

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

---

---

**2(30)/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 ПР  
Certificate of State Registration of printed mass media  
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine  
Series KV №13308–2192 ПР  
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 № 14 від 27 травня 2014 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 11 від 25 червня 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

О. В. Вознюк, Д. Я. Гаврилюк, І. Л. Демчук,  
Р. Б. Лесик (Львів)  
СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ  
НОВИХ ПОХІДНИХ 3-МЕРКАПТО-2Н-  
[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНУ

#### ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

О. О. Добровольний, А. С. Шаламай,  
О. П. Шматенко, Л. В. Проценко (Київ, Житомир)  
ДОСЛІДЖЕННЯ СОРТІВ ХМЕЛЮ ЯК ВИХІДНОЇ  
СИРОВИНИ ЕКСТРАКТУ З ПІДВИЩЕНИМ  
ВМІСТОМ ПРЕНІЛОВИХ ФЛАВОНОЇДІВ

К. В. Андріанов, Ю. А. Федченкова,  
О. П. Хворост (Харків)  
ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛИСТЯ  
ПОШИРЕНИХ СОРТІВ М'ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ  
MENTHA PIPERITA L.

О. Л. Демидяк (Тернопіль)  
АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛИСТКІВ  
ХРИЗАНТЕМИ НИЗЬКОРОСЛОЇ

#### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

Л. В. Соколова, О. Л. Гришчук, В. П. Лозовий,  
І. І. Бердей (Тернопіль, Київ)  
ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ І ФІЗИКО-  
ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТАУРИНУ

Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова (Запоріжжя)  
РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І  
ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ З  
ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО  
ПРЕСУВАННЯ

В. В. Ковальов (Харків)  
РОЗРОБКА СКЛАДУ МАЗЕВОЇ  
ОСНОВИ НА ПІДСТАВІ РЕОЛОГІЧНИХ  
ДОСЛІДЖЕНЬ

А. В. Проскочило, В. Г. Дем'яненко,  
Д. В. Дем'яненко, С. В. Бреусова (Харків)  
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ІЗ  
ЛІПОФІЛЬНИМ КОМПЛЕКСОМ ТРАВИ  
ПІДМАРЕННИКА СПРАВЖНЬОГО

#### АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Л. Ю. Клименко, Г. П. Петюнін (Харків)  
РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ВАЛІДАЦІЇ  
УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИХ МЕТОДИК  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ В СУДОВО-

## CONTENTS

### СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

O. V. Voznyuk, D. Ya. Havrylyuk, I. L. Demchuk,  
R. B. Lesyk (Lviv)  
**6** SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF NEW  
3-MERCAPTO-2H-[1,2,4]TRIAZINE-5-ONE  
DERIVATIVES

#### PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

O. O. Dobrovolnyi, A. S. Shalamay,  
O. P. Shmatenko, L. V. Protsenko (Kyiv, Zhytomyr)  
**11** RESEARCH OF HOP CULTIVARS AS THE  
STARTING RAW MATERIAL OF EXTRACT WITH  
ELEVATED CONTAIN OF PRENYLFLAVONOIDS

K. V. Andrianov, Yu. A. Fedchenkova,  
O. P. Khvorost (Kharkiv)  
**18** STUDY OF FATTY ACID LEAVES  
PREVALENT SORTS OF PEPPERMINT MENTHA  
PIPERITA L.

O. L. Demydiak (Ternopil)  
**21** AMINO ACIDS CONTENT OF THE LEAVES FROM  
CHRYSANTHEMUM SPECIES

#### PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

L. V. Sokolova, O. L. Hryshchuk, V. P. Lozovyy,  
I. I. Berdei (Ternopil, Kyiv)  
**26** STUDY OF TECHNOLOGICAL, PHYSICAL AND  
CHEMICAL PROPERTIES OF TAURINE

L. I. Kucherenko, O. V. Khromyliova (Zaporizhzhia)  
**31** DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION  
AND TECHNOLOGY OF TABLETS WITH  
ISONIAZID AND THIOTRIASOLIN BY DIRECT  
COMPRESSION METHOD

V. V. Kovalyov (Kharkiv)  
**36** DEVELOPMENT OF THE OINTMENT BASE  
COMPOSITION ON THE BASIS OF  
RHEOLOGICAL RESEARCHES

A. V. Proskochylo, V. H. Demianenko,  
D. V. Demianenko, S. V. Breusova (Kharkiv)  
**40** TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF HARD  
CAPSULES CONTAINING LADY'S BEDSTRAW  
HERB LIPOPHILIC COMPLEX

#### ANALYSIS OF DRUGS

L. Yu. Klymenko, H. P. Petyunin (Kharkiv)  
**46** DEVELOPMENT OF APPROACHES TO  
VALIDATION OF UV-SPECTROPHOTOMETRIC  
METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION

ТОКСИКОЛОГІЧНОМУ АНАЛІЗІ: ЛІНІЙНІСТЬ ТА ДІАПАЗОН ЗАСТОСУВАННЯ

О. Г. Смалюх, С. В. Сур (Львів, Київ)  
СТАНДАРТИЗАЦІЯ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

І. Ю. Рев'яцький, І. Ю. Авраменко, Р. Я. Ковальський (Львів)  
ІНФОРМАТИЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ДІТЕЙ З УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

### ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк (Львів)  
МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО СПРИЯЮТЬ ЗАГОЄННЮ РАНОВИХ ПРОЦЕСІВ У ДРУГІЙ ТА ТРЕТІЙ ФАЗАХ

О. І. Онишків (Тернопіль)  
ОГЛЯД РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕМОРОЮ

О. М. Глушченко (Київ)  
АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРОТИ-АЛЕРГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

### ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Ю. В. Качерай (Львів)  
АНАЛІЗ СТАНУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДІТЕЙ

### ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

М. В. Рибалкін, Н. І. Філімонова, Л. С. Стрельников (Харків)  
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ АСОЦІЙОВАНИХ ІНАКТИВОВАНИХ КЛІТИН ГРИБІВ CANDIDA ALBICANS ТА CANDIDA TROPICALIS

І. І. Заморський, О. В. Геруш, В. Г. Зеленюк (Чернівці)  
ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ ТА ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ ТОКСИЧНІЙ ФОРМІ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

К. О. Степанова (Харків)  
ВИВЧЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ НОВИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС»

IN FORENSIC AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS: LINEARITY AND APPLICATION RANGE

О. H. Smalyukh, S. V. Sur (Lviv, Kyiv)  
STANDARDIZATION OF COMPLEX HERBAL MEDICINAL PRODUCT

### INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

I. Yu. Revyatsky, I. Yu. Avramenko, R. Ya. Kovalsky (Lviv)  
COMPUTERIZATION OF PHARMACEUTICAL AND HEALTH CARE INFUSION THERAPY FOR CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

### PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

T. A. Shostak, T. H. Kalyniuk (Lviv)  
MARKETING ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF PLANT-BASED MEDICINAL PREPARATIONS FOR THE TREATMENT OF DERMATOLOGICAL DISEASES THAT PROMOTE HEALING OF WOUND PROCESSES IN THE SECOND AND THIRD PHASES

O.I. Onyshkiv (Ternopil)  
REVIEW OF MARKET OF MEDICATIONS FOR HEMORRHOID TREATMENTS

O. M. Hlushchenko (Kyiv)  
ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL MARKET OF ALLERGY MEDICINES IN UKRAINE

### ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

Yu. V. Kacheray (Lviv)  
ANALYSIS OF MANUFACTURING EXTEMPORANEOUS MEDICINES FOR CHILDREN

### PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

M. V. Rybalkin, N. I. Filimonova, L. S. Strelnikov (Kharkiv)  
STUDY OF THERAPEUTIC ACTIONS ASSOCIATED INACTIVATED CELL SUSPENSION CANDIDA ALBICANS MUSHROOMS AND CANDIDA TROPICALIS

I. I. Zamorskyi, O. V. Herush, V. H. Zeleniuk (Chernivtsi)  
EFFECT OF STATINS ON RENAL FUNCTION IN RATS AND LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE BLOOD PLASMA UNDER THE CONDITIONS OF TOXIC ACUTE RENAL FAILURE

K. O. Stepanova (Kharkiv)  
STUDY OF THE SAFETY OF NEW PESSARIES «KLIMEDEKS»

## ФАРМАКОЕКОНОМІКА

- Ю. С. Вадзюк (Тернопіль)  
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ВАРТОСТІ  
НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ  
НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ

## ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАКОНОДАВСТВО

- С. М. Мусоев (Душанбе)  
СУДОВА ФАРМАЦІЯ: АНАЛІЗ МАСШТАБІВ І  
ТЕНДЕНЦІЙ НАРКОЗАЛЕЖНОСТІ В  
РЕСПУБЛІЦІ ТАДЖИКИСТАН

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

- Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, А. М. Корецька (Львів)  
ОСОБЛИВОСТІ РОЗРОБКИ  
ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ ІЗ  
ДИСЦИПЛІНИ «ЗАГАЛЬНА  
ФАРМАКОКІНЕТИКА»
- С. В. Огарь, С. Г. Леонова (Харків)  
ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ, ЇЇ РОЛЬ У  
ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ ФАРМАЦІЇ
- А. В. Кайдалова, О. В. Посилкіна (Харків)  
ПЕРЕДУМОВИ СТАНОВЛЕННЯ ТА РОЗВИТКУ  
СИСТЕМИ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ОСВІТИ В УКРАЇНІ

## ВЕТЕРИНАРНА ФАРМАЦІЯ

- Ж. М. Полова (Київ)  
НОРМАТИВНІ АСПЕКТИ ВЕТЕРИНАРНОЇ  
ФАРМАЦІЇ

## ОГЛЯДИ

- Н. М. Белей, В. П. Марценюк, С. Я. Белей,  
Т. А. Грошовий (Тернопіль)  
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,  
ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

## ЮВІЛЕЇ

- ДО ЮВІЛЕЮ ВИДАТНОГО ТЕХНОЛОГА, ПЕДАГОГА  
ТА НАУКОВЦЯ ТИМОФІЯ ГРИГОРОВИЧА  
КАЛИНЮКА

## PHARMACOECONOMICS

- Yu. S. Vadziuk (Ternopil)  
**93** PHARMACOECONOMIC COST ANALYSIS OF  
HEALTH CARE TO PATIENTS WITH DIFFUSE  
TOXIC GOITER

## PHARMACEUTICAL LEGISLATION

- S. M. Musoyev (Dushanbe)  
**98** FORENSIC PHARMACY: AN ANALYSIS OF THE  
SCALE AND TRENDS OF NARCOTIC  
DEPENDENCE IN REPUBLIC OF TADZHYKYSTAN

## PHARMACEUTICAL EDUCATION

- N. I. Hudz, T. H. Kalyniuk, A. M. Koretska (Lviv)  
**103** FEATURES OF THE CONSTRUCTION OF THE  
TEST ITEMS IN SUBJECT «GENERAL  
PHARMACOKINETICS»
- S. V. Ohar, S. H. Leonova (Kharkiv)  
**107** PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, ITS ROLE IN  
PHARMACY SPECIALISTS TRAINING
- A. V. Kaydalova, O. V. Posylkina (Kharkiv)  
**112** BACKGROUND FOR BECOMING AND  
DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL  
EDUCATION QUALITY

## ВЕТЕРИНАРНА ФАРМАЦІЯ

- Zh. M. Polova (Kyiv)  
**118** REGULATORY ASPECTS FOR VETERINARY  
PHARMACY

## REVIEWS

- N. M. Beley, V. P. Martseniuk, S. Ya. Beley,  
T. A. Hroshovy (Ternopil)  
**123** CURRENT STATE OF CREATION,  
PRODUCTION AND RESEARCH TABLET  
DRUGS

## JUBILEES

- FOR THE ANNIVERSARY OF THE OUTSTANDING  
ENGINEER, TEACHER AND SCHOLAR TYMOFIY  
HRYHOROVYCH KALYNIUK

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

УДК 615.012.1:547.789.1

## СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 3-МЕРКАПТО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНУ

© О. В. Вознюк, Д. Я. Гаврилюк, І. Л. Демчук, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** на основі реакцій S-алкілювання генерованих *in situ* калійних солей 3-меркапто-2Н-[1,2,4]тріазин-5-ону з арилхлороацетамідами чи 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонами здійснено синтез нових похідних 1,2,4-тріазину, в тому числі – тріазин-піразолінів. Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР. Для шести синтезованих сполук здійснено прескринінг протипухлинної активності *in vitro*, за результатами якого встановлено помірну селективність дії досліджуваних сполук щодо окремих ліній ракових клітин, зокрема ліній недрібноклітинного раку легень HOP-92, NCI-H522 та A549/ATCC, раку молочної залози T-47D, раку нирок UO-31 та лейкемії RPMI-8226.

**Ключові слова:** синтез, 1,2,4-тріазини, піразоліни, алкілювання, протипухлинна активність.

**Вступ.** Гетероциклічні сполуки з 1,2,4-тріазиновим фрагментом у молекулах є відомою групою біологічно активних сполук [1-3], для яких характерна антимікробна [4, 5], протигрибкова [6], анальгетична та протизапальна дії [7, 8] тощо. Вивчення протипухлинної активності нових похідних тріазину є одним з пріоритетних напрямків фармакологічних досліджень вказаної гетеросистеми [9–12]. Водночас наші попередні дослідження структурно близьких похідних тріазино-індолів дозволили ідентифікувати сполуку-хіт з високою цитостатичною дією в експериментах *in vitro*, що володіла селективним впливом на лінії лейкемії [13]. Тому перспективним, на нашу думку, є синтез та вивчення нових похідних з тріазиновим фрагментом, враховуючи встановлену протипухлинну активність структурно споріднених гетероциклів.

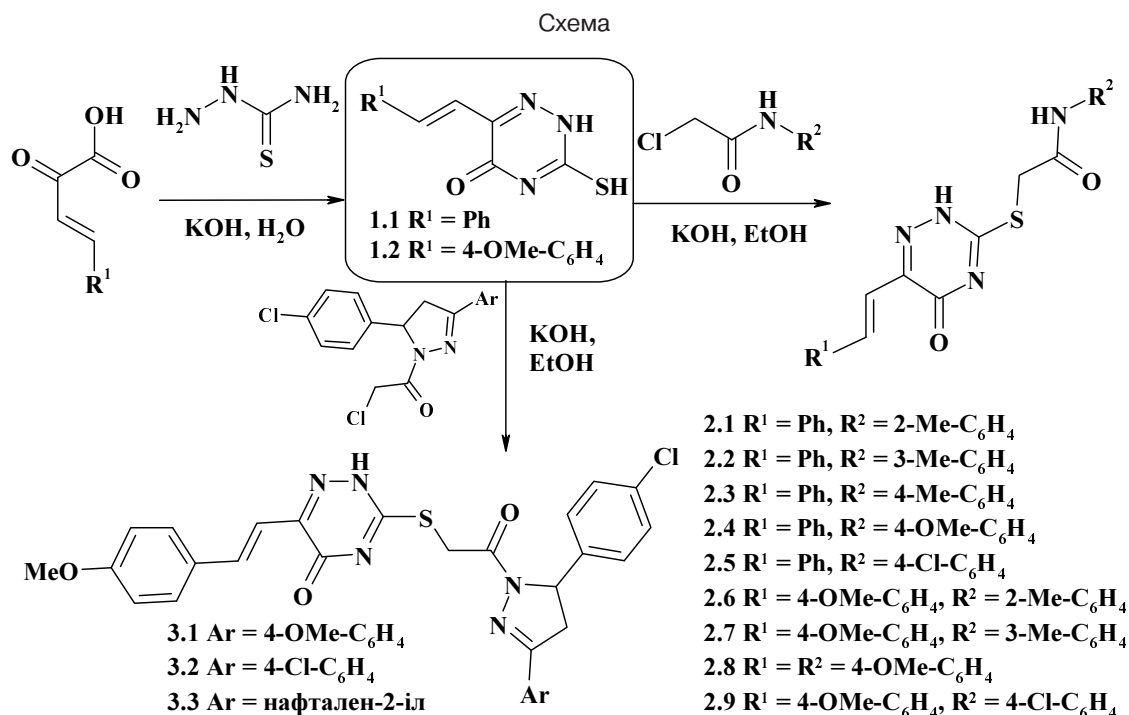
**Методи дослідження.** Синтетична частина досліджень полягала у використанні 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів, одержаних за відомими методиками [14] в реакціях S-алкілювання. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами спектроскопії <sup>1</sup>H ЯМР. Спектри ПМР знімалися на приладі Varian Gemini 400, розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають вирахованим (±0,3 %). Протиракова активність одержаних похідних вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) [18–22].

**Результати й обговорення.** Синтез 3-меркапто-2Н-[1,2,4]тріазин-5-ону **1.1-1.2** здійснено

за відомою методикою [15,16] шляхом взаємодії ариліденопохідних піровиноградної кислоти та тіо-семікарбазиду в присутності лугу. При наступній модифікації сполук **1.1-1.2** з рядом N-арилхлороацетамідів в умовах реакції S-алкілювання синтезовано відповідні похідні **2.1-2.9** згідно з схемою. Результати наших попередніх досліджень, спрямованих на пошук протипухлинних агентів, свідчать про перспективу поєднання піразолінового фрагмента з тріазольним та бензотріазиновим гетероциклами [17]. Продовжуючи розвиток даної тематики, ми здійснили синтез нових піразолін-тріазинів **3.1-3.3** на основі сполуки **1.2** та 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів як алкілюючих агентів.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. Для одержаних сполук спостерігаються два дублети метиліденових протонів вінільного фрагмента в ділянці 7,00 та 7,90 м.ч. Протони метиленової групи фрагмента CH<sub>2</sub>CO характеризуються синглетом при 4,08-4,18 м.ч. (**2.1-2.9**) чи двома дублетами (**3.1-3.3**) в ділянці 4,35–4,80 м.ч. Протон амідної групи сполук **2.1-2.9** резонує у вигляді синглету при 9,60-10,47 м.ч., тоді як протон NH-групи тріазинового циклу утворює широкий синглет в ділянці 14,00 м.ч.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [18–22]. Для сполук **2.3, 2.4, 2.6, 2.7, 2.8** і **3.2** проводили вивчення протипухлинної активності (табл. 1) в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють



Таблиця 1. Протипухлинна активність сполук у концентрації 10<sup>-5</sup> М

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин*	Мітотична активність, %
2.3	103,38	83,52÷137,17	UO-31 (рак нирок) HOP-92 (рак легень) T-47D (рак молочної залози)	83,74 83,52 89,66
2.4	99,53	74,81÷126,49	HOP-92 (рак легень) A549/ATCC (рак легень) 786-0 (рак нирок) T-47D (рак молочної залози) UACC-257 (меланома)	74,81 84,75 86,69 86,33 85,95
2.6	102,13	84,74÷116,93	UACC-257 (меланома) HOP-92 (рак легень)	84,74 89,37
2.7	102,48	88,15÷126,98	HOP-92 (рак легень) T-47D (рак молочної залози)	88,15 88,22
2.8	105,86	78,99÷131,06	T-47D (рак молочної залози) SNB-75 (рак ЦНС)	78,99 88,19
3.2	96,36	72,88÷135,68	NCI-H522 (рак легень) A549/ATCC (рак легень) HOP-92 (рак легень) RPMI-8226 (лейкемія) T-47D (рак молочної залози) MCF-7 (рак молочної залози) SK-MEL-5 (меланома) U251 (рак ЦНС)	72,88 72,90 80,08 79,70 75,08 81,46 81,44 82,73

Примітка. \* – в таблиці наведено лінії клітин, відсоток росту яких при дії досліджуваних сполук не перевищував 90 %.

практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані представлені як відсоток росту клітин ліній раку (GP) на тлі речовин порівняно з контролем.

Загалом тестовані сполуки проявили незначну протипухлинну активність, або ж цитостимулювальний ефект із значеннями відсотка росту GP = 72,88-137,17 %. Однак можна відзначити селективність похідних до окремих клітинних ліній (табл. 1). Цікаво, що всі досліджувані сполуки характеризуються помірним ефектом в концентрації 10 мкМ на лінії раку легень HOP-92 (GP = 74,81–89,37 %) та раку молочної залози T-47D (GP = 75,08–89,66 %).

#### Експериментальна хімічна частина

Загальна методика синтезу 2-(5-оксо-6-арилвініл-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-арилацетамідів (**2.1-2.9**) та 3-{2-[5-(4-хлорофеніл)-3-арил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-онів (**3.1-3.3**). До суспензії 0,005 моль 3-меркапто-2H-[1,2,4]тріазин-5-ону **1.1-1.2** в 10 мл етанолу додають 0,005 моль гідроксиду калію в 5 мл етанолу та перемішують протягом 5 хв. До утвореного розчину додають 0,0055 моль відповідного арилхлороацетаміду чи 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанону та кип'ятять протягом 3 год. Після охолодження розчину продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА–етанол (1:2).

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-о-толілацетамід (**2.1**). Вихід 80 %. Т.пл. 186–188 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,26с (3H, CH<sub>3</sub>), 4,13с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,03-7,18м (3H, аром, =CH), 7,34-7,49м (5H, аром), 7,58д (2H, аром), 7,98д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 9,60с (1H, CONH), 14,13шс (1H, NH, тріазин).

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-м-толілацетамід (**2.2**). Вихід 85 %. Т.пл. 200–202 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,32с (3H, CH<sub>3</sub>), 4,12с (2H, CH<sub>2</sub>), 6,83д (1H, аром), 7,07-7,13м (2H, аром, =CH), 7,33-7,41м (5H, аром), 7,58д (2H, аром), 7,98д (1H, =CH, J = 16,2 Гц), 10,23с (1H, CONH), 14,09шс (1H, NH, тріазин).

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-п-толілацетамід (**2.3**). Вихід 85 %. Т.пл. 178–180 °С.

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-(4-метоксифеніл)ацетамід (**2.4**). Вихід 87 %. Т.пл. 180–182 °С.

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**2.5**). Вихід 87 %. Т.пл. 192–194 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,13с

(2H, CH<sub>2</sub>), 7,08д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 7,24-7,36м (5H, аром), 7,58-7,61м (4H, аром), 7,97д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 10,45с (1H, CONH), 14,09шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-о-толілацетамід (**2.6**). Вихід 85 %. Т.пл. 198–200 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,23с (3H, CH<sub>3</sub>), 3,79с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,18с (2H, CH<sub>2</sub>), 6,96-7,23м (6H, =CH, аром), 7,43д (1H, аром), 7,60д (2H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 16,4 Гц), 9,70с (1H, CONH), 14,08шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-м-толілацетамід (**2.7**). Вихід 85 %. Т.пл. 204–206 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,28с (3H, CH<sub>3</sub>), 3,79с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,16с (2H, CH<sub>2</sub>), 6,88-7,20м (5H, =CH, аром), 7,36-7,44м (2H, аром), 7,61д (2H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 16,2 Гц), 10,37с (1H, CONH), 14,04шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-(4-метоксифеніл)ацетамід (**2.8**). Вихід 85 %. Т.пл. 210-212 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,74с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3,81с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,08с (2H, CH<sub>2</sub>), 6,81-6,97м (5H, =CH, аром), 7,50шс (4H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 15,1 Гц), 10,01с (1H, CONH), 14,00шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**2.9**). Вихід 85 %. Т.пл. 216–218 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,80с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,12с (2H, CH<sub>2</sub>), 6,89-6,96м (3H, =CH, аром), 7,25д (2H, аром), 7,51-7,60м (4H, аром), 7,92д (1H, =CH, J = 16,2 Гц), 10,47с (1H, CONH), 14,03шс (1H, NH, тріазин).

3-{2-[5-(4-Хлорофеніл)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (**3.1**). Вихід 87 %. Т.пл. 190–192 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,14-3,20м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 3,81-3,96м (7H, CH<sub>2</sub>CH, 2\*OCH<sub>3</sub>), 4,39д (1H, CH<sub>2</sub>, J = 16,5 Гц), 4,68д (1H, CH<sub>2</sub>, J = 16,5 Гц), 5,58-5,61м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 6,97-7,05м (5H, =CH, аром), 7,33-7,36м (4H, аром), 7,60д (2H, аром), 7,67д (2H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 16,0 Гц), 14,20шс (1H, NH, тріазин).

3-{2-[3,5-Біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (**3.2**). Вихід 87 %. Т.пл. 164–166 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,40-3,46м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 3,81с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3,89-3,96м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 4,35д (1H, CH<sub>2</sub>, J = 16,3 Гц), 4,70д (1H, CH<sub>2</sub>, J = 16,3 Гц), 5,60-5,62м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 6,90-6,98м (3H, =CH, аром), 7,28шс (4H, аром), 7,45д (2H, аром), 7,53д (2H, аром), 7,80д (2H, аром), 7,90д (1H, =CH, J = 16,0 Гц), 13,96шс (1H, NH, тріазин).

3-{2-[5-(4-Хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (**3.3**). Вихід 87 %. Т.пл. 160–162 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,30-3,35м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 3,81с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,04дд (1H, CH<sub>2</sub>CH,



J = 17,6 Гц, 12,0 Гц), 4,41д (1H, CH<sub>2</sub>, J = 16,4 Гц), 4,77д (1H, CH<sub>2</sub>, J = 16,4 Гц), 5,66дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 12,0 Гц, 4,1 Гц), 6,90д (2H, аром), 6,97д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 7,32шс (3H, аром), 7,52-7,54м (4H, аром), 7,89-7,93м (4H, аром), 8,07-8,11м (3H, =CH, аром), 13,98шс (1H, NH, триазин).

**Висновки.** 1. Здійснено синтез нових похідних 1,2,4-триазину, в тому числі й триазин-піразолінів шляхом S-алкілювання 3-меркапто-2H-[1,2,4]триазин-5-ону арилхлороацетамидами чи 2-

хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонами.

2. Проведено *in vitro* скринінг протипухлинної активності синтезованих сполук в концентрації 10 мкмоль/л, результати якого свідчать про незначний вплив досліджуваних речовин на окремі лінії ракових клітин, зокрема на лінії недібноклітинного раку легень HOP-92, NCI-H522 та A549/ATCC, раку молочної залози T-47D, раку нирок UO-31 та лейкемії RPMI-8226.

## Література

1. Abdel-Rahman R. M. Chemistry of uncondensed 1,2,4-triazines: Part II sulfur containing 5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl moiety. An overview / R. M. Abdel-Rahman // *Phosphor. Sulfur Silicon*. – 2000. – Vol. 166. – P. 315–357.
2. Synthesis and antimicrobial activity of some nitrogen heterobicyclic systems. Part 3 / F. A. A. El-Mariah, H. A. Saad, H. A. Allimony, R. M. Abdel-Rahman // *Indian J. Chem.* – 2000. – Vol. 39B. – P. 36–41.
3. Salimon J. Synthesis, characterization and biological activity of some new 1,2,4-triazine derivatives / J. Salimon, N. Salih // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2010. – Vol. 2. – P. 1041–1045.
4. Antibacterial activity of CTBT (7-chlorotetrazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazine) generating reactive oxygen species / H. Culakova, V. Dzugasova, Y. Gbelska, J. Subik // *Microbiological Research*. – 2013. – Vol. 168(3). – P. 147–152.
5. El-Sayed Ali T. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents / T. El-Sayed Ali // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44(11). – P. 4385–4392.
6. Sangshetti J. N. One pot synthesis and SAR of some novel 3-substituted 5,6-diphenyl-1,2,4-triazines as antifungal agents / J. N. Sangshetti, D. B. Shinde // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 742–745.
7. Peri Aytac S. Synthesis of 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines as novel analgesic/anti-inflammatory compounds / S. Peri Aytac, B. Tozkoparan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44(11). – P. 4528–4538.
8. Synthesis of 1,2,4-triazine derivatives as potential anti-anxiety and anti-inflammatory agents / P. Mullick, S. A. Khan, T. Begum [et al.] // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* – 2009. – Vol. 66. – P. 379–385.
9. Hosam A Saad Synthesis and anticancer activity of some new s-glycosyl and s-alkyl 1,2,4-triazinone derivatives / H. A. Saad, A. H. Moustafa // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16(7). – P. 5682–5700.
10. Discovery of the pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine nucleus as a new kinase inhibitor template / J. T. Hunt, T. Mitt, R. Borzilleri, J. Gullo-Brown // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 4054–4059.
11. Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing the 1,2,4-triazine moiety as anti-HIV and anticancer drugs. Part III / Z. El-Gendy, J. M. Morsy, H. A. Allimony, W. R. Abdel-Monem // *Pharmazie*. – 2001. – Vol. 56. – P. 376–383.
12. Abdel-Rahman R. M. Role of uncondensed 1,2,4-triazine compounds and related heterocyclic systems as therapeutic agents: A review / R. M. Abdel-Rahman // *Pharmazie*. – 2001. – Vol. 56. – P. 18–22.
13. Harkov S. Synthesis of 3S-substituted triazino[5,6-b]indoles and 4-thiazolidinone-triazino[5,6-b]indole hybrids with antitumor activity / S. Harkov, D. Havrylyuk, R. Lesylk // *Chemistry and chemical technology*. – 2013. – Vol. 7(4). – P. 381–389.
14. Гаврилюк Д. Я. Синтез та вивчення протипухлинної активності нових 5-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2-оксоетиліден]-2,4-тіазолідиндіонів / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик // *Фармацевтичний журнал*. – 2009. – № 3. – С. 51–55.
15. Reaction of 4-Amino-1,2,4-triazines with phosphorus pentasulfide. Deamination during aromatization / M. M. Eid, M. A. Badawy, M. A. H. Ghazala, I. A. Yehia // *J. Heterocyclic Chem.* – 1983. – Vol. 20 (6). – P. 1709–1711.
16. Christophe A. Highly Efficient Synthesis of trans-*v,g*-Unsaturated  $\beta$ -Keto Amides / C. Allais, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Synthesis*. – 2009. – Vol. 15. – P. 2523–2530.
17. Гаврилюк Д. Я. Синтез та протипухлинна активність нових неконденсованих похідних піразоліну з 1,2,4-тріазольним та бензозольними фрагментами в молекулах / Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула, О. В. Вознюк, Р. Б. Лесик // *Фармацевтичний часопис*. – 2012. – № 4(24). – С. 7–11.
18. Boyd M. R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute *in vitro* anticancer drug discovery screen / M. R. Boyd, K. D. Paull // *Drug Development Research*. – 1995. – Vol. 34. – P. 91–109.
19. Grever M. R. The national cancer institute: cancer drug discovery and development program / M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner // *Seminars in Oncology*. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622–638.
20. Alley M. C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M. C. Alley, D. A. Scudiero, P. A. Monks // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48. – P. 589–601.
21. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.
22. <http://dtp.nci.nih.gov>

## СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНА

О. В. Вознюк, Д. Я. Гаврилюк, И. Л. Демчук, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

**Резюме:** на основе реакций S-алкилирования генерируемых *in situ* калийных солей 3-меркапто-2Н-[1,2,4]триазин-5-она с арилхлороацетамидами или 2-хлоро-1-(3,5-диарил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-этанонами осуществлен синтез новых производных 1,2,4-триазина, в том числе – триазин-пиразолина. Структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР. Для шести синтезированных соединений осуществлен прескрининг противоопухолевой активности *in vitro*, по результатам которого установлено умеренную селективность действия исследуемых соединений на отдельные линии раковых клеток, в частности на линии рака легких HOP-92, NCI-H522 и A549/ATCC, рака молочной железы T-47D, рака почек UO-31 и лейкемии RPMI-8226.

**Ключевые слова:** синтез, 1,2,4-триазины, пиразолины, алкилирование, противоопухолевая активность.

## SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF NEW 3-MERCAPTO-2H-[1,2,4]TRIAZINE-5-ONE DERIVATIVES

O. V. Voznyuk, D. Ya. Havrylyuk, I. L. Demchuk, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

**Summary:** the synthesis of novel 1,2,4-triazine and triazine-pyrazoline derivatives is proposed based on the S-alkylation reactions with potassium salts of 3-mercapto-2H-1,2,4-triazines and N-arylchloroacetamides or 2-chloro-1-(3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-ethanones. The structures of synthesized compounds were confirmed using the methods of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The prescreening of the antitumor activity *in vitro* was performed for the six of the synthesized compounds. The tested compounds have displayed moderate selectivity on some cancer cell lines, especially on non-small cell lung cancer HOP-92, NCI-H522 and A549/ATCC, breast cancer T-47D, renal cancer UO-31 and leukemia RPMI-8226.

**Key words:** synthesis, 1,2,4-triazines, pyrazolines, alkylation, antitumor activity.

Отримано 18.03.14

## ДОСЛІДЖЕННЯ СОРТІВ ХМЕЛЮ ЯК ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ ЕКСТРАКТУ З ПІДВИЩЕНИМ ВМІСТОМ ПРЕНІЛОВИХ ФЛАВОНОЇДІВ

© О. О. Добровольний, А. С. Шаламай, О. П. Шматенко<sup>1</sup>, Л. В. Проценко<sup>2</sup>

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, Київ

<sup>2</sup>Інститут сільського господарства Полісся НААНУ, Житомир

**Резюме:** досліджено вміст ксантохумолу (X), ізоксантохумолу (IX), 8-пренілнарінгеніну (8-PN) та 6-пренілнарінгеніну (6-PN) – основних фармакологічно активних компонентів поліфенольної фракції в екстрактах сортів хмелю «Руслан», «Ксанта» та «Чаклун». З метою підвищення вмісту компонентів з естрогенною дією зразки екстрактів кожного з сортів хмелю одержували з використанням попередньої термічної обробки суплідь хмелю як важливого фактора ізомеризації пренілових халконів. Визначення кількісного вмісту пренілових флавоноїдів у висушеному водно-етанольному витязі здійснювали методом ВЕРХ. Як вихідну сировину за вмістом ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну та 6-пренілнарінгеніну в екстракті обрано сорт хмелю «Ксанта».

**Ключові слова:** супліддя хмелю, екстрактивні речовини, пренілові флавоноїди, естрогенна активність.

**Вступ.** Практичний інтерес до пренілових флавоноїдів суплідь хмелю (рис. 1), насамперед, пов'язаний з естрогенною активністю флаванонів, зокрема 8-пренілнарінгеніну (8-PN). Експериментально підтверджено, що за рівнем фар-

макологічної дії саме 8-PN є потужним серед відомих фітоестрогенів, яка проявляється через рецептор-опосередкований механізм [7, 9].

Разом з тим, ксантохумол в експериментальних дослідженнях виявив суттєву хіміопротективну активність щодо процесів онкогенезу, включно вплив на окремі стадії механізмів інгібування проліферації та метастазування [5, 6, 8].

Мета досліджень – вивчення залежності кількісного вмісту ксантохумолу (X), ізоксантохумолу (IX), 8-пренілнарінгеніну (8-PN) та 6-пренілнарінгеніну (6-PN) в кінцевому екстракті від сорту хмелю. З огляду на зацікавленість в одержанні екстракту із підвищеним вмістом флаванонів естрогеноподібної дії, зокрема 8-PN, розробляли умови екстрагування застосовуючи стадію термічної ізомеризації пренілових флавоноїдів. Результати дослідження мали стати ключовими в технології отримання активної фармацевтичної субстанції для розробки перспективного лікарського засобу чи дієтичної добавки.

**Методи дослідження.** Як вихідну сировину використано супліддя хмелю сортів «Руслан», «Ксанта», «Чаклун» (виробник Інститут сільського господарства Полісся НААНУ) врожаю 2012 року, н-гексан, спирт етиловий ректифікат та воду очищену. Одержання зразків екстрактів із досліджуваних сортів вихідної сировини проводили за загальним приведеним методом. Супліддя хмелю певного сорту попередньо обробляли водяною парою впродовж 1 год з метою циклізації халконів X та DMX до відповідних

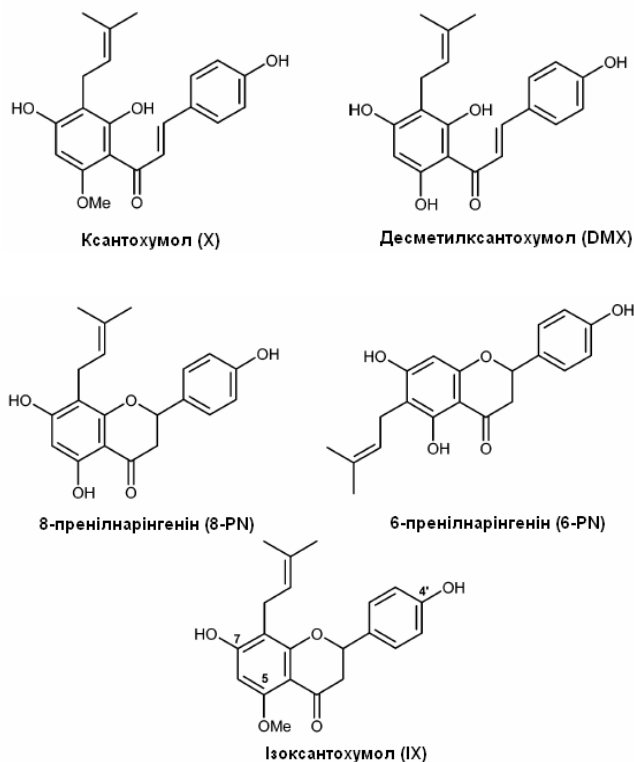


Рис. 1. Структура основних пренілових флавоноїдів суплідь хмелю.

флаванонів IX, 8-PN та 6-PN. Після термічної обробки, видаляли з сировини залишки вологи та здійснювали екстрагування в два етапи при кімнатній температурі в умовах фільтраційної екстракції. На першій стадії оброблені супліддя хмелю було екстраговано н-гексаном до загального співвідношення «сировина : екстракт» 1:12, з наступним видаленням залишків екстрагенту зі шроту. На другій стадії, напівпродукт хмелю (шрот) екстрагували 70 % (об/об) розчином етанолу до загального співвідношення «сировина : екстракт» 1:10. Одержаний водно-спиртовий витяг по чергово упарювали та висушували у вакуумі на роторному випарнику Buchi R134. Перед висушуванням водно-спиртового витягу проводили визначення сухого залишку та обчислювали вихід екстрактивних речовин. В одержаному сухому екстракті визначали кількісний вміст X, IX, 8-PN та 6-PN.

Вміст сухого залишку в зразках екстрактів визначали згідно з методикою ДФУ [1].

Кількісне визначення ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарингеніну та 6-пренілнарингеніну в одержаних висушених екстрактах проводили методом рідинної хроматографії. В методі кількісного визначення використано підхід визначення даних сполук з використанням вторинних стандартів [4].

Хроматографування здійснювали за допомогою рідинного хроматографа Ultimate 3000 з УФ детектором при температурі 50 °С. Як рухомої фази А використовували 0,25 % об/об кислоти мурашиної Р, як рухомої фази В 0,25 % об/об кислоти мурашиної Р в ацетонітрілі Р. Швидкість рухомої фази: 1 мл/хв. Колонка Purospher STAR RP 18-е (5 мкм) 250\*4,0 мм. Об'єм інжекції: 20 мкл. Детектування при довжині хвилі 370 нм (X) та 290 нм (IX, 8-PN, 6-PN). Програма градієнта: 0 хв, 80:20 (А:В); 3 хв, 80:20; 3→25 хв, 60:40; 25→37 хв, 60:40; 37→55 хв, 40:60; 55→56 хв, 10:90. Визначення X проводили за кверцетином, визначення IX, 8-PN, 6-PN – за нарингеніном.

Ідентифікацію піків здійснювали з використанням хроматографа Ultimate 3000 з MS/MS детектором та літературних даних [3].

Кількісний вихід екстрактивних речовин з рослинної сировини, визначення за формулою:

$$D = \frac{\omega \times V}{m_c}$$

де V – об'єм одержаного витягу, мл;  $\omega$  – сухий залишок в одержаному витязі, %,  $m_c$  – маса рослинної сировини використаної для екстрагування на стадії, г.

**Результати й обговорення.** Відомо, що компонентний склад біологічно активних речовин однієї рослинної сировини варіює залежно від її сорту. Стосовно сировини хмелю, то основним її призначенням є масове застосування в пивоварній галузі і основним показником якості сорту є вміст гірких речовин, зокрема альфа-кислоти [2].

Позаяк метою наших досліджень був пошук сортів хмелю з підвищеним кількісним вмістом X, IX, 8-PN та 6-PN, то відбирали сорти з оптимальним вмістом X. Даний критерій вибору базувався також на тому, що саме X та DMX є попередниками IX та суми 8-PN та 6-PN відповідно. Експериментальні дані вмісту пренілових флавоноїдів в отриманих екстрактах представлені в таблиці 1.

Екстракт одержаний з суплідь сорту «Руслан» характеризуються найбільшим вмістом X та сумарного вмісту X та IX. Близькість кількісних значень даних сполук із відповідними показниками в екстракті від сорту «Ксанта» свідчать про відносно близький кількісний вміст X у вихідній сировині обох сортів. Проте вищий вміст DMX в сировині суплідь сорту «Ксанта» як прекурсора 8-PN та суми 8-PN та 6-PN підтверджують перевагу цього сорту над іншими досліджуваними сортами. Екстракт одержаний з суплідь сорту «Чаклун» характеризується найнижчими кількісними показниками X, IX, 8-PN, 6-PN та виходом екстрактивних речовин.

Хроматограми досліджуваних екстрактів представлені на рисунках 2–7.

Одержані результати свідчать, що екстракт з суплідь хмелю сорту «Ксанта» характеризуються збалансованим компонентним складом пренілових флавоноїдів та містить найбільшу кількість 8-PN, а отже, є оптимальним сортом вихідної сировини для одержання екстракту з високою естрогенною активністю.

Таблиця 1. Кількісні характеристики одержаних екстрактів

Показник	Сорт «Руслан»	Сорт «Ксанта»	Сорт «Чаклун»
Ксантохумол (X), %	1,517	1,451	0,377
Ізоксантохумол (IX), %	0,320	0,345	0,079
8-пренілнарингенін (8-PN), %	0,023	0,057	0,015
6-пренілнарингенін (6-PN), %	0,085	0,179	0,069
Вихід екстрактивних речовин D, %	25,60	24,55	20,85

Примітка. кількісних вміст (X, IX, 8-PN, 6-PN) зазначено в перерахунку на суху речовину.

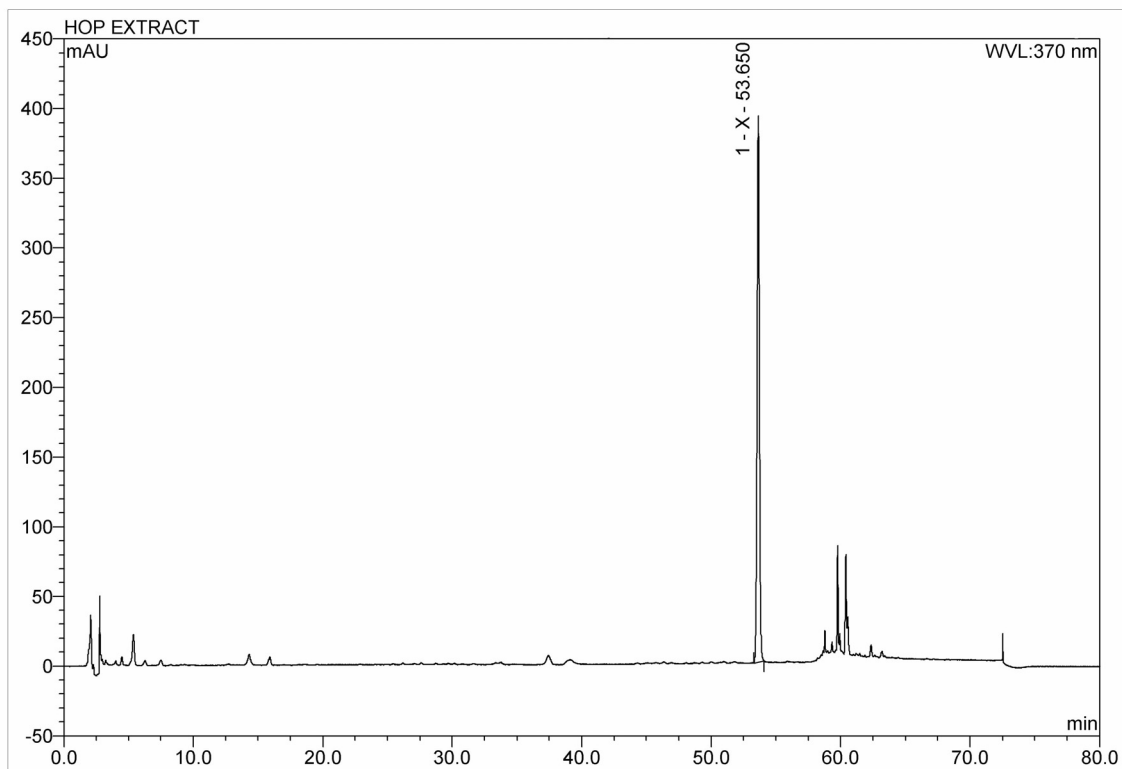


Рис. 2. Хроматограма екстракту хмелю сорту «Руслан» при 370 нм.

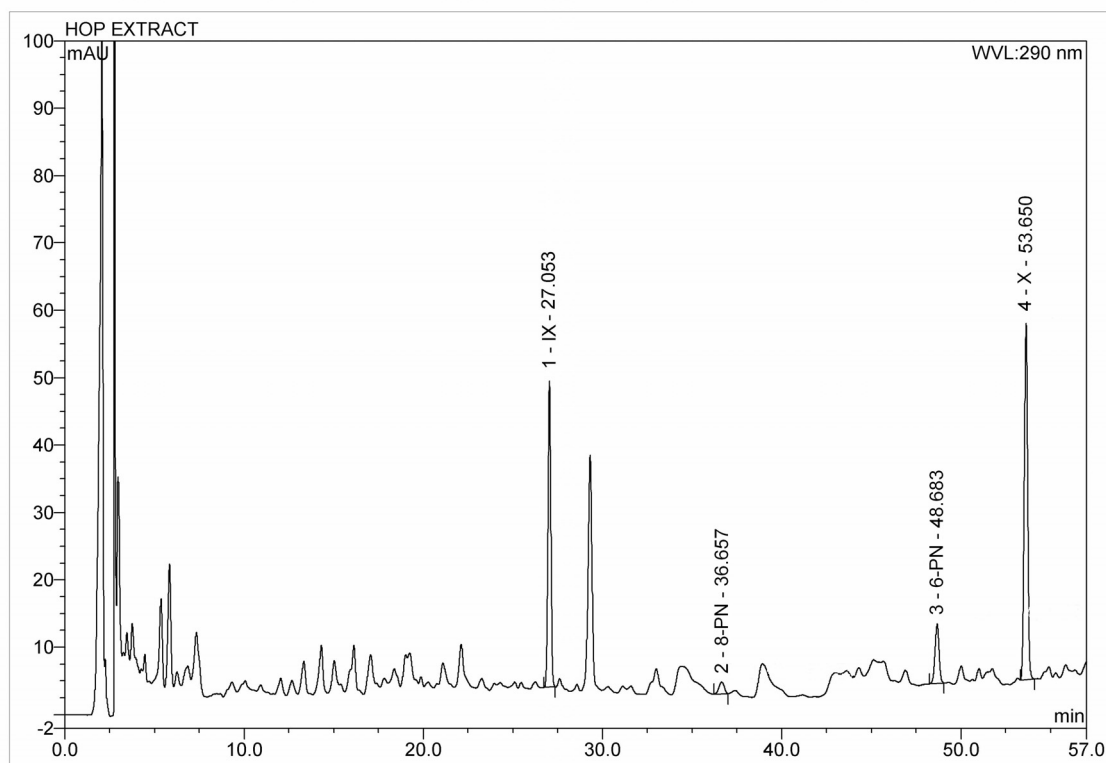


Рис. 3. Хроматограма екстракту хмелю сорту «Руслан» при 290 нм.

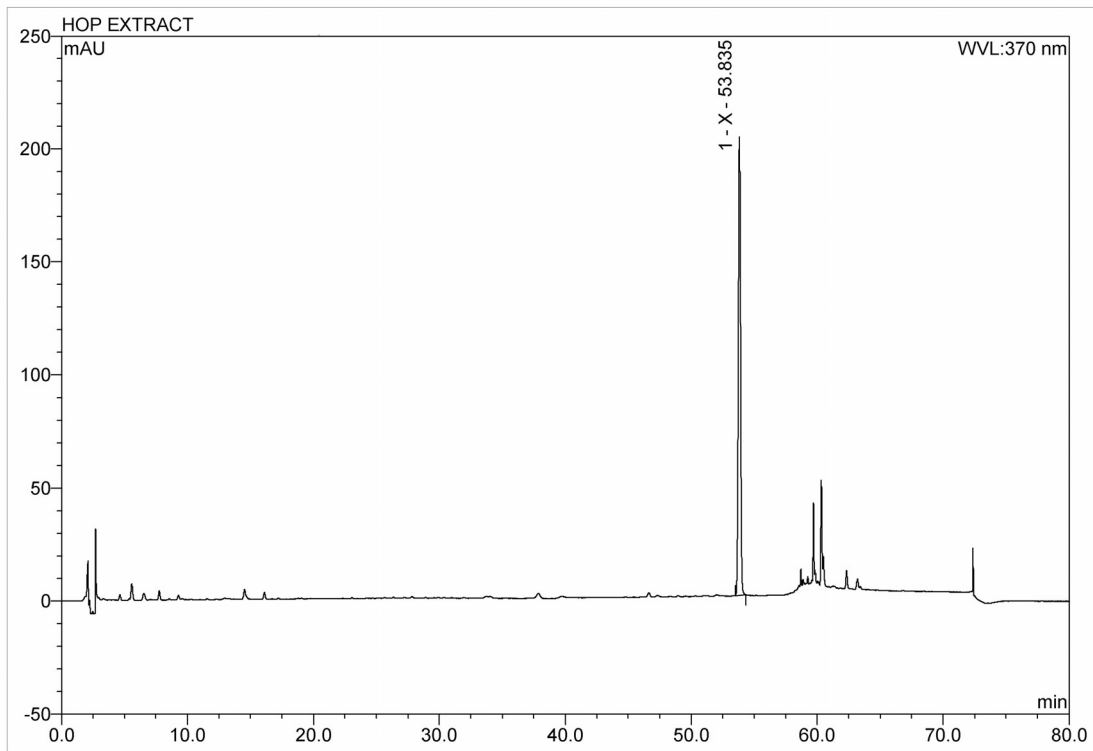


Рис. 4. Хроматограма екстракту хмелю сорту «Ксанта» при 370 нм.

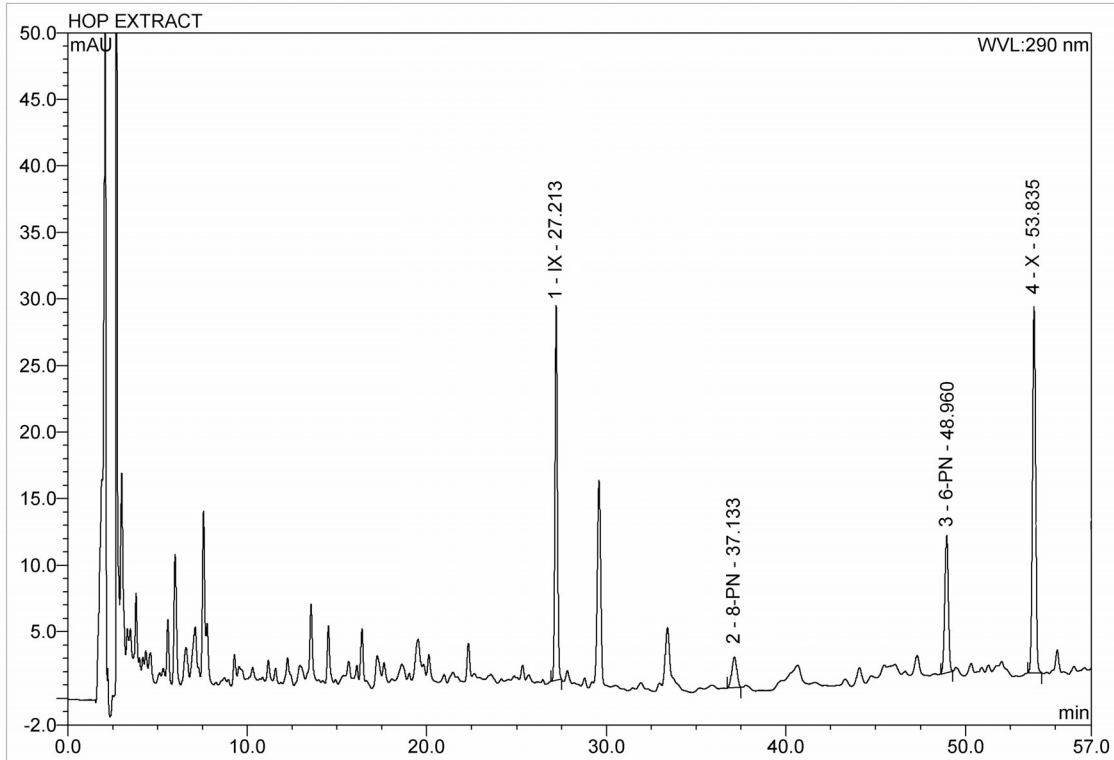


Рис. 5. Хроматограма екстракту хмелю сорту «Ксанта» при 290 нм.

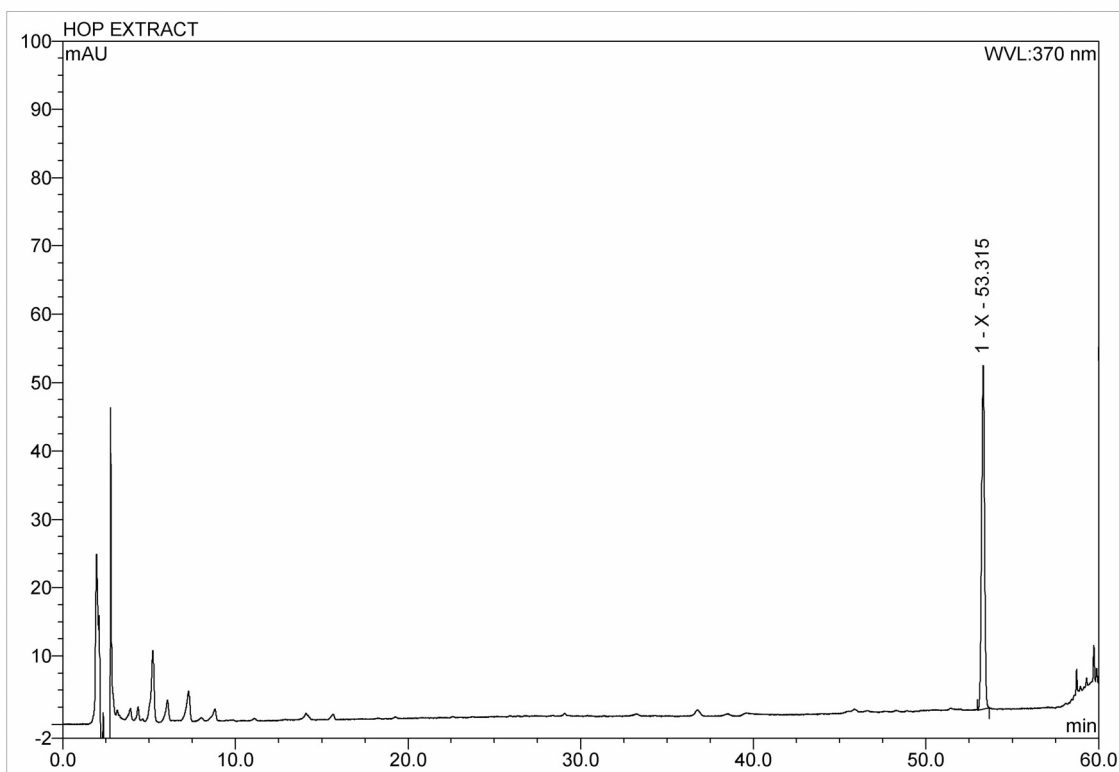


Рис. 6. Хроматограма екстракту хмелю сорту «Чаклун» при 370 нм.

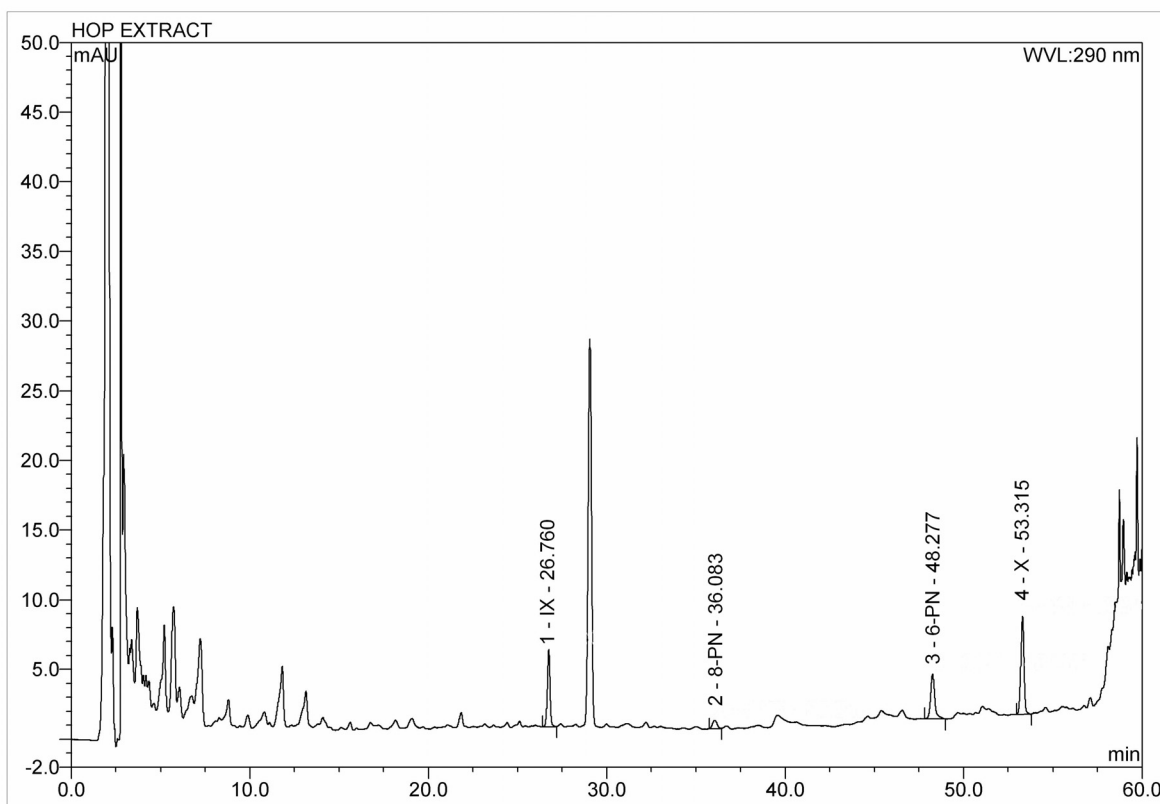


Рис. 7. Хроматограма екстракту хмелю сорту «Чаклун» при 290 нм.

**Висновки.** 1. Досліджено залежності кількісного вмісту ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренилнарингенину та 6-пренилнарингенину в кінцевому екстракті від сорту сировини хмелю.

2. Оптимальним сортом хмелю для одержан-

ня екстракту із підвищеним вмістом пренилових флавоноїдів є сорт «Ксанта».

4. Одержані результати буде враховано в подальшій розробці технології одержання екстракту суплідь хмелю як активного фармацевтичного інгредієнта.

### Література

1. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004. – Доповнення 1. – 520 с.
2. Мазурець С. І. Фармакогностичне дослідження хмелю звичайного: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук: спец. 15.00.02 / С. І. Мазурець. – Харків, 2011. – 20 с.
3. Characterization of prenylflavonoids and hop bitter acids in various classes of Czech beers and hop extracts using high-performance liquid chromatography–mass spectrometry / L. Ceslova, M. Holcapek, M. Fidler [et al.] // Journal of Chromatography A. – 2009. – Vol. 1216. – P. 7249–7257.
4. Quantification of xanthohumol, isoxanthohumol, 8-prenylnaringenin, and 6-prenylnaringenin in hop extracts and derived capsules using secondary standards / L. eDhooghe, T. Naessens, A. Heyerick [et al.] // Talanta. – 2010. – Vol. 83, Iss. 2. – P. 448–456.
5. Cancer chemopreventive activity of xanthohumol, a natural product derived from hop / C. Gerhauser, A. Alt,

E. Heiss [et al.] // Mol. Cancer Ther. – 2002. – Vol. 1, № 11. – P. 959–969.

6. Xanthohumol from hop (*Humulus lupulus*) as a novel potential cancer chemopreventive agent / C. Gerhauser, A. Alt, K. Klimo [et al.] // Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. – 2001. – Vol. 42. – P. 19.

7. The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids / S. R. Milligan, J. C. Kalita, V. Pocock [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, Iss. 12. – P. 4912–4915.

8. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines / C. L. Miranda, J. F. Stevens, A. Helmrich [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 1999. – Vol. 37, Iss. 4. – P. 271–285.

9. 8-Prenylnaringenin is a potent ER alpha selective phytoestrogen present in hops and beer / O. Schaefer, M. Humpel, K. H. Fritzemeier [et al.] // J. Steroid. Biochem. and Mol. Biol. – 2003. – Vol. 84, Iss. 2-3. – P. 359–360.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОРТОВ ХМЕЛЯ В КАЧЕСТВЕ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ ЭКСТРАКТА С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ПРЕНИЛОВЫХ ФЛАВОНОИДОВ

**А. А. Добровольный, А. С. Шаламай, А. П. Шматенко<sup>1</sup>, Л. В. Проценко<sup>2</sup>**

ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Киев

<sup>1</sup>Украинская военно-медицинская академия, Киев

<sup>2</sup>Институт сельского хозяйства Полесье НААНУ, Житомир

**Резюме:** исследовано содержание ксантохумола (X), изоксантохумола (IX), 8-пренилнарингенина (8-PN) и 6-пренилнарингенина (6-PN) – основных фармакологически активных компонентов полифенольной фракции в экстрактах сортов хмеля «Руслан», «Ксанта», «Чаклун». С целью повышения содержания компонентов с эстрогенным действием образцы экстрактов каждого из сортов хмеля получали с использованием предварительной термической обработки как важного фактора изомеризации прениловых халконов. Определение количественного содержания в высушенном водно-спиртовом извлечении проводили методом ВЭЖХ. Было выявлено, что в качестве исходного сырья оптимальным сортом хмеля по содержанию ксантохумола, изоксантохумола, 8-пренилнарингенина и 6-пренилнарингенина в экстракте может быть сорт «Ксанта».

