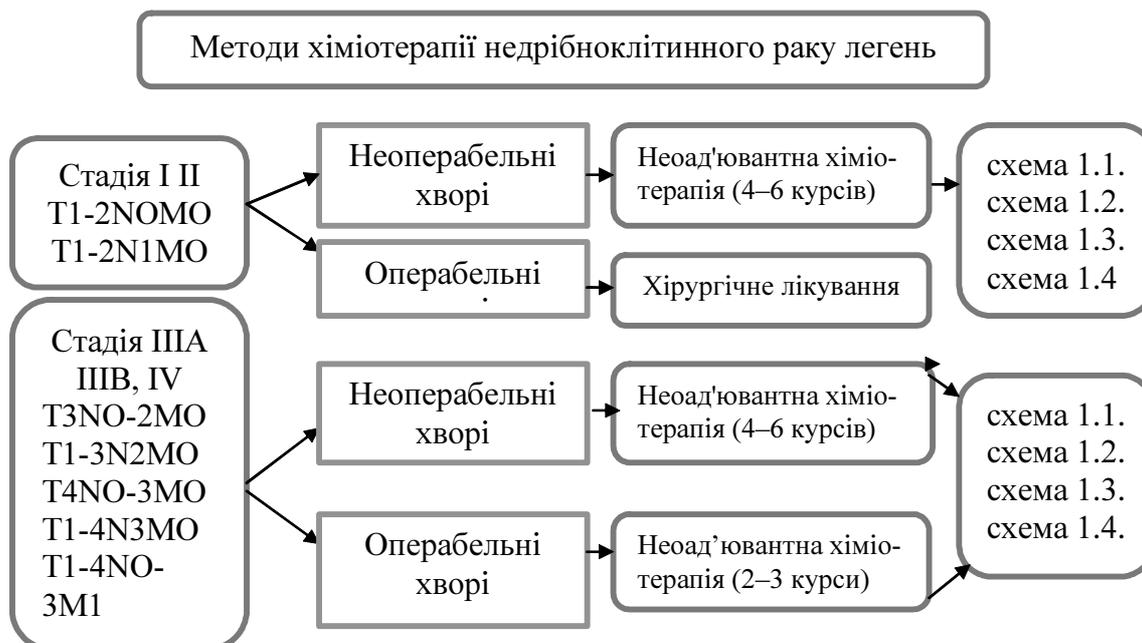


Рис. 1. Методи хіміотерапії за стадіями та класифікацією TNM відповідно до протоколів лікування хворих на рак легень (НДКРЛ).

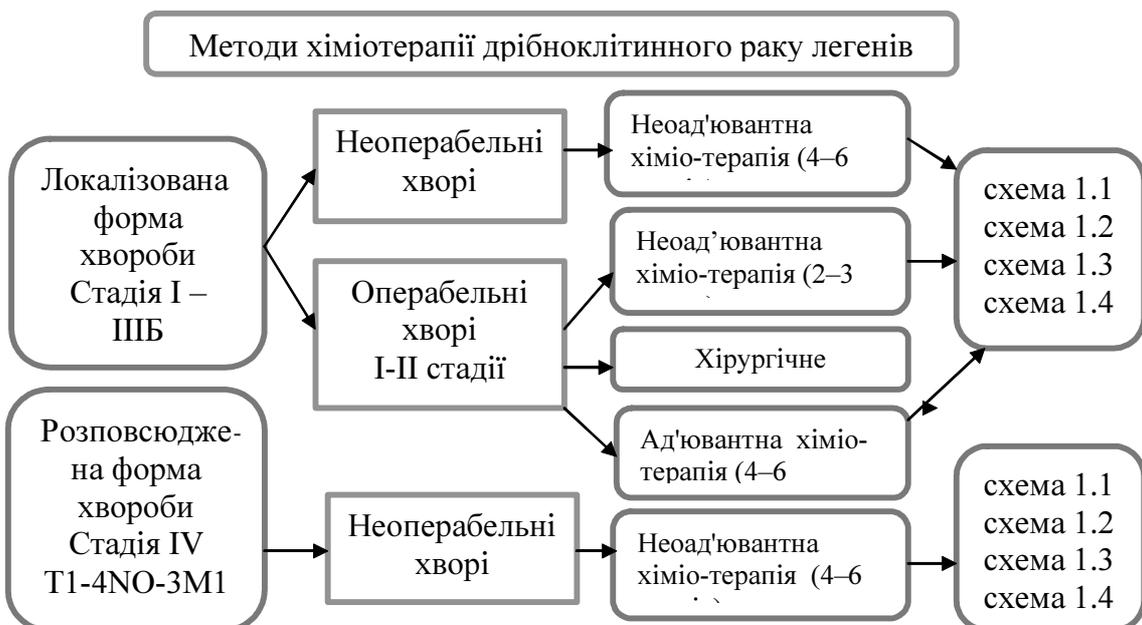


Рис. 2. Методи хіміотерапії за стадіями та класифікацією TNM відповідно до протоколів лікування хворих на рак легень (ДКРЛ).

Неoad'ювантна хімотерапія – спосіб лікування хворих переважно на стадіях поширення патологічного процесу, коли на першому етапі застосовується хімотерапія, за якою йде хірургія або променеве лікування. У свою чергу, ад'ювантна хімотерапія – застосування протипухлинних препаратів після радикального хірургічного лікування.

Результати розрахунків вартості хімотерапії НДКРЛ та ДКРЛ з урахуванням стадій захворювання представлені у таблицях 2 та 3.

При лікуванні хворих на НДКРЛ найменш витратним серед основних схем хімотерапії є застосування ЛЗ схеми 1.1. Так, вартість шести курсів хімотерапії стадій I, II, IIIA, IIIB, IV становить 3720,82 грн (465,51 дол. США), а при комплексному лікуванні стадій IIIA, IIIB, IV вартість хімотерапії – 1860,41 грн (232,75 дол. США). Необхідно зазначити, що найбільші витрати спостерігаються при застосуванні ЛЗ схеми 1.4. Вартість шести курсів хімотерапії стадій I, II, IIIA, IIIB, IV має значення 24162,34 грн (3022,94 дол. США), а при комплексному лікуванні стадій IIIA, IIIB, IV – вартість хімотерапії становить 16108,23 грн (2015,29 дол. США).

Встановлено, що найменш витратним є застосування схем хімотерапії ДКРЛ з використанням ЛЗ схеми 1.1. Середнє значення витрат на ЛЗ шести курсів при локалізованій формі хвороби стадія I-IIIБ та розповсюдженій формі хвороби стадія IV склало 4945,51 грн (618,73 дол. США). Комплексне лікування (неoad'ювантна та ад'ювантна хімотерапія) схемою 1.1 стадій I-II складає 9891,02 грн (1237,46 дол. США). У свою

Встановлено, що найменш витратним є застосування схем хімотерапії ДКРЛ з використанням ЛЗ схеми 1.1. Середнє значення витрат на ЛЗ шести курсів при локалізованій формі хвороби стадія I-IIIБ та розповсюдженій формі хвороби стадія IV склало 4945,51 грн (618,73 дол. США). Комплексне лікування (неoad'ювантна та ад'ювантна хімотерапія) схемою 1.1 стадій I-II складає 9891,02 грн (1237,46 дол. США). У свою

Таблиця 2. Вартість хімотерапії НДКРЛ відповідно до основного переліку схем лікування з урахуванням стадій захворювання

