

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

3(31)/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 у 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 № 1 від 29 серпня 2014 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 3 від 10 вересня 2014 р.).

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

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2014

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

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- Д. О. Барсук, О. С. Криський, С. М. Коваленко,
Д. С. Савченко (Харків, Київ)
СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3 α -
І 3 β -АЦИЛАМІНО-7 α ,12 α -ДИГІДРОКСИ-5 β -
ХОЛАНОВИХ КИСЛОТ **6**
- О. В. Вельчинська (Київ)
ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ І ПРОТИПУХЛИННА **10**
АКТИВНІСТЬ N(1)-(1',1'-ДИФЛУОРО-(1'-
ГІДРОКСИ)-2'-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛ)-5-
МЕТИЛУРАЦИЛІВ ТА 1,1-БІС-[5-МЕТИЛ-
ПІРИМІДИН-2',4'-ДІОН-1'-ІЛ]-2-БРОМО-2'-
ХЛОРОЕТИЛЕНУ
- Н. Б. Саїдов, В. А. Георгіянци,
К. Ю. Ліпакова (Душанбе, Харків)
ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО **15**
АКТИВНИХ АЛКІЛОВАНИХ ПОХІДНИХ 3-
МЕРКАПТО-4-АМІНО-5-(3-МЕТОКСИФЕНІЛ)-
1,2,4-ТРИАЗОЛУ-4Н

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- С. М. Марчишин, І. І. Мілян, П. М. Коваль,
Л. М. Сіра (Тернопіль, Харків)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ **19**
ВЕРОНІКИ ДІБРОВНОЇ (VERONICA CHAMAEDRY-
RYS L.)
- К. В. Андріанов, Ю. А. Федченкова,
О. П. Хворост (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ЛИСТЯ **24**
ПОШИРЕНИХ СОРТІВ М'ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ MENTHA
PIPERITA L.
- О. Л. Демидяк (Тернопіль)
ВМІСТ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У КВІТКАХ **27**
І ЛИСТКАХ ХРИЗАНТЕМИ САДОВОЇ БАГАТОРІЧНОЇ
(CHRYSANTHEMUM X HORTORUM BAILEY)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

- Н. В. Ділай, Т. Г. Калинюк (Львів)
СПОСОБИ ЗМЕНШЕННЯ ВМІСТУ БАКТЕРІЙНИХ **32**
ЕНДОТОКСИНІВ НА СТАДІЯХ ВИГОТОВЛЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ
- О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних (Харків)
ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ **36**
СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ «ДЕНТАВІР-ФІТО»
- Л. В. Соколова, В. П. Лозовий, О. Л. Гришук,
І. І. Бердей (Тернопіль, Київ)
ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАУРИНУ **40**
ТА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ЙОГО ОСНОВІ

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- D. O. Barsuk, O. S. Kryskiv, S. M. Kovalenko,
D. S. Savchenko (Kharkiv, Kyiv)
SYNTHESIS AND PHYSICAL AND CHEMICAL
PROPERTIES OF 3 α - AND 3 β -ACYLAMINO-7 α ,12 α -
DIHYDROXY-5 β -CHOLANIC ACIDS
- O. V. Velchinska (Kyiv)
CHEMICAL MODIFICATIONS AND ANTITUMOUR
ACTIVITY OF N(1)-(1',1'-DIFLUORO-(1'-
HYDROXY)-2'-BROMO-2'-CHLOROETHYL)-5-
METHYLURACILES AND 1,1-BIS-[5-METHYL-
PYRIMIDINE-2',4'-DIONO-1'-IL]-2-BROMO-2'-
CHLOROETHYLENE
- N. B. Sayidov, V. A. Heorhiyants,
K. Yu. Lipakova (Dushanbe, Kharkiv)
DIRECTED SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY
ACTIVE ALKYL DERIVATIVES OF 3-MERCAPTO-
4-AMINO-5-(3-METHOXYPHENYL)-1.2.4-
TRIAZOLE-4H

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- S. M. Marchyshyn, I. I. Miliyan, P. M. Koval,
L. M. Sira (Ternopil, Kharkiv)
MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE
OF VERONICA CHAMAEDRYIS (VERONICA
CHAMAEDRYIS L.)
- K. V. Andrianov, Yu. A. Fedchenkova,
O. P. Khvorost (Kharkiv)
STUDY OF ORGANIC ACID PREVALENT SORTS
OF MENTHA PIPERITA L.
- O. L. Demydiak (Ternopil)
CONTENT OF FATTY AND ORGANIC ACIDS IN
FLOWERS AND LEAVES OF CHRYSANTHEMUM X
HORTORUM BAILEY

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

- N. V. Dilai, T. H. Kalyniuk (Lviv)
METHODS OF REDUCTION OF BACTERIAL
ENDOTOXINS AT THE PRODUCTION STAGES OF
MEDICAMENTS FOR PARENTAL USE
- O. A. Rukhmakova, T. H. Yarnykh (Kharkiv)
TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPING
DENTAL GEL «DENTAVIR-PHYTO»
- L. V. Sokolova, V. P. Lozovyy, O. L. Hryshchuk,
I. I. Berdei (Ternopil, Kyiv)
THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATIONS OF
TAURINE AND MEDICINAL FORM ON ITS BASE

М. В. Рибалкін, Н. І. Філімонова, О. П. Стрелець,
Л. С. Стрельников (Харків)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ **45**
КОНСЕРВАНТУ В СКЛАДІ ІМУНОБІОЛОГІЧНОГО
ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ
КАНДИДАМІКОЗІВ

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

М. Я. Бойко, І. Я. Коцюмбас, О. Я. Коркуна,
С. М. Мелікян, Т. Я. Врублевська,
Г. Ю. Тесляр (Львів)
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧАННЯ **50**
СУЛЬФАТІАЗОЛУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛЮДИНИ
З ВИКОРИСТАННЯМ АЗОРЕАГЕНТІВ

Л. Ю. Клименко, С. М. Трут, Е. Ю. Ахмедов (Харків)
ВАЛІДАЦІЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ **56**
МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
ДОКСИЛАМІНУ В КРОВІ: ЛІНІЙНІСТЬ

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

Л. М. Унгурян, Б. П. Громовик (Одеса, Львів)
АСИМЕТРІЯ ІНФОРМАЦІЇ НА РІВНІ ПІДГОТОВКИ **61**
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАХІВЦІВ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

Т. А. Буткевич, В. П. Попович (Київ, Українка)
АНАЛІЗ ІМУНОСТИМУЛЮВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ **65**
ЗАСОБІВ, ЩО ВКЛЮЧЕНІ ДО ДЕРЖАВНОГО
РЕЄСТРУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Н. А. Прилипко (Одеса)
ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ **71**
СКЛАДОВОЇ ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНОЇ ЦІЛЬОВОЇ
СОЦІАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ПРОТИДІЇ ЗАХВОРЮ-
ВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ НА 2012 – 2016 рр.

С. Г. Убогов, Н. О. Ветютнева, Л. Б. Пилипчук (Київ)
ОБГРУНТУВАННЯ СТРУКТУРНОЇ МОДЕЛІ **75**
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
НА ОСНОВІ СПОЖИВАЧ-ОРІЄНТОВАНОГО
ПІДХОДУ

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

С. М. Марчишин, І. С. Дахим, М. С. Гарник
(Тернопіль, Вінниця)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДХАРКУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ **82**
ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ СТОКРОТОК

М. А. Ежнед, О. М. Горошко, В. М. Драчук,
Т. А. Прошовий (Чернівці, Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ **85**
З КОРЕНІВ ТА КОРЕНЕВИЩ ОМАНУ ВИСОКОГО

Я. С. Гудивок, Л. М. Шеремета, М. Г. Аравіцька,
Н. І. Кукурудз, Г. М. Струтинський (Івано-
Франківськ)
АНТИЦИТОЛІТИЧНА ТА АНТИХОЛЕСТАТИЧНА **89**
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ГЕПАТО-

M. V. Rybalkin, N. I. Filimonova, O. P. Strilets,
L. S. Strelnikov (Kharkiv)
EXPERIMENTAL BASIS PRESERVATIVES
IN IMMUNOBIOLOGICALS COMPOSITION
FOR PREVENTION AND TREATMENT
CANDIDIASIS

ANALYSIS OF DRUGS

M. Ya. Boiko, I. Ya. Kotsiumbas, O. Ya. Korkuna,
S. M. Melikyan, T. Ya. Vrublevska,
H. Yu. Teslyar (Lviv)
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF
SULPHATHIAZOLE IN HUMAN BLOOD SERUM
USING AZOREAGENTS

L. Yu. Klymenko, S. M. Trut, E. Yu. Akhmedov (Kharkiv)
VALIDATION OF UV-SPECTROPHOTOMETRIC
METHOD OF DOXYLAMINE QUANTITATIVE
DETERMINATION IN BLOOD: LINEARITY

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

L. M. Unhurian, B. P. Hromovyk (Odesa, Lviv)
ASYMMETRIC INFORMATION AT THE LEVEL OF
TRAINING PHARMACISTS

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

T. A. Butkevych, V. P. Popovych (Kyiv, Ukrayinka)
ANALYSIS OF IMMUNOSTIMULATORY MEDICINES
THAT ARE INCLUDED INTO THE STATE REGISTER
OF MEDICINES

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

N. A. Prylypko (Odesa)
PROBLRMATIC ISSUES OF PHARMACEUTICAL
COMPONENT IN THE NATIONAL TARGETED
SOCIAL PROGRAMME AGAINST TUBERCULOSIS
FOR 2012–2016

S. H. Ubohov, N. O. Vetitneva, L. B. Pylypchuk (Kyiv)
SUBSTANTIATION OF STRUCTURAL MODEL
QUALITY ASSURANCE OF MEDICINAL
PRODUCTS BASED CONSUMER-ORIENTED
APPROACH

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

S. M. Marchyshyn, I. S. Dakhym, M. S. Harnyk
(Ternopil, Vinnytsia)
RESEARCH OF EXPECTORANT ACTION OF
COMMON DAISY THICK EXTRACT

M. A. Ezhned, O. M. Horoshko, V. M. Drachuk,
T. A. Hroshovy (Chernivtsi, Ternopil)
STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTION OF ELFWORT
ROOTS AND ROOTSTOCK EXTRACT

Ya. S. Hudyvok, L. M. Sheremeta, M. H. Aravitska,
N. I. Kukurudz, H. M. Strutynsky (Ivano-
Frankivsk)
ANTICYTOLYTIC AND ANTICHOLESTATIC
EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTIVE

ПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ В УМОВАХ ЕКСПЕ-
РИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

MEDICATIONS IN EXPERIMENTAL TOXIC
HEPATITIS

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

PHARMACOECONOMICS

С. Л. Хоменко, О. М. Глушченко, В. П. Попович
(Київ, Українка)

S. L. Khomenko, O. M. Hlushchenko,
V. P. Popovych (Kyiv, Ukrayinka)

АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ТА ВАРТОСТІ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛІКАРСЬКИМИ
ПРЕПАРАТАМИ ГРУПИ ГЛЮКОКОРТИКО-
СТЕРОЇДІВ **93**

ANALYSIS OF CONSUMPTION AND COST OF
TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES BY
CORTICOSTEROIDS DRUGS

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

PHARMACEUTICAL EDUCATION

П. В. Олійник (Львів)

P. V. Oliynyk (Lviv)

ПРОФЕСІЙНА Й ПСИХОЛОГІЧНА ПІДГОТОВКА
СТУДЕНТІВ ІЗ ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ В УМОВАХ
НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ **100**

PROFESSIONAL AND PSYCHOLOGICAL TRAINING
OF STUDENTS IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL
MAINTENANCE OF THE POPULATION AT THE
CONDITIONS OF EMERGENCY SITUATIONS

ОГЛЯДИ

REVIEWS

Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко,

L. V. Vronska, M. B. Demchuk, O. I. Hordiyenko,

Т. А. Грошовий (Тернопіль, Чортків)

T. A. Hroshovyi (Ternopil, Chortkiv)

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА
ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ **105**

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION
AND RESEARCH OF DRUGS

М. Б. Чубка (Тернопіль)

M. B. Chubka (Ternopil)

ВИВЧЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ
РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У
КАПСУЛАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНІХ В УКРАЇНІ **113**

STUDY RANGE OF ACCESSORIES SUBSTANCES
THAT IS USED IN CAPSULES REGISTERED IN
UKRAINE

В. А. Міщенко (Харків)

V. A. Mishchenko (Kharkiv)

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИН
РОДУ ПАСЛІН ДЛЯ СТВОРЕННЯ ФІТО-
ТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ **118**

PROSPECTS OF USING OF THE SOLANUM
GENERA FOR DEVELOPMENT OF THE
PHYTOTHERAPEUTIC DRUGS

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3 α - І 3 β -АЦИЛАМІНО-7 α , 12 α -ДИГІДРОКСИ-5 β -ХОЛАНОВИХ КИСЛОТ

© Д. О. Барсук¹, О. С. Криський¹, С. М. Коваленко¹, Д. С. Савченко²

¹ Національний фармацевтичний університет, Харків

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: описано зручний спосіб синтезу стереоізомерів 3-ациламіно-7 α , 12 α -дигідрокси-5 β -холанової кислоти. З високими виходами та чистотою одержано 3 α -ациламінопохідні, значно нижчі виходи 3 β -похідних зумовлені стеричними перешкодами.

Ключові слова: холева кислота, стереоізомери, синтез, ацилювання, амід.

Вступ. Аналіз даних літератури за останні роки свідчить про стійку тенденцію щодо розробки методів синтезу стереосполук, до яких відносять і жовчні кислоти та їх похідні. Вперше дослідники помітили їх особливість у 1937 р., при відновленні у м'яких умовах з послідовним перетворенням дигідрохолевої кислоти у 3 α -гідрокси-7,12-дикето-, 3 α ,7 α -дигідрокси-12-кетоні, нарешті, у 3 α ,7 α ,12 α -тригідрокси-5 β -холанову кислоту. Кислота, одержана цим шляхом, не була ідентична природній холевій кислоті, мала вдвічі вище значення оптичного обертання і виявляла іншу фізіологічну активність [1], що стало першим випадком встановлення різної фізіологічної дії стереоізомерів. Пізніше, для пошуку потенційних метаболітів жовчних кислот синтезовано 3 β - і 12 β -епімери жовчних кислот, а також 3 β ,7 α ,12 β -тригідрокси-5 β -холанову кислоту [2, 3]. 12 β -Гідрокси-ізомер одержано відновленням метилового естеру 12-кетоні-похідного холевої кислоти воднем у присутності нікелю Ренея.

Холеву кислоту та її дезоксіаналоги широко використовують для моделювання синтетичних рецепторів, нових амфіфілів і «будівельних» компонентів для формування комбінаторних бібліотек [4 – 6]. Для використання жовчних кислот з цією метою значну перевагу дає заміна групи OH на NH₂. Таким чином можна швидко та в достатній кількості одержати функціональні похідні, зберегти можливість донора Н-зв'язку після ацилювання і високу гідрофільність при протонуванні.

Перший синтез 3 α ,7 α ,12 α -триаміно-5 β -холанової кислоти і вивчення властивостей проведено у нейтральному і кислому середовищі. Авторами відзначений її потенціал як «особливого амфіфіла», з підсиленими гідрофобними і гідрофільними властивостями, що дозволяє використовувати її як переносника медичних препаратів, зокрема, аніонного складу, у двофазних системах

[7]. У 1993 р. з тканин акули виділено антибіотик скваламін (3 β -N-1-{N[3-(4-амінобутил)]-1,3-діамінопропан-7 α ,24S-дигідрокси-5 β -холестан-24-сульфат), що виявив протимікробну активність відносно грамнегативних і грампозитивних бактерій [8], структура якого аналогічна 3 α ,7 α ,12 α -триаміно-5 β -холановій кислоті. Три аміногрупи, безпосередньо зв'язані зі стероїдним скелетом, а також функціоналізований бічний ланцюг дає можливість синтезу рецепторів [9].

Нові стероїдні катіонні антибіотики, одержані шляхом зв'язування трьох пептидних сполук до триаміноаналога холевої кислоти, синтезовані для створення комбінаторної бібліотеки, та вивчались на наявність антибактеріальних властивостей [10].

Є інформація про використання похідних жовчних кислот як агоністів FXR та M-BAR/TGR5-рецепторів, ефективність яких залежить від просторової конфігурації та розміру замісників біля 3, 6 та 7 атомів Карбону [11].

Метою роботи був синтез нових похідних – 3 α - та 3 β -епімерів 3-аміно-7 α , 12 α -дигідрокси-5 β -холанової кислоти, оскільки у літературі не описані короткі та зручні методи синтезу сполук зазначеного ряду, які цікаві можливими відмінностями у фармакологічних ефектах.

Методи дослідження. Спектри ЯМР ¹H виміряно у ДМСО-d₆ на приладі Varian M200 (200 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Температури плавлення визначали визначали капілярним способом ([12], 2.2.14) на приладі ПТП (М).

Синтез метилових естерів 3 α - та 3 β -ациламіно-7 α , 12 α -дигідроксихоланових кислот 2a-і (загальна методика). 0,5 г (1,15 ммоль) відповідного естеру **1** розчиняли у 8 мл діоксану, до розчину додавали 0,3 мл (2,16 ммоль) триетиламіну та 1,30 ммоль відповідного ацилхлориду. Реакційну суміш нагрівали 2 год при

75 – 80 °С, розбавляли 30 – 40 мл води, екстрагували двома порціями по 30 мл метиленхлориду, органічні витяжки об'єднували та випаровували при зниженому тиску.

Синтез 3 α - та 3 β -ациламіно-7 α ,12 α -дигідроксихоланових кислот 3а-і (загальна методика). 0,70 ммоль відповідного естеру **2** та 0,03 г (0,75 ммоль) натрій гідроксиду розчиняли у суміші 10 – 15 мл води та 30 мл діоксану. Реакційну суміш нагрівали 2 год при 75 – 80 °С, розбавляли 50 мл 5% HCl, екстрагували двома порціями по 30 мл метиленхлориду, органічні витяжки об'єднували та випаровували при зниженому тиску.

Результати й обговорення. 3-Ациламіно-7,12-дигідроксихоланові кислоти **3а-і** синтезовані шляхом лужного гідролізу естерів 3-ациламіно-7,12-дигідроксихоланових кислот **2а-і**, одержаних взаємодією відповідних естерів 3-аміно-7,12-дигідроксихоланових кислот **1а, б** [13, 14] з ацилхлоридами (схема 1). Хід реакції контролювали методом ТШХ, 3 β -продукти додатково очищали колонковою хроматографією (в обох випадках елюент – 5% розчин ізопропанолу у хлороформі).

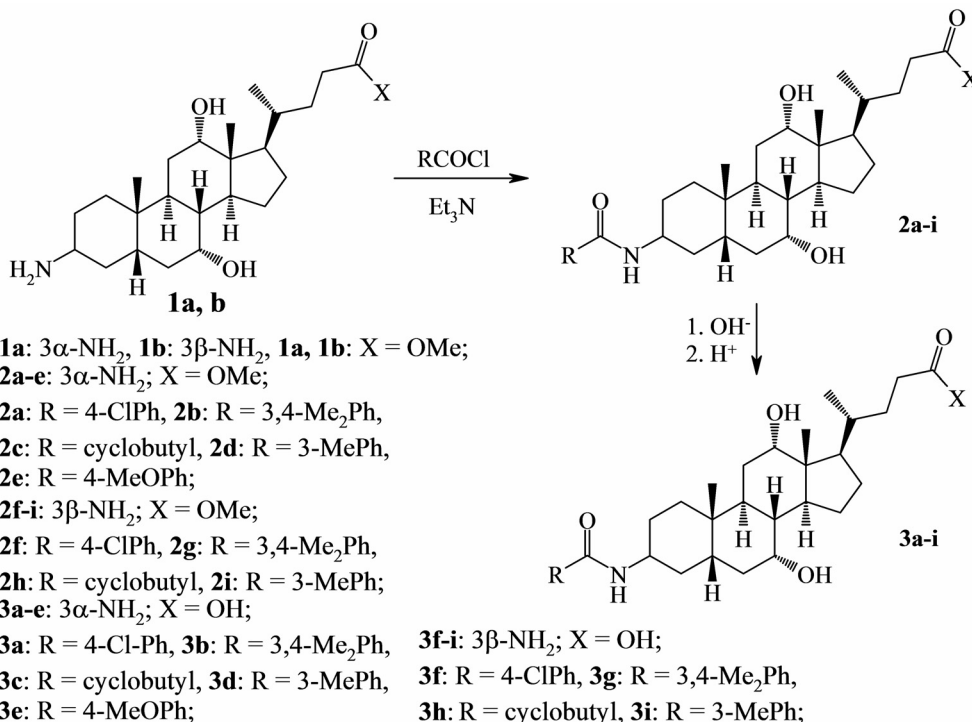
У спектрах ЯМР ¹H сполук **1** – **3** сигнали протонів фрагменту холевої кислоти збігаються з даними літератури [15, 16]. Сигнали метоксигрупи метилових естерів **1а, б, 2а-і** спостерігаються у вигляді синглету у межах 3,45 – 3,65 м.ч., які зникають у кислот **3а-і**, а натомість з'явля-

ються сигнали груп COOH – широкі синглети у ділянці 11,90 – 12,25 м.ч. Сигнали протонів групи NH₂ у положенні 3 сполук **1а, б** спостерігаються у межах 4,75 – 4,95 м.ч., які у випадку амідів **2а-і, 3а-і** (група CONH) зміщуються у слабке поле (7,15 – 7,50 м.ч.). Окрім цього, в зазначених сполук з'являються сигнали протонів ацильних замісників R (табл. 1).

Всі 3 β -амінопохідні **2f-і** і **3f-і** мали нижчі температури плавлення, порівняно з їх α -ізомерами **2а-е** і **3а-е** з однаковими замісниками (4-ClPh-, 4-MeOPh-, 3,4-Me₂Ph-, циклобутил-, 2-MePh-). Виходи естерів **2а-е** та 3 α -ациламіно жовчних кислот **3а-е** були на рівні 70 – 95 %, на відміну від 3 β -похідних **2f-і** і **3f-і** (табл. 1), що спонукає до пошуку ефективніших способів одержання останніх.

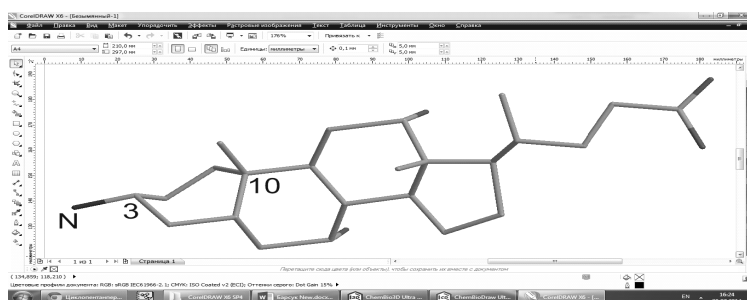
Причиною низьких виходів естерів **2а-е** можна вважати стеричні перешкоди, які і завадили одержати метиловий естер та відповідну йому 3 β -N(4-метоксифенілкарбоніл)аміно-7 α ,12 α -дигідроксихоланової кислоти, що мали б містити об'ємний замісник у положенні 3 стеранового скелета. Після побудови просторових моделей сполук **1а, б** з використанням програмного пакета ChemBioOffice 2010 стало видно причину стеричних перешкод: реакції за участю 3 β -аміногрупи ускладнені через її екранування об'ємним замісником у положенні 10 стеранового фрагмента – групою CH₃ (рис. 1, б), на відміну від 3 α -аміногрупи, яка спрямована у протилежний бік (рис. 1, а).

Схема 1.

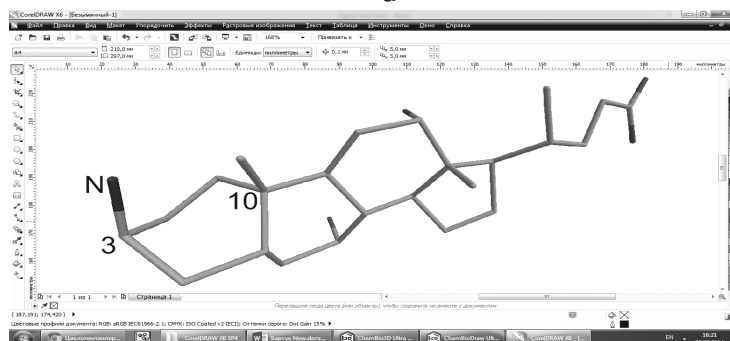


Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики і дані ЯМР ^1H спектрів сполук 2 і 3

| Сполука | Вихід, % | Т. пл., $^{\circ}\text{C}$ | Сигнали протонів ацильних замісників, R, м.ч. |
|---------|----------|----------------------------|---|
| 2a | 72 | 121 – 123 | 7,45 д (2H, 3,5-Ar), 7,75 д (2H, 2,6-Ar) |
| 2b | 79 | 115 – 117 | 2,25 с (6H, 3,4-(CH_3) $_2$ Ar), 7,15 д (1H, 5-Ar), 7,55 м (1H, 6-Ar), 7,70 д (1H, 2-Ar) |
| 2c | 84 | 105 – 107 | 0,50 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,15 – 1,50 м (6H, (CH_2) $_3$ -cyclobutyl) |
| 2d | 79 | 95 – 97 | 7,30 д (2H, 4,6-Ar), 7,60 м (1H, 5-Ar) 7,75 т (1H, 2-Ar) |
| 2e | 96 | 120 – 123 | 3,75 с (3H, 4- CH_3OAr), 6,90 д (2H, 3,5-Ar), 7,45 д (2H, 2,6-Ar) |
| 2f | 45 | 111 – 113 | 7,45 д (2H, 3,5-Ar), 7,70 д (2H, 2,6-Ar) |
| 2g | 48 | 104 – 106 | 2,25 с (6H, 3,4-(CH_3) $_2$ Ar), 7,10 д (1H, 5-Ar), 7,50 м (1H, 6-Ar), 7,75 д (1H, 2-Ar) |
| 2h | 62 | 81 – 83 | 0,60 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,15 – 1,40 м (6H, (CH_2) $_3$ -cyclobutyl) |
| 2i | 52 | 95 – 97 | 7,30 д (2H, 4,6-Ar), 7,65 м (1H, 5-Ar) 7,80 т (1H, 2-Ar) |
| 3a | 79 | 159 – 161 | 7,40 д (2H, 3,5-Ar), 7,75 д (2H, 2,6-Ar) |
| 3b | 93 | 183 – 185 | 2,30 с (6H, 3,4-(CH_3) $_2$ Ar), 7,15 д (1H, 5-Ar), 7,50 м (1H, 6-Ar), 7,75 д (1H, 2-Ar) |
| 3c | 73 | 155 – 157 | 0,55 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,10 – 1,40 м (6H, (CH_2) $_3$ -cyclobutyl) |
| 3d | 82 | 166 – 168 | 7,35 д (2H, 4,6-Ar), 7,55 м (1H, 5-Ar) 7,75 т (1H, 2-Ar) |
| 3e | 72 | 143 – 145 | 3,80 с (3H, 4- CH_3OAr), 6,85 д (2H, 3,5-Ar), 7,50 д (2H, 2,6-Ar) |
| 3f | 45 | 151 – 163 | 7,40 д (2H, 3,5-Ar), 7,75 д (2H, 2,6-Ar) |
| 3g | 48 | 172 – 174 | 2,30 с (6H, 3,4-(CH_3) $_2$ Ar), 7,15 д (1H, 5-Ar), 7,50 м (1H, 6-Ar), 7,75 д (1H, 2-Ar) |
| 3h | 62 | 148 – 150 | 0,60 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,10 – 1,50 м (6H, (CH_2) $_3$ -cyclobutyl) |
| 3i | 52 | 155 – 157 | 7,35 д (2H, 4,6-Ar), 7,55 м (1H, 5-Ar) 7,75 т (1H, 2-Ar) |



а



б

Рис. 1. Просторові моделі молекул 3-аміно-7 α ,12 α -дигідрокси-5 β -холанових кислот **1** (атоми Н не показані); а – 3 α - NH_2 - (**1a**), б – 3 β - NH_2 - (**1b**).

Висновки. 1. Запропоновано зручний спосіб одержання 3-ациламінопохідних жовчних кислот з різним просторовим положенням атома Нітрогену при атомі Карбону у положенні 3 стеранового фрагмента. 2. Незначні виходи 3 β -ациламінопохідних можна пояснити стеричними перешкодами. 3. Різна просторова конфігурація синтезованих ізомерів може зумовлювати відмінності їх біологічної дії.

За даними літератури, використання мікрохвильової активації може прискорювати деякі реакції та тимчасово «активувати» 3 β -аміногрупу, що призведе до збільшення виходу та зменшення кількості побічних продуктів [17]. Перспективним є використання ферментів [11], що дає можливість проводити реакції за м'яких умов, але висока їх вартість та складність одержання, зумовлює певні труднощі у використанні ферментативної хімії.

Література

1. Manta J. Resynthesis of bile acids / J. Manta, V. Lupea // Bull. Soc. Chim. Biol. – 1937. – №19. – P. 1343.
2. Chang F. C. 3 α ,12 β -Dihydroxycholanolic Acid / F. C. Chang, N. F. Wood, W. G. Holton // J. Org. Chem. – 2005. – №38(6). – P. 1718 – 1723.
3. Ebersole R. C. Improved synthesis of 12-substituted-5 β -cholanes / R. C. Ebersole, F. C. Chang // J. Org. Chem. – 1999. – №38(15). – P. 2713 – 2715.
4. Davis A. P. Receptors based on cholic acid / A. P. Davis, R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders // Comprehensive Supramolecular Chemistry. – 1996. – №4. – P. 257 – 286.
5. Li Y. Dimeric and Oligomeric Steroids / Y. Li, J. R. Dias // Chem. Rev. – 1997. – № 97. – P. 283 – 304.
6. Perry J. J. Anion recognition by tripodal receptors / J. J. Perry, R. P. Williams // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – № 119. – P. 1793 – 1794.
7. Broderick S. The “triamino-analogue” of methyl cholate; a facial amphiphile and scaffold with potential for combinatorial and molecular recognition chemistry / S. Broderick, A. P. Davis, R. P. Williams // Tetrahedron Lett. – 1998. – № 39. – P. 6083 – 6086.
8. Squalamine: An Aminosterol antibiotic from the shark / K. S. Moore, S. Wehrl, H. Roder, Rogers M. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1993. – №90. – P. 1354 – 1358.
9. Steroidal guanidines as enantioselective receptors for N-acyl β -amino acids. P. 1. 3 β -Guanylated carbamates derived from cholic acid / L. J. Lawless, A. G. Blackburn, A. J. Ayling [et al.] // Perkin Trans 1. – 2001. – №11. – P. 1329 – 1341.
10. Ding B. Synthesis and Characterization of Peptide-Cationic Steroid Antibiotic Conjugates / B. Ding, U. Tatofa, T. Orsak [et al.] // Org. Lett. – 2004. – № 6. – P. 3433 – 3436.
11. Eloranta J. J. The role of FXR in disorders of bile acid homeostasis / J. J. Eloranta, G. A. Kullak-Ublick // Physiology (Bethesda). – 2008. – №23. – P. 286 – 295.
12. Державна Фармакологія України – 1-е видання / Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення. – Харків: ВГ “PIPEF”, 2001. – 531 с.
13. Ryu E. H. Solvent-Induced Amphiphilic Molecular Baskets: Unimolecular Reversed Micelles with Different Size, Shape, and Flexibility / E. H. Ryu, Y. J. Zhao, Y. Z. Zhenqi // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71, № 19. – P. 7205 – 7213.
14. Zhao Y. Oligomeric Cholates: Amphiphilic Foldamers with Nanometer-Sized Hydrophilic Cavities / Y. Zhao, Z. Zhenqi // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 127, №50. – P. 17894 – 17901.
15. Гусаров В. І. Виділення жовчних кислот з жовчі великої рогатої худоби / В. І. Гусаров, С. М. Коваленко, Л. В. Євсєєва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2(9). – С. 41 – 43.
16. Bhacca N. S. Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry. Illustrations from the steroid field / N. S. Bhacca, D. H. Williams. Cambridge: – Churchill College, 1964. – 198 p.
17. Michael D. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry / D. Michael, P. Mingos, D. R. Baghurst // Chem. Soc. Rev. – 1991. – № 20. – P. 1 – 47.