**Ключевые слова:** соплодия хмеля, экстрактивные вещества, прениловые флавоноиды, эстрогенная активность.



---

**RESEARCH OF HOP CULTIVARS AS THE STARTING RAW MATERIAL OF EXTRACT WITH ELEVATED CONTAIN OF PRENYLFLAVONOIDS****O. O. Dobrovolnyi, A. S. Shalamay, O. P. Shmatenko<sup>1</sup>, L. V. Protsenko<sup>2</sup>***JSC SIC "Borshchahivka Chemical Pharmaceutical Plant", Kyiv**<sup>2</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv**<sup>3</sup>Institute of Agriculture Polissya NAASU, Zhytomyr*

**Summary:** the content of the xanthohumol (X), isoxanthohumol (IX), 8-prenylnaringenin (8-PN) and 6-prenylnaringenin (6-PN) – mainly pharmacologically active components of polyphenol fraction of hop extracts of hop cultivars "Ruslan", "Xantha", "Chaklun" was investigated. In order to increase the content of components with estrogenic activity the samples of extracts of each hop cultivars were obtained using thermal pretreatment as important factor of prenylated chalcones isomerization. Assay in the dried water-alcohol extracts were determined by HPLC. Have been identified that hop cultivar as raw material of extract with optimal contain of the xanthohumol, isoxanthohumol, 8-prenylnaringenin and 6-prenylnaringenin can be "Xantha".

**Key words:** hop cones, extractable matter, prenylflavonoids, estrogenic activity.

Отримано 25.03.14

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛИСТЯ ПОШИРЕНИХ СОРТІВ М'ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ MENTHA PIPERITA L.

© К. В. Андріанов, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** в листі двох сортів м'яти перцевої *Mentha piperita* L. визначено якісний склад та кількісний вміст жирних кислот хромато-мас-спектрометричним методом. Визначено наявність загалом 16 речовин, з яких у зразках містилося, відповідно, 12 та 15 сполук. У кількісному відношенні домінували ненасичені жирні кислоти, з індивідуальних сполук – пальмітинова, ліноленова, лінолева кислоти. Загальний вміст жирних кислот у листі сорту «Чорнолиста» склав 7507,82 мг/кг, сорту «Згадка» – 8273,88 мг/кг.

**Ключові слова:** *Mentha piperita* L., листя, сорт «Чорнолиста», сорт «Згадка», жирні кислоти, хромато-мас-спектрометричне визначення, пальмітинова, ліноленова, лінолева кислоти.

**Вступ.** Сировина м'яти перцевої *Mentha piperita* L. родини Глухокропівові (Lamiaceae) – листя, популярний вид лікарської рослинної сировини [1]. В доступній літературі зустріли відомості про значний обсяг досліджень, присвячених летким сполукам, речовинам фенольної природи м'яти перцевої [2–8].

В світі фармакогностичного дослідження листя м'яти перцевої доцільно було провести порівняльний аналіз якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот листя поширених сортів цієї рослини.

Мета роботи – встановити якісний склад жирних кислот та кількісний вміст компонентів цієї групи сполук в листі м'яти перцевої *Mentha piperita* L. сортів «Чорнолиста» та «Згадка».

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження було листя м'яти перцевої сортів «Чорнолиста» та «Згадка», заготовлене з промислових ланів в травні-червні 2013 року в Дніпропетровській області.

Дослідження проводили методом хромато-мас-спектрометрії на хроматографі AgilentTechnology 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N в Національному інституті винограду і вина «Магарач» Української академії аграрних наук за сприяння Б. О. Виноградова за методикою, що викладено в літературі [9].

Для ідентифікації компонентів використовували базу бібліотеки мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 з загальною кількістю спектрів більш 470000, за допомогою програми для ідентифікації AMDIS і NIST [10].

**Результати й обговорення.** Результати наведено в таблиці 1. Визначено та ідентифіковано загалом 16 жирних кислот, при цьому в листі м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» – встановлено

не менше 12 (8 насичених та 4 ненасичених), сорту «Згадка» – не менше 15 сполук (11 насичених та 4 ненасичених). В аспекті якісного складу та кількісного вмісту компонентів кожний зразок індивідуальний, при чому відміна спостерігається в якісному складі насичених жирних кислот. Так, в сировині сорту «Чорнолиста» не знайдено капронову, трикоцилову, хенейкозанову та 2-оксипальмітинову кислоти, а в сировині сорту «Згадка» – лише лауринову кислоту.

Загальний вміст суми жирних кислот у листі сорту «Чорнолиста» дорівнював 7507,82 мг/кг, що незначно нижче порівняно з вмістом цієї групи сполук в сировині сорту «Згадка» (8273,88 мг/кг). Вміст суми ненасичених кислот в листі сорту «Чорнолиста» дорівнював 4592,48 мг/кг, що майже в 1,6 раза вище вмісту суми насичених жирних кислот у сировині сорту «Згадка» зівставний з вмістом цієї групи жирних кислот в сировині сорту «Чорнолиста» та становив 4149,92 мг/кг, що на рівні вмісту суми насичених жирних кислот в даній сировині (4123,96 мг/кг). Вміст суми насичених жирних кислот в листі сорту «Чорнолиста» в 1,4 раза нижчий порівняно з вмістом суми насичених жирних кислот в сировині сорту «Згадка».

Домінуючими компонентами жирних кислот листя м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» були ненасичена ліноленова (3603,14 мг/кг) та насичена пальмітинова (1433,67 мг/кг) кислоти. Домінуючою жирною кислотою листя м'яти перцевої сорту «Згадка» була насичена пальмітинова кислота (3007,12 мг/кг), вміст якої більш ніж вдвічі вище порівняно з іншим сортом м'яти. В сировині цього сорту також в значних кількостях знайдено ліноленову (2642,32 мг/кг) та лінолеву (1126,80 мг/кг) кислоти.

**Таблиця 1.** Якісний склад та кількісний вміст жирних кислот листя м'яти перцевої сортів «Чорнолиста» та «Згадка»

№ з/п	Назва сполуки	Кількісний вміст сполуки в листі м'яти перцевої сорту, мг/кг	
		«Чорнолиста»	«Згадка»
Насичені жирні кислоти			
1.	Капронова кислота	-	26,43
2.	Лауринова кислота	344,25	-
3.	Міристинова кислота	543,89	36,19
4.	Пальмітинова кислота	1433,67	3007,12
5.	2-оксипальмітинова кислота	-	72,89
6.	Маргарінова кислота	34,79	23,49
7.	Стеаринова кислота	175,82	368,21
8.	Арахінова кислота	156,33	321,73
9.	Хенейкозанова кислота	-	28,76
10.	Бегенова кислота	182,36	128,98
11.	Трикоцилова кислота	-	43,36
12.	Лігноцерінова кислота	44,23	66,80
Сума насичених		2915,34	4123,96
Ненасичені жирні кислоти			
13.	Пальмітолеїнова кислота	37,87	50,12
14.	Олеїнова кислота	276,06	330,68
15.	Лінолева кислота	675,41	1126,80
16.	Ліноленова кислота	3603,14	2642,32
Сума ненасичених		4592,48	4149,92
Загальна сума жирних кислот		7507,82	8273,88

Примітка: «-» – сполуку не знайдено.

**Висновки.** В листі м'яти перцевої двох сортів встановлено та ідентифіковано 16 органічних кислот, в сировині сорту «Чорнолиста» – не менш 12 сполук загальним вмістом 7507,82 мг/кг, сорту «Згадка» – не менш 15 сполук загальним вмістом 8273,88 мг/кг.

Домінуючими компонентами були ненасичені жирні кислоти, з індивідуальних сполук – в листі м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» були ліноленова (3603,14 мг/кг) та пальмітинова (1433,67 мг/кг) кислоти, сорту «Згадка» – пальмітинова (3007,12 мг/кг), ліноленова (2642,32 мг/кг) та лінолева (1126,80 мг/кг) кислоти.

#### Література

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – С. 198–199.
2. A systems biology approach identifies the biochemical mechanisms regulating monoterpene essential oil composition in peppermint / R. Rios-Esteva, G. W. Turner, J. M. Lee [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2008. – Vol. 105, Issue 8. – P. 2818–2823.
3. Analysis of Peppermint leaf and spearmint leaf extracts by Thin-Layer chromatography / L. Pelter, A. Arnico, N. Gordon [et al.] // J. of Chemical Education. – 2008. – Vol. 85, Issue 1. – P. 133–134.
4. Duband F. Aromatic and polyphenolic composition of infused peppermint, *Mentha x piperita* // F. Duband, P. Carnata // Ann. Pharm. Fr. – 1992. – Vol. 50, Issue 3. – P. 146–155.
5. Maffei M. Glandular trichomes and essential oils in develop in peppermint leaves / M. Maffei, F. Chialva, T. Sacco // New Phytologist. – 1989. – Vol. 111, Issue 4. – P. 707–716.
6. Kligler B. Peppermint oil / B. Kligler; S. Chaudhary // Am. Farm. Physician. – 2007. – Vol. 75, Issue 7. – P. 1027–1030.
7. Maffei M. Essential oil yield in peppermint soybean strip intercropping // M. Maffei, M. Mucciarelli // Field Crops Research. – 2003. – Vol. 84, Issue 3. – P. 229–242.
8. Ligor M. Thin Layer Chromatographic Techniques (TLC, OP TLC) for Determination of Biological Activated Compounds from Herb Extracts / M. Ligor, B. Buszewski // J. of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2007. – Vol. 30, Issue 17. – P. 2617–2628.
9. Рудник А. М. Карбонові кислоти бруньок бальзамічних тополь / А. М. Рудник // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 34–36
10. Elucidation of retention mechanism on hypercrosslinked polystyrene used as column packing material for high-performance liquid chromatography / C. S. Sychov, M. M. Ilyin, V. A. Davankov, K. O. Sochilina // J. Chromatogr. A. – 2004. – N 1. – P. 17–24.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИСТЬЕВ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СОРТОВ МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ MENTHA PIPERITA L.

К. В. Андрианов, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в листьях двух сортов мяты перечной *Mentha piperita* L. определен качественный состав и количественное содержание жирных кислот хромато-масс-спектрометрическим методом. Обнаружено наличие 16 веществ, из которых в образцах содержалось, соответственно, 12 и 15 соединений. В количественном отношении доминировали ненасыщенные жирные кислоты, из индивидуальных соединений – пальмитиновая, линоленовая, линолевая кислоты. Общее содержание жирных кислот в листьях сорта «Чернолистая» равно 7507,82 мг / кг, сорта «Згадка» – 8273,88 мг / кг.

**Ключевые слова:** *Mentha piperita* L., листья, сорт «Чернолиста», сорт «Згадка», жирные кислоты, хромато-масс-спектрометрическое определение, пальмитиновая, линоленовая, линолевая кислоты.

## STUDY OF FATTY ACID LEAVES PREVALENT SORTS OF PEPPERMINT MENTHA PIPERITA L.

K. V. Andrianov, Yu. A. Fedchenkova, O. P. Khvorost

*National University of Pharmacy*

**Summary:** leaves 2 varieties of peppermint *Mentha piperita* L. qualitative and quantitative composition of the fatty acids chromatography – mass – spectrometric method was defined. 16 revealed the presence of substances from which samples 12 and 15 compounds was contained. Quantitatively dominated unsaturated fatty acids of the individual compounds – palmitic, linolenic and linoleic acids. The total fatty acid in leaves varieties “Chernolistaya” is 7507.82 mg / kg, varieties “Zgadka” – 8273.88 mg / kg content.

**Key words:** *Mentha piperita* L., leaves, variety “Chornolista”, variety “Zgadka”, fatty acids, chromatography – mass spectrometric determination, palmitic, linolenic, linoleic acids.

Отримано 29.04.14

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

УДК 615.014.07:615.322:582.998-035.27:547.466

## АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛИСТКІВ ХРИЗАНТЕМИ НИЗЬКОРОСЛОЇ

© О. Л. Демидяк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** проведено дослідження амінокислотного складу листків хризантеми низькорослої сортів Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora. Встановлено наявність 19 амінокислот, 8 з яких незамінні.

**Ключові слова:** амінокислоти, хризантема низькоросла, листки.

**Вступ.** Рід Хризантема (*Chrysanthemum*) належить до родини Айстрових. У медицині країн Азії хризантему використовують при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, невралгіях, головному болю, гіпертонії та для покращення циркуляції кровотоку. Зовнішньо настій застосовують при запальних захворюваннях шкіри та очей [3, 7].

Метою наших досліджень було вивчення амінокислотного складу листків хризантеми низькорослої сортів Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora, які зростають на дослідних ділянках ботанічного саду "Червона калина" Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

**Методи дослідження.** Листки заготовляли в період масового цвітіння рослин. Виявлення амінокислот (вільних та зв'язаних) у листках хризантеми низькорослої проводили на хроматографі Agilent Technologies 1100. Для проведення аналізу використано хроматографічну колонку розміром 4,6×50 мм, заповнену октадецилсилильним сорбентом із зернистістю 1,8 мкм, «ZORBAX-XDB-C<sub>18</sub>».

Вміст вільних амінокислот у листках досліджуваних сортів хризантеми низькорослої вилучали у віалі 0,1 н водним розчином хлористоводневої кислоти, яка містила 0,2 % β-меркаптоетанолу. Віалу герметично закривали і поміщали на 2 год в ультразвукову баню при температурі 50 °С. Для визначення загального вмісту амінокислот у досліджуваних об'єктах після гідролізу у віалу додавали 3 мл 6 моль/л водного розчину хлористоводневої кислоти, яка містила 0,4 % β-меркаптоетанолу. Віалу герметично закривали і витримували 24 год при температурі 110 °С.

Віали із приготовленими зразками центрифугували і фільтрували. Відбирали 100 мкл фільтрату для визначення вмісту вільних амінокислот та 20 мкл фільтрату для визначення загального вмісту амінокислот і поміщали у ваку-

умний ексікатор при температурі 40–45 °С і тиску 1,5 мм рт. ст. до повного видалення хлористоводневої кислоти. Потім у віалу для аналізу послідовно додавали автоматичним дозатором – 200 мкл 0,8 моль/л боратного буферу з рН 9,0, 200 мкл 20 ммоль/л розчину 9-флуоренілметоксикарбоніл хлориду в ацетонітрилі, через 10 хв у реакційну віалу додавали 20 мкл 150 ммоль/л розчину амантадину гідрохлориду в 50 % водному розчині ацетонітрилу.

Хроматографічний аналіз здійснювали у градієнтному режимі елюювання з такими рухомими фазами: А – 0,05 моль/л водний розчин ацетату натрію, рН 6,5, В – 0,10 моль/л водний розчин ацетату натрію: ацетонітрил (23:22, v/v), рН 6,5, С – вода, D – ацетонітрил. Визначали умови проведення хроматографування наступним чином: робочий тиск елюенту 220–275 кПа; температура термостата колонки 50 °С; об'єм введеної проби 2 мкл; Параметри детектування: масштаб вимірювань 1,0; час сканування 0,5 с. Довжина хвилі детектування 265 нм. Ідентифікацію амінокислот у листках хризантеми низькорослої сортів: Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora здійснювали за часом утримування (RT) стандартів [4, 8, 9].

**Результати й обговорення.** У листках хризантеми низькорослої сортів Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora за результатами ВЕРХ-аналізу ідентифіковано 19 амінокислот, з яких 8 належать до незамінних (треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин), 11 – до замінних (глутамін, аспарагін, серин, аргінін, гліцин, аланін, пролін, цистеїн, тирозин, аспарагінова і глутамінова кислоти).

З незамінних амінокислот у листках хризантеми низькорослої сортів: Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora домінує пролін. Як видно із таблиці 1, найбільший вміст проліну серед зв'язаних та вільних амінокислот спостерігається у листках хризантеми низькорослої сорту Finos, що становить 1912,8 мг/100 г та 1790,1 мг/100 г

**Таблиця 1.** Вміст амінокислот у листках деяких сортів хризантеми низькорослої (мг/100 г, у перерахунку на абсолютно суху сировину)

Амінокислота	Finos		Grandeur		Apro		Belgo		Ostora	
	3A	BA	3A	BA	3A	BA	3A	BA	3A	BA
Аспарагінова кислота	901,6	6,7	680,0	3,9	864,1	11,8	720,2	14,0	1440,5	47,4
Глутамінова кислота	954,4	10,6	694,7	12,6	929,8	16,0	827,5	11,4	1559,6	61,3
Аспарагін	0,0	24,2	5,1	31,9	4,4	171,8	4,5	16,8	6,6	279,4
Глутамін	0,0	29,0	0,0	42,4	0,0	59,1	0,0	38,9	0,0	204,7
Серин	390,2	13,0	335,9	15,8	490,7	25,6	381,1	13,2	850,9	124,8
Аргінін	610,0	12,1	385,1	20,8	628,6	34,8	519,6	19,8	1025,6	41,4
Гліцин	468,7	7,2	369,6	5,6	423,1	14,3	419,9	3,2	642,1	19,3
Треонін*	387,5	5,9	293,7	12,9	399,2	8,7	359,9	18,9	625,1	49,1
Аланін	625,6	4,1	423,7	41,0	501,0	11,1	515,3	20,6	732,4	51,7
Пролін	1912,8	1790,1	1500,8	1081,4	1863,7	1572,1	1312,4	780,8	1521,8	1237,8
Валін*	333,2	32,4	233,5	33,8	315,2	17,4	337,8	27,0	589,4	76,1
Метіонін*	33,1	5,3	22,3	1,0	36,2	6,0	27,9	3,0	49,2	5,1
Ізолейцин*	240,4	11,5	135,8	13,2	233,8	5,0	245,1	10,7	444,4	26,8
Лейцин*	459,0	7,1	304,8	11,5	456,5	5,9	392,5	8,7	777,2	19,5
Фенілаланін*	318,0	19,7	211,0	24,4	322,9	21,7	246,8	6,6	567,1	52,5
Цистеїн	9,0	1,5	8,6	2,3	4,5	0,0	6,8	0,6	6,5	1,2
Гістидин*	205,5	8,3	153,8	9,1	145,9	10,1	179,6	6,3	177,7	13,9
Лізин*	297,4	3,2	201,6	3,3	332,6	6,2	277,0	2,6	525,3	15,8
Тирозин	327,0	17,2	253,6	38,5	298,0	9,3	336,9	42,0	423,1	45,4

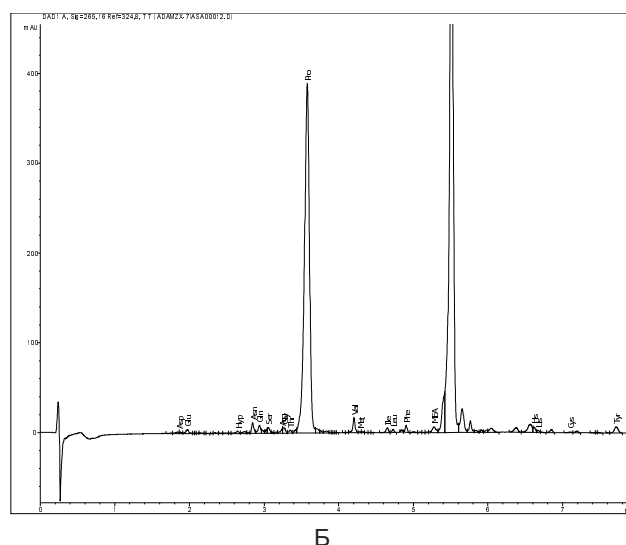
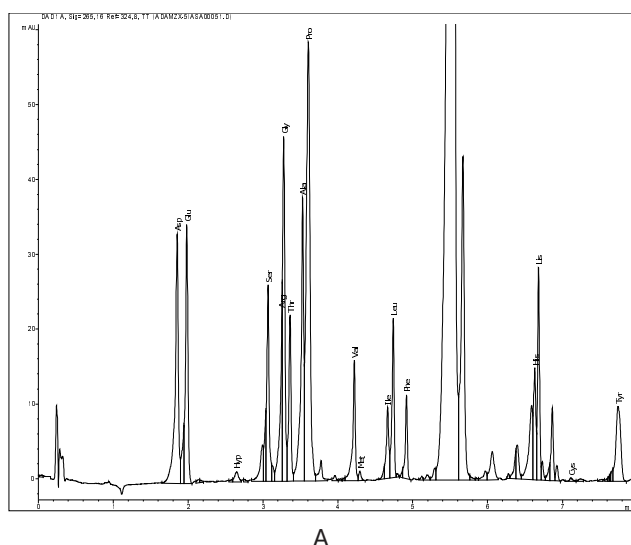
Примітки: 1.3A – зв'язані амінокислоти;

2. BA – вільні амінокислоти;

3. \* – незамінні амінокислоти.

відповідно. У листках хризантем сорту Apro, Ostora та Grandeur та Belgo вміст даної амінокислоти становив 1863,7 мг/100 г та 1572,1 мг/100 г; 1521,8 мг/100 г та 1237,8 мг/100 г; 1500,8 мг/100 г і 1081,4 мг/100 г; 1312,4 мг/100 г та 780,8 мг/100 г відповідно (рис. 1–5).

Значний вміст серед зв'язаних амінокислот займає аргінін – незамінна амінокислота, яка має широкий спектр біологічної активності. Аргінін відіграє важливу роль у пластичному та енергетичному обміні, зміцнює імунну систему, збільшує активність Т-клітинного імунітету, усуваючи



**Рис. 1.** Хроматограма зв'язаних (А) та вільних (Б) амінокислот у листках хризантеми низькорослої сорту Finos.

імунодефіцитні стани, уповільнює розвиток пухлин [1, 2].

У листках хризантеми низькорослої сорту Ostora вміст аргініну становив 1025,6 мг/100 г, сорту Apro – 628,6 мг/100 г, сорту Finos – 610,0 мг/100 г (рис.1, 3, 4, А).

У досліджуваних об'єктах виявлено значний вміст таких важливих амінокислот, як аспарагінова і глутамінова. Відомо, що дані амінокислоти займають центральне місце у процесах зв'язування, транспорту і виведення з організму біологічно активних форм азоту. Вони сприяють підтриманню азотистого балансу живих організмів. Аспарагінова кислота покращує проникність клітинних мембран для іонів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ ,

що стимулює активність синтетичних процесів у клітинах та полегшує процес м'язового скорочення. Аспарагінова кислота також є попередником оротової кислоти та піримідинів, які проявляють імуностимулювальну дію [5]. Глутамінова кислота бере участь у біосинтезі ДНК та РНК, стимулює процеси окиснення, покращує білковий та вуглеводний обмін, підвищує стійкість організму до гіпоксії, сприяє енергетичному забезпеченню функцій головного мозку, проявляє гепатопротекторну дію [6].

Листки досліджуваних сортів хризантеми містять достатню кількість у зв'язаному стані лейцину, який має здатність знижувати рівень цукру в крові і стимулювати виділення гормону росту (рис. 1–5, А).

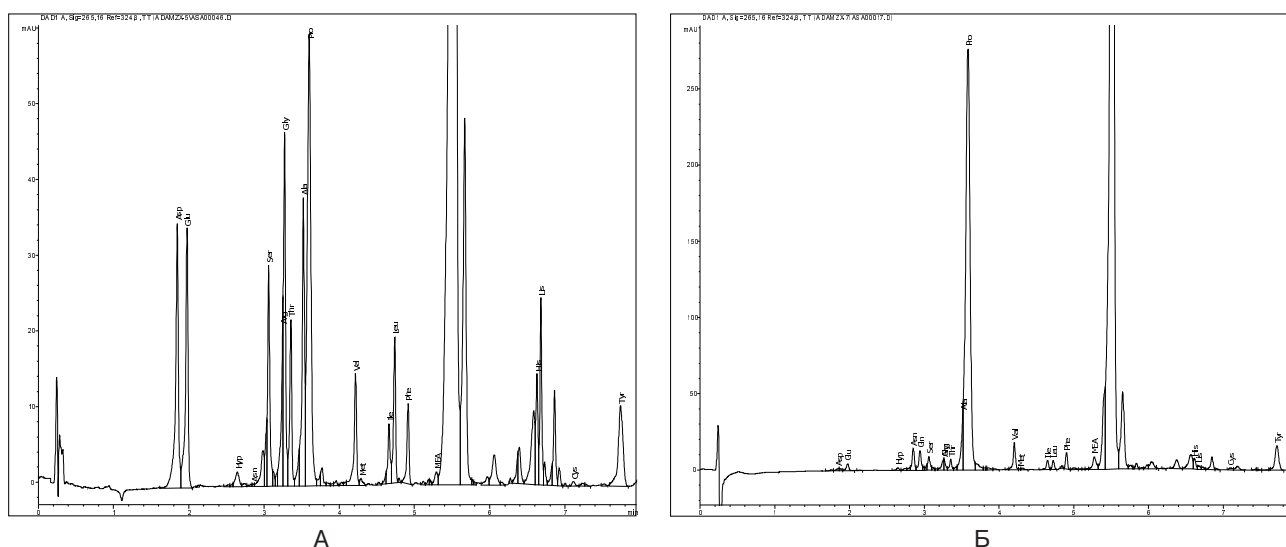


Рис. 2. Хроматограма зв'язаних (А) та вільних (Б) амінокислот у листках хризантеми низькорослої сорту Grandeur.

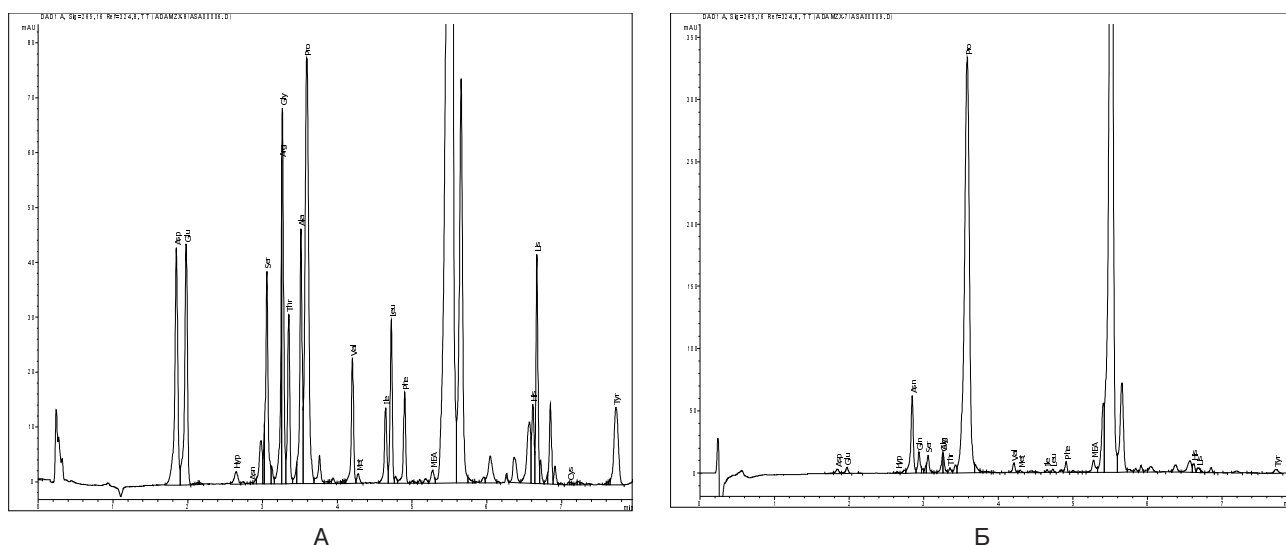


Рис. 3. Хроматограма зв'язаних (А) та вільних (Б) амінокислот у листках хризантеми низькорослої сорту Apro.

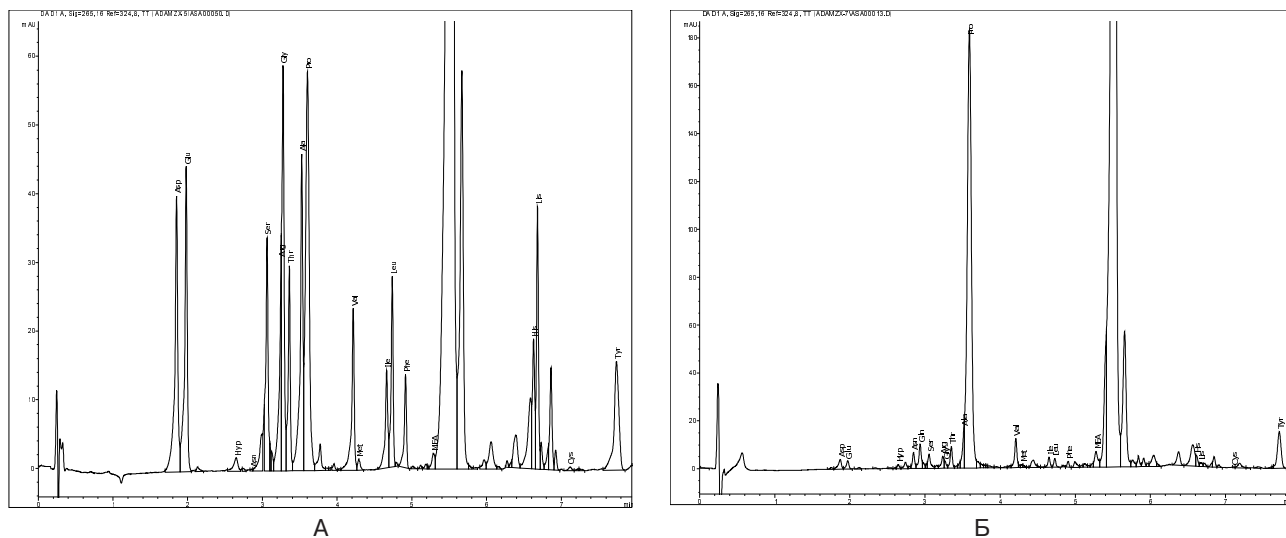


Рис. 4. Хроматограма зв'язаних (А) та вільних (Б) амінокислот у листках хризантеми низькорослої сорту Belgo.

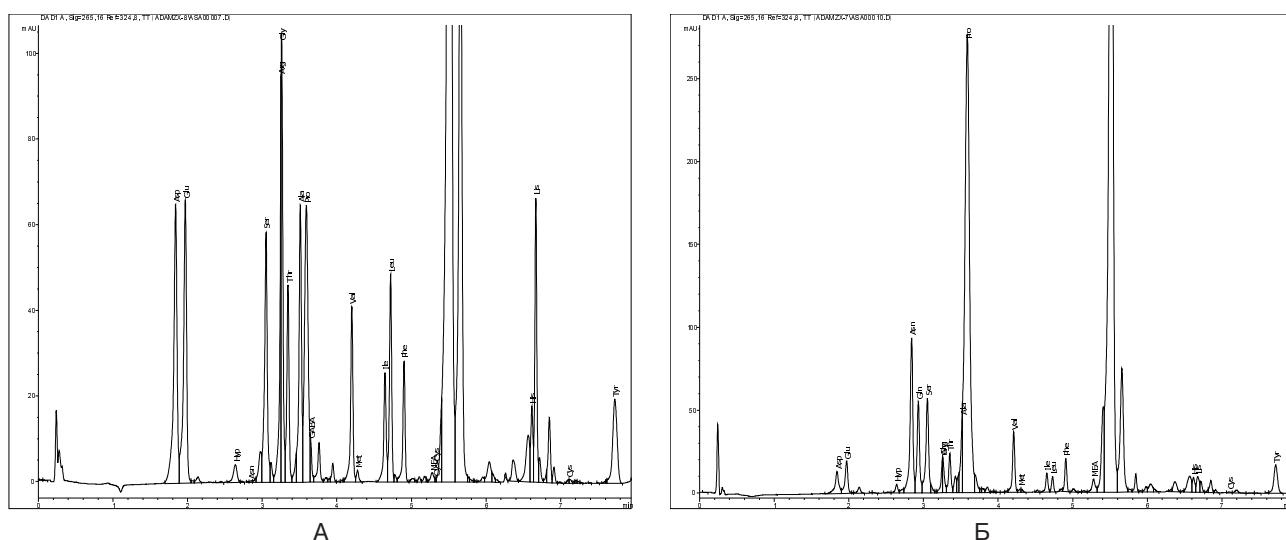


Рис. 5. Хроматограма зв'язаних (А) та вільних (Б) амінокислот у листках хризантеми низькорослої сорту Ostora.

**Висновки.** Вперше вивчено амінокислотний склад листків хризантеми низькорослою сортів Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora. За

результатами ВЕРХ-аналізу ідентифіковано 19 амінокислот, 8 з яких є незамінні та 11 замінні.

**Література**

1. Алмакаева Л. Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л. Г. Алмакаева, Е. В. Литвинова // Ліки України. – 2011. – № 1(5). – С. 23–26.
2. Аргинин в медицинской практике / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина [и др.] // Журнал АМН Украины. – 2004. – № 1. – С. 340–352.
3. Кодониди М. И. Изучение качественного состава фенольных соединений сухого экстракта соцветия хризантемы корейской (*Chrysanthemum koreanum* Makai) методом ВЭЖХ / М. И. Кодониди, Э. Т. Оганесян, О. А. Андреева // Курский научно-практический

1. – С. 120–122.
4. Козачок С. С. Исследование содержания аминокислот в антиаллергическом сборе // Молодые учёные и фармация XXI века : сб. науч. трудов, 25–26 февраля, Москва, – 2013. – С. 84–87.
5. Лукманова К. А. Аминокислотный и минеральный состав фитопрепарата люцерон / К. А. Лукманова, В. А. Рябчук, Н. Х. Салихова // Фармация. – 2000. – № 2. – С. 25–27.
6. Салига Н. О. Активність глутатіонової системи анти-



оксидантного захисту в щурів за дії L-глутамінової кислоти / Н. О. Салига // Український біохімічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 40-47.

7. Світ рослин. Повна ілюстрована енциклопедія / пер. з рос. Т. Єгорової; Іл. А. Воробйова, Ю. Золотарьової, Ю. Школьник. – К. : Країна Мрій, 2008. – С. 202–203 с.

8. Jambor A. Amino acid analysis by high performance liquid chromatography after derivatization with 9-

fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. Literature overview and further study / A. Jambor // Journal of Chromatography A. – 2009. – Vol. 1216. – P. 3064–3077.

9. Jambor A. Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride / A. Jambor // Journal of Chromatography A. – 2009. – Vol. 1216. – P. 6218–6223.

## АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ ХРИЗАНТЕМЫ НИЗКОРОСЛОЙ

**О. Л. Демидяк**

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

**Резюме:** исследовано аминокислотный состав листьев хризантемы низкорослой сортов Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora. Идентифицировано 19 аминокислот, 8 из которых незаменимые, 11 – заменимые.

**Ключевые слова:** аминокислоты, хризантема низкорослая, листья.

## AMINO ACIDS CONTENT OF THE LEAVES FROM CHRYSANTHEMUM SPECIES

**O. L. Demydiak**

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

**Summary:** determination of amino acids content of the leaves from Chrysanthemum species such as: Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora. 19 amino acids was identified, 8 of which are essential, 11 – nonessential amino acids.

**Key words:** amino acids, Chrysanthemum, leaves.

Отримано 23.05.2014

## ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ І ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТАУРИНУ

© Л. В. Соколова, О. Л. Грищук, В. П. Лозовий<sup>1</sup>, І. І. Бердей

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

**Резюме:** у статті викладено результати експериментальних досліджень фармако-технологічних і фізико-хімічних властивостей таурину. Встановлено, що дана субстанція є гідрофільною, негігроскопічною, термостійкою речовиною із добре вираженою кристалічністю та задовільною плинністю, яка не схильна до грудкування.

**Ключові слова:** таурин, активний фармацевтичний інгредієнт, фармако-технологічні, фізико-хімічні властивості.

**Вступ.** Фармацевтична розробка – це комплексне дослідження щодо створення нового лікарського засобу, яке переконливо демонструє, що вибрана лікарська форма, запропонований склад і технологія виробництва відповідають заявленим цілям та забезпечують високу терапевтичну ефективність, якість та безпеку при застосуванні лікарського препарату [1, 2, 8, 10]. Основними об'єктами досліджень із фармацевтичної розробки є лікарська форма, компоненти лікарського препарату (активний фармацевтичний інгредієнт і допоміжні речовини), технологічний процес та пакувальні матеріали [1, 2, 8, 10]. Кожен з етапів фармацевтичної розробки включає поглиблений теоретичний пошук інформації, який значно спрощує вибір та обґрунтування кожного компонента та стадій технологічного процесу лікарського засобу, що розробляється.

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) визначає фармакологічні властивості лікарського засобу, тому вибір діючої речовини та її кількісний вміст мають відповідати передбачуваним меті, тобто показанням до застосування. Відповідно до настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», вибір діючої речовини та її концентрації необхідно обґрунтувати експериментально або шляхом посилань на відповідні наукові джерела літератури [8, 10].

На кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків проводять комплексні експериментальні дослідження щодо створення різних твердих і м'яких лікарських форм, де як АФІ використовують сульфамінокислоту – таурин [3–7, 9, 11–13].

Необхідним та перспективним є вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей таурину для визначення технологічних прийомів роботи із цим АФІ при розробці різноманітних лікарських форм.

**Методи дослідження.** Дослідження форми кристалів таурину проводили згідно з ДФУ 1.2. відповідно статті 2.9.37. «Оптична мікроскопія». Наважку порошку таурину приблизно 0,02 г суспендували нерозчинною рідиною та наносили на предметно скло, потім відділяли рідину. Для часток речовин, що спостерігались у полі мікроскопа, визначали геометричну форму та заміряли її розмір з урахуванням збільшення. Отримання та обробку фотографій проводили за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498).

Визначення втрат маси таурину при висушуванні проводили згідно зі стандартною методикою (ДФУ 1.0 п. 2.2.32).

Фракційний склад оцінювали шляхом ситового аналізу, використовуючи комплект сит певних номерів із різним діаметром і формою отворів, за методикою ДФУ.

Визначення плинності порошку проводили за методикою ДФУ (п. 2.9.16, С. 163) на вібраційному пристрої моделі ВП-12А Маріупольського заводу технологічного обладнання. Наважку порошоків, взяту з точністю 0,5 %, вносили до закритої знизу лійки і після ущільнення протягом 20 с, відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Для визначення насипної густини точну наважку порошку (близько 20,0 г) поміщали в градуваний скляний циліндр, закріплений на приладі 545-АК-3 Маріупольського заводу технологічного обладнання. Механізм поступальної дії піднімав циліндр із порошком на певну висоту, звідки циліндр спадав вниз, вдаряючись у спеціальний пристрій, після чого знову піднімався до верхнього рівня. Завдяки численним ударам циліндра об підставку, в ньому відбувається ущільнення порошку. Амплітуда коливань – 35–40 мм, частота ударів – 150 кол./хв. Проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і

фіксували об'єми  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  з точністю до найближчої позначки. Якщо різниця між  $V_{500}$  і  $V_{1250}$  перевищувала 2 мл, проводили ще 1250 зіскоків циліндра.

Вимірювання кута природного укусу проводили за допомогою візирної лінійки і шкали, котрі додаються до приладу ВП-12 А. В лійку, отвір якої знизу закрито, засипали точну наважку (50,0 г) порошку з точністю 0,01 г. Вмикали вібратор і відкривали вихідний отвір, даючи можливість порошку висипатись. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворився між конусом та площиною поверхні. Для добре сипучих матеріалів вимірний кут повинен знаходитися в межах 25 – 35 °, для зв'язаних матеріалів – 60 – 70 °. Відповідно, чим меншим являється кут природного укусу, тим краща плинність.

Визначення змочуваності таурину: порошок таурину пресували на ручному таблетковому пресі під дією тиску 120 МПа. На зразок у вигляді таблетки наносили піпеткою краплю вибраного розчинника (приблизно 0,04 мл), потім фотографували таблетку через 15 с та 10 хв після нанесення. На знімку вимірювали величину кута змочування. Величину змочування оцінювали за крайовим кутом. При задовільній змочуваності кут контакту  $Q$  становить менше 90°, при незадовільній – більше 90°.

Концентрацію водневих іонів (рН) водного розчину таурину визначали потенціометрично (ДФУ 1.2, 2.2.3 і). Для цього згідно з Японською фармакопеею до 1,00 г таурину додавали 20 мл води та визначали рН розчину, яке має бути в межах від 4,10 і 5,60.

Кількісне визначення таурину проводили методом алкаліметрії у присутності формальдегіду (індикатор фенолфталеїн).

0,2 г таурину (точна наважка) вносили в колбу для титрування, додавали 50 мл води Р, 5 мл нейтралізованого за фенолфталеїном 37 % формальдегіду Р, вносили в колбу декілька крапель фенолфталеїну і титрували 0,1 моль/л розчином натрій гідроксиду до світло-рожевого забарвлення. Кількісний вміст таурину в субстанції визначали за формулою:

$$X = \frac{V_T \cdot K_p \cdot T \cdot 100}{m_H}, \text{ де}$$

$V_T$  – об'єм стандартного 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду, витрачений на титрування, мл;

$K_p$  – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій гідроксиду до 0,1 М;

$T$  – кількість таурину, що відповідає 1 мл стандартного 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду, г/мл;

$m_H$  – маса наважки таурину, г.

1 мл стандартного 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду відповідає 0,01215 г таурину ( $C_2H_7NO_3S$ ) [15].

**Результати й обговорення.** Властивості всіх порошкоподібних матеріалів, зумовлені перш за все їх кристалографічною структурою, які, в свою чергу, визначають деякі фармако-технологічні характеристики. Форма та розмір кристалічних часток визначаються структурою кристалічної решітки та умовами росту часток у процесі кристалізації. У більшості порошоків – частки анізодіаметричні (несиметричні, різноосьові). Менша частина порошкоподібних матеріалів має частки ізодіаметричні (симетричні, рівноосьові) – сфероподібні, глибокі, багатогранники та ін. При цьому ізодіаметричні частки ковзають легше, ніж шорсткі анізодіаметричні, які утворюють велику кількість зчеплень.

Результати вивчення кристалографічних характеристик активного фармацевтичного інгредієнта – таурину наведено на рисунку 1.

Мікроскопічне дослідження дозволило спостерігати форму часток, вивчити поверхню і будову первинних частинок та отримати попередні дані про максимальні, мінімальні і можливі розміри часток. Ці дані дадуть змогу визначити та скоординувати наступні дослідження.

Як видно із мікрофотографії (рис. 1), таурин являє собою чітко виражені кристали неправильної форми з гладкою поверхнею із загостреними краями, без утворення конгломератів. Всі кристали – прозорі, ізодіаметричної форми у вигляді трикутників або рейок, без дефектів (оклюзій і включень), края кристалів – загострені або ламані. Формфактор ( $K$ ) менше 0,5. Порошок таурину досить гомогенний.

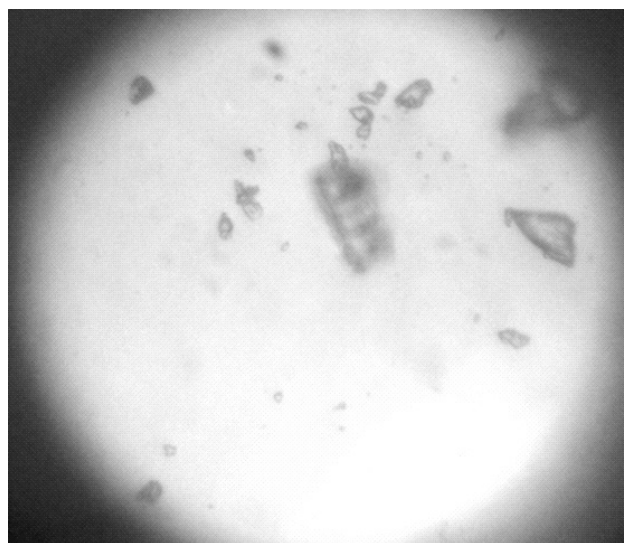


Рис. 1. Форма часток активного фармацевтичного інгредієнта – таурину.

Яскраво виражена кристалічна структура таурину повинна забезпечити добрі технологічні властивості при введенні його до складу капсул та мазі.

Всі решта фармако-технологічні показники таурину, які досліджені згідно з методиками ДФУ (табл. 1), зумовлені кристалографічною будовою субстанції.

З даних таблиці 1 видно, що визначені фармако-технологічні показники таурину є задовільними. Плинність є комплексною характеристикою порошків, яка залежить від об'ємних характеристик і визначає здатність сипкого матеріалу утворювати дискретно-безперервний потік, безпосередньо впливаючи на рівномірність висипання. Зі збільшенням насипної маси поліпшується плинність порошку. Побічним показником плинності є кут природного укусу, чим він менший, тим вища сипкість. Варто зазначити, що великий вплив на плинність порошків має вміст вологи у матеріалі. Надлишок вологи в досліджуваних зразках різко знижує сипкість за рахунок утворення масивних адсорбційних шарів на частках, підвищує їх адгезійні властивості як одна до одної, так і до дотичних з ними поверхонь.

Результати дослідження свідчать про невисокий вологовміст та задовільну плинність таурину, що при промисловому виробництві повинно забезпечувати безперебійну роботу всього задіяного обладнання, а також точність дозування, однорідність субстанції в одиниці мазі тощо.

Щодо насипного об'єму та насипної густини, вони кількісно характеризують здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми й характеру поверхні часток порошку. Невелика різниця в параметрах насипного об'єму та насипної густини до та після усадки залежно від зіскоків циліндра вказує на несхильність таурину до грудкування. Необхідно вказати високий ступінь дегідратації таурину, який не перевищував 0,1 %.

Розподіл діючої речовини в гідрофільному розчиннику суттєво залежить від її змочування. Кількісно змочування твердої поверхні рідиною оцінюється крайовим кутом змочування Q. Змочуваність порошкоподібних матеріалів характеризує гідрофільність їх поверхні та відіграє важливу роль у технології при розробці лікарських та косметичних засобів. Встановлено, що таурин проявляє досить непогану змочуваність, оскільки кут контакту Q менше 90°.

Результати досліджень фракційного складу таурину наведено в таблиці 2.

За результатами досліджень (табл. 2) можна відмітити, що в досліджуваних зразках таурину переважають дрібні фракції. Згідно з класифікацією ДФУ за фракційним складом таурин відносять до класу дрібних порошків.

Фізико-хімічні властивості таурину наведено в таблиці 3.

Як свідчать результати досліджень (табл. 3) таурин є кристалічною речовиною, що добре розчинна у воді. Молекула таурину містить як

**Таблиця 1.** Фармако-технологічні властивості таурину, n = 5

Найменування показника	Результат дослідження
Плинність, (с/100 г)	8,20 ± 0,30
Кут природного укусу, град.	30,00 ± 0,25
Насипний об'єм, (V <sub>0</sub> ), мл	14,50 ± 0,25
Насипний об'єм після усадки, (V <sub>10</sub> ), мл	12,5,50 ± 1,09
Насипний об'єм після усадки, (V <sub>500</sub> ), мл	10,50 ± 1,07
Насипний об'єм після усадки, (V <sub>1250</sub> ), мл	10,20 ± 1,05
Здатність до усадки, (V <sub>10</sub> - V <sub>500</sub> ), мл	2,00 ± 0,02
Насипна густина, (m/ V <sub>0</sub> ), г/ мл	0,68 ± 0,144
Насипна густина після усадки, (m/V <sub>500</sub> ), г/мл	0,96 ± 0,05
Насипна густина після усадки (m/ V <sub>1250</sub> ), г/ мл	0,98 ± 0,20
Вологовміст, %	0,10 0,01
Змочуваність таурину, кут контакту Q	45°

**Таблиця 2.** Результати дослідження фракційного складу таурину, n = 5

№	Сито № 1400, %	Сито № 355, %	Сито № 180, %	Приймач, %
1	0	0,25 0,02	0,85 0,01	98,90 0,02

Примітка. n=5; p<0,05.

Таблиця 3. Фізико-хімічні властивості таурину, n = 5

Найменування показника	Результат дослідження
Опис	білий кристалічний порошок
Ідентифікація	на хроматограмі випробуваного розчину, після обробки розчином для проявлення виявляється зона на рівні зони розчину порівняння, Rf = 0,2
Розчинність у воді	легкорозчинний
pH 20 % водного розчину	5,60 ± 0,15
Втрата в масі при висушуванні	0,10 ± 0,20
Температура плавлення	301,00 ± 2,05
Кількісний вміст у перерахунку на суху речовину, %	99,65 ± 0,02

кислу сульфогрупу SO<sub>3</sub>H (pK 1.5) так і основну аміногрупу NH<sub>2</sub> (pK 8.74), ізоелектрична точка в водних розчинах становить 5,12. У фізіологічних умовах (pH 7,3) ступінь іонізації сульфогрупи становить 100 %, аміногрупи – 96,3 %, тобто таурин в таких умовах існує у вигляді цвітер-іону.

Визначені фізико-хімічні властивості дозволяють спрогнозувати, що при використанні таурину у різних лікарських формах, він буде легко проникати крізь клітинні мембрани та забезпечувати добру біодоступність. Висока температура плавлення таурину дозволяє віднести його до групи термостабільних речовин, які здатні витримувати термічну стерилізацію.

Отримані експериментальні дані будуть враховані при подальших дослідженнях та розробках лікарських засобів з активним фармацевтичним інгредієнтом таурином.

**Висновки.** 1. Таким чином, одержані експериментальні дані фармако-технологічних і фізико-хімічних властивостей таурину дозволяють використати отримані результати для визначення технологічних прийомів роботи із цим АФІ при розробці різноманітних лікарських форм.

2. Кристалграфічними дослідженнями методом мікроскопії встановлено яскраво виражену кристалічну структуру таурину, що має забезпечити хороші технологічні властивості при його введенні до складу капсул та мазі.

3. Невисокий вологовміст та задовільна плинність таурину при промисловому виробництві будуть забезпечувати безперебійну роботу всього задіяного обладнання, а також сприятимуть точності дозування та однорідності субстанції в одиниці продукції.

4. Встановлено, що таурин проявляє непогану змочуваність, оскільки кут контакту Q менше 90°. Невелика різниця в параметрах насипного об'єму та насипної густини до та після усадки вказує на відсутність здатності таурину до грудкування.

5. Визначено фізико-хімічні властивості дозволяють зробити висновок, що при введенні таурину у різних лікарських формах, він буде легко проникати крізь клітинні мембрани та забезпечувати добру біодоступність. Висока температура плавлення таурину дозволяє віднести його до групи термостабільних речовин, які здатні витримувати термічну стерилізацію.

#### Література

1. Андрюкова Л. М. Оцінка схильності лікарської речовини до деструктивних перетворень — етап фармацевтичної розробки очних крапель / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова // Фармаком. – № 4. – 2010. – С. 52 – 62.
2. Безуглая Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75 – 82.
3. Бердей И. И. Изучение терапевтического действия геля с таурином на модели травматического повреждения глаз кроликов / И. И. Бердей, Л. В. Соколова, Е. Л. Грищук [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии». – 2013. – № 4. – С. 21–25.
4. Бердей И. И. Визначення оптимального складу мазевих основ для очної мазі / І. І. Бердей, Л. В. Соколова

// Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка (21 квітня 2011 р.). – Харків : НФаУ, 2011. – С. 179.

5. Бердей И. И. Перспективы использования таурин в фармации / И. И. Бердей, Л. В. Соколова, А. Е. Соколова // Апітерапія: сьогоднішня та майбутня фармації: матеріали IV з'їзду апітерпевтів України (12-13 травня 2011 р., м. Київ). – Харків, 2011. – С. 196 – 198.

6. Биологическое действие сульфаминокислоты – таурин / Е. Л. Грищук, И. И. Бердей, Л. В. Соколова [и др.]: сборник трудов первой научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые и фармация XXI века». 25-26 февраля 2013 года. Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. –

Россия. – Москва, 2013. – С. 56 – 59.

7. Гришук О. Л. Фармакологічне обґрунтування ефективної концентрації таурину на моделі гострого термічного запалення у тварин / О. Л. Гришук, І. І. Бердей, Л. В. Соколова // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1 (21). – С. 167 – 170.

8. Належні практики у фармації: практикум для студ. ВНЗ / [Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І.]. – Вінниця : Нова книга, 2013 – 368 с.

9. Пат. 79245 А Україна, А 61 К 9/08 (2006.01), А 61 К 31/00, А 61 Р 27/02 (2006.01), МПК (2013.01). Лікувальний гель для очей «Таугель» / Соколова Л. В., Бердей І. І. – № u 2012 13798; заяв. 03.12.12; опубл. 10.04.2013, Бюл. № 7.

10. Соколова Л. В. Вимоги до фармацевтичної розробки очних лікарських форм / Л. В. Соколова, І. І. Бердей // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали ІІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю (21–23 листопада 2012 р.). – Харків : НФаУ, 2012. – С. 159 – 160.

11. Соколова Л. В. Щодо створення очної мазі на основі таурину / Л. В. Соколова, І. І. Бердей // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). – Харків : НФаУ. – 2010. – С. 400.

12. Технологія виготовлення очного гелю з діючою речовиною таурином в умовах аптек / Л. В. Соколова, І. І. Бердей // Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ. – Випуск 1 з проблеми «Фармація». – Рішення ПК «Фармація», протокол № 77 від 17.10.2012. – № 5 – 2013.

13. Jacobsen J. Biochemistry and Physiology of Taurine and Taurine Derivatives. / J. Jacobsen, L. Smith // Phys. Rev. – 2008. – Vol. 48. – P. 23–28.

14. Swabrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology 3rd ed. / J. Swabrick // New York: Informa Healthcare. – 2007. – Vol. 1. – P. 208–228.

15. The Japanese Pharmacopoeia – 15-ed. // The National Institute of Health Sciences. – 2007. – 1802 p.

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТАУРИНА

**Л. В. Соколова, Е. Л. Гришук, В. П. Лозовой<sup>1</sup>, И. И. Бердей**

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

**Резюме:** в статье изложены результаты экспериментальных исследований фармако-технологических и физико-химических свойств таурина. Установлено, что данная субстанция является гидрофильным, негигроскопичным, термостойким веществом с ярко выраженной кристалличностью и хорошей сыпучестью, не склонной к комкованию.

**Ключевые слова:** таурин, активный фармацевтический ингредиент, фармако-технологические, физико-химические свойства.

## STUDY OF TECHNOLOGICAL, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF TAURINE

**L. V. Sokolova, O. L. Hryshchuk, V. P. Lozovyy<sup>1</sup>, I. I. Berdei**

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

**Summary:** the article presents the results of experimental studies of pharmaco-technological and physico-chemical properties of taurine. It is established that this substance is a hydrophilic, non-absorbent, heat-resistant substance with well-defined crystallinity and satisfactory fluidity that unwilling to lumping.

**Key words:** taurine, active pharmaceutical component, pharmacological and technological, physical and chemical properties.

Отримано 10.04.14

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

УДК 615.31:547.792]:615.453.6.012:542.68

## РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

©Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова

Запорізький державний медичний університет, НВО «Фарматрон»

**Резюме:** за допомогою симетричного композиційного ротатабельного уніформ плану другого порядку вивчено вплив трьох кількісних факторів (кількості поліплаздону К 29/32, цукру компрі S і неусіліну US 2) на фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном, які отримували методом прямого пресування. Рівняннями регресії другого порядку встановлений взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин і фармако-технологічними властивостями порошкових мас та таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном.

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

**Вступ.** Для зменшення токсичного впливу ізоніазиду рекомендовано одночасно призначати препарат антиоксидантної дії, а саме тіотриазолін [6, 8, 11]. У попередніх роботах ми обґрунтували доцільність створення комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном, а також проведено дослідження зі створення вказаних таблеток із використанням дрібнокристалічного ізоніазиду методом вологої грануляції [4] та кристалічного ізоніазиду виробництва індійської фірми Amsal Chem Private Limited методом прямого пресування [5]. При цьому було вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин (ДР) на фармако-технологічні властивості комбінованих таблеток, які отримували методом прямого пресування. Для подальших досліджень рекомендовано чотири допоміжні речовини.

Мета досліджень – вивчення впливу кількості ДР та розробка оптимального складу комбінованого лікарського засобу на основі ізоніазиду та тіотриазоліну у вигляді таблеток, які отримують методом прямого пресування.

**Методи дослідження.** В результаті проведених технологічних досліджень для створення комбінованих таблеток на основі ізоніазиду та тіотриазоліну за сукупністю фармако-технологічних властивостей (однорідність в масі таблеток, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання) з використанням функції бажаності відібрано найбільш перспективні ДР – просолв 90, плаздон К 29/32, цукор компрі S і неусілін US 2 [5]. Вказані допоміжні речовини проявляють різні фізичні та технологічні властивості, їх співвідношення в складі таблеток може проявлятися по-різному, тому раціонально більш детально дослідити їх кількість в складі комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном. За-

значимо, що вказані чотири ДР у вітчизняній фармацевтичній технології практично не вивчали, інформація про їх роль в складі таблеток базується на підставі матеріалів підприємств-виробників [1, 9, 10, 12].

При вивченні кількості ДР в складі таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном готували суміші, що містили діючі та допоміжні речовини. Перевірку порошкових мас ізоніазиду з тіотриазоліном здійснювали за такими показниками: вільна насипна маса і насипна маса після ущільнення, текучість і кут природного відкосу. Таблетки ізоніазиду з тіотриазоліном 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.** Для розробки оптимального складу комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном вивчали вплив трьох кількісних факторів:  $x_1$  – кількість поліплаздону К 29/32,  $x_2$  – кількість цукру компрі С і  $x_3$  – кількість неусіліну УС 2 на фармако-технологічні властивості порошкових мас і готових таблеток. Перелік досліджуваних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

До складу однієї таблетки вводили 0,2 г ізоніазиду, 0,05 г тіотриазоліну, 0,004 г кальцію стеарату і допоміжні речовини згідно з планом експерименту (табл. 2). Середня маса таблетки ізоніазиду з тіотриазоліном і з ДР складала 0,4 г. Кількість поліплаздону К 29/32 в складі таблеток складала 3,64–10,36 %, кількість цукру компрі S – 5,32–8,68 % і кількість неусіліну УС 2 – 0,32–3,68 %. При складанні рецептури таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном в тих випадках, коли кількість діючих і ДР в складі таблеток була мен-

**Таблиця 1.** Кількісні фактори та їх рівні, що вивчалися при створенні оптимального складу таблеток ізоніазиду з тіотріазололіном

Фактори	Рівні факторів				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»	верхня зіркова точка «+ α»
x <sub>1</sub> – кількість поліплаздону К 29/32 в таблетках, %	3,64	5,0	7,0	9,0	10,36
x <sub>2</sub> – кількість цукру компрі С в таблетках, %	5,32	6,0	7,0	8,0	8,68
x <sub>3</sub> – кількість неусіліну УС 2 в таблетках, %	0,32	1,0	2,0	3,0	3,68

шою 0,4 г, до середньої маси доводили за допомогою просолву 90. Отже, просолв 90 можна вважати теж кількісним фактором, який вивчався при створенні таблеток ізоніазиду з тіотріазололіном.

Для вивчення трьох кількісних факторів використовували симетричний композиційний ротатбельний уніформ план другого порядку [7]. Зіркове плече для вказаного плану експерименту α = 1,682. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазололіном наведено в таблиці 2.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та фармако-технологічними властивостями порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазололіном описували рівняннями регресії другого порядку:

$$y = b_0 x_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_{12} x_1 x_2 + b_{13} x_1 x_3 + b_{23} x_2 x_3 + b_{11} x_1^2 + b_{22} x_2^2 + b_{33} x_3^2$$

Для таблеток, що отримують методом прямого пресування, важливим показником є фармако-технологічні властивості порошкових мас.

Взаємозв'язок між вивченим кількісними факторами та вільною насипною масою порошкової суміші ізоніазиду з тіотріазололіном та допомі-

**Таблиця 2.** Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазололіном

Номер серії	Фактори			Відгуки							
	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>	y <sub>7</sub>	y <sub>8</sub>
1	+	+	+	0,66	0,78	10,93	22	1,58	67,3	0,20	18,5
2	-	+	+	0,63	0,77	11,43	27	1,04	65,3	0,18	16,8
3	+	-	+	0,64	0,77	13,34	27	1,13	58,6	0,22	15,8
4	-	-	+	0,63	0,77	10,25	28	1,21	61,0	0,18	11,1
5	+	+	-	0,66	0,82	13,12	30	1,59	60,0	0,25	18,2
6	-	+	-	0,64	0,77	12,32	28	0,72	51,0	0,28	12,6
7	+	-	-	0,64	0,77	12,35	24	0,82	46,8	0,28	16
8	-	-	-	0,64	0,77	11,39	24	1,02	42,5	0,29	11
9	+ α	0	0	0,67	0,79	12,29	24	1,37	52,8	0,28	14,8
10	- α	0	0	0,62	0,75	11,9	26	1,03	53,0	0,23	10,5
11	0	+ α	0	0,63	0,77	11,17	25	1,23	66,6	0,20	19,5
12	0	- α	0	0,62	0,75	10,96	22	0,97	53,0	0,27	16,5
13	0	0	+ α	0,59	0,71	13,35	26	1,26	67,5	0,18	18,1
14	0	0	- α	0,62	0,77	13,33	24	0,96	48,0	0,29	14,3
15	0	0	0	0,61	0,75	13,64	26	0,96	54,5	0,24	12,8
16	0	0	0	0,62	0,76	13,54	27	0,97	54,5	0,25	14,1
17	0	0	0	0,62	0,75	13,57	27	0,97	54,0	0,25	14,1
18	0	0	0	0,61	0,75	14,1	28	1,05	54,5	0,24	14,5
19	0	0	0	0,61	0,76	13,95	28	1,02	55,0	0,25	15
20	0	0	0	0,61	0,75	13,56	27	1,05	53,5	0,24	14,5

Примітки: y<sub>1</sub> – вільна насипна маса, г/см<sup>3</sup>; y<sub>2</sub> – насипна маса порошоків після ущільнення, г/см<sup>3</sup>; y<sub>3</sub> – плинність порошкових мас, 100 г/с; y<sub>4</sub> – кут природнього відкосу порошкових мас, град.; y<sub>5</sub> – однорідність маси таблеток, ±%; y<sub>6</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y<sub>7</sub> – стираність таблеток, %; y<sub>8</sub> – розпадання таблеток, хв.