Схема	Хімотерапія	Стадії НДКРЛ					
		I	II	IIIA	IIIB	IV	IV
		Параметри за класифікацією TNM					
		T1-2N0M0	T1-2N1M0	T3N0-2M0, T1-3N2M0	T3N0-2M0, T1-3N2M0	T1-4N0-3M1	T1-4N0-3M1
		Кількість курсів лікування, грн					
6	6	3	6	3	6		
Схема 1.1.	Неoad'ювантна	3720,82	3720,82	1860,41	3720,82	1860,41	3720,82
	Ад'ювантна	-	-	-	-	-	-
Схема 1.2.	Неoad'ювантна	7376,6	7376,6	3688,29	7376,6	3688,29	7376,6
	Ад'ювантна	-	-	-	-	-	-
Схема 1.3.	Неoad'ювантна	13938,80	13938,8	6969,40	13938,80	6969,40	13938,80
	Ад'ювантна	-	-	-	-	-	-
Схема 1.4.	Неoad'ювантна	24162,34	24162,34	16108,23	24162,34	16108,23	24162,34
	Ад'ювантна	-	-	-	-	-	-

Таблиця 3. Вартість хімотерапії ДКРЛ відповідно до основного переліку схем лікування з урахуванням стадій захворювання

Схема хімотерапії	Хімотерапія	Стадії ДКРЛ		
		I-IIIБ	I-II	IV
		Локалізована форма хвороби	Локалізована форма хвороби	Розповсюджена форма хвороби
		Параметри за класифікацією TNM		
		T1-4N0-3M0	T1-4N0-3M1	T1-4N0-3M1
Кількість курсів лікування, грн				
6	6	6		
Схема 1.1.	Неoad'ювантна	4945,51	-	4945,51
	Неoad'ювантна+ ад'ювантна	-	9891,02	-
Схема 1.2.	Неoad'ювантна	5457,67	-	5457,67
	Неoad'ювантна+ ад'ювантна	-	10915,34	-
Схема 1.3.	Неoad'ювантна	11591,10	-	11591,10
	Неoad'ювантна+ ад'ювантна	-	23182,20	-
Схема 1.4.	Неoad'ювантна	24162,34	-	24162,34
	Неoad'ювантна+ ад'ювантна	-	48324,68	-

чергу, найбільш витратним є застосування схеми 1.4 хіміотерапії ДКРЛ при локалізованій формі хвороби стадії I-III Б та розповсюдженій формі хвороби стадія IV витрати становлять 24162,34 грн (3022,94 дол. США). Економія коштів при застосуванні схеми 1.1 порівняно зі схемою 1.4 за умов їх однакової ефективності складає 19216,83 грн. При комплексному лікуванні стадій I-II Б – 48324,68 грн (6045,88 дол. США). У той же час економія коштів при застосуванні схеми 1.1 порівняно зі схемою 1.4 за умов їх однакової ефективності складає 38433,66 грн (4808,41 дол. США). Таким чином, можна зробити висновок, що серед чотирьох схем хіміотерапії, рекомендованих для лікування хворих на ДКРЛ чинними протоколами надання медичної допомоги, найбільш раціональною з позиції мінімізації витрат є застосування ЛЗ схеми 1.1, витрати на яку менші в 1,3 раза та 4,9 раза за витрати при застосуванні схем 1.3, 1.4 відповідно.

Висновки. 1. Результати дослідження асортименту ЛЗ для лікування злоякісних новоутворень показали превалювання питомої ваги (84,05%) ЛЗ іноземного виробництва, що потребує необхідності впровадженнь з боку держави цільових програм імпортозаміщення виробництва ЛЗ протипухлинної дії при хіміотерапії ДКРЛ та НДКРЛ.

2. За результатами зіставлення вимог щодо надання фармацевтичної та медичної допомоги хворим на НДКРЛ та ДКРЛ встановлено, що з

Державного формуляра ЛЗ (п'ятий випуск) виключено препарат Ломустин, який, у свою чергу, вказаний у схемах фармакотерапії протоколів надання медичної допомоги «Онкологія», що свідчить про необхідність узгодженості між нормативно-правовими актами, які регулюють процес надання фармацевтичної та медичної допомоги хворим на НДКРЛ та ДКРЛ.

3. Фармакоекономічна оцінка основних стандартних схем хіміотерапії НДКРЛ методом мінімізації витрат свідчить, що найбільш доцільним є застосування схеми: *Циклофосфамід, Доксорубіцин, Вінкристин*, витрати на шість курсів лікування якої склало 3720,82 грн. (465,51 дол. США), а при комплексному лікуванні стадій IIIA, IIIB, IV вартість неoad'ювантної хіміотерапії – 1860,41 грн (232,75 дол. США), що в 6,7 раза та 8,7 раза менше за витрати при застосування схеми *Іфосфамід, Етопозид, Карбоплатин*.

4. За результатами фармакоекономічної оцінки встановлено, що серед чотирьох схем хіміотерапії, рекомендованих для лікування хворих на ДКРЛ чинними протоколами надання медичної допомоги, найбільш раціональною з позиції мінімізації витрат є застосування ЛЗ схеми: *Циклофосфамід, Доксорубіцин, Вінкристин* на шість курсів хіміотерапії при локалізованій формі хвороби стадія I-IIIБ і розповсюдженій формі хвороби стадія IV та витрати на яку менші в 1,3 раза та 4,9 раза за витрати при застосуванні схем 1.3, 1.4 відповідно.

Література

1. Зайцева О. В. Економічна оцінка протипухлинної терапії метастатичного раку легень та її ускладнень на прикладі клінічної ситуації / О. В. Зайцева, В. Ф. Завізіон, І. М. Бондаренко // Клінічна фармакологія. – 2011 – № 2(21). – С. 67–70.
2. Закон України від 23.12.2009р. № 1794-VI «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа <http://rada.gov.ua/>. – Назва з екрану
3. Компендиум 2012 с обновлениями от 30.08.2013 р. – лекарственные препараты. – К. : Морион 2012 / [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа www.morion.ua/. – Назва з екрану
4. Макаренко О. В. Зарубіжні методики фармакоекономічного аналізу протипухлинних засобів для лікування недрібноклітинного раку легень / О. В. Макаренко, О. В. Зайцева // Економіка в охороні здоров'я, клінічна економіка та фармакоекономіка. – 2011. – № 3-4. – С. 135–140.
5. Мендрик О. А. Оцінка фармакоекономічних аспектів лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії в Україні / О. А. Мендрик, О. М. Заліська // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 3(23). – С. 62–67.

6. Наказ МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ №645 від 30.07.2010 р., №247 від 29.04.2011р.) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/standards.html>. – Назва з екрану
7. Наказ МОЗ України № 251 від 29.03.2013 р. «Про затвердження п'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121228_p.html. – Назва з екрану
8. Немченко А. С. Наукове узагальнення результатів моніторингу цін та доступності протипухлинних препаратів для лікування раку шлунку та раку прямої кишки / А. С. Немченко, С. О. Жаркова, М. В. Подгайна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 4 (24). – С. 60–64.
9. Немченко А. С. Науково-методичні рекомендації щодо включення протипухлинних препаратів у формулярні переліки на основі експертних оцінок / А. С. Немченко, М. В. Подгайна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2008. – № 1. – С. 58–62.

10. Постанова КМУ від 17.10.2008 р. № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і виробництва медичного призначення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: zakon.rada.gov.ua/laws/

show/955-2008-п. – Назва з екрану

11. Яковлева Л. В. Фармакоэкономика : учеб. пособие / Л. В. Яковлева, Н. В. Бездетко, О. А. Герасимова; под ред. Л. В. Яковлевой. – Х. : Изд-во НФаУ, 2006. – 119 с.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКИХ

А. С. Немченко, Л. И. Фурса

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье представлены результаты анализа зарегистрированных лекарственных средств при химиотерапии больных раком легких и фармакоэкономической оценки основных стандартных схем химиотерапии рака легких методом «минимизации затрат».

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, фармакоэкономическая оценка, химиотерапия.

PHARMACOECONOMIC ASSESSMENT OF CHEMOTHERAPY ON LUNG CANCER

A. S. Nemchenko, L. I. Fursa

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: this paper presents the results of analysis of the registered drugs for chemotherapy patients with lung cancer and pharmacoeconomic evaluation of basic standard of lung cancer chemotherapy by the method of “minimizing costs”.