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3 α - И 3 β -АЦИЛАМИНО-7 α ,12 α -ДИГИДРОКСИ-5 β -ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ

Д. А. Барсук¹, О. С. Крыськив¹, С. Н. Коваленко¹, Д. С. Савченко²

¹ *Национальный фармацевтический университет, Харьков*

² *Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

Резюме: описан удобный способ синтеза стереоизомеров 3-ациламино-7 α ,12 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. С высокими выходами и чистотой получены 3 α -ациламинопроизводные, значительно ниже выходы 3 β -производных, обусловленные стерическими препятствиями.

Ключевые слова: холевая кислота, стереоизомеры, синтез, ацилирование, амиды.

SYNTHESIS AND PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF 3 α - AND 3 β -ACYLAMINO-7 α ,12 α -DIHYDROXY-5 β -CHOLANIC ACIDS

D. O. Barsuk¹, O. S. Kryskiv¹, S. M. Kovalenko¹, D. S. Savchenko²

¹ *National University of Pharmacy, Kharkiv*

² *National Medical University by O. O. Bohomolets*

Summary: the paper describes a convenient method for the synthesis of the stereoisomers of 3-acylamino-7 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholanolic acid. With high yields and purity we obtained 3 α -acylamino derivatives, yields of 3 β -derivatives were significantly lower, due to steric constraints.

Key words: cholic acid, stereoisomers, synthesis, acylation, amides.

Отримано 12.08.14

ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ І ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ N⁽¹⁾-(1',1'-ДИФЛУОРО-(1'-ГІДРОКСИ)-2'-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛ)-5-МЕТИЛУРАЦИЛІВ ТА 1,1-БІС-[5-МЕТИЛПІРИМІДИН-2',4'-ДІОН-1'-ІЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛЕНУ

© О. В. Вельчинська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: за новим препаративним методом синтезу отримано та досліджено ряд потенційних преформованих аналогів піримідинів – моно- та біс-похідних 5-метилурацилу, в молекулах яких один або два гетероциклічних фрагменти пов'язані залишком молекули фторотану. Показано, що токсичність (LD₅₀) синтезованих сполук у 1,3–1,5 раза нижче, ніж у препарату порівняння 5-фторурацилу. Значення їх LD₅₀ знаходяться в межах від 515 до 479 мг/кг. Для синтезованого біс-похідного 5-метилурацилу виявлено протипухлинну активність відносно гетеротрансплантату гліоми людини (29,8 %).

Ключові слова: піримідин, 5-метилурацил, протипухлинна активність, токсичність, гліома людини.

Вступ. В арсеналі протипухлинних засобів значне місце займають лікарські засоби, діючою речовиною яких є гетероциклічні молекули, які використовують для лікування раку кишково-шлункового тракту та ін. [1–4]. Пошук, вивчення та клінічне використання таких сполук у клінічній практиці не втрачає своєї інтенсивності до сьогодні. Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул. Наявність цих речовин в організмі людини і зумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму. Вивчається використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту. Актуальність досліджень підтверджується чисельними роботами вітчизняної та світової літератури [5–7]. Пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю продовжуються. Розвивається сучасна концепція імунотерапії пухлин. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту. Останнім часом значно зростає кількість досліджень щодо синтезу нових похідних 5-фторурацилу та його хімічних аналогів, вивчення їхньої біологічної активності. Молекули 5-фтор(галоген)заміщених урацилів та їх похідних здатні виконувати роль фторо(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул. При цьому зазначена увага

до фторомістких фрагментів у нових молекулах передбачає підсилення антиметаболітних властивостей сполук.

Метою нашої роботи було проведення хімічних модифікацій 5-метилурацилу за новими препаративними методами синтезу, вивчення хімічних властивостей 5-метилурацилу, дослідження параметрів токсичності та протипухлинної активності на гетеротрансплантатах гліоми мозку людини його нових похідних.

У зв'язку із цим були поставлені такі завдання: розробити препаративні методи синтезу нових моно- та біс-похідних 5-метилурацилу; синтезувати сполуки з високим практичним виходом; довести будову та склад синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу і фізико-хімічних методів (ІЧ-, ¹H-ЯМР-спектроскопії); вивчити параметри гострої токсичності та протипухлинної активності найбільш перспективних молекул з використанням операційного та біопсійного матеріалу з пухлиною мозку людини.

Методи дослідження. Органічний синтез («тонкий органічний синтез»); фізико-хімічні: ІЧ-, ¹H-ЯМР-спектроскопія, ТШХ, ВЕРХ; токсикологічні, фармакологічні, статистичні методи дослідження. Об'єктами дослідження були нові моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 5-метилурацилу та фторотану. Температури плавлення (Т. пл.) одержано на приладі фірми «Buchi» модель В-520. Елементний аналіз (С, Н, N, S) здійснювали на приладі Euro EA-3000 фірми EuroVector.

Аналітичну ТШХ проводили на шарі силікагелю на алюмінієвих платівках Silufol UV₂₅₄ (5 см × 15 см) «Kavalier» (Czech. Republic) у системі роз-

чинників: ацетонітрил–гексан 2:1. Газо-рідинну хроматографію проводили на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором («Perkin», Germany); умови вимірювання: колонка із нержавіючої сталі розміром 250x4,6 мм, із розміром часток 5 мкм; рухома фаза А: 0,1 % (об/об) розчин ортофосфорної кислоти; рухома фаза В: ацетонітрил; детектування за довжини хвилі 266 нм; температура колонки 40 °С; швидкість рухомої фази 1 мл/хв. При хроматографуванні за зазначених умов час утримування: 5–флуороурацилу – близько 4,7 хв; натрієвої солі дифенілфосфорної кислоти – близько 7,5 хв (точність ±2 %).

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі UR-20 («Charles Ceise Hena», Germany) в таблетках KBr. Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладах «Bruker WP-200 SY» («Bruker», Switzerland), Varian T-60 («Varian», USA) з робочою частотою 132-200 МГц у ДМСО-d₆, CDBr₃, CDCl₃, CF₃COOH, D₂O, внутрішній стандарт – ТМС або ГМДС.

Розчинники – марки «ч» або «хч» одержували з комерційних джерел, для їх очистки проводили такі процедури: для ацетонітрилу – перегонка над P₂O₅; діетиловий естер – над металевим натрієм; ДМФА, ДМСО, бензол, піридин, дихлоретан, хлороформ – перегонка при пониженому тиску, інші очищено простою перегонкою.

Основні серії експериментальних досліджень проведено на дорослих білих нелінійних мишах-самцях (маса тіла (17,0±2,0) г та (22,0±2,0) г) та щурах-самцях (маса тіла (160,0±20,0) г), яких утримували у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Утримання та досліди на тваринах проводили відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Кров та пухлина піддослідного щура-пухлинноносія були відібрані через 30 хв після введення сполук в терапевтичній дозі [8, 9]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння обрано відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил (5-ФУ). Статистичну обробку проводили за В. Б. Прозоровським та ін. [9].

1,1-Біс-[5'-метилпіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилен (I) синтезують із 0.87 г (0.0044 моль) фторотану та 1.11 г (0.0088 моль) 5-метилурацилу при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80–90 °С протягом 6 годин. Синтезована сполука – кристалічний порошок жовтого забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації гідролізує з утворенням вихідного урацилу. Т пл. 286 – 289 °С, вихід 43 % (1.05 г).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-метилурацил (II) та N⁽¹⁾-(2'-бромо-1'-гідрокси-2'-хлороетеніл)-5-метилурацил (III). Приготування розчину № 1 проводять на основі 0.44 г (0.0079 моль) калій гідроксиду, 0.044 г ДБ-18-краун-6 в 20 мл сухого бензену та розчину 1.57 г (0.84 мл, 0.0079 моль) фторотану в 20 мл сухого етеру. Приготування розчину № 2: 1.0 г (0.007 моль) 5-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого ДМФА при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60–80 °С 5 годин (реакційна суміш мутніла та при нагріванні ставала червоно-коричневою), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок – осад промивають 30 мл суміші діетиловий етер – гексан (1:1), сушать у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення (II). Т пл. 277–280 °С, вихід 32 % (0.76 г). Охолоджений фільтрат залишають стояти на ніч, відганяють розчинники. Залишок – масло кристалізують із суміші діетиловий етер–гексан (1:1). Осад, що випадав, сушать на повітрі (III). Т пл. 272–276 °С, вихід 25 % (0.27г).

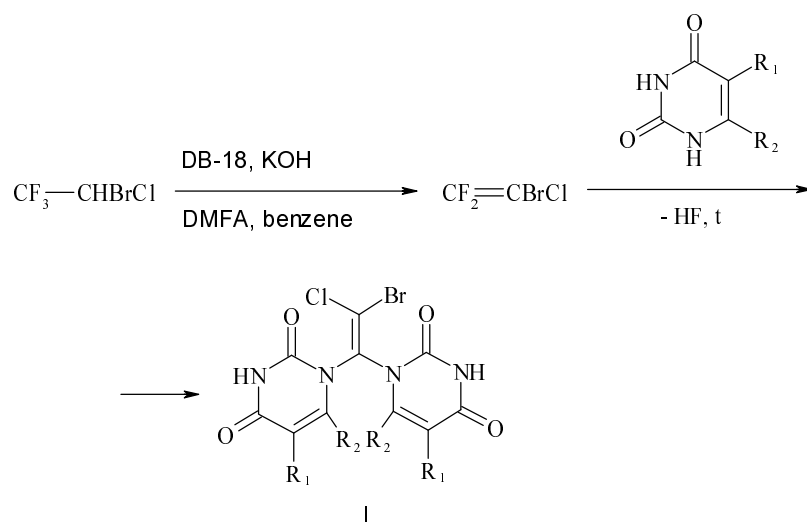
Результати й обговорення. За новим, розробленим та успішно впровадженим нами методом синтезу, взаємодією 5-метилурацилу та фторотану в умовах міжфазного каталізу ДБ-18-краун-6 у лужному середовищі, в системі розчинників (ДМФА–бензен–діетиловий етер) синтезовано сполуки I–III (схеми 1, 2).

Зазначена реакція проходить по атому Гідрогену при N⁽¹⁾ і в результаті утворюються два типи продуктів: заміщений N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацил II – продукт реакції приєднання-відщеплення по атому Гідрогену, та відповідне гідроксипохідне III – як продукт подальших перетворень за участю 1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетильного фрагмента (реакції дегідрофторування і заміщення атому флуору на гідроксильну групу).

Сполука II при гідролізі дає позитивний тест з аргентум нітратом (на присутність хлорид- та бромід-іонів) та позитивний тест на присутність флуорид-іонів. Наявність кратного зв'язку підтверджено реакцією знебарвлення бромної води.

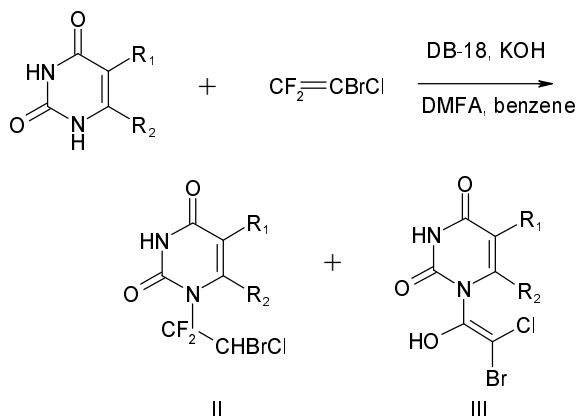
В ІЧ-спектрах сполуки I ідентифіковано сигнали валентних коливань зв'язків C–Hal при 515, 615, 550–695 см⁻¹ інтенсивні сигнали карбонільних груп νC=O при 1710, 1750 см⁻¹, валентні коливання аліфатичних зв'язків C–H при 2800, 3000 см⁻¹. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ¹H-ЯМР-спектрах сполуки I підтверджує відсутність протонів при атомі

Схема 1



де $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ (I)

Схема 2



де $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ (II, III)

$N^{(1)}$ молекул урацилу та наявність протонів в положенні $-C^{(6)}H$ фрагменту урацилу в області δ 7.22–8.86 м.д., та протонів в положенні $N^{(3)}H$ гетероциклічних ядер при δ 4.04–10.70 м.ч., які частково знаходяться в дейтерообміні. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в 1H -ЯМР-спектрах речовин II, III підтверджує відсутність протонів при атомі $N^{(1)}$ молекули урацилу при 11.00–11.25 м.ч., а також наявність протонів в положенні $C^{(6)}H$ гетероциклічного ядра при 7.22–7.36 м.ч., і протонів в положенні $N^{(3)}$ гетероциклічного ядра при 10.56–10.80 м.ч. Сигнал протону групи $BrClCH-CF_2$ – в молеку-

лах сполуки II, який теоретично повинен проявлятися у виді квартету дублетів при 5.80 м.ч., не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій. Дані елементного аналізу на N синтезованих сполук I–III відповідають обчисленим значенням (табл.1).

Віднесення сигналів в ^{13}C - та 1H -ЯМР-спектрах сполук I–III наведено в таблиці 2.

Під час проведення біологічних досліджень нами було відібрано серед синтезованих сполук найбільш перспективні та близькі за хімічною будовою до препарату порівняння 5-ФУ. Слід зазначити, що в молекулах цих сполук гетеро-

Таблиця 1. Дані елементного аналізу, Т. пл., бруто-формула, практичний вихід сполук I–III

| Сполука | Вихід, % | Т. пл., °C | Знайд., N, % | Бруто-формула, М.м. | Вирах., N, % |
|---------|----------|------------|--------------|-----------------------------------|--------------|
| I | 43 | 286–289 | 14.32 | $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$, 389.59 | 14.38 |
| II | 32 | 277–280 | 9.20 | $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$, 303.49 | 9.23 |
| III | 25 | 272–276 | 9.90 | $C_7H_6BrClN_2O_3$, 281.49 | 10.00 |

Таблиця 2. Спектральні характеристики сполук I–III

| Сполуки | Дані ІЧ-спектрів: KBr, см ⁻¹ | Дані спектрів ¹ H-ЯМР: ДМСО-d ₆ , ТМС, δ, м.ч., J, Гц |
|---------|--|---|
| I | 515, 550, 690, 850 (C–C1, C–Br); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH) | 1.71 (6H, д., J ² _{H,H} =5.0 Гц, 2CH ₃); 7.23 (2H, д., J ² _{H,H} =5.0 Гц, 2C ₍₆₎ H); 10.71(2H, уш. с., 2N ₍₃₎ H) |
| II | 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (–CH ₃) | 1.714 (3H, с., –CH ₃); 5.76–5.78 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} =5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} =0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22 (H, с., –C ₍₆₎ H); 10.58 (1H, с., N ₍₃₎ H) |
| III | 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH ₃); 3200–3400 (OH) | 1.73 (3H, с., CH ₃); 7.25 (1H, с., C ₍₆₎ H); 10.62 (1H, с., N ₍₃₎ H); 11.03 (1H, с., OH) |

циклічні фрагменти пов'язані залишком молекули загального анестетика фторотану, який широко використовується в хірургічній онкологічній практиці [10]. Дослідження гострої токсичності сполук I–III показало, що монопохідні II, III та біс-похідне I менш токсичні (у 1,27–1,515 раза), ніж 5-ФУ. Значення їх ЛД₅₀ знаходяться в межах від 515 мг/кг до 479 мг/кг (табл. 3).

контролю. При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою – біс-похідним I в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого ви-

Таблиця 3. Параметри токсичності сполук I–III порівняно з 5-ФУ

| Сполука | ЛД ₅₀ , мг/кг |
|---|--------------------------|
| 1,1-Біс-[5'-метилпіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) | 515 |
| N ⁽¹⁾ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-метилурацил (II) | 485 |
| N ⁽¹⁾ -(2'-бромо-1'-гідрокси-2'-хлороетеніл)-5-метилурацил (III) | 479 |
| 5-ФУ (препарат порівняння) | 375 |

Протипухлинна дія синтезованих сполук I–III досліджена в експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значущості був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату гліоми людини понад 25 %. Виявлено, що протипухлинна активність біс-похідного I значно перевищує прийнятий критерій. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного I зменшилася до (1,85±0,091) мг, що відповідає за результатами морфологічного контролю 29,8 % гальмування росту пухлини. Це в 1,2 раза більше прийнятого критерію активності при лікуванні гліобластоми, що підтверджено при проведенні морфологічного

вчення біс-похідного 5-метилурацилу I при пухлинах головного мозку.

Висновки. 1. З метою отримання ефективних протипухлинних препаратів розроблено та успішно впроваджено метод синтезу нових похідних 5-метилурацилу та фторотану в умовах міжфазного каталізу ДБ-18-краун-6 у лужному середовищі.

2. Встановлено, синтезовані сполуки належать до малотоксичних речовин (ЛД₅₀ від 515 до 479 мг/кг) та є менш токсичними за препарат порівняння 5-ФУ (у 1,3–1,5 раза).

3. Виявлено, що біс-похідне 5-метилурацилу має протипухлинну дію відносно гетеротрансплантату гліоми людини – 29,8 %, що у 1,2 раза більше прийнятого критерію активності при лікуванні гліобластоми 25 %.

Література

1. Adjei A. A. Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. A. Adjei // *Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 48. – P. 265–277.
2. Anderson N. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons / N. Anderson, J. Lokich // *Cancer*. – 1992. – Vol. 70. – P. 998–1002.
3. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration / M. I. Anttila, E. A. Sotaniemi,

- M. I. Kairaluoma [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 1983. – Vol. 10. – P. 150–153.
4. State of the treatment for gastrointestinal cancer / H. Baba, S. Kohnoe, K. Endo [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2000. – Vol. 27. – P. 1233–1246.
5. Клецкий М. Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М. Е. Клецкий, Е. Б. Цупак, Д. А. Назаров // *ХГС*. – 2002. – № 8. – С. 1106–1108.
6. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human

colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // Annals of Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.

7. Longley D. B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D. B. Longley, D. P. Harkin // Nature Rev. Cancer. – 2004. – Vol.4. – P. 230–238.

8. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / [под ред. З. П. Софьиной, А. Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна]. – М. : Меди-

цина, 1979. – 296 с.

9. Прозоровский В. Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // Фармакол. и токсикол. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407–509.

10. Brown V. R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / V. R. Brown, I. G. Sipes // Biochem. Pharmacol. – 1977. – Vol. 26. – P. 2091–2094.

ХИМИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ N⁽¹⁾-(1',1'-ДИФЛУОРО-(1'-ГИДРОКСИ)-2'-БРОМО-2'-ХЛОРОЭТИЛ)-5-МЕТИЛУРАЦИЛОВ И 1,1-БИС-[5-МЕТИЛПИРИМИДИН-2',4'-ДИОН-1'-ИЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЭТИЛЕНА

Е. В. Вельчинская

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме: с помощью нового препаративного метода синтеза получен и исследован ряд потенциальных преформированных пиримидинов – моно- и бис-производные 5-метилурацила, в молекулах которых один или два гетероциклических фрагмента связаны с остатком молекулы фторотана. Показано, что токсичность (ЛД₅₀) синтезированных соединений в 1,3-1,5 раза ниже, чем у препарата сравнения 5-фторурацила. Значения их ЛД₅₀ находятся в пределах от 515 до 479 мг/кг. Для синтезированного бис-производного 5-метилурацила обнаружена противоопухолевая активность относительно гетеротрансплантата глиомы человека (29,8 %).

Ключевые слова: пиримидин, 5-метилурацил, противоопухолевая активность, токсичность, глиома человека.

CHEMICAL MODIFICATIONS AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF N⁽¹⁾-(1',1'-DIFLUORO-(1'-HYDROXY)-2'-BROMO-2'-CHLOROETHYL)-5-METHYLURACILES AND 1,1-BIS-[5-METHYLPYRIMIDINE-2',4'-DIONO-1'-IL]-2-BROMO-2'-CHLOROETHYLENE

О. V. Velchinska

National Medical University by O. O. Bohomolets

Summary: a series of potential preformed pyrimidines – mono- and bis-derivatives of 5-methyluracile, which molecules contains one or two heterocyclic's fragments, which connected by the remainder of molecule of halothane, synthesized by the new preparation method of synthesis and investigated. It was showed the toxicity (LD₅₀) of compounds, which synthesized, is in 1.3–1.5 times a lower then one of preparation of comparing 5-fluorouracile. Data of its LD₅₀ are at the limit from 515 to 479 mg/kg. It was discovered that the bis-derivative of 5-methyluracile has antitumour action on the geterotransplantate of human gliome (29.8 %).

Key words: pyrimidine, 5-methyluracile, antitumour activity, toxicity, human gliome.

Отримано 26.08.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 54.057:547.792

ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ АЛКІЛОВАНИХ ПОХІДНИХ 3-МЕРКАПТО-4-АМІНО-5-(3-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ-4Н

© Н. Б. Саїдов¹, В. А. Георгіянц², К. Ю. Ліпакова³

¹Таджицький національний університет, Душанбе

²Національний фармацевтичний університет, Харків

³Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме: з метою синтезу нових біологічно активних речовин запропоновано та реалізовано препаративну методику синтезу алкілованих похідних 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу-4Н. В умовах конденсації Пааля-Кнора дією диметокситетрагідрофурану в оцтовій кислоті аміногрупу у першому положенні модифіковано у пірольний фрагмент. За даними PASS-прогнозу, синтезовані речовини мають потенціал як протисудомні, снодійні та інгібітори MAO.

Прогноз фармакологічної активності дозволив спланувати скринінг синтезованих речовин як потенційних ЦНС-агентів.

Ключові слова: 3-меркапто-4-аміно-1,2,4-тріазол, похідні, синтез, реакція Пааля Кнора, прогноз активності.

Вступ. За даними наукових публікацій останніх років науковцями у галузі фармацевтичної хімії приділяється пильна увага похідним 1,2,4-тріазолу. Зокрема, надбанням українських вчених став лікарський препарат «Тіотріазолін», ефективність якого доведена численними експериментальними дослідженнями [1–3]. Крім того, вже завоювали прихильність лікарів України та світу ефективні протигрибкові засоби, що містять цей фрагмент – флуконазол, ітраконазол, воріконазол, терконазол та інші [4, 5].

Нами проведено ряд експериментальних досліджень з цілеспрямованого синтезу потенційних біологічно активних речовин серед 4,5-заміщених похідних 3-меркапто-1,2,4-тріазолу, що виявили в досліджах на тваринах різні види фармакологічної активності [6–9].

Перспективними в плані пошуку потенційних протипухлинних агентів виявились похідні 3-меркапто-4-аміно(піроліл-1)-5-(3-метилфеніл)-1,2,4-тріазолу-4Н [9], що стало передумовою для планування подальших досліджень, а саме дослідження впливу на фармакологічну активність заміни в арильному залишку метильного замісника на метоксигрупу.

Методи дослідження. Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС, дані елементного аналізу відповідають розрахунковим даним.

4-Аміно-3-меркапто-5-(3'-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол(4Н) 5. Синтезовано за методикою [9]. Вихід 72 %, Т. пл. 158–60 °С. Спектр ПМР: 13,18, 1H, с, SH; 7,44-7,21, 4H, м, Ar-H; 5,41, 2H, с, NH₂; 3,22, 3H, с, CH₃.

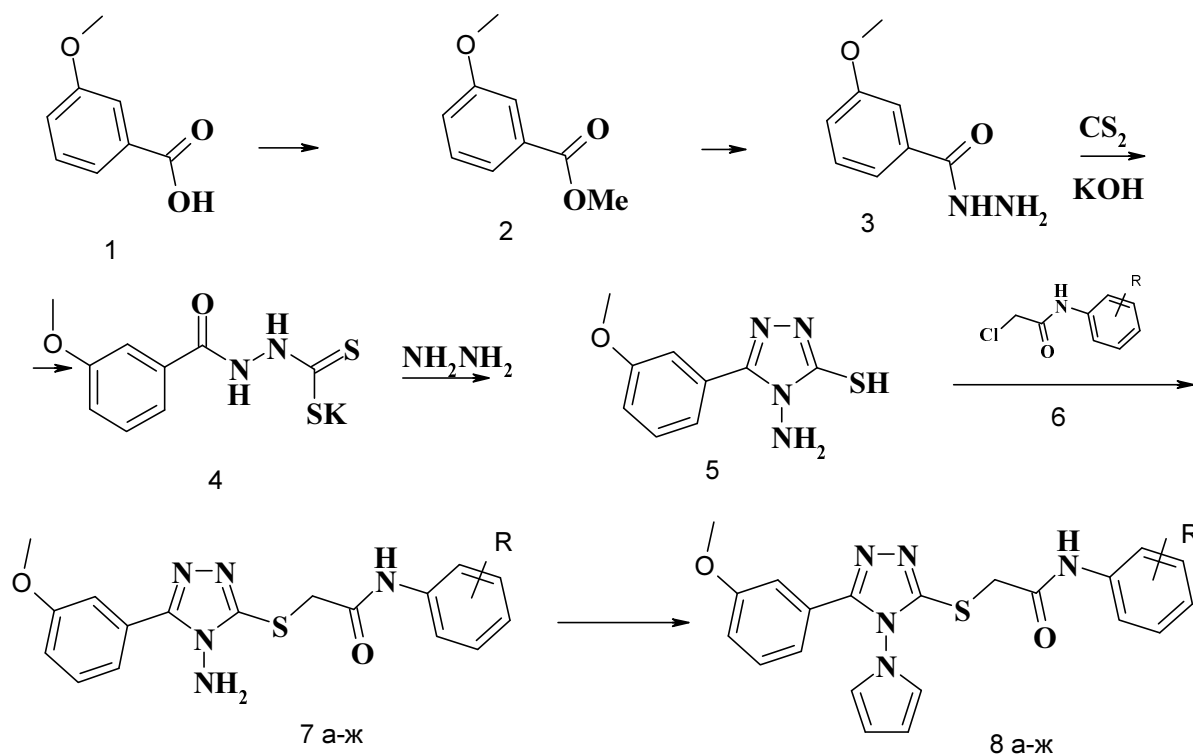
4-Аміно-5--(3'-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол(4Н)-3-ілтіоацетаніліди (7а-ж, табл.1) (загальна методика). До розчину 0.002 Моль **5** в 20 мл етанолу додають 20 мл 0,002М водного розчину калію гідроксиду. До одержаного розчину при перемішуванні додають розчин 0,002 Моль відповідного хлорацетаніліду **6**. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години, після чого виливають в 200 мл води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать, перекристалізують з етанолу.

2-[5-(3'-метоксифеніл-4-(1Н-1-піроліл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаніліди (8а-ж, табл.1) (загальна методика). До розчину 0.005 Моль **7а-ж** в 40 мл оцтової кислоти додають 0,005 Моль 2,5-диметокситетрагідрофурану. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджують та виливають в 200 мл води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать, перекристалізують з етанолу.

Результати й обговорення. Синтез ключового напівпродукту – 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу-4Н **5** здійснено за запропонованим нами раніше методом [9], а саме з використання як вихідної речовини гідразиду 3-метоксибензойної кислоти (схема 1).

Одержаний за реакцією естерифікації вихідної кислоти **1** етиловий естер **2** піддавали гідразиднолізу. Гідразид 3-метоксибензойної кислоти **3** при взаємодії з сірковуглецем в лужному середовищі утворював, відповідно, калій дитіокарбазинат **4**, що при обробці надлишком гідразин гідрату перетво-

Схема 1



рюється на ключовий інтермедіат – 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-4Н 5. Подальше алкілування меркаптогрупи анілідами хлороцтової кислоти приводить до сполук **7а-ж**. Модифікацію аміногрупи у пірольний фрагмент здійснено за реакцією Пааля-Кнора дією диметокситетрагідрофурану в оцтовокислому середовищі, в результаті чого одержані відповідні піролозаміщенні **8а-ж**. Про препаративність застосованих методик свідчать відносно високі виходи цільових продуктів (табл.1).

Таблиця 1. Виходи температури плавлення синтезованих речовин

| Сполука | R | R ¹ | Вихід, % | Т. пл, °С |
|---------|---------|----------------|----------|-----------|
| 7а | 3-Ме | H | 67,7 | 145-7 |
| 7б | 4-Ме | H | 72,3 | 146-8 |
| 7в | 4-OEt | H | 71,8 | 207-9 |
| 7г | 4-COMe | H | 65,9 | 189-91 |
| 7д | 4-COOMe | H | 70,4 | 179-81 |
| 7е | 2-Cl | 3-Cl | 73,2 | 102-4 |
| 7ж | 3-Cl | 4-F | 74,2 | 222-4 |
| 8а | 3-Ме | H | 81,1 | 186-8 |
| 8б | 4-Ме | H | 79,1 | 194-6 |
| 8в | 4-OEt | H | 77,4 | 184-6 |
| 8г | 4-COMe | H | 80,2 | 266-8 |
| 8д | 4-COOMe | H | 79,1 | 248-50 |
| 8е | 2-Cl | 3-Cl | 82,7 | 157-9 |
| 8ж | 3-Cl; | 4-F | 76,5 | 193-5 |

Зареєстровані спектри ЯМР¹H виявили основні протонівмісні групи синтезованих нами речовин і дозволили надійно підтвердити хімічні перетворення (табл. 2, 3).

Так, про успішне алкілування меркаптогрупи проміжної речовини 6 свідчить зникнення сигналу цієї групи при 13,18 м.ч. у спектрах речовин **7а-ж** та поява натомість сигналів протонів замісника – синглетних сигналів амідних протонів при 10,18–10,59 м.ч., тіометиленової групи – при 4,13–4,26 м.ч. На спектрах вихідної речовини та її алкілованих похідних присутній синглет при 5,56–5,73 м.ч., що свідчить про присутність аміногрупи в 4 положенні тріазольного кільця. Цей сигнал очікувано зникає при хімічному перетворенні сполук **7 а-ж** у сполуки **8 а-ж** (табл. 2). Натомість у спектрах пірольних похідних **8 а-ж** з'являються сигнали магнітно-еквівалентних метинових протонів пірольного кільця – дублет (протони положень 2,5) та триплет (дублети положень 3,4). Як видно з даних таблиці 3, резонанс триплетного сигналу здебільшого накладається на такий ароматичних протонів арильних замісників. Крім того, всі речовини місять у спектрі сигнал протонів метоксигрупи при 3,63–3,97 м. ч. (табл. 2, 3).