жними речовинами описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,612 + 0,011x_1 + 0,005x_2 - 0,005x_3 + 0,005x_1x_2 + 0,0025x_1x_3 + 0,0005x_2x_3 + 0,014x_1^2 + 0,007x_2^2 + 0,0005x_3^2$$

(У цьому та нижченаведених рівняннях регресії курсивом відмічені статистично незначущі коефіцієнти)

Згідно з отриманим рівнянням регресії, із збільшенням кількості поліплаздону К 29/32 і цукру компрі S вільна насипна маса підвищується, а неусіліну US 2 – знижується. Коефіцієнти парних взаємодій незначущі. Значущі квадратичні коефіцієнти для факторів  $x_1$  і  $x_2$ .

Взаємозв'язок між вивченим кількісними факторами та насипною масою порошкової суміші ізоніазиду з тіотріазолоном та допоміжними речовинами після ущільнення описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 0,752 + 0,009x_1 + 0,007x_2 - 0,0103x_3 + 0,0075x_1x_2 - 0,005x_1x_3 - 0,0005x_2x_3 + 0,011x_1^2 + 0,006x_2^2 - 0,0003x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії засвідчив однаковий вплив вивчених факторів як на насипну масу вільну, так і на насипну масу після ущільнення. Дослідження порошкових мас ізоніазиду з тіотріазолоном та ДР вказує, що зберігаються тенденції до підвищення її значення із збільшенням кількості поліплаздону К 29/32 і цукру компрі S в її складі, і зменшення – при збільшенні кількості неусіліну US 2.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та текучістю порошкової суміші ізоніазиду з тіотріазолоном та ДР описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 13,64 + 0,366x_1 + 0,060x_2 - 0,234x_3 - 0,468x_1x_2 + 0,103x_1x_3 - 0,366x_2x_3 - 0,615x_1^2 - 0,979x_2^2 - 0,175x_3^2$$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості поліплаздону К 29/32 в порошковій масі її текучість підвищується, а неусіліну US 2 – знижується. Статистична значущість квадратичних коефіцієнтів всіх трьох факторів вказує, що при їх вивченні на «зіркових» точках суттєво змінюється текучість порошкової маси ізоніазиду з тіотріазолоном.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та кутом природного відкосу порошкової суміші ізоніазиду з тіотріазолоном та ДР описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 27,095 - 0,539x_1 + 0,662x_2 - 0,098x_3 - 0,25x_1x_2 - 1,00x_1x_3 - 2,00x_2x_3 - 0,363x_1^2 - 0,894x_2^2 - 0,363x_3^2$$

На підставі рівняння регресії встановлено, що кут природного відкосу зменшується при збільшенні кількості поліплаздону К 29/32 в складі порошкової маси і, навпаки, підвищується при збільшенні кількості цукру компрі S. Фактор  $x_3$  статистично незначущий, однак проявляється суттєва взаємодія між фактором  $x_3$  та  $x_2$

( $b_{23} = - 2,00$ ) та  $x_1x_3$  ( $b_{13} = - 1,00$ ). Значення коефіцієнтів парних взаємодій значно перевищує величину лінійних коефіцієнтів для факторів  $x_1$  і  $x_2$ , отже, залежно від того, на яких рівнях вивчати кількісні фактори, змінюється значення кута природного відкосу. Зазначимо, що у всіх серіях дослідів первинні значення кута природного відкосу не перевищували 30 град.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та однорідністю маси таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_5 = 1,003 + 0,124x_1 + 0,089x_2 + 0,096x_3 + 0,211x_1x_2 - 0,026x_1x_3 - 0,023x_2x_3 + 0,068x_1^2 + 0,032x_2^2 + 0,036x_3^2$$

При збільшенні кількості поліплаздону К 29/32 та цукру компрі S в складі таблеткової маси її однорідність погіршується. Кількість неусіліну US 2 у вивчених інтервалах на однорідність маси таблеток не впливає. Зазначимо, що у всіх серіях дослідів однорідність маси таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном була доброю, в досліді № 5 вона була максимальною –  $\pm 1,59$  % при фармакопейній вимозі  $\pm 5,00$ . Такі добрі показники щодо однорідності маси таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном можна пояснити тим, що при збільшенні кількості поліплаздону К 29/32 і цукру компрі S зменшується кількість просолу 90 як компонента таблеток. Просолв 90 створений спеціально для отримання таблеток методом прямого пресування для випадків, коли потрібно надати їм властивості плинності.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стійкістю таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_6 = 54,325 + 0,925x_1 + 4,220x_2 + 6,199x_3 + 1,133x_1x_2 - 1,716x_1x_3 - 1,08x_2x_3 - 0,59x_1^2 + 1,85x_2^2 + 1,17x_3^2$$

У наведеному рівнянні регресії статистично значущі всі коефіцієнти. Згідно з рівнянням регресії, визначальний вплив на стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном до роздавлювання проявляє фактор  $x_3$  – зі збільшенням кількості неусіліну US 2 в складі таблеток їх міцність підвищується. Ефект фактора  $x_3$  в 1,16 раза більший фактора  $x_2$  і 6,7 – фактора  $x_1$ . Із збільшенням кількості цукру компрі S та поліплаздону К 29/32 в складі таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном їх стійкість до роздавлювання теж підвищується.

У рівнянні регресії проявляється статистична значущість парних та квадратичних коефіцієнтів. Це означає, що залежно від того, на якому рівні вивчаються три фактори, суттєво змінюється значення стійкості таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном до роздавлювання. Так, наприклад, якщо фактор  $x_3$  і  $x_1$  вивчати на верхні «зіркових» точках, то очікуване значення стійкості таблеток ізоніазиду з тіотріазолоном до роздавлювання буде

складати 69,04 Н, а при вивченні вказаних факторів на нижні «зіркових» точках – 45,13 Н.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стиранистю таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_7 = 0,245 + 0,008x_1 - 0,013x_2 - 0,037x_3 - 0,005x_1x_2 + 0,012x_1x_3 + 0,002x_2x_3 - 0,002x_1^2 - 0,005x_2^2 - 0,005x_3^2$$

Визначальний вплив на стиранисть таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном проявляє фактор  $x_3$ , ефект якого в 2,84 раза вищий фактора  $x_2$ , і в 4,62 раза – фактора  $x_1$ . Із збільшенням кількості неусіліну US 2 та цукру компрі S стиранисть таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном зменшується, а кількості поліплаздону К 29/32 – підвищується. Отримані у всіх серіях дослідів таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном відзначалися високою стійкістю до стирання. У жодній серії дослідів значення вказаного показника не перевершувало 0,3 % при встановленій нормі 1 %. Це засвідчує раціональний підбір ДР.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та часом розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_8 = 14,183 + 1,774x_1 + 1,262x_2 + 0,790x_3 - 0,300x_1x_3 - 0,525x_2x_3 - 0,685x_1^2 + 1,206x_2^2 + 0,569x_3^2$$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості поліплаздону К 29/32, цукру компрі S і неусіліну US 2 час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном підвищується. Вважаємо, що схильність таблеток ізоніазиду до розпадання залежать від їх стійкості до роздавлювання. Розпадання таблеток проходить пошарово.

Проведені дослідження показали, що у 10-ти серіях дослідів час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном складав менше 15 хв, у 18-ти – стійкість таблеток до роздавлювання складала більше 50 Н, у всіх серіях дослідів стиранисть таблеток була менше 1% і однорідність маси – менше  $\pm 5\%$ . Отже, будь-яка із 10-ти серій, де час розпадання таблеток був менше 15 хв, може вважатися оптимальною. Проте час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном на верхній межі слід вважати критичним з позиції наступних біофармацевтичних досліджень, так і з позиції зміни цього показника при різних тисках пресування. Тому проведені перетворення трифакторної моделі в двофакторну з наступною побудовою графіка.

#### Література

1. Воскобойникова И. В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова // Химико-фармацев-

Відповідно до рекомендацій [7] перетворення проводили рівняння для  $y_8$ . При цьому фактор  $x_3$  стабілізували на верхньому рівні (+1), і після цього рівняння регресії набували наступний вигляду:

$$y_5 = 1,003 + 0,124x_1 + 0,089x_2 + 0,211x_1x_2 + 0,068x_1^2 + 0,032x_2^2$$

$$y_6 = 63,952 - 0,795x_1 + 3,14x_2 + 1,133x_1x_2 - 0,59x_1^2 + 1,85x_2^2$$

$$y_7 = 0,194 + 0,02x_1 - 0,013x_2 - 0,005x_2^2$$

$$y_8 = 14,973 + 1,774x_1 + 1,262x_2 - 0,685x_1^2 + 1,206x_2^2$$

На підставі перетворених рівнянь регресії будували лінії рівного виходу в системі координат  $x_1$  і  $x_2$  і знаходили оптимальну точку, при якій час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном був найменший. Це відбувається, коли фактор  $x_1$  вивчати на нижній зірковій точці, а фактор  $x_2$  – на нижньому рівні. При такому поєднанні значення однорідності маси таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном буде складати  $\pm 1,28\%$ , стійкість до роздавлювання – 64,2 Н, стиранисть – 0,17% і час розпадання – 9,9 хв.

На підставі проведених досліджень рекомендовано оптимальний склад таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном:

Ізоніазиду	0,2000
Тіотріазоліну	0,0500
Поліплаздону К 29/32	0,0146
Цукру компрі S	0,0210
Неусіліну US 2	0,0120
Просолву 90	0,0984
Кальцію стеарату	0,0040

Таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном готували за загальними правилами методом прямого пресування. Апробація результатів дослідження зі створення оптимального складу і технології таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном в промислових умовах підтвердила раціональність вибору допоміжних речовин та їх кількості в складі таблеток.

**Висновки.** 1. Вивчено вплив кількостей поліплаздону К 29/32, цукру компрі S і неусіліну US 2 на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном, які отримані методом прямого пресування.

2. Розроблений оптимальний склад і технологія таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном методом прямого пресування.

тический журнал. – 2005. – № 39. – С. 22–28.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : PIPEP, 2001. – 556 с.

3. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Дер-

жавне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : РІПЕР, 2004. – 520 с.

4. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тиотриазоліном методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 83–87.

5. Кучеренко Л. І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тиотриазоліном методом прямого пресування / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 1. – С. 80–84.

6. Тиотриазолін — фармакологічні аспекти і клінічне застосування / [Мазур І. А., Волошин Н. А., Чекман І. С. і др.]. – Львів : Наутилус, 2005. – 146 с.

7. 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.

8. Молекулярний механізм енерготропного і антиоксидантного дії тиотриазоліну / І. Ф. Беле-

ничев, І. А. Мазур, І. С. Чекман, Н. А. Волошин // Ліки. – 2006. – № 3–4. – С. 12–16.

9. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета / А. Д. Визир, В. В. Дунаев, В. А. Визир, И. А. Мазур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 3–13.

10. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22–28.

11. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. – Geneva, 2002. – 295 p.

12. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. – 2-nd ed. / Ed. By J.Swarbrick, J.C. Boylan. // NewYork: MarselDekker Inc. – 2002. – Vol. 1, 2, 3.

## РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ИЗОНИАЗИДА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромильова

*Запорожский государственный медицинский университет, НПО «Фарматрон»*

**Резюме:** для уменьшения токсического влияния изониазида рекомендуется одновременно назначать препарат антиоксидантного действия, а именно, тиотриазолін. Для нового комбинированного лекарственного средства, содержащего изониазид и тиотриазолін, была создана лекарственная форма – таблетки. Цель нашего исследования – изучение влияния количества вспомогательных веществ и разработка оптимального состава комбинированного лекарственного средства на основе изониазида и тиотриазолина в виде таблеток, полученных методом прямого прессования. Уравнениями регрессии второго порядка установлена взаимосвязь между количеством вспомогательных веществ и фармако-технологическими свойствами порошковых масс и таблеток изониазида с тиотриазолином. После проведения исследований предложен оптимальный состав таблеток, а полученные таблетки отвечают всем требованиям действующей Государственной фармакопеи Украины.

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

## DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS WITH ISONIAZID AND THIOTRIASOLIN BY DIRECT COMPRESSION METHOD

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova

*Zaporizhzhia State Medical University, SPA "Pharmatron"*

**Summary:** for the reducing of toxic effect of isoniazid it is recommended to prescribe simultaneous taking of antioxidant, namely thiotriazolín. For new combined drug with isoniazid and thiotriazolín dosage form – tablets - was developed. The aim of our investigation is to study the influence of adjuvants amount and to develop optimal composition of combined drug with isoniazid and thiotriazolín in the form of tablets received by direct compression method. Using regression equation of the second order the relationship between amounts of adjuvants and pharmaco-technological properties of powder masses and tablets with isoniazid and thiotriazolín was defined. After investigation optimal composition of tablets was proposed, and the tablets meet the requirements of State pharmacopeia of Ukraine.

**Key words:** isoniazid, thiotriazolín, tablets, adjuvants, direct compression, mathematical planning of experiment.

Отримано 27.03.14

## РОЗРОБКА СКЛАДУ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ НА ПІДСТАВІ РЕОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

© В. В. Ковальов

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** з метою розширення асортименту вітчизняних мазей, що містять як активні фармацевтичні інгредієнти – субстанції рослинного походження, проведено реологічні дослідження зразків мазей на гідрофільних основах. Компоненти основи мають великий вплив на споживчі властивості м'яких лікарських засобів. Саме дослідження структурно-механічних властивостей надає змогу прогнозувати поведінку мазі при вилученні з контейнера, нанесенні на шкіру тощо. Результати проведених досліджень надали змогу обрати оптимальний склад мазевої основи з точки зору вивчення рео-параметрів.

**Ключові слова:** мазь, реологія, допоміжні речовини, структурно-механічні властивості.

**Вступ.** М'які лікарські форми – це дисперсні системи з в'язко-пластичним дисперсним середовищем, що характеризуються неньютонівським типом течії. Тобто їх в'язкість при заданій температурі та напрузі зсуву змінюються нелінійно залежно від швидкості зсуву. Реологічні параметри мають великий вплив на застосування та зберігання мазей. Складність їх оцінювання зумовлена явищем тиксотропності. Тиксотропність – це здатність відновлювати реологічні параметри після структурних змін, викликаних механічною напругою. Оптимальна інтенсивність гомогенізації при виробництві мазей повинна забезпечувати належні характеристики в'язкості і пластичності, гомогенність та стабільність мазі при фасуванні, транспортуванні та зберіганні [1–3, 6, 7–12].

Мета дослідження – розробка мазі для застосування на I та II фазах ранового процесу, яка поряд з антимікробною та помірно дегідратаційною дією, прискорювала б репаративні процеси, що є дуже важливими саме на II фазі перебігу ранового процесу. На підставі вивчення

літературних джерел та проведених фармакологічних досліджень до складу мазі, що містить екстракт хлорофіліпту густий та етакридину лактат, було введено декспантенол у концентрації 2,5 %. Для реалізації основної мети необхідно розробити основу з помірними осмотичними властивостями та задовільними реологічними властивостями. З метою зниження високої дегідратаційної активності ПЕО-основ до складу введено гідрофільні розчинники. В попередніх дослідженнях було доведено зниження осмотичної активності розробленого складу мазі та відсутність негативного впливу на шкірний покрив [4, 5, 8, 10].

**Методи дослідження.** Для проведення реологічних досліджень виготовлено дослідні зразки мазі, що містять гідрофільні розчинники, введені до складу з метою можливого покращення споживчих властивостей. Склад зразків наведено в таблиці 1.

Визначення реологічних параметрів дослідних зразків проводили за допомогою ротацій-

Таблиця 1. Дослідні зразки мазей з гідрофільними неводними розчинниками

Речовина	Склад, г				
	зразок № 1	зразок № 2	зразок № 3	зразок № 4	зразок № 5
Екстракт хлорофіліпту густий	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Етакридину лактат	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Декспантенол	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Твін-80	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ПГ	0	0	0	2,5	5,0
Вода очищена	0	0	0	2,5	5,0
Гліцерин 85%	0	5,0	10,0	0	0
ПЕО-400	57,08	54,12	51,12	54,12	51,12
ПЕО-1500	38,12	36,08	34,08	36,08	34,08

ного віскозиметра Реотест-2 при температурі  $(34 \pm 1)^\circ\text{C}$  (температура шкіри людини) при швидкостях зсуву від 0 до  $450,0 \text{ c}^{-1}$ . Величини, що вимірюються, видаються у значеннях міжнародної системи одиниць (СИ): ефективна в'язкість ( $\eta$ ) – в Паскаль-секундах ( $\text{Па}\cdot\text{с}$ ); напруга зсуву ( $\tau$ ) – в Паскалях ( $\text{Па}$ ); швидкість зсуву ( $D_r$ ) – в одиницях на секунду ( $\text{c}^{-1}$ ).

**Результати й обговорення.** Отримані криві плинності свідчать, що дослідні зразки мазей є неньютонівськими рідинами та мають в'язко-пластичні властивості.

На підставі аналізу даних рисунка 1 можна зробити висновок, що при зростанні швидкості зсуву, помірно зростає напруга зсуву. Щоб зруйнувати структуру дослідних зразків 1, 2 та 3, необхідно докласти досить високу напругу, що свідчить про високі показники в'язкості. На відміну від них на руйнування структури зразків 4 та 5 необхідна набагато менша напруга зсуву [2, 6, 11].

Площа між висхідною та низхідною частинами петлі гістерезису свідчить про тиксотропність зразків, тобто їх здатність відновлювати структуру після впливу напруги. Чим більшою є площа гістерезису, тим повільніше зразок відновлює структуру. Площа гістерезису зразків 1, 2 та 3 досить велика (рис. 1), що свідчить про дуже повільне відновлення структури мазі. Площа гістерезису зразків 4 та 5 надає можливість зробити висновок про швидке відновлення структури мазі. Тому можна зробити висновок, що зразки 4 та 5 імовірно більш зручні для використання.

Однією з важливих споживчих характеристик мазей є їх в'язкість. Для визначення в'язкості системи для кожного зразка мазі будували графіки залежності значень в'язкості від швидкості зсуву.

Дані, відображені на рисунку 2 свідчать, що у досліджуваних зразках спостерігається обернено пропорційна залежність значень ефективної в'язкості від значень швидкості зсуву на всьому інтервалі швидкостей. Таке поступове зниження в'язкості при зростанні швидкості зсуву пов'язане з руйнуванням структури. Низькі значення в'язкості зразків 4 та 5, що містять розчин ПГ 5 та 10 %, відповідно, свідчать про їх гарну здатність до намазування. Використання розчину ПГ значно впливає на реологічні характеристики мазі та раціональне з метою включення до складу гідрофільних мазей з рослинними екстрактами.

**Висновки.** 1. Дослідні зразки мазей є неньютонівськими рідинами та мають в'язко-пластичні властивості.

2. Зразки, що містять 5 та 10% розчину ПГ, більш зручні для використання, вони швидко відновлюють структуру, що буде перешкоджати розтіканню мазі по поверхні шкіри.

3. Значення в'язкості зразків, що містять 5 та 10 % розчину ПГ, свідчать про їх гарну здатність до намазування.

4. Для подальших досліджень раціонально використовувати мазеву основу, що складається зі сплаву ПЕО-400/ПЕО-1500 у співвідношенні 6:4 та водного розчину ПГ.

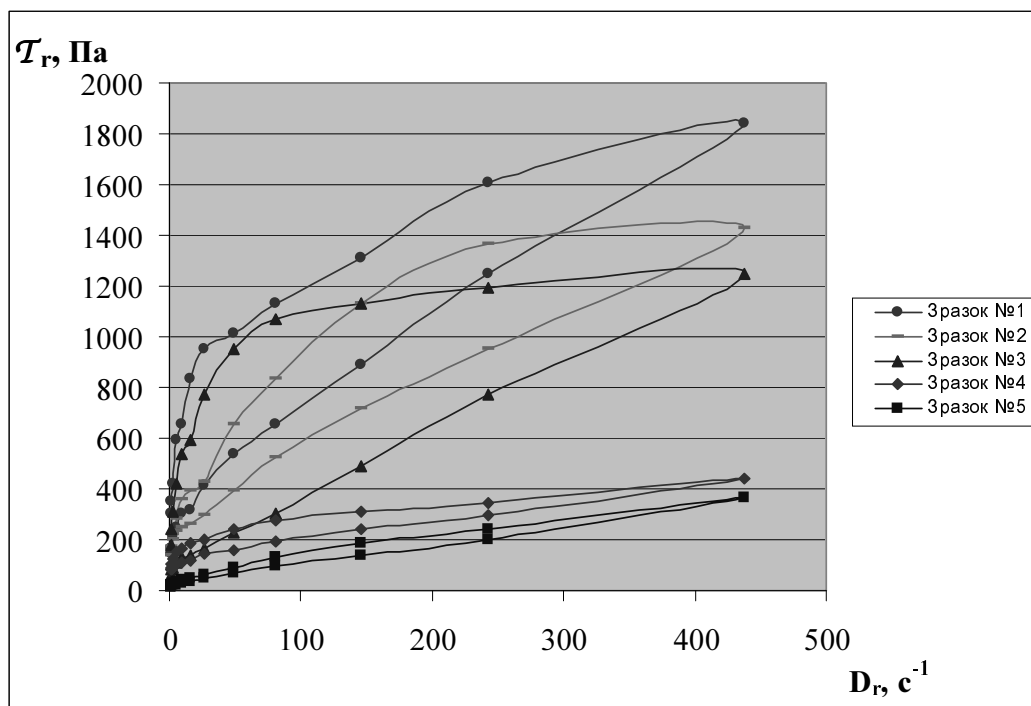


Рис. 1. Залежність напруги зсуву дослідних зразків мазі від швидкості зсуву.

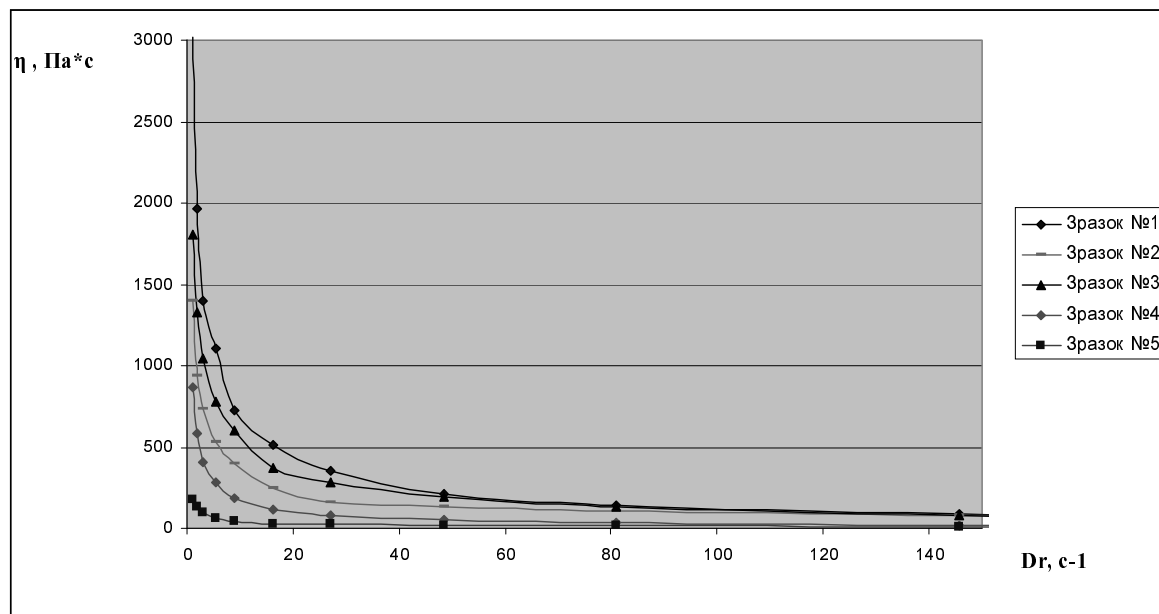


Рис. 2. Залежність в'язкості зразків від зміни швидкості зсуву.

#### Література

1. Баранова І. І. Розробка та вивчення гелевих систем на основі комплексного сополімеру "Aristoflex AVC" / І. І. Баранова // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 5. С. 112–116.
2. Мабрук Тліг Вплив виду основи-носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми натрію гіпохлориду для зовнішнього застосування / Тліг Мабрук, В. В. Гладишев // Фармацевтичний часопис. – № 1. – 2009 р. – С. 32.
3. Гусов Р. М. Изучение реологических параметров и разработка офтальмологического геля азитромицина / Р. М. Гусов, Л. П. Овчаренко // Фармація. – 2010. – № 1. – С. 32–35.
4. Ковалев В. В. Изучение влияния вспомогательных веществ на осмотическую активность мази // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства : сборник материалов III Международной научно-практической конференции в рамках Научной сессии НИУ «БелГУ» (12–17 апреля 2013 г. г. Белгород Россия) / В. В. Ковалев. – 2013. – С. 149–151.
5. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / В. В. Ковальов. – Х., 2009. – 22 с.
6. Кузнецов О.А. Реология пищевых масс: учебное пособие / О. А. Кузнецов, Е. В. Волошин, Р. Ф. Сагитов – Оренбург : ГОУ, 2005. – 106 с.
7. Експериментальне дослідження репаративної та протизапальної активностей мазі «Філетол» / Яковлева Л. В., Ковальова Є. О., Ковальов В. В. [та ін.] // Вісник фармації. № 1. – 2010 р. – С. 59–61.
8. Половко Н. П. Вивчення реологічних властивостей гелю з біфоназолом / Н. П. Половко // Фармацевтичний журнал. – № 2. – 2010 р. – С. 70–73.
9. Чуешов О. В. Дослідження стабільності мазі для лікування інфекційно-алергічних захворювань шкіри та раннього процесу / О. В. Чуешов, С. О. Тихонова // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії : матеріали Всеукр. наук.-практ. семінару, м. Харків, 26 листоп. 2004 р. – Х., 2004. – С. 84–87.
10. Effects of a topically applied wound ointment on epidermal wound healing studied by in vivo fluorescence laser scanning microscopy analysis / В. Lange-Asschenfeldt, A. Alborova, D. Kruger-Corcoran [et al.] // J. Biomed. – 2009. – Vol. 14(5). – P. 54–41.
11. Hopkinson I. Collagen VII expression in human chronic wounds and scars / I. Hopkinson, I. E. Anglin, D. L. Evens // Journal Pathology. – 1997. – № 2. – P. 192–196.
12. Shegokar R. SiRNA Delivery. Challenges and role of carrier systems / R. Shegokar, L. AL Shaal, P. R. Mishra // Die Pharmazie. – 2011. – Vol. 66, № 5. – P. 313–318.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ НА ОСНОВАНИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**В. В. Ковалев**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** с целью расширения ассортимента отечественных мазей, содержащих в качестве активных фармацевтических ингредиентов – субстанции растительного происхождения, проведены реологические исследования образцов мазей на гидрофильных основах. Компоненты основы имеют большое влияние не только на терапевтическую эффективность мазей, но и на потребительские свойства. С целью выбора рационального состава основы необходимо изучить реологические свойства мази. Само исследование структурно-механических свойств дает возможность прогнозировать поведение мази при извлечении из контейнера, нанесении на кожу и т. д. В качестве основы выбран сплав полиэтиленоксидов 400 и 1500 в соотношении 6:4. Составы образцов отличались наличием глицерина и раствора пропиленгликоля. В ходе исследования изучена зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига опытных образцов на модели построения петли гистерезиса. Результаты проведенных исследований дали возможность выбрать оптимальный состав мазевой основы с точки зрения рео-параметров.

**Ключевые слова:** мазь, реология, вспомогательные вещества, структурно-механические свойства.

## DEVELOPMENT OF THE OINTMENT BASE COMPOSITION ON THE BASIS OF RHEOLOGICAL RESEARCHES

**V. V. Kovalyov**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** rheological studies have been conducted on samples of ointments on hydrophilic bases in order to expanding the range of domestic ointments containing substances of plant origin as active pharmaceutical ingredients. Base components have a great influence not only on the therapeutic efficacy of ointments, but on consumer properties. Studying of the ointment rheological properties is necessary with a view to choosing the rational ointment base. It's possible to predict the behavior of the ointment when removed from the container and application to the skin by studying of ointment structural and mechanical properties. As ointment base the alloy of polyethylene oxide 400 and 1500 in a ratio of 6:4 was selected. The compositions of samples differs by the presence of glycerol and propylene glycol solution. During research the dependence of shear stress versus shear rate was studied for prototype samples by a hysteresis loop constructing. The results of the research have made it possible to choose the optimal composition of the ointment base in terms of the rheological parameters.

**Key words:** ointment, rheology, excipients, structural and mechanical properties.

Отримано 02.04.14

## TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF HARD CAPSULES CONTAINING LADY'S BEDSTRAW HERB LIPOPHILIC COMPLEX

©A. V. Proskochylo, V. H. Demianenko, D. V. Demianenko, S. V. Breusova

National University of Pharmacy, Kharkiv

**Summary:** technological parameters manufacturing of capsules containing Lady's Bedstraw's herbs lipophilic complex (*Galium verum* L.) have been substantiated, namely, conditions, mixing sequence, temperature mode and so on. The water absorption kinetics of different composition powder mixtures has been studied. The expediency of using lactose as a diluent has been confirmed experimentally, that allowed us to obtain practically non-absorbent capsule mass containing Lady's Bedstraw's herbs lipophilic complex. On the basis of these studies, the manufacturing technology of capsules codenamed "Galiver" has been developed.

**Key words:** Lady's Bedstraw (*Galium verum* L.), capsules, lipophilic complex, technology, manufacturing flowchart.

**Introduction.** The herbs are an inexhaustible source for searching the bioactive substances (BAS), which are widely used in therapy of various diseases. Herbal medicinal products (HMP) [4, 20] remain actual even in the times of scientific and technological advance due to variety of advantages. In the view of pharmaceutical technology, the production of medicinal preparations based on HMP has certain difficulties that is connected with a duration of multistage processes, and strict demands as for their quality [16, 23, 24]. However, it is an uncontestable fact that, in case of following such demands, HMP can be successfully used for the treatment of diseases, for which the usage of synthetic ones is ineffective and unjustified from a pharmacoeconomic point of view [11].

Currently, in Ukraine, the data on HMP domestic market share is quite arguable and ambiguous, however, the gradual growth of their quantity is observed. The detailed researches as for the overall dynamics of HMP market were not carried out, although data on some pharmacotherapeutic groups is known [1, 3, 8, 9, 11, 17, 19]. When taking the above-mentioned into account, it is possible to conclude that the usage of HMP is quite actual, and their research requires the efforts of different specialists.

The successful HMP competition in the market of Ukraine depends on a great number of factors, the one of which is their appropriate pharmaceutical development. The confirmation of the evidence-based approach to herbal medicinal products development is multistage and many-sided study of maximal number of factors, which together form their quality [10, 15]. The modern conception of new HMP creation requires following the strict conditions of the appropriate practices system [16]. Thus, the usage of modern scientific and technical

achievements in the herbal medicinal products technology is actual and well grounded.

The achievements of a great number of researches from different countries, and the experience of the usage of the mentioned herb in folk medicine were the premise of the development of new HMP on basis of Lady's Bedstraw (*Galium verum* L.) [5, 14, 18, 21]. Nevertheless, at the time of submitting the article in press, we did not find any reference to oral dosage form creation in the form of hard capsules.

Thus, the goal of the given work is the development of the technology of encapsulated HMP, which contains the Lady's Bedstraw herb lipophilic complex (LBLC), received by means of extraction of mentioned raw material by liquefied difluorochloromethane [13].

**The methods of research.** The original substance was LBLC, which further was mixed with excipients with the aim of receiving free-flowing powder mixture. Based on the previous researches [22], we received the powder mixtures, the fillers of which were potato starch, lactose with particles size of 180 microns (80 mesh) and their combination in a ratio of 50/50. In order to provide the necessary flowability of model mixtures, the addition of aerosil took place. For carrying out the researches, 10 samples, which possessed satisfactory flow properties, were selected.

The LBLC was added in the form of a solution in methylene chloride (1:6 wt.) at the rate of 6,06 mg of standardized LBLC per capsule that corresponds to the average effective dose, established during previous researches.

The capsular fillers were prepared in a laboratory mixer with the stirrer rotational speed of 45-60 rpm. The part of a filler, riddled through the sieve № 355



according to SFU, was placed in a laboratory mixer and then the calculated number of aerosil was added. Thereafter, we added the solution of LBLC, and continued mixing until a homogenous, uniformly colored mass was obtained, then we added the remnants of a filler and continued mixing again during 10-15 minutes. The obtained mass was dried in a vacuum oven at a temperature of  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ .

During carrying out the researches of pharmacotechnological indicators of capsular fillers, the pharmacopoeial methods were used.

The absorbability of capsular fillers was determined by the sample mass growth in percent in relation to the initial mass of a weigh, which was placed in desiccator with purified water, where 100% humidity was maintained. The received data was used for construction of a moisture absorption kinetics graphically.

#### The results and their discussion.

The moisture absorption kinetics is represented in Fig. 1, A and 1, B. On the 10<sup>th</sup> day, a mould

appeared on the researched samples (Fig. 1, B). That is why the further researches on absorbability determination were not carried out any more, and there the experiment was discontinued.

As it can be seen from data in Fig. 1, A and 1, B, the greatest influence on absorbability is caused by the nature of diluent and aerosil content. The moisture absorption of samples increases in the series of diluents: lactose – lactose and starch potato mixture (50/50) – potato starch. During the dilution of LBLC with diluent, the decrease of absorbability is observed.

The capsular fillers on lactose basis with addition of 4% aerosil possess absorbability, which is almost 28 times less than one of analogous fillers on basis of lactose and potato starch mixture, and almost 33 times less than one of a mixture on potato starch basis. The low moisture absorption of LBLC mixtures with lactose and aerosil makes it possible to conclude that such mixtures will be more stable during the capsules production process and their further storage.

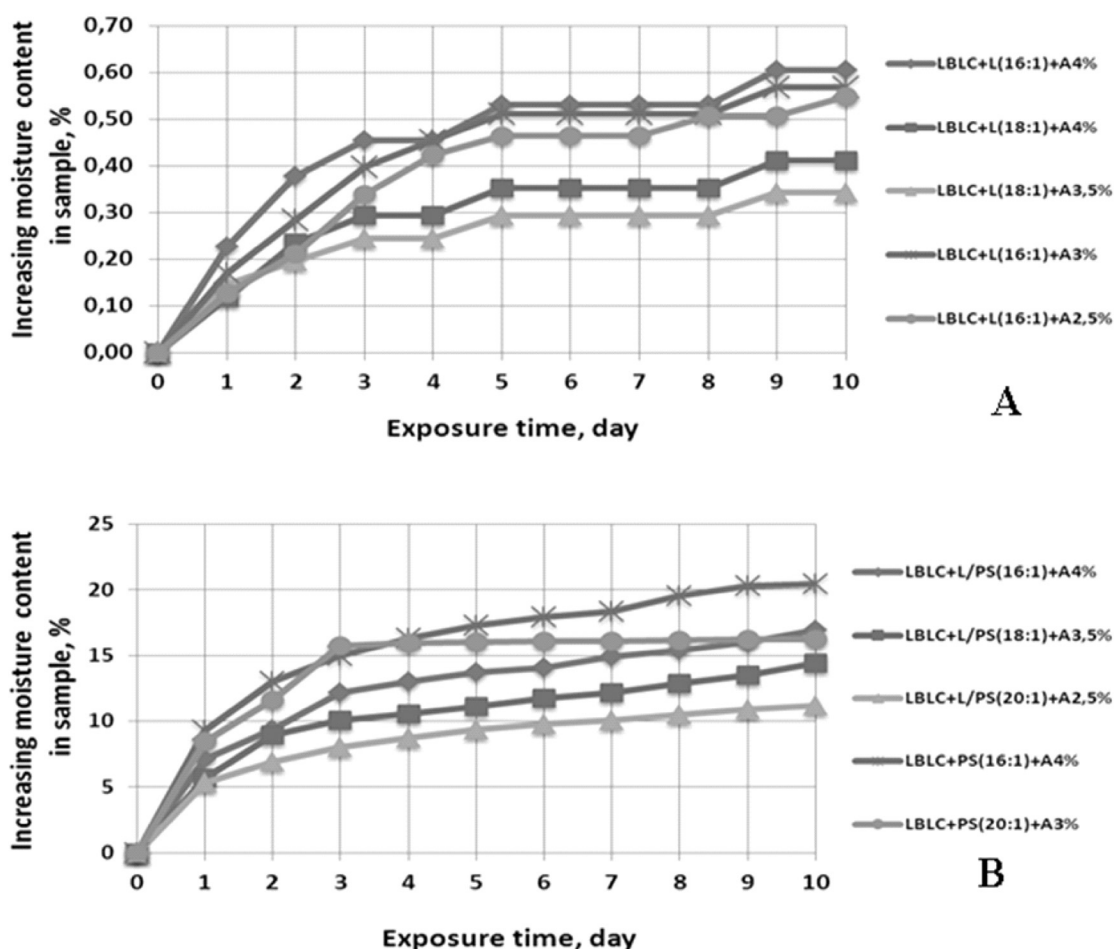


Fig. 1. The absorbability of capsular fillers from LBLC (A – samples, which contain LBLC, lactose (L) and aerosil (A) in various ratios; B – samples, which contain LBLC, the mixture of lactose and potato starch (50/50) (L/PS) or potato starch (PS) and aerosil (A) in various ratios).

At the same time, the increase of aerosil content in researched samples led to the increase of humidity growth. The similar regularity also took place in works [2, 6, 7]. Thus, the composition of capsular filler, which contain lactose 80 and LBLC in the ratio of 18:1 and 3,5 % of aerosil, was selected.

The technological process of obtaining capsules from LBLC consists of the stage of auxiliary works; the main technological process stage; the stage of packing, marking and shipment of finished products to a warehouse. The research results were used during the development of technological instruction of the capsules production from LBLC and were included to pharmaceutical drug development.

The production of the developed capsules under the conventional name «Galiver» consists of four stages of main technological process and three stages of packing, which are briefly described below. The critical parameters and critical stages, indicators, which are directly controlled and which concern the production control, are shown in Fig. 2.

#### *The stage 1. The raw material preparation*

The raw material for preparation is subject to incoming control. After passing the incoming control, the raw material is delivered to the area with a help of a transport trolleys.

In the vessel, the calculated amount of lactose is weighed, and then it is aseptically transferred to a vibrating sieve with sieve mesh size of 0,355 mm. The sifting is gathered in a sterile polythene bag and then it is transferred to the stage 3.

The calculated amount of aerosil is weighed in a dry vessel and quantitatively transferred to a separate clean sealed vessel. Thereafter, aerosil is transferred to the stage 3.

#### *The stage 2. LBLC dissolution*

With the aim of the obtained LBLC standardization, it is necessary to carry out its dilution with a calculated amount of methylene chloride on basis of the results of the analysis of the quantitative content of BAS.

After receiving the positive conclusion from Quality Control Department (QCD) laboratories as for the LBLC indicators, its weighed amount is placed into reactor, where the calculated quantity of methylene chloride is flowed by gravity from a dosimeter. The solution of LBLC is mixed by compressed air flow for 5 minutes, and then it is poured out by gravity into a vessel and weighed on the scales. The obtained solution is hermetically sealed and transferred to the stage 3.

#### *The stage 3. The obtaining mass for capsulation*

The mixing of ingredients is carried out in mixing-type dryer of SYH-100 type, which consists of frame, electric drive, vessel with a cover and planetary stirrer.

The part of sifted lactose and aerosil from the first stage are loaded into the mixer. The calculated

amount of a solution of LBLC in methylene chloride (1:6 wt.) is picked out from a vessel into a glassware and is poured into a mixer, and then a cover is hermetically closed and a stirrer is switched on. In 5 minutes after starting the mixing, the warm water, having temperature of 40-42°C, is supplied to a mixer envelope, and the cold water – to heat exchangers pipes. The methylene chloride, which has condensed in heat exchanger, is poured out to a dosimeter by gravity.

The mixing is carried out during 15 minutes. Thereafter, the mixer is switched off and the remnants of lactose are loaded. The mixer is switched on and a mass is mixed for another 15 minutes, and then the mixer is switched off, the valves of heat exchanger are blocked, the vacuum is supplied to the mixer and the remnants of a solvent are distilled from a powder mixture.

In 15 minutes of vacuumization, the sample of a powder is taken and transferred to QCD laboratory for researching the technological parameters and for analysis of residual content of a solvent. In case if the content of methylene chloride in a powder exceeds 0,05 %, the additional distillation should take place.

The prepared powder mixture is unloaded from the mixer into the vessel and then it is transferred to the stage 4.

#### *The stage 4. The capsules filling*

The hard gelatin capsules № 4 are filled with a powder mixture from the third stage on a machine of the type LZ/64 Zanazi (Italy).

The process of capsules filling on a machine includes 8 operations: capsules supply to matrix socket, opening of empty capsules, placing the capsules according to the target level, volumetric dosing, rejection, closing the capsules with a cover, extrusion of filled capsules and their dedusting.

After carrying out the capsules filling with a mass for capsulation, the necessary amount of capsules for conducting the ongoing check of their quality is selected. After a positive conclusion from QCD laboratory, the filled conditioned capsules are transferred in a vessel to the stage 5.

#### *The stage 5. The packing into blisters*

The capsules «Galiver» are loaded from a vessel to a bin of automatic blistering machine of the type KDB-120, which is equipped with electronic counting device, and 10-capsules packing in blister packs is realized. After carrying out the random visual check, the blisters with capsules are transferred to the stage 6.

#### *The stage 6. The blisters packing into cartons*

At this stage, 2-b blister packing with capsules and instruction for medical use into cartons takes place. The packed production is subject to full analysis according to methodics, described in QCM. When

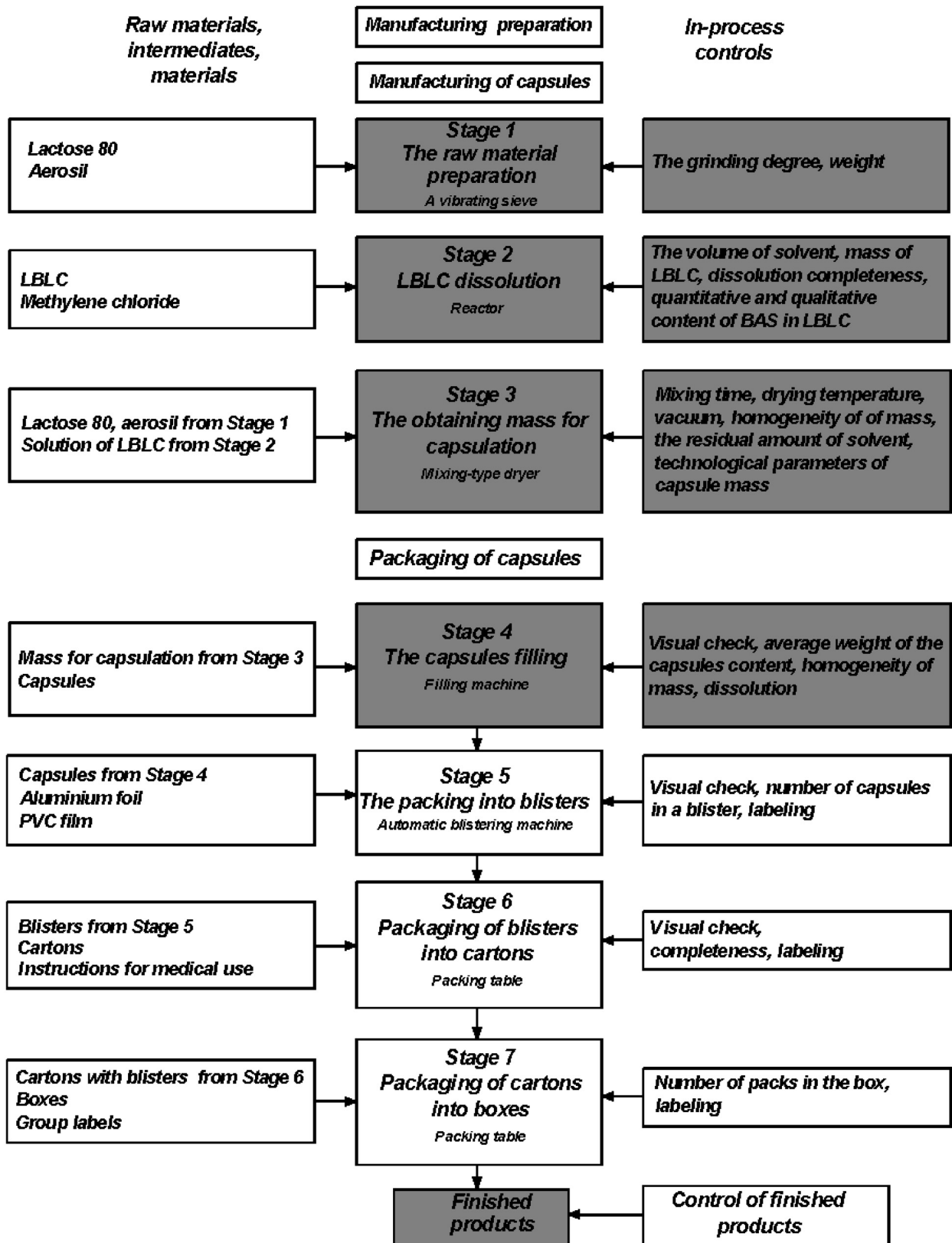


Fig. 2. The technological scheme of «Galiver» capsules production.

receiving the positive results of the analysis, the cartons with blisters are transferred to the stage 7.

#### *The stage 7. The cartons packing into boxes*

For hand packing, the cartons packing into boxes from corrugated cardboard is carried out on the table, the packing list is put in, a group label is attached and then the boxes are sealed up with a sealing tape and transferred to the quarantine store, and then to the finished products warehouse. The series of finished products is formed in view of one load of the mixer.

#### **Conclusions.**

The research of technological properties of capsular fillers containing freon extract of Lady's Bedstraw herb was conducted.

During the study of absorbability, it was determined that compositions with lactose of 80 mesh and aerosil content till 4% absorb no more than 0,7 % of water even during storage under the conditions of 100% humidity, so they are not absorbent.

The formula and optimal technology of the preparation «Galiver» in capsules, which contain Lady's Bedstraw herb lipophilic complex and excipients, were developed. On basis of the conducted researches, the technological scheme of obtaining the preparation «Galiver», taken as a basis of the technological instruction on its production, was developed.

#### **Literature**

1. Аксьонова І.І. Перспективи застосування лікарських засобів рослинного походження у комплексній терапії атеросклерозу / І.І. Аксьонова, І.М. Білай // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.–2013.–№2(12).–С. 74–76.
2. Бондаренко О.В. Разработка технологии получения препарата в форме капсул на основе валерианы / Бондаренко О.В., Казаринов Н.А., Пашнева Р.А. // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 66–69.
3. Вивчення ринку фітопрепаратів для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту / В.М. Толочко, О.І. Тихонов, О.В. Ахмад [та ін.] // Вісник фармації.–2001.–№1.–С. 39–42.
4. Волошин О.І. Ліки рослинного походження: сучасні тенденції у вітчизняній та світовій клінічній медицині і фармації / О.І. Волошин, О.В. Пішак, Л.О. Волошина // Фітотерапія. Часопис.–2003.–№3.–С. 3–6.
5. Горяча О.В. Фармакогностичне дослідження видів роду Galium L. флори України : дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.02 / Горяча Ольга Володимирівна.–Харків, 2013.– 208 с.
6. Дем'яненко Д.В. Розробка складу та технології капсул з ліпофільним комплексом коренів валеріани / Д.В. Дем'яненко, І.А. Єгоров // Вісник фармації.–2002.–№4.–С. 33–37.
7. Дем'яненко, Д.В. Технологічні властивості наповнювачів для капсул із фреоновими екстрактами суцвіть липи / Д.В. Дем'яненко // Вісник фармації.–2012.–№ 2.–С. 17–20.
8. Денис А.І. Маркетингові дослідження ринку рослинних лікарських засобів, які проявляють діуретичну та протизапальну дію / А.І. Денис, М.Б. Демчук // Фармацевтичний часопис.- 2012.- №1.-С. 83-86.
9. Єрмоленко Т.І. Застосування комбінованих лікарських засобів у метафілактиці сечокам'яної хвороби / Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець, В.М. Лісовий // Мистецтво лікування.–2013.–№1.–С. 42–45.
10. Ляпунов Н.А. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая // Фармацевтическая отрасль.–2013.–№ 1.–С. 79–86.
11. Макух Х.І. Дослідження споживчих переваг лікарсь-

- ких засобів рослинного походження для лікування респіраторних захворювань та вивчення їх продуктової кон'юнктури / Х.І. Макух, І.А. Дуденко // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.–2009.–№3–4.–С. 190–195.
12. Мудрак І.Г. Фармакогностичні дослідження лікарських засобів рослинного походження, які використовуються в гастроентерології та урології : дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Мудрак Інна Григорівна.–Львів, 2009.– 220 с.
13. Пат. 105231 Україна. А61К 36/74, А61К 35/00. Спосіб одержання ліпофільного екстракту із трави підмаренника справжнього / Проскочило А. В., Дем'яненко В. Г., Дем'яненко Д. В.; заявл. 12.03.2012; опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8.
14. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода подмаренник: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.02 / Старчак Юлия Анатольевна.–Курск, 2009.– 154 с.
15. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011.–Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпрудников та ін.– Київ, МОЗ України, 2011.– 42 с.
16. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011.–Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. // Стандартизація фармацевтичної продукції.–Київ, МОЗ України, 2010.–с. 241–472.
17. Шпичак О.С. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку седативних лікарських засобів рослинного походження для використання у спортивній медицині / О.С.Шпичак // Вісник фармації.–2013.–№3.– С. 64–68.
18. Chemical constituents of Galium verum / С. Zhao, J. Shao, D. Cao [et al.] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.–2009.–Vol.34.–P. 2761–2764.
19. Coulter D. The rise and rise of complementary and alternative medicine: a sociological perspective / D. Coulter, E. Willis // M.J.A.–2004.–№11.–P.587–589.
20. Hanson B. A. Understanding medicinal plants their chemistry and therapeutic action. – New York, London, Oxford: The Haworth Press.–2005.–307 p.
21. Iridoids, flavonoids and monoterpene glycosides from

Galium verum subsp. verum / L. O. Demirezer, F. Gurbuz, Z. Guvenalp [et al.] // Turk. J. Chem.–2006.–Vol.30.–P. 525–534.

22. Proskochylo A. V., Technological research of powdery mixtures containing freon extracts of some herbs / A. V. Proskochylo, D. V. Demyanenko // Актуальні питання створення нових лікарських засобів. У 2 т.: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та моло-

дих вчених, 19-20 квіт. 2012 р., Харків / Нац. фармац. ун-т.–Х.: НФаУ, 2012.–Т. 1.–С. 170.

23. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines, Geneva, World Health Organization, 2007.

24. Willow J. H. L. Traditional Herbal Medicine Research Methods: Identification, Analysis, Bioassay, and Pharmaceutical and Clinical Studies / J. H. L. Willow // Willey. –2011.–477 p.

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ КАПСУЛ ІЗ ЛІПОФІЛЬНИМ КОМПЛЕКСОМ ТРАВИ ПІДМАРЕННИКА СПРАВЖНЬОГО

**А. В. Проскочило, В. Г. Дем'яненко, Д. В. Дем'яненко, С. В. Бреусова**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** обґрунтовано технологічні параметри виробництва капсул із ліпофільним комплексом трави підмаренника справжнього (*Galium verum* L.), а саме: умови, послідовність змішування, температурний режим тощо. Досліджено кінетику вологопоглинання порошкових сумішей різного складу. Експериментально підтверджену доцільність використання лактози як ділюєнту, що дозволило отримати практично негігроскопічну капсульну масу із ліпофільним комплексом трави підмаренника справжнього. На підставі проведених досліджень розроблено технологію виробництва капсул під умовною назвою «Галівер».

**Ключові слова:** підмаренник справжній (*Galium verum* L.), капсули, ліпофільний комплекс, технологія, технологічна схема виробництва.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ КАПСУЛ С ЛИПОФИЛЬНЫМ КОМПЛЕКСОМ ТРАВЫ ПОДМАРЕННИКА НАСТОЯЩЕГО

**А. В. Проскочило, В. Г. Демьяненко, Д. В. Демьяненко, С. В. Бреусова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** обоснованы технологические параметры производства капсул с липофильным комплексом травы подмаренника настоящего (*Galium verum* L.), а именно: условия, последовательность смешивания, температурный режим и т. д. Исследована кинетика влагопоглощения порошковых смесей различного состава. Экспериментально подтверждена целесообразность использования лактозы в качестве дилюента, что позволило получить практически негигроскопичную капсульную массу, содержащую липофильный комплекс травы подмаренника настоящего. На основании проведенных исследований была разработана технология производства капсул под условным названием «Галивер».

**Ключевые слова:** подмаренник настоящий (*Galium verum* L.), капсулы, липофильный комплекс, технология, технологическая схема производства.

Отримано 04.04.14

**DEVELOPMENT OF APPROACHES TO VALIDATION OF UV-SPECTROPHOTOMETRIC METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION IN FORENSIC AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS: LINEARITY AND APPLICATION RANGE**

©L. Yu. Klymenko, H. P. Petyunin

National University of Pharmacy, Kharkiv  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

**Summary:** the approaches to choice of the method application range and to the procedure of experiment carrying out, which allow to estimate the linearity of UV-spectrophotometric methods of analytes quantitative determination in biological fluids used in forensic and toxicological analysis was offered.

**Key words:** validation, linearity, range, application range, UV-spectrophotometry, bioanalytical methods.

**Introduction.** This article is the continuation of authors' research [1, 2] in the field of development of the approaches to validation of methods of quantitative determination for purposes of forensic and toxicological analysis and devoted to the problem of range choosing and validation parameter «linearity» determination.

The purpose of this paper is to analyse the present approaches to determination of linearity and range according to the requirements of the international guidances [3 – 7], to form the approaches to the procedure of analytical range choosing and linearity determination, notably to the number of concentration levels within the range, to the number of replicate observations for each level, etc. when carrying out the validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination for forensic and toxicological analysis.

**Investigation methods.** Such methods of scientific research as analysis, synthesis, systematic analysis, mathematical statistics, comparison and summarising were used.

**Results and discussion.** *Linearity* – is the ability of an analytical procedure (within a given range) to obtain test results, which are directly proportional to the concentration (amount) of analyte in the sample (ICH) [3]. This parameter is present in all guidances, which give the directed

recommendations in regard to validation of bioanalytical methods, – «Guidance for Industry: Bioanalytical method validation» (U.S. FDA, 2001) [4], «Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology» (SWGTOX, 2012) [5], «Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens» (UNODC, 2009) [6] and «Guideline on validation of bioanalytical methods» (EMA, 2011) [7], but the different terms are used for its designation – see Table 1.

In three papers from four the word «linearity» is avoided to use and the terms «*calibration curve*», «*calibration model*», etc. are preferred that is connected, from our point of view, to the presence of bioanalytical methods, for which it is necessary to choose more complex calibration model, for example, when the concentrations range exceeds one order of magnitude or immunochemical methods of analysis are used. As a rule, linear models are more preferable, but, in case of need, using the nonlinear models is not only acceptable, but even recommended [5], therefore application of term «*linearity/calibration model*» is optimal in order to take into account all possible variants.

As regards *analytical range of method application*, it is the interval between the upper and

**Table 1.** Requirements to the linearity determination according to the FDA, EMA, UNODC and SWGTOX papers

Paper	Term	The number of concentration levels	The number of replicates
FDA	Calibration/standard curve	6 – 8	–
EMA	Calibration curve	not less 6	not less 3
UNODC	Linearity and working range	5	not less 6
SWGTOX	Calibration model	not less 6	not less 5

lower concentration (amounts) of analyte in the sample (including these concentrations), for which it has been demonstrated that the analytical procedure has a suitable level of precision, accuracy and linearity – according to ICH [3] definition. In the ICH guidance [3] this parameter is presented as individual, in the FDA, EMA, UNODC and SWGTOX papers [4 – 7] it is considered within the parameter «linearity», and the term is mentioned in the parameter name only in the UNODC paper [6]. From our point of view, for the purpose of ensuring the relative unity in the questions of terminology it is appropriate to mark out the parameter «**range**» as individual.

For validation of analysis methods for medicines the clear ranges of method application depending on the decided tasks – 80 – 120%, 70 – 130%, 50 – 130%, etc. – are foreseen by regulatory documents [8, 9], and nominal or rated concentration has been accepted as 100%; the number of concentration levels within the range of application –  $g = 9$ , and the number of replicate measurements for each concentration level are also standardized by the validation standardized procedures [9].

As regards validation of bioanalytical methods, none of the considered guidances [4 – 7] does not give distinct recommendations on the choice of range of method application – «the working range is predefined by the purpose of the method and may reflect only a part of the full linear range» (UNODC) [6], «before carrying out the validation of the analytical method it should be known what concentration range is expected» (EMA) [7], «concentrations of standards should be chosen on the basis of the concentration range expected in a particular study» (FDA) [4], «the calibrator samples shall span the range of concentrations expected» (SWGTOX) [5].

The requirements to the number of concentration levels  $g$  used for plotting the calibration curve are very various – see Table 1; it is specified additionally that «the number of standards used in constructing a calibration curve will be a function of the anticipated range of analytical values and the nature of the analyte/response relationship» [4], but the recommendations about increasing the number of concentration levels when extending the range of method application are absent in any of the considered papers [4 – 7]. It is especially accented that «the concentration levels shall be appropriately spaced across the calibration range» [5], but it is not pointed out in which way exactly. On the face of it, the conclusion inevitably comes to mind that concentrations should be spaced evenly (that is required by application of the least squares method), but the examples of validation reports given in Appendix [5] show that it is not the case.

The requirements to the number of replicates for each concentration level are also considerably differed (Table 1), and it is not clear, what is meant under the term «replicate» – replicate experiment or replicate measurement? The SWGTOX guidance [5] accents that each replicate is performed within the separate days/runs, but the set of questions arises:

- if this is the replicate measurement next day, is stability of the solution to be analysed under the storage conditions confirmed preliminary?
- if this is the replicate experiment, is the same matrix source used for its carrying out or another?
- if the same matrix source is used, under which conditions is it stored, is stability of its composition under the storage conditions confirmed, does not the nature of analyte interaction with the matrix after storage under the given conditions change, etc.?
- if this is the replicate experiment, in which way are the samples prepared – is the large volume of matrix spiked with analyte, and then the samples are taken for analysis, or firstly the necessary number of blank-samples is taken, and then they are spiked with analyte?

Besides, the SWGTOX guidance [5] allows to use fewer number of calibration samples (fewer number of concentration levels or fewer – up to 1 – number of replicates) for routine analysis, but with the set of limitations:

- the lowest and highest calibration levels should be used;
- no fewer than four concentration levels should be used;
- accuracy and precision for the given calibration samples should be confirmed.

Such approach contradicts the main validation principle – the method validation should be carried out under the same conditions as the method [10].

There are not clarity and unity in the texts of the considered papers [4 – 7] also in regard to the data that should be used for determination of calibration model. Thus, the UNODC guidance [6] recommends to plot the calibration curve using the mean values of responses for each concentration level; and it is necessary to exclude the outlying values of measurements on the basis of the Grub test or the Dixon Q-test. The FDA and EMA guidances [4, 7] require to plot the calibration curve for each analytical run, and they allow to exclude the values of measurements and concentration levels, if they do not satisfy to the requirements by the parameter «accuracy». In the event that the lowest and highest calibration levels are excluded, the whole run of measurements is rejected [7]. The SWGTOX guidance [5] says about the «combined» data. In this case it is not clear what does it mean –  $6 \text{ r } 5 =$

30 response values for 6 concentration values or 6 mean response values for 6 concentration values? As it has been shown in [10], the first variant of data processing by means of the least squares method is meaningless as it masks the possible nonlinearity and creates the semblance of increasing the number of degrees of freedom.

Finally, all considered papers [4 – 7] suggest to plot the calibration curve for linearity determination using such biological matrix, for which the method is developed, but do not specify, from which sources the matrix is taken – from one or from different. The SWGTOX paper [5] foresees the possibility of replacement of biological matrix by more suitable or accessible, but only in the case of carrying out the corresponding experiments confirmed the adequacy of such replacement.

Thus, accumulated differences and contradictions when considering the international papers in the field of bioanalytical methods validation [4 – 7] require elaboration of the integrated approaches to the choice of analytical range of application and conditions of linearity verification, particularly, for UV-spectrophotometric methods of analytes quantitative determination in biological liquids for forensic and toxicological analysis.

As it has been stated before [1, 2], for validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination for forensic and toxicological analysis we use the normalized coordinates (i. e. transition from the equation of  $A_i = b_1 \cdot C_i + a_1$  type to the equation of  $Y_i = b_2 \cdot X_i + a_2$  type), which advantages of application are widely reported [9] – the validation characteristics obtained in the normalized coordinates do not depend on the specificity of concrete analyte and can be regulated easier. In our case the expressions for the normalized coordinates have such appearance:

$$X_i = \frac{C_i}{C_{st}} \cdot 100\%, \quad C_{st} = C_{reference} ;$$

$$Y_i = \frac{A_i}{A_{st}} \cdot 100\%, \quad A_{st} = \frac{A_{reference} \cdot R}{100}.$$

i. e. for normalization of the obtained experimental data the reference solution with the concentration of analyte ( $C_{reference}$ ) corresponded to its concentration in the end solution to be spectrophotometric measured under the condition of zero losses for the point of 100% in the normalized coordinates is used; the absorbance of such reference solution ( $A_{reference}$ ) is corrected by the value of recovery  $R$  obtained at the preliminary stage of validation [2] and is used for normalization of

absorbance values. Such approach is needed for decline of influence of the systematic error introduced by the components of blank-sample, which significance has been shown at the preliminary stage of validation [1].

When developing UV-spectrophotometric methods of analytes quantitative determination in biological liquids it is necessary to be guided simultaneously both by the analyte concentration in biological liquid that should be determined and by its concentration in the end solution to be spectrophotometric measured – it should provide the necessary working values of absorbance.

To base the approaches to the application range choosing for UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis it is necessary to present schematically the structure of such methods – see Figure 1.