Key words: non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, pharmacoeconomic assessment, chemotherapy.

Отримано 05.12.13

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

УДК 615.242.012:66.09

МОНІТОРИНГ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ПРОТИВИРАЗКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

© Д. Т. Грушковська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: досліджено асортиментну структуру противиразкових лікарських засобів на фармацевтичному ринку України та встановлено тенденції його розвитку.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка, лікарські засоби, товарний асортимент, країни-виробники.

Вступ. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки є однією з найбільш поширених захворювань у клініці внутрішніх хвороб і становить серйозну проблему для охорони здоров'я, оскільки має хронічний характер, часто рецидивує і дає численні ускладнення, що призводить до значних витрат на лікування і підтримання ремісії. За даними різних авторів, від недуги страждає 10–20 % населення. Тенденція до виникнення пептичних виразок у дієздатному віці, часто зумовлюючи тимчасову, а нерідко і стійку втрату працездатності, робить цю хворобу значною соціальною проблемою [3, 5].

Останнім часом інтерес науковців до вказаної проблеми відображено в наукових дослідженнях щодо опрацювання формулярних списків та аналізу схем типової фармакотерапії виразкової хвороби шлунка [1, 6].

Мета роботи – вивчити асортиментну структуру та цінову кон'юнктуру вітчизняного ринку противиразкових лікарських засобів та встановити тенденції його розвитку.

Методи дослідження. У процесі дослідження використано методи інформаційного пошуку, маркетингового аналізу та узагальнення даних.

Результати й обговорення. Згідно з АТХ-класифікацією лікарські засоби для лікування виразкової хвороби відносять до групи А «Препарати, що впливають на травний тракт і обмін речовин» і формують підгрупу А02В «Препарати для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки і гастроєзофагальної рефлюксної хвороби». Найбільшу частку займає підгрупа А02В С «Інгібітори протонної помпи», яка на сьогодні складається з 6 фармакотерапевтичних груп і 110 позицій лікарських засобів. На другому місці за обсягом товарного асортименту є підгрупа А02В А «Блокатори H₂-гістамінових рецепторів», питома вага якої становить 20,5 % і представлена 36 препаратами (рис.1).

Асортимент противиразкових препаратів на вітчизняному ринку на сьогодні формується переважно за рахунок препаратів іноземного виробництва (75 %), тоді як частка вітчизняних препаратів становить 25 %. У 2013 році ринковий асортимент ліків групи А02В формували 61 виробник з 17 країн. Найбільша кількість препаратів зареєстрована 29-ма фірмами Індії – 48 найменувань. Україна в даному сегменті ринку представлена також 12-ма виробниками, але із значно меншою кількістю препаратів – 28 позицій (рис. 2).

Для вивчення асортиментної та цінової політики стосовно противиразкових лікарських засобів групи А02В проведено порівняльний аналіз оптових пропозицій на початку 2012 і 2013 рр., використовуючи дані, представлені в «Програмному комплексі Аптека». В ході аналізу проведено позиціонування торгових назв лікарських засобів, а саме визначено кількість пропонувананих лікарських засобів, повноту та стійкість їх асортименту [2, 4].

За аналізований період характер пропозицій посередників був досить лабільний.

Аналіз повноти використання асортименту противиразкових лікарських засобів оптового сегмента показав, що не зважаючи на те, скільки препаратів групи А02В зареєстровано в кожному з проаналізованих нами місяців, повнота використання асортименту залишається однаковою, тобто коефіцієнт повноти $K_p=72\%$.

Окремо необхідно розглянути групу «Комбіновані противиразкові препарати». Динаміка реєстрації даних препаратів за аналізований період була однаковою – 6 позицій. Проте на оптовому ринку з 6 препаратів зовсім не представлені. Можливо, це пов'язано з тим, що ці препарати не увійшли до «Протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки», затвердженого 13.06.2005, наказ № 271, хоча вони

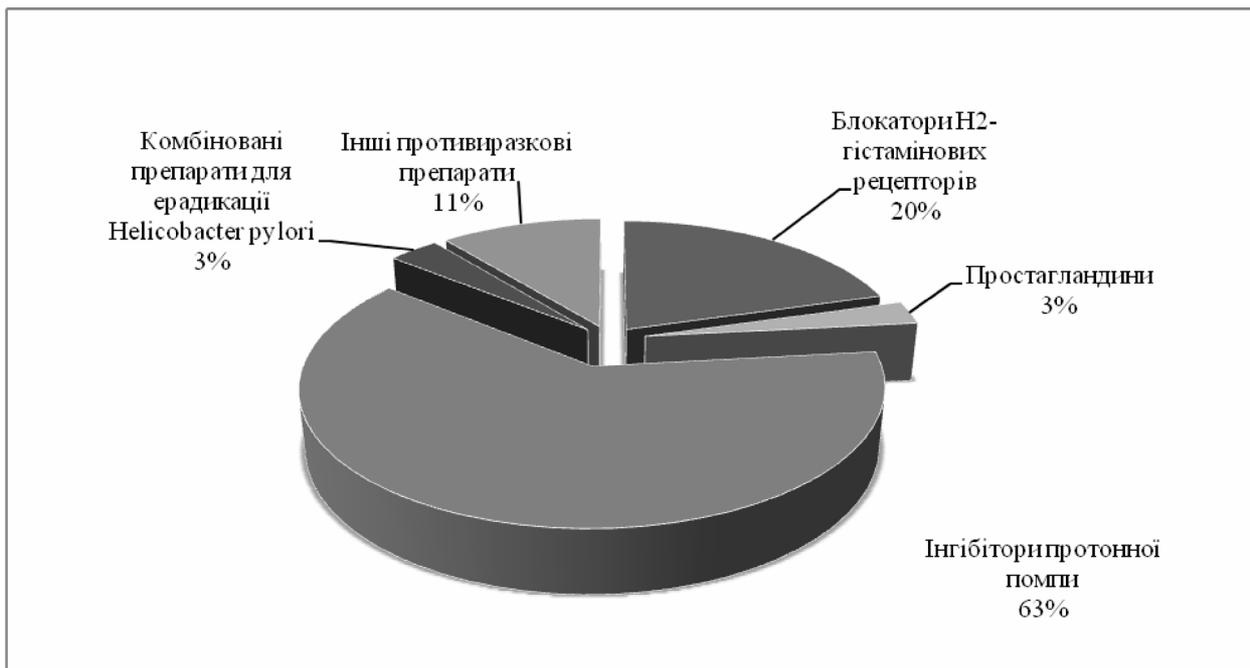


Рис. 1. Структура зареєстрованих в Україні противиразкових лікарських засобів.