Традиційно для оптимізації фармакологічного скринінгу нами було проведено PASS-прогноз їх вірогідної активності [10] та відзначено перспективність дослідження синтезованих ре-

Таблиця 2. Сигнали протонів в спектрах ЯМР¹H сполук 7а-ж, σ, м.ч.

| Сполука | NH, с, 1H | Ar-H | NH ₂ , 2H, с | S-CH ₂ , с, 2H | OCH ₃ , 3H, с | Сигнали інших протонів |
|---------|-----------|---|-------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| 7а | 10,26 | 7,56, 2H, т, 7,43, 2H, м, 7,18, 2H, м, 7,08, 1H, т, 6,88, 1H, д | 5,71 | 4,14 | 3,82 | 2,28, 3H, с, CH ₃ |
| 7б | 10,27 | 7,52 – 7,13, 8H, м | 5,72 | 4,14 | 3,82 | 2,26, 3H, с, CH ₃ |
| 7в | 10,22 | 7,50, 4H, м, 7,21, 1H, д, 7,09, 1H, т, 6,89, 2H, д | 5,73 | 4,13 | 3,97 | 3,83, 2H, кв, CH ₂ CH ₃ , 1,32, 3H, т, CH ₂ CH ₃ |
| 7г | 10,18 | 7,31, 4H, м, 7,20, 1H, д, 7,11, 3H, м | 5,77 | 4,25 | 3,65 | 2,53, 3H, с, CH ₃ |
| 7д | 10,21 | 7,48, 4H, м, 7,19, 1H, д, 7,09, 1H, т, 6,87, 2H, д | 5,64 | 4,26 | 3,66 | 3,83, 3H, с, OCH ₃ |
| 7е | 10,21 | 7,86, 1H, д, 7,44, 5H, м, 7,19, 1H, д, 7,09, 1H, т | 5,56 | 4,23 | 3,63 | - |
| 7ж | 10,59 | 7,95, 1H, д, 7,52 – 7,13, 7H, м | 5,72 | 4,17 | 3,82 | - |

Таблиця 3. Сигнали протонів в спектрах ЯМР¹H сполук 8а-ж, σ, м.ч.

| Сполука | NH, с, 1H | Ar-H | Pyrrrole 2,5, 2H, т | Pyrrrole 3,4, 2H, т | S-CH ₂ , с, 2H | OCH ₃ , 3H, с | Сигнали інших протонів |
|---------|-----------|--|---------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| 8а | 10,32 | 7,46, 4H, м, 7,21, 1H, т, 6,97, 5H, м | | 6,12 | 4,21 | 3,66 | 2,49, 3H, с, CH ₃ |
| 8б | 10,31 | 7,48, 4H, м, 6,96, 4H, м | 7,14 | 6,10 | 4,20 | 3,66 | 2,26, 3H, с, CH ₃ |
| 8в | 10,24 | 7,49, 4H, м, 7,02, 4H, м, 6,96, 2H, д | | 6,10 | 4,17 | 3,65 | 3,96, 2H, кв, CH ₂ CH ₃ , 1,28, 3H, т, CH ₂ CH ₃ |
| 8г | 10,74 | 7,96, 2H, д, 7,72, 2H, д, 7,44, 2H, м, 6,98, 4H, м | | 6,11 | 4,25 | 3,65 | 2,53, 3H, с, CH ₃ |
| 8д | 10,75 | 7,96, 2H, д, 7,75, 2H, д, 7,45, 2H, м, 6,99, 4H, м | | 6,10 | 4,26 | 3,66 | 3,83, 3H, с, OCH ₃ |
| 8е | 10,15 | 7,78, 1H, д, 7,38, 4H, м, 6,99, 4H, м | | 6,11 | 4,27 | 3,65 | - |
| 8ж | 10,64 | 7,88, 1H, д, 7,42, 4H, м, 6,96, 4H, м | | 6,11 | 4,20 | 3,65 | - |

човин на наявність у них здатності пригнічувати моноаміноксидазу та інші види впливу на ЦНС, зокрема протисудомний та снодійний.

Висновки. 1. З метою спрямованого синтезу біологічно активних речовин одержано групу

похідних 3-меркапто-4-аміно-5-(3-метокси-феніл)-1,2,4-триазолу-4Н та здійснено модифікацію аміногрупи у пірольний залишок.

2. Структуру синтезованих речовин доведено даними спектроскопії ЯМР¹H.

Література

1. Антиишемическая эффективность тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования / В. А. Визир, И. Н. Волошина, А. В. Демиденко [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 14–18.
2. Бирик Е. Ю Тиотриазолин – потенциальное лекарственное средство с детоксикационной активностью / Е. Ю. Бирик, К. А. Фомина, М. В. Ющак // Украинский медицинский альманах. – 2009. – Т.12, № 1. – С. 213–217.
3. Регада М. С. Вплив препарату тиотриазолину на активність ферментів антиоксидантного захисту та показники ліпопероксидації в легенях за умов формування експериментального алергічного альвеоліту / М. С. Регада, М. Л. Байда // Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 1 (34). – С. 33–36.
4. Компендиум 2013. – К. : Морион, 2013. – Режим доступа http://compendium.com.ua/use_introduction

5. Sharma V. Triazoles in Antifungal Therapy: A Review / V. Sharma, R. Bhatia // Int. J. Res. Pharm. Biomed. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 417–427.
6. Saidov N. B. Synthesis, physico-chemical properties and prognosos of the pharmacological activity of 4-phenyl-5-(1,2,3-benzotriazolyl-1)-3-mercapto-1,2,4-triazole(4H) derivatives / N. B. Saidov, I. M. Kadamov, V. A. Georgiyants // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т.10, вип..4 (40). – С. 25–28.
7. Saidov N. B. The synthesis of new 3-phenacylmethylthio-4-aryl-5-phenylaminomethyl-1,2,4-triazoles(4H) as potenyal neurotropic agents / N. B. Saidov, I. M. Kadamov, V. A. Georgiyants // ЖОрФХ. – 2013. – 11, № 1(41). – С. 44–48.
8. Планирование, синтез и фармакологическая активность алкильных производных 3-меркапто-4-фенил-5-ариламинометил-1,2,4-триазола-(4H) / Н. Б. Саидов, И. М. Кадамов, В. А. Георгиянц, А. В. Таран // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 11–15.

9. Саидов Н. Б. Синтез новых биологически активных веществ в ряду производных 3-меркапто-4-амино-5-(3-метилфенил)-1,2,4-триазола-4Н и продуктов их химических

превращений / Н. Б. Саидов, В. А. Георгиянц // Український медичний альманах. – 2014. – Т.17, № 1. – С. 46–49.
10. ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-4-АМИНО-5-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛА-4Н

Н. Б. Саидов¹, В. А. Георгиянц², Е. Ю. Липакова³

¹Таджикский национальный университет, Душанбе

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

³Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме: с целью синтеза новых биологически активных веществ разработана и реализована препаративная методика синтеза алкильных производных 3-меркапто-4-амино-5-(3-метоксифенил)-1,2,4-триазола-4Н. В условиях конденсации Пааля-Кнорра действием диметокситетрагидрофурана в уксусной кислоте аминогруппа в первом положении модифицирована в пиррольный фрагмент. Прогноз фармакологической активности позволил спланировать скрининг синтезированных соединений как потенциальных ЦНС-агентов.

Ключевые слова: 3-меркапто-4-амино-1,2,4-триазол, производные, синтез, реакция Пааля-Кнорра, прогноз активности.

DIRECTED SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ALKYL DERIVATIVES OF 3-MERCAPTO-4-AMINO-5-(3-METHOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOLE-4H

N. B. Sayidov¹, V. A. Heorhiyants², K. Yu. Lipakova³

¹Tadzhik National University, Dushanbe

²National University of Pharmacy, Kharkiv

³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

Summary: for the synthesis of new biologically active compounds a preparative synthetic procedure of alkylated 3-mercapto-4-amino-5-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-4H derivatives was elaborated and realized. Following Paal-Knorr condensation amino group at first position was modified into the pyrrole fragment by the action of dimetoxytetrahydrofuran in acetic acid. Prediction of pharmacological activity allowed to plan screening of the synthesized compounds as potential CNS-agents.

Key words: 3-mercapto-4-amino-1,2,4-triazole, derivatives, synthesis, Paal-Knorr reaction, activity prediction.

Отримано 26.08.14

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

УДК 615.32+582.96]-092.4

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ВЕРОНІКИ ДІБРОВНОЇ (VERONICA CHAMAEDRYS L.)

©С. М. Марчишин, І. І. Мілян, П. М. Коваль, Л. М. Сіра

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

Резюме: проведено морфолого-анатомічне дослідження трави вероніки дібрової. Для ідентифікації даної сировини встановлено основні макро- і мікроскопічні ознаки.

Ключові слова: вероніка дібровна, трава, макро- і мікроскопічні ознаки.

Вступ. Вероніка (Veronica) рід квіткових рослин родини Ранникові (Scrophulariaceae). Це найбільший рід даної родини; за одними даними, він налічує 500, за іншими – близько 300 видів. Рід Вероніка поширений в усіх частинах світу, найширше в Європі (переважно в Середземномор'ї) і в Азії. В Україні, Росії та інших країнах зростає близько 150 видів. Вероніки зростають у найрізноманітніших умовах, але це, в основному, рослини відкритих просторів.

Найпоширенішим видом в Україні є вероніка дібровна (Veronica chamaedrys L.), яка стала об'єктом наших досліджень. Росте по всій території України на багатих сухих ґрунтах, на добре освітлених полях, серед чагарників, на лісових узліссях, лугах в лісовій і лісостеповій зонах, садах і парках. Зустрічається також в Сибіру і на Далекому Сході, Білорусі, Греції, Ірані, Китаю, Туреччині, Північній Америці. Тіневитривала і морозостійка рослина [2, 3].

Траву вероніки дібрової заготовляють під час цвітіння.

Вероніку дібровну використовують у медичній практиці як засіб, що проявляє протизапальну, антитоксичну, кровоочисну і кровоспинну активність.

У народній медицині водний настій трави вероніки дібрової найчастіше використовують при простудних захворюваннях – бронхіті, бронхіальній астмі, кашлю, осиплості голосу; туберкульозі легень, при запальних процесах шлунка і кишечника, хворобах нирок і сечового міхура, різних кровотечах, головному болі, ломоті кісток і при хронічних шкірних хворобах [2, 4].

Зважаючи на широке застосування рослини у народній медицині, вважаємо доцільним її морфолого-анатомічне і фітохімічне вивчення.

Метою нашого дослідження було провести макро- і мікроскопічний аналіз трави вероніки дібрової, яку заготовляли на узліссях мішаних лісів на Тернопільщині.

Методи дослідження. Для досліджень використовували свіжу, висушену та фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) траву вероніки дібрової. Сировину збирали під час цвітіння рослини (червень-липень). Виготовлення мікропрепаратів, макро- і мікроскопія рослинних об'єктів проводились загальноприйнятими методами [1, 5]. Анатомічна будова досліджена за допомогою мікроскопа MC10, макро- і мікрофотознімки зроблені DIGITAL CAMERA OLIMPUS NO. FE-140 з їх подальшою комп'ютерною обробкою. Проаналізовані поперечні зрізи і поверхневі препарати стебел, препарати епідерми з поверхні (верхня і нижня сторона листової пластинки). Зіставляли анатомічну будову верхівкових (молодих), серединних (зрілих) і низових (старих) частин надземних пагонів.

Результати й обговорення. Вероніка дібровна – багаторічна трав'яниста рослина заввишки 15–40 см. Кореневище повзуче. Стебло висхідне, розгалужене, дворядно-опушене, у суцвіття гіллясте, густоопушене. Листки супротивні, довгастояйцеподібні, короткочерешкові або сидячі, край зарубчатопилчастий, з обох боків опушені. Квітки двостатеві, неправильні, дрібні, яскраво-блакитні або темно-блакитні з темними жилками, зібрані в небагатоквіткові парні китиці завдовжки 4–20 см в пазухах листка. Віночок діаметром 10–15 см, чотирироздільний. Тичинки значно коротші від віночка. Квітконіжки в 1-2 рази довші від ланцетних опорних приквіток. Чашечка 4-зубчаста, опушена рідкими залозистими волосками.

Макроскопічні ознаки трави вероніки дібрової

Стебла циліндричні, розгалужені, дворядно-опушені. Листки супротивні, довгастояйцеподібні, короткочерешкові, опушені з обох боків, край зубчатопилчастий. Квітки неправильні, дрібні, зібрані у небагатоквіткові парні китиці в пазухах

листка. Віночок чотирироздільний, чашечка 4-зубчаста, опушена рідкими залозистими волосками.

Стебла зелені, листки – знизу і зверху зелені, квітки – яскраво-блакитні з темними жилками. Запах слабкий, приємний. Смак гіркуватий.

Мікроскопічний аналіз трави вероники дібрової (*Veronica chamaedrys* L.)

СТЕБЛО. Клітини епідерми з поверхні (рис. 1) дещо видовжені, кутасті, з прямими, тонкими пористими стінками. Між базисними клітинами рядами розміщені спеціалізовані клітини, які порушують неперервність епідермальної тканини і виглядають як маленькі округло-кутові проміжки або великі овальні ідіобласти (рис. 1), що накопичують іридоїди. Продихи трапляються рідко, вони овальні, трохи занурені.

Анатомічна будова центрального циліндра меживузлів безпучкова (рис. 2). Вузли однолакунні. Стебла верхівкової частини пагонів з рясними простими волосками, нижньої частини – майже без волосків.

Для середньої частини характерне дворядне опушення: трихоми розміщені двома щільними супротивними бічними рядами. За типом трихоми прості й залозисті (рис. 2). Прості криючі волоски підведені на куполоподібній розетці, прямостоячі або зігнуті, 5-8-клітинні, лінійні, з тонкими оболонками, вкритими бородавчастою кутикулою. У деяких клітин оболонки спадаються (рис. 3). Апікальна частина волосків гостра, форма решти клітин циліндрична. Головчасті секреторні трихоми (рис. 2) з 1-3-клітинною довгою ніжкою і 2-клітинною жовтувато-коричневою голівкою, що накопичує флавоноїди.

У поперечному січенні стебла (рис. 3) базисні клітини епідерми з великими просвітами, тонки-

ми бічними стінками і помірно потовщеними, кутинованими зовнішніми оболонками. Первинна кора середньої частини пагону складена з 1–3 шарів коленхіми, 1–5 шарів коленхіматозної хлоренхіми, 2–6 шарів крупноклітинної тонкостінної запасаючої паренхіми та шару ендодерми з дрібними простими крохмальними зернами. Найкраще вона розвинута у верхівкових стеблах і складається з великих овальних тонкостінних клітин. На периферії центрального циліндра – кільце склеренхіми, клітини якої дрібні, незначно потовщені і частково лігніфіковані. Де-не-де розпізнаються дрібні, округлі, більш потовщені луб'яні волокна. У середній і нижній зонах стебла, окрім зовнішньої тонкостінної прокамбіально-камбіальної флоєми, яка утворює вузьке кільце між склеренхімою і ксилемою, наявне кільце інтраксіялярної (внутрішньої) флоєми. За складом вона не відрізняється від зовнішньої, але накопичує більше флавоноїдів і має жовто-коричневе забарвлення елементів.

Кільце ксилеми 5–8-шарове, променисте, судини пористі та спіральні, вузькопросвітні, майже однакового діаметра, з простою перфорацією. Паренхіма центральної частини серцевини неспеціалізована.

У молодій частині пагона площа паренхіми первинної кори та серцевини помітно перевищує площу волокнисто-провідного кільця. У нижній частині пагона площа провідних елементів збільшується і приблизно дорівнює первинній корі, ступінь паренхіматизації органа залишається високим.

ЛИСТОК. Анатомічна будова листової пластинки дорсовентральна, мезофіл нечітко диференційований. Ствопчаста хлоренхіма одношарова,

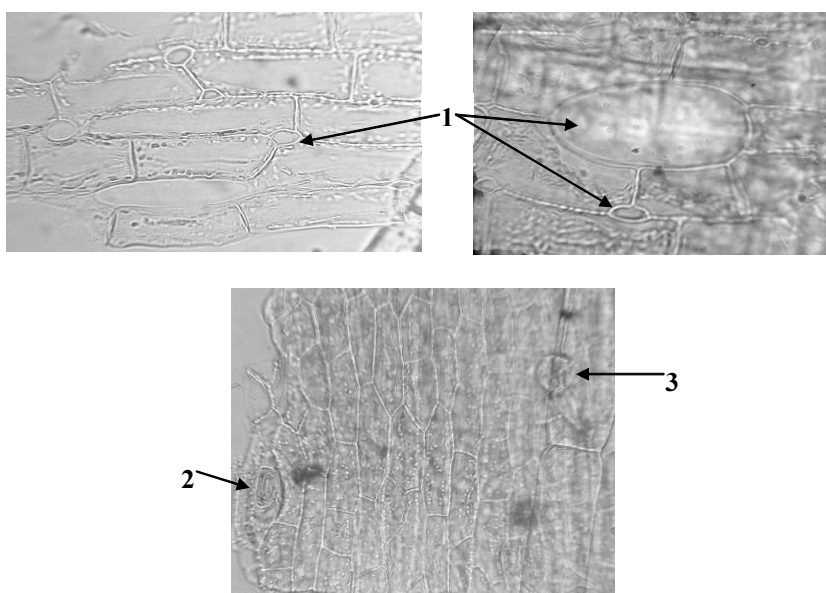


Рис. 1. Фрагменти епідерми стебла з поверхні: 1 – спеціалізовані клітини епідерми; 2 – продих; 3 – залозистий волосок.

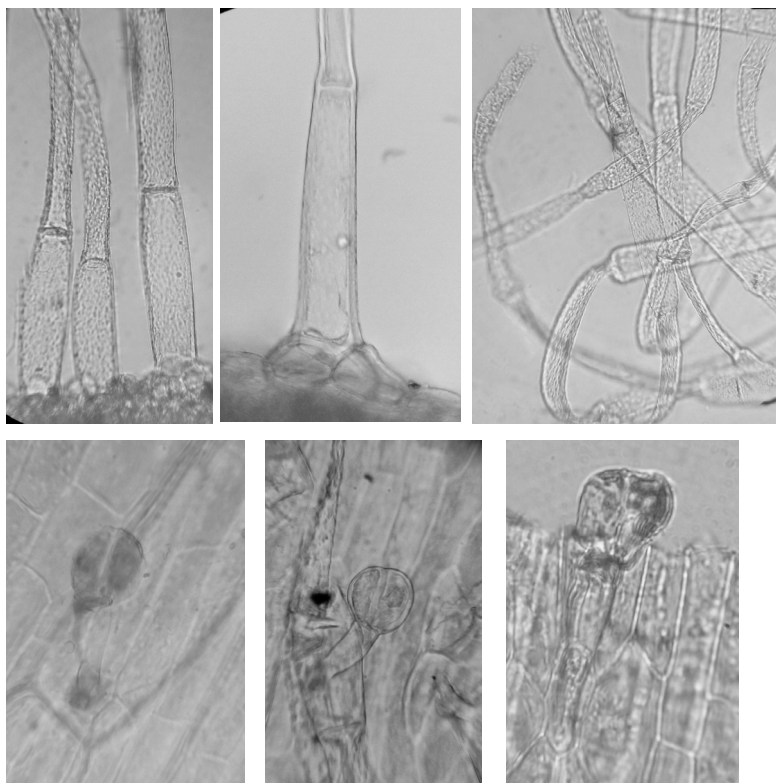


Рис. 2. Прості та залозисті трихоми епідерми стебла.

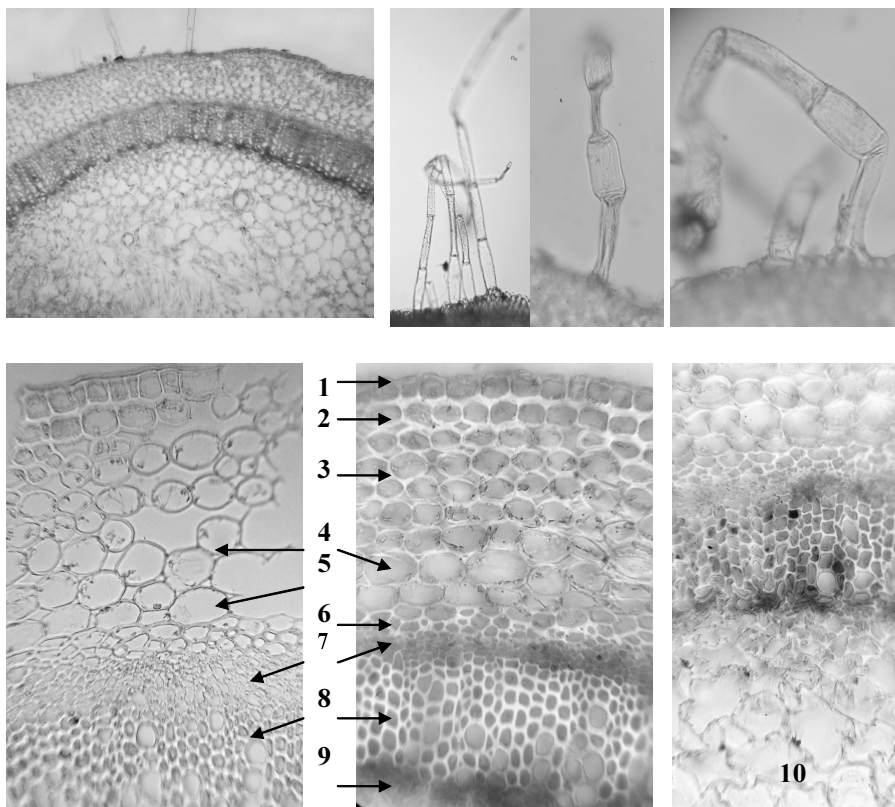


Рис. 3. Поперечні зрізи стебла в різних ділянках. 1 – епідерма; 2 – коленхіма; 3 – коленхіматозна хлоренхіма; 4 – запасуюча паренхіма; 5 – ендодерма; 6 – склеренхіма; 7 – тонкостінна флоема; 8 – ксилема; 9 – інтраксіялярна флоема; 10 – серцевина.

клітини не видовжені (кубічні), губчастий мезофіл 3–5-шаровий. Головна жилка тонка, незначно перевищує бічні першого порядку. Ксилема 3–5-шарова, флоема вузька, зі склеренхімною дужкою. Паренхімна обкладка одношарова.

Верхня епідерма листової пластинки (рис. 4). Базисні клітини з тонкими, пористими, кутастозвивистими стінками. Серед них – клітини розеток простих волосків, які вирізняються більш потовщеними прямолінійними оболонками. Прориди зустрічаються рідко, вони дрібні, кулясто-овальні. Кількість проридів на 1 мм^2 $130,0 \pm 20,6$, а в епідермі нижньої сторони – $148,0 \pm 7,4$. По жилках листової пластинки зустрічаються прості і залозисті трихоми. За будовою вони аналогічні трихомам стебла, чашолистків, лише відрізня-

ються більш гладкою кутикулою. Клітини епідерми над жилками видовжені, дещо звивисті, з чоткоподібними оболонками.

Нижня епідерма листової пластинки (рис. 5). Порівняно з верхньою епідермою базисні клітини дещо дрібніші, оболонки чоткоподібні. Прориди зустрічаються частіше (кількість на 1 мм^2 – $148,0 \pm 7,4$), проридовий апарат аномо- або анізоцитний: біляпроридових клітин найчастіше 3. Більше ніж на верхній епідермі, є трихоми, головним чином над жилками і по краю листової пластинки. Особливістю простих волосків є наявність у базальній клітині зернистого вмісту.

У клітинах обкладки провідних пучків листової пластинки, в окремих клітинах мезофілу і епідерми, накопичуються дубильні речовини. Сто-

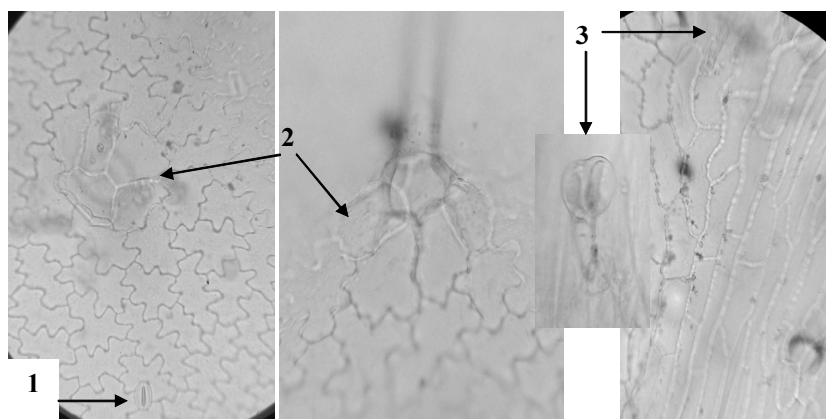


Рис. 4. Верхня епідерма листової пластинки з поверхні: 1 – прорид; 2 – розетка простого волоска; 3 – залозисті волоски.

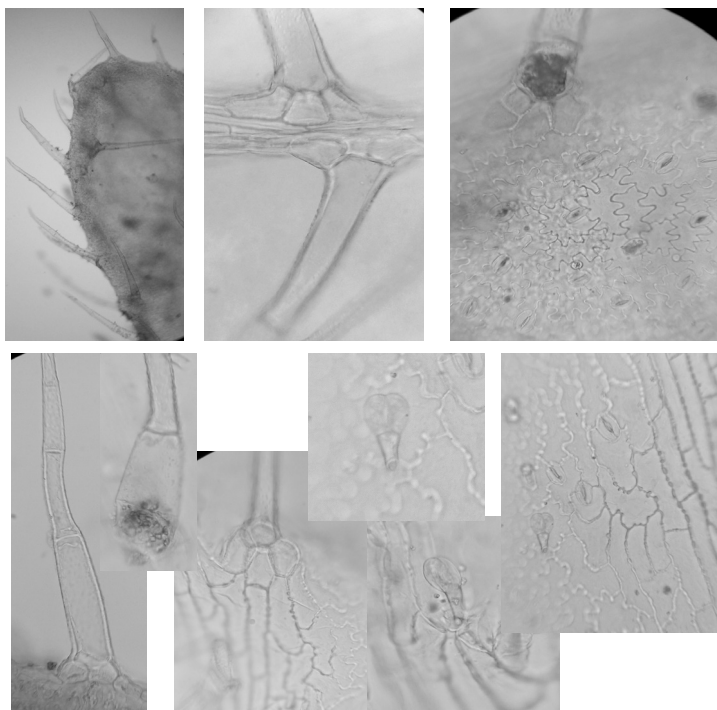


Рис. 5. Нижня епідерма листової пластинки з поверхні

впчаста паренхіма дає позитивну реакцію на флавоноїди та іридоїди.

Висновок. Вивчено морфолого-анатомічні ознаки трави вероники дібрової та визначено основні морфологічні та структурні анатомічні діагностичні ознаки стебла та листка, які будуть використані при розробці проекту методики контролю якості «Вероники дібрової трава».

Основними макроскопічними ознаками трави вероники дібрової є: циліндричні, розгалужені, дворядноопушені стебла; супротивні, довгастойцеподібні, короткочерешкові, опушені з обох боків листки з зубчастопилчастий краєм; неправильні, дрібні, зібрані у небагатоквіткові парні китиці в пазухах листка яскраво-блакитні з темними жилками квітки.

Основними мікроскопічними діагностичними ознаками досліджуваної трави є: стебло: будова центрального циліндра меживузлів безпучкова; кліти-

ни епідерми з поверхні видовжені, кутасті, з прямими, тонкими пористими стінками, містять великі овальні ідіобласти, що накопичують іридоїди; невелика кількість продихів; верхівкова частини пагонів з рясними простими волосками, нижня – майже без волосків; середня – з дворядним опушенням; трихоми прості й залозисті; листки: будова листової пластинки дорсовентральна, мезофіл нечітко диференційований, стовпчаста хлоренхіма одношарова, клітини кубічної форми, губчастий мезофіл 3–5-шаровий; верхня епідерма листової пластинки з тонкими, пористими, кутасто-звивистими клітинами, серед яких є клітини розеток простих волосків, прості й залозисті трихоми; нижня епідерма містить дещо дрібніші клітини з чоткоподібними оболонками; продихів багато, продиховий апарат аномо- або анізоцитний; значна кількість трихом, головним чином над жилками і по краю листової пластинки.

Література

1. Бавтуто Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавтуто, Л. М. Ерей. – Мн. : Новое издание, 2002. – 464 с.
2. Марчишин С. М. Лікарські рослини Тернопільщини / С. М. Марчишин, Н. О. Сушко. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2007. – С. 54–55.
3. Положий А. В. Флора Сибири / А. В. Положий. – 1996. – Т. 12. – С. 41.
4. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин / М. М. Сафонов. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2010. – С. 41–42.
5. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятов и др.]. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ ВЕРОНИКИ ДУБРАВНОЙ (VERONICA CHAMAEDRYS L.)

С. М. Марчишин, И. И. Милян, П. Н. Коваль, Л. Н. Серая

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

Резюме: проведено морфолого-анатомическое исследование травы вероники дубравной. Для идентификации данного сырья установлены основные макро- и микроскопические признаки.

Ключевые слова: вероника дубравная, трава, макро- и микроскопические признаки.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF VERONICA CHAMAEDRYS (VERONICA CHAMAEDRYS L.)

S. M. Marchyshyn, I. I. Milian, P. M. Koval, L. M. Sira

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

Summary: morphological and anatomical examination of Veronica Chamaedrys herb was done. For identification of given material major macro- and microscopic features were found.

Key words: Veronica Chamaedrys, herb, macro-and microscopic features.

Отримано 05.08.14

ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ 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 2 сортів м'яти перцевої *Mentha piperita L.* визначено якісний склад та кількісний вміст органічних кислот хромато-мас-спектрометричним методом. Визначено наявність загалом 21 речовини, з яких в зразках містилося, відповідно, 19 та 20 сполук. В кількісному відношенні домінували лимонна, яблучна, леулінова, кислоти. Загальний вміст органічних кислот у листі сорту «Чорнолиста» дорівнював 25 908,66 мг/кг, сорту «Згадка» – 11737,44 мг/кг.

Ключові слова: *Mentha piperita L.*, листя, сорт «Чорнолиста», сорт «Згадка», органічні кислоти, хромато-мас-спектрометричне визначення, лимонна, яблучна, леулінова кислоти.

Вступ. М'ята перцева *Mentha piperita L.* Lamiales. – відоме джерело офіційного ефіроолійного виду ЛРС – листя [1, 2]. В доступній літературі зустріли відомості про наявність органічних кислот в сировині, без згадки про індивідуальні сполуки [3].

В аспекті фармакогностичного дослідження листя м'яти перцевої доцільно було вивчити склад та вміст органічних кислот листя поширених сортів цієї рослини.

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

Методи дослідження. Об'єкт дослідження – 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 (хроматограф Agilent Technology 6890N (USA) з мас-спектрометричним детектором 5973N) в Національному інституті винограду і вина «Магарач» Української академії аграрних наук за сприяння Б. О. Виноградова за методикою, викладеною в літературі [4].