Thus, the method in the general case consists of two parts – sample preparation and directly analytical operation; and the structure of sample preparation is such that knowing the analyte concentration in biological matrix it is possible to obtain the necessary analyte concentration in the end solution to be spectrophotometric measured in the way of increasing or decreasing the volumes  $V_1, V_2, V_3$  and  $V_4$ . In the same way it is possible to solve the problems with the linearity loss on the ends of range of method application.

As 100% in the normalized coordinates we suggest to accept the mean toxic or lethal analyte concentration in biological liquid – depending on the purposes and tasks, for which the developed methods is intended. And it is necessary to have in mind that the range of toxic and lethal analyte concentrations in biological liquids can be wide enough, moreover, the lower concentrations are fixed more often, than respective mean [11]. On the other hand, UV-spectrophotometric methods can not provide the possibility of reliable analyte quantitative determination in the range of concentrations differed more, than in one order of magnitude [12]. Therefore it is appropriate to choose the range of application for UV-spectrophotometric method in the way that the point of 100% is nearer to its highest limit, and absorbance of the end solution to be spectrophotometric measured, which corresponds to this point, under ideal conditions (zero losses and absence of background absorbance) is equal to 0.7 – 0.9. Taking into account the reasoning in relation to the value of minimal absorbance stated before [13], the lower limit of the range of method application corresponds to the point of 25% in the normalized coordinates.

In turn the highest point of the method analytical range can be accepted equal to 125% (in the case



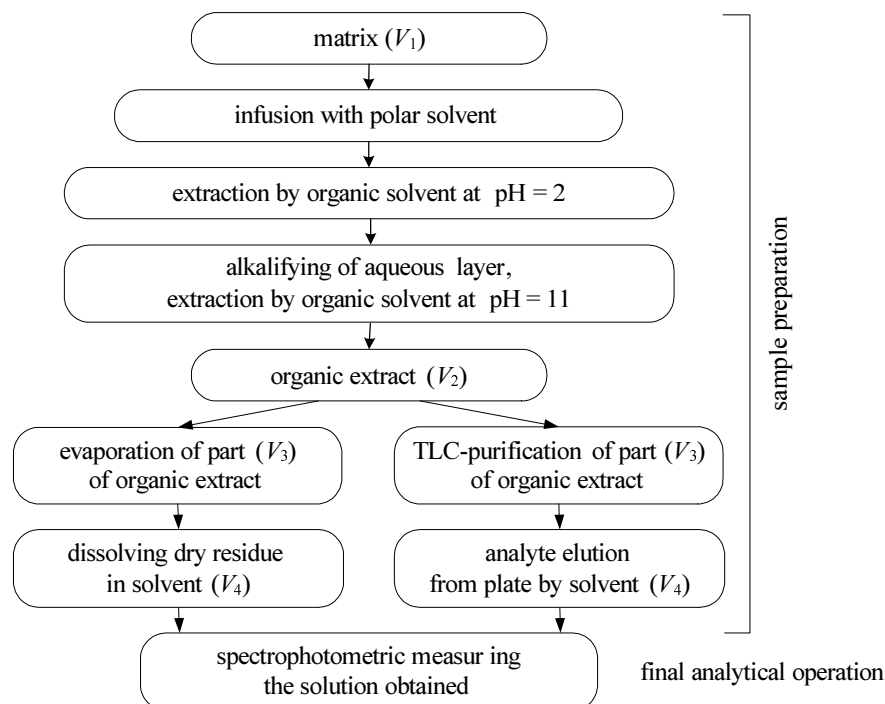


Fig. 1. The main stages of UV-spectrophotometric methods of analytes quantitative determination in biological liquids in forensic and toxicological analysis

of work with the samples to be analysed with higher concentrations it is possible to use diluting the samples for obtaining the absorbance values, which are within the range of method application). In the case if it is intended to carry out the analysis by the addition method, the range of method application should be extended in its high part to 150% or 175%.

The offered ranges of method application allow to dispose evenly within them the concentration levels in increments of 25% – in this way we obtain 5 – 7 points that corresponds to international recommendations [4 – 7]. Using the constant increment of 25% regardless of the chosen range of application allows dynamically to add or exclude the concentration levels – according to the obtained experimental data and stated purposes, i. e. in the case of decision making about changing the range it is not necessary to change the position of points within it and carry out the experiment over again, and that, in turn, substantially reduces the time and labour costs.

On the other hand, it is interest to show in theory sufficientness of the offered number of concentration levels for providing the necessary relative uncertainty of the method. For this purpose we proceed from the UNODC [6] requirements, according to which the correlation coefficient should be not less, than 0.99. Determining the range of method application we can calculate  $RSD_{range}$  [9]:

$$RSD_{range} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^g (X_i - \bar{X})^2}{g-1}},$$

and using the formula [9]:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{RSD_0^2}{RSD_{range}^2}},$$

obtain the requirements to the value of  $RSD_0$ . In turn, applying the formula [10]:

$$\Delta_{cal} = t(95\%, g-2) \cdot RSD_0,$$

it is possible to calculate the calibration uncertainty  $\Delta_{cal}$  [10]. In order to predict the total uncertainty of the method of analysis  $\Delta_{As}$  (for the method of calibration curve) and estimate acceptability of its value, it is possible to use the approach offered in [10]:

$$\Delta_{As} = \sqrt{2} \cdot \Delta_{cal}.$$

And in the case of the method of standard or addition method  $\Delta_{cal} = \Delta_{As}$  [9].

The results of such calculations for the offered variants of the range of method application are given in the Table 2.

**Table 2.** The results of  $D_{As}$  predicted for the offered variants of the range of method application

range	increment	$g$	$RSD_{range}$	$RSD_0$	$t(95\%, g-2)$	$\Delta_{cal}$	$\Delta_{As}$
25 – 125%	25%	5	39.53	5.58	2.3534	13.1%	18.6%
25 – 150%	25%	6	46.77	6.60	2.1318	14.1%	19.9%
25 – 175%	25%	7	54.01	7.62	2.0150	15.4%	21.7%

Under the concept «replicate» we suggest to understand the complete carrying out the replicate experiment, and in relation to the number of such replicate experiments for each concentration level – in terms of [10] it is possible to offer the next approach: to estimate acceptability of repeatability of the values of  $A_{sample}$  used for plotting the calibration curve – the relative uncertainty of repeatability of the values of absorbance obtained in replicate experiments,  $D_{A_{nom,r}}$  (against the nominal value of absorbance [13]) should not exceed the maximum allowed calibration uncertainty  $\Delta_{cal}$ , i. e. according to [9]:

$$\Delta_{A_{nom,r}}(sample) \leq \max \Delta_{cal} = \max \Delta_{As} / \sqrt{2}.$$

As [10]

$$\Delta_{A_{nom,r}}(sample) = t(95\%, n-1) \cdot s_{nom,r} / \sqrt{n},$$

we obtain the requirement to  $s_{nom,r}$ :

$$s_{nom,r}(sample) \leq \max s_{nom,r} = 0.707 \cdot \max \Delta_{As} \cdot \sqrt{n} / t(95\%, n-1).$$

i. e. after carrying out three replicate experiments for each concentration level it is necessary to calculate  $s_{nom,r}$ , to estimate its acceptability and make the decision about necessity or absence of necessity in carrying out additional batch/run of experiments.

The next question that needs discussion is the origin of the matrix used for linearity determination. As it has been already discussed before [2], the different degree of analyte extraction from the matrix, which, in turn, mainly depends on two reasons – the analyte amount in the matrix and the

state of matrix – is, in the first place, the reason of unsatisfactory linearity of bioanalytical methods.

In order to estimate the separate influence of these two factors on linearity of the method to be validated we suggest to carry out the investigations for three replicate runs, each one consists of 5 – 7 samples of biological matrix obtained from the same source, i. e. for analysis of each run the individual source of biological matrix is used. We recommend to carry out the analysis of runs in different days (one day is one run) that corresponds to practical realities: 7 – 10 experiments is the maximum number of experiments, which can be carried out by analyst during the day in forensic and toxicological laboratory (taking into account the used procedures of sample preparation).

Such approach allows to avoid the necessity to store the samples of biological matrix, give the possibility to estimate the influence of analyte amount (in the case of determination of the linearity parameters for each run separately) and changing the matrix (in the case of determination of the linearity parameters by the mean values obtained for several runs) on the parameters of linear dependence.

Thus, for determination of parameter «linearity/calibration model» we suggest to use  $g = 5 - 7$ , but to obtain the equations  $Y = b \cdot X + a$  both for each run and by the mean values of replicate experiments. By analogy with terminology of papers [4 – 7] it is possible to call these results the «parameters of within-run (within-day) and between-run (between-day) linearity».

**Conclusions.** Thus, the procedure of range choosing and linearity confirmation for UV-spectrophotometric methods of analytes quantitative determination in biological fluids used in forensic and toxicological analysis has been offered.

## Literature

1. Клименко Л. Ю. Подходы к определению специфичности/селективности при валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения в судебно-токсикологическом анализе / Л. Ю. Клименко, Г. П. Петюнин, Т. А. Костина // Фармация Казахстана. – 2013. – № 8. – С. 53–56.
2. Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: recovery / L. Yu. Klimentko, S. M. Trut,

- G. P. Petyunin, I. M. Ivanchuk // Фармация Казахстана. – 2013. – №12. – С. 42 – 48.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). – Geneva: ICH, 1995. – 13 p.
4. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine

- (CVM). – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2001. – 22 p.
5. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (draft) / Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). – 2012. – 52 p.
6. Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens / United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. – New York: United Nations, 2009. – 70 p.
7. Guideline on bioanalytical method validation / European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – London, 2009. – 22 p.
8. Technical Guide for the Elaboration of Monographs / European Pharmacopoeia; European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – 6<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2011. – 72 p.
9. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / под редакцией чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Харьков : НТМТ, 2011. – Т. 3. – 520 с.
10. Гризодуб А. И. Стандартизованная процедура валидации методик атомно-абсорбционного количественного определения лекарственных средств в варианте калибровочного графика / А. И. Гризодуб, О. Л. Левашова, Г. И. Борщевский // Фармаком. – 2011. – №4. – С. 5 – 26.
11. Moffat A. C. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4<sup>th</sup> ed. / A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop // Pharmaceutical Press. – 2011. – London. – 2609 p.
12. Гризодуб А. И. Применение спектрофотометрии в видимой и УФ-областях спектра в контроле качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / под редакцией чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Харьков : НТМТ, 2011. – Т. 1. – 464 с.
13. Модификация и валидация УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови: специфичность / селективность / Л. Ю. Клименко, С. Н. Трут, Г. П. Петюнин, И. М. Иванчук // Укр. журн. клін. та лаборатор. медицини. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 191–199.

## РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ВАЛІДАЦІЇ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИХ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ В СУДОВО-ТОКСИКОЛОГІЧНОМУ АНАЛІЗІ: ЛІНІЙНІСТЬ ТА ДІАПАЗОН ЗАСТОСУВАННЯ

Л. Ю. Клименко, Г. П. Петюнин

*Національний фармацевтичний університет, Харків  
Харківська медична академія післядипломної освіти*

**Резюме:** запропоновані підходи до вибору діапазону застосування методики та процедури проведення експерименту дозволяють оцінити лінійність УФ-спектрофотометричних методик кількісного визначення аналітів у біологічних рідинах для судово-токсикологічного аналізу.

**Ключові слова:** валидація, лінійність, діапазон застосування, УФ-спектрофотометрія, біоаналітичні методики.

## РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ВАЛИДАЦИИ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ: ЛИНЕЙНОСТЬ И ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ

Л. Ю. Клименко, Г. П. Петюнин

*Национальный фармацевтический университет, Харьков  
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Резюме:** предложенные подходы к выбору диапазона применения методики и процедуре проведения эксперимента позволяют оценить линейность УФ-спектрофотометрических методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях для судебно-токсикологического анализа.

**Ключевые слова:** валидация, линейность, диапазон применения, УФ-спектрофотометрия, биоаналитические методики.

Отримано 08.04.14

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

© О. Г. Смалюх<sup>1</sup>, С. В. Сур<sup>2</sup>

АТ «Галичфарм»<sup>1</sup>, Корпорація «Артеріум»<sup>2</sup>

**Резюме:** розглянуто склад багатокомпонентного ГРЛЗ під робочою назвою «Холелесан», що містить сухий екстракт цмину піскового квіток, екстракт моркви дикої плодів та нагідок квіток густий, сухий екстракт куркуми довгої і ефірні олії м'яти перцевої та куркуми, вибрано індивідуальні сполуки/групи БАР, за якими було проведено стандартизацію ЛРС, напівпродуктів та ГРЛЗ.

Розроблено методи контролю та критерії прийнятності, які дозволяють оцінювати і контролювати якість на усіх етапах виробництва ГРЛЗ, гарантувати його ефективність та безпечність для споживачів, а також є придатними для виявлення можливої фальсифікації.

**Ключові слова:** якість, стандартизація, рослинні лікарські засоби, маркери, критерії прийнятності, ідентифікація, кількісне визначення.

**Вступ.** Розробка системи забезпечення якості для готових рослинних лікарських засобів (ГРЛЗ) – складне завдання, особливо у випадку багатокомпонентних ГРЛЗ [1–3]. Специфікації та технологічна документація повинні бути створені таким чином, щоб усунути можливість фальсифікації ГРЛЗ, а також не допустити випуск неефективних фітохімічних препаратів за рахунок використання неякісної рослинної сировини, відхилення від оптимальних параметрів технологічного процесу тощо. Метою нашої роботи була розробка системи специфікацій та методів контролю якості в ланцюзі лікарська рослинна сировина (ЛРС), напівпродукт та готовий рослинний лікарський засіб (ГРЛЗ) під робочою назвою «Холелесан», які б забезпечували ефективність та безпечність ГРЛЗ для споживачів і були придатними для виявлення фальсифікованих лікарських засобів.

Розробка система специфікацій для ГРЛЗ передбачає такі взаємопов'язані етапи [9]:

– вибір індивідуальних сполук або груп біологічно активних речовин (БАР) або маркерів, за якими проводиться оцінка ЛРС, напівпродуктів та ГРЛЗ;

– вибір методів та розробка методик ідентифікації та/або визначення вмісту індивідуальних сполук, груп БАР або маркерів у ЛРС, напівпродуктах та ГРЛЗ;

– вибір та обґрунтування критеріїв для стандартизації ГРЛЗ з урахуванням вимог фармакопейних монографій, наукових літературних даних та особливостей технології виробництва.

Розглянемо кожен з етапів на конкретному прикладі розробки системи специфікацій у ланцюжку ЛРС – напівпродукт – ГЛЗ.

**Методи дослідження.** До складу комплексного ГРЛЗ під робочою назвою «Холелесан» входять сухий екстракт цмину піскового квіток, екстракт моркви дикої плодів та нагідок квіток густий, сухий екстракт куркуми довгої та ефірні олії м'яти перцевої та куркуми.

У наших попередніх роботах [4, 5] було запропоновано ввести у специфікацію на ЛРС моркви дикої плодів вимоги з ідентифікації лютеоліну (методом ТШХ та за максимумом поглинання у спектрі похідних з алюмінію хлоридом при  $(395\pm 3)$  нм) і кількісному визначенні вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін – не менше 0,10 %.

Для ЛРС цмину піскового квіток було запропоновано ідентифікувати апігенін-7-глюкозид та ізосаліпурпозид; із кількісних характеристик запропоновано встановити вимоги до вмісту флавоноїдів не менше 1,0 % у перерахунку на ізосаліпурпозид та суху сировину [6].

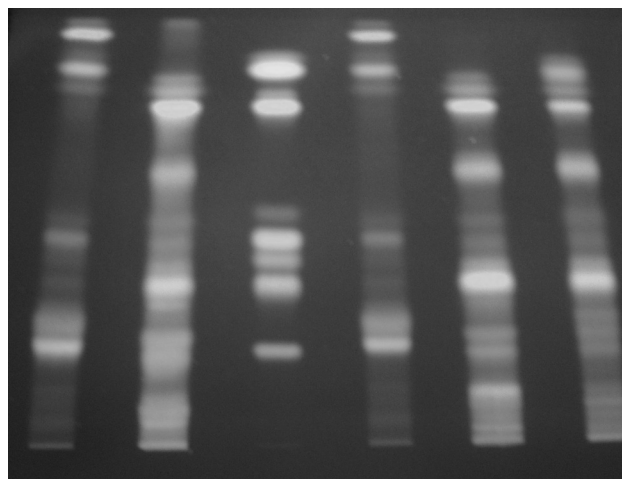
ЛРС нагідок квіток та м'яти перцевої олії описано в Державній фармакопеї України [7] та Європейській фармакопеї, діюче видання [8], тому ці складники ГРЛЗ повинні відповідати фармакопейним вимогам.

Основними БАР куркуми довгої екстракту є куркуміноїди (куркумін, диметоксикуркумін та бісметоксикуркумін) [10], тому стандартизація за показниками ідентифікація та кількісне визначення здійснюється саме за цією групою БАР. Для контролю якості куркуми довгої олії запропоновано ідентифікувати методом ГРХ її основні компоненти – турмерони [10]; наявність на хроматограмі піків трьох речовин:  $\alpha$ -турмерону,  $\beta$ -турмерону підтверджує ідентичність олії, а їх су-

марний вміст має відповідати кількісним вимогам показників специфікації. У виробництві ГРЛЗ використовують комерційні екстракт та олію куркуми довгої, тому показники якості, методи контролю і критерії якості у специфікації мають відповідати таким у специфікаціях виробника.

**Результати й обговорення.** Для ідентифікації БАР комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток вибрано тонкошарову хроматографію. Як речовини-свідки використовували зразки індивідуальних речовин складових комплексного екстракту. Так, для доказу наявності у комплексному екстракті моркви дикої плодів як речовину-свідок було вибрано лютеолін, а наявність характерної зони хлорогенової кислоти на хроматограмі випробовуваного зразка підтверджувало наявність нагідок квіток у зразках екстракту. На хроматограмі випробовуваного розчину були присутні також зони рутину, лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду та інші. Типові хроматограми комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток, а також зразків ЛРС та індивідуальних екстрактів наведена на рисунку 1. З даних рисунка 1 видно, що на хроматограмі комплексного екстракту переважають зони, характерні для хроматограф зразків ЛРС та екстракту моркви дикої плодів.

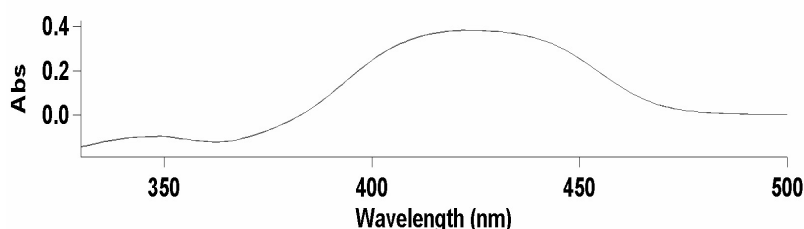
Для кількісного визначення БАР комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток було розроблено спектрофотометричний метод визначення флавоноїдів, який дозволяє оцінити сумарний вміст БАР в екстракті та в ГРЛЗ, що у випадку комплексних екстрактів є найбільш прийнятним [3, 4]. При розробці цієї методики за основу було взято методику кількісного визначення флавоноїдів, описану у ДФУ, у монографії нагідок квіток [7]. Критерії прийнятності встановлювали з урахуванням вмісту визначуваних компонентів в ЛРС, матеріального балансу та особливостей технологічного процесу. Відповідно до результатів розрахунків, вміст суми флавоноїдів у комплексному екстракті в перерахунку на гіперозид та суху речовину має становити від 0,7 до 5,0 %. Типовий УФ-спектр поглинання, отриманий у випро-



**Рис. 1.** Хроматограма комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток:  
1 – випробовуваний розчин моркви дикої плодів;  
2 – випробовуваний розчин нагідок квіток;  
3 – розчин порівняння (рутин, хлорогенова кислота, гіперозид, лютеолін-7-глюкозид, апігенін-7-глюкозид, цикорієва кислота, лютеолін, апігенін);  
4 – випробовуваний розчин моркви дикої плодів екстракту рідкого; 5 – випробовуваний розчин нагідок квіток екстракту рідкого;  
6 – випробовуваний розчин моркви дикої плодів і нагідок квіток екстракту густого.

буванні «Кількісне визначення» комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток, наведено на рисунку 2.

При стандартизації ГРЛЗ основним завданням було розробити такі методи контролю та вибрати такі критерії, які забезпечували б якість та безпечність лікарського засобу на усіх етапах виробництва. Роботу щодо вибору БАР чи маркерів розпочинали з вивчення складу та їх вмісту у ЛРС чи напівпродукті, з урахуванням їх внеску у склад та технології виробництва ГЛЗ [3]. Так, моркви дикої плодів та нагідок квіток екстракт густий та цмину піщого квітів екстракт сухий у своєму складі містять флавоноїди, тому дана група БАР була обрана для ідентифікації та кількісного визначення згаданих компо-



**Рис. 2.** УФ-спектр поглинання випробовуваного розчину комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток.

ментів у ГРЛЗ. Ідентифікацію флавоноїдів проводили методом тонкошарової хроматографії, як речовини-свідки використовували ізосаліпурпозид (який доводить наявність цмину піскового квіток у ГРЛЗ) та рутин (наявність якого на хроматограмі випробовуваного розчину підтверджує наявність моркви дикої плодів та нагідок квіток екстракту густого у складі ГРЛЗ). На хроматограмі випробовуваного розчину також були присутні зона апігенін-7-глюкозиду та зони додаткових компонентів, хроматограма випробовуваного розчину комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квітів наведено на рисунку 3.

Для кількісного визначення флавоноїдів в ГРЛЗ вибрано спектрофотометричний метод. Типовий УФ-спектр поглинання, отриманий у випробуванні «Кількісне визначення», наведено на рисунку 4.

Для ідентифікації і кількісного визначення компонентів ефірних олій м'яти перцевої та куркуми довгої в ГРЛЗ було використано метод газової хроматографії, який дозволяє проводити ці два випробування одночасно. Як маркери було вибрано основні компоненти, які входять до складу олій у найбільшій кількості і мають найбільшу активність: для м'яти перцевої олії – ментол, для куркуми довгої олії – турмерони ( $\alpha$ -турмерон,  $\beta$ -турмерон). Типову хроматограму випробовуваного розчину отримано при ідентифікації і кількісному визначенні ментолу і турмеронів наведено на рисунку 5.

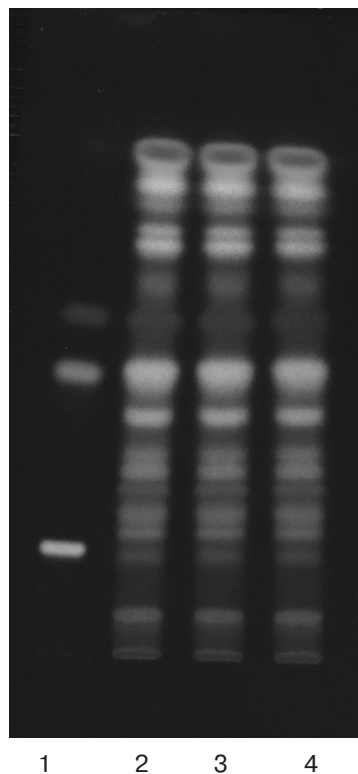


Рис. 3. Хроматограма випробовуваного розчину, отримана при ідентифікації флавоноїдів у ГРЛЗ. 1 – розчин порівняння (рутин, апігенін-7-глюкозид, ізосаліпурпозид); 2, 3, 4 – випробовуваний розчин ГРЛЗ.

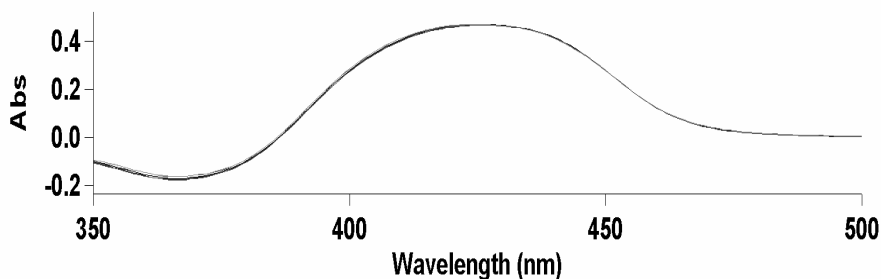


Рис. 4. УФ-спектр випробовуваного розчину отриманого у при кількісному визначенні флавоноїдів в ГРЛЗ.

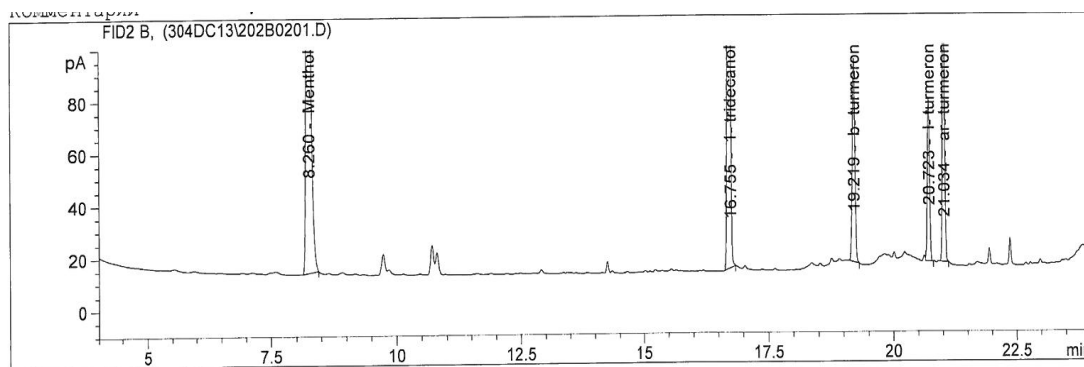


Рис. 5. Хроматограма випробовуваного розчину, отримана при ідентифікації і кількісному визначенні ментолу і турмеронів в ГРЛЗ.

Ідентифікацію і кількісне визначення екстракту куркуми довгої було запропоновано проводити методом рідинної хроматографії, дозволяє проводити ці два випробування одночасно. Як терапевтичні маркери вибрано основні компоненти куркуми довгої екстракту – куркуміноїди (куркумін, диметоксикуркумін та бісметоксикуркумін). Типову хроматограму випробовуваного розчину, отримано при ідентифікації і кількісному визначенні куркуміноїдів, наведено на рисунку 6.

Кількісний вміст усіх визначуваних компонентів (сума флавоноїдів, ментол, сума турмеронів, сума куркуміноїдів) у специфікації ГРЛЗ обмежується верхньою і нижньою межами, що дозволяє забезпечити відтворюваний і передбачуваний терапевтичний ефект ГРЛЗ від серії до серії.

Схема, що демонструє алгоритм стандартизації в ланцюзі лікарська рослинна сировина (ЛРС), напівпродукт та готовий лікарський засіб представлена на схемі.

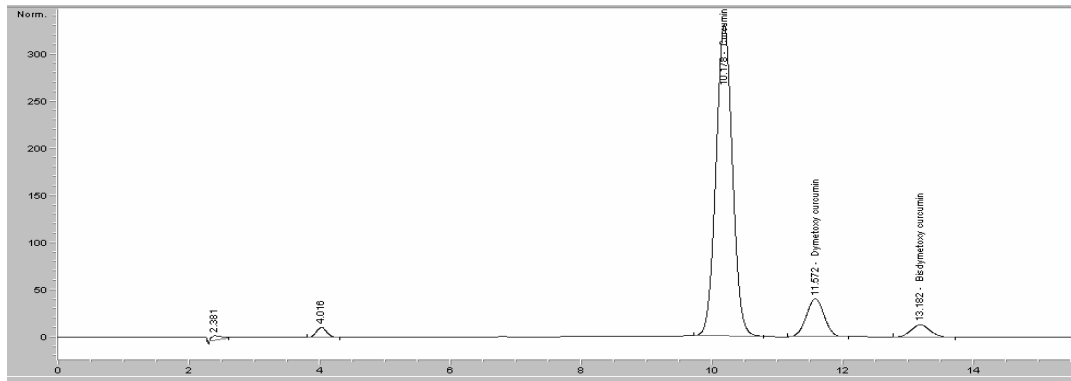


Рис. 6. Хроматограма випробовуваного розчину, отримана при ідентифікації і кількісному визначенні куркуміноїдів в ГРЛЗ.

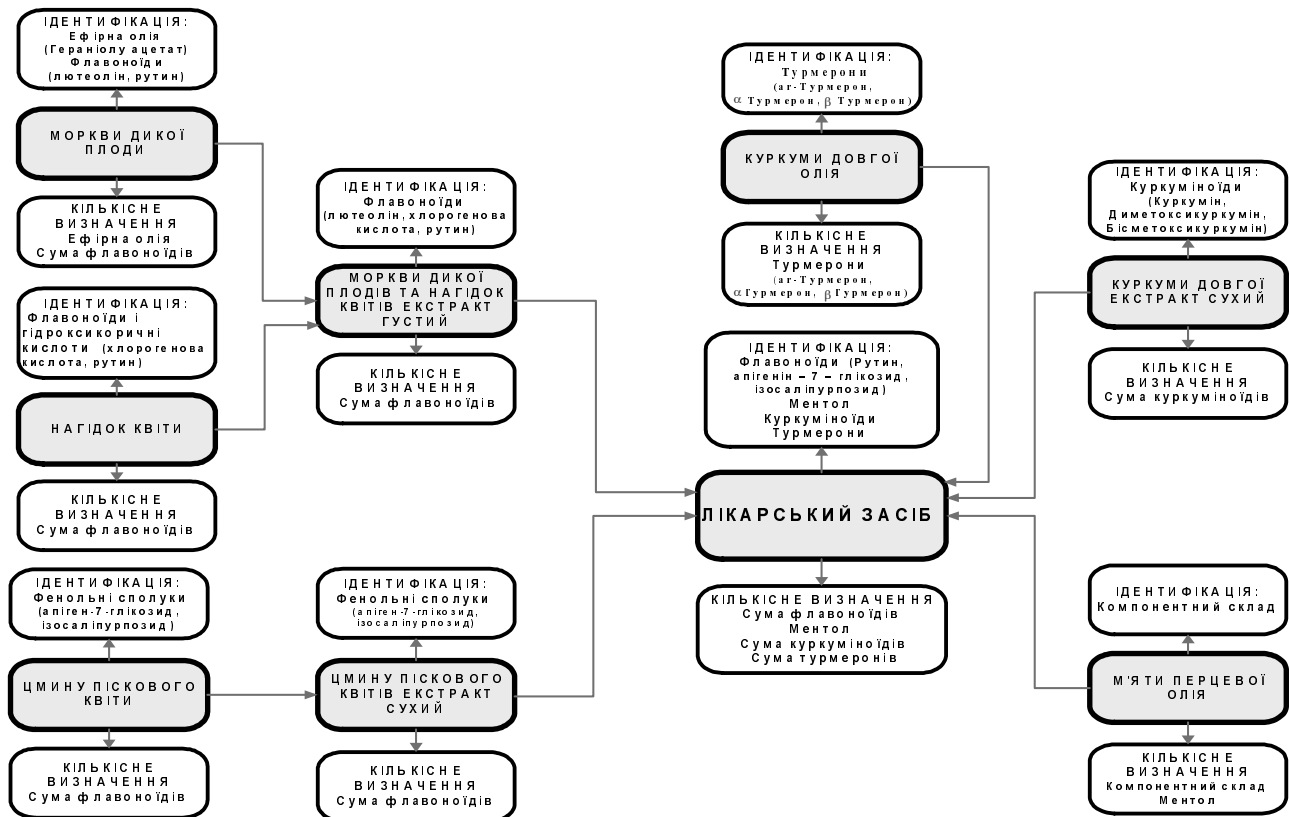


Схема. Алгоритм стандартизації в ланцюзі лікарська рослинна сировина – напівпродукт – готовий рослинний лікарський засіб.

**Висновки.** Розглянуто склад багатокомпонентного ГРЛЗ під робочою назвою «Холелесан», що містить сухий екстракт цмину піскового квіток, екстракт моркви дикої плодів та нагідок квіток густий, сухий екстракт куркуми довгої та ефірні олії м'яти перцевої та куркуми, було вибрано індивідуальні сполуки/групи БАВ, за якими проводиться

стандартизація ЛРС, напівпродуктів та ГРЛЗ.

Розроблено методи контролю та критерії прийнятності, які дозволяють оцінювати і контролювати якість на усіх етапах виробництва ГРЛЗ, гарантувати його ефективність та безпечність для споживачів, а також є придатними для виявлення можливої фальсифікації.

#### Література

1. Сур С. В. Проблеми та перспективи розробки і впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження / С. В. Сур, О. М. Гриценко // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 47–49.
2. Сур С. В. Методологія оцінки якості рослинних лікарських засобів на підставі результатів, одержаних за допомогою сучасних аналітичних методів / С. В. Сур // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 6. – С. 64–71.
3. Гризодуб А. И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственных растительного сырья и суммарных фитопрепаратов / А. И. Гризодуб, О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина // ФАРМАКОМ. – 2012. – № 6. – С. 7–30.
4. Спектрофотометричне визначення флавоноїдів у плодах моркви / М. Чубка, Л. Вронська, С. Сур, І. З. Кернична // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 1.
5. Смалюх О. Стандартизація ПЛОДІВ МОРКВИ ДИКОЇ за складом і вмістом флавоноїдів / О. Смалюх, С. В. Сур // Актуальні питання фармацевтичної і ме-

- дичної науки та практики. – 2013. – № 1. – С. 88.
6. Смалюх О. Стандартизація цмину піскового квітів за складом і вмістом флавоноїдів / О. Смалюх, М. Нестер, С. В. Сур // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 3. – С. 95.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2011. – 329 с.
8. European Pharmacopoeia - 7.5<sup>th</sup>е. – 2011.
9. Guidelines for the assessment of herbal medicines / WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation.- Thirty-fourth Report.- Geneva: World Health Organization, 1996.- (WHO Technical Report Series, No.863).
10. WHO monographs on selected medicinal plants, Rhizoma Curcumae Longae.- Geneva: World Health Organization, 1999.

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

О. Г. Смалюх<sup>1</sup>, С. В. Сур<sup>2</sup>

АТ «Галичфарм»<sup>1</sup>,  
Корпорація «Артериум»<sup>2</sup>

**Резюме:** с учетом состава многокомпонентного готового растительного лекарственного средства (ГРЛС) под рабочим названием «Холелесан», содержащим сухой экстракт бессмертника песчаного цветов, экстракт моркови дикой плодов и календулы цветов густой, сухой экстракт куркумы длинной, эфирные масла мяты перечной и куркумы, было выбрано индивидуальные соединения/группы БАВ, по которым была проведена стандартизация ЛРС, полупродуктов и ГРЛС.

Разработаны методики контроля и критерии приемлемости, позволяющие оценивать и контролировать качество на всех этапах производства ГРЛС, обеспечивать его эффективность и безопасность для потребителей, а также выявлять возможную фальсификацию.

**Ключевые слова:** качество, стандартизация, растительные лекарственные средства, маркеры, критерии приемлемости, идентификация, количественное определение.



## STANDARDIZATION OF COMPLEX HERBAL MEDICINAL PRODUCT.

O. H. Smalyukh<sup>1</sup>, S. V. Sur<sup>2</sup>

AC "Halychpharm"<sup>1</sup>

"Arterium" Corporation<sup>2</sup>

**Summary:** given the composition of complex herbal medicinal product under the working name "Holelesan" containing dry extract flowers Helichrysum Arenarium, Carrot extract wild fruits that Calendula flowers extract dense, dry extract of turmeric, peppermint essential oils that Turmeric oils was selected individual compounds / biological active substances group, which was carried out standardization of plant raw materials, intermediates and herbal medicine product.

The techniques of control and eligibility criteria by which to measure and monitor quality at all stages of production herbal medicine product, to ensure its effectiveness and safety for consumers, as well as to identify possible fraud.

**Key words:** quality, standardization, herbal medicinal products, markers, eligibility criteria, identification, quantitative determination.

Отримано 13.05.14

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

УДК 615.032:616.12-053.1]-053.2:004

## **ІНФОРМАТИЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ДІТЕЙ З УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ**

© **І. Ю. Рев'яцький<sup>1</sup>, І. Ю. Авраменко<sup>1,2</sup>, Р. Я. Ковальський<sup>2</sup>**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>1</sup>*

*Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»<sup>2</sup>*

**Резюме:** при лікуванні дітей з уродженими вадами серця часто виникає потреба здійснення призначень, розрахунок доз яких є непростим та вимагає значних затрат часу. Тому було проведено функціональне моделювання комп'ютерної програми для автоматизованих розрахунків, необхідних для здійснення призначень дітям з уродженими вадами серця у до- та післяопераційні періоди. Вона також може використовуватися лікарями, провізорами для одержання довідкової інформації та фармацевтичної діагностики призначень.

**Ключові слова:** уроджені вади серця, інфузійна терапія, фармацевтична діагностика, комп'ютерна база даних.

**Вступ.** «Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки» ставить завдання побудови єдиного інформаційного поля у сфері обігу ліків та фармацевтичної опіки на основі впровадження комп'ютерних технологій [1]. З цією метою опрацьовується електронний реєстр пацієнтів через бази даних для накопичення та обробки інформації, в тому числі і фармацевтичної, про призначені лікарські засоби [2]. Це дозволяє успішно інтегрувати питання медичної та фармацевтичної допомоги. Зокрема, відповідним елементом є формування електронного медикаментозного паспорта хворого із використанням фактичних рецептів [3].

Для реалізації вказаної концепції на основі використання сучасних комп'ютерних технологій, автоматизації накопичення та обробки нагромадженої інформації, а також у зв'язку із наявними показниками народжуваності дітей з уродженими вадами серця, актуальною є оптимізація фармацевтичної допомоги таким хворим.

Діти, які відстають у фізичному розвитку в наслідок захворювання, не можуть ентерально прийняти потрібний об'єм їжі або не засвоюють його у достатній кількості, а добова потреба в необхідних речовинах може бути частково поповнена парентеральним (довенним) шляхом. За даними медичної літератури в таких випадках терапія передбачає призначення одно- чи багатоконпонентних розчинів, до складу яких можуть входити глюкоза, мікроелементи, амінокислоти та жирові емульсії. Така ж терапія передбачена і при прийомі сечогінних лікарських засобів, оскільки в результаті їх дії з організму

дітей виводяться іони Na, K, Ca, Mg та виникає дефіцит рідини [4, 5].

Обґрунтування інфузійної терапії конкретного хворого, підбір співвідношення складу її компонентів базується на клінічно встановлених та прийнятих для розрахунку нормах, що відповідають фізіологічній потребі з урахуванням віку, маси тіла дитини та статі, особливостей захворювання, ускладнень, супутньої патології та результатів аналізів. Після отримання результатів обстеження хворого, за необхідності потрібно скорегувати дози призначених медикаментів. В цьому випадку не автоматизований розрахунок є складним і вимагає значних затрат часу. Тому на кафедрі пропедевтики дитячих хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького, за ініціативи асистента І. Ю. Авраменко, виникла ідея про необхідність комп'ютеризації таких розрахунків. Дана ідея була опрацьованою та реалізованою І. Ю. Рев'яцьким. Практична апробація розробленої комп'ютерної програми відбувалася на базі зазначеної кафедри та відділення «Матері та дитини» КЗ ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ».

Мета роботи – опрацювання комп'ютерних технологій для довідкової та контролюючої систем при призначенні ентерального вигодовування та інфузійної терапії дітям з уродженими вадами серця.

**Методи дослідження.** Використано метод структуризації бази даних [6] для поєднання медичної та фармацевтичної інформації, а також метод порівняльного аналізу для: показників норм добових потреб для дітей у рідині, енергетичному забезпеченні, білках, жирах, вуглеводах

та мікроелементах (калій, кальцій, магній, натрій та хлор); показників норм клінічних аналізів концентрації у крові зазначених іонів; якісного та кількісного складу лікувального перорального дитячого харчування та лікарських засобів, що призначаються при інфузійній терапії.

**Результати й обговорення.** Для вирішення зазначеної проблеми було розроблено комп'ютерну програму з оптимізації процесів вибору, розрахунку, фармацевтичної діагностики співвідношення дитячого харчування та інгредієнтів інфузійної терапії, що призначаються новонародженим, малюкам та дітям з уродженими вадами серця в до- та післяопераційний періоди. Вона включає базу даних та управлінський інтерфейс, за допомогою якого користувач вводить, корегує та одержує інформацію про актуальний стан пацієнта.

Структура бази даних (рис. 1) включає інформаційні блоки про:

- показники добової потреби для дітей в енергетичній цінності, білках, жирах, вуглеводах та мінеральних компонентах (блок № 1);
- показники норм клінічних обстежень, які залежать від віку, маси тіла та статі дитини (блок № 2);
- якісний та кількісний склад лікувальних сумішей дитячого харчування (блок № 4);
- якісний та кількісний склад лікарських засобів, що призначаються при інфузійній терапії (блок № 5).

Оптимальність обраної структури була експериментально реалізована.

Перед початком використання програми ми разово ввели потрібні для її роботи константні величини (табличні норми – рис. 1, блоки № 1–5), що використовуються у закладених формулах для здійснення необхідних розрахунків. До таких табличних констант відносять:

- норми маси тіла дитини;
- норми добової потреби дітей у рідині, енергетичному забезпеченні, білках, вуглеводах, жирах та мікроелементах (калій, кальцій, магній, натрій та хлор);
- норми показників крові (рівень концентрації іонів калію, кальцію, магнію, натрію, хлору, а також білка та глюкози);
- норми показників діурезу (об'єм, питома вага та патологічні втрати);
- величини коефіцієнтів, що використовуються у розрахунках;
- склад лікувального перорального дитячого харчування;
- склад розчинів, які застосовуються для внутрішньовенного введення.

Більшість цих величин залежить від статі і віку хворої дитини, проте деяка їх частина є різною та залежить від гестаційного віку при народженні (період між зачаттям і народженням дитини) [4, 7, 5]. Деякі з використаних табличних констант наведено у таблиці 1.



**Рис. 1.** Блок-схема алгоритму фармацевтичної діагностики призначень, співвідношення дитячого харчування та інгредієнтів інфузійної терапії.

**Таблиця 1.** Залежність деяких нормативних показників від віку, маси тіла та статі дитини

Вік	Кальцій (ммоль/л)	Вік	Глюкоза (ммоль/л)	Вік	Білок (г/л)	Вік	Об'єм діурезу (мл)	Вік	Маса тіла, хлопчики (кг)	Маса тіла, дівчатка (кг)
п. н.	1.55-2.75	п.н.	1.11-3.33	п.н.	36-60	1-2 дні	30-60	1 міс.	2.7-4.0	2.6-3.8
н.	1.88-2.88	н.	1.67-3.33	н.	38-70	2-10 днів	100-300	2 міс.	3.5-5.2	3.3-4.6
1-12р.	2.17-2.66	до 1р.	2.78-4.44	1-6р.	42-78	до 1 міс.	150-400	3 міс.	4.3-6.2	4.0-5.3
		1-12р.	3.33-5.55	7-19р.	62-86	2-6 міс.	250-500	4 міс.	4.9-7.0	4.6-6.1
						7-12 міс.	300-600	5 міс.	5.6-7.9	5.3-6.9

де п. н. – передчасно народжені; н. – новонароджені.

У процесі розробки програми виникла необхідність відбору коректних показників з табличних норм для кожного пацієнта (рис. 1, блоки № 1–5). За даними медичної літератури [4] цій проблемі необхідно приділити особливу увагу.

Спершу ми планували використати схему періодизації дитячого віку, яка використовується в Україні, а саме періоди: новонароджуваності (до 1 місяця), грудного віку (від 1 місяця до 1 року), переддошкільний (1–3 роки), дошкільний (4–6 років), молодшого шкільного віку (7–12 років) [4]. Проте з огляду на результати проведеного нами порівняльного аналізу залежності від віку (в т. ч. гестаційного) табличних констант, а також загальних принципів занесення інформації до комп'ютерних баз даних і алгоритмів ідентифікації такої інформації, було вирішено створити та закласти у програму вікові групи, які б об'єднували кілька вікових категорій та забезпечували ідентифікацію і відбір необхідних для конкретного хворого табличних констант, а саме:

1. Малюки, народжені передчасно (до 1 р.).
2. Малюки з нормальним гестаційним віком (до 1 р.).
3. Діти (1–12 р.).

Особливістю перших двох груп є відмінність табличних констант для хворих одного віку. Таким чином, вік хворої дитини (як і стать) є одним із основних критеріїв вибору табличних констант. Тому в результаті проведеного аналізу нами було вирішено для цих вікових груп зазначити його у кількості повних днів, а для вікової групи «діти» – у кількості повних місяців.

Розроблена методика за рахунок структурного зберігання інформації та алгоритму відбору константних величин передбачає можливість розширення третьої вікової групи віковими періодами «статевого дозрівання» (13–18 років) та «дорослі» (понад 19 років).

У процесі апробації програми експериментально доведено, що лікарі та провізори, які володіють елементарними навичками роботи з персональним комп'ютером, можуть освоїти методику роботи на основі опрацьованої програми.

Роботу лікаря з програмою можна розділити на три етапи, останній з яких є комплексний:

1. Внесення інформації про пацієнта.
2. Вибір дитячої суміші для ентерального харчування.
3. Вибір розчинів та їх об'ємів з метою поповнення за наявності дефіциту білків, жирів, вуглеводів та електролітів.

На другому і третьому етапах вибір лікарем здійснюється на основі одержаних з допомогою програми даних, іншої інформації про пацієнта (супутні захворювання, алергічні реакції, післяопераційний стан та ін.), а також власного практичного досвіду лікаря.

*Перший етап.* На початку роботи в програмі лікар вводить “паспортну” інформацію хворого (прізвище, ім'я, по батькові, стать, дату народження), результати його клінічних обстежень (масу та температуру тіла; концентрацію у крові білка, глюкози та іонів калію, кальцію, магнію, натрію та хлору; об'єм та питому вагу діурезу та вміст у ньому білка), а також зазначає вікову групу. Після підтвердження внесеної інформації програма добирає показники норм та розраховує дефіцит/надлишок у плазмі крові зазначених вище електролітів.

*Другий етап.* Програма миттєво розраховує загальну кількість компонентів суміші для зазначеного лікарем об'єму та має можливість одночасного порівняння між собою трьох харчових сумішей. Крім цього, у програмі наявна опція сортування сумішей за кількістю будь-якого компоненту її складу.

*Третій етап.* На основі розрахованого дефіциту програма визначає, які розчини необхідно призначити та розраховує їх об'єм, необхідний для компенсації дефіциту. Лікар має можливість скорегувати одержані результати, а програма здійснить перерахунок відповідно до зазначених лікарем величин.

Наведемо конкретний приклад реального практичного використання запропонованої методики. Для хлопчика віком 6 місяців та вагою 8,1 кг з діагнозом уроджена вада серця за допомогою програми було здійснене призначен-

ня. За результатами лабораторних обстежень зафіксовано нестачу кальцію та магнію у сироватці крові, що відповідно становить 1,78 ммоль/л (при нормі 1,88–2,88) та 0,5 ммоль/л (при нормі 0,65–1,05). Для поповнення розрахованого програмою дефіциту призначено: 10,6 мл 10 % розчину кальцію глюконату та 1,5 мл 25 % розчину магнію сульфату.

Щодо призначення дитячого харчування програма за вказівкою лікаря враховує потребу кожного пацієнта у дитячому харчуванні за питомою вагою будь-якого його компонента. В даному прикладі лікар на основі розрахованих програмою показників обрав "Nutrilon ситий малюк 2".

Комп'ютерне опрацювання результатів клінічного обстеження інтегрально вимагало 30 – 40 хв, коли розрахунки без використання електронної бази даних тривали в середньому понад 2-х годин для кожного пацієнта.

#### Література

1. Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769 "Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки".  
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 06.06.2012 р. № 546 "Про затвердження Положення про електронний реєстр пацієнтів".  
3. Рев'яцький І. Ю. Специфіка заповнення електронних медикаментозних паспортів хворих у аптечних закладах та медичних стаціонарах / І. Ю. Рев'яцький // Тези доповідей міжнародної науково-практичної конференції "Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини" (19-20 квітня 2012 р.). – Одеса : Одеський медичний університет, 2012. – С. 110-111.

На основі наведених вище досліджень І. Ю. Рев'яцьким одержаний інформаційний лист «Фармацевтична діагностика рецептів на інфузійну терапію для дітей з уродженими вадами серця» затверджений на засіданні ПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 83 від 18 грудня 2013 р.).

**Висновки.** Здійснення призначень для дітей з уродженими вадами серця в до- та післяопераційні періоди може відбуватися з використанням комп'ютерних технологій.

На прикладі пацієнта віком 6 місяців проведено функціональне моделювання комп'ютерної програми для автоматизованих розрахунків, необхідних для здійснення таких призначень.

Програма може використовуватися лікарями та провізорами як для одержання довідкової інформації, так і для фармацевтичної діагностики призначень.

4. Посібник з неонатології / за ред. Джон П. Клоерті, Ерік К. Ейхенвальд, Енн Р. Старк. – вид. шост. – Київ : "Фенікс", 2010. – 856 с.  
5. Пропедевтична педіатрія: підручник / В. Г. Майданник, В. Г. Бурлай, О. З. Гнатейко та ін. / за ред. проф. В. Г. Майданника. – Вінниця : "Нова книга", 2012. – 880 с.  
6. Организация баз данных в вычислительных системах / за ред. А. А. Стогния, А. Л. Щёрса. – Москва : "МИР", 1980. – 660 с.  
7. Наказ МОЗ України від 20.03.2008 № 149 "Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років".

## ИНФОРМАТИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

И. Ю. Ревяцкий<sup>1</sup>, И. Ю. Авраменко<sup>1, 2</sup>, Р. Я. Ковальский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup>Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Львовская областная клиническая больница «ОХМАТДИТ»

**Резюме:** при лечении детей с врожденными пороками сердца часто возникает потребность осуществления назначений, расчет доз которых является сложным и требует значительных затрат времени. Поэтому было проведено функциональное моделирование компьютерной программы для автоматизированных расчетов, необходимых для осуществления назначений детям с врожденными пороками сердца в до- и послеоперационные периоды. Она также может использоваться врачами, провизорами для получения справочной информации и фармацевтической диагностики назначений.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, инфузионная терапия, фармацевтическая диагностика, компьютерная база данных.

## **COMPUTERIZATION OF PHARMACEUTICAL AND HEALTH CARE INFUSION THERAPY FOR CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE**

**I. Yu. Revyatsky, I. Yu. Avramenko, R. Ya. Kovalsky**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky<sup>1</sup>*

*Communal Establishment of Lviv Regional Council "Lviv Regional Hospital "OHMATDYT"<sup>2</sup>*

**Summary:** the need in administrations, elaboration of which is complex and is time-consuming, occurs in the treatment of children with congenital heart diseases. Thus, functional modelling of computer programme for automated calculations, necessary for accomplishment of administrations to children with congenital heart diseases in pre- and postoperative periods, was conducted. It can also be applied by doctors, pharmacists for obtaining information and pharmaceutical diagnostics of administrations.

**Key words:** congenital heart disease, infusion therapy, pharmaceutical diagnostics, computer database.

Отримано 09.04.14

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

УДК 614.272:339:616.5-001.4]-085.322

## МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО СПРИЯЮТЬ ЗАГОЄННЮ РАНОВИХ ПРОЦЕСІВ У ДРУГІЙ ТА ТРЕТІЙ ФАЗАХ

©Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** досліджено асортимент лікарських засобів для застосування у дерматології, які сприяють загоєнню ранових процесів у другій та третій фазах на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що більшість препаратів містить рослинний компонент та виготовлені вітчизняними виробниками. Вивчено лікарські форми українських та імпорتنих препаратів.

**Ключові слова:** маркетинговий аналіз, лікарські засоби, країни-виробники, лікарські форми.

**Вступ.** Лікування ран – одна з актуальних проблем сучасної медицини. Незважаючи на широкий арсенал високоефективних ранозагоювальних, протизапальних і антибактеріальних препаратів, традиційне лікування цього захворювання не завжди дає бажані результати, а частота ускладнень може досягати 10 %. Тому впровадження фітозасобів для лікування ранових процесів у другій та третій фазах є однією із основних завдань сучасної фармації та клінічної медицини [1,2]. Мета нашої роботи – дослідження ринку лікарських засобів (ЛЗ) на рослинній основі, які застосовують у дерматології і сприяють лікуванню ранових процесів.

**Методи дослідження.** Аналіз асортименту препаратів проводили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС. Об'єктами дослідження були засоби для застосування в дерматології, які сприяють загоєнню ранових процесів. Як інформаційні джерела використовували Державний реєстр лікарських засобів України, Комpendіум 2013 року.

**Результати й обговорення.** Згідно з анатомо-терапевтичною хімічною класифікацією (АТХ – класифікацією) асортимент лікарських засобів для застосування у дерматології, які сприяють загоєнню ранових процесів, формують лікарські препарати декількох груп, а саме: D03A (засоби, які сприяють загоєнню ран і рубцюванню), D08AX (інші антисептики та дезінфектанти), D11AX (інші дерматологічні препарати) [3, 4].

Аналіз Державного реєстру ЛЗ станом на 1 січня 2014 року дозволив встановити, що на українському фармацевтичному ринку переважають лікарські препарати досліджуваної групи,

які містять рослинний компонент. Їх кількість становить 72 позиції ЛЗ, тоді як синтетичних – 53. Відсоткове співвідношення наведено на рисунку 1.

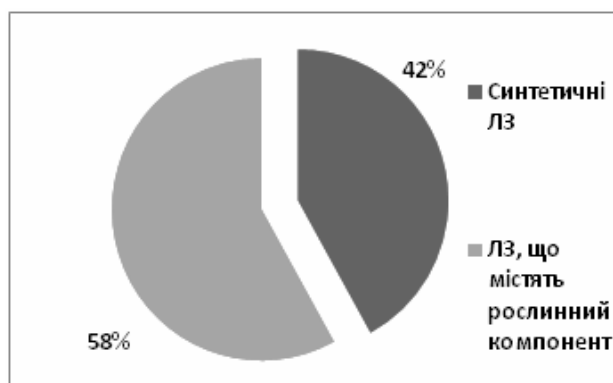


Рис. 1. Співвідношення ЛЗ відносно наявності рослинного компонента.

Для подальших маркетингових досліджень обрано групу ЛЗ із наявним рослинним компонентом, більшу частку якої складають препарати вітчизняного виробника, а саме 63 позицій. Менша кількість представлена імпортними ЛЗ – 9 позицій. У відсотковому співвідношенні всі країни-виробники препаратів аналізованої групи представлені на рисунку 2.

Лідером ринку серед іноземних країн-виробників є Німеччина – 4,1 % (« МАДАУС ГмБХ», Мерц Фарма ГмБХ і Ко КГаА», Церса Арнайміттель ГмБХ і Ко. КГ.»). Друге місце із однаковою часткою ринку в 1,4 % займають: Румунія, Естонія, Польща, Словенія, Болгарія та Грузія.

ЛЗ аналізованої групи виготовляють 22 вітчизняні фармацевтичні підприємства. Вони

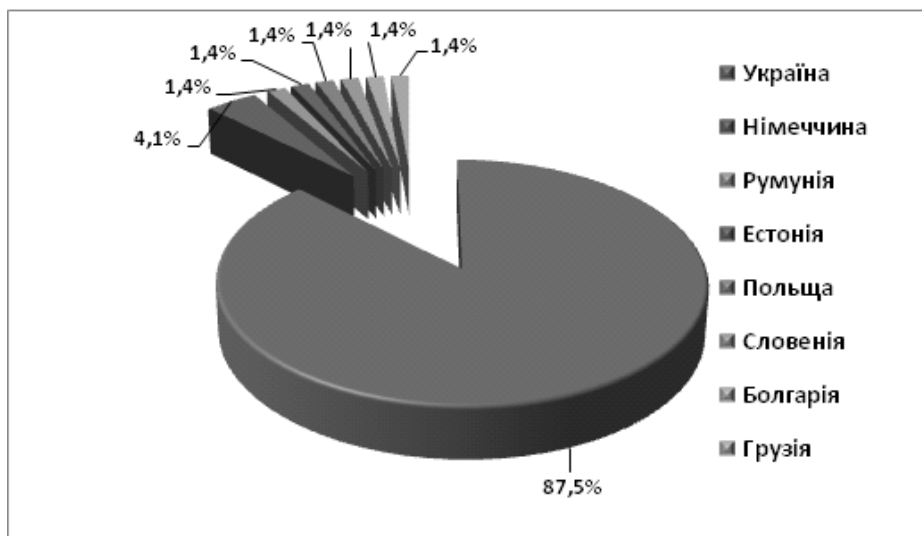


Рис. 2. Розподіл ЛЗ, що містять рослинний компонент, залежно від країни-виробника.

надають споживачеві 63 препарати: 22 % ринку належить ТОВ « Дослідний завод «ГНЦЛС» (м. Харків ), по 8 % ринку – «Лубнифарм» (м. Лубни), ПАТ «Фітофарм» (м. Артемівськ), ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (м. Запоріжжя), КП Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика» (м. Київ), 46 % – інші 17 виробників.

Препарати для лікування дерматологічних захворювань, що сприяють загоєнню ран, представлені на українському фармацевтичному ринку у різних лікарських формах (ЛФ) (рис. 3).

Вітчизняні виробники надають перевагу настоянкам – їх частка, становить 19 %. Розчини займають друге місце у групі лідерів досліджу-

ваної групи ЛЗ і мають 17 % українського ринку. Також присутні такі ЛФ, як мазі (13 %), таблетки (13 %), лініменти (11 %), ЛРС (11 %), рідкі екстракти (5 %) та спреї (5 %). Менше, по 2 % ринку, займають соки, олії та концентрати для розчинів для ін'єкцій. На рисунку 4 представлено співвідношення ЛФ імпортованих ЛЗ досліджуваної групи.

Аналіз рисунка 4 підтверджує, що іноземні виробники надають перевагу м'яким лікарським формам (МЛФ), а саме мазям, вони складають 44 % (4 позиції) відносно інших ЛФ. Порівну, по 23 %, мають гелі та розчини. Найменшу частину ринку займають капсули – 10 %.

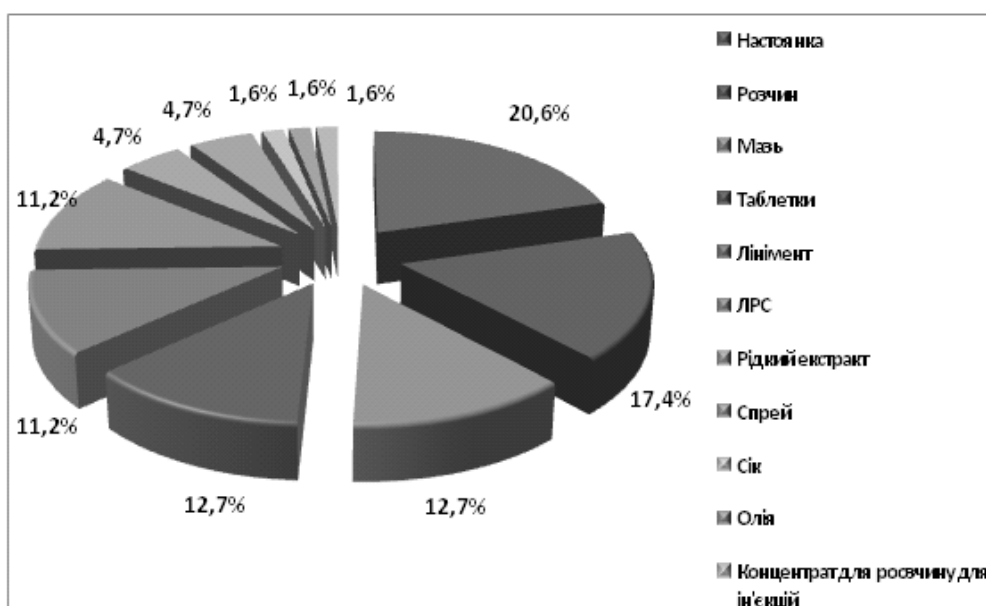


Рис. 3. Співвідношення ЛЗ на рослинній основі вітчизняних виробників за ЛФ.



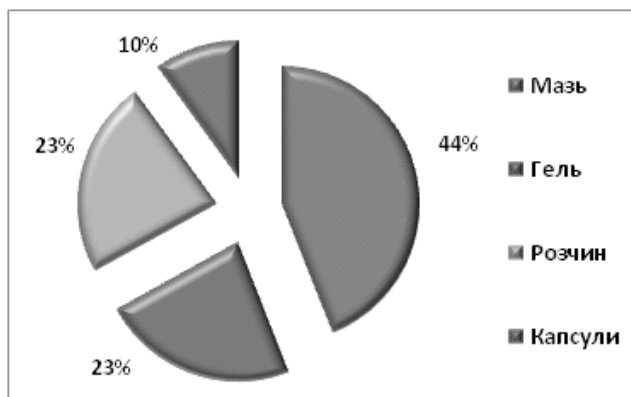


Рис. 4. Співвідношення ЛЗ імпортованих виробників на рослинній основі за ЛФ.

**Висновки.** Проведено дослідження асортименту лікарських засобів для застосування у

дерматології, які сприяють загоєнню ран та встановлено, що українські виробники репрезентують на внутрішньому фармацевтичному ринку 87,5 % препаратів аналізованої групи, при цьому позиції лідера за обсягами постачання посідає ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» (м. Харків). Найпоширенішими лікарськими формами серед українських виробників є настоянки, тоді як серед іноземних – МЛФ. Серед іноземних країн-постачальників лікарських препаратів досліджуваної групи лідером є Німеччина, препарати якої формують 4,1 % асортименту.

Таким чином, розробка нових ефективних ЛЗ для лікування ранових процесів на основі ЛРС, виготовлених згідно з новітніми технологіями, є актуальним завданням сучасної фармації.

#### Література

1. Філімонова Н. І. Вивчення реологічних властивостей гідрофільної мазі з екстрактом бруньок тополі / Н. І. Філімонова, Д. А. Спиридонов // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3. – С. 57–59.
2. Попович В. П. Фармацевтичний ринок м'яких лікарських форм / В. П. Попович, О. М. Глущенко,

С. Л. Хоменко // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 68–71.

3. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua/>

4. Компендіум 2013. [Електронний ресурс]. – режим доступу: <http://compendium.com.ua/>

## МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ЗАЖИВЛЕНИЮ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ВО ВТОРОЙ И ТРЕТЬЕЙ ФАЗАХ

Т. А. Шостак, Т. Г. Калынюк

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** исследовано асортимент лекарственных средств для применения в дерматологии, которые способствуют заживлению раневых процессов на фармацевтическом рынке Украины. Установлено, что большинство препаратов содержат растительный компонент и изготовлены отечественными производителями. Изучены лекарственные формы украинских и импортных препаратов.

**Ключевые слова:** маркетинговый анализ, лекарственные средства, страны-производители, лекарственные формы.

## MARKETING ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF PLANT-BASED MEDICINAL PREPARATIONS FOR THE TREATMENT OF DERMATOLOGICAL DISEASES THAT PROMOTE HEALING OF WOUND PROCESSES IN THE SECOND AND THIRD PHASES

T. A. Shostak, T. H. Kalyniuk

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

**Summary:** the assortment of medicinal preparations used in dermatology which promote healing of wound processes in the second and third phases on the pharmaceutical market of Ukraine was studied. It was found that most preparations contain herbal ingredients and are domestically produced. Dosage forms of Ukrainian and imported preparations were studied.

**Key words:** marketing analysis, medicinal preparations, countries – manufacturers, dosage forms.

Отримано 16.05.2014

## ОГЛЯД РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕМОРОЮ

© О. І. Онишків

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** проаналізовано вітчизняний фармацевтичний ринок лікарських засобів для лікування геморою. Встановлено, що закордонні лікарські засоби становлять 60,61 %, а вітчизняні, відповідно, 39,39 %. Найпоширенішими лікарськими формами є супозиторії (34,85 %) та мазі (21,21 %).

**Ключові слова:** лікарські засоби для лікування геморою, фармацевтичний ринок.

**Вступ.** Протягом багатьох десятиліть геморою був і залишається актуальною проблемою медицини. Це пов'язано з широкою поширеністю захворювання, зокрема у структурі проктологічних захворювань геморою посідає перше місце та становить близько 40 % від усіх захворювань прямої кишки та анального каналу. Розповсюдженість захворюваності на геморою серед населення становить 140–160 чоловік на 1000 дорослого населення [1]. Дане захворювання є досить серйозною проблемою, адже постійний біль в ділянці заднього проходу, свербіж, кровотеча з прямої кишки за декілька місяців або років знесилюють хворого, істотно знижуючи якість його життя, порушуючи працездатність і соціальну адаптацію [2, 3].

При гострому неускладненому перебігу захворювання провідну роль відіграє медикаментозна терапія, переважно місцева, яка забезпечує швидке і ефективно знеболення аноректальної зони, зменшення запалення і набряку уражених тканин, розсмоктування тромбів і, по суті, є засобом надання невідкладної допомоги пацієнтові. Препарати системної дії зазвичай призначаються у вигляді таблеток і капсул, це переважно венотоники, які зміцнюють стінку вени та підвищують її тонус, та капіляростабілізуючі лікарські засоби (ЛЗ) [4, 5].

На сучасному фармацевтичному ринку спостерігається збільшення кількості нових ЛЗ для лікування геморою від різних виробників, тому якість лікарської допомоги значною мірою залежить від рівня достовірності та доступності фармацевтичної інформації.

З огляду на вищевказане актуальними є цілеспрямовані маркетингові дослідження сучасного стану вітчизняного ринку ЛЗ для лікування геморою. Моніторинг розвитку даного сегмента українського ринку за останні роки засвідчив необхідність його проведення з метою розробки рекомендацій щодо удосконалення асортименту досліджуваної групи ЛЗ [5].

**Методи дослідження.** Аналіз товарного асортименту препаратів для лікування геморою проводили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС [6, 7].

**Результати й обговорення.** При маркетинговому вивченні вітчизняного ринку ЛЗ для лікування геморою дотримувались АТХ класифікаційної системи, відповідно з якою досліджувані ЛЗ належать до групи С05 «Ангіопротектори». Вивчали асортимент ЛЗ двох підгруп, а саме С02А «Засоби для лікування геморою і анальних тріщин для місцевого застосування» та С05С «Капіляростабілізуючі засоби» [6].

Аналіз Державного реєстру лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні, показав, що асортимент готових ЛЗ для лікування геморою станом на травень 2014 р. налічує 66 найменувань [7].

На сьогодні основний асортимент препаратів для лікування геморою на вітчизняному фармацевтичному ринку формується за рахунок ЛЗ закордонного виробництва, на їх частку припадає близько 60,61 % асортименту, вітчизняні препарати займають на ринку відповідно – 39,39 % (рис. 1).

Аналіз Державного реєстру ЛЗ показав, що препарати даної групи постачають на український ринок фірми-виробники із 14 країн світу. Лідером за кількістю запропонованих ЛЗ для лікування геморою виступає Німеччина, яка репрезентує на внутрішньому фармацевтичному ринку 17,5 % асортиментних позицій. Активні позиції серед країн-імпортерів також займають Російська Федерація та Італія – по 12,5 % асортименту кожна, Індія – 10 %, Швейцарія, Франція та Болгарія – по 7,5 % кожна. Частка ж асортименту ЛЗ для лікування геморою інших країн, які присутні на вітчизняному ринку, коливається в межах 1,5 – 5 % (рис. 2).

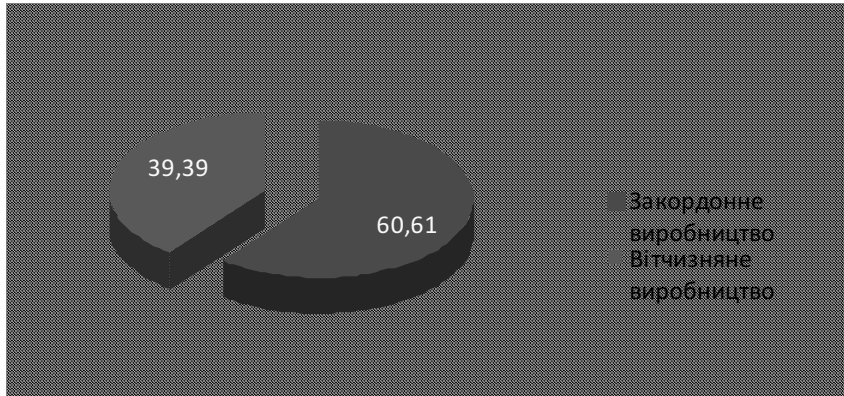


Рис. 1. Діаграма розподілу асортименту ЛЗ для лікування геморою за виробництвом.

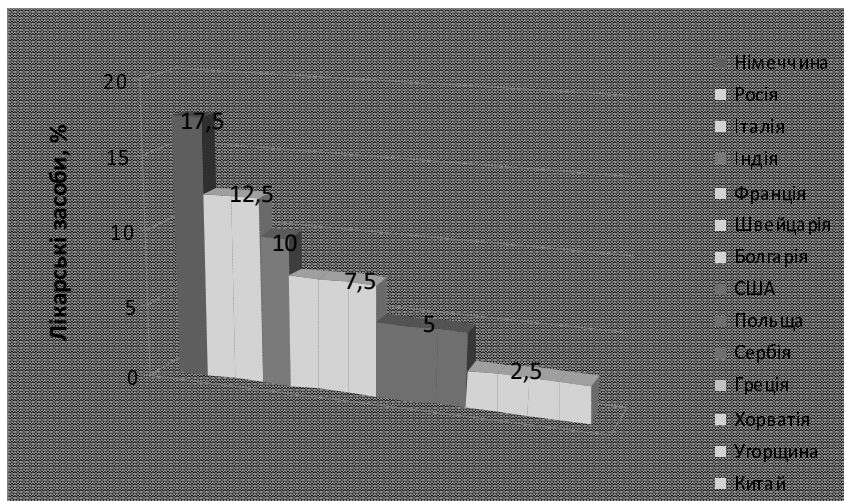


Рис. 2. Діаграма розподілу асортименту ЛЗ для лікування геморою за країнами-виробниками.

Іноземні країни представлені 24 виробниками, зокрема фармацевтичними країнами Німеччини («Стада», «Ваймер Фарма», «Др. Каде Фармацевтична фабрика»), Росії (ВАТ «Нижфарм»), Італії («Іstituto де Анжелі», «Іntenдіс Мануфактурінг»), Індії («Хімалая Драг Компані», «Дже-ном», «Авентіс Фарма»), Франції («Бофур Іпсен Індустрі», «П'єр Фабр Медикамент Продакшн», «Лаб. Серв'є Індастрі»), Швейцарія («Новартіс Консьюмер Хелс», «Стреулі Фарма»), Болгарії («Балканфарма-Троян АТ», «Адіфарм»), США («Сагмел»), Польщі («Тева Кутно», «Гербаполь»), Сербії («Хемофарм»), Греції («Клева»), Хорватії («Ядран Галенська Лабораторія»), Угорщини («Гедеон Ріхтер»), Китаю («Фармацевтичне підприємство Маїнлун»). Асортимент імпортованих препаратів якісно відрізняється від вітчизняного. Це пояснюється насамперед вищими вимогами закордонних ринків, кращим технічним оснащенням підприємств, більшими інвестиціями в інноваційні розробки.

Номенклатуру українських препаратів для лікування геморою складають 26 препаратів,

тобто українські виробники займають одну із передових позицій щодо виробництва препаратів даної групи. Випуск вітчизняних ЛЗ для лікування геморою забезпечують 10 заводів-виробників, у тому числі ВАТ «Монфарм», ПАТ «Лекхім-Харків», ВАТ «Київмедпрепарат», ЗАТ ФФ «Дарниця», ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ВАТ ФФ «Віола» та ін. Також необхідно відмітити, що вітчизняне виробництво ЛЗ для лікування геморою здійснюється, головним чином, за рахунок модифікації препаратів традиційної номенклатури та випуску препаратів-генериків.

Порівняльна оцінка асортиментних пропозицій груп С02А і С02В, репрезентованих на фармацевтичному ринку України щодо лікарської форми, вказує на те, що найбільш питомо вагу в цьому аспекті мають м'які лікарські форми (69,7%), а саме супозиторії, мазі, гелі, креми, на тлі незначної частки твердих і рідких лікарських форм, які сумарно складають 30,3% номенклатури (рис. 3).

Аналіз сучасного стану фармацевтичного ринку дозволив виділити тенденцію збільшення кількості

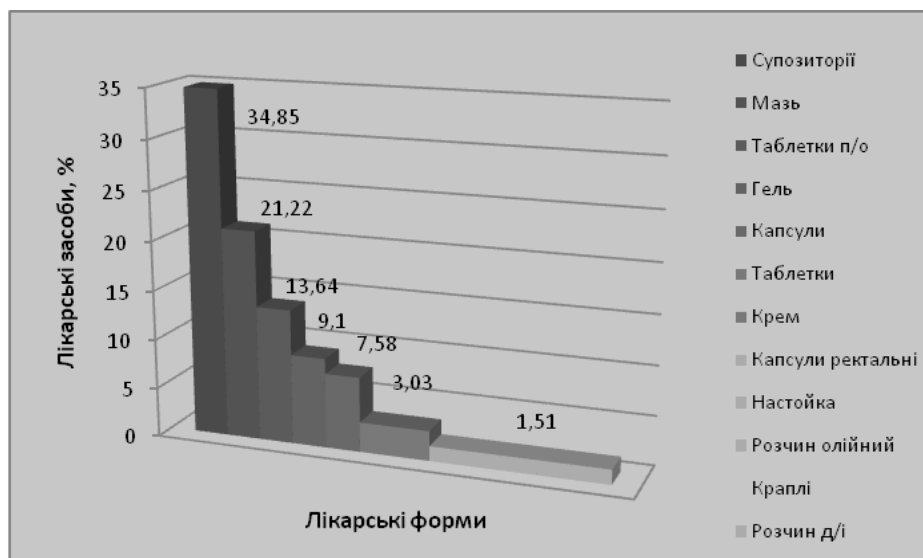


Рис. 3. Діаграма розподілу асортименту ЛЗ для лікування геморою за лікарською формою.

ЛЗ лікування геморою природного походження (рис. 4). Лікувальна ефективність природних засобів зумовлена їх певними перевагами над синтетичними препаратами – наявність «м'якої» дії завдяки вмісту біологічно активних сполук, близьких до ендогенних речовин організму, шириною терапевтичної дії з відносною безпечністю, порівняно рідшою появою побічних реакцій та ін.

Зокрема, ЛЗ для лікування геморою природного походження становлять 46,98 % усього асортименту, 21,21 % – синтетичного походження та – 31,81 % це комбіновані препарати, які містять в своєму складі інгредієнти як синтетичного, так і природного походження. Також варто зазначити, що у переліку ЛЗ для лікування геморою монопрепарати становлять меншу частку (27,27 %), ніж комбіновані (72,72 %), що пов'язано, ймовірно, з недостатньою лікувальною ефективністю перших.

**Висновки.** 1. Український ринок ЛЗ для лікування геморою сформований переважно закордонними виробниками. Серед країн-імпортерів лідером є Німеччина, яка репрезентує на внутрішньому фармацевтичному ринку 17,5 % асортиментних позицій. Випуск вітчизняних препаратів для лікування геморою забезпечують 10 заводів-виробників.

2. Встановлено, що найпоширенішими лікарськими формами у загальній структурі асортименту даної групи є супозиторії і мазі, які становлять 34,85 та 21,21 % відповідно.

3. Аналіз сучасного стану фармацевтичного ринку дозволив виділити тенденцію збільшення кількості ЛЗ лікування геморою природного походження, які становлять 46,98 %.

4. Отримані результати досліджень свідчать про необхідність оновлення асортименту вітчизняних ЛЗ для лікування геморою. Адже вітчиз-

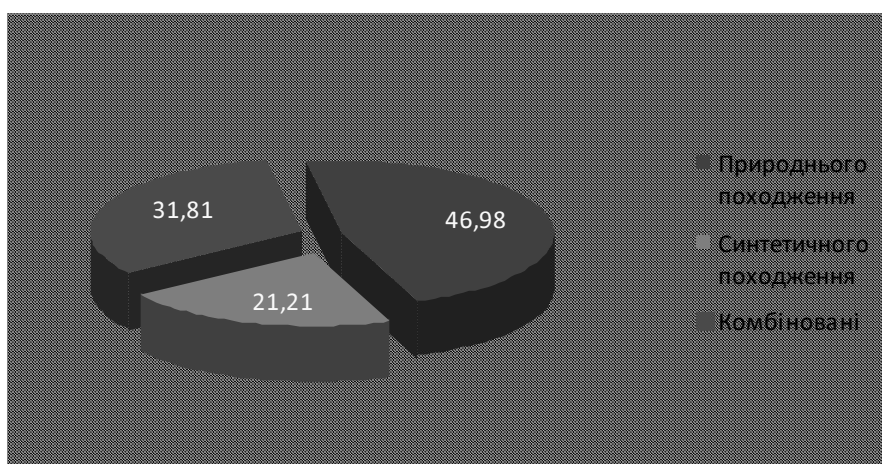


Рис. 4. Діаграма розподілу асортименту ЛЗ для лікування геморою за походженням.

няне виробництво здійснюється, головним чином, за рахунок модифікації препаратів тради-

ційної номенклатури та випуску препаратів-генериків.

### Література

1. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010-2014 роки "Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава". – К. : МОЗ України, 2011. – 104 с.
2. Мищенко Н. В. Геморрой: задачи терапии и выбор врачебной тактики / Н. В. Мищенко // Медична газета «Здоров'я України». – 2008. – № 6. – С. 51.
3. Шудрак А. А. Результаты сфинктерометричного дослідження у хворих на хронічний геморрой після малоінвазивного лікування / А. А. Шудрак, Є. В. Цема // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 6(44). – С. 121–124.
4. Казимирко В. К. Диагностика и лечение геморроя в практике врача-терапевта / В. К. Казимирко // Медична газета «Здоров'я України». – 2009. – № 6. – С. 56–57.
5. Аналітичний огляд сучасних антигемороїдальних засобів для місцевого застосування / Н. Б. Бурд, О. А. Гісцева, С. В. Гарная [та ін.] // Фітотерапія. – 2008. – № 3. – С. 45–50.
6. Компендиум. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>
7. Реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua>

## ОБЗОР РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОЯ

**О. И. Онышкив**

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

**Резюме:** проанализирован отечественный фармацевтический рынок лекарственных средств для лечения геморроя. Установлено, что заграничные лекарственные средства составляют 60,61 %, а отечественные, соответственно, 39,39 %. Наиболее распространенными лекарственными формами являются суппозитории (34,85 %) и мази (21,21 %).

**Ключевые слова:** лекарственные средства для лечения геморроя, фармацевтический рынок.

## REVIEW OF MARKET OF MEDICATIONS FOR HEMORRHOID TREATMENTS

**O. I. Onyshkiv**

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

**Summary:** structure of domestic pharmaceutical market of medications for hemorrhoid treatments was analyzed. It is set, that the foreign medications compose 60.61 %, domestic – 39.39 %. The most widespread medicinal forms are suppository (34.85 %) and ointments (21.21 %).

**Key words:** medications for hemorrhoid treatments, pharmaceutical market.

Отримано 06.05.14

## АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРОТИАЛЕРГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

© О. М. Глущенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Резюме:** на основі аналізу даних Державного реєстру лікарських засобів України станом на 20 травня 2014 року встановлено структуру асортименту зареєстрованих лікарських препаратів, які використовують для лікування алергічних захворювань, їх виробників, шляхи введення в організм.

**Ключові слова:** алергічні захворювання, лікарська форма, діюча речовина, фармацевтичний ринок.

**Вступ.** Поширення алергічних захворювань (АЗ) у всьому світі – одна із проблем сьогодення, які не залежать від статі, віку та соціального статусу: 30–40 % населення світу виявляють одне або декілька алергічних захворювань, тому їх дослідження та лікування є актуальними. Спостерігається тенденція до суттєвого зростання частоти алергічної патології, різноманітні прояви алергічних реакцій і захворювань, згідно з даними ВООЗ, реєструють у 7–30 %, тож існує прогноз, що до середини XXI століття дана патологія стане найпоширенішою серед людства [1–3, 14–15].

Достовірної інформації щодо динаміки розповсюдження АЗ в Україні немає, оскільки виявлення є несвоєчасним та проводиться за фактом звернення хворого, алергічні реакції своєчасно діагностуються лише у 5 хворих зі 100. Показник смертності в Україні становить 2,5–2,9 на 100 000 населення [1, 2].

Актуальною є проблема забезпечення хворих доступними лікарськими засобами. Оптимальна терапія при інгаляційній алергії, за даними ВООЗ, повинна включати елімінаційні заходи, фармако- та специфічну імунотерапію (СИТ) [1–3, 10, 11, 14–16].

Від несвоєчасного виявлення захворювань особливо страждає сільське населення, адже внаслідок нестачі спеціалізованих кабінетів, які зосереджені в обласних центрах, практично не отримує алергологічної допомоги. На даний час відсутній механізм раннього виявлення алергічних проявів та правильного скеровування пацієнтів для подальшої кваліфікованої допомоги. До виявленого у стадії розвинутого перебігу захворювання уже неможливо застосувати найбільш ефективні та економічно вигідні методи специфічного лікування.

Гостро постає проблема АЗ у дитячому віці: за останні 20 років зростання її поширеності у дітей виражена особливою мірою [1, 13].

Упродовж останніх років в Україні фармако-економічним дослідженням приділяється все більше уваги з боку вітчизняних вчених, особливого значення вони набувають при лікуванні найпоширеніших хвороб, до яких відносять й АЗ: комплексні організаційно-економічних та фармако-економічних дослідження оптимізації забезпечення лікарськими засобами хворих на патології з алергічним генезом в Україні були проведені О. П. Гудзенком і К. І. Козицькою, а аналіз асортименту та обсягів споживання протиалергічних препаратів впродовж 2009–2011 рр. в Україні за допомогою АТС/DDD-методології – Г. В. Зайченко, Л. В. Яковлевою, Т. О. Брюхановою, О. М. Колос [1, 4–7, 10].

Незважаючи, що маркетингові аспекти забезпечення України вивчали, вони не втратили актуальності і сьогодні.

**Методи дослідження.** Використовували методи інформаційного пошуку, порівняння та системного аналізу. Об'єктами дослідження були: Державний реєстр лікарських засобів України, Державний формуляр лікарських засобів. При дослідженні зареєстрованих лікарських засобів для лікування алергічних захворювань дотримувались АТС- класифікації, за якою всі аналізовані препарати належать до 7 груп: D – дерматологічні засоби, H – препарати гормонів для системного застосування, L – антинеопластичні та імуномодельючі засоби, N – засоби, які впливають на нервову систему, R – засоби, які впливають на респіраторну систему, S – засоби, які впливають на органи чуттів, V – різні засоби.

**Результати й обговорення** Згідно зі статистичними даними центру медичної статистики МОЗ України за 2006–2013 рр. до найбільш частих алергічних захворювань відносять: хронічний бронхіт, який посідає перше місце за поширеністю – 2912,5 хворих на 100 тисяч дорослого населення; контактний дерматит – 642 на

100 тисяч; бронхіальна астма – 519 на 100 тисяч; алергічний риніт – 263,9 на 100 тисяч; atopічний дерматит – 62,1 на 100 тисяч (рис.1).

Залежно від віку хворого та ступеня тяжкості АЗ вітчизняний фармацевтичний ринок пропонує лікарські засоби з різними діючими речовинами, які мають протиалергічну дію та зменшують або полегшують перебіг хвороби, що представлені на ринку різними лікарськими формами (ЛФ). Фармакотерапія алергічних станів включає комплекс різних груп ЛЗ, до яких належать антигістамінні препарати (I, II покоління та місцеві

селективні антигістамінні препарати), стабілізатори мембран тканинних та циркулюючих базофілів, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, глюкокортикостероїдів (для системного застосування та місцевої дії), імуносупресори (зовнішні та внутрішні), препарати для проведення СІТ [1–7, 10–16].

За даними Державного реєстру лікарських засобів станом на 20 травня 2014 року в Україні було зареєстровано (перереєстровано) 229 лікарських засобів, які використовують для лікування алергічних захворювань (табл. 1).

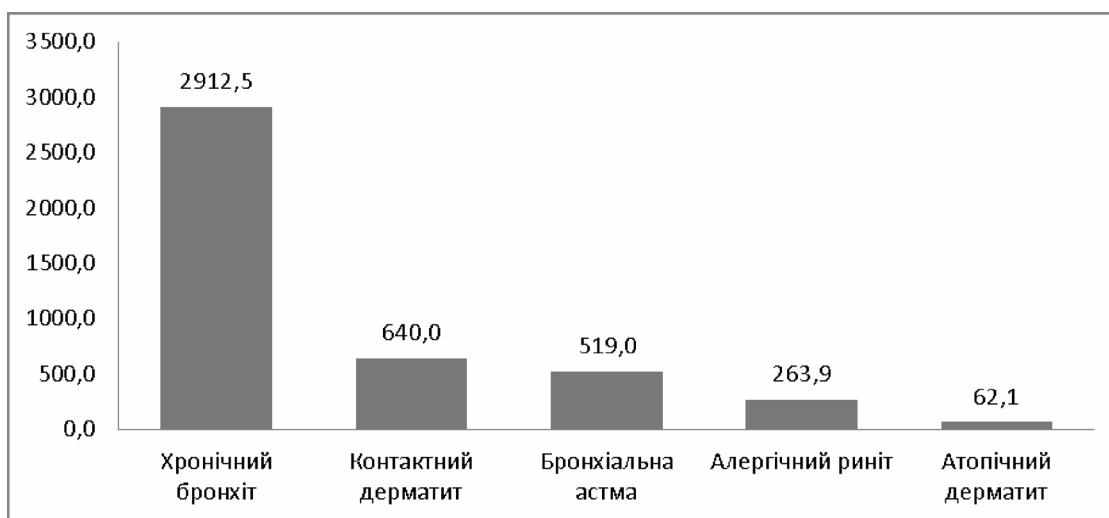


Рис. 1. Показники захворюваності на 100 тисяч дорослого населення в 2013 р.

Таблиця 1. Лікарські засоби, які використовують для фармакотерапії алергічних захворювань в Україні

Назва групи лікарських засобів	Кількість торгових назв	%
1	2	3
<b>D – дерматологічні засоби</b>		
D04A Протисвербіжні препарати	3	1,31
D07A Прості препарати кортикостероїдів	40	17,46
D11A Інші дерматологічні препарати	1	0,44
<b>Разом</b>	<b>44</b>	<b>19,21</b>
<b>H – препарати гормонів для системного застосування</b>		
H02A Кортикостероїди для системного застосування	46	20,09
<b>Разом</b>	<b>46</b>	<b>20,09</b>
<b>L – антинеопластичні та імуномодуючі засоби</b>		
L04A Імуносупресанти	8	3,49
<b>Разом</b>	<b>8</b>	<b>3,49</b>
<b>N – засоби, які впливають на нервову систему</b>		
N05B Анксіолітики	1	0,44
<b>Разом</b>	<b>1</b>	<b>0,44</b>
<b>R – засоби, які впливають на респіраторну систему</b>		
R01A Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа	13	5,68
R03B Інші протиастматичні засоби, що застосовуються інгаляційно	19	8,29
R06A Антигістамінні засоби для системного застосування	84	36,69
<b>Разом</b>	<b>116</b>	<b>50,66</b>

Продовження табл. 1

1	2	3
<b>S – засоби, які впливають на органи чуттів</b>		
S01B Протизапальні засоби	5	2,18
S01G Протинабрякові та протиалергічні засоби	6	2,62
<b>Разом</b>	11	4,80
<b>V – різні засоби</b>		
V03A Алергени	3	1,31
<b>Разом</b>	3	1,31
<b>Всього</b>	<b>229</b>	<b>100</b>

Зареєстровані ЛЗ для лікування алергічних захворювань, згідно з АТС-класифікації, розподілені на 7 груп та 12 підгруп [8, 9].

Більше половини зареєстрованих (перереєстрованих) лікарських засобів належать до R групи – засоби, які впливають на респіраторну систему, більше третини – до D групи – дерматологічні засоби та H – препарати гормонів для системного застосування. На фармацевтичному ринку України переважають антигістамінні засоби для системного застосування: налічують 84 торгових назв, кортикостероїди для системного застосування – 46 та прості препарати кортикостероїдів – 40 (табл.1).

Після аналізу за діючою речовиною асортименту лікарських засобів для лікування АЗ доведено, що зареєстровані лікарські засоби поділяються на 34 групи. Відповідно до Державного реєстру близько 60 % лікарських засобів містять: дексаметазон – 22 торгові назви, лора-

тадин – 21, метилпреднізолон – 16, бетаметазон – 14, цетиризин – 13, дезлоратадин – 13, гідрокортизон – 12, клобетазол – 11 та кромогліцинову кислоту, мометазон, монтелукаст по 10, а 39 % зареєстрованих лікарських засобів розподілені за 24 групами діючих речовин (рис. 2).

Подальший аналіз зареєстрованих лікарських засобів для лікування алергічних захворювань показав, що вони представлені 26 лікарськими формами (табл. 2).

Згідно з отриманими даними, більше половини лікарських форм призначені для ентерального введення в організм, 16 % – для нашкірного шляху, більше 14 % – для парентерального введення, 13,1 % – для інтраназального і кон'юнктивального застосування та 1,75 % – для інгаляційного введення.

Сучасний фармацевтичний ринок України препаратів для лікування алергічних захворювань представлений переважно закордонними

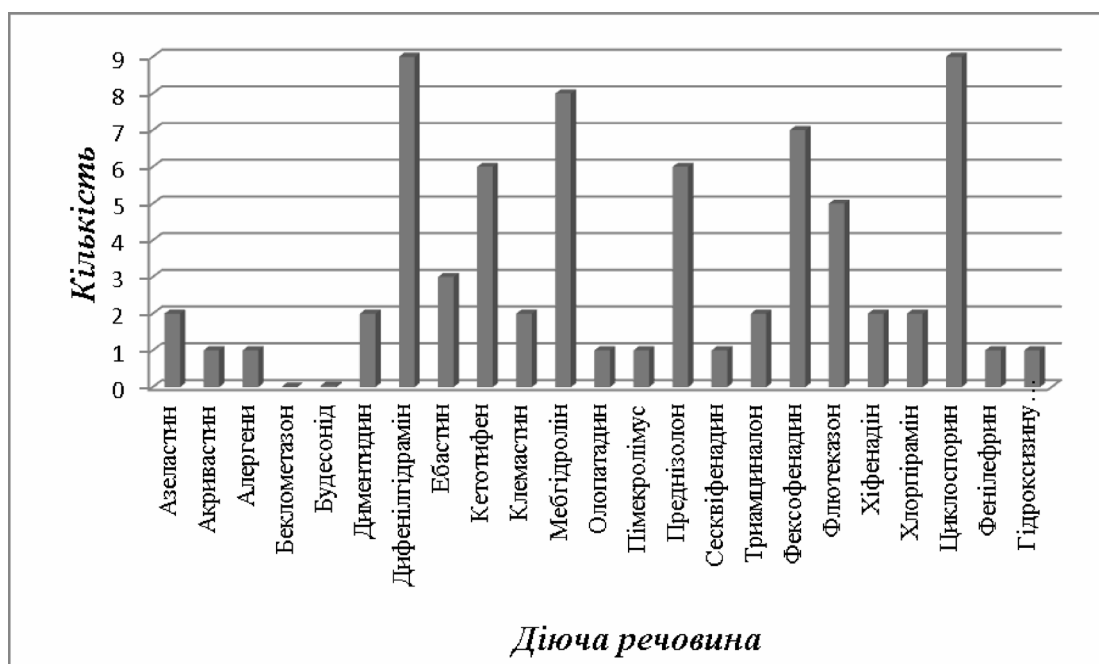


Рис. 2. Структура ринку протиалергічних лікарських засобів за діючою речовиною.



**Таблиця 2.** Розподіл лікарських засобів за шляхами введення в організм

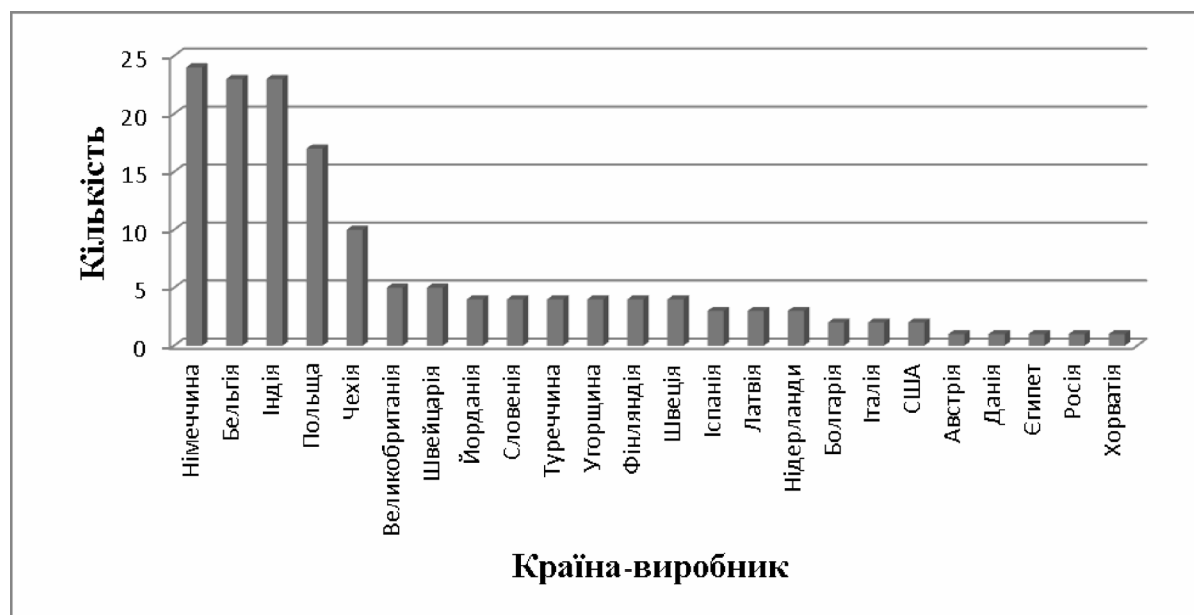
Назва лікарської форми	Кількість	%	Назва лікарської форми	Кількість	%
<i>Ентеральний шлях введення</i>			<i>Нашкірний шлях</i>		
Таблетки	90	39,3	Крем	17	7,41
Сироп	12	5,24	Мазь	15	6,54
Капсули	10	4,37	Аерозоль	1	0,44
Порошок	2	0,87	Емульсія нашкірна	1	0,44
Розчин	1	0,44	Розчин	1	0,44
Краплі	4	1,75	Гель	1	0,44
Суспензія	2	0,87	Лосьйон	1	0,44
Драже	4	1,75			
<b>Разом</b>	<b>125</b>	<b>54,75</b>	<b>Разом</b>	<b>37</b>	<b>16</b>
<i>Парентеральний шлях введення</i>			<i>Інтраназальний і кон'юнктивальний шлях</i>		
Розчин для ін'єкцій	21	9,16	Краплі очні	13	5,68
Суспензія для ін'єкцій	5	2,18	Спрей назальний	11	4,79
Порошок для ін'єкцій	7	3,05	Мазь очна	2	0,87
<b>Разом</b>	<b>33</b>	<b>14,4</b>	Краплі очні/вушні	1	0,44
<i>Інгаляційний шлях введення</i>			Краплі назальні	2	0,87
Порошок для інгаляцій	2	0,87	Гель назальний	1	0,44
Суспензія для розпилення	2	0,87			
<b>Разом</b>	<b>4</b>	<b>1,75</b>	<b>Разом</b>	<b>30</b>	<b>13,1</b>
<b>Всього</b>				<b>229</b>	<b>100</b>

виробниками і лише 34 % від усього асортименту складають препарати вітчизняного виробництва. Тому першочерговим завданням сучасної медицини та фармації є збільшення асортименту вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Асортимент алергічних засобів формують 24 зарубіжних та 22 вітчизняних виробники. Лідерами постачання є фірми Німеччини, Бельгії, Індії

та Польщі (рис. 3). Таким чином, на вітчизняному ринку ЛЗ, які застосовуються для лікування алергічних захворювань, спостерігається висока негативна залежність від імпорту.

Згідно з рисунком 4, лідером вітчизняних підприємств-виробників є ПрАТ Фармацевтична фірма "Дарниця" (18 %), ПАТ "Фармак" (17 %) та ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (10,3 %).



**Рис. 3.** Зарубіжні країни-виробники протиалергічних лікарських засобів.

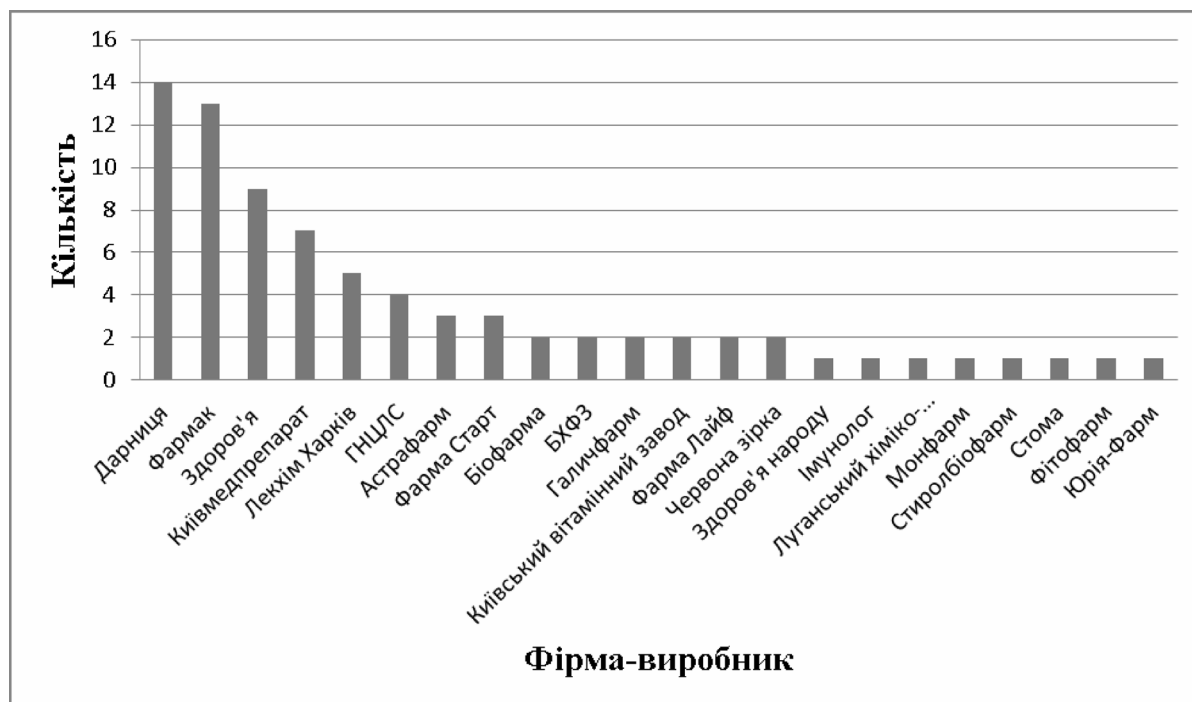


Рис. 4. Вітчизняні виробники протиалергічних лікарських засобів.

За правовим статусом 66 % ЛЗ, які застосовуються для лікування алергічних захворювань, підлягають рецептурному відпуску з аптек та їх структурних підрозділів.

**Висновки.** 1. За даними Державного реєстру лікарських засобів станом на 20 травня 2014 року в Україні зареєстровано (перереєстровано) 229 лікарських засоби, які використовують для лікування алергічних захворювань. Більше половини зареєстрованих (перереєстрованих) лікарських засобів належать до R групи – засоби, які впливають на респіраторну систему, більше третини – до D групи – дерматологічні засоби та H – препарати гормонів для системного застосування.

2. Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку протиалергічних препаратів показали, що 66 % зареєстрованих ЛЗ іноземного виробництва і лише 34 % – вітчизняного. Ці ЛЗ представлені 24 зарубіжними та 22 вітчизняними ви-

робниками. Визначено, що лідерами постачання є фірми Німеччини, Бельгії, Індії та Польщі, серед вітчизняних – ПрАТ Фармацевтична фірма “Дарниця” та ПАТ “Фармак”.

3. Згідно з отриманими даними, більше половини лікарських форм призначені для ентерального введення, 16 % – нашкірного шляху, більше 14 % – парентерального введення, 13,5 % – для інтраназального і кон'юнктивального застосування та 1,75 % – для інгаляційного введення. Після аналізу за діючою речовиною асортименту лікарських засобів для лікування АЗ доведено, що зареєстровані лікарські засоби поділяються на 34 групи. Відповідно до Державного реєстру близько 60 % лікарських засобів містять: дексаметазон – 22 торгові назви, лоратадин – 21, метилпреднізолон – 16, бетаметазон – 14, цетиризин – 13, дезлоратадин – 13, гідрокортизон – 12, клобетазол – 11 та кромогліцинову кислоту, мометазон, монтелукаст по 10.

#### Література

1. Асоціація алергологів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.aalu.org.ua> (дата звернення: 20.05.14). – Назва з екрана.
2. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012: резюме / под ред. Р. И. Сепиашвили, Т. А. Славянской – М. : Медицина-Здоровье, 2011. – 12 с.
3. Всесвітня організація охорони здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int> (дата звернення: 20.05.14). – Назва з екрана.

4. Гудзенко О. П. Аналіз цінової кон'юнктури вітчизняного ринку протиалергічних препаратів / О. П. Гудзенко, К. І. Козицька // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 5. – С. 63–66.
5. Гудзенко О. П. Дослідження арсеналу лікарських засобів антиалергічної дії на вітчизняному оптовому ринку / О. П. Гудзенко, К. І. Козицька // Український журнал клінічної та лабораторної медицини: Всеукраїнський науково-медичний журнал. – Луганськ :

Видавництво ЛДМУ, 2009. – Т. 4, № 4. – С. 12–15.  
6. Гудзенко О. П. Маркетингові дослідження асортименту протиалергічних лікарських засобів, репрезентованих на фармацевтичному ринку України / О. П. Гудзенко, К. І. Козицька // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 31–35.  
7. Гудзенко О. П. Проблемні питання медикаментозного забезпечення хворих в алергології / О. П. Гудзенко, К. І. Козицька // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 24–32.  
8. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua> (дата звернення: 20.05.14). – Назва з екрана.  
9. Державний формуляр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://preparaty.org> (дата звернення: 20.05.14). – Назва з екрана.  
10. Зайченко Г. В. Сучасні протиалергічні препарати: клініко-фармакологічні та фармакоекономічні особливості / Г. В. Зайченко, Л. В. Яковлева, Т. О. Брюханова [та ін.] // Український медичний часопис. – 2012. – № 6 (92).

11. Пухлик Б. М. Комбинированная терапия аллергических заболеваний органов дыхания / Б. М. Пухлик, И. В. Корицкая // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – № 2.  
12. Солодовнікова А. М. Імунологічні аспекти алергічного риніту / А. М. Солодовнікова // Вісник Запорізького національного університету. – 2012. – № 3. – С. 84–90.  
13. Толочко В. М. Фармакоекономічна оцінка сучасних схем лікування бронхіальної астми у дітей / В. М. Толочко, О. А. Немченко // Матеріали IV науково-практичної конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку». – Х. : Видавництво Нфау, 2011. – С. 230  
14. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis / C. Bachert // Clin. Ther. – 2009. – Vol. 31, № 5. – P. 921–944.  
15. Ring J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT) / J. Ring, J. Guter-muth // Allergy. – 2011.  
16. Baurund Xaver ASTHMA BRONCHI ALE UND COPD / Xaver Baurund, Alexandra Preisser. – Hamburg, 2009.

## АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ УКРАИНЫ

**А. Н. Глуценко**

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

**Резюме:** на основании анализа данных Государственного реестра лекарственных средств Украины на 20 мая 2014 установлена структура ассортимента зарегистрированных лекарственных средств, используемых для лечения аллергических заболеваний, их производителей, пути введения в организм.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, лекарственная форма, действующее вещество, фармацевтический рынок.

## ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL MARKET OF ALLERGY MEDICINES IN UKRAINE

**О. М. Hlushchenko**

*National Medical University by O. O. Bohomolets*

**Summary:** the structure of the medicines, their manufactures and the rout of administration into the body, used for the treatment of allergic diseases, was analyzed using the data from The State Register of Medicines of Ukraine (May 20, 2014).

**Key words:** allergies, dosage form, active substance, pharmaceutical market.

Отримано 20.05.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Л. Л. Давтян

УДК 615.2:616-053.2].014.2.001.36

## **АНАЛІЗ СТАНУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДІТЕЙ**

©Ю. В. Качерай

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** проведено аналіз асортименту, складу прописів екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) для дітей, а також номенклатури та цінкових параметрів субстанцій, обчислено середню вартість ЕЛЗ за лікарськими формами (ЛФ), виявлено прописи, які не мають аналогів у промислового виробництва.

**Ключові слова:** екстемпоральні ліки для дітей, субстанції.

**Вступ.** Лікування дітей потребує індивідуального підходу, а ліки, виготовлені в аптеці, забезпечують високий рівень ефективності фармако-терапії. Екстемпоральне виготовлення лікарських засобів (ЛЗ) особливо важливе для лікування поширених захворювань у дітей і немовлят, бо дозволяє підібрати точно встановлену дозу, зручну для приймання ЛФ, допоміжні речовини та врахувати вік, масу тіла, наявність супутніх захворювань (наприклад, ЛФ без цукру для дітей, хворих на діабет тощо). Такі ліки не містять консервантів, стабілізаторів, барвників, коригентів смаку, наповнювачів, які можуть проявляти токсичні властивості. В умовах аптеки можливо підібрати натуральні емульгатори, допоміжні речовини, які покращують органолептичні властивості ЛФ для внутрішнього вживання, які не викликають у дітей алергічних реакцій.

Питаннями екстемпорального виготовлення займається ряд авторів та ін.

За даними досліджень, в Україні лікарі надають перевагу сиропам (42 %), що маскують органолептичні недоліки діючої речовини, мікстурам (16 %), краплям (14 %), супозиторіям (12 %), парентеральним ЛЗ (12 %), мазям (4 %) [5].

Аналіз публікацій свідчить, що у різних країнах є пріоритети вибору ЛФ дитячих ліків. Наприклад, у Англії та Швеції надають перевагу рідким ЛФ, у Франції – капсулам, у Фінляндії та Італії – порошкам [6].

Мета дослідження – провести аналіз асортименту ЕЛЗ для дітей, складу їх прописів та вартості, а також проаналізувати цінкові параметри субстанцій, наявних на ринку України.

**Методи дослідження.** Проведено аналіз номенклатури дитячої рецептури ЕЛЗ у виробничих аптеках Львова та Івано-Франківської обл., інформаційний аналіз офіційних сайтів оптових фірм, які постачають субстанції для аптек та аналіз споживання ЕЛЗ.

**Результати й обговорення.** Дітям важко ковтати таблетки та капсули, а також на ринку України недостатня кількість ЛЗ у дитячих дозуваннях, тому є практика поділу таблеток на 4, 6 та 8 частин, розкривання капсул і т. п. Ефективність твердих ЛФ, які були пошкодженими, знижується або взагалі нівелюється, стабільність та біодоступність може змінюватися.

Існує висока потреба у виготовленні ліків у спеціалізованих формах, які дитина зможе легко і безболісно прийняти. Наприклад, дитячі ліки можуть бути приготовані у вигляді льодяників, цукерок, карамелі, желе, солодкої пасти для внутрішнього вживання, кольорових драже, бальзамів, жувальних таблеток чи глосетів. Для новонароджених дітей важливо розробляти нові шляхи введення ЛЗ, наприклад, в защічну смугу, інтраназальні, трансдермальні [7].

Згідно з даними ліцензійного реєстру, станом на 1 грудня 2013 року виробництво ЛЗ в умовах аптеки здійснюють 426 аптечних закладів, що становить близько 3 % від загальної кількості аптек в Україні [8]. На жаль, щороку зменшується кількість аптек, які займаються виготовленням ЕЛЗ.

Необхідно зазначити, що до Британського національного формуляру для дітей входять два уніфіковані ЕЛЗ, наприклад, хлорид натрію для полоскання рота (натрію хлорид 1,5 г, натрію бікарбонат 1 г, концентрована емульсія м'яти перцевої 2,5 мл, хлороформу 50 мл, води до 100 мл) та пероральний розчин цитрату калію при легких інфекціях сечовивідних шляхів [9].

Проведено аналіз річних звітів та номенклатури екстемпоральної рецептури у спеціалізованих дитячих аптеках Львова та Івано-Франківська за 2012–2013 рр. При цьому аналіз показав, що загальний асортимент включає 75 найменувань, а з врахуванням доз – 110 у 7 лікарських формах.

Основну питому вагу 89 % серед виготовлених ЛФ для дітей займають розчини (в т. ч. краплі для носа – протарголу, коларголу; очні краплі з лево-міцетином, з сульфатом цинку, калій хлоридом, з фурациліном та ін.) та порошки. У 2013 році питома вага порошків суттєво знизилась з 20,3 до 8,9 %, пасти та таблетки практично не виготовлялися. У таблиці 1 наведено структуру і динаміку виготовлених ЕЛЗ для дітей у ЛФ за 2012–2013 рр.

Серед розчинів переважають розчини протарголу, аскорбінової кислоти, димедролу, магній сульфату, та ін. у різних концентраціях та дозах.

У досліджуваній аптеці Івано-Франківська у 2013 році зросла кількість виготовлених крапель (до 20,0 %) та знизилась кількість суспензій (до 1,9 %). У цій аптеці виготовляють гомеопатичні ЛЗ для дітей за 6 прописами, зокрема антигрипін та ін.

На наступному етапі проведено аналіз вартості ЕЛЗ для дітей в аптеці м. Львова з січня до травня 2014 року. Встановлено, що в середньому за місяць аптека виготовляє 150 рецептів у 5 лікарських формах. Найбільше виготовляють розчинів – 40,4 % , мазей – 25,0 % та мікстур – 20,5 %, менше суспензій – 8,6 % та порошків – 5,3%. Для підтвердження доступності ЕЛЗ проведено обчислення середньої вартості ЕЛЗ за ЛФ, результати наведено в таблиці 2.

Наведемо кілька прописів, які часто виготовляють в аптеці і користуються попитом.

Rp: Neofilini - 0,1  
Suprastini - 0,0125

Noshpa - 0,02  
Calcii gluconatis - 0,1  
Ac. ascorbici - 0,05  
Sacchari - 0,2  
D.S. Порошок від кашлю

Rp: Zinci oxidi - 7,5  
Talci 7,5  
Glycerini - 5,0  
Sol. Ac. ascorbici 2% - 5,0  
D.S. При діатезі дітям з 1 року

Rp: Natrii tetraboratis - 5,0  
Glycerini - 25,0  
Aquae purificatae - 25,0  
D.S. При стоматиті

Rp: Nystatini - 0,25  
Sol. Natrii tetraboratis - 2,0  
Glycerini - 20,0  
Sol.Vit. B12 - 0,005  
D.S. При молочниці у дітей

Загалом в Україні найчастіше в аптеках виготовляють такі ЕЛЗ для дітей – розчин протарголу – при ринітах; суспензія з анестезином, розчин пепсину з соляною кислотою – для покращення апетиту, кріпна вода, мікстура від кашлю.

Встановлено, що багато ліків для дітей не мають аналогів у промисловому виробництві, наприклад, мазь на основі дексаметазону, пасти Лассара (20,0) та сливової олії (10,0) – при дерматитах; порошок з діазоліном (0,02),

**Таблиця 1.** Стан виготовлення екстемпоральних лікарських засобів для дітей у аптеках м. Львова та Івано-Франківська за 2012–2013 рр.

Лікарські форми	м. Львів		м. Івано-Франківськ	
	2012 р.	2013 р.	2012 р.	2013 р.
Розчини	35,6%	42,1%	21,3%	22,0%
Краплі очні/вушні	32,9%	40,8%	16,5%	20,0%
Порошок	20,3%	8,9%	1,1%	1,9%
Мазь	4,7%	3,6%	5,5%	4,9%
Суспензія	2,9%	5,5%	5,4%	1,9%
Паста	1,3%	-	-	-
Мікстура	1,2%	1,2%	0,5%	0,4%
Відвар	0,6%	0,4%	-	-
Супозиторії	-	-	3,9%	2,0%

**Таблиця 2.** Вартість екстемпоральних лікарських засобів залежно від лікарської форми за 2014 рік (аптека м. Львова)

Лікарські форми	Мінімальна вартість, грн	Максимальна вартість, грн	Середня вартість, грн
Порошки	18,22	47,68	27,42
Мазі	9,8	36,59	19,37
Суспензії	12,96	42,26	20,95
Мікстури	9,12	27,0	16,26
Розчини	9,0	36,60	12,18

кальцій глюконатом (0,2), глюкозою (0,1) – при алергії; порошку з еуфіліном (0,01), кальцій глюконатом (0,2) – як відхаркувальний засіб, для зняття набряку слизової; супозиторії з левоміцетином (0,15) та маслом какао (1,0) – при діареї; при зниженому апетиті – розчин соляної кислоти 1 % та пепсину – 2 г, мікстура з цитралем (1 % 2,0), р-м глюкози (20 %, 200,0), натрій бромідом (2,0), магній сульфатом (1,0) та настоянками пасіфлори, валеріани, собачої кропиви (по 5,0) – при епілепсії як заспокійливий засіб та ін.

На наступному етапі ми провели аналіз інформації про цінові параметри наявних на ринку субстанцій. Загалом представлені 53 субстанції, яких в основному постачають «Ексімед», «Исток-Плюс». Ми обчислили вартість за 1 кг субстанції за такою методикою: високовартісні (1000 – 9650 грн), середньовартісні (350–999 грн) та низьковартісні (4,0–349 грн). До високовартісних відносять чотири субстанції (коларгол, протаргол, дерматол, папаверин гідрохлорид); до середньовартісних – 10 субстанцій (ксероформ, кальцію гліцерофосфат, тіаміну хлорид, вісмуту нітрат основний, левоміцетин, піридоксину гідрохлорид, метилурацил, йод кристалічний, сульфацил натрію та калію йодид) та до низьковартісних – 39 відповідно. Встановлено, що багато ЕЛЗ неможливо виготовити через відсутність субстанцій, наприклад, високоефективну мазь від діатезу не готують, бо немає нафталану та димедролу; заспокійливу мікстуру при епілепсії – немає цитралю та ін.

### Література

1. Власенко І. О. Виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки / І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк // Фармацевтичний кур'єр. – № 7-8. – 2012. – С. 42–43.
2. Рідкі лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: методичні рекомендації / [О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Н. Ф. Орловецька та ін.]; за ред. О. І. Тихонова і Т. Г. Ярних. – Х. : Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. – 160 с.
3. Вимоги до приготування стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: методичні рекомендації / за ред. акад. АНТКУ проф. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних // Київ, МОЗ України. – 2005. – 76 с.
4. Ярних Т. Г. Розробка складу та технології екстемпоральної емульсії з хлорофіліптом / Т. Г. Ярних, О. С. Данькевич // Вісник фармації. – 2011. – № 1. – С. 13–15.
5. Сучасний стан ринку педіатричних засобів. Екстемпоральні ліки для дітей / М. Л. Сятиня, В. П. Попович,

Позитивно, що в Україні у 2013 році було отримано 30 копій ліцензій, що дозволяють виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки. Серед них відкрито 12 нових аптек з правом екстемпорального виготовлення [10].

На нашу думку, оптимальним є досвід європейських країн, де при кожній лікарні (поліклініці) працює виробнича аптека, яка повністю забезпечує ЕЛЗ усі відділення за вимогою. Найбільше «індивідуальних ліків» потребують педіатричні відділення. Звичайною практикою є виготовлення ЕЛЗ для амбулаторного забезпечення, коли рецепти надходять до однієї високообладнаної аптеки за допомогою інтернету, і протягом дня пацієнт отримує індивідуалізовані ліки за конкретним рецептом в аптеці за місцем його проживання.

**Висновки.** 1. Аналіз вартості ЕЛЗ підтверджує, що вони є доступними для населення, а середня вартість на курс лікування становить від 12 до 27 грн.

2. Виявлено прописи, які не мають промислових аналогів, що дозволяє забезпечити індивідуалізовану фармакотерапію дітей, підібрати дозу і попередити побічні і небажані реакції, що особливо важливо при лікуванні хронічних форм захворювань у дітей.

3. Встановлено, що лише 4 субстанції є високовартісними, решта 49 – середньо- та низьковартісні, що забезпечує економічну доступність ЕЛЗ. Через відсутність деяких субстанцій на ринку України (цитраль, нафталан, димедрол та ін.) практично неможливо виготовляти ліки за прописами лікарів.

- О. М. Глущенко [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2011. – Том 13. – № 5. – С. 130–133.
6. Brion F. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals / F. Brion, A. J. Nunn, A. Rieutord // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801118>
7. Extemporaneous dosage form for oral liquids / P. Vipul Patel, R. Tushar Desai, G. Bindu Chavda, M. Ridhi Katira // Pharmacophore 2011. – Vol. 2 (2). – P. 86–103.
8. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://region.diklz.gov.ua/control/zak/uk/publish/article/483010;jsessionid=95DF47B8710D3D452FEADB9CDF698129>
9. British National Formulary for children, 2013. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bnfc.org>
10. Екстемпоральне виготовлення лікарських засобів в Україні: сучасний стан та перспективи [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.diklz.gov.ua>

## АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

**Ю. В. Качерай**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** проведен анализ ассортимента, состава прописей экстремпоральных детских лекарственных средств, установлено их среднюю стоимость, а также проведен анализ номенклатуры и ценовых параметров субстанций, установлено прописи, которые не имеют аналогов в промышленном производстве.

**Ключевые слова:** экстремпоральные лекарства для детей, субстанции.

## ANALYSIS OF MANUFACTURING EXTEMPORANEOUS MEDICINES FOR CHILDREN

**Yu. V. Kacheray**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

**Summary:** the range and composition of extemporaneous formulations of medicines for children, the range of price options substances calculate the average value of extemporaneous drugs in dosage forms was analyzed. Identified individual specifications, which are unique in the industrial production.

**Key words:** extemporaneous medicines for children, substances.

Отримано 16.04.14

## ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ АСОЦІЙОВАНИХ ІНАКТИВОВАНИХ КЛІТИН ГРИБІВ *CANDIDA ALBICANS* ТА *CANDIDA TROPICALIS*

© М. В. Рибалкін, Н. І. Філімонова, Л. С. Стрельников

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** досліджено терапевтичний ефект асоційованих інактивованих клітин *Candida albicans* та *Candida tropicalis*. За результатами досліджень встановлено, що одержана асоційована інактивована суспензія клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* забезпечує терапевтичний ефект у 84 % тварин при внутрішньом'язовому введенні в об'ємі 0,2 мл у концентрації (10+10) млн у 1 мл. Отже, одержана інактивована суспензія клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* проявляє протективну та терапевтичну активності.

**Ключові слова:** кандидомікоз, антигени, інактивовані клітини, терапія, вакцина.

**Вступ.** Кандидоз – мікотична інфекція, яку викликає дріжджоподібні гриби роду *Candida*, родини *Saccharomycetaceae* *Cryptococcaceae*. Клінічні прояви мікозів широко варіюють від поверхневих, слабовиражених уражень шкіри та слизових оболонок до тяжких інвазійних вісцеральних форм, які загрожують життю [5, 8, 9, 17]. Діагностика та терапія кандидозів дуже складна та потребує залучення спеціальних засобів та фахівців. Кількість хворих на поверхневій та глибокій форми кандидозу в останні десятиліття значно зросли у всіх країнах світу [8, 17]. Цей факт пов'язаний зі зниженням природної імунної реактогенності організму значної частини населення через використання глюкокортикоїдів, цитостатиків, антиметаболітів, антибіотиків широкого спектра дії, розповсюдженні ВІЛ-інфекції, ятрогенних імунодефіцитів, які виникають при хіміотерапії онкологічних хворих та інші [5, 8, 9, 17].

Рід *Candida* включає 163 види, але основну роль у патології людини відіграє обмежена кількість видів – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefir*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* при значній перевазі *Candida albicans* та *Candida tropicalis* [4, 9]. Різні види грибів роду *Candida* ідентифікуються за морфологічними ознаками (макро- та мікроскопічна картина дріжджової фази, характер філаментативності та ферментативної активності. Для ідентифікації усіх видів грибів роду *Candida* потрібні додаткові тести: визначення асиміляції різних джерел живлення, уреазної активності, толерантності до 50 % глюкози, здатності рости на безвітамінних середовищах, розщеплення арбутину, забарвлення діазонієвим голубим В, асиміляції гідрохлориду ацетилглюкозаміну [9, 17].

Встановлено, що більшість штамів *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* чутливі до флуконазолу,

однак у ВІЛ-хворих та інших імунокомпрометованих хворих з інвазивним кандидозом можлива резистентність *C. albicans* до азольних сполук. Більшість штамів *C. krusei* і частина штамів *C. glabrata* проявляють стійкість до флуконазолу [3, 18].

Лікування може бути направлено на попередження гіперколонізації організму грибами роду *Candida* (при призначенні антимікотиків широкого спектра дії та імуносупресантів). Місцеві оральні антимікотики – полієни (ністатин, леворин, мікогептин) нерозчинні та майже не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, тому рідко можуть забезпечити елімінацію грибів роду *Candida*. Тому необхідні пероральні препарати системної дії (флуконазол, ітраконазол) або препарати для ін'єкцій: флюцитози, амфотерицин В, амбізом. Якщо амфотерицин В в наслідок його високої нефротоксичності призначається при кандидозі в добовій дозі 0,5 мг/кг маси тіла, амбізом в 10 раз та більше перевищує цю дозу та не має протипоказань до призначення. При лікуванні кандидозів шкіри та слизових оболонок часто використовують антимікотики для зовнішнього використання: полієни (леворин, ністатин, натаміцин), похідні імідазола (кетоконазол, оксиконазол, еконазол, тіокконазол, клотримазол, міконазол, ізокконазол, біфоназол, аміказол), тріазоли (терконазол), аліламіни (нафтифін, тербінафін), морфоліни (аморолфін), інші препарати (похідні унденциленової кислоти, анілінові барвники та інші) [1, 3, 6, 7, 18].

Лише перераховані антикандидозні препарати вже свідчать про їх велику кількість та різний ступінь ефективності, пов'язаний з хімічною структурою та особливостями фармакокінетики.

Тому одним з перспективних напрямків у світовій практиці для боротьби з кандидомікозом є розробка вакцини для профілактики та ліку-



вання кандидозної інфекції [2, 11, 13, 15, 16]. Різні дослідники пропонують різні види вакцин, однак єдиної думки з цього приводу немає [10, 12, 14]. На даний момент в Україні не випускають та не зареєстровано жодної вакцини проти кандидозу. Тому розробка подібної вакцини є актуальним питанням сучасної медицини та фармації.

У попередніх дослідженнях встановлено, що асоційована суспензія інактивованих клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* у дозі (10+10) млн/мл клітин грибів здатна при внутрішньом'язовому введенні здоровим мишам стимулювати протективний ефект проти кандидозної інфекції, тобто після введення досліджуваного препарату тварини не захворіли на кандидоз при їх зараженні інфектом грибів *Candida*. Тепер необхідно перевірити чи має асоційована суспензія інактивованих клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* у дозі (10+10) млн/мл клітин грибів терапевтичний ефект, тобто чи здатна дана суспензія при внутрішньом'язовому введенні хворим на кандидоз мишам стимулювати терапевтичний ефект проти кандидозної інфекції, який у подальшому забезпечить одужання хворих мишей.

Мета роботи – дослідження терапевтичного ефекту асоційованої суспензії інактивованих клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*.