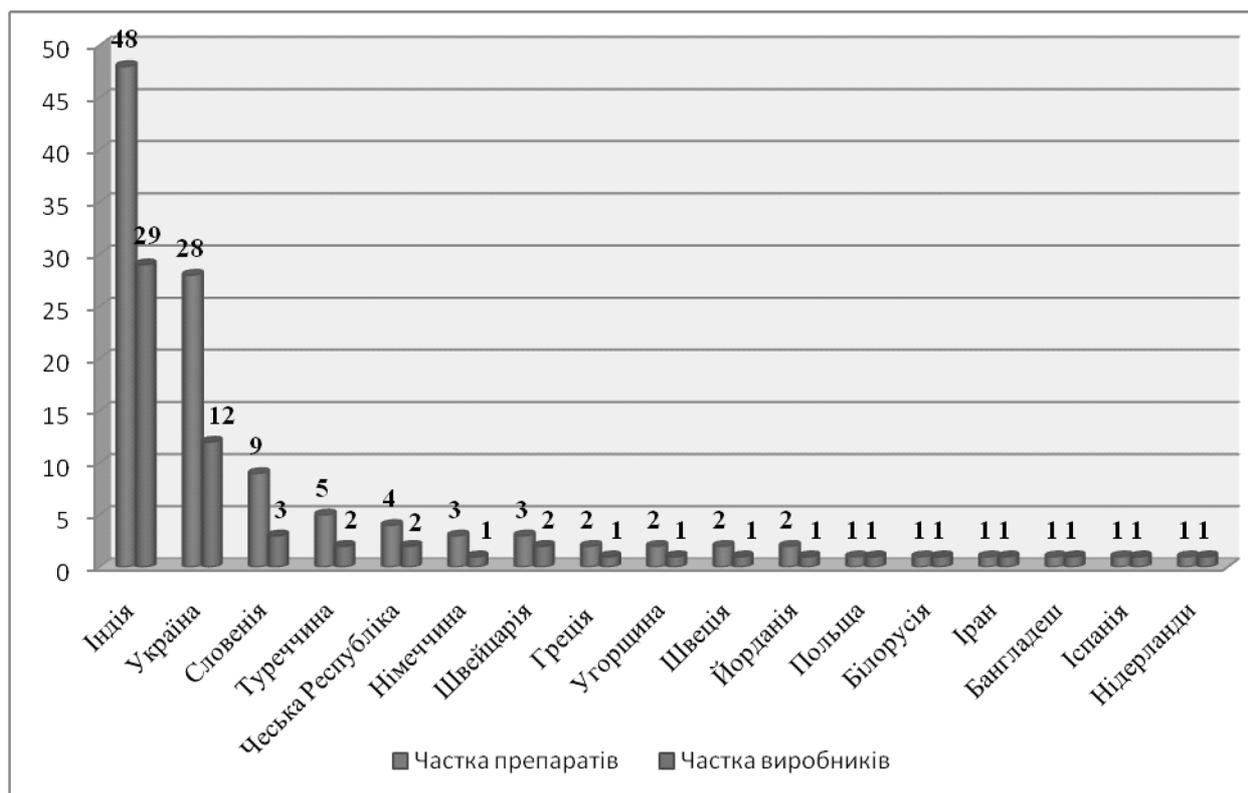


Рис. 2. Аналіз асортименту противиразкових препаратів, зареєстрованих в Україні.

включені до «Державного формуляру лікарських засобів».

На наступному етапі дослідження проведено аналіз цінової кон'юнктури ринку досліджуваних противиразкових препаратів. Вивчено динамі-

ку середніх цін противиразкових ЛЗ за упаковку за період 2012–2013 роки.

На основі проведених розрахунків встановлено, що Кр2012/2013 для противиразкових препаратів в середньому становить 1,005. Од-

нак ціни на окремі препарати коливалися в значних межах – від 0,79 до 1,38.

У 60 % досліджуваних препаратів коефіцієнт зростання ціни у 2013 році був значно вищий, ніж середньостатистичний для всіх медикаментів по Україні. У 32,2 % проаналізованих позицій коефіцієнт зростання ціни опустився нижче одиниці, тобто ціна препарату зменшилася відносно 2012 року. Також у 33 % позицій ціна не змінилася порівняно з попереднім 2012 роком, коефіцієнт зростання ціни залишився на рівні одиниці. І лише у 26,8 % позицій коефіцієнт зростання ціни збільшився (табл. 1).

Опрацьовано динаміку середніх цін противиразкових ЛЗ за упаковку за період 2012–2013 рр. Встановлено, що вартість противиразкових ЛЗ на оптовому ринку за аналізований період зменшилася в середньому на 0,5 %, коефіцієнт зростання ціни на окремі ліки коливався в межах від 0,79 до 1,38. У 2013 р. порівняно з 2012 р. найбільше зменшилася ціна на «Нексіум» табл. 20 мг № 14 (виробництва АстраЗенека (Швеція)) майже на 21 % (43,7 грн). Найбільше зросли ціни на «Рабепразол» табл. 20 мг № 20 (виробник Здоров'я (Україна, Харків)) 38 % (6,13 грн).

Таблиця 1. Приклади препаратів з найбільшим і найменшим коефіцієнтом зростання ціни

Назва препарату	Виробник	2012 р.			2012/2013 р.
		ціна max грн	ціна min грн	ціна сер. грн	Кр
Коефіцієнти зростання ціни більше 1,0 – 30 позицій лікарських засобів, з них найвищі Кр:					
Рабепразол табл. п/о 20 мг №20	Здоров'я (Україна, Харків)	23,86	8,33	16,1	1,38
Пульцет табл. п/о 40 мг №14	Нобель (Турція)	70	20	45	1,33
Рабелок табл. п/о 20 мг №10	Каділа(Індія)	37,27	25,63	31,45	1,27
Омепразол капс. 20 мг №10	Дарниця (Україна, Київ)	7,03	1,27	4,15	1,21
Лансопразол капс. 30 мг №30	Луганський ХФЗ (Україна, Луганськ)	40	32,23	36,12	1,18
Рабімак табл. п/о 20 мг №14	Маклеодс Фармацевтікал ЛТД (Індія)	32,34	19,39	25,87	1,16
Коефіцієнти зростання ціни менше 1,0 – 36 позицій лікарських засобів, з них найнищі Кр:					
Пантокар табл. п/о 40 мг №30	Мікролаб (Індія)	63,42	56,84	60,13	0,94
Паріет табл. п/о 20 мг №14	Джонсон&Джонсон (Росія)	354,89	259,48	307,2	0,93
Лосід капс. 20 мг №100	Фламінго (Індія)	94,21	73,98	84,1	0,93
Проксіум табл. п/о 40 мг №30	Вега (Україна, Харків)	80,79	54,45	67,62	0,88
Нексіум табл. п/о 20 мг №14	Астра Зенека (Швеція)	245,97	168,76	207,4	0,79

Висновки. Проведено аналіз динаміки структури асортименту зареєстрованих в Україні препаратів для лікування виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. Результати свідчать про тенденцію збільшення частки ринку вітчизняних гастроентерологічних лікарських засобів, що пояснюється доступністю цін, розширенням асортименту і обсягів виробництва.

Проаналізовано пропозиції постачальників на оптовому сегменті вітчизняного фармацевтичного ринку. За аналізований період характер пропозицій посередників був досить лабільний.

Розраховано і проаналізовано коефіцієнти зростання ціни (Кр) для оцінки доступності вказаної групи лікарських засобів. Опрацьовано динаміку середніх цін противиразкових ЛЗ за упаковку за період 2012–2013 рр.

Література

1. Гром О. Л. Комплексне маркетингове вивчення ринку гастроентерологічних лікарських засобів / О. Л. Гром, В. Я. Сятиня, Я. О. Гром // Фарм. журнал. – № 4. – С. 71–75.
2. Громовик Б. П. Менеджмент і маркетинг у фармації: підручник / Б. П. Громовик, Г. Д. Гасюк, О. Р. Левицька; за ред. Б. П. Громовика. – К. : Медицина, 2008. – 752 с.
3. Клінічна гастроентерологія / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, Н. Д. Опанасюк та ін.; за ред. Н. В. Харченко. – К. : Здоров'я, 2000. – 448 с.
4. Коріневська Г. М. Маркетингові дослідження ринку препаратів / Г. М. Коріневська, О. В. Тригубчак // Фарм. часопис. – 2011. – № 3. – С. 94–98.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. д-ра мед. наук, проф. Ю. М. Мостового. – вид. сьоме, доп. і перероб. – Вінниця : ДП ДКФ, 2005. – 480 с.
6. Сятиня В. Я. Аналіз захворюваності та схеми типової фармакотерапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки / В. Я. Сятиня, Г. С. Новак // Економічна освіта та наука: досвід та перспективи розвитку: матеріали наук. – практ. конф. – Х., 2007. – С. 348.

МОНИТОРИНГ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Д. Т. Грушковская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: исследовано ассортиментную структуру отечественного рынка противоязвенных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины и установлено тенденции его развития.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, лекарственные средства, товарный ассортимент, страны-производители.