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 [5].

Результати й обговорення. Результати наведено в таблиці 1. Визначено та ідентифіковано загалом 21 органічну кислоту, при цьому в листі м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» встановлено не менше 19, сорту «Згадка» – не менше 20 сполук, що належать до аліфатичних моно-, ди-, трикарбонних кислот, ароматичних кислот та кетокислот. В аспекті якісного складу та кількісного

вмісту компонентів кожний зразок індивідуальний. Так, в сировині сорту «Чорнолиста» не встановлено гександикарбонів та п-кумарову кислоти, а в сировині сорту «Згадка» – бузкову кислоту.

Загальний вміст органічних кислот у листі сорту «Чорнолиста» склав 25 908,66 мг/кг, що більш ніж вдвічі вище порівняно з вмістом цієї групи сполук в сировині сорту «Згадка» (11737,07 мг/кг). Вміст суми аліфатичних кислот листі сорту «Чорнолиста» склав 25173,07 мг/кг, що в 34 рази вище вмісту суми ароматичних органічних кислот (735,59 мг/кг). Вміст суми аліфатичних кислот у сировині сорту «Згадка» становив 11253,05 мг/кг, що в 23 рази вище від вмісту суми ароматичних органічних кислот (471,86 мг/кг).

Домінуючі компоненти органічних кислот листя м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» – лимонна (13530,70 мг/кг) та яблучна (4435,45 мг/кг) кислоти, сорту «Згадка» – леулінова (4211,41 мг/кг) та лимонна кислоти (2880,37 мг/кг).

Сировина сорту «Згадка» містила вдвічі більше леулінової кислоти, ніж сировина сорту «Чорнолиста» (1991,68 мг/кг) (див. табл. 1). Як відомо, цю γ -кетокислоту та її солі використовують у фармації як пробіотики, а також цій сполуці властива антисептична дія [6]. При цьому сировина сорту «Чорнолиста» містила втричі більше щавлевої кислоти та майже вдвічі більше малонових кислоти, ніж сировина сорту «Згадка» (відповідно, 1602,98 мг/кг проти 529,41 мг/кг та 2366,81 мг/кг проти 1275,47 мг/кг). До речі, малонових кислота у вигляді малонилкофермента є важливішим проміжним продуктом синтезу насичених жирних кислот. Листя м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» містило 344,82 мг/кг такого потужного антиоксидантного та антибактеріального агента, як ферулова кислота, що вдвічі вище порівняно з сировиною сорту «Згадка».

Таблиця 1. Якісний склад та кількісний вміст органічних кислот у листі м'яти перцевої сортів «Чорнолиста» та «Згадка»

| Назва кислоти | Кількісний вміст сполуки (мг/кг) в листі сорту | |
|---------------------------|--|----------|
| | «Чорнолиста» | «Згадка» |
| Кислоти аліфатичного ряду | | |
| 2-гексенова | 33,37 | 38,45 |
| 2-окси-3-метилглутарова | 204,37 | 190,84 |
| 3-гексенова | 18,56 | 23,42 |
| азелаїнова | 127,49 | 81,03 |
| гександикарбонова | - | 58,11 |
| левулінова | 1991,68 | 4211,41 |
| лимонна | 13530,70 | 2880,37 |
| малонова | 2366,81 | 1275,47 |
| фенілоцтова | 70,71 | 23,31 |
| фумарова | 95,44 | 32,57 |
| щавлева | 1602,98 | 529,41 |
| яблучна | 4435,45 | 1412,98 |
| бурштинова | 695,51 | 495,68 |
| Кислоти ароматичного ряду | | |
| 4-гідроксибензойна | 35,93 | 12,53 |
| бензойна | 88,20 | 63,55 |
| ванілінова | 203,21 | 31,01 |
| гентизинова | 30,59 | 86,59 |
| п-кумарова | - | 40,28 |
| саліцилова | 19,20 | 70,26 |
| бузкова | 13,64 | - |
| ферулова | 344,82 | 167,64 |
| Загальний вміст | 25 908,66 | 11724,91 |

Висновки. 1. У листі м'яти перцевої 2 сортів винайдено та ідентифіковано 21 органічну кислоту, в сировині сорту «Чорнолиста» – не менше 19 сполук загальним вмістом 25 908,66 мг/кг, сорту «Згадка» – не менше 20 сполук загальним вмістом 11724,91 мг/кг.

2. Домінуючими компонентами органічних кислот листя м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» є лимонна 13530,70 мг/кг та яблучна (4435,45 мг/кг) кислоти, сорту «Згадка» – левулінова (4211,41 мг/кг) та лимонна кислоти – 2880,37 мг/кг.

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. Volatile composition of peppermint (*Mentha piperita* L.) commercial teas through solid phase extraction / L. G. Riachi, I. E. Abi-Zaid, R. F. Moreira, C. A. De Maria // Arch Latinoam. Nutr. – 2012. – Vol. 62, № 4. – P. 389–392.
3. Mineral content, essential oil components and biological activity of two mentha species (*M. piperita* L., *M. spicata* L.) /

- K. Syleyman, T. Veysel, K. Ersin, [et al.] // Turkish Journal of Field Crops. – 2010. – Vol. –15, № 2. – P. 148–153.
4. Рудник А. М. Карбонові кислоти бруньок бальзамічних тополь / А. М. Рудник // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 34–36.
5. Elucidation of retention mechanisms on hypercrosslinked polystyrene used as column packing material for high-performance liquid chromatography / C. S. Sychoy, M. M. Ilyin, V. A. Davankov, K. O. Sochilina // J. Chromatogr. A. – 2004. – № 1. – P. 17–24.
6. Електронний ресурс: www.newchemistry.ru/glossary/glossary.php?gloss_id=2422

ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СОРТОВ МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ MENTHA PIPERITA L.

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

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в листьях 2 сортов мяты перечной *Mentha piperita* L. определен качественный состав и количественное содержание органических кислот хромато-масс-спектрометрическим методом. Определено наличие всего 21 вещества, из которых в образцах содержалось, соответственно, 19 и 20 соединений. В количественном отношении доминировали лимонная, яблочная, леволиновая, кислоты. Общее содержание органических кислот в листьях сорта «Чернолистная» составляло 25908,66 мг / кг, сорта «Згадка» – 11 737,44 мг / кг.

Ключевые слова: *Mentha piperita* L., листья, сорт «Чернолистная», сорт «Згадка», органические кислоты, хромато-масс-спектрометрическое определение, лимонная, яблочная, леволиновая кислоты.

STUDY OF ORGANIC ACID PREVALENT SORTS OF MENTHA PIPERITA L.

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

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: leaves 2 varieties of peppermint *Mentha piperita* L. defined qualitative composition and quantitative content of the organic acid content of gas chromatography-mass spectrometry. Defined by the presence of only 21 substances from which the samples contained 19 and 20 compounds. In quantitative terms, dominated by citric acid, malic acid, levulinic acid. Total organic acid content in leaves varieties «Chornolysta» was 25908.66 mg / kg, varieties «Zhadka» – 11 737.44 mg / kg.

Key words: *Mentha piperita* L., leaves, sort of «Chornolysta», variety «Zhadka», organic acids, chromatography- mass spectrometric determination, citric acid, malic acid, levulinic acid.

Отримано 22.08.2014

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

УДК 581.192:547.631.7:582.998

ВМІСТ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У КВІТКАХ І ЛИСТКАХ ХРИЗАНТЕМИ САДОВОЇ БАГАТОРІЧНОЇ (*CHRYSANTHEMUM X HORTORUM BAILEY*)

© О. Л. Демидяк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: визначено якісний склад та кількісний вміст жирних та органічних кислот хризантеми садової багаторічної сортів *Apra*, *Finos*, *Ostora* та *Grandeur*. Встановлено, що досліджувані сорти містять значну кількість поліненасичених жирних кислот (лінолеву і ліноленову), з насичених – пальмітинову. З органічних кислот у квітках і листках хризантеми домінує малінова.

Ключові слова: рід *Chrysanthemum* L., хризантема садова багаторічна, квітки, листки, жирні кислоти, органічні кислоти.

Вступ. Рід *Chrysanthemum* L. (родина *Asteraceae*) налічує близько 200 видів однорічних, багаторічних трав'янистих рослин та напівкущів, що у дикому виді зростають у помірних та субтропічних областях Китаю та Японії [5, 8]. Науковий інтерес становить хризантема садова багаторічна (*Chrysanthemum x hortorum Bailey*), яка, за даними різних авторів, нараховує близько 40 видів [4, 9, 11].

У Японії, Китаї, Монголії хризантема – лікувальна рослина. Особливо цінними у цьому відношенні вважаються бузково-фіолетові сорти, оскільки вони містять рослинні гормони. Тому вдихати запах цих квітів і додавати їхні пелюстки в їжу рекомендують при порушенні гормонального обміну. У Китаї хризантемами лікують безплідність, в Японії надають перевагу «хризантемолікуванню» в період клімаксу. Хризантема сприяє підвищенню імунітету, знижує холестерин і цукор, вживається як заспокійливий і жарознижувальний засіб. Хризантемою лікують головні болі невралгічного характеру, головкружіння, порушення сну, загальну слабкість. Також хризантему застосовують в офтальмології і стоматології. Завдяки значному вмісту вітаміну А, хризантема корисна при ослабленні зору [2, 7]. Виявлено, що біологічно активні речовини хризантеми пригнічують активність пухлин, особливо при гепатоцелюлярній карциномі [2, 3].

У доступних джерелах науково-популярної літератури немає інформації про хімічний склад квіток і листків хризантеми садової, зокрема, про вміст жирних та органічних кислот. Тому метою наших досліджень було вивчення вмісту карбонових кислот у квітках та листках хризантеми садової сортів *Apra*, *Finos*, *Ostora* та *Grandeur*. Сировину заготовляли у фазу масового цвітіння у

вересні-жовтні 2013 року на дослідних ділянках ботанічного саду «Червона калина» Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Методи дослідження. За допомогою ГХ з мас-спектрометричним детектором у ліпофільній фракції квіток та листків хризантеми садової багаторічної сортів *Apra*, *Finos*, *Ostora* та *Grandeur* встановлено наявність жирних кислот.

Визначення кількісного вмісту жирних кислот здійснювали за допомогою модифікованої методики, заснованої на добуванні метилових естерів кислот (жирних, органічних, фенольних) за допомогою метилуючого агента та їх вилучення для подальшого хроматографування на газовому хроматографі [10]. Дослідження проводили в Національному інституті винограду і вина «Магарач» Української академії аграрних наук спільно з провідним інженером Б. О. Виноградовим.

До 50 мг (точна наважка) висушеної рослинної сировини у віалі на 2 мл додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекана в гексані) і 1 мл 14 % BCl_3 у метанолі. Суміш витримували в герметично закритій віалі 8 годин при температурі 65 °С. Реакційну рідину зливали з осаду рослинної сировини, упарювали до сухого залишку і розводили 1 мл дистильованої води. До одержаного розчину додавали 0,2 мл метилен хлориду, струшували декілька разів впродовж 1 години. Вилучений екстракт метилових естерів використовували для хроматографування на газовому хроматографі Agilent Technologies 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N.

Введення проби (2 мкл) у хроматографічну колонку здійснюють у режимі splitless, без поділу потоку. Швидкість введення проби 1,2 мл/хв про-

тягом 0,2 хв. Хроматографічна колонка – капілярна INNOWAX із внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м. Швидкість газу-носія (гелій) 1,2 мл/хв. Температура нагрівання введення проби – 250 °С. Температура термостата з програмуванням від 50 до 250 °С із швидкістю 4 °С/хв.

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

Результати й обговорення. У квітках та листках хризантеми садової багаторічної сортів Argo, Finos, Ostora та Grandeur ідентифіковано 18 жирних кислот (табл. 1). В усіх досліджуваних сортах переважає насичена пальмітинова кислота. У квітках та листках хризантеми садової багаторічної сорту Grandeur її вміст становить 53,83 та 35,74 % відповідно. У листках та квітках хризантем сорту Argo, Finos вміст даної кислоти становить 43,21 та 31,61 %; 47,96 та 34,25 % відповідно. У сорті Ostora пальмітинова кислота наявна тільки у листках (31,41 %).

В усіх досліджуваних об'єктах з поліненасичених жирних кислот значний вміст займають лінолева та ліноленова кислоти. Дані жирні кислоти є структурним елементом клітинних мембран, регулюють обмін холестерину, впливають на стан шкіри та стінок кровоносних судин, підвищуючи їх еластичність, беруть участь в утворенні тканинних гормонів – простагландинів [1, 6].

Вміст лінолевої кислоти у квітках і листках хризантеми садової багаторічної сорту Argo становить 16,92 та 24,14 %, сорту Finos – 18,92 та 19,57 %, сорту Ostora – 23,76 та 16,08 %, сорту Grandeur – 15,77 та 20,87 % відповідно (рис. 1–4).

Методом ГХ з хромато-мас-детектором у квітках та листках хризантеми садової багаторічної ідентифіковано органічні кислоти, кількісний вміст яких розраховували методом внутрішнього стандарту. У квітках хризантеми багаторічної сорту Argo ідентифіковано 5 органічних кислот (щавлева, малінова, фумарова, яблучна, лимонна), сорту Finos – 4 (щавлева, малінова, яблучна, лимонна), сорту Ostora – 7 (щавлева, малінова, фенілоцтова, саліцилова, яблучна, лимонна, пара-оксибензойна), сорту Grandeur – 3 (щавлева, малінова, лимонна); у листках – 6 (3-метил-2-бутенова, 2-метил-2-бутенова, щавлева, малінова, яблучна, лимонна), 7 (щавлева, малінова, бурштинова, саліцилова, яблучна, азелаїнова, лимонна), 7 (щавлева, малінова, фумарова, бурштинова, фенілоцтова, яблучна, лимонна), 6 (щавлева, малінова, фенілоцтова, саліцилова, яблучна, лимонна) відповідно (табл. 2). В усіх досліджуваних сортах домінує малінова кислота. У квітках та листках хризантеми сорту Argo, Finos, Ostora та Grandeur вміст даної органічної кислоти становить 63,99 та 10,41 %; 87,61 % та 22,33; 60,3 та 10,78 %; 93,4 та 21,21 % відповідно (рис. 1–4).

Таблиця 1. Якісний склад та кількісний вміст жирних кислот у ліпофільній фракції деяких сортів хризантеми садової багаторічної (%, у перерахунку на абсолютно суху сировину)

| Жирні кислоти | Кількісний вміст жирних кислот, % | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | сорт Argo | | сорт Finos | | сорт Ostora | | сорт Grandeur | |
| | квітки | листки | квітки | листки | квітки | листки | квітки | листки |
| Лауринова кислота | 1,58 | - | 1,32 | - | 5,30 | - | 2,55 | - |
| Міристинова кислота | 15,37 | 2,83 | 10,05 | - | 1,00 | 2,98 | 10,38 | 4,24 |
| Пентадеканова кислота | 0,48 | - | - | 0,52 | 44,55 | 0,52 | 1,20 | - |
| Пальмітинова кислота | 43,21 | 31,61 | 47,96 | 34,25 | - | 31,41 | 53,83 | 35,74 |
| Пальмітолеїнова кислота | - | 1,70 | 0,72 | 1,74 | - | 3,91 | - | 0,61 |
| Гептадеканова кислота | 1,40 | 0,72 | 1,00 | 0,85 | 0,79 | 0,63 | 0,91 | 0,74 |
| Стеаринова кислота | 2,52 | 1,08 | 3,41 | 1,44 | 1,94 | 0,87 | 2,51 | 1,32 |
| Олеїнова кислота | 1,03 | 1,40 | 3,47 | 1,03 | 2,65 | 0,80 | 3,22 | 0,97 |
| Лінолева кислота | 16,92 | 24,14 | 18,92 | 19,57 | 23,76 | 16,08 | 15,77 | 20,87 |
| Ліноленова кислота | 9,51 | 27,38 | 6,69 | 34,57 | 11,72 | 35,87 | 5,58 | 28,91 |
| Арахінова кислота | 1,15 | 3,53 | 1,17 | 2,02 | 1,76 | 3,34 | 0,62 | 2,20 |
| Хенейкозанова кислота | 0,33 | 0,38 | 0,30 | 0,23 | 0,31 | 0,15 | - | 0,29 |
| Бегенова кислота | 3,36 | 2,89 | 2,62 | 1,97 | 3,14 | 2,45 | 1,58 | 2,15 |
| Трикозанова кислота | 0,76 | 0,59 | 0,36 | 0,50 | 0,50 | 0,24 | 0,37 | 0,45 |
| Тетракозанова кислота | 1,09 | 1,35 | 0,75 | 0,87 | 1,11 | 0,60 | 0,73 | 1,19 |
| Пентакозанова кислота | 0,28 | 0,15 | 0,15 | 0,21 | 0,36 | 0,06 | 0,16 | 0,09 |
| Гексакозанова кислота | 1,02 | 0,24 | 0,90 | 0,24 | 1,11 | 0,10 | 0,60 | 0,22 |
| Октакозанова кислота | - | - | 0,91 | - | - | - | - | - |

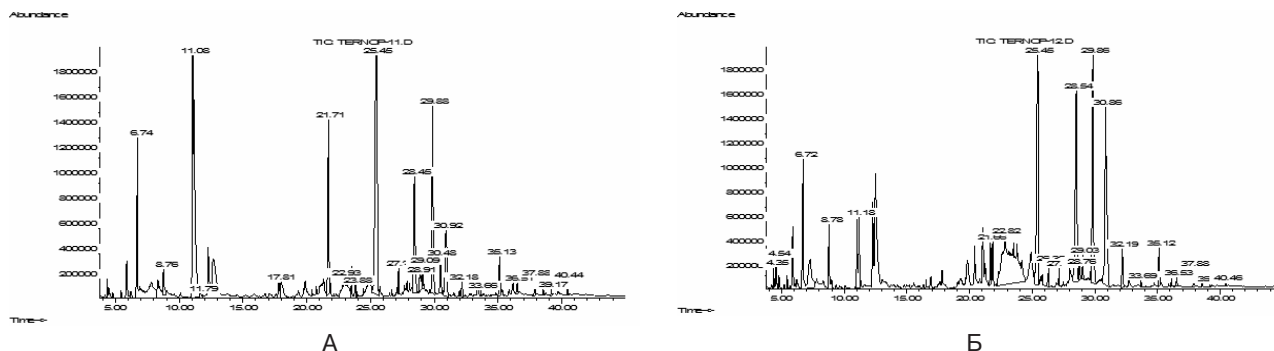


Рис. 1. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільного екстракту квіток (А) та листків (Б) хризантеми садової багаторічної сорту Арго.

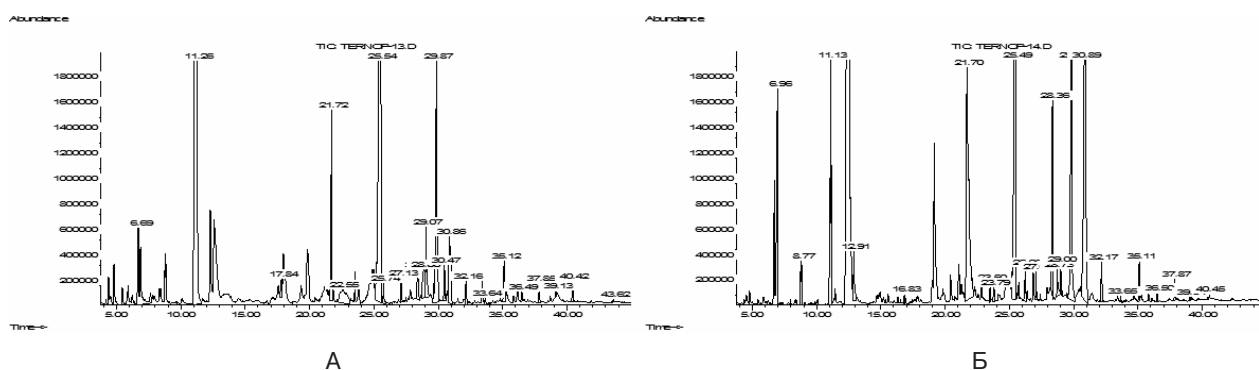


Рис. 2. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільного екстракту квіток (А) та листків (Б) хризантеми садової багаторічної сорту Фінос.

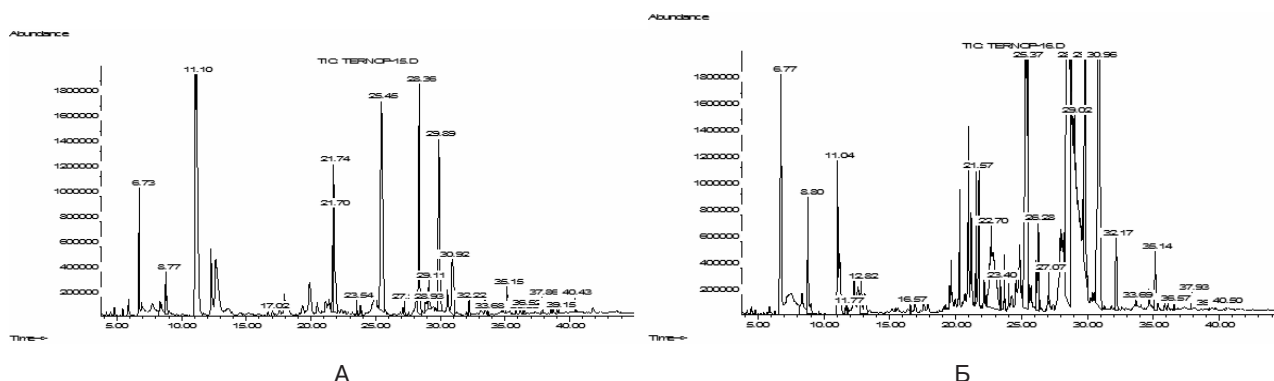


Рис. 3. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільного екстракту квіток (А) та листків (Б) хризантеми садової багаторічної сорту Ostora.

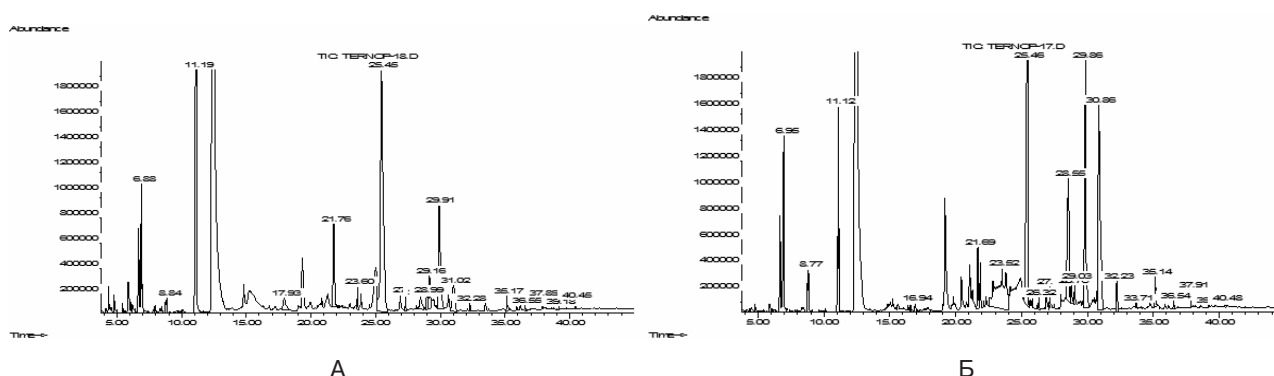


Рис. 4. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільного екстракту квіток (А) та листків (Б) хризантеми садової багаторічної сорту Grandeur.

Таблиця 2. Якісний склад та кількісний вміст органічних кислот у деяких сортах хризантеми садової багаторічної (%, у перерахунку на абсолютно суху сировину)

| Органічна кислота | Кількісний вміст органічних кислот, % | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|--------|------------|--------|-------------|--------|---------------|--------|
| | сорт Агро | | сорт Finos | | сорт Ostora | | сорт Grandeur | |
| | квітки | листки | квітки | листки | квітки | листки | квітки | листки |
| 3-метил-2-бутенова кислота | - | 1,13 | - | - | - | - | - | - |
| 2-метил-2-бутенова кислота | - | 1,15 | - | - | - | - | - | - |
| Щавлева (етандіонова) кислота | 3,42 | 5,81 | 3,83 | 4,84 | 3,84 | 5,31 | 2,62 | 7,21 |
| Маленова (пропандіонова) кислота | 63,99 | 10,41 | 87,61 | 22,33 | 60,3 | 10,78 | 93,4 | 21,21 |
| Фумарова (транс-бутедіонова) кислота | 0,2 | - | - | - | - | 0,36 | - | - |
| Бурштинова (бутандіонова) кислота | - | - | - | 4,79 | - | 3,62 | - | - |
| Фенілоцтова (α -толуїлова) кислота | - | - | - | - | 0,42 | 0,42 | - | 0,49 |
| Саліцилова (2-гідроксибензойна) кислота | - | - | - | 0,50 | 0,66 | - | - | 1,12 |
| Яблучна (гідроксибутадіонова) кислота | 12,30 | 52,30 | 6,04 | 52,18 | 16,39 | 16,36 | - | 41,92 |
| Азелайнова (нонандіонова) кислота | - | - | - | 0,96 | - | - | - | - |
| Лимонна (3-гідрокси-3-карбоксіпентадіонова) кислота | 20,09 | 29,20 | 2,52 | 14,4 | 17,92 | 63,15 | 3,98 | 28,05 |
| Пара-оксибензойна кислота | - | - | - | - | 0,27 | - | - | - |

Висновки. Вивчено ліпофільну фракцію квіток та листків хризантеми садової багаторічної сортів Агро, Finos, Ostora та Grandeur. Встановлено, що у досліджуваних сортах хри-

зантеми з ненасичених переважають лінолева та ліноленова кислоти, з ненасичених – пальмітинова; з органічних кислот домінує маленова.

Література

1. Дерев'яно Л. П. Профілактично-оздоровче харчування як один із медичних заходів захисту організму в умовах тривалого впливу малих доз іонізуючого випромінювання / Л. П. Дерев'яно // Наукові праці. – 2009. – Т. 116, № 103. – С. 50–56.
2. Дорожовець Х. Осінь цілющих хризантем / Х. Дорожовець // Аптека галицька. – 2009. – № 17.
3. Корман Д. Б. Средства альтернативной лекарственной терапии рака: PC-SPES-противоопухолевые свойства и механизмы действия // Вопросы онкологии. – 2013. – Том 59, № 5. – С. 539–547.
4. Недолужко А. И. Генофонд, сортимент и задачи селекции хризантемы садовой на юге Дальнего Востока / А. И. Недолужко // Научно-практический журнал "Агро XXI" – 2011. № 4–6. – С. 14–15.
5. Недолужко А. И. Хризантемы для Приморья / А. И. Недолужко. – Владивосток : БСИ ДВО РАН, 2004. – 51 с.
6. Принципи харчування здорової дитини раннього віку: навч. посіб. студ. мед. вузів з англ. мовою навч. / Т. В. Фролова, В. М. Коломенський, І. І. Терещенкова, Н. Ф. Стенкова; Харківський держ. медичний ун-т. – Х. : Регіон-інформ, 2004. – 100 с.
7. Сорти хризантеми одеського ботанічного саду – цінна

- ефіроолійна культура / Н. Возіанова, Т. Ростеванова, А. Бонецький [та ін.] // Вісник львівського університету. Серія біологія. – 2004. – Вип. 36. – С. 31-37.
8. Стецович А. С. Адаптація видів и сортів хризантем (*Chrysanthemum* L.) при інтродукції на юго-западі Чорнозем'я / А. С. Стецович, О. А. Сорокопудова // Вестник КрасГАУ – 2010. – № 8. – С. 24–28.
9. http://www.aptekagal.com.ua/show_article.php?year=2009&month=17&num=14
10. Bremer K. Generic monograph of the Asteraceae-Anthemideae / K. Bremer, C. Humphries // Bull. Nat. Hist. Mus. – 1993. – № 23. – P. 73–177.
11. http://www.aptekagal.com.ua/show_article.php?year=2009&month=17&num=14
12. Lewis T. Evaluation of extraction methods for recovery of fatty acids from lipid-producing microheterotrophs / T. Lewis, P. D. Nichols, T. A. McMeekin // J. Microbiol. Methods. – 2000. – Vol. 43, № 2. – P. 107–116.
13. Soreng Robert J. On the Taxonomy of Cultivated Species of the *Chrysanthemum* Genus-Complex (Anthemideae; Compositae) / Robert J. Soreng, Edward A. Cope // Baileya. – 1991. – №23 (3). – P. 145–165.

СОДЕРЖАНИЕ ЖИРНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ЦВЕТКАХ И ЛИСТЬЯХ ХРИЗАНТЕМЫ САДОВОЙ МНОГОЛЕТНЕЙ (CHRYSANTHEMUM X HORTORUM BAILEY)**О. Л. Демидяк***Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

Резюме: изучен качественный состав и количественное содержание жирных и органических кислот хризантемы садовой многолетней сортов Apro, Finos, Ostora и Grandeur. Установлено, что исследуемые сорта содержат значительное количество полиненасыщенных жирных кислот (линолевой и линоленовой), с насыщенных – пальмитиновой. Из органических кислот в цветках и листьях хризантемы доминирует малоновая.

Ключевые слова: род Chrysanthemum L., хризантема садовая многолетняя, цветки, листья, жирные кислоты, органические кислоты.

CONTENT OF FATTY AND ORGANIC ACIDS IN FLOWERS AND LEAVES OF CHRYSANTHEMUM X HORTORUM BAILEY**O. L. Demydiak***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Summary: determined the qualitative composition and quantitative content of fatty and organic acids from Chrysanthemum X Hortorum bailey of the sorts Apro, Finos, Ostora and Grandeur. It was established that researching sorts contain a significant amount of poly-unsaturated fatty acids (linoleic and linolenic) and from saturated fatty acids the most abundant is palmitic acid. In the flowers and leaves malonic acid dominates among organic acids.

Key words: genus Chrysanthemum L., Chrysanthemum X Hortorum bailey, flowers, leaves, fatty acids, organic acids.

Отримано 15.08.14

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

УДК 615.076:615.456:615.012

СПОСОБИ ЗМЕНШЕННЯ ВМІСТУ БАКТЕРІЙНИХ ЕНДОТОКСИНІВ НА СТАДІЯХ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

© Н. В. Ділай, Т. Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: досліджено основні стадії виготовлення лікарських засобів для парентерального введення та їх вплив на вміст бактерійних ендотоксинів. Ризик отримання лікарських засобів для парентерального застосування неналежної якості на 34 % залежить від води для ін'єкцій, на 26 % – активних фармацевтичних інгредієнтів та 40 % – проведення технологічного процесу: 21 % фільтрація, 9 % підготовка, контроль первинного пакування, 6 % контроль приготованих розчинів, 4 % стерилізація.

Ключові слова: бактерійні ендотоксини, лікарські засоби для парентерального застосування.