**Методи дослідження.** Усі дослідження проводили у ламінарному боксі з дотриманням асептичних умов. Клітини грибів *Candida albicans* штам ССМ 335-867 та *Candida tropicalis* штам АТТС 20336 попередньо окремо культивували у пробірках на агарі Сабуро при  $(25 \pm 2)$  °С упродовж 48 год та змивали клітини грибів 10 мл стерильного ізотонічного 0,9 % розчину натрію хлориду. Переносили окремо одержані суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* на матраси з агаром Сабуро, які інкубували при  $(25 \pm 2)$  °С упродовж 6 діб та змивали клітини грибів 25 мл стерильного ізотонічного 0,9 % розчину натрію хлориду. Перевіряли мікробіологічну чистоту суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* візуально та методом мікроскопування. Далі проводили центрифугування при швидкості обертання 3000 об/хв протягом 10 хв. Одержаний осад клітин грибів доводили стерильним ізотонічним 0,9 % розчином натрію хлориду до необхідної кількості (10 млн/мл клітин грибів) та стандартизували суспензії шляхом підрахунку клітин грибів у камері Горяєва. Проводили змішування у реакторі стандартизованих суспензій клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* у співвідношенні 1:1 за допомогою мішалки зі швидкістю обертання 100 об/хв протягом 10 хв.

Комплексну інактивацію асоційовану суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* проводили послідовно, використовуючи спочатку фізичну обробку, а потім хімічну: інактивували температурою  $(50 \pm 2)$  °С протягом 1 год в об'ємі 100 мл при постійному перемішуванні електромішалкою зі швидкістю обертання 100 об/хв, що забезпечувало рівномірну інактивацію клітин грибів в усіх шарах суспензії. Після чого до кожної суспензії грибів додавали формалін, доводячи його кінцеву концентрацію у суспензіях до 40,0 %, перемішували електромішалкою зі швидкістю обертання 100 об/хв протягом 5 хв та залишали протягом доби при температурі  $(25 \pm 2)$  °С. Використання температури  $(25 \pm 2)$  °С виключає зниження імуногенності властивостей клітин грибів у подальшому. Температуру підтримували шляхом розташування ємностей з дослідними суспензіями грибів на водяній бані.

Терапевтичний ефект асоційованої інактивованої суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* у дозі у дозі (10+10) млн/мл досліджували на здорових білих мишах двомісячного віку масою 18–22 г по 6 тварин у контрольних та дослідних групах, які утримувалися в однакових умовах на стандартному раціоні. Перед дослідженнями тварини проходили акліматизацію в умовах експериментальної кімнати. Тварин заражали внутрішньочеревно суспензією грибів *Candida albicans* штам ССМ 335-867 у кількості 20 млн клітин та *Candida tropicalis* штам АТТС 20336 у кількості 60 млн клітин в об'ємі 5 мл. Через 5 діб мишам внутрішньом'язово у верхню частину задньої правої лапи вводили асоційовану інактивовану суспензію клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* у дозі (10+10) млн/мл у об'ємі по 0,2 мл. Через 14 діб повторно в верхню частину задньої лівої лапи вводили асоційовану інактивовану суспензію клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* у дозі (10+10) млн/мл у об'ємі по 0,2 мл. Тваринам у контрольній групі вводили фізіологічний розчин. Через 14 діб визначали результати.

Результати проб урахували за кількістю різних проявів хвороби та оцінювали за такою системою: (–) – відсутність проявів захворювання; слабка форма захворювання (+) – неохайний вигляд, відмова від їжі, падіння маси тіла, порушення функції вивідних органів; середня форма захворювання (+ +) – адинамія, неохайний вигляд, відмова від їжі, падіння маси тіла, контрактури шийних м'язів, бокове розташування тіла, порушення функції вивідних органів, під час розтину при дослідженні слизових оболонок природних отворів виявлено ознаки патологічних процесів, висівання грибів з фекалій тварин; розвинута форма захворювання (+ + +) – адинамія, неохайний вигляд,

відмова від їжі, падіння маси тіла, контрактури шийних м'язів, параліч кінцівок, судоми, бокове розташування тіла, порушення функції вивідних органів, під час розтину при дослідженні слизових оболонок природних отворів, внутрішніх органів тварин були виявлені ознаки патологічних процесів: мікроабсцеси у корковому шарі нирок, у легенях, селезінці, печінці та інших, виділення ретрокультур грибів з органів тварин.

**Результати та обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено, що терапевтичний ефект асоційованої інактивованої суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* у дозі (10+10) млн/мл при внутрішньом'язовому введенні 0,2 мл забезпечував одужування 84 % тварин. Терапевтичний ефект почав проявлятися через 8 – 14 діб після першої ін'єкції вакцини, а через 8 – 14 діб після другої ін'єкції вакцини наступало повне одужання тварин. У 16 % тварин були виявлені ознаки слабкої форми захворювання (+) – неохайний вигляд, відмова від їжі, падіння маси тіла, порушення функції вивідних органів. Результати досліджень наведено в таблиці 1.

У тварин контрольної групи ознаки хвороби відповідали середній формі захворювання

(+ +) та розвинутій формі захворювання (+ + +) – адинамія, неохайний вигляд, відмова від їжі, падіння маси тіла, контрактури шийних м'язів, параліч кінцівок, судоми, бокове розташування тіла, порушення функції вивідних органів, під час розтину при дослідженні слизових оболонок природних отворів, внутрішніх органів тварин виявлено ознаки патологічних процесів: мікроабсцеси у корковому шарі нирок, у легенях, селезінці, печені та інших, виділення ретрокультур грибів з органів тварин.

Таким чином, асоційована інактивована суспензія клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* має терапевтичну активність, як і окремі інактивовані суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*. Однак у випадку асоційованої інактивованої суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* ми вводимо лише одну суспензію, а діємо одразу проти двох видів грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*. Тобто асоційована інактивована суспензія клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* перспективніша, ніж окремі інактивовані суспензії клітин цих грибів.

**Таблиця 1.** Дослідження терапевтичного ефекту асоційованої інактивованої суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*

№ з/п	Асоційована інактивована суспензія клітин грибів <i>Candida albicans</i> та <i>Candida tropicalis</i> , (10+10) млн/мл			Контроль 14 днів після другої ін'єкції
	5 діб після зараження	14 діб після першої ін'єкції	14 діб після другої ін'єкції	
1	++	+	-	++
2	+	+	-	++
3	+	-	-	+++
4	++	+	+	++
5	++	+	-	++
6	+	-	-	++

Примітка. – відсутність хвороби; + – слабка форма хвороби; ++ середня форма хвороби; +++ – тяжка форма хвороби.

**Висновки.** За результатами досліджень встановлено, що одержана асоційована інактивована суспензія клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* забезпечує терапевтичний ефект у 84 % тварин при внутрішньом'язовому

введенні у об'ємі 0,2 мл у концентрації (10+10) млн у 1 мл.

Таким чином, одержана інактивована суспензія клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* має протективну та терапевтичну активності.

#### Література

1. Листопад А. Н. Украинский рынок противогрибковых препаратов / А. Н. Листопад // Провизор. – 1999. – № 10. – С. 23–27.
2. Мальй В. П. Вакцинопрофилактика: общие и частные вопросы, проблемы и перспективы / В. П. Мальй // Клиническая иммунология. Алергология. Инсектология. – 2009. – Т. 23, № 23. – С. 5–22.

3. Арзумян В. Г. Чувствительность дрожжей рода *Candida*, выделенных от больных аллергическими заболеваниями, к противогрибковым препаратам / В. Г. Арзумян, Б. Ф. Семенов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 4. – С. 411–415.
4. Капустина О. А. Видовой состав и биологические свойства грибов рода *Candida*, выделенных из раз-

- ных биотопов тела человека / О. А. Капустина, Л. Е. Логачева, О. Л. Карташова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2009. – Т. 4, № 24. – С. 179–181.
5. Елинов Н. П. Candidaspecies и кандидемии. Состояние и проблемы / Н. П. Елинов // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – № 1. – С. 3–13.
6. Навашин Н. С. Антифунгальная химиотерапия: успех и проблемы / Н. С. Навашин // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 8. – С. 3–6.
7. Проект рекомендаций по лечению кандидоза / Н. Н. Климов, Н. В. Васильева, В. Б. Антонов [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 12–25.
8. Участие candida spp. в формировании воспалительных заболеваний различной локализации / А. П. Годовалов, Г. П. Ожигбесов, Л. П. Быкова, Е. А. Никулина // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 34–36.
9. Miceli E. M. H. Emerging opportunistic yeast infections / M. H. Miceli, J. A. Diaz, S. A. Lee // The Lancet Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 142–151.
10. Cutler J. E. Advances in combating fungal diseases: vaccines on the threshold / J. E. Cutler, G. S. Deepe, B. S. Klein // Nat. Rev. Microbiol. – 2007. – Vol. 5. – P. 13–28.
11. David A. D'Argenio A decade of vaccines: integrating immunology and vaccinology for rational vaccine design / A. D'Argenio David, B. Wilson Christopher // Immunity. – 2010. – Vol. 33, № 4. – P. 437–440.
12. Effectiveness of a vaccine composed of heat-killed *Candida albicans* and a novel mucosal adjuvant, LT(R192G), against systemic Candidiasis / Lucia Cardenas-Freytag, Elly Cheng, Patricia Mayeux, Judith E. Damer, John D. Clements // Infection and Immunity. – 1999. – Vol. 67, № 2. – P. 826–833.
13. Bromuro C. Interplay between protective and inhibitory antibodies dictates the outcome of experimentally disseminated candidiasis in recipients of a *Candida albicans* vaccine / C. Bromuro // Infect. Immun. – 2002. – № 70. – P. 5462–5470.
14. Sega E. Fungal vaccines and immunotherapy / E. Sega, D. Elad // Mycolog. Med. – 2006. – Vol. 16. – P. 134–151.
15. Wack A. Vaccinology at the beginning of the 21st century / A. Wack, R. Rappuo // Curr. Opin. Immunol. – 2005. – № 17. – P. 411–418.
16. Nabel G. J. Designing Tomorrow's Vaccines / G. J. Nabel // N. Eng. J. Med. – 2013. – Vol. 6, № 368. – P. 551–560.
17. Pfaller M. A. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem / M. A. Pfaller and D. J. Diekema // Clinical Microbiology Reviews. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 133–163.
18. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* / M. A. Pfaller, D. J. Diekema, L. Steele-Moore [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2004. – Vol. 10, supplement 1. – P. 11–23.

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АССОЦИИРОВАННОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СУСПЕНЗИИ КЛЕТОК ГРИБОВ *CANDIDA ALBICANS* И *CANDIDA TROPICALIS*

Н. В. Рыбалкин, Н. И. Филимонова, Л. С. Стрельников

Национальный фармацевтический университет, Харьков

**Резюме:** в данной статье изучен терапевтический эффект инактивированных клеток грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis*. Согласно результатов исследований установлено, что полученная ассоциированная инактивированная суспензия клеток грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis* обеспечивают терапевтический эффект у 84 % животных при внутримышечном введении в объеме 0,2 мл в концентрации (10+10) млн у 1 мл. Таким образом, полученная инактивированная суспензия клеток грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis* обладает протективным и терапевтическим эффектами.

**Ключевые слова:** кандидамикоз, антигены, инактивированные клетки, терапия, вакцина.

## STUDY OF THERAPEUTIC ACTIONS ASSOCIATED INACTIVATED CELL SUSPENSION *CANDIDA ALBICANS* MUSHROOMS AND *CANDIDA TROPICALIS*

M. V. Rybalkin, N. I. Filimonova, L. S. Strelnikov

National University of Pharmacy, Kharkiv

**Summary:** this article studied the therapeutic effect of inactivated fungal cells of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. According to the results of studies it was found that the resulting cell suspension is inactivated associated fungi *Candida albicans* and *Candida tropicalis* provide a therapeutic effect in 84 % of animals when administered intramuscularly in obemy 0.2 ml at a concentration of (10+10) million in 1 ml. The thus obtained cell suspension was inactivated fungi *Candida albicans* and *Candida tropicalis* has a protective and therapeutic effect.

**Key words:** candidiasis, antigens, inactivated cells, therapy, vaccine.

Отримано 28.04.2014

## ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ ТА ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ ТОКСИЧНІЙ ФОРМІ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

© І. І. Заморський, О. В. Геруш, В. Г. Зеленюк

Буковинський державний медичний університет

**Резюме:** досліджено вплив статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) в дозі 20 мг/кг на функціональний стан нирок щурів при токсичній гострій нирковій недостатності. При дії препаратів спостерігали збільшення діурезу, підвищення швидкості клубочкової фільтрації та зменшення концентрації білка в сечі. Одним із встановлених механізмів нефропротекторного впливу статинів було зменшення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ). Серед досліджуваних препаратів найкращий профіль впливу продемонстрував симвастатин.

**Ключові слова:** статини, гентаміцин, гостра ниркова недостатність, цитокіни.

**Вступ.** Порівняно з іншими формами ренальної патології гостра ниркова недостатність є частим та небезпечним невідкладним станом, що досить швидко призводить до летального наслідку [4]. Оскільки на сьогодні залишається невирішеним питання ефективності фармакотерапії при ГНН [12], перспективним є пошук лікарських засобів із впливом на патогенез захворювань нирок [10]. Серед відомих лікарських засобів є лише невелика кількість нефропротекторів для покращення прогнозу при гострій нирковій недостатності [1, 8]. В контексті наведеного вище, інтерес становить група статинів, що інгібують ГМГ-КоА редуктазу та зменшують вміст ліпопротеїнів низької щільності. Останні внаслідок окиснення чи глікозилювання можуть модифікуватися та стимулювати секрецію моноцитами/макрофагами підвищеної кількості цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) [15]. Наведені цитокіни призводять до адгезії лейкоцитів та моноцитів до ендотелію, підвищуючи ризик тромбоутворення [2], долучаються до розвитку патологічних змін паренхіми нирок [10], беруть участь у розвитку процесу запалення, ішемічно-реперфузійних, метаболічних та гемодинамічних порушень [11]. За даними літератури, для ГНН характерне підвищення концентрації у плазмі крові прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ , які здатні залучати один одного в серії каскадних подій, що призводять до синергічного потенціювання з патобіологічними ефектами [16].

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між впливом статинів (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) на функцію нирок та зміною цитокінового профілю плазми крові лабораторних тварин при ГНН.

**Методи дослідження.** Дослідження проводили на 40 нелінійних статевозрілих білих щурах масою 140–180 г, які знаходились в умовах виварію з підтриманням постійної температури та вологості з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на 5 груп (n=8): інтактних тварин, модельної патології та 3-х груп лікованих різними статинами тварин. ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням щурам 4 % розчину гентаміцину сульфату у дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом 6 днів [6, 13]. Статини (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) вводили у дозі 20 мг/кг з першого дня застосування гентаміцину внутрішньошлунково в 1 % розчині крохмалю з розрахунку 1 мл суспензії препарату на 100 г маси тіла. Для оцінки функціонального стану нирок на 24 год експерименту за умов індукованого діурезу (ентеральне введення питної води в об'ємі 5 % від маси тіла) протягом 2 год збирали сечу. Після цього виводили тварин із експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим (80 мг/кг) наркозом з метою забору крові та нирок, дотримуючись положень «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» [14].

Концентрацію креатиніну в плазмі крові визначали за методом Поппера у модифікації Мерзона, у сечі – за методом Фоліна [9], вміст білка в сечі – за реакцією за сульфосаліциловою кислотою [7]. Концентрацію іонів калію та натрію в сечі і плазмі крові оцінювали методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1 (Україна) [3]. Концентрацію загального холестерину у плазмі крові визначали за ферментативним методом G. Schettler [17], а концентрацію  $\beta$ -ліпопротеїнів –

турбодиметричним методом Бурштейна-Самая [5]. Вміст цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) у плазмі крові, стабілізованій 5 % розчином етилендіамінтетраацетату, досліджували імуноферментним методом (набір реактивів фірми Vector Best, Новосибірськ, Росія). Абсорбцію проб вимірювали на апараті «Stat Fax Plus» відповідно до протоколу виробника. Статистичну значущість міжгрупових відмінностей визначали за критерієм Манна-Уїтні, кореляційний аналіз вибірок здійснювали за коефіцієнтом Спірмена за допомогою програми «Statistica 6.0».

**Результати й обговорення.** Уведення щуром гентаміцину призвело до тяжкого ураження нирок, що підтверджується високою летальністю тварин, яка становила 62,5 % у групі модельної патології, та глибоким порушенням функції нирок: зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у 2,5 раза, екскреції іонів натрію та калію у 5,8 та 2,7 раза відповідно, збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові у 1,8 раза та концентрації білка в сечі в 3 рази (табл. 1).

Застосування статинів сприяло покращенню функціонування нирок на тлі ГНН завдяки підви-

щенню ШКФ в 1,9 раза, збільшенню екскреції іонів натрію в 2,2 раза та екскреції іонів калію в 2,1 раза в середньому для усіх груп препаратів. Значно зменшилася концентрація білка в сечі в 2 рази, що є критичним чинником прогресування хвороб нирок. Стосовно концентрації креатиніну в плазмі крові, яка є важливим діагностичним та прогностичним показником, спостерігали тенденцію до її зменшення. Серед використаних препаратів найвищу нефропротекторну ефективність продемонстрував симвастатин завдяки покращанню екскреторної функції нирок (збільшення екскреції іонів натрію на 24 % та іонів калію на 39 %, зменшення протеїнуриї на 29 % порівняно з іншими застосовуваними статинами).

Основна, гіпохолестеролемічна, дія статинів реалізувалась у зменшенні на 12 % підвищеної на тлі ГНН концентрації загального холестерину у плазмі крові та на 20 % – вмісту  $\beta$ -ліпопротеїнів (в середньому для усіх препаратів) (табл. 2). Серед досліджуваних препаратів найкраще зменшував вміст загального холестерину аторвастатин – на 28 %, концентрацію вліпопротеїнів – симвастатин на 43 %.

**Таблиця 1.** Вплив статинів на виживаність та функцію нирок щурів на тлі гентаміцинової гострої ниркової недостатності ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

Показники	Інтактний контроль	Модельна патологія	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Вживаність, %	100	62,5 $p \leq 0,01$	87,5 $p_1 \leq 0,01$	87,5 $p_1 \leq 0,01$	100 $p_1 \leq 0,01$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	469,03 $\pm$ 59,2	190,94 $\pm$ 21,7 $p \leq 0,01$	375,82 $\pm$ 29,0 $p_1 \leq 0,01$	372,97 $\pm$ 63,7 $p_1 \leq 0,01$	317,97 $\pm$ 46,98 $p_1 \leq 0,05$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	41,65 $\pm$ 3,21	74,37 $\pm$ 5,29 $p \leq 0,01$	66,93 $\pm$ 3,84	69,91 $\pm$ 4,93	65,45 $\pm$ 7,08
Концентрація білка в сечі, г/л	0,028 $\pm$ 0,005	0,084 $\pm$ 0,008 $p \leq 0,01$	0,041 $\pm$ 0,002 $p_1 \leq 0,01$	0,047 $\pm$ 0,003 $p_1 \leq 0,01$	0,038 $\pm$ 0,003 $p_1 \leq 0,01$
Екскреція Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	3,71 $\pm$ 0,51	5,79 $\pm$ 0,55 $p \leq 0,05$	3,79 $\pm$ 0,34 $p_1 \leq 0,01$	4,59 $\pm$ 0,50	3,79 $\pm$ 0,39 $p_1 \leq 0,01$
Екскреція K <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	27,61 $\pm$ 2,66	10,22 $\pm$ 1,11 $p \leq 0,01$	19,69 $\pm$ 1,66 $p_1 \leq 0,01$	20,08 $\pm$ 1,72 $p_1 \leq 0,01$	23,85 $\pm$ 2,53 $p_1 \leq 0,01$
Фракційна екскреція Na <sup>+</sup> , %	0,71 $\pm$ 0,13	2,99 $\pm$ 0,47 $p \leq 0,01$	0,83 $\pm$ 0,14 $p_1 \leq 0,01$	1,04 $\pm$ 0,08 $p_1 \leq 0,01$	0,68 $\pm$ 0,09 $p_1 \leq 0,01$

Примітки: p – вірогідність різниці з даними групи інтактного контролю;  
p<sub>1</sub> – вірогідність різниці з даними групи тварин із експериментальною ГНН.

**Таблиця 2.** Рівень загального холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїнів у плазмі крові щурів ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

Показники	Інтактний контроль	Модельна патологія	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Загальний холестерин, мг/дл	44,64 $\pm$ 2,53	50,00 $\pm$ 2,89	39,02 $\pm$ 2,09 $p_1 \leq 0,05$	40,18 $\pm$ 3,3	39,73 $\pm$ 3,95 $p_1 \leq 0,05$
$\beta$ -ліпопротеїни, у. о.	14,79 $\pm$ 0,71	17,71 $\pm$ 0,75 $p \leq 0,05$	12,86 $\pm$ 0,67 $p_1 \leq 0,01$	13,57 $\pm$ 0,48 $p_1 \leq 0,01$	12,36 $\pm$ 0,6 $p_1 \leq 0,01$

Примітки: p – вірогідність різниці з даними групи інтактного контролю;  
p<sub>1</sub> – вірогідність різниці з даними групи тварин із експериментальною ГНН.

Як показали результати нашого дослідження, на 6-ту добу експерименту спостерігали значне зростання вмісту прозапальних цитокінів в групі тварин із гентаміциновою нефропатією порівняно з групою інтактного контролю (ІЛ-1 $\beta$  – у 3,3 раза, ІЛ-6 – у 3,1 раза, ФНП- $\alpha$  – у 3,7 раза) (табл. 3). Застосування статинів призводило до значного вірогідного зменшення концентрації досліджуваних цитокінів у плазмі крові щурів, проте мало відмінності у різних групах препаратів. Найвиразніше зменшення вмісту ІЛ-1 $\beta$  у 3,12 раза відзначали у лікованих симвастатином тварин, введення аторвастатину та ловастатину менш виразно нормалізувало цей показник – у 2 та 1,5 раза відповідно. Концентрація ІЛ-6 при застосуванні статинів зменшувалась в групі аторвастатину в 1,9 раза, ловастатину – в 1,5 раза, симвастатину – в 1,7 раза. Найістотніше достовірне зменшення вмісту ФНП- $\alpha$  спос-

терігали при введенні симвастатину – у 2,6 раза, а найменше – при введенні ловастатину – в 1,3 раза. Порівнюючи вплив досліджуваних препаратів на рівень прозапальних цитокінів можна зробити висновок, що симвастатин найкраще нормалізував вміст ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , аторвастатин – ІЛ-6, а ловастатин найменш активно впливав на цитокіновий профіль. Такий прояв дії статинів можна пояснити вираженістю їх плейотропних ефектів та взаємозв'язком між параметрами функції нирок,  $\beta$ -ЛП та маркерами запального процесу. Так, при застосуванні препарату із найвищою в контексті нашого експерименту антиатерогенною активністю, симвастатину, встановлено сильну кореляційну залежність між вмістом ІЛ-1 $\beta$  та  $\beta$ -ЛП ( $r=0,84$ ), а також ІЛ-1 $\beta$  та ШКФ ( $r=0,88$ ). Взаємозв'язок цих показників підтверджується і у тварин групи модельної патології: ІЛ-1 $\beta$  та  $\beta$ -ЛП ( $r=0,50$ ), ІЛ-1 $\beta$  та ШКФ ( $r=0,90$ ).

**Таблиця 3.** Вплив статинів на вміст цитокінів у плазмі крові щурів на тлі гентаміцинової гострої ниркової недостатності ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

Показники	Інтактний контроль	Модельна патологія	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	9,50 $\pm$ 0,68	31,63 $\pm$ 1,66 $p \leq 0,05$	15,63 $\pm$ 0,78 $p_1 \leq 0,01$	21,63 $\pm$ 1,46 $p_1 \leq 0,01$	10,13 $\pm$ 0,90 $p_1 \leq 0,01$
ІЛ-6, пг/мл	12,13 $\pm$ 0,93	37,88 $\pm$ 1,41 $p \leq 0,05$	20,25 $\pm$ 1,15 $p_1 \leq 0,01$	25,38 $\pm$ 1,57 $p_1 \leq 0,01$	22,25 $\pm$ 1,53 $p_1 \leq 0,01$
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	3,88 $\pm$ 0,73	14,19 $\pm$ 1,19 $p \leq 0,05$	7,56 $\pm$ 0,85 $p_1 \leq 0,01$	10,56 $\pm$ 0,87 $p_1 \leq 0,05$	5,50 $\pm$ 0,72 $p_1 \leq 0,01$

Примітки:  $p$  – вірогідність різниці з даними групи інтактного контролю;  
 $p_1$  – вірогідність різниці з даними групи тварин із експериментальною ГНН.

**Висновки.** При токсичній гострій нирковій недостатності статини знижують продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), нормалізують швидкість клубочкової фільтрації та усувають протеїнурію. Нефропротекторні властивості статинів зумовлюють кореляційні взаємозв'язки між плейотропними та ренальни-

ми ефектами препаратів. Можна зробити припущення, що вища нефропротекторна ефективність симвастатину в умовах наведеного експерименту зумовлюється найвиразнішим зменшенням під впливом симвастатину атерогенної форми ліпопротеїнів порівняно з іншими статинами.

### Література

1. Аракелян Н. Г. Профілактика та лікування гострої ниркової недостатності: пошук нових підходів / Н. Г. Аракелян, С. Ю. Штриголь // Вісник фармації. – 2005. – № 4. – С. 52–55.
2. Атрощенко Е. С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы / Е. С. Атрощенко // Медицинские новости. – 2004. – № 3. – С. 59–66.
3. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 199 с.
4. Горошко О.М. Нефропротекторні властивості препаратів кверцетину (корвітин та ліпофлавіон) на мо-

- делі гентаміцинової нефропатії / О. М. Горошко, І. І. Заморський, О. В. Геруш // Клін. та експерим. патологія. – 2009. – Т. 8, № 3 (29). – С. 19–22.
5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.
6. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: методичні рекомендації ДФУ України / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. – К., 2009. – С. 9–10.
7. Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК–Н–56 / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441–442.
8. Товчига О. В. Препарати з нефропротекторною дією:

Огляд фармацевтичного ринку України / О. В. Товчи-га, С. М. Ролік, С. Ю. Штриголь // Укр. біофармац. журн. – 2011. – № 2 (13). – С. 29–35.

9. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.

10. Синиця В. О. Вплив рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на гістоструктуру та функцію нирок за ішемічної гострої ниркової недостатності / В. О. Синиця, К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 1 (61). – С. 139–143.

11. Соловьев А. Г. Роль ангиотензина и цитокинов в развитии почечной недостаточности в эксперименте и эффекты антицитокиновой терапии: автореф. дис. на соиск. науч. ст. канд. мед. наук / А. Г. Соловьев. – СПб., 2007 – 21 с.

12. Хилтон Р. Острая почечная недостаточность / Р. Хилтон // Реферативный жур. – 2007. – № 23. – С. 1727–1733.

13. Animal models of acute renal failure / Amrit Pal Singh,

Arunachalam Muthuraman, Amteshwar Singh Jaggi [et al.] // Pharmacological Reports. – 2012. – № 64. – P. 31–44.

14. European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

15. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production during lipopolysaccharide-induced inflammation in rats / L. Nezic, R. Skrbic, S. Dobric [et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2009. – Vol. 28, Special Issue. – P. 119–126.

16. Ortega M. L. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease / M. L. Ortega, A. Fornoni // International J. of Interferon, Cytokine and Mediator Research. – 2010. – N 2. – P. 49–62.

17. Schettler G. Determination of triglycerides / G. Schettler, E. Nussel // Arbeitsmed. Sozialmed. Chol. Praventiv. Med. – 1975. – № 10. – P. 25.

## ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК КРЫС И СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**И. И. Заморский, О. В. Геруш, В. Г. Зеленюк**

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы*

**Резюме:** исследовано влияние статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) в дозе 20 мг/кг на функциональное состояние почек крыс при токсической острой почечной недостаточности. При действии препаратов наблюдали увеличение диуреза, повышение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение концентрации белка в моче. Одним из установленных механизмов нефропротекторного влияния статинов было снижение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ). Среди исследованных препаратов лучший профиль влияния продемонстрировал симвастатин.

**Ключевые слова:** статины, гентамицин, острая почечная недостаточность, цитокины.

## EFFECT OF STATINS ON RENAL FUNCTION IN RATS AND LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE BLOOD PLASMA UNDER THE CONDITIONS OF TOXIC ACUTE RENAL FAILURE

**I. I. Zamorskyi, O. V. Herush, V. H. Zeleniuk**

*Bukovyna State Medical University, Chernivtsi*

**Summary:** the research study was targeted at the examination of statin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) influence at 20 mg/kg on renal function in rats under the conditions of toxic acute renal failure. As has been found in our experiments, statin administration led to increased diuresis, increased glomerular filtration rate and a decrease in proteinuria. One of the determined mechanisms of statins' renoprotective action was a decrease in the proinflammatory cytokines plasma content (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\beta$ ). Among the studied drugs better profile of impact was demonstrated by simvastatin.

**Key words:** statins, gentamicin, acute kidney failure, cytokines

Отримано 15.05.14

## ВИВЧЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ НОВИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС»

©К. О. Степанова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті подано дані досліджень нових песаріїв, «Клімедекс» для лікування вагінітів. Комплекс проведених токсикологічних досліджень дозволив встановити, що песарії «Клімедекс» за загальноприйнятою класифікацією К. К. Сидорова належать до IV класу токсичності, не проявляють місцевоподразнювальної дії та токсичного впливу на функціональний стан яєчників.

**Ключові слова:** токсикологічні дослідження, песарії, гостра токсичність, місцевоподразнювальна дія, естральний цикл.

**Вступ.** Сьогодні інфекційні захворювання жіночих статевих органів посідають одне з перших місць серед захворювань репродуктивної сфери жінки. Їх значення зумовлене тим, що ці хвороби впливають на органи та тканини репродуктивної системи та на відновлення й продовження роду людей на планеті.

Численні дослідження впродовж останніх років показали, що інфекційно-запальні процеси, зокрема в піхві, беруть участь у розвитку акушерсько-гінекологічної патології, яка визначає не тільки здоров'я матері, а й плода [1]. Сьогодні у клініці захворювань спостерігають дві тенденції: по-перше, невідповідність тяжкості зовнішніх проявів рівню патологічних змін у репродуктивній сфері; по-друге, невисока ефективність проведеного лікування, що призводить до фульмінантного перебігу з летальним результатом або до хронізації процесів [2, 3].

На фармацевтичному ринку України велика кількість лікарських засобів місцевого застосування, які використовують з метою профілактики або лікування у хворих гінекологічного профілю. Проте й досі вагінальне введення препаратів залишається одним з недостатньо вивчених та охарактеризованих, що підтверджує необхідність оцінки їх токсичних властивостей.

Доклінічне вивчення не тільки специфічної фармакологічної активності, а й визначення нешкідливості під час застосування та можливості розвитку віддалених наслідків є невід'ємною частиною процесу створення лікарського засобу та принциповим фактором визначення можливості його передачі до промислового випуску та доцільності медичного застосування.

Мета роботи – вивчення токсичних властивостей нових песаріїв, умовно названих «Клімедекс» (вміст: основа – ПЕО, загальна кількість

діючих речовин 555 мг), що були розроблені на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Т. Г. Ярних [4].

**Методи дослідження.** Вивчення токсичних властивостей нових песаріїв проводили за допомогою оцінки гострої токсичності, місцевоподразнювальної дії та проводили оцінку функціонального стану яєчників, досліджуючи стан естрального циклу щурів. Гостру токсичність нових песаріїв «Клімедекс» вивчали за методом Г. В. Пастушенко [5] на нелінійних статевозрілих щурах-самках вагою 195–205 г при одноразовому вагінальному та ректальному введенні, використовуючи 5 різних доз. Спостереження та реєстрацію показників стану тварин проводили кожен день протягом 14 днів. Індивідуальні особливості маси тіла тварин визначали до першого введення песаріїв, на третю та сьому доби після першого введення та перед забоем тварин. Після виведення тварин з експерименту здійснювали макроскопічне обстеження внутрішніх органів, а також їх відносну масу. Оцінку токсичності проводили за загальноприйнятою класифікацією К. К. Сидорова [6].

Вивчення можливого місцевоподразнювального впливу песаріїв «Клімедекс» на слизову оболонку піхви проводили відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України «Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів» за умов однократного та повторних введень [7].

Гостру подразнювальну дію на піхву при одноразовому введенні вивчали на оварієктомованих щурах-самках вагою 200-205 г. Оварієктомія забезпечувала стабільну товщину та неороговіння епітелію, який більше відповідав на місцеву дію. Тварин поділяли на дві групи по 10 у кожній групі: 1 група – інтактний контроль;



2 група – тварини, яким одноразово вводили песарії «Клімедекс». Спостереження та аналіз стану статевих органів та вагінальних виділень здійснювали протягом 3 діб (через 1, 24, 48 та 72 год після введення). Всі ознаки оцінювали в балах. На третю добу тварин виводили з експерименту та проводили макроскопічне обстеження піхви на наявність таких ушкоджень, як ерозія, місцеві геморагії тощо.

Вивчення місцевоподразнювальної дії песаріїв «Клімедекс» за умови повторних введенень проводили на статевозрілих оварієктомованих щурах-самках вагою 200-205 г. Тварин поділяли на три групи по 10 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль, 2 група – тварини, яким вводили основу нових песаріїв «Клімедекс» – ПЕО-1500 та ПЕО-400 (9:1); 3 група – тварини, яким вводили песарії «Клімедекс».

Геніталії тварин обстежували щоденно, реєструючи наявність вагінальних подразнень. Масу тварин реєстрували у 1-й, 5-й та 10-й день дослідю. На 11-ту добу тварин виводили з експерименту. Піхву видаляли за стандартною технікою розтину, розкриваючи шляхом поздовжнього розрізу, та досліджували на наявність таких порушень слизової оболонки, як ерозії, локальні геморагії тощо. Піхву фіксували у 10 % розчині формаліну в нейтральному буфері. Стандартне фарбування гістологічних парафінових зрізів здійснювали рутинними методами гематоксиліном та еозинном.

Ступінь кожного виду ушкодження піхви визначали окремо та розраховували середній бал.

За середнім показником рейтингу подразнення для кожної тварини визначали можливість застосування препарату (табл. 1).

**Таблиця 1.** Оцінка допустимості застосування песаріїв

Середній показник	Оцінка
0–8	Допустимо
9–10	Межа допустимості
11 та вище	Не придатний для застосування

**Таблиця 2.** Дослідження гострої токсичності песаріїв «Клімедекс»

№ з/п	Доза, мг/кг	Кількість тварин	Ефект, який спостерігався:		Доза, мг/кг	Кількість тварин	Ефект, який спостерігався:			
			летальність / кількість тварин				летальність / кількість тварин			
			при вагінальному введенні				при ректальному введенні			
1	350	6	0/6		100	6	0/6			
2	700	6	0/6		250	6	0/6			
3	1400	6	0/6		500	6	0/6			
4	2100	6	0/6		750	6	0/6			
5	2810	6	0/6		1000	6	0/6			

Оцінку впливу на функціональний стан яєчників проводили шляхом вивчення естрального циклу щурів-самок на тлі введення песаріїв «Клімедекс».

Дослідження естрального циклу та окремих його фаз проводили протягом 3-х тижнів перед початком введення – фонові дані, під час введення, а також у відновлювальний період – 3 тижні після введення песаріїв. Вивчення естрального циклу проводили за допомогою вивчення піхвових мазків [4, 8], стадії визначали за співвідношенням клітинних елементів у вагінальних мазках. До експерименту відбирали тварин, естральний цикл яких за результатами фонових досліджень у середньому складав 4,5 доби з послідовним чергуванням фаз (дієструсу, проєструсу, еструсу та метаєструсу) та розподіляли на дві групи по 8 тварин у кожній: перша група – ІК, друга група – тварини, яким вводили досліджувані песарії «Клімедекс» протягом 7 діб.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методами описової статистики та порівнянням вибірок (з використанням параметричних та непараметричних критеріїв). Статистично значущими вважали дані при  $p \leq 0,05$ . Обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакета StatSoft.

**Результати й обговорення.** Гостру токсичність песаріїв «Клімедекс» вивчали на нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 195–205 г при одноразовому вагінальному та ректальному введенні в дозах 350, 700, 1400, 2100, 2810 мг/кг та 100, 250, 500, 750, 1000 мг/кг відповідно. Спостереження та реєстрацію показників стану тварин проводили кожен день протягом 14 діб.

Отримані результати свідчать, що введення песаріїв «Клімедекс» тваринам обома шляхами загибелі тварин протягом 14 діб не спричиняли (табл. 2). Зовнішній вигляд, загальний стан та поведінка тварин протягом усього експерименту залишалися без змін та не відрізнялись від фізіологічної норми.

Динаміка маси тіла тварин мала позитивний характер. Макроскопічне обстеження внутрішніх органів також свідчило про відсутність відхилень від норми. Видимі слизові оболонки були блискучі, рожеві, рівні, лімфатичні вузли не збільшені, розташування органів звичайне. Всі органи, які обстежувались макроскопічно (серце, печінка, нирки, надниркові залози, селезінка та яєчники), мали звичайні розміри, колір та щільність тканин. При розрахунку та аналізі масових коефіцієнтів внутрішніх органів вірогідної динаміки до змін не спостерігали. Всі показники були в межах фізіологічної норми.

Результати проведених досліджень вказують на відсутність летальності тварин при введенні песаріїв «Клімедекс» як вагінально, так і ректально, та дозволяють стверджувати, що значення  $LD_{50}$  для досліджуваного засобу перевищує максимальні дози, які були використані в експерименті. Значення  $LD_{50}$ , що при вагінальному введенні  $LD_{50} > 2810$  мг/кг, а при ректальному –  $LD_{50} > 1000$  мг/кг, дозволяють віднести песарії «Клімедекс», в умовах обраних шляхів введення, до IV класу токсичності за загальноприйнятою класифікацією К. К. Сидорова – класу малотоксичних речовин.

Місцева подразнювальна дія препаратів при таманна ділянці тіла, що найпершою вступає в контакт з препаратом внаслідок його введення за умов медичного застосування та є негативним ефектом для всіх лікарських засобів, крім тих випадків, коли він характеризує специфічну фармакодинамічну дію препарату.

Вивчення гострої подразнювальної дії песаріїв проводили на 10 статевозрілих оварієктомованих щурах-самицях вагою 200-205 г при одноразовому введенні.

При спостереженні за тваринами, яке проводили протягом 3-х діб після введення песаріїв, не було зафіксовано жодних клінічних ознак та патологічних вагінальних виділень. Показників подразнення (еритема, набряк, виділення) не реєстрували. Макроскопічне обстеження піхви тварин після закінчення експерименту також не показало наявності ушкоджень слизових оболонок піхв.

Таким чином, отримані результати свідчать про відсутність місцевопозрадноювальної дії песаріїв «Клімедекс» при однократному введенні.

Вивчення місцевопозрадноювальної дії за умов повторних введень також проводили на статевозрілих оварієктомованих щурах-самицях масою 200-210 г, що попередньо були розподілені на три групи по 10 тварин у кожній: перша група – інтактний контроль, друга група – тварини, яким вводили досліджувані песарії

«Клімедекс», третя група – тварини, яким вводили лише основу песаріїв «Клімедекс» (суміш ПЕО-1500 та ПЕО-400 (9:1)). Досліджувані песарії та плацебо вводили тваринам протягом 10 днів.

Протягом десятиденного введення песаріїв «Клімедекс» та основи песаріїв у тварин при щоденному обстеженні геніталій подразнень не реєстрували. Динаміка маси тіл тварин дослідних груп не відрізнялась за показниками від показників групи інтактного контролю та мала позитивну динаміку.

Дані гістологічних досліджень свідчили, що епітелій піхви оварієктомованих самок інтактної групи у дистальній (хвостовій) частині був багат шаровий, зроговілий та плоский. Епітелій проксимальної частини відповідав фазі дієструсу. Товщина його у тварин не перевищувала 3–5 рядів клітин, місцями у поверхневих рядах були присутні поодинокі нейтрофіли. Базальна мембрана, що відокремлювала епітелій від підлеглої строми – невиразна. Строма слизової мала вигляд доволі щільної сполучної тканини – помірно клітинна. Межа її з епітелієм була достатньо рівною, стан кровоносних судин відповідав нормі (рис. 1).

Дані гістологічних досліджень підтверджували, що введення песаріїв «Клімедекс» не провокували появу змін у стані покривного епітелію. У стромі слизової були відсутні ознаки судинної реакції, не виявлені зміни у судинно-тканинній проникливості та реологічних властивостях крові, не спостерігали еміграцію та трансформацію клітин. Аналогічний стан слизова піхви мала й у тварин групи, яким протягом 10 днів вводили основу песаріїв.

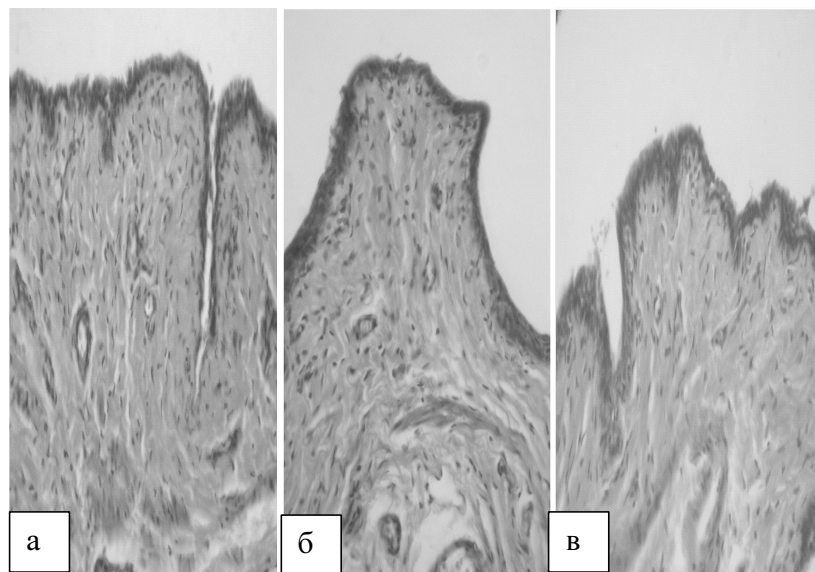
Таким чином, проведені дослідження вказують на відсутність місцевопозрадноювальної дії у песаріїв «Клімедекс» за умови повторних введень, що зумовлює допустимість їх застосування.

З метою оцінки можливого токсичного впливу песаріїв «Клімедекс» на функціональний стан яєчників проводили дослідження естрального циклу.

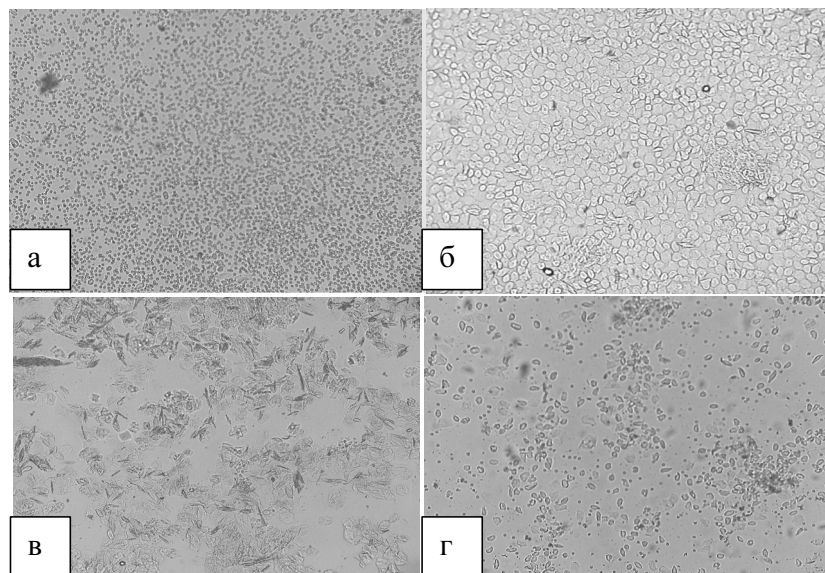
Отримані дані вказують про те, що при введенні песаріїв «Клімедекс» протягом 7 днів та у відновлювальний період зміни у клітинному складі піхвових мазків не спостерігали (рис. 2).

Тривалість естрального циклу та послідовне чергування фаз статистично не відрізнялись від зафіксованих у групі інтактного контролю показників (табл. 3).

Проведені дослідження підтвердили відсутність токсичного впливу досліджуваних песаріїв «Клімедекс» на функціональний стан яєчників.



**Рис. 1.** Слизова піхви щурів груп: а – інтактного контролю; б – тварин, яким вводили песарії «Клімедекс»; в – тварин, яким вводили основу; гематоксилін-еозин, x250.



**Рис. 2.** Клітинний склад епітелію у піхвових мазках: а – дієструс; б – проєструс; в – еструс; г – метеєструс.

**Таблиця 3.** Вплив песаріїв «Клімедекс» на тривалість естрального циклу, n=8

Експериментальні групи	Тривалість естрального циклу, дні	
	фонові дослідження	відновлювальний період
Інтактний контроль	4,85±0,44	4,63±0,62
Песарії «Клімедекс»	4,83±0,46	4,81±0,67

Примітка. n – кількість тварин в групі.

**Висновки.** Встановлено, що за класифікацією К. К. Сидорова, песарії «Клімедекс» належать до IV класу – класу малотоксичних речовин (ЛД<sub>50</sub> при вагінальному введенні перевищує 2810 мг/кг, а при ректальному – 1000 мг/кг).

Доведена відсутність місцевоподразнювальної дії за умови однократного та повторних введень, а також гонадотоксичного впливу песаріїв «Клімедекс». Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчен-

ня песаріїв «Клімедекс» як перспективного комбінованого лікарського засобу для лікування

запальних захворювань жіночих статевих органів.

### Література

1. Олина А. А. Эпидемиологические и микробиологические аспекты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища / А. А. Олина // Уральский мед. журн. – 2008. – № 8. – С. 160–163.  
2. Ширева Ю. В. Неспецифический аэробный вагинит – «новое» или «старое» заболевание? (обзор) / Ю. В. Ширева, Е. А. Сандакова, Т. И. Карпунина // Мед. альм. – 2010. – № 4. – С. 164–168.  
3. Олина А. А. Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища бактериально-грибковой этиологии в эксперименте / А. А. Олина, Н. П. Логинова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 1 (17), ч. 1. – С. 487–488.  
4. Патент 61038 України на корисну модель, МПК А 61 К 9/02, А 61 К 31/00, А 61 К 36/72, А 61 Р 15/02. Засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань / Степанова К. О., Должи-

кова О. В., Малоштан Л. М., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Ярних Т. Г.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u 2010 13780; заявл. 19.11.2010; опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13.  
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / под. ред. О. В. Стефанов. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.  
6. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1973. – № 13. – С. 47–57.  
7. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів : метод. рек. – К., 2007. – 54 с.  
8. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. Основные методы экспериментально-эндокринологических исследований / Я. М. Кабак. – М. : Изд-во МГУ, 1968. – 276 с.

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ПЕССАРИЕВ «КЛИМЕДЕКС»

**Е. А. Степанова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье изучено новые пессарии «Климедекс» для лечения вагинитов. Комплекс проведенных токсикологических исследований позволил установить, что пессарии «Климедекс» по общепринятой классификации К. К. Сидорова относятся к IV классу токсичности, не проявляют местнораздражающего действия и токсического влияния на функциональное состояние яичников.

**Ключевые слова:** токсикологические исследования, пессарии, острая токсичность, местнораздражающее действие, эстральный цикл.

## STUDY OF THE SAFETY OF NEW PESSARIES «KLIMEDEKS»

**К. О. Stepanova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the pharmacological properties of new pessaries for treating vaginitis tentatively called «Klimedeks» have been studied in the article. The complex of toxicological studies has revealed that according to generally accepted K. K. Sidorov's classification pessaries «Klimedeks» belong to class IV toxicity, do not show irritation action and toxic effects on the functional state of the ovaries.

**Key words:** toxicological studies, pessaries, acute toxicity, irritation action, estrous cycle.

Отримано 14.05.2014

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською

УДК 616.441-008.61-082:615.12:33

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ВАРТОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ

©Ю. С. Вадзюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** вивчено загальну вартість медичних технологій, які застосовують при лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб в умовах ендокринологічного відділення комунального закладу Тернопільської обласної ради «Тернопільська університетська лікарня». Встановлено, що у структурі вартості надання медичної допомоги хворим найбільшими були витрати на придбання медикаментів та перебування пацієнтів у стаціонарі. Найявністю складень основного захворювання суттєво збільшує затрати на лікарські препарати.

**Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, фармакоеконічний аналіз «загальна вартість захворювання».

**Вступ.** У структурі тиреоїдної патології дифузний токсичний зоб посідає важливе місце, що пов'язане з тим, що ця хвороба вражає переважно осіб працездатного віку і може призводити до інвалідизації [1, 2]. Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні (станом на 1.01.2011р.) становила 117,9 на 100 тис. населення, щорічний приріст числа зареєстрованих хворих досягає 4,7 % [3]. Частота захворюваності за різними даними, становить 0,5 на 1000 жінок та 0,1 на 1000 чоловіків з максимальним піком у віці 40 – 60 років [4].

Токсичному зобу притаманні численні гормональні та обмінні порушення, а прогресуючі аутоімунні процеси є базою для формування його важких ускладнень. Тому рання діагностика та адекватне лікування хвороби набувають великого значення в запобіганні виникнення функціональних та органічних змін в центральній нервовій системі, серцево-судинній системі, органах травлення та інших органах та системах [5].

Таким чином, дифузний токсичний зоб (ДТЗ) є поширеним захворюванням, яке має важливе медичне та соціальне значення. Наукові дослідження, які стосуються різних аспектів цієї патології, зокрема аналіз вартості медичних технологій, які використовуються для її діагностики та лікування, на даний час в Україні відсутні. Тому дана робота є необхідною та перспективною.

Метою дослідження було визначити вартість медичних технологій, які застосовуються при лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб в умовах ендокринологічного відділення комунального закладу Тернопільської обласної ради (КЗ TOP) «Тернопільська університетська лікарня».

**Методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз медичних карт 52 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КЗ TOP «Тернопільсь-

ка університетська лікарня» з приводу дифузного токсичного зоба (ДТЗ).

Для оцінки вартості надання медичної допомоги хворим на ДТЗ був використаний метод фармакоеконічного аналізу «загальна вартість захворювання» (cost of illness). Нами були проведені розрахунки таких витрат: витрати на виконання лабораторних методів аналізу; витрати на виконання інструментальних методів дослідження; витрати на медикаментозне лікування; консультації лікарів; витрати на перебування хворого в стаціонарі.

Аналіз непрямих витрат не проводився, оскільки наші дослідження були ретроспективними і передбачали роботу з індивідуальними картами хворих.

При визначенні прямих витрат на медичні послуги в грошовому еквіваленті ми використовували тарифи на медичні послуги, які діяли у КЗ TOP «Тернопільська університетська лікарня».

При визначенні розміру прямих витрат на лікарські засоби були використані дані прайс-листів щотижневика «Аптека» (березень 2014р.).

**Результати й обговорення.** У ході дослідження встановлено, що серед обстежених було 11 (21,15 %) чоловіків і 41 (78,85 %) жінка віком від 20 до 65 років (46,88±8,9). Всі пацієнти потрапляли в стаціонар у стадії медикаментозної субкомпенсації. Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі становила (10,67±2,07) дня.

Проведений аналіз показав, що всім хворим під час їхнього перебування у ендокринологічному відділенні проводилось обстеження із використанням лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Нами проаналізована загальна кількість та вартість лабораторних обстежень пацієнтів, які лікувались з приводу ДТЗ. Результати цього аналізу представлені у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Аналіз витрат на діагностичні тести у хворих на дифузний токсичний зоб

Вид аналізу	Вартість 1 дослідження (грн)	Кількість обстежень на 52 хворих	Загальна вартість усіх обстежень (грн)
<b>Основне захворювання</b>			
Гормональне дослідження Т4	50	45	2250
Гормональне дослідження ТТГ	50	49	2450
Гормональне дослідження Т3	50	5	250
Гормональне дослідження АТПО	53	29	1537
Гормональне дослідження АТ-рТТГ	100	7	700
Загальний аналіз крові	37	53	1961
Ліпідний профіль крові	30	4	120
Глюкоза крові	16	51	816
Разом			10084
<b>Супутні захворювання та ускладнення</b>			
RW	18	52	936
Дослідження калу на яйця глистів	18,17	52	944,84
Коагулограма	69	5	345
Загальний аналіз сечі	29	52	1508
<b>Біохімічний аналіз крові:</b>			
Загальний білок	14	47	658
Білірубін	10	51	510
Сечовина	17	51	867
Холестерин	18	44	792
Креатинін	17	44	748
Амілаза	17	11	187
АЛТ	17	34	578
АСТ	17	34	578
Кальцій	23	21	483
Калій	25	36	900
Натрій	25	31	775
Діастаза сечі	29	4	116
Глікемічний профіль	48	4	192
Разом			11117,84
Всього			21201,84
У розрахунку на одного хворого			407,73

Як свідчать дані таблиці 1, лише загальний аналіз крові і сечі, дослідження калу на яйця глистів та аналіз крові на RW були зроблені всім хворим. Решта лабораторних досліджень виконувались вибірково, за потреби. У більшості випадків це пояснювалось наявністю ускладнення основного захворювання та супутніми патологіями.

При обчисленні витрат на лабораторні обстеження встановлено, що найдорожчими були гормональні дослідження.

Нами проаналізована загальна кількість та вартість інструментальних обстежень пацієнтів, які лікувались з приводу ДТЗ. Результати цього аналізу представлені у таблиці 2.

Дані таблиці 2 підтверджують, що лише електрокардіографія серця була зроблена усім хворим, решта інструментальних досліджень виконувались за потреби.

Аналогічним чином було проаналізовано кількість та вартість консультацій спеціалістів (табл. 3).

Результати проведеного аналізу свідчать про те, що усі хворі були проконсультовані ендокринологом.

На наступному етапі дослідження ми визначили вартість медикаментозної терапії пацієнтів, які лікувались у ендокринологічному відділенні КЗ ТОР «ТУЛ» з приводу ДТЗ (табл. 4).

При визначенні розміру прямих витрат на лікарські засоби ми встановили, що найбільше коштів було витрачено на лікування ускладнень, пов'язаних із основним захворюванням – дифузним токсичним зобом.

Середня вартість медикаментозної терапії в розрахунку на одного хворого склала 457,86 грн.

**Таблиця 2.** Витрати на інструментальні обстеження хворих на дифузний токсичний зоб

Вид обстеження	Вартість 1 обстеження (грн)	Кількість обстежень на 52 хворих	Загальна вартість усіх обстежень (грн)
<b>Основне захворювання</b>			
УЗД щитоподібної залози	25	48	1200
Електрокардіографія	12,39	55	681,45
Разом	37,39		1881,45
<b>Супутні захворювання</b>			
УЗД внутрішніх органів	24,56	20	491,20
Ехокардіографія	27,46	8	219,68
Рентгенографія	25,72	4	102,88
Езофагогастродуоденоскопія	44,38	2	88,76
Разом	122,12		902,52
Всього	159,51		2783,97
У розрахунку на одного хворого			53,54

**Таблиця 3.** Витрати на медичні послуги – консультації лікарів

Спеціаліст	Вартість 1 консультації (грн)	Кількість консультацій на 52 хворих	Загальна вартість усіх консультацій (грн)
Ендокринолог	13,42	52	697,84
Невролог	22,60	40	904
Окуліст	22,60	39	881,40
Кардіолог	22,60	43	971,80
Ортопед	12,21	1	12,21
Гастроентеролог	22,60	4	90,40
Хірург	22,60	4	90,40
Ревматолог	22,60	4	90,40
Пульмонолог	22,60	3	67,80
Нефролог	22,60	1	22,60
Уролог	11,85	2	23,70
ЛОП	22,60	3	45,20
Всього			3897,75
У розрахунку на одного хворого			74,96

**Таблиця 4.** Витрати на медикаментозне лікування основного і супутніх захворювань

Медикаментозне лікування	Вартість у розрахунку на усіх обстежуваних (n=52), грн	Вартість у розрахунку на одного хворого, грн
Основне захворювання	2887,27	55,52
Ускладнення основного захворювання	15860,39	305,01
Супутні захворювання	5061,34	97,33
Всього	23809,00	457,86

Загальна вартість перебування хворих у стаціонарі становила 47888,36 грн, тобто в середньому 920,93 грн на одного пацієнта за курс лікування.

Після підрахунків всіх прямих витрат ми визначили, що повна вартість захворювання на ДТЗ одного пацієнта в умовах стаціонару становить 1915,02 грн за курс лікування.

При аналізі структури прямих витрат на лікування ДТЗ було встановлено, що витрати на виконання лабораторних методів аналізу становлять 21,29 % витрати на виконання інструментальних методів дослідження – 2,8 %, витрати на медикаментозне лікування – 23,91 %, консультації лікарів – 3,91 %, витрати на перебування хворого в стаціонарі склали 48,09 % (рис. 1).

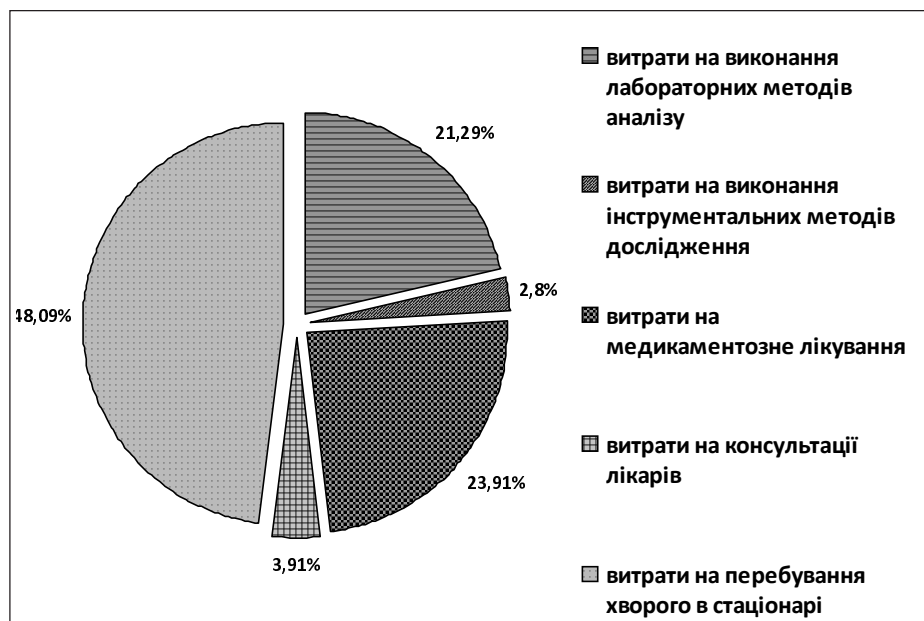


Рис. 1. Структура прямих витрат при лікуванні ДТЗ.

**Висновки.** У структурі вартості надання медичної допомоги хворим на дифузний токсичний зоб в умовах ендокринологічного відділення найбільш значними є витрати на придбання

медикаментів та перебування пацієнтів у стаціонарі. Наявність ускладнень основного захворювання суттєво збільшує затрати на лікарські препарати.

#### Література

1. Ультразвуковая диагностика заболеваний эндокринных желез / [Эпштейн Е. В., Олейник В. А., Тронько Н. Д. и др.]. – К. : Здоровье, 1992. – 94 с.
2. Кандрор В. И. Современные проблемы тиреологии / В. И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Том 45, № 1. – С. 3–8.
3. Бобрик М. И. Диагностика та контроль за ефективністю

- лікування хворих на дифузний токсичний зоб за допомогою еходопплерографії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.14 / М. И. Бобрик. – Київ, 2000. – 19 с.
4. Дедов И. И. Дифузный токсический зоб / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Г. Ф. Александрова // Клиническая медицина. – 1992. – № 5-6. – С. 65–70.

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТОИМОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ НА ДИФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Ю. С. Вадзюк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

**Резюме:** изучена общая стоимость медицинских технологий, которые используются при лечении больных на дифузный токсический зоб в условиях эндокринологического отделения коммунального учреждения Тернопольского областного совета «Тернопольская университетская больница». Установлено, что в структуре стоимости оказания медицинской помощи больным наибольшими были затраты на приобретение медикаментов и пребывание больных в стационаре. Наличие осложнений основного заболевания существенно увеличивает расходы на лекарственные препараты.

**Ключевые слова:** дифузный токсический зоб, фармакоэкономический анализ «общая стоимость заболевания».



**PHARMACOECONOMIC COST ANALYSIS OF HEALTH CARE TO PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER****Yu. S. Vadziuk***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the cost of health care technologies used for treatment of diffuse toxic goiter at the endocrinology department of a Municipal Institution Ternopil Regional Council "Ternopil University Hospital" was determined. It was established that in the cost structure of health care provision for patients with hypothyroidism at the endocrinology department the most significant costs were spent for purchase of medicines and patient's stay in hospital. The presence of underlying disease complications significantly increases cost of drugs.

**Key words:** diffuse toxic goiter, pharmacoeconomic analysis "cost of illness".

Отримано 29.04.14

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

УДК 615.212.7

## **СУДОВА ФАРМАЦІЯ: АНАЛІЗ МАСШТАБІВ І ТЕНДЕНЦІЙ НАРКОЗАЛЕЖНОСТІ В РЕСПУБЛІЦІ ТАДЖИКИСТАН**

© **С. М. Мусоєв**

*Таджицький національний університет, Республіка Таджикистан*

**Резюме:** проведено судово-фармацевтичне дослідження наркозалежностей в Республіці Таджикистан. Проаналізовано обсяг, структуру і тенденції проблеми.

**Ключові слова:** судова фармація, наркоситуація, хворі на наркоманію, епідеміологія наркоманії.

**Вступ.** За результатами судово-фармацевтичного дослідження ситуації, пов'язаної з незаконним обігом наркотичних засобів (НЗ), їх немедичного споживання, а також правових, медико-соціальних, профілактичних та інших заходів, що вживаються Урядом Республіки Таджикистан (РТ), раніше було запропоновано визначення поняття «наркоситуація» та її складових з позиції судової фармації. Також встановлено, що одним з основних факторів, що впливають на розвиток наркоситуації є медико-фармацевтичний, що включає питання первинної профілактики, розповсюдження немедичного споживання НЗ, лікування наркозалежних, медико-соціальну реабілітацію осіб, які пройшли лікування від наркозалежності, питання контролю легального обігу НЗ, фізичної та економічної доступності наркотичних лікарських засобів, попередження їх витікання в незаконні канали і т.д. [2, 4]. Серед заходів, спрямованих на врегулювання наркоситуації, особливе місце відводиться дослідженню масштабів і тенденцій немедичного споживання НЗ, які допускають немедичне споживання НЗ для оцінки реального обсягу проблеми і правильного розподілу сил і засобів, а також прийняття адекватних правових та економічних заходів. Отже, дослідження епідеміології наркоманії є актуальним завданням як наукових дисциплін, так і державних інститутів, покликаних здійснювати контроль над НЗ.