MONITORING OF DOMESTIC MARKET ANTIULCER DRUGS

D. T. Hrushkovska

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: assortment structure of the domestic market antiulcer drugs in the pharmaceutical market of Ukraine was investigated and its trends was set.

Key words: stomach ulcer, drugs, product portfolio, producing countries.

Отримано 30.01.14

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **М. Б. Демчук, С. М. Гурєєва¹, В. П. Марценюк, Т. А. Грошовий***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*¹*ПАТ «Фармак»*

Резюме: узагальнено літературні джерела щодо технологічних аспектів нанесення дражованого, пресованого та плівкового покриття, а також формування оболонки іншими новітніми методами на таблетованих лікарських формах.

Ключові слова: метод покриття, оболонка, таблетки, установки для покриття.

Повідомлення 13. Характеристика методів та обладнання для покриття таблеток оболонкою

Вступ. У попередніх статтях ми розглянули особливості використання різноманітних матеріалів для нанесення захисного та кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми [1, 2]. Формування оболонки на таблетках зумовлене необхідністю захисту від впливу факторів зовнішнього середовища, корекцією смакових якостей препарату, усуненням подразнювальної дії на слизову оболонку шлунка, пролонгування та локалізації дії препарату, підвищенням стабільності діючої речовини та ін. Покриття залежно від їх складу, способу нанесення й призначення класифікують на дражоване, пресоване й плівкове [3].

Мета досліджень – теоретичний аналіз зарубіжних і вітчизняних наукових досліджень щодо технологічних аспектів нанесення покриття на таблетовані лікарські форми за допомогою різноманітних методів та обладнання.

Процес покриття таблеток цукровою оболонкою, можливо, один із найстаріших процесів у фармацевтичній технології. Нанесення цукрової оболонки на таблетки вважають більшою мірою мистецтвом, ніж наукою. Маса таблеток, покритих дражованою оболонкою, збільшується майже вдвічі, а тривалість нанесення цукрової оболонки становить 6–10 годин [4].

При покритті таблеток цукровою оболонкою спостерігається явище часткового побіління зафарбованих таблеток [5]. Таблетки з цукровим покриттям із сахарози, тальку і аравійської камеди з часом буріли. Це відбувається внаслідок реакції N-вмісних домішок у камеді з термоінвертованою сахарозою [6]. На таблетках алюмінію ацетилсаліцилату, покритих цукровою оболонкою, з часом з'являлися чорні плями, які

виникали внаслідок гідролізу алюмінію ацетилсаліцилату до саліцилової і оцтової кислот. У випадку обробки тальку соляною кислотою кількість чорних плям значно скорочувалася [7].

Значним недоліком цукрового покриття є розтріскування та розшарування оболонки при зберіганні таблеток. Для усунення цих причин досліджено можливість підвищення ударної в'язкості – здатності матеріалу поглинати механічну енергію в процесі деформації і руйнування під дією ударного навантаження. Встановлено, що склад порошку, який використовують для опудрення, є визначальним фактором, що впливає на ударну в'язкість при нанесенні цукрової оболонки. Оптимальним є нанесення попереднього шару порошку, що містить 20 % мікрокристалічної целюлози (МКЦ) Avicell PH-F20 [8]. Підвищення вмісту вологи у шарі цукрового покриття забезпечує підсилення ударної в'язкості таблеток. Наявність у складі матеріалу для покриття МКЦ забезпечує високу резистентність до ударного впливу навіть при низькому рівні вмісту вологи [9].

Котли, що традиційно використовують для нанесення цукрової оболонки, були вдосконалені та модифіковані для поліпшення руху повітря, оптимізації процесу висушування та досягнення однорідності покриття. Форма котла і гладкість поверхні забезпечують ideale перемішування і рівномірний розподіл покривного матеріалу. Передбачений дозатор порошоків для посипання на покривну суспензію. Система сушки за рахунок рівномірної подачі теплого повітря забезпечує ideale результат залежності від властивостей таблеток, які покривають [10].

Значний внесок у розвиток технології нанесення цукрового покриття на таблетовані ЛФ зроблено проф. П. Д. Пашнєвим. Розробка ме-

тоту суспензійного дражування дозволила скоротити час технологічного циклу у 3–5 разів, зменшити масу нанесеного покриття, підвищити термін придатності покритих таблеток у 2-3 рази. Цей метод використано при створенні ряду лікарських препаратів («Силібор», «Конвафлавін», «Марелін» тощо) [11, 12].

На початку 1950-х років з'явилося технологічне обладнання для нанесення покриття на таблетки-ядра пресуванням («сухе покриття»). Головною перевагою пресованого покриття є відсутність використання будь-якого розчинника у технології нанесення оболонки. Завдяки нанесенню пресованого покриття, несумісні речовини можна поєднати в одній лікарській формі шляхом їх відокремлення – у ядрі та покритті [13].

Широкою сферою застосування пресованого покриття є таблетки з уповільненим вивільненням діючої речовини. Автори [14] дослідили процес нанесення пресованого покриття на ядра 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) для вивільнення у товстому кишечнику. Оптимальною обрано систему, яка містить 80 % пектину – 20 % гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), захищає ядро до 6 год, і забезпечує 25–35 % ерозії ядра, після чого під дією пектинази система покриття деградує швидше для доставки 5-АСК в ободову кишку. Для надходження у товстий кишечник розроблено таблетки 5-АСК, покриті пресованою оболонкою на основі гуарової камеді різної маси (300, 200, 150, 125 мг) [15].

Досліджено процес нанесення пресованого покриття на основі пектину/ГПМЦ на ядра низину – пептидного антибіотика для лікування інфекційних захворювань товстої кишки. Оптимальною сумішшю обрано суміш 80 % пектину – 20 % ГПМЦ, яка забезпечує стабільність таблетки до надходження у товсту кишку протягом 6 год [16].

З метою пролонгованого вивільнення на ядра ніфедипіну наносили пресоване покриття з використанням різних сумішей поліетиленоксид – поліетиленгліколю. Із зростанням вмісту поліетиленоксиду у складі покриття, час вивільнення подовжувався, досягнувши 24 год [17].

Пресоване покриття апробовано як новий спосіб інкапсуляції для поліпшення виживання пробіотичних клітин у кислому середовищі. Для нанесення покриття використовують натрію альгінат, який може утворювати гелі після гідратації. Пресоване покриття забезпечувало значне поліпшення виживання інкапсульованих клітин та їх приріст у 10^4 - 10^5 [18].

Для нанесення пресованого покриття використовують обладнання Colton Model 232 та Stokes Model 538, які забезпечують нанесення

покриття на ядра, попередньо спресовані на іншому обладнанні. Таблеткова машина Manesty DryCota забезпечує пресування ядер та нанесення оболонки одночасно [13].

Частим недоліком при нанесенні покриття є кеппінг (відшарування «шляпки»). Причиною цього є надлишок тиску при пресуванні, недостатня кількість вологи у масі та надмірна кількість дрібного порошку у грануляті: кількість змащувальних, ковзних речовин та дезінтеграторів, не повинна перевищувати 10 %, оскільки ці порошки характеризуються невеликою когезійною здатністю. При занадто сухому процесі грануляції необхідно додавати воду, яка покращує зчеплення, крохмалі або матеріали, які, як правило, утримують воду, такі, як сахароза або повідон [13].

Неправильне центрування ядра у вертикальній чи горизонтальній площині призводить до утворення слабких країв і порушення цілісності оболонки. Windheuser та Cooper [19] пов'язують неправильне центрування ядра із незадовільними показниками плинності грануляту. Твердігранули дають змогу відцентровій силі змістити ядра убік від центру. Lachman та ін. [20] встановили, що дрібні гранули зумовлюють найменший рух ядер.