Вступ. Виготовлення лікарських засобів (ЛЗ) для парентерального застосування є одним з найактуальніших питань фармацевтичної технології. Якісні та безпечні ЛЗ для парентерального застосування можна виготовити тільки при правильній організації технологічного процесу. З впровадженням у дію Державної фармакопеї України (ДФУ) у 2001 році вводиться показник «Бактерійні ендотоксини» (БЕ), п. 2.6.14. З цього часу цей показник поступово впроваджується у фармацевтичну галузь України. Визначають БЕ за допомогою ЛАЛ-тесту і застосовують не тільки для контролю якості готових ЛЗ, але і для постадійного контролю та оптимізації технологічного процесу. Оскільки забруднення БЕ може відбуватись і накопичуватись на будь-якій стадії технологічного процесу, дослідження отримання ЛЗ для парентерального застосування, які відповідали б вимогам ДФУ, є важливою проблемою.

Контроль БЕ є невід'ємною частиною виготовлення ЛЗ для парентерального застосування [1–5]. Однак на стадії вхідного контролю (ВК) цей тест проводиться на розсуд виробника.

Фармакопеї нормують вміст БЕ тільки до деяких активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [2–5].

При виготовленні ЛЗ для парентерального застосування використовуються як вільні від БЕ [5] АФІ, так і АФІ, в яких вміст БЕ ненормований. Якщо ЛЗ виготовляється в умовах асептики без застосування термічної стерилізації та стерилізуючої фільтрації, то використовуються вільні від БЕ АФІ; вони обов'язково перевіряються на вміст БЕ [5]. Якщо ЛЗ для парентерального застосування виготовляється із застосуванням стерилізуючої фільтрації та/чи термічної стерилізації, то використовуються звичайні АФІ, та інколи не проводиться ВК цих АФІ за вмістом БЕ.

лізації, то використовуються звичайні АФІ, та інколи не проводиться ВК цих АФІ за вмістом БЕ.

Методи дослідження. Вміст БЕ визначали згідно з ДФУ 2.6.14. «Бактерійні ендотоксини», (Метод А, В, С) за допомогою ЛАЛ-тесту. Для проведення досліджень використовували набори реактивів «Associates of Cape Cod Inc.»(США): ЛАЛ-реактив Pyrotell (заявлена чутливість – 0,03 МО/мл) Pyrotell-Т, ЛАЛ-вода Pyroclear (заявлена чистота – 0,001 МО/мл), контрольний стандарт ендотоксину (*Escherichia coli* 0113:H10) і буферний розчин Pyrosol (0.2М трис-НСІ буфер, рН =7,4). Для розведення використовували апірогенні накопичувачі та пробірки 13x75 мм, а для проведення тесту – пробірки 10x75 мм. Інкубацію реакційної суміші проводили при температурі (37±1) °С протягом (60±2) хв у сухо-повітряному термоблоці «PYROTHERM» (фірма «OPULUS», Угорщина), струшувач «Vortex Genuie», дозатори «Eppendorf», для кількісних методів використовували мікропланшетний фотометр «Multiscan FC».

Дослідження технологічних процесів проводили на ПАТ «Галичфарм» та інших фармацевтичних підприємствах України.

Результати й обговорення Досліджувані групи ЛЗ для парентерального застосування за призначенням і умовами виготовлення наведено у таблиці 1. Виділено 4 категорії: ветеринарні препарати, ЛЗ для парентерального застосування, виготовлені в умовах аптек, в умовах, наближених до належної виробничої практики (НВП), та виготовленні в умовах НВП. Досліджували розчини для ін'єкцій, інфузій, порошки для приготування розчинів для ін'єкцій/інфузій тощо.

Таблиця 1. Досліджувані групи ЛЗ для парентерального застосування

| № з/п | Лікарська форма | Ветеринарні лікарські препарати | ЛЗ для парентерального застосування, виготовлені в умовах аптек | ЛЗ для парентерального застосування, виготовлені в наближених до НВП умовах | ЛЗ для парентерального застосування, виготовлені в умовах НВП |
|-------|---|---------------------------------|---|---|---|
| 1 | Розчин для інфузій | Глюкоза, 40% | Глюкоза, 40% | Глюкоза, 5% | Глюкоза, 50 мг/мл |
| 2 | Розчин для інфузій | Натрію хлорид, 0,9% | Натрію хлорид, 0,9% | Натрію хлорид, 0,9% | Натрію хлорид, 9 мг/мл |
| 3 | Розчин для ін'єкцій | Натрію хлорид, 0,9% | - | Натрію хлорид, 0,9% | Натрію хлорид, 9 мг/мл |
| 4 | Розчин для ін'єкцій | - | - | - | Вода для ін'єкцій |
| 5 | Розчин для ін'єкцій | - | - | - | Рибоксин, 20 мг/мл |
| 6 | Ліофілізат для приготування розчину для інфузій | - | - | - | Хімотрипсин, 10 мг/фл |
| 7 | Ліофілізат для розчину для ін'єкцій | - | - | - | Глітейк |
| 8 | Розчин для ін'єкцій | Кальцію хлорид, 10% | - | - | Кальцію хлорид, 100 мг/мл |

Обрані зразки належать до ЛЗ широкого застосування, інші біологічного походження, а також проблемні лікарські препарати.

Дослідження проводили у декілька етапів:

- вхідний контроль АФІ, води для ін'єкцій (ВДІ), первинного пакування;
 - контроль підготовки АФІ, ВДІ, первинного пакування;
 - контроль приготованих розчинів;
 - контроль фільтрованих розчинів:
- 1) контроль після попередньої фільтрації,
 - 2) контроль після стерилізації з використанням номінальних фільтрів,
 - 3) контроль після стерилізуючої фільтрації,

4) контроль стерилізованих розчинів.

У результаті проведених досліджень виявлено, що найбільший ризик щодо вмісту БЕ становлять АФІ та ВДІ неналежної якості, а також проведення технологічного процесу з відхиленнями від вимог НВП. Відсоткові співвідношення наведено на рисунку 1.

У деяких випадках АФІ не відповідали вимогам за вмістом БЕ, і оскільки альтернативи не було, проводили дослідження щодо зниження БЕ у вже приготованому розчині.

Підготовка та отримання ВДІ – наступний важливий етап у виготовленні ЛЗ для парентерального застосування. Підготовка ВДІ відповідно до

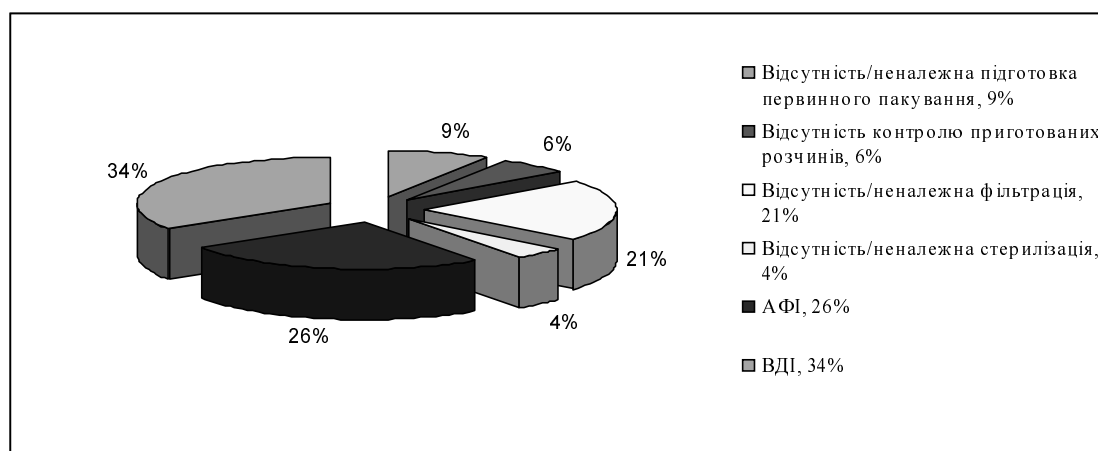


Рис. 1. Ризик отримання ЛЗ для парентерального застосування неналежної якості за вмістом БЕ на стадіях технологічного процесу.

НВП, за допомогою зворотного осмосу та дистилляції, а також рутинний контроль вмісту БЕ, зменшує ризики утворення БЕ.

Згідно з НВП обов'язковою умовою виготовлення ЛЗ для парентерального застосування є підготовка, а саме миття та депірогенізація (стерилізація для гумових корків) первинного пакування. При дотриманні цих вимог достатньо провести валідацію підготовки первинного пакування за вмістом БЕ та валідацію депірогенізації з використанням БЕ. Проте в деяких випадках депірогенізаційний тунель може бути «вузьким місцем» у технологічному процесі; виробник може оминати процес депірогенізації, або застосовувати стерилізацію, що також часто призводить до виготовлення неякісних ЛЗ. У таких випадках валідація та рутинний контроль за вмістом БЕ є обов'язковими для первинного пакування.

Контроль приготованих розчинів на вміст БЕ, згідно з існуючими вимогами проводять при потребі [1]. Зважаючи на таке формулювання, цей контроль практично не проводиться на сертифікованих відповідно до вимог НВП підприємствах і взагалі не проводиться на не сертифікованих підприємствах. Це пов'язано як з ускладненим впровадженням ЛАЛ-тесту, так із нерозумінням, що цей контроль обов'язковий хоча б при валідації технологічного процесу.

Фільтрація може як знижувати, так і збільшувати вміст БЕ у стерильних ЛЗ. Процес фільтрації

повинен бути валідований. Для зниження вмісту БЕ можуть застосовуватися фільтри з позитивним зарядом, які взаємодіють з негативним зарядом ендотоксину. Ця властивість фільтрів була виявлена випадково і використовується виробниками фільтрів як маркетинговий хід, оскільки не можливо встановити, яку кількість ендотоксинів може затримати фільтр, оскільки це залежить від хімічного складу ЛЗ, навантаження БЕ тощо. Проте при валідації і дослідженнях у більшості випадків фільтрація таки знижувала вміст БЕ. Особливої актуальності зниження вмісту БЕ набуває при виготовленні стерильних ЛЗ в умовах асептики.

При проведенні досліджень встановлено також, що при застосуванні термічної стерилізації відбувається зниження вмісту БЕ при умові, що на стадії фільтрації максимально знижене мікробне навантаження. В іншому випадку, при мікробному навантаженні грамнегативними мікроорганізмами, вміст БЕ після стерилізації буде зростати.

На рисунку 2 наведено блок-схему оптимального технологічного процесу для ЛЗ для парентерального застосування.

Основною умовою цього процесу є контроль вмісту БЕ на етапі вхідного контролю для АФІ, ВДІ у рутинному контролі, контроль БЕ на всіх стадіях виробництва при валідації, а також контроль стерильного ЛЗ у первинному пакуванні.



Рис. 2. Блок-схема оптимізації технологічного процесу ЛЗ для парентерального застосування з метою мінімізації вмісту БЕ.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що вміст БЕ у ЛЗ для парентерального застосування залежить від технологічного процесу. Найбільший ризик отримання ЛЗ для парентерального застосування неналежної якості пов'язаний з АФІ та ВДІ.

Визначення БЕ за допомогою ЛАЛ-тесту дозволяє оперативно коригувати технологічний процес і покращувати якість ЛЗ для парентерального застосування. Дотримання вимог НВП є однією з ключових умов виготовлення якісних ЛЗ для парентерального застосування за вмістом БЕ.

Література

1. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ. – 2013. – 295 с.
2. Коцюмбас І. Я. Проблема визначення ендотоксинів як основної причини пірогенності / І. Я. Коцюмбас, Г. Ю. Тесляр, А. О. Костюк [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2001. – № 8. – С. 34-36.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків. 2008. – 620 с.
4. European Pharmacopoeia, 8-rd ed. 2014. – 3656 p.
5. The United States Pharmacopoeia, 37-th ed., NF 32., 2014. – 5230 p.

СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ НА СТАДИЯХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н. В. Дилай, Т. Г. Калинюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: исследованы основные стадии изготовления лекарственных средств для парентерального применения и их влияние на содержание бактериальных эндотоксинов. Риск получения лекарственных средств для парентерального применения ненадлежащего качества на 34 % зависит от воды для инъекций, на 26 % – активных фармацевтических ингредиентов и 40 % – проведение технологического процесса: 21 % фильтрация, 9 % подготовка, контроль первичной упаковки, 6 % контроль приготовленных растворов, 4 % стерилизация.

Ключевые слова: бактериальные эндотоксины, лекарственные средства для парентерального применения.

METHODS OF REDUCTION OF BACTERIAL ENDOTOXINS AT THE PRODUCTION STAGES OF MEDICAMENTS FOR PARENTERAL USE

N. V. Dilai, T. H. Kalyniuk

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: the basic stages of production of medicinal products for parenteral use, and their effects on bacterial endotoxins content are examined. The risk of a receiving of medicaments for parenteral use of poor quality depends by 34 % on water for injection, by 26 % on active pharmaceutical ingredients and by 40 % on technological process: 21 % filtration, 9 % preparation, control of primary packaging, 6 % control over prepared solvents, 4 % sterilization.

Key words: bacterial endotoxins, medicaments for parenteral use.

Отримано 18.08.14

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ «ДЕНТАВІР-ФІТО»

© О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблено раціональну лабораторну технологію стоматологічного гелю під умовною назвою «Дентавір-фіто» з противірусними, антимікробними та репаративними властивостями. Проведено комплекс фізико-хімічних, реологічних і термогравіметричних досліджень препарату.

Ключові слова: гель, стоматологія, розробка, технологічні аспекти.

Вступ. На сьогодні досить розповсюдженою проблемою у стоматологічній практиці є стоматит – ураження слизової оболонки ротової порожнини різної природи. Він виникає у будь-якому віці, як у чоловіків, так і у жінок, за багатьма причинами, серед яких основними є харчові отруєння, мікротравми, послаблення імунітету, захворювання органів ШКТ тощо [4].

Лікування стоматиту передбачає два стратегічних напрямки: укріплення захисних сил організму та локальний вплив на уражену ділянку. Для зменшення запалення і стимулювання регенерації слизової оболонки необхідно застосовувати місцеві лікарські засоби кожні три – чотири години, оскільки ротова порожнина постійно зволожується новими порціями слини [6, 8].

Досить новим і перспективним методом лікування стоматитів є використання пролонгованих лікарських форм, які добре розподіляються і всмоктуються на слизовій оболонці, тобто стоматологічних гелів. Та номенклатура останніх на сучасному фармацевтичному ринку України представлена в основному лише імпортними препаратами [5].

При цьому найчастіше як діючі речовини застосовують хімічні сполуки, рідше у комбінації з рослинними інгредієнтами. Саме тому актуальним завданням є створення нового вітчизняного стоматологічного гелю на основі природних сполук.

Мета даної роботи є розробка лабораторної технології стоматологічного гелю під умовною назвою «Дентавір-фіто» для лікування стоматитів.

Методи дослідження. Як діючі речовини запропонованого лікарського препарату використовували сухий екстракт кореня солодки (СЕСК) та ефірні олії м'яти перцевої і шавлії. Враховуючи їх фізико-хімічні властивості, а саме розчинність, СЕСК вводили до складу гелю у

виді водного розчину, а ефірні олії у вигляді розчину в етанолі (96 %).

Оптимальний склад гелевої основи був визначений на підставі попередньо проведених власних експериментальних досліджень з використанням методів математичного планування експерименту. Як гелеутворювач обрано гідроксіетилцелюлозу (ГЕЦ), а для забезпечення вологоутримувальної дії препарату та як коригент смаку введено 70 % розчин сорбітолу.

Приготування гелю здійснювали при кімнатній температурі наступним чином: необхідну кількість ГЕЦ заливали розрахованою кількістю води очищеної й перемішували до отримання однорідної гелеподібної маси, до якої поступово додавали необхідну кількість 70 % розчину сорбітолу при постійному перемішуванні.

Окремо одержували водний розчин СЕСК (1:5) при кімнатній температурі та спиртовий розчин ефірних олій м'яти перцевої й шавлії. Отримані розчини вводили до гелевої основи при перемішуванні до отримання гелеподібної консистенції.

Визначення однорідності зразків гелю, виготовлених за наведеною технологією, проводили за методикою ДФУ 1.1, с. 511.

Визначення зовнішнього вигляду, кольору і запаху – за ГОСТ 29188.90.

Дослідження термостабільності препарату здійснювали за наступною методикою: пробірку з 8–10 г гелю поміщали у термостат з температурою 40–42 °С на 7 діб, потім – у холодильник з температурою 10–12 °С на 7 діб, після чого витримували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

Вивчення колоїдної стабільності проводили за методикою, наведеною в ГОСТ 29188.3-91.

Визначення величини рН водних витягів гелю проводили потенціометрично за методикою ДФУ [2].

Реологічні дослідження препарату і основи здійснювали на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) з системою коаксіальних циліндрів. Структурно-механічні властивості визначали порівняно зі стоматологічним гелем «Метрогіл Дента», який широко використовують при лікуванні стоматитів.

Термогравіметричний аналіз проведено на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Ефдей за методикою ДФУ 1.1 п. 2.2.34. Записували криві Т (зміна температури), ТГ (зміна маси), ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів), ДТГ (диференційована крива зміни маси). Еталоном слугував порошок з оксидом алюмінію як інертна речовина. Маса зразка складала – 200 мг.

Результати й обговорення. Гель, отриманий за розробленою технологією, має гелеподібну однорідну консистенцію зі специфічним приємним запахом, коричневого кольору, рН = 6,0-7,0. Вивчення колоїдної й термостабільності довело стабільність запропонованої системи.

При розробці гелю «Дентавір-фіто» ми врахували основні технологічні вимоги до вказаної лікарської форми. Як відомо, характеристикою якості стоматологічних гелів є їх здатність утримуватись на вертикальних поверхнях. Дану властивість можна оцінити на підставі вивчення реологічних показників препарату [1].

Результати реологічних досліджень представлено в таблиці 1.

Дані таблиці свідчать про те, що підвищення температури від 20 до 34 °С призводить до зміни реологічних характеристик напруження зсуву і ефективної в'язкості.

При температурі досліджень як 20, так і 34 °С введення до гелевої основи СЕСК та ефірних олій зумовлює збільшення напруги зсуву і ефективної в'язкості, що відповідає структурно-механічним властивостям стоматологічного гелю «Метрогіл Дента».

Реограми течії гелевої основи, гелю «Дентавір-фіто» та «Метрогіл Дента» наведено на рисунку 1.

Побудовані криві течії систем свідчать, що вона починається не миттєво, а лише після деякої докладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Дотичне напруження плавно зростає зі збільшенням швидкості деформації до певних величин. У період зменшення напруги в'язкість досліджуваних систем постійно відновлюється, що підтверджує пластично-в'язкі та тиксотропні властивості досліджуваного гелю та його носія.

З рисунка 1 видно, що висхідна та низхідна криві утворюють «петлі гістерезису», що також свідчить про тиксотропність досліджуваних систем [3].

Встановлено, що значення механічної стабільності (МС) гелю «Дентавір-фіто» складає 1,12, а його основи – 1,24, що, в свою чергу, теж підтверджує їх високі тиксотропні властивості, які дозволяють забезпечувати повне відновлення

Таблиця 1. Реологічні характеристики гелевої основи, гелю «Дентавір-фіто» та гелю «Метрогіл Дента»

| Швидкість зсуву (D_p), s^{-1} | Температурний режим | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------|----------------|----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | (20,0±1,0) °С | | | | | | (34,0±1,0) °С | | | | | |
| | гелева основа | | гель «Дентавір-фіто» | | гель «Метрогіл Дента» | | гелева основа | | гель «Дентавір-фіто» | | гель «Метрогіл Дента» | |
| | τ , Па | η , мПа·с | τ , Па | η , мПа·с | τ , Па | η , мПа·с | τ , Па | η , мПа·с | τ , Па | η , мПа·с | τ , Па | η , мПа·с |
| 18,6 | 168 | 9200 | 228 | 11720 | 260 | 12100 | 56 | 3060 | 65 | 3350 | 74,3 | 3460 |
| 27,9 | 203 | 7900 | 254 | 8200 | 280 | 9400 | 67,5 | 2530 | 72,5 | 2640 | 80 | 2690 |
| 32,5 | 210 | 6700 | 261 | 7400 | 290 | 8650 | 70 | 2200 | 74,5 | 2465 | 82,8 | 2510 |
| 37,2 | 219 | 5300 | 265 | 6580 | 300 | 7210 | 73 | 1765 | 75,7 | 1880 | 85,7 | 2060 |
| 46,5 | 230 | 4600 | 278 | 6000 | 305 | 6700 | 76,5 | 1530 | 79,4 | 1700 | 87 | 1910 |
| 55,8 | 240 | 3900 | 287 | 5200 | 307 | 5550 | 80 | 1320 | 82 | 1485 | 87,7 | 1580 |
| 74,4 | 245 | 3175 | 295 | 4010 | 310 | 4325 | 81,5 | 1050 | 84,3 | 1145 | 88,5 | 1230 |
| 93,0 | 248 | 2300 | 300 | 3300 | 320 | 3800 | 82,5 | 810 | 85,7 | 940 | 91,5 | 1025 |
| 74,4 | 229 | 2990 | 280 | 3900 | 295 | 4150 | 76,3 | 995 | 80 | 1115 | 84,3 | 1185 |
| 55,8 | 210 | 4000 | 264 | 4800 | 280 | 5300 | 70 | 1330 | 75,4 | 1370 | 80 | 1500 |
| 46,5 | 197 | 4775 | 245 | 5600 | 274 | 6000 | 65,5 | 1590 | 70 | 1600 | 78,3 | 1710 |
| 37,2 | 181 | 6200 | 230 | 7000 | 260 | 7480 | 60,3 | 2060 | 65,7 | 2110 | 74,2 | 2140 |
| 32,5 | 170 | 6300 | 222 | 7155 | 251 | 7600 | 56,5 | 2100 | 63,4 | 2245 | 71,7 | 2275 |
| 27,9 | 154 | 6900 | 217 | 8100 | 245 | 8900 | 51,3 | 2310 | 62 | 2400 | 70 | 2540 |
| 18,6 | 135 | 9200 | 203 | 12010 | 225 | 12320 | 45 | 3100 | 58 | 3510 | 64,3 | 3535 |

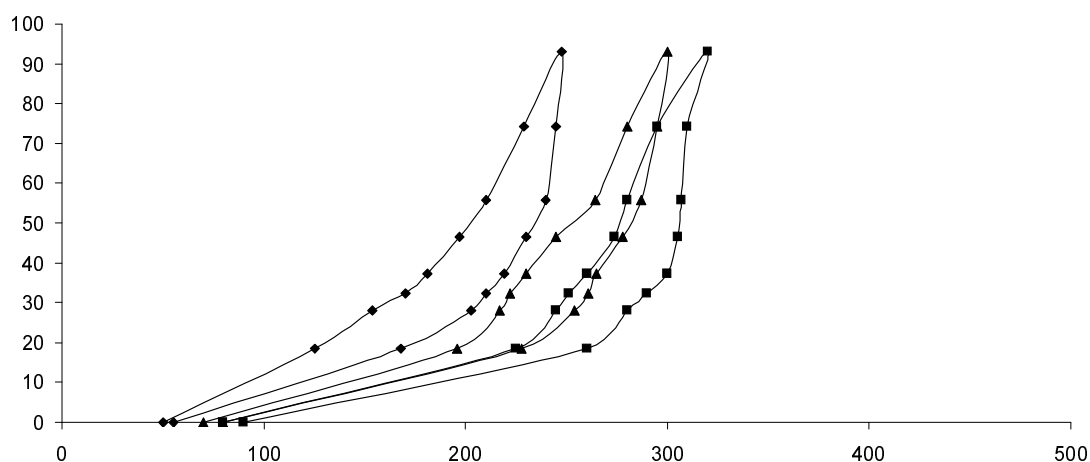


Рис. 1. Реограми течії гелевої основи – 1, гелю «Дентавір-фіто» – 2 та гелю «Метрогіл Дента» – 3 при температурі (20,0±1,0) °С.

їх структур після прикладених напруг, що часто виникають в період технологічного процесу виробництва м'яких лікарських форм [7]. Незначна різниця у значеннях МС гелю та його основи свідчить про відсутність взаємодії між активними інгредієнтами й носієм у досліджуваній гелевій композиції.

Розраховане значення коефіцієнту динамічного розрідження (K_d) гелю «Дентавір-фіто» ($K_d = 71,8\%$) кількісно підтверджує задовільний ступінь розподілення системи під час нанесення на слизову оболонку ротової порожнини або під час здійснення технологічних операцій.

При аналізі дериватограм діючих речовин, гелевої основи й гелю «Дентавір-фіто» встановлено, що ефірні олії до температури (50,0±1,0) °С є стабільними, а в інтервалі температур від 53 °С до 84 °С їх втрати у масі складають 3 %, процес руйнування зразків закінчується при температурі 200 °С.

СЕСК є стабільним до температури (37,0±1,0) °С, в інтервалі температур від 37 до 130 °С відбувається поступова втрата в його масі (рис. 2).

Основа починає плавитись при температурі від (37,0±1,0) °С.

Процес розкладання гелю відбувається у три стадії (рис. 3). На першій стадії – до 37 °С не спо-

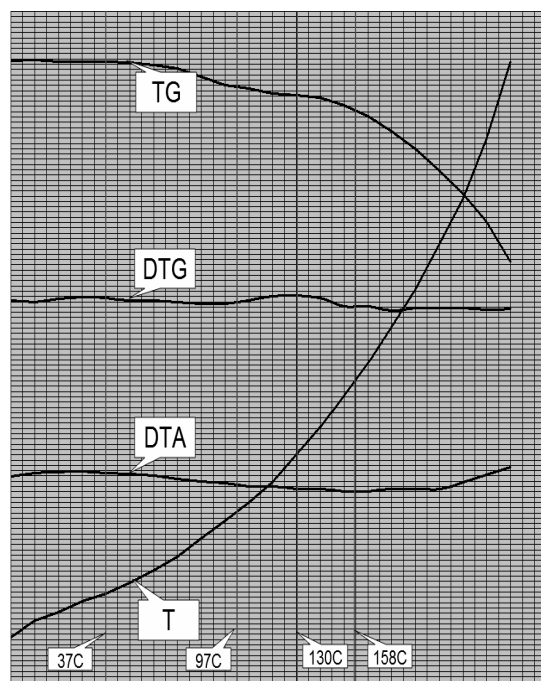


Рис. 2. Дериватограма СЕСК.

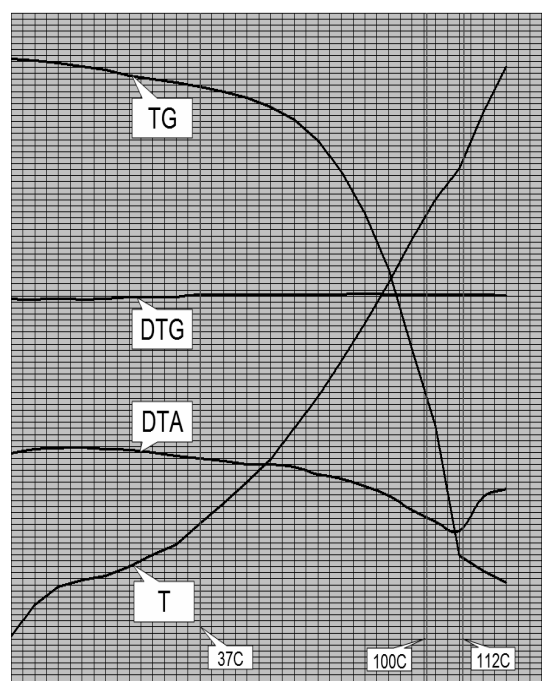


Рис. 3. Дериватограма гелю «Дентавір-фіто».

стерігається втрати вологи у масі. Друга (37–100) °С і третя (до 112 °С) стадії характеризуються швидким безперервним процесом деструкції й супроводжуються значними екзотермічними ефектами.

Таким чином, на підставі проведених термогравіметричних досліджень встановлено, що термічні ефекти зразків мають подібний характер, що може суб'єктивно свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами гелю, виготовленого за запропонованою технологією.

Висновки. 1. Розроблено раціональну лабораторну технологію стоматологічного гелю під

умовною назвою «Дентавір-фіто» з противірусною, антимікробною та репаративною діями.

2. Проведено комплекс фізико-хімічних, реологічних і термогравіметричних досліджень препарату.

3. Встановлено, що з урахуванням особливостей застосування розроблений гель є задовільним за консистентними властивостями, що також підтверджують розраховані значення M_n і K_g .

4. Термічні ефекти зразків діючих речовин, гелевої основи і гелю «Дентавір-фіто» мають подібний характер, що може суб'єктивно свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами препарату.

Література

1. Воробьева В. М. Технология и нормы качества экспериментального стоматологического геля «Эстофит Дента» / В. М. Воробьева, Е. В. Алхимова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 1307-1311.
2. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид., 2 допов. – Х. : ПІРЕГ, 2008. – 620 с.
3. Мустафин Р. А. Исследование реологических свойств лекарственных форм мелоксикама для наружного применения / Р. А. Мустафин, Н. М. Насыбуллина, Л. А. Поцелуева // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 1. – С. 11-14.
4. Рецидивирующий афтозный стоматит – этиология, патогенез / Е. Л. Панфилова, И. М. Рабинович, О. Ф. Рабинович [и др.] // Стоматология. – 2010. – № 1. – С. 71–74.
5. Руденко В. В. До проблеми запальних захворювань порожнини рота / В. В. Руденко // Український ме-

дичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 110–112.

6. Использование поликомпонентной адгезивной мази в сочетании с иммуномоделирующим препаратом в комплексной терапии пузырчатки / С. В. Сирак, И. А. Копылова, В. В. Чеботарев, Ф. М. Аль-Асфари // Пародонтология, – 2012. – Т. 27. – № 2. – С. 62-65.

7. Хаджиева З. Д. Определение реологических показателей и создание технологической схемы производства олеогеля / З. Д. Хаджиева, И. Н. Зилфикаров, Е. А. Теунова // Научные ведомости БелГУ. Серия медицина, фармация. – 2010. – Вып. 12/2. – № 22 (93). – С. 58-61.

8. Хоружа Р. Ю. Застосування при місцевих медикamentозних втручаннях Холісалу під час надання невідкладної допомоги пацієнтам, які страждають на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит / Р. Ю. Хоружа // Современная стоматология. – 2010. – № 2 (51). – С. 53-57.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ «ДЕНТАВИР-ФИТО»

О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: разработана рациональная лабораторная технология стоматологического геля под условным названием «Дентавир-фито» с противовирусными, антимикробными и репаративными свойствами. Проведен комплекс физико-химических, реологических и термогравиметрических исследований препарата.

Ключевые слова: гель, стоматология, разработка, технологические аспекты.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPING DENTAL GEL «DENTAVIR-PHYTO»

O. A. Rukhmakova, T. H. Yarnykh

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: rational laboratory technology of dental gel under conditional name «Dentavir-phyto» with antiviral, antimicrobial and reparative properties is developed. The complex of physical, chemical, rheological and thermogravimetric studies of the medicine is performed.

Key words: gel, dentistry, development, technological aspects.