Мета роботи – визначення масштабів і тенденцій немедичного споживання наркотичних засобів в Республіці Таджикистан.

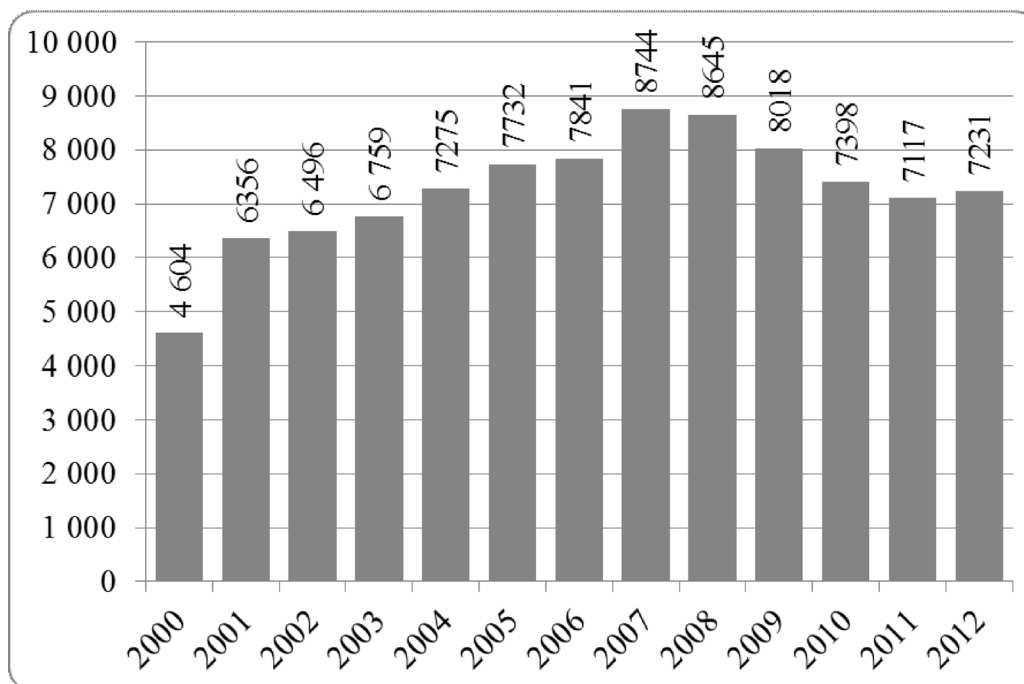
**Методи дослідження.** У роботі використано статистичні дані Агентства з контролю за наркотиками при Президентові Республіки Таджикистан, Міністерства охорони здоров'я Республіки Таджикистан та його структурних підрозділів.

Використано методи судово-фармацевтичного моніторингу, нормативно-правового, документального та статистичного аналізу.

**Результати й обговорення.** Прийняття Республікою Таджикистан адекватних заходів протидії незаконному обігу НЗ та наркоманії виходять, насамперед, з її міжнародних зобов'язань як учасниці Єдиної конвенції ООН про наркотичні засоби 1961 року. Крім того, завдяки географічному розташуванню, тобто поруч з Афганістаном – найбільшим у світі нелегальним виробником НЗ опійної групи, РТ стала наркотранзитною державою і об'єктом експансії міжнародного наркобізнесу. Боротьба з наркоманією в Таджикистані є одним з найважливіших завдань у сфері забезпечення внутрішньої безпеки, стабільності в суспільстві та сталого розвитку держави [3].

Прямим наслідком наркотранзиту стало широкое поширення в республіці немедичного споживання НЗ, починаючи з 90-х років минулого століття [5, 6, 7]. Дані про хворих на наркоманію, які перебувають на обліку наркологічних установ РТ за 2000–2012 роки, представлено на рисунку 1.

Як видно з рисунків 1, за період 2000–2007 рр. спостерігається тенденція зростання кількості хворих на наркоманію, які перебувають на обліку в наркологічних установах МОЗ РТ. Якщо у 2000 році на обліку перебувало 4604 осіб з діагнозом «наркоманія», то у 2001 році їх число збільшилось на 38 % і становило 6356 осіб. Збільшення числа осіб, які перебувають на обліку в наркологічних установах країни з діагнозом «наркоманія», за наступні шість років у процентному відношенні становили 41, 46, 58, 67,9, 70,3 і 89,9 % відповідно. Починаючи з 2008 року, досліджуваний показник мав тенденцію до зниження: на 1,13 % в 2008 році порівняно з 2007 роком, на 7,2 % в 2009 році порівняно з 2008 роком, на 7,7 % в 2010 році порівняно з 2009 роком і на 3,79 % в 2011 році порівняно з 2010 роком. Однак у 2012 році знову спостерігається зростання числа наркозалежних на 1,6 %.



**Рис. 1.** Кількість хворих на наркоманію, які перебувають на обліку в наркологічних установах РТ в 2000–2012 рр.

Незважаючи на незначне збільшення кількості зареєстрованих хворих, що спостерігається за останній рік, в цілому можливо стверджувати про тенденції зниження даного показника.

На думку фахівців з епідеміології, соціології, освіти, психології, а також співробітників правоохоронних органів РТ, тенденція, що спостерігається, може бути зумовлена такими факторами та причинами:

- ефективністю антинаркотикових профілактичних заходів, що реалізуються як державними органами, так і неурядовими організаціями в рамках програм і проектів, підтримуваних урядом країни та міжнародними організаціями;

- недостатньою ефективністю наркологічної допомоги. За результатами досліджень, проведених співробітниками Республіканського наркологічного центру імені професора М. Г. Гулямова, тривалість ремісії тільки для 22 % пройшли лікування героїнозалежних хворих становить до одного року [5];

- недостатністю бюджетного фінансування наркологічної служби, в результаті чого спостерігається гостра нестача ЛЗ. Хоча законодавство РТ передбачає безкоштовне лікування наркологічних захворювань, нестача фінансових коштів і, як наслідок, лікарських препаратів, змушує вдаватися до неформальних виплат при лікуванні пацієнтів. Ці виплати значно знижують доступність наркологічної допомоги [1].

Порівняння даних наркологічної служби МОЗ РТ за останні два роки показує, що число зареєстрованих наркозалежних у 2012 році збільшилося на 2,6 % 114 осіб. У свою чергу, на 8 % знизилася число наркозалежних жінок (у 2012 році – 219, у 2011 році – 238). Збільшення числа зареєстрованих наркозалежних осіб, можливо, пов'язане з відносним поліпшенням якості медичного обслуговування в наркологічних установах. Так, наприклад, якщо у 2011 році медичними та правоохоронними органами було поставлено на облік 370 осіб з діагнозом «наркоманія», то в 2012 році цей показник склав 685 осіб. Необхідно вказати, що частка наркозалежних, виявлених медичними установами (84,7 %) у кілька разів вище, ніж правоохоронними органами (15,3 %). Іншим чинником, що пояснює дане збільшення, на наш погляд, є реалізація пілотної програми опіоїдної замісної терапії, для вступу до якої необхідна реєстрація в наркологічних установах.

Гендерний склад зареєстрованих хворих на наркоманію в РТ за 2003–2012 рр. представлено на рисунку 2.

Як видно з рисунка 2, кількість жінок серед осіб, які страждають від наркоманії, в РТ до 2007 року мало тенденцію до зростання: від 280 – у 2003 році до 436 – в 2007 році. Ці цифри в процентному відношенні від загальної кількості зареєстрованих наркозалежних складають 4,1 і 4,9 % відповідно. Досліджуваний показник по-

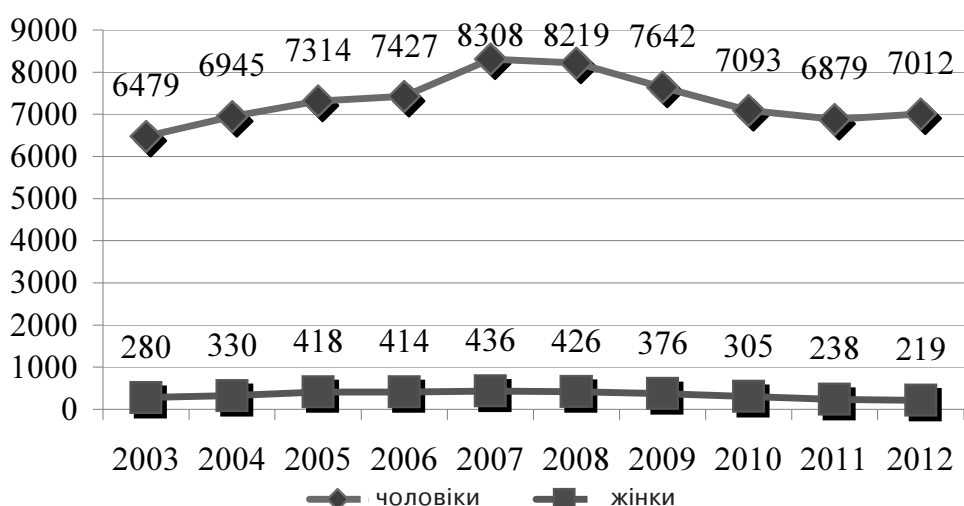


Рис. 2. Гендерний склад хворих на наркоманію в РТ за 2003–2012 рр.

чинаючи з 2008 року мав тенденцію до зниження: від 426 – у 2008 році до 219 – у 2012 році, що відповідно становить 5 і 3,02 % від загальної кількості наркозалежних.

Таким чином, частка зареєстрованих хворих на наркоманію – жінок від загального числа наркозалежних за вказаний період залишається порівняно низькою і складає до 5,0 %. Як відомо, хворі на наркоманію відрізняються низькими показниками соціальної адаптації та соціального функціонування. Результати аналізу соціального складу зареєстрованих хворих на наркоманію в РТ за 2003–2011 рр. представлено в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, відзначається збільшення частки сільських жителів у загальному обсязі зареєстрованих хворих на наркоманію: від 741 осіб або 11,0 % у 2003 році до 1558 осіб або 21,8 % в 2011 році. Дану тенденцію можна трактувати двояко: раннім виявленням хворих, що свідчить про поліпшення доступності наркологічної допомоги або підвищенням доступності нелегальних НЗ

і малоефективних профілактичних заходів у сільській місцевості. У Таджикистані зареєстровано 4674 ВІЛ-інфікованих, з яких 2355 або 50,38 % становлять споживачі ін'єкційних НЗ. Динаміка зростання кількості ВІЛ-інфікованих в Таджикистані за 2007–2012 рр. представлена на рисунку 3.

Як видно з рисунка 3, кількість ВІЛ-інфікованих за останні шість років зростає з драматичною швидкістю: з 1049 у 2007 році до 4674 у 2012 році, тобто майже в 4,5 раза. Якщо загальна кількість зареєстрованих ВІЛ-інфікованих жінок у 2007 році становила – 199 осіб, то у 2012 році – ця цифра дійшла до 1188 осіб.

**Висновки.** 1. Досліджено епідеміологічну ситуацію поширення наркоманії в Таджикистані. Виділено проблеми, пов'язані і зростання героїнової залежності. Встановлено, що хворі, які страждають від героїнової залежності, складають понад 75 % від загального числа наркохворих, які перебувають на обліку наркологічних установ країни. Спостерігається зростання

Таблиця 1. Соціальний склад зареєстрованих хворих на наркоманію в РТ за 2003–2011 рр.

Роки	Соціальний статус хворих на наркоманію					
	село	місто	учні	студенти	працюючі	безробітні
2003	741	6018	0	6	1377	5382
2004	976	6299	0	8	1895	5380
2005	1125	6607	0	19	1899	5833
2006	1290	6520	1	54	1836	5974
2007	1314	7278	1	47	2113	6479
2008	1823	6822	0	7	1579	7066
2009	2176	5842	0	0	1120	6898
2010	1276	6122	0	0	800	6598
2011	1558	5558	0	0	666	6451

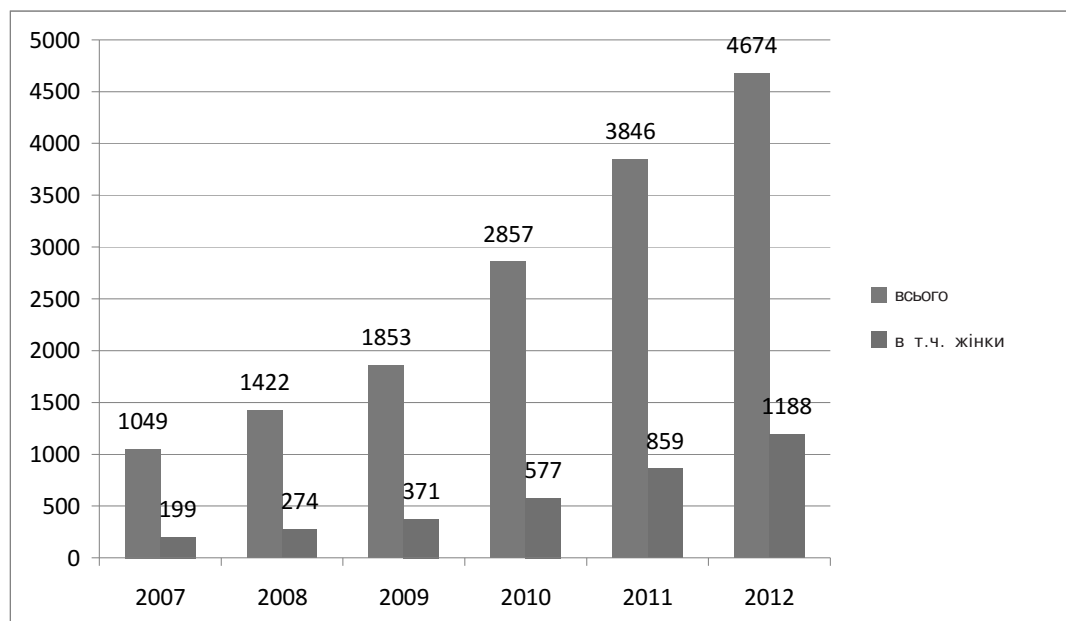


Рис. 3. Динаміка зростання ВІЛ-інфікованих у РТ за 2007–2012 рр.

ін'єкційного споживання НЗ до 67,5 % від загальної кількості споживачів.

2. Встановлено, що ін'єкційне споживання НЗ є основним способом поширення

ВІЛ-інфекції. Серед ВІЛ-інфікованих частка ін'єкційних споживачів НЗ становить 50,3 %. На частку жінок припадає 25,4 % ВІЛ-інфікованих.

#### Література

1. Мусоев С. М. Усовершенствование мер государственного контроля за оборотом наркотических средств в Республике Таджикистан на основе фармацевтического права: метод. реком. / С. М. Мусоев, В. В. Шаповалов, В. В. Шаповалова. – Душанбе, Харьков, 2012. – 60 с.
2. Мусоев С. М. Судебная фармация: введение в научно-терминологический оборот понятия «наркоситуация» / В. А. Шаповалова. – Харьков, 25 апреля 2012. – С. – 599.
3. Мусоев С. М. Судебно-фармацевтический мониторинг наркоситуации как механизм оценки имплементации антинаркотических конвенций ООН в Республике Таджикистан / С. М. Мусоев // Вестник Таджикского национального университета. Серия гуманитарных наук – 2012. – № 3/3 (87). – С. 95-99.
4. Мусоев С. М. Судебно-фармацевтическое определение понятия «наркоситуация» и ее составляющие /

- С. М. Мусоев // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2013. – № 1/1 (102). – С. 241–245.
5. Обзор наркоситуации в Республике Таджикистан. Ежегодное издание Агентства по контролю за наркотиками при Президенте Республики Таджикистан. – Душанбе, 2013. – 112 с.
6. Центральноазиатский региональный информационный центр по борьбе с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров. Наркоситуация – 2011 год: [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу: [www.carrics.org](http://www.carrics.org).
7. Центральноазиатский региональный информационный центр по борьбе с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров. Наркоситуация – 2012 год: [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу: [www.carrics.org](http://www.carrics.org)

## **СУДЕБНАЯ ФАРМАЦИЯ: АНАЛИЗ МАСШТАБОВ И ТЕНДЕНЦИЙ НАРКОЗАВИСИМОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

**С. М. Мусоев**

*Таджикский национальный университет, Республика Таджикистан*

**Резюме:** проведена судебно-фармацевтическое исследование наркозависимости в Республике Таджикистан. Проанализированы объем, структура и тенденции проблемы.

**Ключевые слова:** судебная фармация, наркоситуация, больные наркоманией, эпидемиология наркомании.

## **FORENSIC PHARMACY: AN ANALYSIS OF THE SCALE AND TRENDS OF NARCOTIC DEPENDENCE IN REPUBLIC OF TADZHYKYSTAN**

**S. M. Musoyev**

*Tadzhik National University, Republic of Tadzhikistan*

**Summary:** forensic and pharmaceutical investigation of narcotic dependence in Republic of Tadzhikistan was conducted. Volume, structure and trends of the problem was analyzed.

**Key words:** forensic pharmacy, narcotic situation, drug addiction, epidemiology of drug addiction.

Отримано 07.05.2014

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

УДК 615.015:371.321

## ОСОБЛИВОСТІ РОЗРОБКИ ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ ІЗ ДИСЦИПЛІНИ «ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИКА»

© Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, А. М. Корецька

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** за умови кредитно-модульної системи організації навчального процесу необхідно використовувати стандартизовані методи оцінювання. Для поточного та підсумкового модульного контролю успішності студентів із дисципліни «Загальна фармакокінетика» запропоновано поліморфні тести — тести, які об'єднують завдання різних типів: завдання з вибором однієї або кількох правильних відповідей, відкриті завдання з короткою та розгорнутою відповіддю, завдання для встановлення причинно-наслідкових відношень та інші. Усі дистрактори в тестових завданнях із вибором правильної відповіді повинні бути правдоподібні, однаково привабливі для студентів, граматично послідовні, логічно сумісні, однакового рівня складності та довжини з правильною відповіддю. Відкриті тестові завдання, в основі яких лежить завершення думки студентом, є корисним засобом тестування здатності студентів створювати прийнятні відповіді. Приклади тестових завдань різних типів наведено в статті. Якісно розроблені тестові завдання з використанням сучасних підходів тестології сприяють об'єктивності оцінювання знань та мотивації навчальної діяльності студентів при вивченні дисципліни «Загальна фармакокінетика».

**Ключові слова:** розробка, тестові завдання, кредитно-модульна система.

За умови кредитно-модульної системи організації навчального процесу необхідно використовувати стандартизовані методи оцінювання: тестування, структуровані письмові роботи, структурований за процедурою контроль знань і практичних навиків. Для поточного та підсумкового модульного контролю успішності студентів з дисципліни «Загальна фармакокінетика» запропоновано *поліморфні* тести – тести, які об'єднують завдання різних типів: завдання з вибором однієї або кількох правильних відповідей, відкриті завдання з короткою чи розгорнутою відповіддю, завдання для встановлення причинно-наслідкових відношень та інші [4, 5]. Тестові завдання складала на основі джерел зі списку літератури [6, 7].

В основі вибору правильної відповіді до тестових завдань із вибором однієї або кількох правильних відповідей лежить мнемічний процес найпростішої форми відтворення – упізнання. Упізнання – це відтворення, що виникає під час повторного сприймання предметів чи інформації [2, 3, 4]. Проблемою при створенні таких тестів є підбір правдоподібних, граматично послідовних, логічно сумісних дистракторів (неправильних варіантів відповідей), підбір дистракторів і правильної відповіді однакового рівня складності та довжини [1, 3, 4]. Так, наприклад, складно підібрати чотири правдоподібні дистрактори до такого тестового завдання:

*Вкажіть фармакокінетичний параметр, який визначається тангенсом кута нахилу напівлогарифмічної кривої до осі абсцис:*

- A. Період напіввиведення
- B. Максимальна концентрація
- C. Об'єм розподілу
- D. Константа елімінації**
- E. Умовна початкова концентрація

Зважаючи на загальні вимоги до правдоподібності, довжини і рівня складності дистракторів та правильної відповіді, можливими «повноцінними» дистракторами можуть бути варіанти відповідей А, В і С. Варіант відповіді Е все-таки відрізняється за довжиною.

Проблемою тестів *із вибором кількох правильних відповідей* є достатньо високий рівень вгадування і складність оцінювання таких тестів [4]. Для того, щоб зменшити рівень вгадування, число правильних відповідей повинно бути 2-3, а також необхідно вказувати число правильних відповідей в інструкції до тестових завдань цього типу. З метою об'єктивного оцінювання таких тестів використано метод часткового бала – виставлення тестового бала з урахуванням винагороди тестованого за часткові знання [4]. Винагороду встановлюють, якщо кількість вибраних відповідей не перевищує числа правильних відповідей. Якщо кількість вибраних відповідей перевищує число правильних відповідей, таке тестове завдання оцінюють у 0 балів. Якщо кількість вибраних відповідей менша, ніж число правильних відповідей, або дорівнює числу правильних відповідей, то таке тестове завдання оцінюють як співвідношення числа правильних вибраних відповідей до числа правильних

відповідей, множене на число балів, яке прийняте для тестів даного рівня. Прикладом такого тестового завдання є таке завдання:

*Фармакокінетична крива залежності концентрації від часу, на якій відсутній час досягнення максимальної концентрації, описується:*

А. Однокамерною моделлю зі всмоктуванням

**В. Однокамерною моделлю без всмоктування**

С. Двокамерною моделлю при оральному застосуванні

**Д. Двокамерною моделлю при внутрішньовенному введенні**

Е. Двокамерною моделлю при ректальному введенні

*Відкриті завдання з короткою або розгорнутою відповіддю* представляють завдання на надання відповіді, які передбачають, що студент пригадає правильну відповідь, самостійно її формулює та відповідно оформляє (записує одним словом, цифрою, буквою, словосполученням тощо) [2]. В основі таких завдань лежить пригадування як складніша форма відтворення. Ці тестові завдання відносять до тестів складнішого рівня засвоєння навчального матеріалу і використовують, зокрема, для розв'язання фармакокінетичних задач на обчислення та оцінювання знання термінів [4]. Прикладом відкритого завдання з короткою відповіддю є така задача:

*Протягом першого періоду напівелімінації умовна початкова концентрація лікарської речовини в крові зменшується у  $n$  разів. Вкажіть число  $n$  (**правильна відповідь:  $n=2$** )*

Інша частина розроблених тестових завдань із наданням відповіді для дисципліни «Загальна фармакокінетика» представлена завданнями, на які потрібно дати розгорнуту відповідь, у тому числі завданнями, які являють собою твердження, у яких пропущено важливу інформацію, що надає цьому твердженню відповідного правильного змісту. Студент повинен вписати цю інформацію у відведеному місці. Прикладами завдань, на які потрібно дати розгорнуту відповідь, є такі:

*Вкажіть чинники, пов'язані з природою активного фармацевтичного інгредієнта, які впливають на діалізабельність лікарських засобів при проведенні гемодіалізу або перитонеального діалізу:*

1. Водо- та жирозчинність 2. 3. 4. 5.

*Вкажіть два основні процеси елімінації:* 1. 2.

*Вкажіть екскреторні органи лікарських засобів:*

1. Нирки 2. 3. 4. 5.

Числа 1, 2, 3, 4 і 5 вказують на число відповідей, які студент повинен написати.

Прикладом тестового завдання, в якому пропущено важливу інформацію, є таке завдання: «Під час діалізу виводяться тільки лікарські засоби, які ... , оскільки молекулярна маса останніх достатньо велика (альбумінів – 69000 Да,  $\alpha_1$ -глікопротеїнів – 44100 Да). **Правильна відповідь: не зв'язані з білками** [7].

Оцінювання результатів виконання завдань із наданням відповіді передбачає вищий бал порівняно з тестовими завданнями на вибір правильної відповіді. Такі тести дають змогу оцінити здатність студентів творити правильні відповіді. Проте тести з розгорнутою відповіддю мають недоліки: складно формалізувати правильну відповідь, а також те, що перевірка завдань є досить трудомісткою й до певної міри суб'єктивною. З метою часткової формалізації відповіді ми пропонуємо вказувати цифрами число правильних відповідей, які студент повинен написати.

*Завдання на встановлення причинно-наслідкових відношень* – модифікація завдання з вибором однієї або кількох правильних відповідей, що складається з певного твердження й пояснення до нього (формулювання причини). Тестований має встановити, чи є обидва твердження істинними, а потім визначити, чи правильно пояснено причину. Структурна схема завдання складається з двох тверджень: твердження 1 (ліворуч) і твердження 2 (причина — праворуч). У кожному завданні необхідно визначити – істинними чи хибними є твердження 1 і 2 та написати букву, що позначає правильну відповідь, стосовно до пояснення значень (табл. 1) [4].

Таблиця 1. Таблиця вибору відповідей

Твердження 1	Твердження 2 (причина)	Варіант відповіді
Правильно	Правильно. Причина є правильним поясненням	А
Правильно	Правильно. Причина не є правильним поясненням	В
Правильно	Неправильно	С
Неправильно	Правильно	Д
Неправильно	Неправильно	Е



1.

Продовження табл. 1

Твердження 1		Твердження 2
За центральну камеру приймають плазму крові, її складові елементи, а також органи, які погано кровопостачаються,	тому що	за периферійну – органи, що добре кровопостачаються

**Варіант правильної відповіді: Е**

2.

Твердження 1		Твердження 2
Після внутрішньовенного введення лікарський засіб розподіляється відразу в центральній камері, меншою мірою – в периферійній,	оскільки	лікарський засіб розподіляється в камерах із різною швидкістю: у центральній – швидко, в периферійній – повільно

**Варіант правильної відповіді: А**

3.

Твердження 1		Твердження 2
Кліренс молекул із малою молекулярною масою підвищується зі збільшенням швидкості потоку діалізату при проведенні процедури гемодіалізу,	оскільки	виведення цих сполук великою мірою залежить від процесу дифузії

**Варіант правильної відповіді: А**

Одним із головних *недоліків* завдань на встановлення причинно-наслідкових відношень є часозатратність і складність у розробці таких тестів.

Поліморфні тести є незамінними для перевірки засвоєння знань з дисципліни «Загальна фармакокінетика» на рівні відтворення. Якісно

розроблено тестові завдання з використанням сучасних підходів тестології сприяють об'єктивності оцінювання знань студентів та мотивації навчальної діяльності студента при вивченні дисципліни. Тестування дає змогу охопити перевірку знань багатьох студентів протягом короткого часу на лабораторному занятті та при складанні підсумкового модульного контролю.

### Література

- Гудзь Н. І. Деякі аспекти розробки тестових завдань з дисципліни «Належні практики у фармації» / Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк / Кредитно-модульна система організації навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України на новому етапі: матер. Х ювілейної Всеукр. навч.-наук. конф. з міжнар. участю (18.04-19.04.2013 р.). Ч. 1. – Тернопіль, 2013. – С. 266-270.
- Загальна психологія : навч. посіб. / [Сергеєнкова О. П., Столярчук О. А., Коханова О. П., Пасека О. В.]. – К. : Центр учбової літератури, 2012. – 296 с.
- Кейс Сьюзан. Создание письменных тестовых вопросов по базисным и клиническим дисциплинам / Кейс Сьюзан, Свенсон Дэвид; пер. с англ. М. Губа, Э. Боровик. – Пенсильвания : Национальный Совет Медицинских Экзаменаторов. – 119 с.
- Коваленко Л. Т. Короткий тестологічний словник-

довідник / Л. Т. Коваленко. – К. : Грамота, 2008. – 160 с.

5. Методичні підходи до складання тестів з дисципліни «Належні практики у фармації» / Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, С. Б. Білоус, А. М. Корецька // Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації: матер. Всеукр. наук.-практ. конфер. з міжн. участю // Український медичний альманах. – 2012. – Том 12, № 5 (додаток). – С. 314–315.

6. Загальна фармакокінетика / за ред. акад. Б. А. Самури. – Тернопіль : ТДМУ, 2009. – 356 с.

7. Методичні рекомендації «Фармакокінетичні особливості лікарських засобів у хворих із хронічною нирковою недостатністю» / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, Х. В. Сенюк // Міністерство охорони здоров'я України. Державний фармакологічний центр. – Київ, 2003. – 58 с.

## ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕСТОВЫХ ЗАДАНИЙ С ДИСЦИПЛИНЫ «ОБЩАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА»

Н. И. Гудзь, Т. Г. Калинюк, А. М. Корецкая

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** в условиях кредитно-модульной системы организации учебного процесса необходимо использовать стандартизированные методы оценки. Для текущего и итогового модульного контроля успеваемости студентов по дисциплине «Общая фармакокинетика» предложено полиморфные тесты – тесты, которые объединяют задачи разных типов: задания с выбором одного или нескольких правильных ответов, открытые задания с кратким и расширенным ответом, задания на установление причинно-следственных связей и другие. Все дистракторы в тестовых заданиях с выбором правильного ответа должны быть правдоподобными, одинаково привлекательными для студентов, грамматически последовательными, логически совместимыми, одинакового уровня сложности и длины с правильным ответом. Открытые тестовые задания, в основе которых лежит завершение мысли студентом, являются полезным средством тестирования способности студентов создавать приемлемые ответы. Примеры тестовых заданий разных типов приведены в статье. Качественно разработанные тестовые задания с использованием современных подходов тестологии способствуют объективности оценивания знаний и мотивации учебной деятельности студентов при изучении дисциплины «Общая фармакокинетика».

**Ключевые слова:** разработка, тестовые задания, кредитно-модульная система.

## FEATURES OF THE CONSTRUCTION OF THE TEST ITEMS IN SUBJECT “GENERAL PHARMACOKINETICS”

N. I. Hudz, T. H. Kalyniuk, A. M. Koretska

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

**Summary:** it is very important to use standardized methods of students' knowledge evaluation in the conditions of credit-modular system. We have proposed polymorphous test for current control and final module control of students in the subject “General pharmacokinetics”. The classification of the test items and the features of their construction for the subject “General pharmacokinetics” are presented in the article. The features of the construction of multiple choice test items with the choice of one or more than one correct answer, open test items with the short and extended answer, and items for choice of reason- consequence relations for the subject “General pharmacokinetics” are characterized. All distractors in multiple choice test items have to be plausible, equally attractive for students, grammatically consistent, logically compatible. Multiple choice test items have to comprise distractors and a correct answer of the same level of difficulty and length. Open test items are useful means of testing the ability of students to produce acceptable answers. The examples of different types of test items are presented in the article. Qualitatively constructed test items with the usage of modern approaches of testology facilitate objective evaluation of students' knowledge and their motivation during the study of “General pharmacokinetics”.

**Key words:** construction, test items, credit-modular system.

Отримано 07.05.14

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

УДК 615.07:54+615.15

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ, ЇЇ РОЛЬ У ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ ФАРМАЦІЇ

©С. В. Огарь, С. Г. Леонова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті наведено результати дослідження щодо визначення значущості хімічної підготовки, а саме фармацевтичної хімії як випускової дисципліни для підготовки сучасного фахівця фармацевтичної галузі. Отримані дані відображають позитивні тенденції щодо ролі фармацевтичної хімії, враховуючи також європейський досвід.

**Ключові слова:** фармацевтична освіта, хімічна підготовка, фармацевтична хімія, європейський досвід.

Основне завдання вищої фармацевтичної освіти – формування особистості спеціаліста, здатного до саморозвитку, самоосвіти, інноваційної діяльності. Цьому сприяє структурована хімічна підготовка, зокрема, випускова хімічна дисципліна – фармацевтична хімія.

Стаття присвячена вивченню ролі та значенню хімічної складової у підготовці провізора. Використано загальнонаукові теоретико-емпіричні методи аналізу різних джерел інформації за темою, а також методи порівняння та моделювання.

Мета роботи – визначення ролі та обсягу викладання фармацевтичної хімії при підготовці сучасного фахівця фармації.

Фармація (від грец. – Pharmakon – ліки) або лікознавство – науково-практична господарська діяльність із пошуку, синтезу лікарських і допоміжних речовин, вивчення фармакологічної дії, забезпечення контролю їх якості, зберігання та відпуску [1, 2]. Здавна фармація об'єднує кілька наук: фармацевтичну хімію, фармакогнозію, технологію ліків, організацію та економіку фармації. Комплекс цих наук визначає профіль спеціаліста-провізора. Незважаючи на зміни, що відбуваються в суспільстві, та появі нових завдань та ролей провізора в соціальній сфері, основними напрямками його діяльності залишаються розробка нових ефективних ліків, їх виробництво, фармацевтична опіка при відпуску та забезпечення якості, що так чи інакше пов'язані з фармацевтичною хімією [10].

Хімічна підготовка майбутніх провізорів є ключовою не тільки на теренах країн колишнього СРСР – вона займає центральне місце і в навчальних планах європейських країн [9, 11, 12], США та Канади [13], Японії та Китаю, країн Близького Сходу. Базуючись на спільних законах хімії, фармацевтична хімія розглядає тільки ті речовини, що застосовуються в медичній практиці.

Вона вивчає дуже велике коло питань, пов'язаних із лікарськими речовинами: їх цілеспрямований пошук, одержання і хімічну природу, склад та будову, вплив окремих особливостей будови їх молекул на характер дії на організм, вивчає фізичні та хімічні властивості, методи їх контролю якості, а також хімічні перетворення при зберіганні, що визначає умови їх зберігання, застосування їх в медичній практиці [2–5,7]. Таким чином, фармацевтична хімія – інтердисциплінарна наука [10].

Основними методами дослідження лікарських речовин у фармацевтичній хімії є аналіз та синтез – діалектично взаємопов'язані процеси, які доповнюють один одного.

Завдання, що стоять перед фармацевтичною хімією, вирішують за допомогою фізичних, хімічних та фізико-хімічних методів, які використовують як для синтезу, так і аналізу лікарських речовин. Фармацевтична хімія є важливою складовою хімічної підготовки провізора, її вивчення тісно пов'язане з фундаментальними хімічними дисциплінами, які викладають на початку навчання (рис. 1).

Як прикладна наука фармацевтична хімія базується на теорії та законах таких хімічних наук, як неорганічна, органічна, аналітична, фізична та колоїдна хімія. Синтез лікарських речовин, вивчення їх структури, властивостей, а також забезпечують знання з неорганічної, органічної та аналітичної хімії. Дія лікарської речовини визначається не тільки її хімічною структурою, але й залежить також і від її фізико-хімічних властивостей. Тому фармацевтична хімія пов'язана з фізичною і колоїдною хімією.

Завдяки досягненням базових хімічних дисциплін, фармацевтична хімія вирішує задачі цілеспрямованого пошуку нових лікарських речовин та їх аналізу.

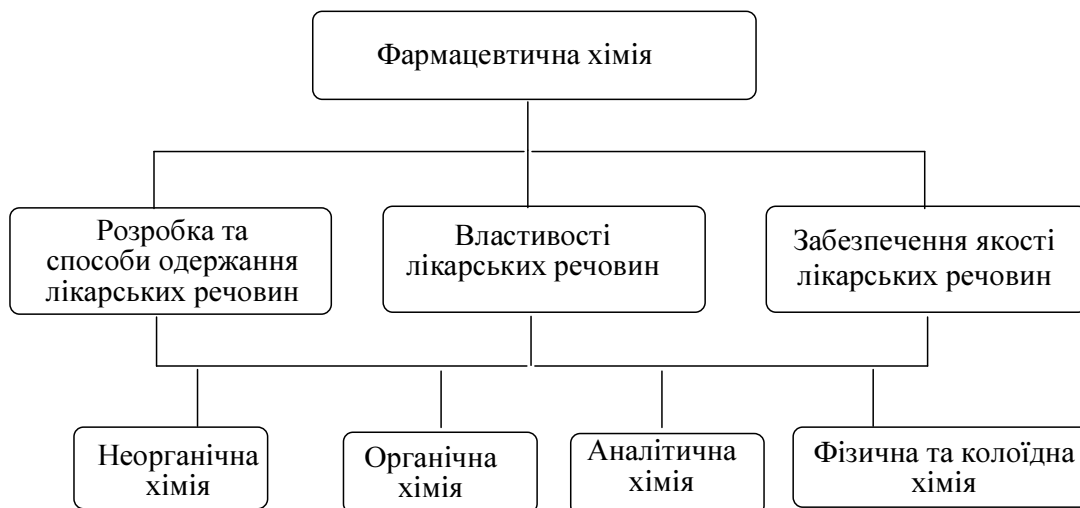


Рис. 1. Взаємозв'язок фармацевтичної хімії з іншими хімічними дисциплінами.

Фармацевтична хімія також пов'язана з іншими фундаментальними дисциплінами: фізикою, математикою та інформатикою (рис. 2) [2, 4, 5].

Знання з математики дозволяють використовувати метрологічну оцінку результатів аналізу лікарських речовин, фізики – фундаментальні закони природи і застосування сучасної апаратури при аналізі та дослідженнях, інформатика забезпечує сучасне одержання інформаційних даних про лікарську речовину. Сучасні комп'ютерні методи дозволяють прогнозувати фармакологічну дію лікарської речовини. В хімії сформувався окремий напрям, пов'язаний з пошуком взаємозв'язку між структурою хімічної сполуки, його властивостями та фармакологічною активністю. Сучасні методи прогнозування фармакологічної активності віртуальних бібліотек дали змогу компаніям-виробникам лікарських засобів заощаджувати матеріальні та трудові ресурси при створенні нових препаратів.

При пошуку нових ефективних лікарських засобів широко використовують досягнення фармакології, мікробіології, фізіології, токсикології, оскільки вони становлять теоретичну основу для вивчення фармацевтичної хімії (рис. 3).

Знання з біологічних дисциплін необхідні для розуміння складних фізіологічних процесів, що відбуваються в організмі людини, в основі яких лежать хімічні та фізичні реакції. Це дозволяє раціональніше застосовувати лікарські речовини, спостерігати за їх дією на організм і на основі цього змінювати в необхідному напрямку структуру молекул створюваних лікарських речовин з метою одержання бажаного фармакологічного ефекту. За результатами фармакологічних досліджень надають висновок про можливість їх використання в медичній практиці.

До того ж, згадані науки використовують надбання фармацевтичної хімії. Завдяки спільній творчій роботі хіміків-синтетиків, фармакологів,

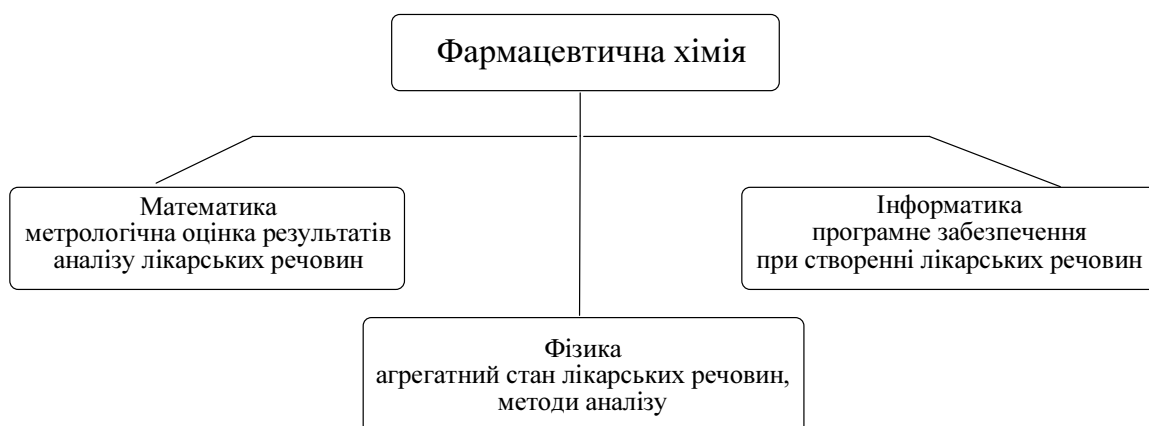


Рис. 2. Взаємозв'язок фармацевтичної хімії з природничо-науковими дисциплінами.

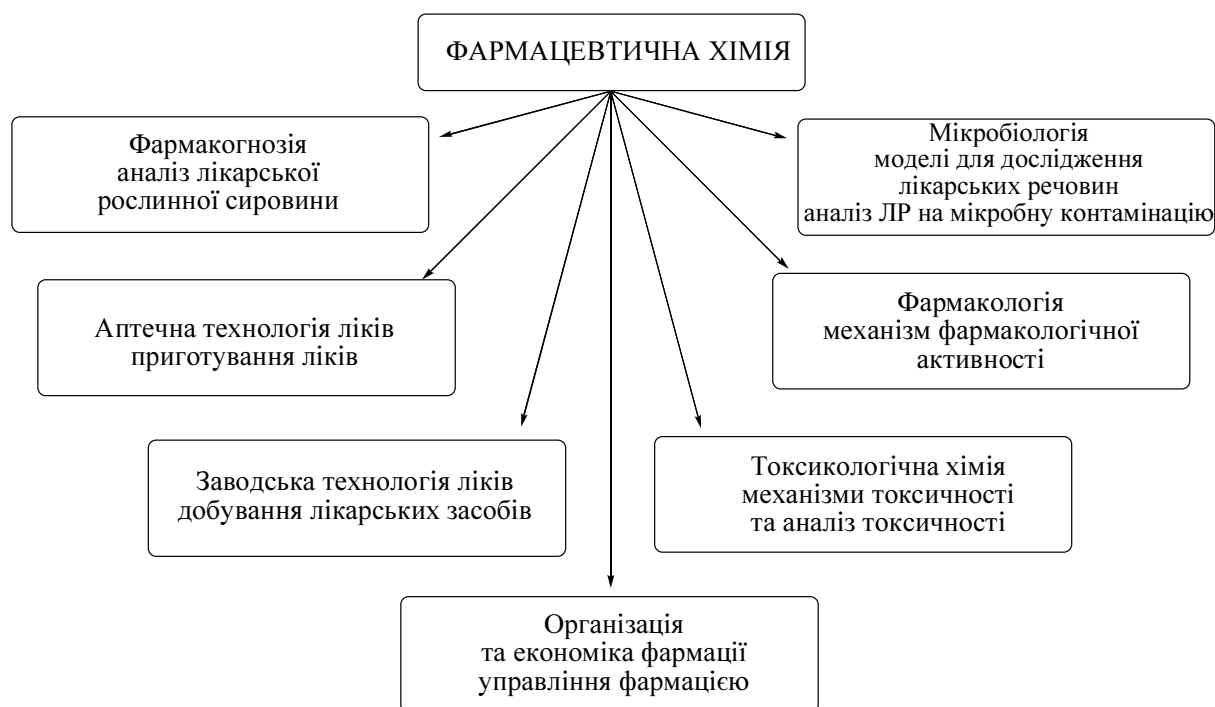


Рис. 3. Взаємозв'язок фармацевтичної хімії з професійно-орієнтованими дисциплінами.

мікробіологів, фізіологів, клініцистів, арсенал лікарських засобів весь час поповнюється новими речовинами, які дають змогу не тільки ефективно проводити профілактику різних захворювань, а й зменшити кількість хвороб, що раніше не піддавались лікуванню [8].

Очевидний взаємозв'язок фармацевтичної хімії з профільними дисциплінами [3, 4, 5]. Фармакогнозія – наука, що всебічно вивчає лікарську сировину рослинного і тваринного походження, а також продукти їх переробки. Розвиток фармакогнозії неможливий без виділення та аналізу біологічно активних речовин рослинного походження, що неможливе без знання фармацевтичної хімії [2, 3, 4].

Фармацевтичний аналіз, паралельний окремим стадіям технологічних процесів при одержанні лікарських речовин, пов'язує фармацевтичну хімію з заводською технологією ліків.

Крім синтезу лікарських засобів та їх добування з природної сировини (алкалоїди, антибіотики, гормони, вітаміни), безпосереднім завданням фармацевтичної хімії є вивчення їх фізичних і хімічних властивостей та способів зберігання. Питання сумісності лікарських речовин у рецептурному прописі, способи виготовлення, терміни придатності, умови зберігання і відпуску ліків зв'язують фармацевтичну хімію з аптечною технологією ліків, технологією парфумерно-косметичних засобів, організацією та економікою фармації. І вирішувати питання сумісності, умов зберігання може лише той спеціаліст,

який володіє знаннями з фармацевтичної хімії.

Дослідження щодо ролі та обсягу вивчення фармацевтичної хімії у підготовці фахівців фармації деяких країн Європи дав можливість констатувати, що її обсяг вивчення в Україні задовольняє потреби практичної фармації України (рис. 4).

Фармакоэкономика та управління фармацією стикаються з фармацевтичною хімією при організації системи стандартизації і контролю якості лікарських речовин. Визначення вмісту лікарських речовин та їх метаболітів у біологічних середовищах у рівновазі (фармакодинаміка та токсикодинаміка) та в часі (фармакокінетика та токсикокінетика) демонструє можливості застосування фармацевтичної хімії для рішення задач фармакології та токсикологічної хімії.

Широке коло питань, що вирішує та вивчає ця дисципліна, є причиною того, що сьогодні загальноприйнятим у світі є викладання двох основних частин цієї дисципліни окремо – власне фармацевтична хімія, що вивчає хімічні основи дії ліків (фармацевтична хімія або медична хімія) та фармацевтичний аналіз [6, 9]. Такий підхід дозволяє чітко структурувати основний зміст дисципліни та зробити більш зрозумілими зв'язки з іншими дисциплінами навчального плану, а також орієнтацію випускника на майбутню спеціальність незалежно від його робочого місця.

У новому стандарті вищої фармацевтичної освіти значення фармацевтичної хімії залишається, безумовно, значним, оскільки набуття

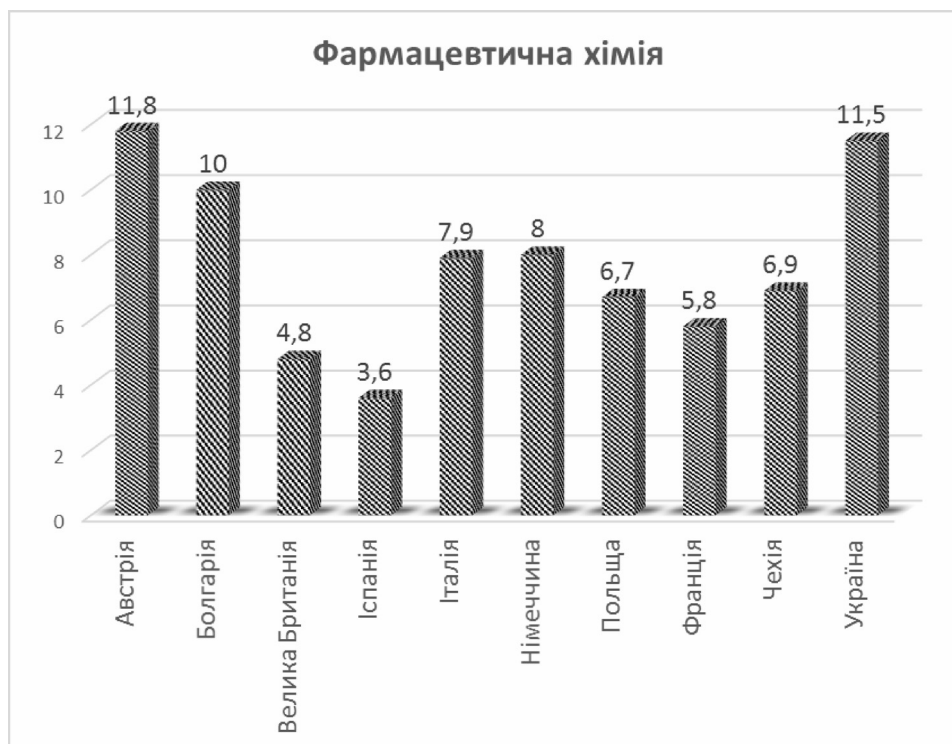


Рис. 4. Обсяг вивчення фармацевтичної хімії.

студентами знань з хімічних основ дії ліків дозволить поліпшити фармацевтичну опіку в умовах аптек, а володіння принципами та навич-

ками з фармацевтичного аналізу – брали активну участь у забезпеченні якості лікарських засобів.

#### Література

1. Фармацевтична енциклопедія. – видання друге, доповнене. – Київ : Моріон, 2010. – С. 1461–1468.
2. Глуценко Н. Н. Фармацевтическая химия / Н. Н. Глуценко, Т. В. Плетнева, В. А. Попов. – М. : Асадема, 2004. – С. 8–11.
3. Туркевич М. М. Фармацевтична хімія / М. М. Туркевич. – Київ : Вища школа, 1973. – С. 5.
4. Безуглий П. О. Фармацевтична хімія: підручник / під заг. ред. проф. П. О. Безуглого. – Вінниця : Нова книга, 2011. – С. 21.
5. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие / В. Г. Беликов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – С. 11.
6. Khan M. O. F. Medicinal Chemistry and the Pharmacy Curriculum. / M. O. F. Khan, M. J. Deimling, A. Philip // Amer. J. Pharm. Education. – 2011. – Vol. 75, № 8. – P. 61.
7. Krueger J. L. Pharmacy Students' Application of Knowledge From the Classroom to Introductory Pharmacy Practice Experiences / J. L. Krueger // Amer. J. Pharm. Education. – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 31.
8. Skau K. Pharmacy Is a Science-based Profession / K. Skau // Amer. J. Pharm. Education. – 2007. – Vol. 71, № 1. – P. 6.
9. Sosabowski M. H. Pharmacy Education in the United Kingdom / M. H. Sosabowski, P. R. Gard // Amer. J. Pharm. Education. – 2009. – Vol. 72, № 6. – P. 130.
10. Henriksen B. Creation of Medicinal Chemistry Learning Communities Through Enhanced Technology and Interdisciplinary Collaboration / B. Henriksen, V. Roche // Amer. J. Pharm. Education. – 2012. – Vol. 76, № 8. – P. 158.
11. University education of medicinal chemists: comparison of eight countries / C. R. Ganellin, L. A. Mitscher, B. Clement [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 35. – P. 163–174.
12. Atkinson J. Survey of pharmaceutical education in Europe / J. Atkinson, J. Nicholson, B. Rombaut // Eur. Industrial Pharm. – 2012. – № 13. – P. 17–20.
13. Instruction and assessment of student communication skills in US and Canadian pharmacy curricula / E. Schwartzman, E. P. Chung, P. Sakharkar, A. V. Law // Currents in pharmacy teaching and learning. – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 508–517.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ЕЕ РОЛЬ В ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

**С. В. Огарь, С. Г. Леонова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье приведены результаты исследования относительно определения значимости химической подготовки, а именно фармацевтической химии как выпускающей дисциплины для подготовки современного специалиста фармацевтической отрасли. Полученные данные отображают позитивные тенденции о роли фармацевтической химии, учитывая также европейский опыт.

**Ключевые слова:** фармацевтическое образование, химическая подготовка, фармацевтическая химия, европейский опыт.

## PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, ITS ROLE IN PHARMACY SPECIALISTS TRAINING

**S. V. Ohar, S. H. Leonova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the article presents the outcomes of the research to determine the chemical training significance and pharmaceutical chemistry as a graduating discipline for training modern specialists of pharmaceutical industry. Received data demonstrate positive trends to the role of pharmaceutical chemistry, considering the European experience.

**Key words:** pharmaceutical education, chemical training, pharmaceutical chemistry, European experience.

Отримано 06.05.2014

## ПЕРЕДУМОВИ СТАНОВЛЕННЯ ТА РОЗВИТКУ СИСТЕМИ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ В УКРАЇНІ

© А. В. Кайдалова, О. В. Посилкіна

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті розглянуто етапи становлення і розвитку європейських систем якості як важливого чинника для розробки та впровадження системи управління якістю у фармацевтичній освіті.

**Ключові слова:** якість освіти, системи якості вищої освіти, управління якістю освіти, європейська система якості освіти.

**Вступ.** Активна участь України в сучасних інтеграційних процесах об'єктивно зумовлена перевагами міжнародного поділу праці, а також потребою подолати штучну відокремленість держави від світового господарства. Однією з важливих складових стандартизації та інтеграції України в світовий освітній простір є якість вищої освіти.

Реформування фармацевтичної освіти в Україні ґрунтується на реальному її стані, чітко сформульованій меті розвитку та механізмі управління ресурсами, а також на загальних світових тенденціях у сфері освітньої політики. Останнім часом інноваційні освітні процеси починають все більше впливати на освітню сферу, сприяючи інтеграції національних систем освіти.

Системи якості у вищій освіті досліджені у наукових працях О. В. Волкова, Л. М. Віткіна, Г. І. Хімічевої, А. С. Зенкіна та ін. [1, 4]. У цих роботах якість вищої освіти в Україні розглядається здебільшого як: якість освітнього середовища; якість реалізації освітнього процесу; якість результатів освітнього процесу.

Актуальні аспекти управління якістю медичної освіти висвітлені у наукових працях таких вчених, як І. Є. Булах, О. П. Волосовця, Ю. В. Вороненка та ін. Так, зокрема, у монографії [5] розглянуто систему управління якістю медичної освіти в Україні. Автори розкривають основні положення про державні освітні стандарти та моніторинг якості освіти медичного спрямування. Організації освітньої системи фармацевтичного підприємства в умовах побудови інтегрованої системи якості присвячено ряд досліджень [3].

Незважаючи на постійну увагу з боку науковців проблема впровадження системи управління якістю у вищій фармацевтичній освіті ще не знайшла достатньо повного висвітлення, тому її дослідження є актуальним.

Метою даної публікації є аналіз передумов становлення та розвитку європейських систем якості освіти як інноваційного фактора впровадження системи управління якістю у вищій фармацевтичній освіті в Україні.

**Методи дослідження.** Аналіз наукових джерел з досліджуваної проблеми дозволив визначити мету дослідження, встановити періодизацію становлення та розвитку європейських систем якості освіти. Цей досвід необхідно врахувати при розробці та впровадженні системи управління якістю у вищій фармацевтичній освіті в Україні.

**Результати й обговорення.** Аналізуючи сучасну систему якості освіти в Європі можна виділити декілька етапів: першим етапом гармонізації систем європейської освіти стало підписання у 1974 році резолюції міністрів освіти Європейського співтовариства, в якій визначено конкретні кроки для посилення зв'язків між університетами – насамперед йшлося про визнання дипломів, навчання студентів за програмами обміну і стажування, а також підвищення мобільності викладачів і науковців. У рамках цієї діяльності налагоджено європейську систему документації та інформації в сфері освіти Еврідіс.

Більш системно Європейське співтовариство взялося до розробки європейських освітніх програм у 1987 році, коли було започатковано програму Socrates, в рамках якої існувало дві програми для вищої школи – «Erasmus» і «Lingua» (орієнтовані на обмін студентів і вивчення мов); а також програми «Leonardo» (професійна підготовка) і «Tempus/Tacis» (сприянні розвитку освіти у країнах Центральної і Східної Європи).

Наступним кроком у 1997 році під егідою Ради Європи та ЮНЕСКО було розроблено і прийнято Лісабонську конвенцію про визнання кваліфікацій, що притаманні вищій освіті в Європі. Цю конвенцію підписали 43 країни (Україна в тому



числі), більшість з яких і визначити згодом принципи Болонської декларації.

Лісабонська угода декларує наявність і цінність різноманітних освітніх систем і ставить за мету створення умов, за яких більша кількість людей, скориставшись усіма цінностями і надбаннями національних систем освіти і науки, зможе бути мобільною на європейському ринку праці [12].

Створення національної системи управління якістю освіти тісно пов'язано з підписанням Болонської декларації. Важливим положенням Болонської декларації є контроль якості освіти, що передбачає встановлення транснаціональних освітніх стандартів. Відповідно до цих стандартів оцінка якості освіти буде ґрунтуватися на отриманих випускниками знаннях, навичках та вміннях.

Болонська декларація (червень 1999 р., м. Болонья, Італія) є результатом закономірного розвитку і взаємного впливу освітніх систем Європи, коли ідейні настанови спільного освітнього простору почали переходити у практичну площину.

Перевагою Болонського процесу є визначення та оцінка стандартів якості вищої освіти по всій Європі. Болонський процес передбачає комплекс взаємопов'язаних заходів, спрямованих на зближення освітніх систем і способів оцінки якості знань у країнах Європи. Його метою є надання студентам свободи у виборі місця і програми навчання, сприяння полегшенню працевлаштування на європейському ринку праці [7].

До першочергових завдань перебудови вищої освіти в контексті Болонського процесу необхідно віднести:

- уведення двоциклового навчання. Перший цикл передбачає одержання першого академічного ступеня і триває не менше трьох і не більше чотирьох років. Навчання впродовж другого циклу може передбачати отримання ступеня магістра або доктора філософії (PhD) за умови загальної тривалості навчання 7-8 років;

- запровадження кредитної системи. У зоні європейської вищої освіти пропонується запровадити систему обліку трудомісткості навчальної роботи в кредитах на основі системи ECTS (європейська система перезарахування кредитів);

- контроль якості освіти, що передбачає організацію акредитаційних агентств, незалежних від національних урядів і міжнародних організацій. Оцінка буде ґрунтуватися на знаннях, уміннях і навичках, що отримали випускники;

- сприяння мобільності шляхом подолання перешкод для ефективного здійснення вільного пересування;

- забезпечення працевлаштування випускників означає, що їхні знання й уміння повинні

бути застосовані й практично використані на благо усієї Європи. Упровадження системи ступенів, що легко сприймаються і зіставляються, у тому числі через впровадження загальноєвропейської форми додатку до диплома (для забезпечення можливості працевлаштування європейських громадян та підвищення міжнародної конкурентоспроможності європейської системи вищої освіти);

- забезпечення привабливості європейської системи освіти, що передбачає залучення до Європи більшої кількості студентів з інших регіонів світу.

Входження в єдиний європейський освітній простір передбачає не упровадження загального стандарту якості освіти або єдиного підходу до змісту освіти, а насамперед зближення принципів і підходів, подібність структур, конфігурацій і засобів освітніх систем окремих держав. Йдеться про необхідність пошуку балансу цілей як у загальноєвропейському, так і в національному вимірах.

Болонська декларація мала своє продовження на Празькому саміті 2001 року, і Берлінському саміті 2003 року. Принципово новим рішенням для Берлінського саміту було поширення загальноєвропейських вимог і стандартів на вчений ступінь доктора наук. Зокрема було запропоновано, що в європейському освітньому просторі має бути один науковий ступінь – доктор філософії (Philosophy Doctor, PhD) у відповідних сферах знань. У результаті другого циклу навчання продовжено ще на три роки у випадку, якщо магістр хоче отримати ступінь доктора наук [8].

Наступним етапом становлення системи європейської освіти стало формування Європейської мережі гарантії якості у вищій освіті (ENQA), яка була утворена у 2000 році. Основою її створення стали пілотний проект «Європейський пілотний проект з оцінки якості вищої освіти» (1994-1995 рр.) та матеріали Рекомендацій Єврокомісії (98/561/ЕС від 24 вересня 1998 р.) з європейського співробітництва у питаннях гарантії якості у вищій освіті й текст Болонської декларації 1999 року.

Подальшим кроком задля формування системи забезпечення якості вищої освіти у руслі Болонського процесу стало Берлінське комюніке від 19 вересня 2003 року, у якому міністри країн-учасниць доручили ENQA через її членів у співпраці з Європейською Асоціацією університетів (EUA) подальший розвиток та гарантії якості на всіх рівнях [10].

Європейською Асоціацією вищих навчальних закладів та Європейським студентським міжнародним бюро (ESIB), які утворили групу E4, було запропоновано розробити «узгоджені стандар-

ти, процедури та рекомендації із забезпечення якості». Розроблені також стандарти і рекомендації – European quality assurance standards and guidelines (ESG), які були схвалені на конференції в Бергені 2005 року [13].

Як показав проведений аналіз, Європейська система забезпечення якості освіти базується на Європейських стандартах і рекомендаціях (ESG), які, у свою чергу, ґрунтуються на таких основних принципах:

– зацікавленість студентів і роботодавців, а також суспільства в цілому у високій якості вищої освіти;

– ключова важливість автономії навчальних закладів і установ, збалансована усвідомленням того, що автономія передбачає дуже серйозну відповідальність;

– система зовнішнього забезпечення якості освіти повинна відповідати своїй меті і не ускладнювати роботу навчальних закладів більше, ніж це необхідно для виконання цієї системи своїх завдань [9].

Призначенням ESG є надання допомоги і визначення орієнтирів як для ВНЗ при розробці своїх власних систем забезпечення якості, так

і для агенцій, які здійснюють незалежні перевірки. Крім того, ці стандарти і рекомендації створюють підґрунтя для спільної діяльності як закладів освіти, так і агенцій із забезпечення якості.

У Брюсселі 4 березня 2008 року було створено Європейський реєстр забезпечення якості вищої освіти (EQAR), засновником якого стала група E4. Головною умовою включення незалежних агенцій до реєстру є відповідність принципам ESG та іншим критеріям, визначеним у доповіді групи E4 на конференції у Лондоні 2007 року. Метою діяльності EQAR є забезпечення прозорої і доступної інформації про надійні агенції із забезпечення якості освіти, що працюють в Європі, а також сприяння мобільності студентів та підвищення довіри до вищих навчальних закладів [14].

Отже, вивчення досвіду становлення й розвитку системи забезпечення якості освіти в Європі дозволило визначити ключові етапи цього процесу й основні документи, які створюють методологічне підґрунтя для побудови системи менеджменту якості у вищій фармацевтичній освіті в Україні (табл.1).