Часто ядра, які складаються з воскових речовин, орієнтуються у нижньому шарі покриття. Це явище пов'язують із відносною вологістю та температурою у матриці при пресуванні. Для правильного центрування ядра відносна вологість повітря повинна бути щонайменше 35 %, оптимальними є значення від 40 до 50 %. Температура вище 75 °F може пом'якшити воскові ядра і викликати їх прилипання.

У випадку поєднання у таблетці несумісних, вологочутливих діючих речовин вміст вологи у гранулах повинен бути мінімальним. За цих умов як наповнювачі найдоречніше використовувати маніт і безводну лактозу [13].

Проте з появою плівкового покриття з відносною простотою та меншою собівартістю, використання сухого покриття значно скоротилося.

Полімерні плівки мають ряд переваг порівняно з іншими видами покриття. Вони більш стійкі до факторів зовнішнього середовища, незначно збільшують об'єм та масу таблетки та ін. [21].

Процес плівкоутворення становить процес переходу плівкоутворювача із рідкого стану у твердий з утворенням фіксованої внутрішньої структури плівки. Утворення плівок характеризується перебігом двох взаємозв'язаних процесів: процесу випаровування летких компонентів розчину і процесу утворення структури плівки, яка формується в результаті плівкоутворення і зберігається після переходу плівкоутворювача з рідкого у твердий стан [22].

Одним із основних параметрів, що визначають стійкість процесу плівкоутворення є кінетика тепломасообміну між таблетками та гарячим теплоносієм. Кінетика зовнішнього тепломасообміну в процесі сушки визначається зміною концентрації водяної пари і температури теплоносія поблизу поверхні таблетки. Градієнт концентрацій створює потік пари, направлений від поверхні в ядро теплоносія, а наявність різниці температур забезпечує підведення теплоти до поверхні таблетки. При нанесенні плівкового покриття у жорстких температурних режимах проходить погіршення якості плівок, за рахунок утворення глибоких пор і кратерів як наслідок інтенсивного випаровування розчинника [23].

Велике значення при плівкоутворенні має швидкість випаровування легкої частини плівкоутворювача. В цьому випадку, якщо вона дуже велика – плівка утворюється одразу після нанесення розчину і молекули плівкоутворювача не встигають зорієнтуватися в положенні, яке відповідає максимальній міцності покриття. Надто низька швидкість випаровування призводить до утворення нерівномірного покриття і продовження процесу покриття [22].

Досить важливе значення у процесі плівкоутворення має утворення необхідної структури плівок, яка визначає фізико-механічні властивості плівкових покриттів. Мікроструктура плівок – це взаємне розміщення ланцюгів полімера, включаючи їх форму. Встановлено, що умови плівкоутворення створюють виникнення трьох можливих типів структур плівок. Структура плівки, яка повністю відповідає дезорієнтованому стану ланцюгів і їх ланок, тобто максимально зігнутих їх формі, вважається найбільш стійкою. Для утворення такої структури необхідно використовувати розчини меншої в'язкості, зразки плівкоутворювача з меншою молекулярною масою, забезпечити помірну швидкість випаровування розчинника [22].

На сучасних фармацевтичних підприємствах для нанесення покриття на таблетки використовують апарати псевдозрідженого шару та обволікувальні установки барабанного типу, так звані Coater [24].

Метод нанесення покриття у псевдозрідженому шарі та його модифікації дає можливість інтенсифікувати процес, поліпшити умови герметизації та автоматизації апаратів для покриття, зменшити втрати плівкоутворювача. Цей метод покриття таблеток вперше був запропонований в 1953 р. американським дослідником Вурстером [25].

Апарати псевдозрідженого шару класифікують: за гідродинамічним режимом (апарати киплячого, імпульсного та фонтануючого шару), за

способом введення газу у псевдозріджений шар; за формою робочої частини (циліндрична, конічна, прямокутна, циліндроконічна), за конструкцією газорозподільного приладу, за місцем розміщення форсунки для введення розчину для покриття (знизу, збоку, зверху). Для забезпечення гідродинамічної стабільності роботи псевдозрідженого шару і доброго перемішування таблеток в умовах інтенсивного зрошування їх розчином перевагу надають апаратам з активним гідродинамічним режимом. В апаратах псевдозрідженого шару досягають високих значень коефіцієнтів тепловіддачі і теплопровідності, відбувається миттєве вирівнювання температури і концентрації речовини у шарі [24].

Недоліком апаратів псевдозрідженого шару є неупорядкований рух частинок твердої фази, що зумовлює неможливість досягнути високої рівномірності покриття таблеток. Для усунення цього недоліку використовують спеціальні газорозподільні прилади і перегородки. Частинки у псевдозрідженому шарі та його модифікаціях (фонтануючому шарі), маючи значну кінетичну енергію, при зіткненнях стираються, а недостатньо міцні – розкришуються. Стирання залежить від часу перебування частинок у камері, швидкості подачі повітря та його температури і ряду інших факторів. Тому ядра, що підлягають покриттю, повинні мати високу стійкість до стирання.

Устаткування для нанесення покриття у псевдозрідженому шарі пропонують фірми "Glatt" (Німеччина) і "Aeromatic A.g." (Швейцарія). Фірмою "Glatt" випускається універсальне устаткування, призначене для покриття дисперсних матеріалів, яке комплектується продуктивними резервуарами різного типу. Фірмою "Aeromatic A.G." випускається високопродуктивне устаткування, забезпечене пристроєм для регенерації пари органічних розчинників [26, 27].

Широкого використання для покриття таблеток набуло устаткування з перфорованим або суцільним барабаном для підведення теплоносія Coater. Розробкою цих апаратів займаються фірми «Glatt», «Manesty», «Pharma», «Ohara», «NR», «Driam», IMA. У перфорований барабан завантажуються таблетки-ядра. При обертанні барабана 10-15 об/хв досягається менша швидкість руху таблеток у шарі при оптимальному перемішуванні всього матеріалу, що дозволяє отримати високу якість покриття. Значною перевагою таких апаратів є можливість нанесення покриття на різні форми – від гранул до таблеток. Ці установки дозволяють наносити дражовані, суспензійні та плівкові оболонки [24].

Суцільні барабани мають ряд недоліків: високі енергозатрати, великі втрати матеріалу при нанесення покриття, можливість перегріву таб-

леток. Хоча у промисловості уже давно застосовують перфоровані барабани для покриття таблеток оболонками, на даний час неперфоровані барабани забезпечують більшу гнучкість ніж до цього, завдяки покращеним перегородкам і системам подачі повітря. Ефективність сушки є практично такою ж, як і у перфорованих барабанах, проте процес очищення є набагато легшим. При нанесенні покриття на порошки, неперфоровані барабани забезпечують кращу однорідність покриття, кругліші пелети та більшу точність [28].

Одним із основних показників якості покритих таблеток є рівномірність покриття, і не лише на поверхні, але й за масою покриття таблетки. Найбільш рівномірно полімерні оболонки утворюються на таблетках із сферичною поверхнею.

Досліджено процес нанесення плівкового покриття на основі метилцелюлози на модельні таблетки в апараті барабанного типу – «Manesty Coater XL», а також в апаратах псевдозрідженого шару з фонтануючим та киплячим шаром. Середня маса покриття на таблетках у барабанах Coater – нижча, що зумовлено великим виносом матеріалу покриття і зв'язано зі ступенем змочування і адгезією полімеру до поверхні таблетки. Встановлено, що у апараті фонтануючого шару досягається більш рівномірне покриття таблеток. Це пов'язано з організованою циркуляцією частинок у шарі, оскільки таблетки послідовно проходять через зону ядра, в яку вводять розчин покриття, та периферійну зону, в якому відбувається підсушка покритих таблеток після кожного циклу нанесення плівки [24].