Отримано 15.08.14

ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАУРИНУ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ЙОГО ОСНОВІ

©Л. В. Соколова¹, В. П. Лозовий², О. Л. Грищук¹, І. І. Бердей¹

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: у статті викладено результати експериментальних термогравіметричних досліджень активного фармацевтичного інгредієнту таурину, допоміжних речовин кислоти сорбінової, субстанції карбополу, гідрофільної мазевої основи та готового гідрофільного гелю з таурином. Встановлено, що таурин, кислота сорбінова, субстанція карбополу відносять до термостабільних речовин. Дериватограми гідрофільної мазевої основи та карбополового гелю з таурином показують неможливість проведення їх термічної стерилізації. Теплові ефекти на дериватограмі гелю з таурином збігаються з тепловими ефектами гідрофільної гелевої основи без таурину, що підтверджує відсутність взаємодії компонентів між собою та повну фізико-хімічну сумісність рецептури розробленого гелю.

Ключові слова: таурин, дериватограма, термогравіметричні дослідження, гель.

Вступ. У процесі отримання різних лікарських форм усі активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини та готова лікарська форма піддають інтенсивному температурному впливу, що створює небезпеку хімічних і фізичних перетворень складових лікарського препарату, навіть до їх деструкції й зміни фармакологічних та фізико-хімічних властивостей лікарського засобу [1–4, 6]. Використання термогравіметричного аналізу у фармацевтичній технології дозволяє вивчити можливість фізико-хімічної взаємодії компонентів лікарської форми в широкому діапазоні температур [2, 3, 4, 6].

Саме тому необхідним та перспективним є проведення термогравіметричних досліджень активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин певних лікарських форм для обґрунтування раціональної технології отримання лікарських препаратів.

Методи дослідження. Об'єктами термогравіметричного дослідження були: активний фармацевтичний інгредієнт таурин та допоміжні речовини кислота сорбінова, субстанція карбополу, мазева гідрофільна основа карбополу та готовий гель з таурином. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі «Shimadzu DTG-60» (Японія) з платино-родієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях від 27 до 251 °С. Як еталонну субстанцію використовували α -Al₂O₃. Швидкість нагрівання становила 10 °С на хв. Маса зразків для досліджень була 22,0–34,5 мг. Отримані дані дериватографічно фіксував у вигляді кривих T, DTA, TGA.

Крива T на дериватограмі показує зміну температури, а крива TGA – зміна маси зразка в період дослідження. Крива DTA відображає диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми і використовується для якісної оцінки дериватограми [5, 7].

Результати й обговорення. На початковому етапі дослідження проводили термогравіметричний аналіз активного фармацевтичного інгредієнта для створення різноманітних твердих та м'яких лікарських форм – таурину. Результати наведено на рисунку 1.

Як видно з наведених даних (рис. 1), активний фармацевтичний інгредієнт – таурин є термічно-стійкою сполукою в діапазоні температур від 25 до 200 °С. Маса зразка при 110,38 °С залишилася незмінною від початку експерименту (24,25 мг).

Кислота сорбінова (рис. 2) порівняно з таурином є більш термолабільною речовиною, оскільки зміна її маси від початку експерименту до температури 139,23 °С склала 15,66 %. Слід зазначити, що при температурі 139,23 °С спостерігається тепловий ефект (30,86 uV), який характеризує температуру плавлення даної сполуки. Проте слід зазначити, що визначені температури є абсолютно прийнятними для проведення термічної стерилізації, при яких таурин та кислота сорбінова не будуть руйнуватися.

На наступному етапі дослідження аналізували дериватограми карбомеру, основи гелю без таурину та гель з таурином (рис. 3–5).

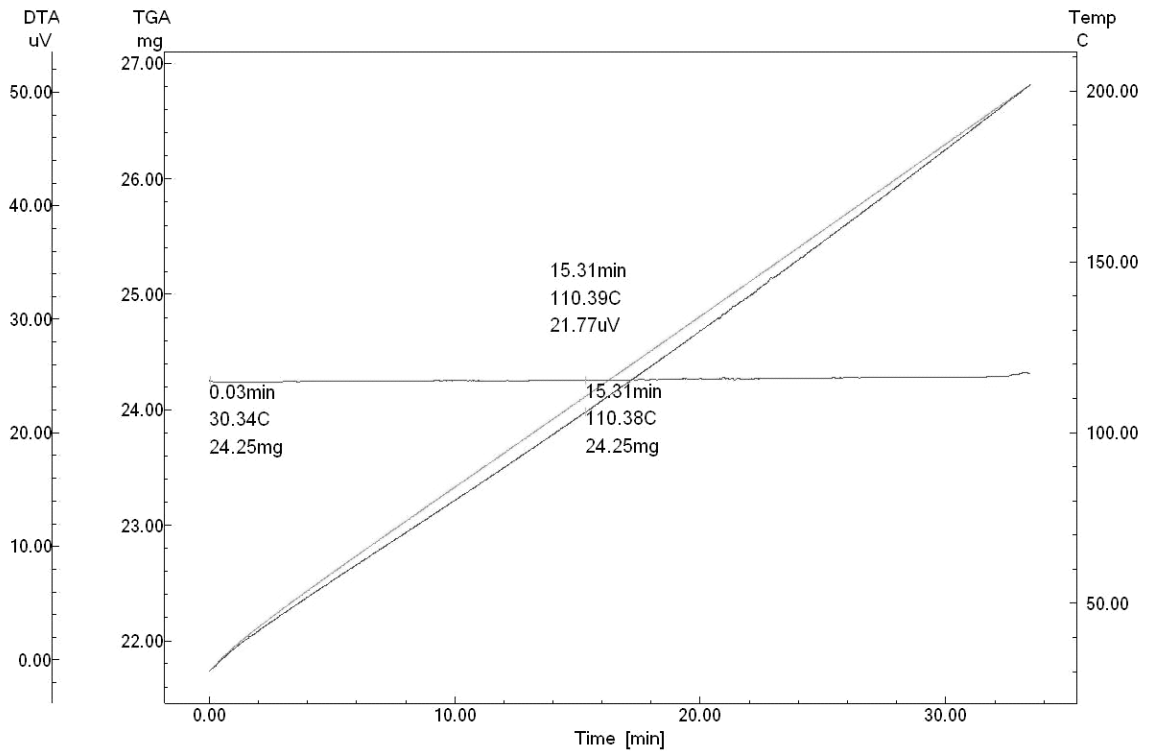


Рис. 1. Дериватограма активного фармацевтичного інгредієнта – таурину.

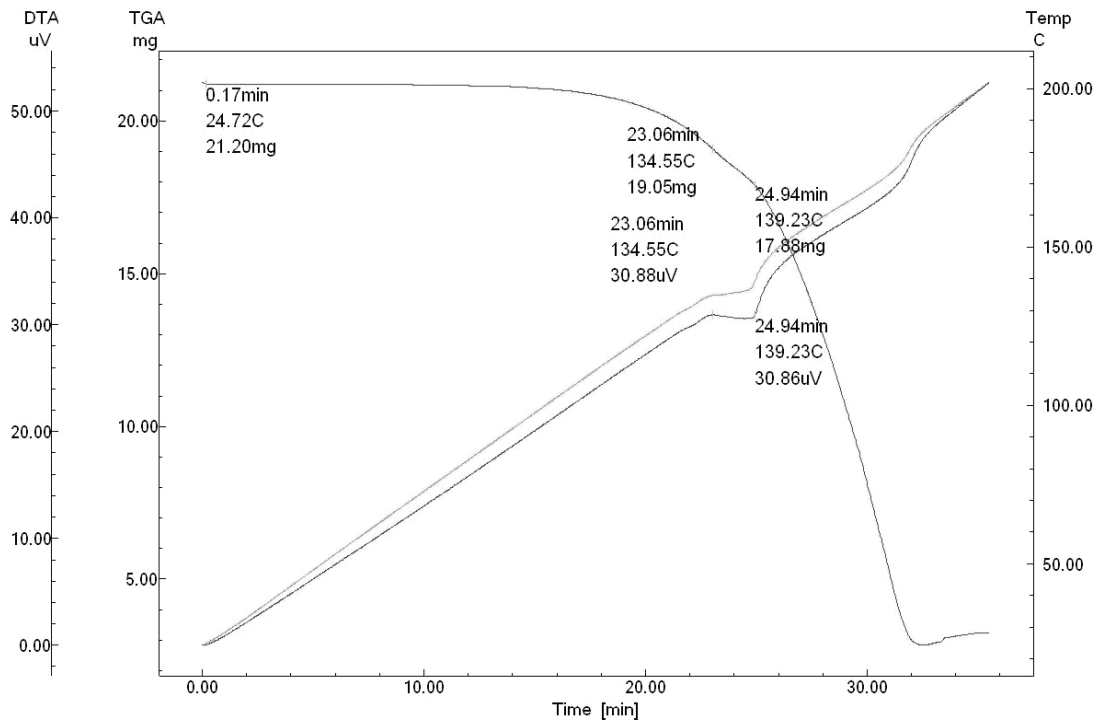


Рис. 2. Дериватограма консерванту – кислоти сорбінової.

Наведені дані характеризують карбомер (рис. 3) як термічно-стабільну сполуку. Втрата маси зразку при температурі 120 °C склала всього 8,50 % від початку експерименту.

Аналізуючи дериватограми гідрофільної гелевої основи (рис. 4.) та гелю з таурином (рис. 5) спостерігали значну втрату маси в дослідних зразках (понад 90 %). Ймовірно, це відбувається за рахунок

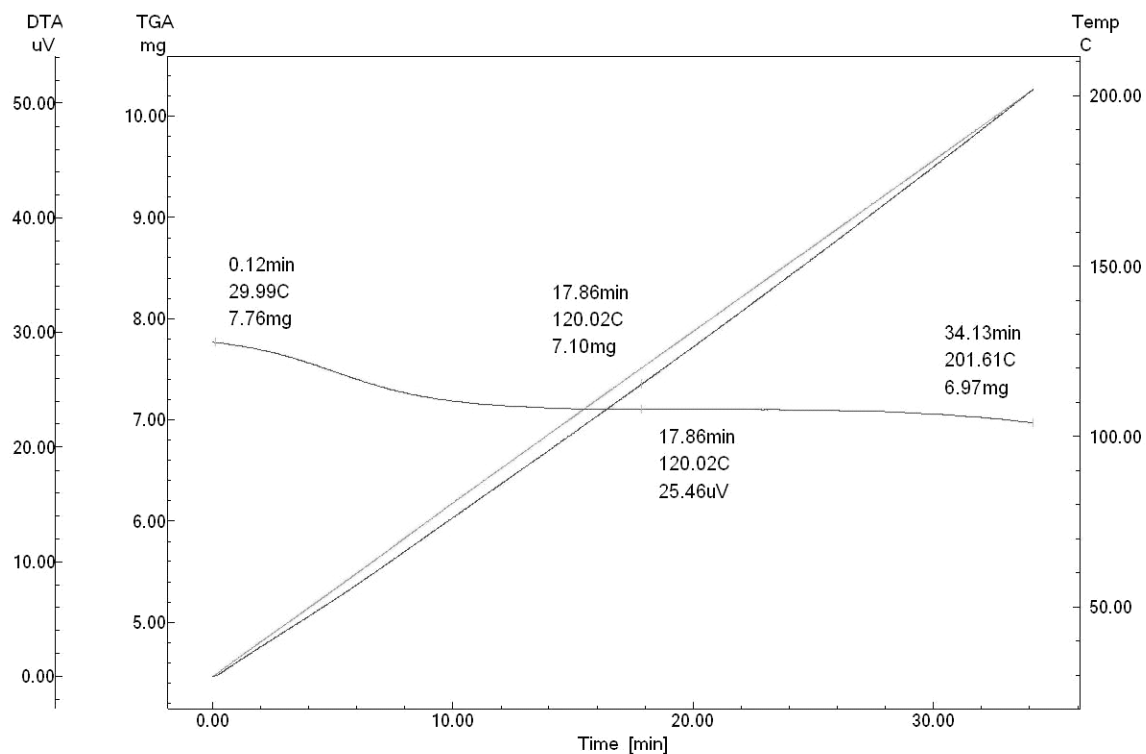


Рис. 3. Дериватограма карбополу.

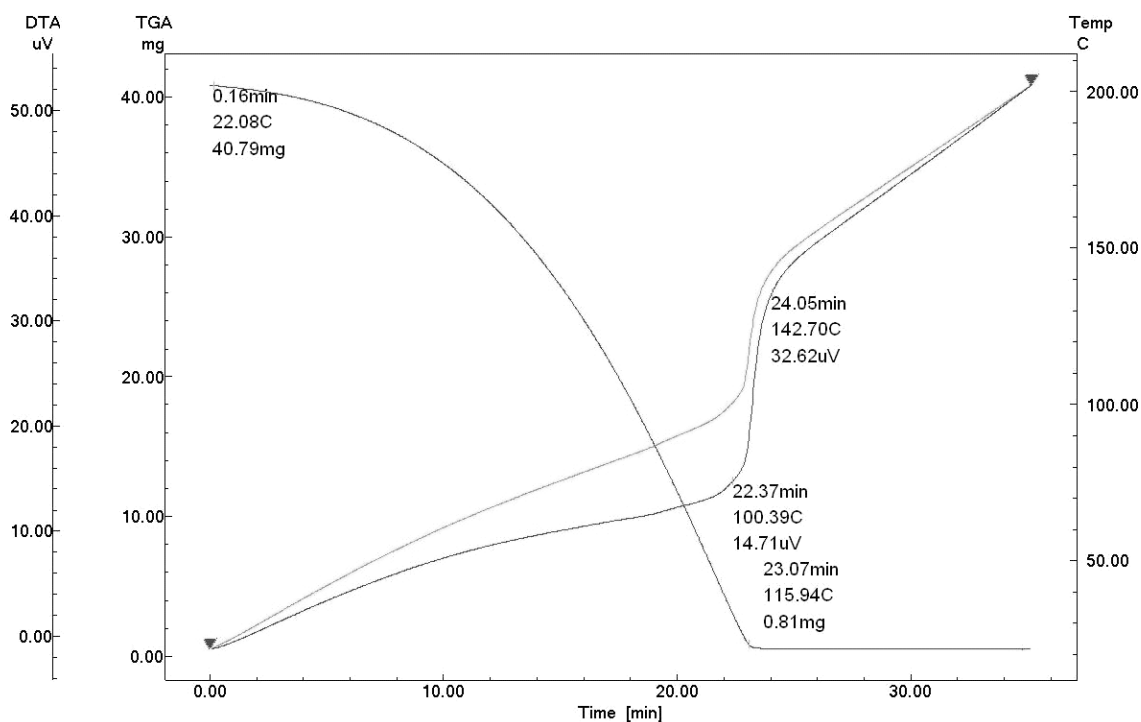


Рис. 4. Дериватограма гідрофільної гелевої основи на основі карбополу.

видалення вологи зі зразків при нагріванні. Проведені дослідження підтверджують неможливість проведення термічної стерилізації готового продукту.

Необхідно зазначити, що наявні теплові ефекти на дериватограмі гелю з таурином збіга-

ються з тепловими ефектами гелевої основи без таурину – це підтверджує відсутність взаємодії компонентів між собою та повну фізико-хімічну сумісність рецептури розробленого гелю.

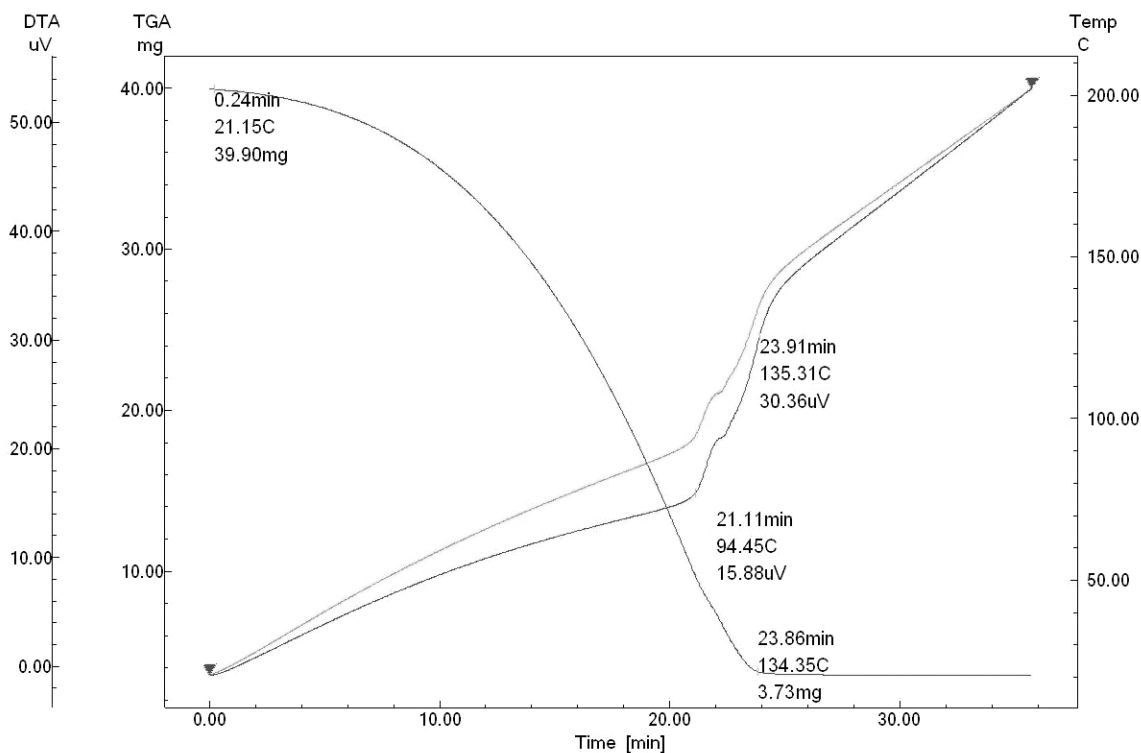


Рис. 5. Дериватограма гідрофільного гелю з таурином.

Висновки. Одержані експериментальні термогравіметричні дані дозволяють використати отримані результати для визначення технологічних прийомів роботи з активним фармацевтичним інгредієнтом – таурином при розробці різноманітних лікарських форм. Висока температура плавлення таурину дозволяє віднести його до групи

термостабільних речовин, які не містять абсорбованої рідини. Результати дериватографічного аналізу показують неможливість проведення термічної стерилізації гідрофільної карбополової основи і готової мазі й підтверджують відсутність взаємодії компонентів між собою й повну фізико-хімічну сумісність рецептури розробленого гелю.

Література

1. Андрюкова Л. М. Оцінка схильності лікарської речовини до деструктивних перетворень — етап фармацевтичної розробки / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова // Фармаком. — № 4. — 2010. — С. 52 – 62.
2. Изучение влияния температурного фактора на структурно-механические свойства суппозиторий с каптоприлом / А. Ж. Абдуллах, Б. С. Бурлака, С. А. Гладышева, Д. М. Романина // Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики. — 2012. — № 3. — С. 72-75.
3. Королев Д. В. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом / Д. В. Королев, К. А. Суворов. — Спб. : СПбГТИ(ТУ), 2003. — 33 с.
4. Стрілець О. П. Термографічне дослідження нового

- комбінованого препарату із гіпотензивною дією / О. П. Стрілець // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. — 2010. — Т. 5, № 4. — С. 29–31.
5. Тиманюк В. А. Биофизика / В. А. Тиманюк, Е. Н. Животова. — Х. : Золотые страницы, 2003. — 704 с.
6. Трунова Т. В. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з N,N-добензиламідом маленової кислоти (дибамком) / Т. В. Трунова, Т. В. Крутських, О. С. Кухтенко // Фармацевтичний часопис. — 2010. — № 4. — С. 35–38.
7. Thermal analysis of the dehydrated form of iclofenac salt / A. Fini, P. J. Sanchez-Soto, M. J. Fernandez-Hervaz [et al.] // International Journal of Pharmacy. — 1998. — Vol. 165, № 1. — P. 79–85.

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАУРИНА И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

Л. В. Соколова¹, В. П. Лозовой², Е. Л. Грищук², И. И. Бердей²

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме: в статье приведены результаты экспериментальных термогравиметрических исследований активного фармацевтического ингредиента таурина, вспомогательных веществ кислоты сорбиновой, субстанции карбопола, гидрофильной мазевой основы и готового гидрофильного геля с таурином. Установлено, что таурин, кислота сорбиновая, субстанция карбопола относятся к термостабильным веществам. Дериватограммы гидрофильной мазевой основы и карбополового геля с таурином показывают невозможность проведения их термической стерилизации. Тепловые эффекты на дериватограмме геля с таурином совпадают с тепловыми эффектами гидрофильной гелевой основы без таурина, что подтверждает отсутствие взаимодействия компонентов между собой и полную физико-химическую совместимость рецептуры разработанного геля.

Ключевые слова: таурин, дериватограмма, термогравиметрические исследования, гель.

THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATIONS OF TAURINE AND MEDICINAL FORM ON ITS BASE

L. V. Sokolova¹, V. P. Lozovyy², O. L. Hryshchuk¹, I. I. Berdei¹

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

²National Medical University O. O. Bohomolets

Summary: the article presents the results of experimental studies of pharmaco-technological properties of active pharmaceutical component taurine, auxiliary substances sorbic acid, substance carbopol, hydrophilic ointment base and ready hydrophilic gel with taurine. Found that taurine, sorbic acid, substance carbopol related to thermostable substances. Derivatograms of hydrophilic ointment base and carbopol gel with taurine show the impossibility of their thermally sterilization. Thermal effects on derivatogramm of gel with taurine coincide with the thermal effects of hydrophilic gel base without taurine, that confirm the lack of interaction between the components and a complete physical and chemical compatibility recipes of developed gel.

Key words: taurine, derivatogramm, thermogravimetric study, gel.

Отримано 13.08.14

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

УДК 616.992.282:616-097:615.371

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОНСЕРВАНТУ В СКЛАДІ ІМУНОБІОЛОГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ КАНДИДАМІКОЗІВ

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

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: в статті досліджено дію різних консервантів (фенол, мертіолят та формальдегід) у складі імунобіологічного препарату для попередження та лікування кандидозної інфекції. В результаті проведених досліджень встановлено, що імунобіологічний препарат з фенолу в концентрації 0,25 % при двократному внутрішньом'язовому введенні по 0,2 мл забезпечує протективний та терапевтичний ефекти. За ефективністю консервувальної дії консервант фенол у концентрації 0,25 % у складі імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* відповідав критерію А відповідно до ДФУ.

Ключові слова: кандидамікоз; антиген; вакцина; імунітет; консервант.

Вступ. Гриби роду *Candida* є найрозповсюдженішим збудником мікотичних захворювань. Ця нозологічна форма є опортуністичною інфекцією й найчастіше виникає на фоні дисбалансу в імунній системі організму, тому навіть при наявності високоактивних протигрибкових засобів лікування кандидозу не завжди буває вдалим. Зі зростанням частоти виявлення даного захворювання серед людей зростає інтерес до стану імунної системи при кандидозах для виявлення тих ланцюгів імунного захисту, вплив на які міг би сприяти лікуванню [1].

Для боротьби з кандидозною інфекцією в останні роки активно досліджують вакцини з імуномодельючими властивостями, як у країнах СНГ, так і в країнах Європи та Америки [5]. Слід зазначити, що на даний момент в Україні не випускають жодної вітчизняної та не зареєстровано жодної імпортової вакцини для профілактики та лікування кандидамікозів. Виходячи з цього, розробка вакцини проти кандидозної інфекції є нагальним питанням сучасної медицини та фармації.

У попередніх дослідженнях було з'ясовано, що імунобіологічний препарат на основі антигенів грибів *C. albicans* з концентрацією білка 3 мг/мл та *C. tropicalis* з концентрацією білка 5 мг/мл у співвідношенні 1:1 володіє протективним та терапевтичним ефектом, проведені дослідження з підбору розчинника, за результатами яких було обрано фосфатно-буферний розчин з рН 7,2 ± 0,2.

Одержаний імунобіологічний препарат доцільно випускати у багаторазових флаконах для одномоментної імунізації певної групи людей. Для багаторазових рідких лікарських засобів не-

обхідність введення ефективного антимікробного консерванту визначають з урахуванням можливого забруднення протягом використання і максимального рекомендованого терміну використання після розкриття контейнера.

Також необхідно відмітити, що введення вакцин можливе лише у лікарнях під наглядом лікарів. На даному етапі досліджень необхідно обрати консервант, який би забезпечував стерильність одержаної вакцини у багаторазовому флаконі після розкриття.

На стадії розробки лікарської форми треба довести, що антимікробна активність лікарського засобу або при необхідності лікарського засобу з додаванням відповідного консерванту забезпечує належний захист від небажаних ефектів, які можуть бути результатом мікробного забруднення лікарського засобу або розмноження в ньому мікроорганізмів у процесі зберігання та використання [2, 3, 4].

При використанні антимікробного консерванту слід показати, що не знижується безпека або ефективність вакцин. Звичайно, не допускається використання антибіотиків як антимікробних консервантів. При розробці вакцин в уповноважений орган необхідно надати дані, що підтверджують ефективність вибраного консерванту впродовж всього терміну придатності лікарського засобу [7, 9, 11].

Як консервант найчастіше у вакцинах використовують меркуротіолят (мертіолят або тимеросал), формальдегід та фенол [6, 8, 10]. Ефективність консерванту може посилюватись або послаблюватись у результаті взаємодії з діючою речовиною або іншими компонентами готового лікарського засобу, а також із пакувальним

або закупорювальним матеріалом. Тому протягом терміну зберігання треба контролювати антимікробну активність консерванту готового лікарського засобу, що зберігається у контейнері, з метою доведення того, що вона не знижується у процесі зберігання.

Дані наукової літератури свідчать, що багато консервантів є агресивними речовинами щодо біологічних об'єктів, тому перед їх використанням необхідно перевірити вплив консервантів на активність імунобіологічного препарату. Для виявлення впливу консерванту на активність імунобіологічного препарату були отримані експериментальні зразки, які складались з розчину імунобіологічного препарату та консервантів, що вивчали у максимально допустимій концентрації.

Метою даної роботи є експериментальне обґрунтування консерванту у складі імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *S. albicans* та *S. tropicalis*.

Методи дослідження. Імунобіологічний препарат на основі антигенів грибів *S. albicans* з концентрацією білка 3 мг/мл та *S. tropicalis* з концентрацією білка 5 мг/мл у співвідношенні 1:1 досліджували з різними консервантами: фенол 0,25 %, мертіолят 0,01 % та формальдегід 0,4 %. При виборі консерванту враховували вимоги, які висувають до цієї групи речовин: активність відносно широкого спектра мікроорганізмів, повільне формування резистентних варіантів мікроорганізмів, прояв антимікробних властивостей у широкому діапазоні рН, сумісність з основними компонентами лікарської форми, безпечність.

Для оцінки здатності імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *S. albicans* та *S. tropicalis* з різними консервантами викликати проєктивний ефект проводили дослідження на здорових білих мишах двохмісячного віку масою 18 – 22 г по 6 тварин у контрольних та дослідних групах, які утримувались в однакових умовах на стандартному раціоні. Перед дослідженнями тварини проходили акліматизацію в умовах експериментальної кімнати. Мишам внутрішньом'язово у верхню частину задньої правої лапи вводили 0,2 мл імунобіологічного препарату з досліджуваними консервантами. Через 14 днів, повторно, в верхню частину задньої лівої лапи вводили 0,2 мл досліджуваного препарату. Тваринам у контрольній групі вводили імунобіологічний препарат без консервантів. Через 1 місяць для однієї групи піддослідних тварин та через 3 місяці для другої групи піддослідних тварин після імунізації проводили внутрішньочеревне зараження тварин. Для цього використовували суспензію грибів *S. albicans* штам ССМ

335-867 у кількості 20 млн. клітин та *S. tropicalis* штам АТТС 20336 у кількості 60 млн клітин в об'ємі 1 мл, які вводили з інтервалом 1 година. Після чого через 14 діб проводили огляд тварин та визначали результати.

Результати проб ураховували за кількістю різних проявів хвороби та оцінювали за наступною 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 були виявлені 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, печені та інших, виділення ретрокультур грибів з органів тварин.

Терапевтичний ефект імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *S. albicans* та *S. tropicalis* з різними консервантами досліджували на здорових білих мишах двохмісячного віку масою 18 – 22 г по 6 тварин у контрольних та дослідних групах, яких утримували в однакових умовах на стандартному раціоні. Перед дослідженнями тварини проходили акліматизацію в умовах експериментальної кімнати. Тварин заражали внутрішньочеревно суспензію грибів *S. albicans* штам ССМ 335-867 у кількості 20 млн клітин та *S. tropicalis* штам АТТС 20336 у кількості 60 млн клітин в об'ємі 1 мл. Через 5 днів мишам внутрішньом'язово у верхню частину задньої правої лапи вводили 0,2 мл імунобіологічний препарат з досліджуваними консервантами. Через 14 днів, повторно, в верхню частину задньої лівої лапи вводили 0,2 мл досліджуваного препарату. Тваринам у контрольній групі вводили імунобіологічний препарат без консервантів. Після чого через 14 діб проводили огляд тварин та визначали результати. Результати ураховували за тією ж схемою, що і при попередніх дослідженнях.

Обґрунтування концентрації обраних консервантів здійснювали згідно з методикою ДФУ (5.1.3. Ефективність антимікробних консервантів). Дослідні зразки інокулювали тест-мікро-

організмами *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger* та проводили дослідження щодо вивчення кількості життєздатних мікроорганізмів протягом 28 діб.

Ефективність консервантів у готовому засобі вважали задовільною, якщо в умовах випробування при зберіганні інокульованих зразків при заданій температурі протягом зазначених проміжків часу спостерігалось значне зменшення або не спостерігалось збільшення числа мікроорганізмів, залежно від вимог до готового лікарського засобу. Критерії оцінки, що показують зменшення числа мікроорганізмів за певний період часу, залежить від потрібного ступеня захисту готових лікарських засобів.

Згідно з вимогами ДФУ препарати повинні відповідати критеріям А або критеріям В для парантеральних та офтальмологічних лікарських засобів, якщо це є обґрунтованим.

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено, що імунобіологічної препарат на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* з консервантами фенолом у концентрації 0,25 % та мертіолятом у концентрації 0,01 % при двократному внутрішньом'язовому введенні по 0,2 мл через 1 та 3 місяці забезпечує напружений імунітет у 100 % мишей. Статистично значимих відмінностей в ефективності вакцини з консервантами фенолом та меркуротіолятом не було виявлено.

Імунобіологічної препарат на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* з консервантам формальдегідом у концентрації 0,4 % через 1 місяць після повторного введення за-

хищав від зараження 100 % тварин та через 3 місяці після повторного введення захищав від зараження 84 % тварин. У 16 % тварин спостерігали ознаки слабкої форми захворювання (+) – неохайний вигляд, відмова від їжі, падіння маси тіла, порушення функції вивідних органів.

Терапевтичний ефект імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* з усіма консервантами становив 100 %. Терапевтичний ефект почав проявлятися через 8 – 14 діб після першого введення вакцини, а через 8 – 14 діб після повторного введення препарату наступало повне одужання тварин (табл. 1).

Результати вивчення активності зразків свідчать, що формальдегід у концентрації 0,4 % знижує протективний ефект імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*, а мертіолят у концентрації 0,01 % та фенол у концентрації 0,25 % зберігає активність імунобіологічного препарату.