Таблиця 1. Етапи становлення систем якості освіти в Європі

Назва документа	Країни	Рік	Основна мета
1	2	3	4
Сорбонська декларація	Франція, Німеччина, Італія та Великобританія	1998 р.	Основною ідеєю декларації було створення в Європі відкритої системи вищої освіти, яка змогла б, з одного боку, вдумливо зберігати і розвивати культурну різноманітність окремих країн, а з іншого боку, сприяти створенню єдиного освітнього простору, в якому студенти і викладачі мали б можливість необмеженого пересування в процесі навчання і створити умови для більш тісної співпраці у сфері освіти
Болонська декларація	29 європейських країн, серед яких: Австрія, Англія, Бельгія, Греція, Данія, Естонія, Ірландія, Іспанія, Італія, Латвія, Литва, Люксембург, Мальта, Нідерланди, Німеччина та інші. <b>З 2001 року:</b> Хорватія, Туреччина, Ліхтенштейн, Кіпр; <b>з 2003 року:</b> Албанія, Андорра, Боснія та Герцеговина, Ватикан, Росія, Сербія та Чорногорія; <b>з 2005 року:</b> Вірменія, Азербайджан, Грузія, Молдова, Україна	1999–2005 рр.	Угода щодо стандартизації підходів до організації навчального процесу і функціонування вищої школи в Європейському Союзі. Основними ідеями декларації стали: прийняття системи зрозумілих та подібних наукових ступенів; організація вищої освіти за системою, що має два основних цикли – власне вищу освіту та аспірантуру; встановлення єдиної системи залікових одиниць; полегшення рухливості для студентів та викладачів в процесі навчання; розвиток європейської співпраці у сфері забезпечення якості; розвиток суто європейських аспектів вищої освіти

1	2	3	4
Європейська асоціація гарантії якості у сфері вищої освіти (ENQA)	Переважно європейські країни	2000 р.	Документ став основою для побудови систем внутрішньої й зовнішньої оцінки й гарантії якості освіти й акредитації європейських агенцій з оцінки якості освіти. При створенні стандартів і рекомендацій передбачалася можливість їхнього застосування в усіх ВНЗ і агенціях із забезпечення якості освіти в Європі
Празьке комюніке	32 європейські країни	2001 р.	У висновку Празького комюніке містилися заклики продовжувати послідовну діяльність у зазначених напрямках, підкреслювалася важливість участі в цих заходах Асоціації європейських університетів, Європейської асоціації закладів вищої освіти (EURASHE), національних студентських спілок Європи і Ради Європи в Болонському процесі
Грацька декларація	Європейська Асоціація університетів	2003 р.	Мета європейського виміру у сфері забезпечення якості – це підтвердження взаємної довіри та забезпечення більшої прозорості в умовах розмаїття національних систем і предметних галузей. Було визначено верховенство національних систем вищої освіти
Берлінське комюніке	40 європейських країн	2005 р.	Міністри освіти країн Європи схвалили Стандарти і рекомендації щодо забезпечення якості вищої освіти для Європейського простору, розроблені Європейською асоціацією гарантії якості у сфері вищої освіти (ENQA)
Лондонське комюніке	46 європейських країн	2007 р.	Це комюніке спрямоване на оцінку прогресу, досягнутого до того часу, в ньому порушуються питання про мобільність, структури наукових ступенів, рівні визнання Болонської системи в цілому, кваліфікаційних рівнях (як загальних і національних), створення систем безперервного навчання, забезпеченні якості освіти, громадський контроль процесу навчання
EQAR Європейський реєстр забезпечення якості		2008 р.	Метою діяльності EQAR є забезпечення прозорості і доступної інформації про надійні агенції із забезпечення якості освіти, що працюють в Європі, а також сприяння мобільності студентів та підвищення довіри до ВНЗ
Велика хартія Університетів	Україна	2014 р.	Підтвердження цього документа НФаУ став підписантом. Університети домовилися щодо взаємного обміну інформацією і документацією, а також щодо збільшення кількості спільних проектів для розвитку освіти

Останнім часом в Європі популярною стає зовнішня оцінка якості освіти. Основними принципами створення внутрішніх систем забезпечення якості освіти ВНЗ, що функціонують в режимі самоврядування, є:

- регулярні перевірки рівня відповідності діяльності і змісту освітніх програм основним цілям і завданням університету;

- наявність відповідальної особи або структури для проведення експертних оцінок діяльності та планування розвитку університету;

- наявність широкої та ефективної інформаційної системи для підтримки процедур самообстеження;

- регулярна самооцінка діяльності (служб, управління, програм) і експертна оцінка для

перевірки результатів самообстеження університету;

– своєчасна реакція на результати зовнішніх експертиз шляхом вдосконалення методів і структур управління, освітніх програм, перерозподілу матеріальних і фінансових ресурсів, введення в практику системи заохочень і санкцій [3].

Аналіз Європейських стандартів забезпечення якості вищої освіти [4, 9, 11, 12, 13] дозволяє виділити основні вимоги і напрями, які стосуються як внутрішнього, так і зовнішнього забезпечення, а також діяльності самих незалежних агенцій із забезпечення якості вищої освіти: чітке визначення політики і пов'язаних з нею процедур забезпечення якості; стратегія, політика, процедури і виконавці повинні мати визначений офіційний статус; формулювання і оприлюднення і послідовне дотримання критеріїв, на яких повинна базуватись будь-яка діяльність із забезпечення якості; відповідність доступних ресурсів поставленим цілям та процедурам їх реалізації; участь у процесах забезпечення якості усіх зацікавлених сторін; регулярний моніторинг і звітність; публічність і доступність усієї інформації з питань забезпечення якості освіти.

Як свідчить накопичений досвід, один із важливих заходів, що дозволить ВНЗ вистояти в жорсткій конкуренції на ринку освітніх послуг, є розробка та запровадження систем менеджменту якості відповідно до вимог міжнародного стандарту ISO 9001-2000 «Системи менеджменту якості. Вимоги» [2, 6].

## Література

1. Волков О. І. Системи якості вищих навчальних закладів: теорія і практика [Текст] / О. І. Волков, Л. М. Віткін, Г. М. Хімичева. – К. : Наукова думка, 2006. – 289 с.
2. ДСТУ ISO 9001-2001. Системи управління якістю. Вимоги. [Текст] – На заміну ДСТУ ISO 9001-95, ДСТУ ISO 9002-95, ДСТУ ISO 9003-95. Чинний від 01.10.2001. – К. : Держстандарт України, 2001. – 23 с.
3. Коваленко С. М. Організація освітньої системи фармацевтичного підприємства в умовах інтегрованої системи управління якістю [Текст] : методичні рекомендації [для викладачів, студ., магістр. і прак. працівників] / С. М. Коваленко, А. В. Кайдалова – Х. : Вид-во НФАУ, 2008. – 32 с.
4. Международная стандартизация. Стандартизация и сертификация в управлении качеством [Електронний ресурс] Режим доступу : // www/standart\_ISO/ section6 / 14327.html.
5. Система управління якістю медичної освіти в Україні : [Текст] / І. Є. Булах, О. П. Волосовець, Ю.В. Вороненко та ін. – Д., «АРТ-ПРЕС», 2003. – 212 с.
6. Системи управління якістю. Настанови щодо застосування ISO 9001: 2000 у сфері освіти: (IWA 2: 2003,

Головними чинниками забезпечення належної системи якості у ВНЗ є: діяльність професорсько-викладацького складу; технології, методи та засоби, використовувані у викладанні навчальних дисциплін; рівень професійної компетентності та педагогічної майстерності викладачів; участь у науковій роботі, керівництво дисертаціями, написання навчально-методичної літератури: підручників, посібників, методичних рекомендацій та інші.

І насамперед мова повинна йти не стільки про кількісні, стільки про якісні аспекти цих заходів.

**Висновки.** Проведений аналіз становлення та розвитку систем якості у європейському освітньому просторі дозволяє зробити висновок, що при впровадженні системи якості у вітчизняних ВНЗ фармацевтичного профілю необхідно звернути особливу увагу на удосконалення таких напрямків їх діяльності, як довузівська підготовка, безпосередньо сам освітній процес, підвищення кваліфікації професорсько-викладацького складу, виховна робота, матеріально-технічне забезпечення, створення інформаційного середовища, належної системи документації тощо.

При розробці систем управління якістю у ВНЗ необхідно врахувати такі вимоги: система повинна бути придатною для її сертифікації; бути компактною, зрозумілою та зручною, не вимагати значної кількості паперів; приносити практичну користь ВНЗ; створювати можливість її використання як основи інформаційної моделі діяльності ВНЗ.

- IDT): ДСТУ IWA-П 2: 2007. – [Уведено вперше; чинний від 2008-01-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – 62 с.
7. Спільна Декларація міністрів освіти Європи. Болонья 19 червня 1999 р. // Гуманітарні науки. – 2003. – № 2. – С. 4-6.
8. Communique of the Conference of Ministers responsible for Higher Education in Berlin on 19 September 2003. «Realising the European Higher Education Area». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.bologna-berlin2003.de/pdf/Communique1.pdf>.
9. Full member agencies. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.enqa.eu>.
10. Graz Declaration 2003 Forward from Berlin: the Role of the Universities. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.unizg.hr.pdf>.
11. QS World University Rankings 2011/12 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.topuniversities.com>.
12. Standards and Guidelines for Quality Assurance in the European Higher Education Area [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.enqa.eu.pdf>.

13. The European Association for Quality Assurance in Higher Education. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.enqa.eu>

14. The Quality Assurance Agency for Higher Education (QAA). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.qaa.ac.uk>.

## **ПРЕДПОСЫЛКИ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**А. В. Кайдалова, О. В. Посылкина**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье рассмотрены этапы становления и развития европейских систем качества высшего образования как важного условия разработки и внедрения системы управления качеством фармацевтического образования.

**Ключевые слова:** качество образования, системы качества высшего образования, управления качеством образования, европейская система качества образования.

## **BACKGROUND FOR BECOMING AND DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL EDUCATION QUALITY**

**A. V. Kaydalova, O. V. Posylkina**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the article deals with the stages for becoming and development of European systems of higher education quality as an important condition for the development and introduction of management system of pharmacy education quality.

**Key words:** quality of education, quality of higher education system, management of education quality, European system of education quality.

Отримано 02.04.14

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

УДК [615.11:619] : [636.02 :615]

## **НОРМАТИВНІ АСПЕКТИ ВЕТЕРИНАРНОЇ ФАРМАЦІЇ**

©**Ж. М. Полова**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

**Резюме:** проведено аналіз державного регулювання розробки ветеринарних препаратів. Проаналізовано нормативну документацію та терміни, що застосовуються в галузі ветеринарної медицини під час фармацевтичної розробки ветеринарних лікарських засобів.

**Ключові слова:** ветеринарна фармація, ветеринарний лікарський засіб, нормативна база.

**Вступ.** Інтеграція у світовий економічний простір, інтенсифікація тваринництва, посилений розвиток світового ринку ветеринарних препаратів, поява на вітчизняному ринку широкого асортименту ветеринарної фармацевтичної продукції закордонних виробників актуалізували стратегічне значення розвитку, стійкого функціонування та системного державного регулювання вітчизняної галузі ветеринарної фармації та ринку ветеринарних препаратів.

Для створення високоякісних, безпечних для тварин, людей та довкілля ветеринарних препаратів встановлено певні стандарти, опрацьовані компетентними органами як в Україні, так і за кордоном, виробництво ветеринарних препаратів і субстанцій, а також контроль їх якості повинні здійснюватися відповідно до вимог GMP, GLP, GCP, стандартів промисловості та інших нормативних документів. Забезпечення потреб ветеринарної медицини якісними, ефективними ветеринарними препаратами є не менш важливим, ніж забезпечення охорони здоров'я лікарськими засобами, оскільки від цього залежить виробництво в державі повноцінних, безпечних та екологічно чистих продуктів тваринництва, що, в свою чергу, має важливе соціальне і народногосподарське значення.

Метою дослідження є аналіз нормативної документації та термінів, що застосовуються в галузі ветеринарної медицини під час фармацевтичної розробки ветеринарних лікарських засобів.

**Методи дослідження.** Джерела вітчизняної та іноземної нормативної бази ветеринарної і гуманної фармації; групування та систематизація даних.

**Результати й обговорення.** Формування й розвиток галузі ветеринарної фармації та ринку ветеринарних препаратів в Україні є актуальним питанням, що пов'язано з сучасними процесами у суспільстві. Згідно з визначенням фар-

мацевтичної енциклопедії: ветеринарна фармація – розділ наукової та практичної фармації, який стосується питань, пов'язаних з розробленням, виробництвом, контролем якості, дистрибуцією та моніторингом безпеки та ефективності застосування ветеринарних препаратів, призначених для діагностики, лікування та профілактики захворювань тварин [1].

До основних завдань ветеринарної фармації належать: опрацювання законодавства, яке стосується розробки, виробництва, доклінічного та клінічного випробування і дистрибуції ветеринарних препаратів; дослідження їх фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів; визначення залишкових кількостей ветеринарних препаратів або їх метаболітів у продуктах тваринного походження; питання ветеринарної токсикології; різні аспекти дослідження, що здійснюються при опрацюванні технології ветеринарних препаратів; виробництво та контроль їх якості, відповідно до вимог ДФУ; дистрибуція ветеринарних препаратів через склади (оптова) та ветеринарні аптеки (роздрібна); моніторинг небажаних/побічних реакцій, які виникають при їх застосуванні, з метою досягнення безпеки для тварин (ветеринарний фармаконадгляд), обслуговуючого їх персоналу, споживача продукції тваринництва, а також довкілля; пошук і випробування нових ветеринарних препаратів та опрацювання стандартів (ФС, АНД) на їх виробництво, методів контролю якості.

Головним нормативним документом в галузі ветеринарної медицини є Закон України «Про ветеринарну медицину», який визначає загальні правові, організаційні та фінансові засади функціонування ветеринарної медицини, вимоги щодо ветеринарно-санітарної якості та безпеки продукції тваринного, а на ринках і рослинного походження, охорони довкілля, а також повноваження державних органів, права і обов'язки юридичних та фізичних осіб у

сфері забезпечення ветеринарного і епізоотичного благополуччя, карантину тварин, здійснення державного ветеринарно-санітарного контролю та нагляду [2].

Згідно з цим законом існують наступні дефініції ветеринарних ліків:

*Ветеринарні препарати* – ветеринарні лікарські та імунобіологічні засоби (препарати) та засоби, що застосовуються для штучного осіменіння тварин і трансплантації ембріонів, ензими, антисептики, дезінфектанти, інсектоакарициди, дератизаценти, пробіотики, діагностикуми, засоби догляду за тваринами та інші, що використовуються у тваринництві та ветеринарній медицині.

*Ветеринарні лікарські засоби* (ветеринарні препарати, медикаменти) – фармацевтична продукція: біологічні, рослинні, хімічні, хіміко-фармацевтичні, гомеопатичні та інші лікарські засоби, призначені для тварин.

*Лікарські засоби* – будь-які речовини або комбінації речовин, призначені для профілактики, діагностики та лікування захворювань тварин і людей, у тому числі відновлення корекції, зміни імунного стану, фізіологічних функцій, обмінних процесів.

Відповідно до Закону «Про ветеринарну медицину» реєстрація ветеринарних препаратів, субстанцій входить до компетенції Державного департаменту ветеринарної медицини.

До компетенції Державного департаменту ветеринарної медицини також належить: забезпечення видачі висновків щодо застосування засобів ветеринарної медицини, затвердження технічної документації, пов'язаної з їх виробництвом і використанням; ведення Державної реєстраційної книги ветеринарних препаратів, субстанцій; здійснення державного ветеринарно-санітарного контролю та нагляду за виробництвом, реалізацією і використанням ветеринарних препаратів, субстанцій, оцінка їх впливу на здоров'я тварин і якість продукції тваринного походження.

Державний ветеринарно-санітарний контроль за якістю ветеринарних препаратів, субстанцій та засобів ветеринарної медицини здійснюється державними установами ветеринарної медицини та лікарями ветеринарної медицини, уповноваженими Державним департаментом ветеринарної медицини [2].

Державний ветеринарно-санітарний контроль за розробкою, впровадженням, виробництвом, якістю ветеринарних препаратів, субстанцій, готових кормів, кормових добавок та імунобіологічних, діагностичних засобів, пробіотиків, імунобіологічних субстанцій здійснюють уповноважені Державним департаментом ве-

теринарної медицини науково-дослідні та науково-контрольні інститути.

Використання ветеринарних препаратів, субстанцій, які не зареєстровані в Україні або не відповідають вимогам щодо їх якості, забороняється.

Експертно-дорадчим органом з питань регламентації безпечного і ефективного застосування ветеринарних препаратів, субстанцій, їх реєстрації є Державна фармакологічна комісія ветеринарної медицини. Державна фармакологічна комісія ветеринарної медицини діє при Державному департаменті ветеринарної медицини [2, 3].

З урахуванням даних експертизи і випробувань ветеринарних препаратів та субстанцій Державна фармакологічна комісія ветеринарної медицини видає висновки щодо їх застосування. На підставі цих висновків Державний департамент ветеринарної медицини приймає рішення про державну реєстрацію ветеринарних препаратів і субстанцій.

До серійного виробництва та реалізації ветеринарні препарати та субстанції допускаються лише після реєстрації Державним департаментом ветеринарної медицини. Документом, який підтверджує реєстрацію препарату в Україні, є реєстраційне посвідчення, яке видається на кожен ветеринарний препарат, субстанцію Державним департаментом ветеринарної медицини.

Виробництво та реалізація ветеринарних препаратів та засобів ветеринарної медицини повинні здійснюватися відповідно до технічних умов, фармакопейних статей і стандартів [2, 3, 4].

У ветеринарній практиці можуть бути використані такі ж лікарські форми, як і в медицині, однак для лікування тварин використовуються окремі лікарські форми, які не використовуються в медичній практиці. Лікарські форми для ветеринарного застосування згідно з Державною фармакопеею України такі:

*Ветеринарні рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування* призначені для застосування на шкірі для одержання місцевої і/або системної дії. Вони являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідному розчиннику. Вони можуть бути концентратами у вигляді змочувальних порошків, паст, розчинів або суспензій, які використовуються для приготування розведених суспензій або емульсій діючих речовин.

Ветеринарні рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані як:

- піни на шкірні;
- концентрати для просочення;

- лікарські засоби для зрошення;
- шампуні;
- лікарські засоби для точкового нанесення;
- спреї;
- просочення для сосків;
- спреї для сосків;
- промивки для вим'я.

*Внутрішньоматкові лікарські засоби для застосування у ветеринарії* – рідкі, м'які або тверді лікарські форми, призначені для прямого введення в матку, звичайно для одержання місцевої дії (на шийку матки, порожнини або стінки). Вони містять одне або більше діючих речовин у підходящій основі.

Внутрішньоматкові лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- внутрішньоматкові таблетки;
- внутрішньоматкові капсули;
- внутрішньоматкові розчини, емульсії і суспензії, концентрати для внутрішньоматкових розчинів;
- таблетки для приготування внутрішньоматкових розчинів і суспензій;
- внутрішньоматкові піни;
- внутрішньоматкові палички.

*Внутрішньорубцеві засоби* – тверді дозовані препарати, що містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для орального застосування жуйними тваринами і розроблені для утримання у рубці діючої речовини або речовин, їх вивільнення в безперервному або пульсуючому режимі. Час вивільнення діючої речовини (речовин) може варіювати від декількох днів до декількох тижнів залежно від складу і/або засобу вивільнення.

Внутрішньорубцеві засоби можуть застосовуватися із використанням болюсодавців. Деякі внутрішньорубцеві засоби призначені для плавання на поверхні рубцевої рідини, тоді як інші мають знаходитися на дні рубця або на сітці.

*Інтрамамарні лікарські засоби для застосування у ветеринарії* стерильні лікарські засоби, призначені для введення в молочну залозу через сосковий канал. Вони бувають двох основних категорій: препарати, що застосовуються для тварин лактуючих, і препарати для застосування у тварин після періоду лактації або не лактуючих для лікування або запобігання інфекціям.

Інтрамамарні лікарські засоби для застосування у ветеринарії являють собою розчини, емульсії, суспензії або м'які лікарські засоби, які містять одне або більше діючих речовин у відповідному розчиннику. Суспензії можуть утворювати осад, який має швидко диспергуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при за-

стосуванні. Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися.

*М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування* призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані як: мазі, креми, гелі, пасти, припарки, медичні пластирі, шкірні пластирі.

*Премікси лікувальних кормових добавок для ветеринарного застосування.* Суміші з одної або більше діючих речовин, звичайно у підходящих основах, приготовані для полегшення годування тварин діючими речовинами. Вони використовуються виключно в приготуванні лікувальних кормових добавок. Премікси бувають в гранульованому, порошковому, м'якому і рідкому вигляді. При використанні у вигляді порошоків або гранул вони мають бути сипкими і гомогенними; при звичайній обробці не допускається утворення агрегатів. При використанні в рідкій формі вони мають бути гомогенними суспензіями або розчинами, які можуть бути одержані з тиксотропних гелів або структурованих рідин [5, 6].

З огляду на вищевикладене можна стверджувати, що розроблення, виробництво та контроль якості ветеринарних препаратів відбувається відповідно до суворих вимог та правил, як і лікарські препарати, що використовуються в гуманній медицині. Ці процеси вимагають певної кваліфікації фахівців, що мають вищу фармацевтичну освіту.

Таким чином, забезпечення потреб ветеринарної медицини якісними, ефективними ветеринарними препаратами є не менш важливим, ніж забезпечення охорони здоров'я лікарськими засобами, оскільки від цього залежить виробництво в державі повноцінних, безпечних та екологічно чистих продуктів тваринництва, що, у свою чергу, має важливе соціальне і народногосподарське значення.

З метою захисту здоров'я людини від шкідливого впливу залишків ветеринарних препаратів, які можуть міститися в продуктах тваринного походження, розроблений Закон України «Про Загальнодержавну цільову економічну програму проведення моніторингу залишків ветеринарних препаратів та забруднюючих речовин у живих тваринах, продуктах тваринного походження і кормах, а також у харчових продуктах, підконтрольних ветеринарній службі, на 2010–2015 роки».

Під терміном «залишок» розуміють залишок в організмі тварини субстанції / препарату або їх



метаболітів, які володіють фармакологічною дією і можуть бути шкідливі для здоров'я людини. Відповідно з даною програмою, об'єктами досліджень є зразки продуктів тваринного походження всіх видів тварин, сировина яких використовується для їжі людей.

У тому випадку, коли концентрація залишків у продуктах тваринництва перевищує встановлені норми MRL (Maximum residue limit, максимально допустимий рівень), використовують періоди виведення – необхідні інтервали часу між останнім введенням препарату тваринам і часом, коли ці тварини можуть бути використані для виробництва харчових продуктів [7].

Відповідно до вимог Директив Європейського Союзу до ветеринарних препаратів, не допускається доступ на ринок нових ветеринарних препаратів без встановлення MRL і періоду виведення. Всі ці показники повинні знайти відображення в досьє, що є необхідним документом для реєстрації ветеринарного препарату [8, 9, 10].

Враховуючи те, що ветеринарні препарати повинні бути високоякісними, безпечними для тварин, людей та довкілля, встановлені певні стандарти, опрацьовані компетентними органами як в Україні, так і за кордоном. А саме: виробництво ветеринарних препаратів і субстанцій, а також контроль їх якості повинні здійснюватися відповідно до вимог GMP, GLP, GCP, стандартів промисловості та інших нормативних документів.

#### Література

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К.: МОПІОН, 2010. – 1632 с.
2. Закон України від 16.11.2006 р. № 2498–12 «Про ветеринарну медицину» із змінами та доповненнями // Відомості ВР., 2011р. № 8, ст. 62; 2003 р., № 16, ст. 126, № 27, ст. 209; 2005 р., № 9, ст. 180; 2006 р., № 14, ст. 116
3. Косенко Ю. М. Особливості проведення фармако-технологічних випробувань при виробництві та реєстрації ветеринарних препаратів згідно з нормативними вимогами / Ю. М. Косенко, Л. В. Калиновська // Науково-технічний бюллетень. – Львів, 2005. – Вип. 6. – № 3, 4. – С. 460–463.
4. Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.] – Київ, МОЗУкраїни, 2004. – 15с.
5. European Pharmacopoeia. – 7 Edition. – Strasbourg: Council of Europe, 2010. – 2416р.
6. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр.»

Без дотримання правил GMP при виробництві продукції її реалізація неможлива на ринках ЄС та країн, які вступили в Систему сертифікації якості лікарських препаратів для міжнародної торгівлі, розроблену ВООЗ.

**Висновки.** В Україні необхідне впровадження напрямку ветеринарної фармації з огляду на оптимізацію правил просування на ринку, виробництва, контролю якості вітчизняних та зарубіжних ветеринарних препаратів і продуктів тваринництва, створення законодавчої бази і регулювання правових відносин між фірмами-виробниками, спеціалістами ветеринарної медицини і споживачами — власниками тварин. Використання ветеринарних препаратів та методологія ветеринарної медицини і ветеринарної фармації визначають етичний аспект ставлення людини до тварин з метою збереження або покращання їх здоров'я.

Ветеринарна фармація повинна розвиватися інтегровано, при співпраці спеціалістів ветеринарної медицини і фармації, що, у свою чергу, забезпечить реалізацію вимог світового співтовариства до проведення безпечної й ефективної фармакотерапії у ветеринарній практиці, встановлення епізоотичного благополуччя, використання високоякісних продуктів тваринництва для задоволення потреб людей, а в цілому забезпечить здоров'я людства і охорону довкілля.

- 1-е вид., доп. 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
7. Закон України «Про Загальнодержавну цільову економічну програму проведення моніторингу залишків ветеринарних препаратів та забруднюючих речовин у живих тваринах, продуктах тваринного походження і кормах, а також у харчових продуктах, підконтрольних ветеринарній службі, на 2010–2015 роки» // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2009р., № 42, ст. 636.
8. Commission Directive 2009/9/EC of 10 February 2009 amending Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for veterinary use // Official Journal. – 2009. – Vol. 44. – P.10 – 61.
9. Directive 2001/82 EC relating to veterinary medicinal products (O.J.L 311, 28.11.2001. file:///F:/veterin/2009\_en.htm).
10. Препарати ветеринарні. Фармакогляд. Основні положення. СОУ 85.2–37–408:2006. – К., 2006. (Мінагрополітики України)

## НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАЦИИ

**Ж. Н. Полова**

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

**Резюме:** проведен анализ государственного регулирования разработки ветеринарных препаратов. Целью исследования было изучение нормативной документации и терминов, применяемых в области ветеринарной медицины во время фармацевтической разработке ветеринарных лекарственных средств. Материалами и методами исследования служили источники отечественной и иностранной нормативной базы ветеринарной и гуманной фармации; группировка и систематизация данных.

Для создания высококачественных, безопасных для животных, людей и окружающей среды ветеринарных препаратов, установлены определенные стандарты, разработанные компетентными органами как в Украине, так и за рубежом, производство ветеринарных препаратов и субстанций, а также контроль их качества должны осуществляться в соответствии с требованиями GMP, GLP, GCP, стандартов промышленности и других нормативных документов. Обеспечение потребностей ветеринарной медицины качественными, эффективными ветеринарными препаратами не менее важно, чем обеспечение здравоохранения лекарственными средствами, поскольку от этого зависит производство безопасных и экологически чистых продуктов животноводства, что, в свою очередь, имеет важное социальное и народнохозяйственное значение.

**Ключевые слова:** ветеринарная фармация, ветеринарное лекарственное средство, нормативная база.

## REGULATORY ASPECTS FOR VETERINARY PHARMACY

**Zh. M. Polova**

*National Medical University by O. O. Bohomolets*

**Summary:** the analysis of state regulation of the development of veterinary drugs was conducted. The regulatory documentation and terms used in veterinary medicine during the pharmaceutical development of veterinary medicines was analyzed. Materials and methods were the source of ukrainian and foreign regulatory framework and humane veterinary pharmacy; grouping and ordering of data.

To create a high quality, safe for animals, humans and the environment of veterinary drugs, establishes certain standards development by competent authorities, both in Ukraine and abroad, production of veterinary drugs and substances, as well as their quality control must be carried out in accordance with the requirements of GMP, GLP, GCP, industry standards and other normative documents. Ensuring of veterinary medicine quality, effective veterinary medicines are not less important than the provision of health care drugs, since it affects the production of safe and environmentally friendly animal products, which has a significant social and economic importance.

**Key words:** veterinary pharmacy, veterinary medicines, normative base.

Отримано 17.04.14

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

УДК 615.453.6.014/07

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© Н. М. Белей<sup>1</sup>, В. П. Марценюк<sup>1</sup>, С. Я. Белей<sup>2</sup>, Т. А. Грошовий<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ТОВ «Тернофарм»

**Резюме:** у статті наведено характеристику і класифікацію препаратів сповільненого вивільнення (ПСВ) лікарських речовин. Подано результати літературного огляду особливостей виробництва ПСВ.

**Ключові слова:** препарати сповільненого вивільнення, матричні таблетки.

### Повідомлення 14. Характеристика твердих лікарських форм із сповільненим вивільненням лікарських речовин

Для досягнення терапевтичного ефекту необхідно, щоб лікарська речовина (ЛР) потрапила в певне місце в певний час. Для деяких препаратів цього можна досягнути за допомогою простих розчинів або твердих дозованих форм з миттєвим вивільненням ліків, для інших – змінити вивільнення лікарського засобу.

Згідно з [1] лікарські препарати з модифікованим вивільненням лікарських речовин належать до лікарських засобів, що характеризуються можливістю вибору часу, шляху і місця локалізації для забезпечення терапевтичного ефекту і зручності застосування. До них не відносять звичайні, традиційні лікарські форми.

Є два види препаратів з модифікованим вивільненням: одна група із затриманим вивільненням (наприклад, кишково-розчинні таблетки з оболонкою), з яких лікарська речовина вивільняється не одразу, а через деякий час; інша – із сповільненим вивільненням. Згідно з Фармакопеею США (USP) препарати із сповільненим вивільненням (ПСВ) можуть бути віднесені до лікарських форм, які дозволяють, принаймні, дворазове зниження частоти введення порівняно із звичайними, традиційними формами. Лікарські речовини з'являються в системному кровотоці із затримкою, підтримуючи постійний рівень концентрації в плазмі протягом певного періоду часу [2, 3].

Серед усіх лікарських форм найбільший інтерес було виявлено саме до пероральних форм із сповільненим вивільненням лікарських речовин [4] через зручність застосування, відносно невисоку вартість, більшу гнучкість конструкції і дизайну лікарської форми [5, 6].

Вперше про них згадано 1954 р., коли Яманака та ін. застосували сповільнене вивільнен-

ня для піримідин пеніциліну [7]. В кінці 50-х було встановлено, що збільшення дозування в одиниці лікарської форми або введення спеціальних допоміжних речовин, що утворюють канали в нерозчинній матриці таблеток, збільшує швидкість вивільнення лікарської речовини [8].

Використання ПСВ дозволяє скоротити частоту прийомів лікарського засобу, зменшити побічні ефекти і подразнення шлунково-кишкового тракту і покращити комплаєнс пацієнта [9]. Також їх використання дозволяє мінімізувати коливання концентрації ЛР в плазмі і підвищити ефективність її використання [10]. З економічної сторони – можливість розширити номенклатуру і зменшити виробничі витрати, оскільки необхідна менша кількість пристроїв, щоб отримати такий же ефект [11].

З іншого боку, ПСВ мають деякі недоліки: наприклад, великі відмінності прояву фармакологічної дії у пацієнтів через різні індивідуальні фізіологічні чинники, обмежений час пасажу, проблема стабільності препарату при проходженні шлунково-кишкового тракту і такі тяжкі ускладнення, як синдром демпінгу дози.

При розробці складу і технології ПСВ необхідно враховувати ряд факторів, що мають вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських речовин.

Для забезпечення клінічного ефекту необхідно, щоб ЛР розчинялася і вивільнялася з препарату, транспортувалася через бар'єр слизової оболонки і потрапила в системний кровообіг, не метаболізуючись.

Для ЛР, в яких період напіврозпаду менше 1-2 год, рекомендовано використовувати системи, які безперервно вивільняють ЛР. Якщо період напіврозпаду більше 10 год, форми сповільненого вивільнення не мають жодних переваг перед препаратами з негайним вивільненням. Для ЛР, період напіврозпаду яких

лежить в цих межах, доцільно створити систему із сповільненим вивільненням [12, 13].

Якщо швидкість вивільнення ЛР з препарату є сталою, то її концентрація в плазмі крові теж буде постійною при ідеальних умовах, якщо швидкість вивільнення залежить від часу, то значення концентрації в плазмі буде коливатися [14].

За будовою є декілька видів ПСВ: одношарові монолітні системи і багатоелементні комбіновані, що складаються з багатьох індивідуальних одиниць – пелет, одержаних екструзією чи сферонізацією, або інертних матеріалів, покритих спеціальною оболонкою [15, 16].

Склад і механізм дії багатоелементних систем можуть бути різними: мембранні покриті резервуарні, матричні полімерні чи ліпідні, в яких матриця виготовляється з розчинних чи нерозчинних носіїв [17, 18–21]. Вони мають переваги, оскільки для них характерним є коротший час транзиту через шлунок, менша ймовірність синдрому демпінгу дози, при руйнуванні системи значно менші побічні ефекти, оскільки вивільнення проходить не з усієї системи одразу, а з кожної індивідуальної частинки (пелети або гранули), простішими є регулювання і зміна дозування при розробці і вдосконаленні препарату, а також можливість поєднувати декілька активних інгредієнтів в одній системі з різним профілем вивільнення [22].

До недоліків можна віднести тривалість і складність їх фармацевтичної розробки, спеціально і дороге обладнання для виробництва, а також можлива зміна швидкості вивільнення внаслідок старіння при зберіганні [23].

Залежно від механізму сповільненого вивільнення ЛР є декілька типів пероральних лікарських форм.

**1. Дифузійні системи** характеризуються залежністю швидкості вивільнення ЛР від її здатності дифундувати через мембранний шар інертного полімеру, який, як правило, не розчинний у воді. До них відносять резервуарні і матричні лікарські форми.

Резервуарні складаються із резервуару – ядра, в якому знаходиться активний компонент, оточений полімерною мембраною, характер якої визначає швидкість вивільнення ЛР. Для сповільненого вивільнення ЛР використовуються полімерні покриття [24].

Матричні складаються з дисперсної матриці, по всьому об'єму якої рівномірно розподілена ЛР. Спочатку лікарський засіб вивільняється із зовнішнього шару, що контактує з навколишнім середовищем, а потім дифундує з глибини матриці [25, 26].

**2. У розчинних системах** сповільнене вивільнення досягається зменшенням швидкості роз-

чинення ЛР. З цією метою використовуються деякі солі або їх похідні для покриття суміші ЛР із допоміжними, що мають низьку швидкість розчинення, або одержання таблеток на основі матеріалів, з низькою швидкістю розчинення.

**3. Осмотичні системи** – це лікарські форми, в яких осмотичний тиск є рушійною силою вивільнення ЛР із сталою швидкістю. Вони складаються з напівпроникної мембрани, крізь яку проникає вода за рахунок різниці тиску. Є два типи таких систем: перший містить ЛР у вигляді твердого ядра і електроліт, що розчиняється у воді, яка проникає в систему. Електроліт забезпечує осмотичний тиск, який виштовхує ЛР із системи. Другий тип являє собою розчин ЛР, оточений непроникною мембраною [27].

**4. Іонно-обмінні системи**, до складу яких входять поперечно-зшиті полімери, для яких характерні властивості іонообмінних смол. Вони містять як фрагменти функціональні групи, що можуть утворювати солі. ЛР зв'язується із смолами і при контакті з іонообмінними групами за рахунок обміну відповідно зарядженими іонами вони вивільняються з ЛФ шляхом дифузії. Комплекс ЛР із смолою одержують за рахунок хемосорбції в хроматографічних колонках або при тривалому контакті в розчині [69].

**5. Набрякаючі і розширюючі системи** при контакті із шлунковим соком набрякають з утворенням гідрогелів з розміром пор більше 100 мкм. При цьому вони збільшуються до розмірів, які перешкоджають проходженню препарату через пілорус. Вивільняють ЛР тривалий час, не руйнуючись під дією перистальтики шлунка, оскільки є достатньо міцними [28].

**6. Плаваючі системи.** Якщо лікарська форма має меншу густину, ніж вміст шлунка, вона буде плавати на поверхні шлункового вмісту. Це дозволяє збільшити час вивільнення ЛР із системи, до того як вона перейде в інший відділ ШКТ. При вживанні таких препаратів необхідною умовою є наявність в шлунку достатньої кількості рідини і їжі. Густина шлункового соку приблизно 1 г/см<sup>3</sup>. Якщо ЛФ має густину більше 2,5 г/см<sup>3</sup>, то вона буде опускатися на дно шлунка і затримуватися в його складках [29, 30].

**7. Біоадгезивні і мукоадгезивні системи.** Для затримки ЛЗ у шлунку використовується поліакриловова кислота і хітозан, які забезпечують фіксацію препарату на слизовій шлунка. Це завдання не є простим, оскільки перистальтика у шлунку є досить інтенсивною, що може перешкоджати утримувannya біоадгезивної системи. Вирішити його можна введенням магнітних частинок у склад препарату, а також використання зовнішнього магніту [31].

З технологічної точки зору серед усіх видів ПСВ виготовлення матричних є найпростішим і

включає в себе стадію пресування попередньо підготовлених сумішей ЛР і допоміжних. Є декілька типів матричних систем: нерозчинні (гідрофобні), ліпідні, мембранні покриті, до яких відносять осмотичні насосні системи, розчинні гідрофільні, біорозчинні і мінеральні [32, 33]. Вивільнення ЛР з усіх видів ПСВ починається з гідратації (змочування) і дифузії води в систему. Якщо до їх складу входить вода, це полегшує процес розчинення. Рушійною силою для вивільнення розчиненої ЛР з препарату є різниця концентрації і хімічних потенціалів, також мають значення довжина шляху, місце локалізації в ШКТ, величина рН, коефіцієнт дифузії і поверхня розділу фаз [34].

Нерозчинні матричні таблетки вперше були розроблені на початку 60-х років. Вони представляють собою таблетки, при виготовленні яких ЛР вводиться в інертний матеріал, який не розчиняється у ШКТ, наприклад, гідрофобні полімери: поліетилен, полівінілхлорид, етилцелюлоза, акрилатні полімери та їх сополімери [35].

Матеріалами-носіями в ліпідних ПСВ можуть бути нерозчинні ліпіди (карнаубський віск, касторова олія, парафін, стеаринова кислота, мінеральні олії, стеариловий і цетиловий спирти) або нерозчинні полімери (етилцелюлоза, полівінілацетат, поліетилен) та кальцій фосфат, основними вимогами до яких є забезпечення стійкості і цілісності матриці при проходженні через ШКТ для продовження шляху дифузії ЛР перед її вивільненням із препарату. ЛР можна диспергувати або розчиняти в матриці [36, 37]. Залежно від складу є різні механізми вивільнення ЛР з таких препаратів:

- дифузія розчиненого препарату з матриці,
- дифузія розчиненого препарату через пори матриці,
- розчинення і дифузія диспергованого препарату з матриці,
- розчинення і дифузія диспергованого препарату через пори матриці.

Для регулювання швидкості вивільнення ЛР з матричних таблеток до їх складу додають допоміжні речовини, що сприяють утворенню пор в системі (хлорид натрію, поліоли). Структура пор залежить від розмірів частинок наповнювачів, пористості гранул, тиску пресування та ін. Метод одержання залежить від властивостей компонентів і вибирається аналогічно традиційним таблеткам (пряме пресування, з попередньою вологою або сухою грануляцією, плавленням) [38–40].

Гідрофільні матричні таблетки ще мають назву «набрякаючі системи контрольованого вивільнення». Вони складаються з активної речовини, гідрофільного полімеру, який забезпечує

модифіковане вивільнення ЛР, змащувальних і ковзних речовин [41]. Технологія розроблена в середині 1960-х років вченими Лапідусом, Лорді [42, 43] та Хубером [44]. Полімери, що використовуються при їх виробництві, поділяють на дві групи: похідні целюлози, напівсинтетичні похідні і модифіковані крохмалі. Механізм вивільнення з даного типу таблеток починається з розчинення гідрофільних полімерних матриць і формування високов'язкого полімерного шару навколо сухого ядра таблетки. ЛР поступово дифундує у водний шар полімеру, де розчиняється і вивільняється з ядра [45, 46].

Процес вивільнення ЛР з матричних гідрофільних таблеток змінюється залежно від параметрів полімеру (в'язкість і гідрофільність), складу препарату і параметрів процесу виробництва [47]. Компоненти з високою розчинністю у воді – лактоза, включені в матрицю, покращують вивільнення [48]. Аналогічно, збільшення кількості розчинної активної речовини також збільшує швидкість вивільнення, ймовірно, за рахунок зменшення відносної кількості гідрофільного полімеру [49–51].

При виробництві гідрофільних матричних таблеток для одержання ядра не використовується волога грануляція, оскільки вода може викликати утворення твердих агломератів. Запропоновано метод пінної грануляції, сухої, використання органічних розчинників, а також прямого пресування при низькій дозі ЛР. Водорозчинні матриці одержують також екструзією з ПЕО, гідроксіетилцелюлозою, ГПМЦ, ізопропіловим спиртом. Як носії для пролонгованого вивільнення використовуються карбопол, пектин, ксантанова камедь [52–55]. Для досягнення різної тривалості вивільнення можна використовувати полімери з різним ступенем в'язкості, комбінувати їх [56].

Біорозчинні матричні препарати містять у своєму складі полімери, які складаються з мономерів, зв'язаних між собою функціональними групами, і мають нестабільний зв'язок в основі ланцюга. Вони руйнуються або піддаються ерозії під дією ферментів і не ферментативних процесів до олігомерів і мономерів, що метаболізуються і виводяться з організму. До них відносять білки і полісахариди, модифіковані природні полімери і синтетичні аліфатичні, поліангідриди [57].

Мінеральні матриці складаються з полімерів, які одержують із різних видів морських водоростей (наприклад, альгінова кислота) [58].

Залежно від пористості є три типи матричних таблеток:

- 1) макропористі (розмір пор, через які дифундує ЛР, 0,1-1 мкм),
- 2) мікропористі (розмір пор 50-200 Å°),

3) непористі – не мають пор, дифузія проходить через мережеві сітки.

Ще одним видом ПСВ є препарати монолітні [59, 60] або багатоелементні таблетки чи капсули, покриті мембранною, часто ентросолюбильною, оболонкою, яка контролює вивільнення ЛР [61, 62]. Спочатку вода проникає через мембрану, розчиняє препарат, який починає вивільнятися із системи після встановлення псевдорівноваги між твердим матеріалом і насиченим розчином в середині мембрани, що викликає збільшення осмотичного тиску. Є декілька механізмів вивільнення ЛР:

- дифузія крізь мембрану,
- дифузія крізь пори і тріщини в мембрані,
- осмотичний транспорт через пори, тріщини або отвори, які просвердлені, наприклад, лазером.

При виробництві мембранних ПСВ першим етапом є одержання ядра, що складається з ЛР і допоміжних (наповнювачі, ковзні, солубілізатори, змащувальні), з якого формують ядро –

таблетку або капсулу. Ядро може складися з гранул, одержаних сферонізацією або екструзією, покритих оболонкою. Часто використовують інертні матеріали, покриті оболонкою.

Вибір плівкоутворюючих матеріалів і методів покриття має вирішальне значення для швидкості вивільнення ЛР [63]. З цією метою використовуються такі водонерозчинні заміщені похідні целюлози, як етилцелюлоза [64], а також синтетичні полімери, наприклад, метилакрилати (Eudragit марок NE 30D, RS30D або RL30D, де NE позначення неіонних, а RS/RL – катіонних полімерів) [65].

Отже, розробка препаратів сповільненого вивільнення може проходити за багатьма напрямками із застосуванням спеціальних допоміжних речовин і методів, оскільки їх використання дозволяє вирішити такі завдання, як цільова доставка ЛР, локалізація і послаблення побічних ефектів, зменшення частоти введення препаратів і коливання рівня концентрації ЛР в крові, комплаєнс пацієнтів [66–68].

## Література

1. Malinowski H. J. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Vol. 1-2, Food and Drug Administration Requirements for Controlled Release Products / H. J. Malinowski, P. J. Marroum // John Wiley & Sons, New York. – 1999. – Vol. 1. – P. 381–395.
2. Gilberts Sustained release dosage forms the theory and practice of industrial pharmacy / Gilberts, R. A. Neil. – 2011. – P. 340–456.
3. A review on: sustained released technology / A. R. Dusane, P. D. Gaikward, V. H. Bankar, S. P. Pawar // IJRAP. – 2011. – № 2 (6). – P. 1701–1708.
4. SCHOLAR, SciFinder, American Chemical Society, Washington, DC. – 2006.
5. Lachman L. The theory and practice of Industrial pharmacy. Verghese publishing house / L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig. – 1990. – 3rd edition – P. 337–338.
6. Kumar S. Oral extended release drug delivery system: A promising approach / S. Kumar, A. Kumar, V. Gupta, K. Malodia // Asian Journal Pharm. Tech. – 2012. – Vol. 2. – P. 38–43.
7. Pyrimidine pencillin / K. Yamanaka, H. Yamamoto, Y. Kawamura, S. Ito // U.S. Patent – 1954. – P. 681–699.
8. Sjogren J. Duretter. A new type of oral sustained action preparation / J. Sjogren, L. E. Frykluf // Farmaceutisk Revy. – 1960. – № 59. – P. 171–179.
9. Fyhr P. Extended release drug delivery technology/ P. Fyhr, K. Downie // Innovation in Pharmaceutical Technology. – P. 80–86.
10. Sarika Pundir. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review / Pundir Sarika, Badola Ashutosh, Sharma Deepak // International Journal of Drug Research and Technology. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
11. Speers M. Economic aspects of controlled drug delivery. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery / M. Speers, C. Bonnano // Wiley, New York. – 1999. – P. 341–347.
12. Sarika P. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a Review/ P. Sarika, B. Ashutosh, S. Deepak // International Journal of Drug Research and Technology. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
13. Preparation and evaluation of sustained release matrix tablet of diclofenac sodium using natural polymer / G. N. K. Ganesh, R. Sureshkumar, N. Jawahar [et al.] // Journal. Pharm. Sci. & Res. – 2010. – Vol.2 (6). – P. 360–368.
14. Shalin A. M. Sustained release drug delivery system: A review / A. M. Shalin, P. D. Gaikward, S. P. Bankar // I.J.P.R.D. – 2011. – Vol. 12. – № 2. – 16 p.
15. Aulton M. E. Pharmaceutics: The science of dosage form design / M. E. Aulton // Churchill Livingstone. Hartcourt Publisher, Edinburgh. – 2002.
16. Cole G. Pharm. Coating Technology / G. Cole, J. Hogan, M. Aulton // Taylor & Francis, London. – 1995.
17. Borgquist P. A model for the drug release from a polymeric matrix tablets-effect of swelling and dissolution / P. Borgquist, A. Korner, A. Larsson // Journal of Controlled Release. – 2006. – № 113. – P. 216–225.
18. Ragnarsson G. Coated drug cores in multiple unit preparations. Influence of particle size / G. Ragnarsson, M. O. Johansson // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1988. – №14. – P. 2285–2297.
19. Kojima M. Development of controlled release matrix pellets by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers/ M. Kojima, H. Nakagami // Journal Controlled Release. – 2002. – № 82. – P. 335– 343.
20. Physicochemical characterization and mechanisms of

- release of theophylline from melt - extruded dosage forms based on a methacrylic acid copolymer/ C. R. Young, C. Dietzsch, M. Cerea [et al.] // *Int. Journal Pharm.* – 2005. – № 301. – P. 112–120.
21. Extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P to deliver nonelectrolytes and salts of weakly basic drugs / G. S. Bommarreddy, S. Paker-Leggs, K. K. Saripella, S. H. Neau // *Int. Journal Pharm.* – 2006. – № 321. – P. 62–71.
22. Formulation and evaluation of sustained release tablets of aceclofenac using hydrophilic matrix system / K. Subramaniam, M. Rangasamy, G. Kugalur [et al.] // *International Journal of Pharm. Tech. Research.* – 2010. – Vol. 2. – No. 3. – P. 1775–1780.
23. Guidance for industry. «Extended release solid oral dosage forms: Development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlations». – 1997. – 24 p.
24. Biopharmaceutics and pharmacokinetics. A treatise / H. A. Brahmankar, S. B. Jaiswal // Vallabh Prakashan. – 2000. – P. 431–465.
25. Tapaswi R.D. review article matrix tablets: An approach towards oral extended release Drug delivery/ R. D. Tapaswi, V. Pankaj // *International Journal of Pharma Research & Review.* – 2013. – № 2 (2). – P. 12–24.
26. Design and evaluation of acebrophylline sustained release matrix tablets/ R. Charulatha, N. Damodharan, R. Sundaramoorthy, G. Abhilash // *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre.* – 2012. – № 4 (2). – P. 530–535.
27. Review: Osmotic drug delivery systems current scenario / R. S. Thakor, F. D. Majmudar, J. K. Patel, J. C. Rajaput // *Journal of pharmacy research.* – 2010. – № 3 (4). – P. 771–775.
28. Pundir Sarika. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review / Sarika Pundir, Ashutosh Badola, Deepak Sharma // *International Journal of Drug Research and Technology.* – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
29. Floating drug delivery systems: A review / S. Gopalakrishnan, A. Chenthi Nathan, S. Gopalakrishnan // *Journal of pharmaceutical science and Technology.* – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 548–554.
30. Oral floating controlled release drug delivery systems / T. K. Mangesh, H. M. Ajim, R. M. Patil, A. M. Akarte. – 2011. – № 8 (2). – P. 106–111.
31. Zur Muhlen Annette. Research paper solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – drug release and release mechanism / Annette Zur Muhlen, S. Cora, M. Wolfgang // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 1998. – № 45. – P. 149–155.
32. Formulation, evaluation and optimization of Aceclofenac sustained release matrix tablets / K. b. Y. Indranil, P. S. Hari, P. S. Rana // *International Journal of Pharm. Tech. Research.* – 2010. – Vol. 2. – № 1. – P. 592–598.
33. Ofori-kwakye K. Formulation and in-vitro evaluation of sustained release diclofenac sodium matrix tablets using blends of cashew gum, xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as hydrophilic drug release modifiers / K. Ofori-kwakye, E. Obese, M. E. Boakye-Gyasi // *Indian Journal of Novel Drug Delivery.* – 2013. – № 5(4). – P. 187–197.
34. Santanu G. A comparative study of the pharmacokinetics of conventional and sustained-release tablet formulations of Aceclofenac in healthy male subjects / G. A. Santanu, B. B. Barik // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2010. – № 9 (4). – P. 395–399.
35. Venkateswarlu B. S. Design and in vitro evaluation of sustained release film coated tablets of verapamil hydrochloride / B. S. Venkateswarlu, B. Jaykar, Pasupathi A. [et al.] // *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology.* – 2004. – Vol. 1. – P. 82–86.
36. Nagaraju R. Design and evaluation of delayed and extended release tablets of mesalamine / R. Nagaraju, Y. Swapna, R. Hari Babu, Rajesh Kaza // *Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 103–110.
37. Development and validation of a discriminating dissolution method for darifenacin extended-release tablets / Meneghini L. Z., Vinicius Bicca, Cesar A. Junqueira [et al.] // *Dissolution Technologies.* – 2013. – P. 18–25.
38. Sayed I. Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets / I. A. R. Sayed, M. M. Gamal, M. El-Badry // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2009. – № 17. – P. 283–288.
39. Rajesh K. Formulation and evaluation of carbamazepine extended release tablet by controlled erosion technology / K. U. Rajesh, K. Deepak, R. Mahalaxmi // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2012. – Vol. 4 (4). – P. 345–351.
40. Sajid Khan S. Comparative study of domperidone sustained release matrix tablets prepared by wet granulation and solvent evaporation techniques using xanthan gum / Sajid Khan S., Kamran Ahmad C., Rooh Ullah [et al.] // *Middle-East Journal of Scientific Research.* – 2013. – № 15 (9). – P. 1206–1214.
41. Levina M. Application of modeling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices / M. Levina, A. Gothoskar, A. Rajabi-Sianboomi // *Colorcon.* – 2006. – 6 p.
42. Lapidus H. Some factors affecting the release of a water - soluble drug from a compressed hydrophilic matrix / H. Lapidus, N. G. Lordi // *Journal Pharm. Sci.* – 1966.
43. Tang E. S. K. Coating of multiparticulates for sustained release / E. S. K. Tang, L. W. Chan, P. W. S. Heng // *Am. Journal Drug Deliv.* – 2005. – № 3. – P. 17–28.
44. Levina M. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices / M. Levina, A. R. Rajabi-Sianboomi // *Journal Pharm. Sci.* – 2004. – № 93. – P. 2746–2754.
45. Martini L. Use of a hydrophobic matrix for the sustained release of a highly water soluble drug / L. Martini, M. Close, K. Gravel // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – № 26(1). – P. 79–83.
46. Dushant D. G. Influence of technological variables on the release of nevirapine from matrix tablet / D. G. Dushant, Londhe Vaishali // *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 1159–1163.
47. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of cephalixin: effects of hydrophilic and

- hydrophobic matrix on drug release / N. Hingawe, S. Pandey, D. Pardhi, A. Purohit // Mahidol Univ. Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – № 40 (3). – P. 45–56.
48. Design and characterization of diltiazem hydrochloride sustained release matrix tablets / Kale Tukaram, K. Santhi, Sajeeth C. I., C. H. Naveen Kumar // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Vol.2 (2). – P. 714–721.
49. Nishihata T. Overall mechanisms behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl cellulose 2910 / T. Nishihata, K. Tahara, K. Yamamoto // Journal Controlled Release. – 1995. – № 35. – P. 59–66.
50. Biswas R. Formulation development and polymer optimization for once-daily sustained release matrix tablets of domperidone / R. Biswas, S. C. Basak, Sa. Shaikh // Journal of Pharma. Sci. Tech. – 2011. – № 1(1). – P. 28–34.
51. Formulation and invitro evaluation of sustained release matrix tablets of losartan potassium / Rajesh Gollapudi, Harika Javvaji, T. Rama Rao, V. Arpineni // Pharamanest – An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 2 (1) – P. 31–36.
52. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of levofloxacin using natural polymer / D. Krishnarajan, C. Mahesh Reddy, Sasikanth Kanikanti [et al.] // Pharmacophore. – 2013. – Vol. 4. – № 5. – P. 146–157.
53. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of Nicorandil / Ajaykumar Patil, Ashish Pohane, Ramya Darbar [et al.] // International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 242–246.
54. Rangasamy M. Formulation development and evaluation of voriconazole sustained release tablets / M. Rangasamy, V. Krishna R. Palnati, L. Narayana Rao Bandaru. // International Current Pharmaceutical Journal. – 2013. – № 2(10). – P. 165–169.
55. Bhavani Boddeda. Formulation and evaluation of glipizide sustained release tablets / Bhavani Boddeda, P. V. Kamala Kumari // Chowdary International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research. – 2012. – № 3 (1). – P. 44–48.
56. Maderuelo C. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices / C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao // Journal of Controlled Release. – 2011. – P. 2–19.
57. Pranshu T. Formulation and evaluation of atorvastatin loaded extended release tablets / T. Pranshu, N. V. Sathesh Madhav // Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre. – 2012. – № 4 (3). – P. 833–839.
58. Saxena Aastha. Formulation and in-vitro evaluation of matrix type sustained release tablets of Paliperidone / Aastha Saxena, N. Srinivas, M. Sravanthi // Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 185–198.
59. Ashish K. Study on various factors affecting sustained release matrix tablet of carbamazepine / K. Ashish, C. P. Jain, A. Saurabh [et al.] // International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences. – 2013. – Vol. 14. – P. 82–91.
60. Basavaraj Design and characterization of sustained release aceclofenac matrix tablets containing tamarind seed polysaccharide / Basavaraj, B. Someswara Rao, S. V. Kulkarni [et al.] – Asian J. Pharm. Tech. – 2011. – Vol. 1 (1). – P. 17–21.
61. Design and development of sustained release swelling matrix tablets of glipizide for type II diabetes mellitus / Ige Pradum, Swami Bramhanand, Patil Tushar [et al.] // Farmacia. – 2013. – Vol. 61. – № 5, – P. 883–901.
62. Wamorkar V. Formulation and evaluation of naproxen monolithic sustained release matrix tablet / Vinay Wamorkar, Pendota Santhosh, S. Y. Manjunth, M. Rajmohammed // Journal App. Pharm. – 2011. – № 4 (3). – P. 416–430.
63. J. J. Sousa, A. Sousa, M. Moura, F. Podczek The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets // International Journal Pharm. – 2002. – № 233. – P. 111–122.
64. Formulation and evaluation of matrix type sustained release Nifedipine Tablets / Y. Rajajayarao, P. Divya, K. Divyasree, S. Manohar Babu // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2014. – № 4 (1). – P. 34–45.
65. Modeling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane / I. Husson, B. Leclerc, G. Spenlehauer [et al.] // Journal Controlled Release. – 1991. – № 17. – P. 163–173.
66. Tapaswi R. D. review article matrix tablets: an approach towards oral extended release drug delivery/ R. D. Tapaswi, V. Pankaj // International Journal of Pharma Research & Review. – 2013. – № 2(2). – P. 12–24.
67. Ashok V. B. Oral novel drug delivery system / V. B. Ashok, V. T. Rahul, D. S. Sanjay // The Eastern Pharmacist. – 2000. – P. 41–43.
68. Hogan J. E. Hydroxypropyl methylcellulose sustained release technology / J. E. Hogan // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1989. – № 15(6-7). – P. 975–999.
69. Shayne C. G. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes / C. G. Shayne // Wiley-Interscience, 2008. – 1370 p.



## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. Н. Белей<sup>1</sup>, В. П. Марценюк<sup>1</sup>, С. Я. Белей<sup>2</sup>, Т. А. Грошовый<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ООО «Тернофарм»

**Резюме:** в статье приведены характеристика и классификация препаратов с замедленным высвобождением лекарственных веществ. Представлены результаты литературного обзора особенностей производства препаратов с замедленным высвобождением.

**Ключевые слова:** препараты с замедленным высвобождением, матричные таблетки.

## CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH TABLET DRUGS

N. M. Beley<sup>1</sup>, V. P. Martseniuk<sup>1</sup>, S. Ya. Beley<sup>2</sup>, T. A. Hroshovy<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>LLC «Ternopharm»

**Summary:** the characteristic and classification extended - release dosage forms was shown. The results of the literary review of the features of sustained-release preparations production are presented.

**Key words:** extended - release dosage forms, matrix tablets.

Отримано 03.04.14

## ДО ЮВІЛЕЮ ВИДАТНОГО ТЕХНОЛОГА, ПЕДАГОГА ТА НАУКОВЦЯ ТИМОФІЯ ГРИГОРОВИЧА КАЛИНЮКА

7 червня виповнилося 70 років видатному вченому в галузі технології ліків, доктору фармацевтичних наук, професору, завідувачу кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького – Тимофію Григоровичу Калинюку.

Тимофій Григорович народився в селі Шмирки Волочиського району Хмельницької області. У 1966 році закінчив фармацевтичний факультет Львівського медичного інституту. З 1966 до 1967 року працював заступником завідувача Новоушицької центральної районної аптеки Хмельницької області; з 1967 року – асистентом кафедри технології ліків.

У період здобуття фаху провізора і роботи на кафедрі займався науковими дослідженнями з розробки нових лікарських засобів. У 1972 р. успішно захистив кандидатську дисертацію на тему «Некоторые теоретические обоснования спектрофотометрического анализа лекарственных смесей», а у 1989 році – докторську дисертацію на тему «Теоретические основы спектрофотометрического анализа многокомпонентных лекарственных средств».

Професор Т. Г. Калинюк пройшов науковий шлях від асистента до завідувача кафедри. З 1980 року – доцент кафедри технології ліків, у 1990 році йому було присвоєно звання професора, з 1991 р. – завідувач кафедри аптечної технології ліків, а з 1997 р. і до тепер – завідувач кафедри технології ліків і біофармації.

Тимофій Григорович вдало поєднує наукову, викладацьку та адміністративну діяльність. З 1990 до 2004 р. за сумісництвом був деканом фармацевтичного факультету.

На посаді завідувача кафедри і декана факультету професор Т. Г. Калинюк докладав багато зусиль і енергії для організації та удосконалення навчально-методичної роботи кафедри та факультету, залучив до співпраці керівників і практичних працівників фармацевтичної галузі України, які передають студентам і молодим науковцям знання і досвід.

Тимофій Григорович приділяє належну увагу і міжнародній співпраці: упродовж 1994–1997 рр. брав участь в українсько-канадській програмі «Партнери в охороні здоров'я», яка здійснювалася під патронатом МОЗ України та Канадського товариства міжнародної охорони здоров'я, постійно бере участь у роботі вітчизняних та міжнародних конференцій.

Професор Т. Г. Калинюк з 1990 до 1999 та з 2001 до 2007 рр. був заступником голови спе-



ціалізованої вченої ради. Нині Тимофій Григорович член вченої та спеціалізованої рад університету, редакційної колегії журналу «Фармаком», рецензент журналів «Вісник фармації», «Клінічна фармація», «Фармацевтичний часопис» та інших.

У 2013 році Тимофій Григорович був удостоєний відзнаки «Заслужений професор Університету» рідної Alma Mater.

Професор Т. Г. Калинюк – автор близько 400 наукових і навчально-методичних праць. Багато уваги приділяє вивченню історії фармації, що знайшло своє відображення в ряді публікацій, зокрема у співавторстві видано науковий видання «Діти твої, Alma Mater», «Сув'язь поколінь. Фармацевтичний факультет Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: 1853–2009 рр.». У 2014 році Т. Г. Калинюк та співавт. видали науково-історичний довідник «За роками роки...», присвячений 160-річчю фармацевтичного факультету.

Тимофій Григорович проводить велику роботу з підготовки наукових кадрів. Під його керівництвом захищено 13 кандидатських дисертацій.

Професор Т. Г. Калинюк – талановитий педагог, порядна, доброзичлива та чесна людина, яка є справжньою гордістю сучасної фармації.

Коллективи кафедри технології ліків і біофармації, фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, друзі та учні, фармацевтична громадськість від щирого серця вітають Тимофія Григоровича з ювілеєм. Бажають міцного здоров'я, родинного щастя, добробуту, благополуччя, життєвого оптимізму та творчої наснаги.

## 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 пояснення 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 мекфенаміну 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, МКИ<sup>3</sup> ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «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 ЕКСЕЛ / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ “Укragenпромпродуктивність”, 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психологія менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялуцихіна 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](mailto: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. Георгіянець 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 28.05.2014. Формат 60x84/8.

Гарнітура *Pragmatica*. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 15,35. Обл.-вид. арк. 15,27.

Тираж 600. Зам. № 149.

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