При нанесенні покриття утворюється певна кількість таблеток із дефектами, зумовлені ударами таблеток між собою та із стінками апарата. Найчастіше дефекти виникають протягом перших 20–30 хв. В цей момент шар прогрівають теплим повітрям, таблетки інтенсивно перемішуються і тільки при досягненні відповідної температури шару починають подавати розчин покриття. Наявність вологої плівки зменшує силу удару, тому при подачі розчину для покриття на поверхні таблеток утворюється значно менше дефектів. Досліджено, що найбільший вплив на утворення дефектів на поверхні таблеток мають швидкість псевдозрідження, маса шару таблеток в апараті, розхід розчину покриття [29].

Від виду плівкоутворювача, його здатності розчинятися у воді або органічних розчинниках залежить тривалість процесу, а також якість і властивості полімерних оболонок. Плівки кращої якості отримують при використанні полярних спиртів. У випадку використання водно-спиртових розчинів властивості утворених плівок не мають переваг над оболонками, які

отримані з середовища органічних розчинників, тоді як процес випаровування довший в 10-50 разів [17].

На процес плівкоутворення і якість покриття суттєвий вплив проявляють поверхневі явища, які виникають на границі фаз у процесі формування полімерної оболонки. Ці процеси залежать від властивостей поверхні таблеток і розчинів-плівкоутворювачів, а також режимів випаровування розчинників. Поверхнева активність таблеток характеризується критичним поверхневим натягом. Його величину встановлюють за значенням крайових кутів змочування, які визначають методом «сидячої краплі», і проникності ущільненого шару гранул. Від поверхневого натягу і в'язкості розчинів залежать їх змочуючі властивості, а також адгезія плівки до ядра таблетки. Поверхневі властивості можуть різко змінюватися у процесі плівкоутворення, особливо, у жорстких температурних режимах, що є причиною утворення тріщин та відшарування покриття. Суттєвий вплив на поверхневі явища і властивості плівкових покриттів проявляють допоміжні речовини, зокрема пігменти, пластифікатори [30].

На якість утворюваної плівки впливають такі фактори, як форма і розмір таблеток, вид полімера, пластифікатора і розчинника, температура повітря, його вологість, температура розчину, інтенсивність зрошування, умови розпилення, час сушіння покритих частинок, товщина плівки, кількість пластифікатора, концентрація розчину, фізико-хімічні властивості ядра, його механічні характеристики, сумісність полімера і лікарського препарату [13].

Технологію нанесення покриття з повітряної суспензії використовують для гранул, таблеток та пелет будь-якого розміру та форми. На ринку зростає попит на компактні апарати, що забезпечують цей процес у псевдозрідженому шарі. Як модельну речовину використано тербуталін сульфат, з якого отримували пелети на основі крупки та покривали водною дисперсією етилцелюлози (surelease). Покриття отримано гомогенним та рівномірним [31].

Компанія Inpojet розробила установку для нанесення покриття AirCoater, яка дозволяє ефективно наносити покриття на пелети, мікрочастинки, таблетки різної форми, розміру і міцності. Газорозподільний вузол представляє собою кільця різного діаметра, зібрані в єдину конструкцію з просвітами між ними. Така конструкція вузла забезпечує ефективний, бережний і відтворюваний рух продукту. Нанесення розпилюваної рідини здійснюється розпилювальною форсункою, за допомогою якої можна керувати розміром крапель. Розпилення відбувається під кутом 360°, що

дозволяє рівномірно наносити покриття. Система фільтрації забезпечує повне повернення дрібних частинок у процес, і розподіл продукту на фракції не відбувається.

Завдяки розробленим фірмою Huttlin газорозподільчому вузлу Turbojet і Diskjet рух продукту здійснюється у заданому напрямі по всьому об'ємі контейнера, а також в ділянці розпилення. За рахунок заданої геометрії вузлів можна здійснювати точний контроль над потоком повітря. При подачі повітря під кутом 45° навантаження на фільтри знижується. В контейнері для продукту відсутні застійні зони [32].

Процес нанесення покриття на тверді дозовані форми постійно удосконалюється. Сьогодні запропоновано метод нанесення покриття плавленням, електростатичного сухого покриття, магнітного покриття та технологія покриття Supercell.

Сухе покриття – новий метод нанесення оболонки, суть якого полягає у контрольованому додаванні мікронізованого порошку полімеру безпосередньо до таблеток або пелет з одночасним вприскуванням пластифікатора. Частинки полімеру закріплюються на поверхні ядер і, внаслідок розм'якшення, під впливом пластифікатора і температури відбувається їх коалесценція та утворення плівки. Основною перевагою сухого покриття є досить короткий час покриття, внаслідок відсутності стадії випаровування розчинника [33]. Оптимізований процес сухого порошкового покриття дає змогу отримати таблетки з гладкою поверхнею, рівномірним покриттям і хорошим профілем вивільнення, які зіставні з властивостями ядер таблеток. Цей вид сухого покриття є альтернативним рідкому покриттю [4].

Література

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 11. Характеристика матеріалів для нанесення захисного водорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми / М. Б. Демчук, С. М. Гуреева, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3. – С. 98–103.
2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 12. Характеристика матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми / М. Б. Демчук, С. М. Гуреева, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 131–136.
3. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С. А. Сизяков, Е. В. Блынская [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45–49.
4. Tablets coating techniques: concepts and recent trends

Головною перевагою методу покриття плавленням є скорочення тривалості процесу внаслідок відсутності розчинників. Для покриття використовують гідрофобні матеріали, такі, як віск, жирні основи та рафінована рослинна олія, що мають точку плавлення нижчу за 80 °С, та задовільну термостабільність. Покриття гарячим розплавом може бути виконане у модифікованій установці псевдозрідженого шару, конструкція якої забезпечує подання розплавленого матеріалу без затвердіння до моменту контакту з поверхнею носіїв, що покриваються [34, 35].

Технологія магнітного покриття. Суміш частинок для покриття, матеріалу для покриття і магнітних частинок повинні знаходитися в псевдозрідженому стані. Час покриття залежить від щільності та діаметра частинок, висоти псевдозрідженого шару і властивості частинок. Магнітне покриття створене для покращення ефективності змішування порошків з наночастинками без допомоги розчинів та нагрівання [4].

Технологія покриття Supercell є революційним таблетковим покриттям, дає змогу наносити регульовану кількість матеріалу для покриття на таблетки – навіть якщо вони дуже гігроскопічні або крихкі. Перевагами технології Supercell є можливість багат шарового покриття, нанесення оболонки на таблетки нестандартної форми, точність нанесеного покриття, короткий час роботи [4].

Висновки. Розглянуто технологічні аспекти нанесення дражжаного, пресованого та плівкового покриття на таблетки. Досліджено становлення нових методів для формування оболонки на твердих лікарських формах. Опрацьовано дані щодо особливостей роботи різноманітних установок для нанесення покриття.

/ Gupta Ankit, Bilandi Ajay, Kataria Mahesh Kumar [et al.] / Int. Research Journal of Pharmacy. – 2012. – № 3(9). – P. 50–58.

5. Tomida Y. Whitening on deeply colored, sugar-coated tablets / Y. Tomida, H. Toguchi // J. Drug Deliv. Sci. and Technol. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 213–216.

6. Tomida Y. On preventing sugar-coated tablets from browning / Y. Tomida, M. Saeki // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, № 1. – P. 21–27.

7. Tomida Y. Prevention of small black spots on sugar-coated tablets containing aluminum acetylsalicylic acid / Y. Tomida, T. Makino // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 445–452.

8. Improvement of impact toughness of sugar-coated tablets manufactured by the dusting method / Ohmori Shinji, Ohno Yasuo, Makino Tadashi [et al.] // Chem. and Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 322–328.