Необхідно зазначити, що фенол є концентрованою речовиною, однак його кількість в одній дозі об'ємом 0,2 мл незначна. Мертіолят – це органічна сіль ртуті, однак вона не містить чисту ртуть. Окрім того, фенол та мертіолят добре себе зарекомендував як консерванти для вакцин у продовж багатьох років. Отже, для подальших досліджень обрано фенол і мертіолят.

Далі проведено дослідження ефективності антимікробної консервувальної дії консервантів мертіоляту у концентрації 0,01 %, 0,005 % та фенолу у концентраціях 0,2 %, 0,25 % у розчині імунобіологічного препарату (табл. 2).

Таблиця 1. Склад та активність імунобіологічного препарату з досліджуваними консервантами

| Назва консерванту | Вміст консерванту, % | Протективний ефект, % | | Терапевтичний ефект, % |
|-------------------|----------------------|-----------------------|-----|------------------------|
| | | тривалість, місяць | | |
| | | 1 | 3 | |
| Фенол | 0,25 | 100 | 100 | 100 |
| Мертіолят | 0,01 | 100 | 100 | 100 |
| Формальдегід | 0,4 | 100 | 84 | 100 |
| Контроль | | 100 | 100 | 100 |

Примітки: n=6, контроль – імунобіологічної без консерванту.

Таблиця 2. Ефективність антимікробної консервувальної дії фенолу та мертіоляту з імунобіологічним препаратом

| Тест-мікроорганізми | Консервант/ концентрація у розчині, % | Lg зменшення числа життєздатних мікроорганізмів | | | | |
|---------------------|---------------------------------------|---|---------|-------|--------|--------|
| | | Експозиція | | | | |
| | | 6 год. | 24 год. | 7 діб | 14 діб | 28 діб |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 |
| Критерій ДФА А/В | Бактерії | 2/- | 3/1 | -/3 | -/- | НВ*/НЗ |
| Критерій ДФА А/В | Гриби | -/- | -/- | 2/- | -/1 | НЗ |

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 |
|---------------|--------------------|------|------|------|------|------|
| S. aureus | Фенол / 0,2% | 1,78 | 2,85 | 1,37 | НВ | НВ |
| | Мертіолят / 0,005% | 1,34 | 1,68 | 1,32 | НВ | НВ |
| | Фенол / 0,25% | 2,15 | 3,54 | НВ | НВ | НВ |
| | Мертіолят / 0,01% | 1,73 | 1,82 | 1,95 | НВ | НВ |
| P. aeruginosa | Фенол / 0,2% | 1,87 | 2,54 | НВ | НВ | НВ |
| | Мертіолят / 0,005% | 1,23 | 2,35 | 1,12 | НВ | НВ |
| | Фенол / 0,25% | 2,47 | 3,17 | НВ | НВ | НВ |
| | Мертіолят / 0,01% | 1,64 | 2,73 | 1,57 | НВ | НВ |
| C. albicans | Фенол / 0,2% | 2,45 | 3,24 | НВ | НВ | НВ |
| | Мертіолят / 0,005% | 3,42 | 4,35 | 3,54 | НВ | НВ |
| | Фенол / 0,25% | 4,15 | 5,73 | НВ | НВ | НВ |
| | Мертіолят / 0,01% | 3,87 | 4,78 | 3,95 | НВ | НВ |
| A. niger | Фенол / 0,2% | 0,38 | 1,85 | 2,65 | 2,07 | 5,17 |
| | Мертіолят / 0,005% | 0,83 | 2,64 | 3,45 | НВ | НВ |
| | Фенол / 0,25% | 4,52 | НВ | НВ | НВ | НВ |
| | Мертіолят / 0,01% | 1,25 | 3,02 | 3,74 | НВ | НВ |

Примітки: НВ – життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені; НЗ – число життєздатних клітин не повинно збільшуватись.

У результаті досліджень встановлено, що за ефективністю консервувальної дії критерію А ДФУ відповідав консервант фенол у концентрації 0,25 %. Фенол у концентрації 0,2 % та мертіолят у концентрації 0,01 % та 0,005 % не відповідали вимогам ДФУ. Згідно з отриманими результатами як консервант обрано фенол у концентрації 0,25 %.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що фосфатно-буферний розчин з рН $7,2 \pm 0,2$ імунобіологічного препарату на основі

антигенів грибів *C. albicans* з концентрацією білка 3 мг/мл та *C. tropicalis* з концентрацією білка 5 мг/мл у співвідношенні 1:1 з консервантом фенол у концентрації 0,25 % при двократному внутрішньом'язовому введенні по 0,2 мл забезпечує протективний та терапевтичний ефекти.

За ефективністю консервувальної дії консервант фенол у концентрації 0,25 % у складі імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* відповідав критерію А відповідно до ДФУ.

Література

1. Голубка О. В. Поширення кандидозів, загальна характеристика збудника, особливості лабораторної діагностики / О. В. Голубка // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – № 2. – С. 51-59.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид., 3 допов., – Х. : РІРЕГ, 2009. – 280 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. / МОЗ України; НФаУ; авт.-уклад: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 598 с.
4. Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология. Технология производства иммунобиологических препаратов / Ю. М. Краснопольский, М. И. Борщевская. – Харьков : НТУ «ХПИ», 2009. – 352 с.
5. Cassone A. Development of vaccines for *Candida albicans*: fighting a skilled transformer / A. Cassone // Nature Reviews Microbiology. – 2013. – Vol. 11. – P. 884–891.
6. Comparative evaluation of phenol and thimerosal as

- preservatives for a candidate vaccine against American cutaneous leishmaniasis / W. Mayrinkl, C. A. P. Tavares, R. B. de Deus [et al.] // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 86–91.
7. Crommelin D. J. A. Pharmaceutical biotechnology: fundamentals and applications, 4th ed. / D. J. A. Crommelin, R. D. Sindelar, B. Meibohm – New York: Springer, 2013. – 490 p.
8. Geier D. A. The relative toxicity of compounds used as preservatives in vaccines and biologics / D. A. Geier, S. K. Jordan, M. R. Geier // Med. Sci. Monit. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 21–27.
9. Globig S. Current Research in Pharmaceutical Technology / S. Globig, W. Hunter Jr. – Apple Academic Press, 2011. – 294 p.
10. Offit P. A. Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals? / P. A. Offit, R. K. Jew // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112, № 6. – P. 1394–1397.
11. Vaccine manufacturing: challenges and solutions / Jeffrey B Ulmer, Ulrich Valley & Rino Rappuoli // Nature Biotechnology. – 2006. – № 24. – P. 1377–1383.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНСЕРВАНТА В СОСТАВЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДАМИКОЗОВ

Н. В. Рыбалкин, Н. И. Филимонова, О. П. Стрилец, Л. С. Стрельников

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье исследовано действия различных консервантов (фенол, мертиолят и формальдегид) в составе иммунобиологического препарата для предупреждения и лечения кандидозной инфекции. В результате проведенных исследований установлено, что иммунобиологический препарат с фенол в концентрации 0,25 % при двукратном внутримышечном введении по 0,2 мл обеспечивает протективный и терапевтический эффекты. По эффективности консервирующих действия консервант фенол в концентрации 0,25 % в составе иммунобиологического препарата на основе антигенов грибов *C. albicans* и *C. tropicalis* отвечал критерию А согласно ГФУ.

Ключевые слова: кандидамикоз, антиген, вакцина, иммунитет, консервант.

EXPERIMENTAL BASIS PRESERVATIVES IN IMMUNOBIOLOGICALS COMPOSITION FOR PREVENTION AND TREATMENT CANDIDIASIS

M. V. Rybalkin, N. I. Filimonova, O. P. Strilets, L. S. Strelnikov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: this article was researching different preservatives (phenol, formaldehyde and mertiolat) consisting of immunobiological preparations for the prevention and treatment of this infection. As a result, the research found that immunobiological preparations of phenol at a concentration of 0.25 % at twice the intramuscular injection of 0.2 ml provides protective and therapeutic effects. On the effectiveness of preserving action phenol preservative at a concentration of 0.25 % as part of immunobiological preparations of antigens from fungi *C. albicans* and *C. tropicalis* meet criteria A in accordance with the SPU.

Key words: candidiasis, antigen, vaccine, immunity, preservative.

Отримано 19.08.14

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

УДК 543.422.3:[547.541.521+547.565]

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧАННЯ СУЛЬФАТІАЗОЛУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛЮДИНИ З ВИКОРИСТАННЯМ АЗОРЕАГЕНТІВ

© М. Я. Бойко^{1,2}, І. Я. Коцюмбас¹, О. Я. Коркуна², С. М. Мелікян¹,
Т. Я. Врублевська², Г. Ю. Тесляр¹

¹Державний науково-дослідний контрольний інститут ветпрепаратів та кормових добавок, Львів

²Львівський національний університет імені Івана Франка

Резюме: розроблено методіку спектрофотометричного визначення вмісту сульфатіазолу з використанням моноазобарвника тропеоліну О та гетероциклічної азосполуки 4-(2-піридилазо) резорцину в сироватці крові при антибактеріальній терапії хворих. Пробопідготовка зразка передбачає видалення білків з реакційної суміші осадженням перхлоратною кислотою. Аналітична реакція ґрунтується на утворенні забарвленого продукту взаємодії діазосоли сульфатіазолу з азореагентами. Отримані результати спектрофотометричного визначення сульфатіазолу з азореагентами підтверджуються результатами високоефективної рідинної хроматографії.

Ключові слова: спектрофотометрія, високоефективна рідинна хроматографія, сироватка крові, сульфатіазол, тропеолін О, 4-(2-піридилазо) резорцин, 4-(2-тіазолілазо) резорцин.

Вступ. Невпинно зростаюче використання лікарських засобів, у тому числі препаратів, що містять сульфаніламід (СА), вимагає контролю за їх дозуванням, оскільки недосаження терапевтичної дози призводить до неефективного лікування, а передозування препаратами негативно впливає на організм людини. При потрапленні у кров до 90 % СА зв'язуються і, відповідно, транспортуються білками плазми, в основному, – альбумінами. У випадках фармакокінетичного супроводу, при терапії сульфаніламідними препаратами, здійснюють контроль вмісту СА у біологічних рідинах, зокрема, у цільній крові, плазмі, частіше у сироватці, а також у сечі тощо [1, 2]. Згідно з літературними даними, з цією метою використовують виключно метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Проте конкретні методіки не завжди характеризуються задовільними результатами, оскільки пробопідготовка, що пропонується авторами методик, дозволяє вилучати не більше 75–85 % СА зі сироватки [3–5]. До того ж, визначання за допомогою методу ВЕРХ вимагає використання вартісного обладнання, реактивів. Використання методу спектрофотометрії дозволяє спростити та здешевити проведення рутинних аналізів при збереженні необхідних точності, чутливості та відтворюваності. Метою дослідження було встановлення вмісту в сироватці крові людини сульфатіазолу (СТЗ) – доволі поширеної у клінічній практиці лікарської речовини, розробленою нами методикою спектрофотометричного визна-

чення цього СА з використанням азореагентів (АР) – кислотного моноазобарвника тропеоліну О [6, 7] та гетероциклічних азореагентів 4-(2-піридилазо) резорцину (ПАР) [8] та 4-(2-тіазолілазо) резорцину (ТАР) [9].

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були таблетки «Норсульфазол», 0,5 г (виробник ТзОВ «Мосхимфармпрепарати імені Н. А. Семашко», Росія). Усі розчини для визначень готували на воді високоочищеній. Розчини сульфатіазолу готували розчиненням точної наважки реактиву фармакопейної чистоти (не менше 99 %) фірми Sigma; розчини тропеоліну О готували розчиненням точної наважки реактиву фірми «Merck» (не менше 88 % основної речовини); розчин натрій нітриту та натрій тетраборату готували розчиненням точної наважки реактивів кваліфікації «ч.д.а.»; робочі розчини хлоридної кислоти готували розведенням концентрованої кислоти кваліфікації «х.ч.»; використовували перхлоратну кислоту концентрації 70 %, реактив фірми «Merck».

У роботі використовували обладнання та матеріали: спектрофотометр CARY.WIN – UV-VIS-50 (Varian, США) з кюветами $l = 1$ см; рН-метр PB 11 (Sartorius, Німеччина) з аргентум хлоридним електродом порівняння; рідинний хроматограф ProStar 410 Autosampler system (Varian, США); центрифуга Heraeus Multifuge 1S-R (Thermo Scientific, США); завихрювач для рідких сумішей Vortex Mixer Barnstead Thermolyne Maxi Mix II; мікрофільтри типу PTFE (Millipore, США) з діамет-

ром пор 0,22 мкм; пластикові пробірки з дозованим вакуумом Venosafe (Terumo Europe N.V., Бельгія).

Методика отримання сироватки крові для проведення досліджень

Сироватку крові отримували, відбираючи на тещесерце у пластикову пробірку з дозованим вакуумом 10 мл венозної крові. Пробірку з кров'ю витримували у термостаті при 37°C впродовж 30 хв. Сироватку відділяли від згустка центрифугуванням впродовж 10 хв при 3000 г. Зберігали сироватку при +4°C впродовж 48 год без додавання консервантів [10].

Методика пробопідготовки сироватки крові для спектрофотометричного визначення СТЗ за продуктами його взаємодії з АР

Пробопідготовку виконували в режимі температур (0-5)°C.

У центрифужну пробірку місткістю 2 мл вносили 1,0 мл сироватки крові, до неї додавали 0,050 мл 70 % перхлоратної кислоти, перемішували 1 хв з допомогою завихрювача, після чого центрифугували впродовж 5 хв при 12000 г. Аліквоту надосадової рідини об'ємом 0,850 мл, одержаної після першого центрифугування, переносили у мірну колбу місткістю 25 мл. До осаду додавали 0,800 мл води та 0,050 мл 70 % розчину перхлоратної кислоти, перемішували з допомогою завихрювача до одержання гомогенної суспензії, після чого знову центрифугували впродовж 5 хв при 12000 г. Надосадову рідину, одержану після другого центрифугування, кількісно переносили до тієї ж мірної колби з надосадовою рідиною, одержаною після першого центрифугування, та використовували для спектрофотометричного визначення вмісту СТЗ за продуктами його взаємодії з АР.

Методика визначення СТЗ за продуктами його взаємодії з АР

Визначення СТЗ виконували за звичайних умов.

У мірну колбу місткістю 25 мл послідовно вносили 5,0 мл 1М розчину хлоридної кислоти, аліквоту досліджуваного розчину з вмістом СА в межах $1,5 - 3,0 \cdot 10^{-5}$ М (кінцева концентрація), додавали 0,5 мл $1,25 \cdot 10^{-2}$ М розчину натрій нітриту при визначанні СТЗ з ТрО або 0,8 мл $1,25 \cdot 10^{-2}$ М розчину натрій нітриту при визначанні СТЗ з ПАР чи ТАР. Після перемішування суміш витримували впродовж 10 хв у крижаній бані, вносили 0,5 мл $1,25 \cdot 10^{-3}$ М розчину ТрО або 0,5 мл $3,0 \cdot 10^{-3}$ М розчину ПАР чи 0,5 мл $2,25 \cdot 10^{-3}$ М розчину ТАР, вносили 2,5 мл 0,1М розчину натрій тетраборату та підлужнювали розчином натрій гідроксиду до pH = 10,5 при визначанні СТЗ з ТрО або до pH = 11,0 при визначанні СТЗ з ПАР чи pH = 9,5

при визначанні СТЗ з ТАР. Вимірювання інтенсивності світлопоглинання розчину досліджуваного зразка відносно компенсаційного розчину (розчин, що містить усі реагенти, за винятком аналіту, та пройшов усі стадії реакції) проводили при $\lambda = 595$ нм, $l = 1$ см [6, 7].

Методика пробопідготовки сироватки крові для визначення СТЗ методом ВЕРХ

Пробопідготовку, за винятком фільтрування надосадової рідини крізь мікрофільтр, виконували в режимі температур (0-5)°C.

У центрифужну пробірку об'ємом 2 мл вносили 1,0 мл сироватки крові, додавали 0,050 мл 70 % перхлоратної кислоти та ретельно перемішували 1 хв, після чого центрифугували впродовж 5 хв при 12000 г. Аліквоту надосадової рідини об'ємом 0,850 мл переносили у іншу центрифужну пробірку місткістю 2,0 мл. До осаду додавали 0,400 мл води та 0,050 мл 70 % розчину перхлоратної кислоти, перемішували з допомогою завихрювача до одержання гомогенної суспензії, після чого знову центрифугували впродовж 5 хв при 12000 г. Надосадову рідину, одержану після другого центрифугування, кількісно переносили до центрифужної пробірки з надосадовою рідиною, отриманою після першого центрифугування. До отриманого розчину при перемішуванні повільно додавали, порціями по 10–15 мг, сухий калій карбонат загальною масою 80 мг. Осад, що утворюється, осаджували центрифугуванням впродовж 5 хв при 12000 г. Відбирали 1,2 мл надосадової рідини у пробірку об'ємом 5 мл і додавали 3,6 мл мобільної фази. Отриманий розчин фільтрували крізь мікрофільтр з діаметром пор 0,22 мкм та переносили у віалу для подальшого хроматографічного аналізу.

Умови хроматографічного визначення: колонка C_{18} (250 мм × 4,6 мм, $d = 0,005$ мм); мобільна фаза – 2 % розчин ацетатної кислоти – ацетонітрил = 55 : 45 (об. / об.); швидкість потоку – 1,0 мл/хв; УФ-детектування – при $\lambda = 264$ нм; час утримування – 5,40 хв; об'єм внесеного зразка – 20 мкл.

Методика пробопідготовки модельного розчину (суміші сироватки крові з СТЗ)

Модельний розчин готували змішуванням водного розчину СТЗ зі сироваткою крові (4,75 мл сироватки і 0,25 мл розчину, що містив 1,54 мг/мл СТЗ). Суміш витримували при кімнатній температурі впродовж 1 год, після чого проводили пробопідготовку двох аліквот – одну аліквоту готували для спектрофотометричного визначення СТЗ з азореагентами, а з іншою аліквотою виконували пробопідготовку для хроматографічного визначення СТЗ, як це описано вище.

Результати й обговорення. Для проведення визначань необхідно було осадити білки сироватки, оскільки при внесенні аліквоти сироватки крові до кислого реакційного середовища білки денатують і утворюють каламуть. Для осадження білків, згідно з літературними даними, використовують різні осаджувачі, серед яких трихлороцтова кислота, ацетонітрил, етилацетат, амоній сульфат, перхлоратна кислота тощо [11, 12]. Нами було перевірено вплив осаджувачів на аналітичний сигнал при визначанні СА з азобарвником ТрО. Результати показали, що органічні осаджувачі переважно негативно впливають на вихід аналітичної форми СА, а максимальний вихід продукту отримується при використанні розчину перхлоратної кислоти з кінцевою її концентрацією при осадженні, рівною 5% (табл. 1).

У процесі пробопідготовки досліджуваного зразка для визначання СТЗ методом ВЕРХ кислоти, якою осаджували білки сироватки крові, необхідно було нейтралізувати, для чого використовували сухий калій карбонат [13, 14] з попередньо розрахованою масою наважки. Були перевірені різні варіанти пробопідготовки для

визначання СТЗ у модельних розчинах, що містили сироватку крові та такий самий доданий вміст цього аналіту, що був використаний при спектрофотометричному визначанні з азобарвником ТрО (табл. 2). Отримані результати засвідчили, що дворазове осадження білків перхлоратною кислотою дозволяє максимально вилучити СТЗ з матриці сироватки. Нейтралізація перхлоратної кислоти калій карбонатом не збільшувала вихід СТЗ з матриці сироватки, проте ця стадія є необхідною у пробопідготовці при хроматографічному визначанні СТЗ, і тому в цьому випадку застосовували дворазове осадження білків сироватки перхлоратною кислотою з наступною нейтралізацією її калій карбонатом.

Використовуючи умови максимального вилучення СТЗ зі сироватки крові, визначали вміст СТЗ у модельних розчинах методом «введено-знайдено», з використанням трьох азореагентів – ТрО, ПАР і ТАР, (табл. 3). У реальному зразку крові хворої людини, яка приймала препарат (табл. 4), СТЗ визначали з використанням лише двох азореагентів – ТрО та ПАР.

Таблиця 1. Вплив природи реагента – осаджувача білків сироватки крові, на визначання СТЗ з азобарвником ТрО. $C_{\text{HCl}} = 0,5 \text{ M}$, $C_{\text{СТЗ}} = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{NaNO}_2} = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{ТрО}} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7} = 0,01 \text{ M}$, $\text{pH} = 10,5$; $n = 3$, $P = 0,95$

| Реагент для осадження білків (кінцева концентрація в суміші при осадженні білків) | Внесено, $C_{\text{СТЗ}}$, (мкг/мл) | Знайдено, $\bar{C}_{\text{СТЗ}} \pm \Delta C$, (%) | S_r |
|--|---|--|-------|
| Трихлороцтова кислота (5%) | 100 | 71±5 | 0,028 |
| Перхлоратна кислота (5%) | | 98±3 | 0,032 |
| Амоній сульфат (5%) | | 95±3 | 0,035 |
| Натрій вольфрамат (0,4%) | | 85±5 | 0,036 |
| Етанол (4%) | | 91±4 | 0,044 |
| Метанол (4%) | | 75±3 | 0,040 |
| Ацетонітрил (4%) | | 61±5 | 0,045 |
| Етилацетат (4%) | | 65±5 | 0,038 |

Таблиця 2. Визначання СТЗ з ТрО у сироватці крові, підготовленій для аналізу різними способами. $C_{\text{HCl}} = 0,5 \text{ M}$, $C_{\text{СТЗ}} = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{NaNO}_2} = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{ТрО}} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7} = 0,01 \text{ M}$, $\text{pH} = 10,5$; $n = 3$, $P = 0,95$

| Операція пробопідготовки | Внесено | Знайдено | | S_r |
|---|------------------------------|---|--|-------|
| | $C_{\text{СТЗ}}$, мкг/мл | $\bar{C}_{\text{СТЗ}} \pm \Delta C$, мкг/мл | $\bar{C}_{\text{СТЗ}} \pm \Delta C$, % | |
| Одноразове осадження білків перхлоратною кислотою | 77 | 59±1 | 76±1 | 0,003 |
| Дворазове осадження білків перхлоратною кислотою | | 73±2 | 94±3 | 0,012 |
| Одноразове осадження білків перхлоратною кислотою з наступною нейтралізацією її калій карбонатом | | 70±4 | 91±5 | 0,023 |
| Дворазове осадження білків перхлоратною кислотою з наступними нейтралізаціями її калій карбонатом | | 72±2 | 93±3 | 0,011 |

Таблиця 3. Визначання СТЗ з АР у модельному розчині сироватки крові методом «введено-знайдено».

$C_{Na_2B_4O_7} = 0,01 \text{ M}$, $n=3$, $P=0,95$.
 ТрО: $C_{HCl} = 0,5 \text{ M}$, $C_{СТЗ} = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{NaNO_2} = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{ТрО} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $pH = 10,5$;
 ПАР: $C_{HCl} = 0,5 \text{ M}$, $C_{СТЗ} = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{NaNO_2} = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{ПАР} = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $pH = 11,0$;
 ТАР: $C_{HCl} = 1,0 \text{ M}$, $C_{СТЗ} = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{NaNO_2} = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{ТАР} = 4,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $pH = 9,5$

| Методика | Введено | Знайдено | | |
|---------------------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|-------|
| | $C_{СТЗ}$, мкг/мл | $\bar{C}_{СТЗ} \pm \Delta C$, мкг/мл | $\bar{C}_{СТЗ} \pm \Delta C$, % | S_r |
| СФ, з використанням ТрО | 77 | 73±2 | 94±3 | 0,012 |
| СФ, з використанням ПАР | | 69±3 | 89±4 | 0,016 |
| СФ, з використанням ТАР | | 83±32 | 107±41 | 0,154 |
| ВЕРХ, з використанням УФ-детектора | | 71±1 | 92±2 | 0,006 |

Таблиця 4. Визначання СТЗ у сироватці крові лікованого пацієнта

з використанням АР. $C_{Na_2B_4O_7} = 0,01 \text{ M}$, $n=5$, $P=0,95$.
 ТрО: $C_{HCl} = 0,5 \text{ M}$, $C_{СТЗ} = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{NaNO_2} = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{ТрО} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $pH = 10,5$;
 ПАР: $C_{HCl} = 0,5 \text{ M}$, $C_{СТЗ} = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{NaNO_2} = 4,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{ПАР} = 6,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $pH = 11,0$

| Методика | 1 год після введення | | 2 год після введення | |
|------------------------------------|--|-------|--|-------|
| | $\bar{C}_{СТЗ} \pm \Delta C$, мкг/мл | S_r | $\bar{C}_{СТЗ} \pm \Delta C$, мкг/мл | S_r |
| СФ, з використанням ТрО | 31±2 | 0,023 | 24±3 | 0,055 |
| СФ, з використанням ПАР | 31±5 | 0,060 | 22±4 | 0,063 |
| ВЕРХ, з використанням УФ-детектора | 30±2 | 0,016 | 24±1 | 0,007 |

Наведені в таблиці 3 дані щодо аналізу модельних розчинів свідчать, що результати визначення СТЗ спектрофотометричним методом, з використанням азореагентів ТрО та ПАР, при оптимальних умовах вилучення цього СА зі сироватки крові, підтверджуються результатами його хроматографічного визначання. Спектрофотометричне визначання СТЗ з використанням азореагента ТАР характеризується дуже низь-

кою відтворюваністю (похибка ~40%), що можна пояснити впливом матричних компонентів.

Хроматографічне визначання проводили з використанням УФ-детектора, при цьому на хроматограмі спостерігали чітке розділення піків матриці та аналіту. Цей факт є свідченням того, що на отриманий результат впливала лише ефективність вилучення СТЗ зі сироватки крові. Вилучення СА з допомогою ацетонітрилу сягає

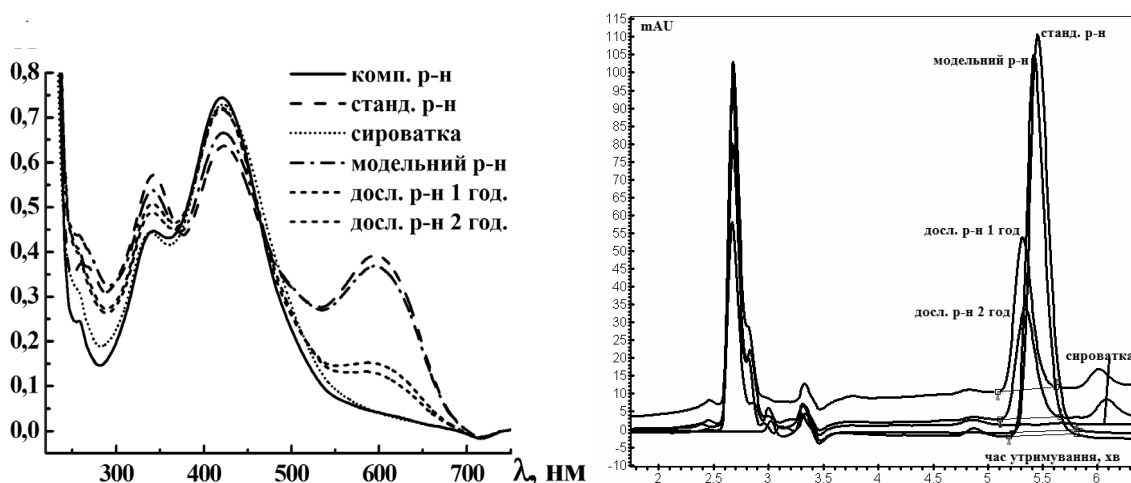


Рис. 1. Електронні спектри поглинання розчинів ТрО та продуктів його взаємодії з діазосіллю СТЗ та хроматограми розчинів СТЗ при визначанні його вмісту у сироватці крові. $C_{HCl} = 0,5 \text{ M}$, $C_{СТЗ} = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{NaNO_2} = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C_{ТрО} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{Na_2B_4O_7} = 0,01 \text{ M}$, $pH = 10,5$.

~85 % [3, 4], а застосування етилацетату дозволяє вилучати СА зі сироватки крові на рівні усього ~75 % [5]. І лише запропонований спосіб пробопідготовки зразка з дворазовим осадженням білків перхлоратною кислотою дозволяє вилучати понад 90 % СТЗ, що значно підвищує ефективність визначання СА у сироватці крові.

Оскільки СТЗ є лікарським засобом короткотривалої дії і максимальна його концентрація в крові досягається через 1 – 2 год, зразки крові лікованого пацієнта відбирали через одну та дві години з моменту першого прийому лікарського засобу. Визначання проводили методом порівняння аналітичного сигналу досліджуваного розчину зі сигналом розчину лікарської речовини СТЗ, що пройшов всі стадії пробопідготовки сироватки крові. На рисунку 1 наведено електронні спектри світлопоглинання, отримані відносно води та хроматограми, отримані при визначанні СТЗ у зразках сироватки крові.

Отримані результати спектрофотометричного визначання СТЗ з використанням ТрО та ПАР у

сироватці крові, відібраної через одну та дві години після прийому ліків, теж підтверджуються результатами хроматографічного визначання. Як свідчать дані, наведені у таблиці 4, впродовж другої години після вживання лікарського засобу, вміст СА у крові зменшується на 25 % порівняно з першою годиною.

Висновки. 1. Підібрано оптимальні умови для осадження білків при визначанні СТЗ в сироватці крові людини спектрофотометричним методом та методом ВЕРХ.

2. Розроблено методики спектрофотометричного визначання СТЗ з використанням азореагентів ТрО та ПАР в депротейнізованій сироватці крові людини.

3. Показано, що розроблені методики спектрофотометричного визначання СТЗ з використанням азореагентів ТрО та ПАР, але не з ТАР, дозволяють визначати вміст цього СА в крові людини, при цьому характеризуються достатньою чутливістю та селективністю, а за експресністю значно переважають хроматографічне визначання.

Література

1. Химия белка. Часть 2. Избранные разделы частной химии белка / [Ашмарин И. П., Садикова Н. В., Тукачинский С. Е., Мюльберг А. А.]. – Ленинград : Изд. ЛГУ, 1971. – 112 с.
2. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів [Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. та ін.] – [2-ге вид.]. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 784 с.
3. Determination of sulfadimethoxine residues in skunk serum by HPLC / T. M. Primus, S. M. Jojola, S. J. Robinson [et al.] // J. Liq. Chromatogr. R T.– 2007. – Vol. 30. – P. 2095–2102.
4. Соколова Л. И. Определение некоторых сульфаниламидных препаратов в биологических жидкостях и тканях при их совместном присутствии в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ / Л. И. Соколова, А. П. Черняев // Хим.-фарм журнал. – 2005. – Т. 39. – № 6. – С. 52–54.
5. Gochin R. Simultaneous determination of trimethoprim, sulfamethoxazole and N⁴-acetylsulfamethoxazole in serum and urine by high-performance liquid chromatography / R. Gochin, I. Kanfer, J. M. Haigh // J. Chrom. – 1981. – Vol. 223. – P. 139–145.
6. Application of sulphanilamides disazo dyes with Tropaeolin O for simple, rapid and sensitive spectrophotometric assay of medicines / M. Boiko, T. Vrublevska, O. Korkuna [et al.] // Spectrochim. Acta A. – 2011. – Vol. 79A. – No. 2. – P. 325–331.
7. Спектрофотометричне визначання сульфаниламідів

у лікарських формах із використанням тропеоліну О / М. Бойко, Т. Врублевська, О. Коркуна [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Серія Хім. – 2011. – Вип. 52. – С. 174–183.