9. Effect of moisture on impact toughness of sugar-coated

- tablets manufactured by the dusting method / Ohmori Shinji, Ohno Yasuo, Makino Tadashi [et al.] // *Chem. and Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 329–334.
10. Innovations in tablet coating technology: a review / Neelam D. Kamble, Prafulla S. Chaudhari, Rajesh J. Oswal [et al.] // *Int. Journal of Applied Biology and Pharm. technology.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 214–218.
11. Пашнев П. Д. Создание составов, разработка технологии новых лекарственных препаратов в форме таблеток и гранул с растительными экстрактами и их исследование: автореф. дисс. ... докт. фармац. наук. – Харьков, 1992. – 56 с.
12. Розробка складу та технології покриття таблеток-ядер аміналону / Муса Абдала Халед, Пашнев П. Д., Гринько Г. Д. [та ін.] // *Фармаком.* – 1999. – № 6. – С. 30–32.
13. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.* / edited by H. A. Liebermann, Leon Lachman, J. B. Schwatz. - Second Edition, Revised and expanded. – USA, Marcel Dekker, inc. – 1989. – 592 p.
14. Turkoglu M. In vitro evaluation of pectin-HPMC compression coated 5-aminosalicylic acid tablets for colonic delivery / M. Turkoglu, T. Ugurlu // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2002. – Vol. 53, № 1. – P. 65–73.
15. Krishnaiah Y. S. R. Studies of Guar Gum Compression-Coated 5-Aminosalicylic Acid Tablets for Colon-Specific Drug Delivery / Y. S. R. Krishnaiah, S. Satyanarayana, Y. V. Rama // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 1999. – Vol. 25, № 5. – P. 651–657.
16. Colonic delivery of compression coated nisin tablets using pectin/HPMC polymer mixture / T. Ugurlu, M. Turkoglu, Umran Soyogul Gurer [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2007. – Vol. 67, № 1. – P. 202–210.
17. Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy / Toyohiro Sawada-Hiromu Kondo, Hiroshi Nakashima [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2004. – Vol. 280, № 1-2. – P. 103–111.
18. Chan E. S. Bioencapsulation by compression coating of probiotic bacteria for their protection in an acidic medium / E. S. Chan, Z. Zhang // *Process Biochemistry.* – 2005. – Vol. 40, № 10. – P. 3346–3351.
19. Windheuser J. The pharmaceutics of coating tablets by compression / John Windheuser, Jack Cooper // *Journal of the American Pharmaceutical Association.* <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.3030450812/abstract>
20. Lachman L. Compressed coated tablets I. Measurement and factors influencing core centration / Leon Lachman, Peter P. Speiser, Hanna D. Sylwestrowicz // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600520415/abstract>
21. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms* / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. — 3rd ed. – 510 p.
22. Keddie J. L., Alexander F. Routh *Fundamentals of latex film formation. Processes and properties.* – Netherlands, Springer Laboratory. – 2010. – 246 p.
23. Флисюк Е. В. Теплообмен в процессе нанесения покрытия на таблетки в псевдоожиженном слое / Е. В. Флисюк // *Хим. – фарм. журн.* – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 53–54.
24. Флисюк Е. В. Сравнительный анализ аппаратуры для нанесения покрытий на таблетки / Е. В. Флисюк // *Хим. – фарм. журн.* – 2004. – Т. 38, № 10. – С. 35–38.
25. Pat. 2648609 U.S.A 11.08.53 Wurster D. E. Method of applying coatings to edible tablets or the like.
26. Технічна інформація фірми: <http://www.glatt.com/cm/en/equipment/coating/batch-fluid-bed/production-size.html>
27. Технічна інформація фірми: <http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/webdoc/webb7h6nec>
28. Tablet coating. Some advantages of non-perforated coating pans / Francesco Nigris // *Tablets and Capsules.* – 2007. – <http://www.scribd.com/doc/206951121/Advantages-of-Non-perforated-Coating-Pans>
29. Флисюк Е. В. Исследование процесса образования дефектов на поверхности таблеток при нанесении покрытий / Е. В. Флисюк // *Химико – фармацевтический журнал.* – 2003. – Т. 37, № 10. – С. 31–33.
30. Satoru Watano Effect of spray mist size on the properties of granules prepared by agitation fluidized bed coating / Watano Satoru, Yamamoto Atsuko, Miyunami Kei // *Chem. and Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44, № 11. – P. 2128–2213.
31. Pal T. K. Fabrication and evaluation of a mini-model air suspension coating instrument / T. K. Pal, M. Ganesan, M. Jayakumar // 27 International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, Environmental Protection and Biotechnology, Frankfurt am Main, 19-24 May, 2003: *ACHEMA 2003.* – P. 55.
32. <http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/metody-i-oborudovanie-dlya-naneseniya-pokrytiy.html>
33. Obara S. Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative / S. Obara, N. Maruyama, Y. Nishiyama // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 1999. – Vol. 47, № 1. – P. 51–59.
34. Achanta A. S. Development of hot melt coating methods / A. S. Achanta, P. S. Adusumilli, K. W. James // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1997. – Vol. 23, № 5. – P. 441–449.
35. Jozwiakowski M. J. Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granule / M. J. Jozwiakowski, R. M. Franz, D. M. Jones // *Pharm. Res.* – 1990. – Vol. 7, № 11. – P. 1119–1126.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук, С. М. Гуреева¹, В. П. Марценюк, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹ПАО «Фармак»

Резюме: обобщены литературные источники относительно технологических аспектов нанесения дражированного, прессованного и пленочного покрытия, а также формирование оболочки другими новыми методами на таблетированных лекарственных формах.

Ключевые слова: метод покрытия, оболочка, таблетки, установки для покрытия.

MODERN STATE OF CREATION PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET MEDICATIONS

M. B. Demchuk, S. M. Hureyeva¹, V. P. Martsenyuk, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹JSC "Farmak"

Summary: the literary sources on technological aspects of the application sugar coating, compression coating and film coating and forming a shell by other latest techniques on tablet dosage forms were summarized.

Key words: method of coating, shell, tablets, installations for coating.

Отримано 10.01.14

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файла в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, вбудованих 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 порівняння та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

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 HE-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 Олегович. – 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 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «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 «Укragenпромпродуктивність», 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психологія менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялуцихина І. 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.

14. Окремим електронним файлом (для розміщення на сайті журналу) потрібно надсилати розширене резюме англійською мовою об'ємом до 2 сторінок, яке повинно містити ті ж структурні елементи, що й стаття (вступ, методи дослідження, результати й обговорення і висновки).

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – д. фармац. наук, професор *Грошовий Т. А.* Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Заступники головного редактора – д. фармац. наук, професор *Гриценко І. С.* Національний фармацевтичний університет, Харків
д. фармац. наук, професор *Марчишин С. М.* Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Відповідальний секретар – канд. хім. наук, доцент *Вронська Л. В.* Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ЧЛЕНИ РЕДКОЛЕГІЇ:

чл.-кор. НАМН України, професор Ковальчук Л. Я. – науковий консультант

чл.-кор. НАН України проф. Черних В. П. – науковий консультант

проф. Башура О. Г.

проф. Волков К. С.

проф. Георгіянц В. А.

проф. Гладух Є. В.

чл.-кор. НАМН України, проф. Зіменковський Б. С.

проф. Кисличенко В. С.

проф. Кліщ І. М.

проф. Колесник Ю. М.

доц. Коробко Д. Б.

проф. Малоштан Л. М.

проф. Марценюк В. П.

проф. Мисула І. Р.

проф. Немченко А. С.

проф. Посохова К. А.

проф. Соколова Л. В.

проф. Тихонов О. І.

проф. Яковлева Л. В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д. С. (Київ)

Грицик А. Р. (Івано-Франківськ)

Громовик Б. П. (Львів)

Гудзенко О. П. (Луганськ)

Доля В. С. (Запоріжжя)

Загорій В. А. (Київ)

Калинюк Т. Г. (Львів)

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)

Олещук О. М. (Тернопіль)

Парновський Б. Л. (Львів)

Пономаренко М. С. (Київ)

Самогальська О. Є. (Тернопіль)

Сур С. В. (Київ)

Сятиня М. Л. (Київ)

Трохимчук В. В. (Київ)

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 Pragmaica. 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