8. Спектрофотометрическое определение производных сульфаниламида с использованием 4-(2-пиридилазо) резорцина / М. Бойко, Т. Врублевская, О. Коркуна [и др.] // Вопросы химии и химтехнологии. – 2012. – № 2. – С. 116–126.

9. Стоколоса Л. Я. 4-(2-тіазолілазо) резорцин – новий реагент для визначення сульфаниламідів в різних лікарських формах / Л. Я. Стоколоса, І. М. Костюк, М. Я. Бойко // Тринадцята Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії”, 25-27 квітня 2012 р.: матер. конф. – Київ, 2012. – С. 171.

10. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – Одесса : Астропринт, 1998. – 645 с.

11. Основы биохимии: В 3-х томах. – Т. 1. / [Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.]; пер. с англ. Л. М. Гиномана; под ред. Ю. А. Овчинникова. – М. : Мир, 1981. – 726 с.

12. Справочник биохимика: пер. с англ. / [Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К.] – М. : Мир, 1991. – 544 с.

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

14. Осипович В. К. Сравнительная оценка экспресс-методов определения средних молекул / В. К. Осипович, З. А. Тупикова, И.М. Маркелов // Лаб. дело. – 1987. – № 3. – С. 221–224.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАТИАЗОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЗОРЕАГЕНТОВ

М. Я. Бойко^{1,2}, И. Я. Коцюмбас¹, С. М. Меликьян¹, О. Я. Коркуна², Т. Я. Врублевская², Г. Ю. Тесляр¹

¹Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, Львов

²Львовский национальный университет имени Ивана Франко

Резюме: разработана методика спектрофотометрического определения содержания сульфатиазола с использованием моноазокрасителя тропеолина О и гетероциклического азосоединения 4-(2-пиридилазо) резорцина в сыворотке крови при антибактериальной терапии больных. Пробоподготовка образца предусматривает удаление белков из реакционной смеси осаждением перхлоратной кислотой. Аналитическая реакция основывается на образовании окрашенного продукта взаимодействия диазосоли сульфатиазола с азореагентами. Полученные результаты спектрофотометрического определения сульфатиазола с азореагентами подтверждаются результатами, полученными методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, сыворотка крови, сульфатиазол, тропеолин О, 4-(2-пиридилазо) резорцин, 4-(2-тиазолилазо) резорцин.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF SULPHATHIAZOLE IN HUMAN BLOOD SERUM USING AZOREAGENTS

М. Ya. Boiko^{1,2}, I. Ya. Kotsiumbas¹, O. Ya. Korkuna², S. M. Melikyan¹, T. Ya. Vrublevska², H. Yu. Teslyar¹

¹State Scientific and Research Control Institute of Veterinary Medicine Products and Feed Additives, Lviv

²Lviv National University by Ivan Franko

Summary: the method of spectrophotometric determination of content sulphathiazole using monoazo dye tropaeoline O and heterocyclic azo compound 4-(2-pyridylazo)-resorcinol in the blood serum of patients with antibacterial therapy has been elaborated. Sample preparation involves removing of protein from the reaction mixture by precipitation with perchloric acid. An analytical reaction is based on formation of the colored reaction product of diazosalt sulphathiazole with azo reagents. The results obtained with the spectrophotometric determination sulphathiazole with azo reagents conform to the results by high performance liquid chromatography.

Key words: spectrophotometry, high performance liquid chromatography, blood serum, sulphathiazole, tropaeoline O, 4-(2-pyridylazo) resorcinol, 4-(2-thiazolylazo) resorcinol.

Отримано 18.08.14

VALIDATION OF UV-SPECTROPHOTOMETRIC METHOD OF DOXYLAMINE QUANTITATIVE DETERMINATION IN BLOOD: LINEARITY

©L. Yu. Klymenko, S. M. Trut, E. Yu. Akhmedov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the approaches to choice of the method application range, to the quantity of concentration levels in the range and parallel experiments for each level, and also to the procedure of carrying out the experiment on linearity determination, which were offered in our previous paper, have been tested by the example of UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood.

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

Introduction. This article is the continuation of authors' research [1 – 5] 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 test the approaches to choosing the method application range and to the procedure of linearity determination, which have been offered in our previous paper [5], by the example of UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood.

Investigation methods. *The method to be validated:* 20.00 ml of blood are coated with 10.00 ml of the 10% trichloroacetic acid aqueous solution, mixed and left for 1 hour when constant shaking. The mixture is centrifuged (during 5 minutes at 5000 rpm), the supernatant liquid is poured off and diluted to the volume of 30 ml with distilled water, its pH is checked (should be equal to 2) and the mixture is extracted with chloroform three times by portions of 10.00 ml. The obtained chloroform extracts are separated and are not researched in the sequel. The aqueous layer is alkalified by the 50% sodium hydroxide solution to pH = 11 and extracted with chloroform three times by portions of 10.00 ml (if stable emulsions are formed centrifugation is applied (during 5 minutes at 5000 rpm)). «Alkaline» chloroform extracts are combined and filtered through the paper filter («red label») with 1 g of sodium sulphate anhydrous in the measuring flask with the capacity of 50.0 ml, and diluted to the volume with chloroform. Then the investigation is carried out in two ways:

1) 2/5 of the obtained chloroform extract (20.00 ml) are evaporated using water-bath at the temperature of 80°C to complete removal of

organic layer. The dry residue is dissolved in 10.00 ml ($r_{0.5}$ to the volume of blood taken for analysis) of the 0.1 mole/l hydrochloric acid solution.

2) 2/5 of the obtained chloroform extract (20.00 ml) are evaporated using water-bath at the temperature of 80°C to complete removal of organic layer; the dry residue is dissolved in ~0.5 ml of chloroform and applied quantitatively on the start line of the «Sorbfil» PTLC-IIB chromatographic plate (the plates have been processed preliminary with the 0.1 mole/l potassium hydroxide solution in methanol and then dried out at 110°C for 30 minutes) in the form of stripe 2 cm wide. Near 10 mcl of the doxylamine succinate standard chloroform solution (concentration is 1 mg/ml) are applied in point («testifier»). The plate is eluted in chloroform twice. After drying the plate is eluted using the mixture of chloroform and methanol (90:10) as a mobile phase, dried out, and the «testifier» stripe is developed with the Dragendorff reagent and the spot of brown colour in the area of $R_f = 0.5 - 0.7$ is observed. The sorbent is carefully removed from the plate part with area of 3 cm × 1 cm opposite the spot of «testifier» by scalpel in the glass bottle. 10.00 ml of the 0.1 mole/l hydrochloric acid solution are added into the bottle and the bottle content is shaken during 5 minutes, then filtered in the measuring flask with the capacity of 10.0 ml ($r_{0.5}$ to the volume of blood taken for analysis) and diluted to the volume through the filter («red label») with the same solvent.

The process solutions: 1000.0 mg of doxylamine succinate were placed in the measuring flask with the capacity of 250.0 ml, dissolved in distilled water and the solution was diluted to the volume with the same solvent (the standard solution 1, the concentration was 4000 mcg/ml). 32.50; 30.00; 25.00; 20.00; 15.00; 10.00 and 5.00 ml

respectively of the doxylamine succinate standard solution 1 were placed using burette in seven measuring flasks with the capacity of 100.0 ml and the solutions were diluted to the volume with distilled water (the process solutions 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 respectively, the concentrations were 1300, 1200, 1000, 800, 600, 400 and 200 mcg/ml respectively).

The reference solution: 400.0 mg of doxylamine succinate were placed in the measuring flask with the capacity of 100.0 ml, dissolved in the 0.1 mole/l hydrochloric acid solution and the solution was diluted to the volume with the same solvent (the standard solution 2, the concentration was 4000 mcg/ml). 18.00 ml of the doxylamine succinate standard solution 2 were placed using burette in measuring flask with the capacity of 100.0 ml and the solution was diluted to the volume with the 0.1 mole/l hydrochloric acid solution (the standard solution 3, the concentration was 720 mcg/ml). 2.00 ml of the doxylamine succinate standard solution 3 were placed in measuring flask with the capacity of 50.0 ml and the solution was diluted to the volume with the 0.1 mole/l hydrochloric acid solution (the reference solution, the concentration was 28.8 mcg/ml).

The calibration samples (calibrators): 6 lines in 7 samples (20.00 ml) of model blood (matrix) obtained from the different sources, which were spiked with 1.00 ml of the process solutions 1 – 7 respectively.

The solutions to be analysed: the solutions obtained by the method to be validated for the calibration samples.

The absorbance of the solutions to be analysed and the reference solution was measured 3 times with taking out the cell at the wavelength of 262 nm by the spectrophotometer CF-46 in the cell with the layer thickness of 10 mm. The 0.1 mole/l hydrochloric acid solution was used as the compensation solution.

Results and discussion. Earlier [5] the following procedure of linearity confirmation for UV-spectrophotometric methods of analytes quantitative determination in biological fluids used in forensic and toxicological analysis has been offered:

- application of the normalized coordinates (normalization by the reference solution, which absorbance is corrected by the value of recovery);
- the application ranges are 25 – 125%, 25 – 150%, 25 – 175%; as 100% the mean toxic or lethal analyte concentration in biological liquid is accepted;
- the number of concentration levels is $g = 5, 6$ or 7 (depending on the chosen application range) in constant increments of 25%;

- the number of «replicates» – replicate experiments – for each concentration level is determined by the results of calculation of $s_{nom,r}$ value, which acceptability estimation is carried out according to the following criterion:

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

- each replicate experiment is carried out within individual run/day using the matrix samples obtained from the same source;
- calculation of the parameters of linear dependence is carried out for each run (within-run (within-day) linearity) and by the mean values of replicate experiments (between-run (between-day) linearity).

For illustration of the offered approaches to linearity determination UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood was used; the lethal doxylamine concentration in blood [6] – 25 mg/l (that corresponds to 36 mg/l of doxylamine succinate) has been accepted as 100%.

Results of determination of the mean values of absorbance for calibration samples calculated in the way of successive averaging the values obtained in 6 replicate runs are given in Tables 1 and 2. The values of $s_{nom,r}$ are specified for all values; it is shown that they do not exceed the calculated values of $\max s_{nom,r}$.

The factual concentrations of doxylamine succinate in blood and the mean values of absorbance, which are respective to them, are normalized in the way offered above. The obtained values of $X_i, \%$ and $Y_i, \%$ are used for linearity determination; the calculated parameters of linear dependences of $Y = b \cdot X + a$ type are resulted in Tables 3 and 4.

The data resulted in Tables 3 and 4 show obviously that international guidances [7 – 10] suggest excessively strict requirements to the number of concentration levels and replicates for each level – there are not substantial changes in values of metrological performance for linear dependences when some their decreasing, and the time costs are reduced twice at least.

Conclusions. The approaches to choosing the range and to the procedure of carrying out the experiment on linearity determination, which were offered in our previous paper, have been tested by the example of UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood. The results have shown the adequacy of formed approaches.

Table 1. The mean values of absorbance of calibration samples for UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood without preliminary TLC-purification

| № blood sample | Theoretical concentration of doxylamine in blood | | Theoretical concentration of doxylamine succinate in blood $C_{i,theor}$ mcg/ml | Factual concentration of doxylamine succinate in blood $C_{i,fact}$ mcg/ml ($C_{st} = 36$ mcg/ml) | Factual concentration of doxylamine succinate in blood $X_{i,fact}$ % | Mean absorbance (S_{nmr}) | | | | | | Found in % to standard absorbance Y_i % ($A_{st} = \frac{A_{reference} \cdot R}{100} = 0.532$) | | | | | |
|----------------|--|----------------------|---|--|---|-------------------------------|---------------|---------------|----------------|--------|--------|---|--------|-------|-------|-------|-------|
| | $X_{i,theor}$ % | $C_{i,theor}$ mcg/ml | | | | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=6$ | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=6$ | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=6$ |
| 1 | 25 | 6.25 | 9.00 | 10.00 | 27.78 | 0.207 (7.28%) | 0.202 (8.49%) | 0.208 (9.63%) | 0.213 (10.80%) | 38.91 | 37.97 | 39.10 | 40.04 | | | | |
| 2 | 50 | 12.50 | 18.00 | 20.00 | 55.56 | 0.356 (5.85%) | 0.351 (7.71%) | 0.356 (8.83%) | 0.352 (9.76%) | 66.92 | 65.98 | 66.92 | 66.17 | | | | |
| 3 | 75 | 18.75 | 27.00 | 30.00 | 83.33 | 0.536 (5.18%) | 0.541 (7.58%) | 0.536 (8.73%) | 0.539 (9.12%) | 100.75 | 101.69 | 100.75 | 101.32 | | | | |
| 4 | 100 | 25.00 | 36.00 | 40.00 | 111.11 | 0.653 (4.72%) | 0.648 (7.33%) | 0.654 (8.66%) | 0.657 (8.87%) | 122.74 | 121.80 | 122.93 | 123.50 | | | | |
| 5 | 125 | 31.25 | 45.00 | 50.00 | 138.89 | 0.786 (4.61%) | 0.791 (7.39%) | 0.786 (8.00%) | 0.790 (9.22%) | 147.74 | 148.68 | 147.74 | 148.50 | | | | |
| 6 | 150 | 37.50 | 54.00 | 60.00 | 166.67 | 0.978 (4.09%) | 0.982 (6.07%) | 0.977 (8.05%) | 0.973 (9.09%) | 183.83 | 184.59 | 183.65 | 182.89 | | | | |
| 7 | 175 | 43.75 | 63.00 | 65.00 | 180.56 | 1.015 (3.65%) | 1.020 (6.63%) | 1.015 (7.33%) | 1.019 (8.85%) | 190.79 | 191.73 | 190.79 | 191.54 | | | | |
| max S_{nmr} | | | | | | 8.39% | 12.02% | 14.83% | 17.19% | | | | | | | | |

Table 2. The mean values of absorbance of calibration samples for UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood with preliminary TLC-purification

| № blood sample | Theoretical concentration of doxylamine in blood | | Theoretical concentration of doxylamine succinate in blood $C_{i,theor}$ mcg/ml | Factual concentration of doxylamine succinate in blood $C_{i,fact}$ mcg/ml ($C_{st} = 36$ mcg/ml) | Factual concentration of doxylamine succinate in blood $X_{i,fact}$ % | Mean absorbance (S_{nmr}) | | | | | | Found in % to standard absorbance Y_i % ($A_{st} = \frac{A_{reference} \cdot R}{100} = 0.510$) | | | | | |
|----------------|--|----------------------|---|--|---|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|--------|--------|---|--------|-------|-------|-------|-------|
| | $X_{i,theor}$ % | $C_{i,theor}$ mcg/ml | | | | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=6$ | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=6$ | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=6$ |
| 1 | 25 | 6.25 | 9.00 | 10.00 | 27.78 | 0.152 (6.08%) | 0.149 (9.54%) | 0.152 (10.28%) | 0.154 (11.53%) | 29.80 | 29.22 | 29.80 | 30.20 | | | | |
| 2 | 50 | 12.50 | 18.00 | 20.00 | 55.56 | 0.293 (5.18%) | 0.290 (9.18%) | 0.293 (10.03%) | 0.295 (10.99%) | 57.45 | 56.86 | 57.45 | 57.84 | | | | |
| 3 | 75 | 18.75 | 27.00 | 30.00 | 83.33 | 0.415 (5.01%) | 0.411 (9.00%) | 0.415 (9.98%) | 0.412 (10.79%) | 81.37 | 80.59 | 81.37 | 80.78 | | | | |
| 4 | 100 | 25.00 | 36.00 | 40.00 | 111.11 | 0.578 (5.03%) | 0.582 (8.90%) | 0.579 (9.87%) | 0.581 (10.65%) | 113.33 | 114.12 | 113.53 | 113.92 | | | | |
| 5 | 125 | 31.25 | 45.00 | 50.00 | 138.89 | 0.699 (4.95%) | 0.696 (8.47%) | 0.698 (8.91%) | 0.701 (10.45%) | 137.06 | 136.47 | 136.86 | 137.45 | | | | |
| 6 | 150 | 37.50 | 54.00 | 60.00 | 166.67 | 0.878 (4.37%) | 0.875 (8.14%) | 0.877 (8.55%) | 0.880 (10.37%) | 172.16 | 171.57 | 171.96 | 172.55 | | | | |
| 7 | 175 | 43.75 | 63.00 | 65.00 | 180.56 | 0.933 (3.98%) | 0.936 (7.53%) | 0.933 (8.19%) | 0.930 (10.20%) | 182.94 | 183.53 | 182.94 | 182.35 | | | | |
| max S_{nmr} | | | | | | 8.39% | 12.02% | 14.83% | 17.19% | | | | | | | | |

Table 3. Metrological performance of calibration straight line $Y = b \cdot X + a$ for UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood without preliminary TLC-purification

| Characteristic | Analytical range of the method application | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|---------|---------|---------|--------------------------|---------|---------|---------|--------------------------|---------|---------|---------|
| | $D = 25 - 125\% (g = 5)$ | | | | $D = 25 - 150\% (g = 6)$ | | | | $D = 25 - 175\% (g = 7)$ | | | |
| | $n = 3$ | $n = 4$ | $n = 5$ | $n = 6$ | $n = 3$ | $n = 4$ | $n = 5$ | $n = 6$ | $n = 3$ | $n = 4$ | $n = 5$ | $n = 6$ |
| b | 0.985 | 0.998 | 0.984 | 0.987 | 1.017 | 1.030 | 1.016 | 1.012 | 1.002 | 1.014 | 1.001 | 1.000 |
| s_b | 0.041 | 0.048 | 0.041 | 0.042 | 0.033 | 0.036 | 0.032 | 0.031 | 0.026 | 0.029 | 0.026 | 0.024 |
| a | 13.365 | 12.049 | 13.498 | 13.628 | 11.242 | 9.986 | 11.441 | 12.060 | 12.309 | 11.074 | 12.480 | 12.875 |
| s_a | 3.769 | 4.397 | 3.737 | 3.871 | 3.546 | 3.922 | 3.490 | 3.337 | 3.210 | 3.509 | 3.153 | 2.943 |
| s_0 | 3.593 | 4.193 | 3.563 | 3.691 | 3.809 | 4.212 | 3.749 | 3.585 | 3.694 | 4.039 | 3.629 | 3.387 |
| R_c | 0.9974 | 0.9966 | 0.9975 | 0.9973 | 0.9979 | 0.9975 | 0.9980 | 0.9981 | 0.9983 | 0.9980 | 0.9983 | 0.9985 |

Table 4. Metrological performance of calibration straight line $Y = b \cdot X + a$ for UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood with preliminary TLC-purification

| Characteristic | Analytical range of the method application | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|---------|---------|---------|--------------------------|---------|---------|---------|--------------------------|---------|---------|---------|
| | $D = 25 - 125\% (g = 5)$ | | | | $D = 25 - 150\% (g = 6)$ | | | | $D = 25 - 175\% (g = 7)$ | | | |
| | $n = 3$ | $n = 4$ | $n = 5$ | $n = 6$ | $n = 3$ | $n = 4$ | $n = 5$ | $n = 6$ | $n = 3$ | $n = 4$ | $n = 5$ | $n = 6$ |
| b | 0.973 | 0.978 | 0.973 | 0.974 | 1.011 | 1.012 | 1.009 | 1.012 | 1.011 | 1.016 | 1.010 | 1.009 |
| s_b | 0.024 | 0.031 | 0.025 | 0.029 | 0.027 | 0.028 | 0.027 | 0.029 | 0.020 | 0.021 | 0.020 | 0.022 |
| a | 2.679 | 1.921 | 2.739 | 2.861 | 0.268 | -0.274 | 0.374 | 0.416 | 0.220 | -0.541 | 0.287 | 0.613 |
| s_a | 2.204 | 2.873 | 2.317 | 2.700 | 2.875 | 3.058 | 2.892 | 3.139 | 2.401 | 2.571 | 2.416 | 2.631 |
| s_0 | 2.102 | 2.739 | 2.210 | 2.574 | 3.089 | 3.285 | 3.107 | 3.372 | 2.763 | 2.959 | 2.781 | 3.028 |
| R_c | 0.9991 | 0.9985 | 0.9990 | 0.9986 | 0.9986 | 0.9984 | 0.9986 | 0.9984 | 0.9990 | 0.9989 | 0.9990 | 0.9988 |

Literature

1. Клименко Л. Ю. Анализ подходов к определению специфичности / селективности при проведении валидации аналитических методик в судебно-токсикологическом анализе / Л. Ю. Клименко, Г. П. Петюнин // Укр. мед. альм. – 2013. – Т. 16, №1. – С. 47 – 49.
2. 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.
3. 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.
4. Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: recovery / L. Yu. Klimenko, S. M. Trut, G. P. Petyunin, I. M. Ivanchuk // Фармация Казахстана. – 2013. – №12. – С. 42 – 48.
5. Development of approaches to validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: linearity and range / L. Yu. Klimenko, G. P. Petyunin // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №1 (30). – С. 41 – 52.
6. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4th ed. / edited by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – 2609 p.
7. 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.
8. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (draft) / Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). – 2012. – 52 p.
9. 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.
10. Guideline on bioanalytical method validation / European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – London, 2009. – 22 p.

ВАЛІДАЦІЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДОКСИЛАМІНУ В КРОВІ: ЛІНІЙНІСТЬ

Л. Ю. Клименко, С. М. Трут, Е. Ю. Ахмедов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: підходи до вибору діапазону застосування методики, кількості концентраційних рівнів всередині діапазону та паралельних дослідів для кожного такого рівня, а також до процедури проведення експерименту з визначення лінійності, запропоновані в нашій попередній роботі, апробовано на прикладі УФ-спектрофотометричної методики кількісного визначення доксиламіну в крові.

Ключові слова: валідація, лінійність, діапазон застосування, УФ-спектрофотометрія, доксиламін, біоаналітичні методики.

ВАЛИДАЦИЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОКСИЛАМИНА В КРОВИ: ЛИНЕЙНОСТЬ

Л. Ю. Клименко, С. Н. Трут, Э. Ю. Ахмедов

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: подходы к выбору диапазона применения методики, количества концентрационных уровней внутри диапазона и параллельных опытов для каждого такого уровня, а также к процедуре проведения эксперимента по определению линейности, предложенные в нашей предыдущей работе, апробированы на примере УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови.

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

Отримано 02.07.14

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

УДК 615:378]:232.266

АСИМЕТРИЯ ІНФОРМАЦІЇ НА РІВНІ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАХІВЦІВ

©Л. М. Унгурян¹, Б. П. Громовик²

¹Одеський національний медичний університет

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті розглянуто сутність та шляхи зниження асиметрії інформації на рівні підготовки фармацевтичних фахівців.

Ключові слова: асиметрія інформації, фармацевтичні фахівці, підготовка.

Вступ. Асиметрія інформації (АІ) – це ситуація, коли частина суб'єктів ринку володіє інформацією, якою не володіє інша частина [5]. Вплив АІ на поведінку суб'єктів і механізм функціонування фармацевтичного ринку (ФР) проявляється у зниженні ефективності прийнятих суб'єктами ринку рішень і життєдіяльності самого ФР. У науковій літературі зустрічаються поодинокі публікації з АІ у фармації. Зокрема, показано, що в ринковому сегменті безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ) спостерігається недостатня компетентність споживачів внаслідок АІ [1], а також уточнено її зміст при фармацевтичній опіці [3]. Зважаючи на зазначені публікації, питання аналізу ситуацій, що виникають через АІ в окремих суб'єктів ФР, потребують детального аналізу.

Мета нашої роботи – вивчення проблем прояву АІ на рівні підготовки ФФ.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було використано теоретичні та емпіричні методи: інформаційний пошук, спостереження, порівняння, аналіз і синтез.

Результати й обговорення. Аналіз недовіків сучасної фармацевтичної освіти [2, 6, 13] дозволив ідентифікувати 5 основних причин, які сприяють АІ на рівні підготовки ФФ, а саме:

– наявність часового інтервалу між зміною зовнішнього фактора (вимог працедавців до компетентнісного рівня ФФ) і надходженням відповідної інформації до виробника освітніх послуг (вищого навчального закладу – ВНЗ), що спричиняє відставання стандартів і технологій освітньої діяльності та вищої фармацевтичної освіти від вимог реального часу;

– відсутність відповідальності ВНЗ фармацевтичного спрямування за кінцеві результати освітньої діяльності;

– відсутність механізмів зацікавленої участі потенційних працедавців у підготовці ФФ на підставі тісних контактів між фармацевтичними організаціями і ВНЗ фармацевтичного спряму-

вання, а також єдиних вимог в обох сторін до знань і навичок молодих ФФ;

– неможливість студентами набувати необхідних знань і навичок внаслідок неналежного матеріально-технічного забезпечення та повільного впровадження нових освітніх технологій через неадекватне фінансування ВНЗ;

– зацікавленість у зростанні обсягу прийому студентів (насамперед заочної форми) на контрактних умовах навчання внаслідок неналежного фінансування ВНЗ, а також мимовільне провокування у таких умовах притоку студентів без всякого бажання і здібностей вчитися, яких за наявної корумпованості не можна об'єктивно оцінювати, що спричиняє таємне зменшення вимог до контролю успішності.

За даними експертної оцінки рівня підготовки молодих фахівців, у ВНЗ країни за останні 10 років встановлено значне погіршення її якості у технічних і технологічних, медичних і фармацевтичних та сільськогосподарських ВНЗ на фоні позитивних тенденцій у ВНЗ управління, економічних ВНЗ і класичних університетах [14]. При цьому, як видно з даних таблиці 1, за рейтингом погіршення якості підготовка ФФ знаходять на третьому місці.

Унаслідок зазначеного вище спостерігається значний розрив між теоретичною і практичною підготовкою молодих ФФ, у багатьох з них виявляється несформованим необхідний рівень фахової готовності до роботи у фармацевтичних організаціях. Вони не в повному обсязі володіють необхідними сьогодні знаннями і навичками у сфері менеджменту, маркетингу, логістики, інформаційних технологій, мають такі недоліки, як невміння вибудовувати взаємовідносини з пацієнтом, слабке розуміння психологічних аспектів відпуску ЛЗ, відсутність навичок планування роботи. З кожним роком фармацевтичні організації все гостріше відчують дефіцит ФФ, які вміють працювати у команді [15].

Таблиця 1. Перелік фахівців, якість підготовки яких погіршилась

| № з/п | Погіршення підготовки | % від загалу опитаних | Причина |
|-------|-----------------------------------|-----------------------|--|
| 1 | Інженерів та технологів | 26 | Нестача виробничої практики |
| 2 | Кваліфікованих працівників | 20 | Відсутність / недостатні обсяги підготовки |
| 3 | Фахівців медицини та фармації | 19 | Корумпованість ВНЗ, застаріла матеріально-технічна база |
| 4 | Фахівців сфери освіти | 12 | Нестабільність, часті зміни вимог до діяльності |
| 5 | Бухгалтерів, банківських фахівців | 12 | Надто розповсюджена спеціальність |
| 6 | Юристів | 11 | Відсутність прикладних аспектів освіти, масовість підготовки |

Сказане вище підштовхує працевлаштування до активнішого інвестування у розвиток внутрішньо-фірмового навчання своїх ФФ [9]. Власне на цей вид навчання спрямована діяльність багатьох бізнес-тренерів, які основну увагу і не завжди у правових межах зосереджують на реалізації комерційної, а не медико-соціальної складової діяльності фармацевтичної організації.

Так, в одній із публікацій популярного фармацевтичного журналу наводиться звіт про семінар стосовно збільшення аптечних продаж. Зокрема, увага директора Агентства медичного маркетингу була зосереджена на рольовому аналізі ЛЗ, при якому виділяють ключові показники діяльності провізора – генератори потоку (лідери продажу в упаковках) і генератори готівки (лідери в грошах) [17]. На одному з прикладів, коли відвідувач аптеки звертається за есенціалє форте (генератор потоку), рекомендовано додатково продати ще й гепабене (генератор готівки) під приводом кращого захисту печінки. Проте вживання хворим цих двох ЛЗ, на відміну від прийому одного есенціалє форте, не показано при гострих запальних захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів, гострому гепатиті та холангіті, гострих отруєння різної етіології, жовчнокам'яній хворобі, обструкції жовчовивідних шляхів. Воно може спричинити лікопов'язані проблеми через синергічний прояв побічних реакцій ЛЗ – нудоту, блювання, диспепсію, печію, діарею, підвищення діурезу, алергічних реакцій, посилення алопеції та вестибулярних порушень [4].

У цій же публікації наводяться слова тренера-консультанта з рітейлу і мерчандайзингу, яка на власний розсуд визначила пріоритет аптеки: «Часто фармацевти говорять про те, що аптека – це медичний заклад, а не магазин. Такі стереотипи заважають продажі. Давайте говорити прямо: аптека – це роздрібна торгівля, і в ній працюють ті ж принципи, що і в будь-якій іншій точці продажу».

Проте тренер-консультант зловживає АІ, позаяк, відповідно до чинного на той час нормативного документу [10], аптека – заклад охорони здоров'я, основним завданням якого є забезпечення населення, закладів охорони здоров'я, підприємств, установ та організацій ЛЗ шляхом здійснення роздрібною торгівлі. Безпосередньо торгівлю ЛЗ можуть здійснювати провізори-фахівці та молодші фахівці з фармацевтичною освітою з дотриманням вимог чинного законодавства [11]. При цьому існує чіткий розподіл ЛЗ на рецептурні і безрецептурні. Рецептурний ЛЗ повинен відпускатися з аптеки лише за рецептом лікаря і тут правила магазинної торгівлі не актуальні. У процесі відпуску безрецептурних ЛЗ перед здійсненням торгівельної операції ФФ повинен здійснити фармацевтичну опіку, зокрема з'ясувати інформацію про таке [12]: у кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі – діти чи дорослі); як давно виникло нездужання і скільки часу триває; яких заходів вжито перед зверненням до аптеки; які ЛЗ вже прийняті для полегшення стану?

В іншому професійному журналі наводиться звіт із конференції стосовно збільшення аптечних продаж. Зокрема один із бізнес-тренерів висловився, що «... потрібно навчити провізора такому прийому продаж, як «навіювання цінності». Ключове повідомлення при цьому виглядає так: «Розумію, що дані ліки коштують дорого, але операція буде коштувати вам дорожче» [16]. На нашу думку, це не «навіювання цінності», а насамперед елемент морального тиску, який змушує пацієнта купувати ЛЗ, якого він можливо і не потребує.

Питання АІ на рівні підготовки ФФ повинно мінімізувати впровадження положень нового закону про вищу освіту, яким встановлюються основні правові, організаційні та фінансові засади функціонування системи вищої освіти, створюються умови для посилення співпраці державних органів і фармацевтичних організацій з ВНЗ на принципах автономії ВНЗ, поєднання освіти з нау-

кою та виробництвом [7]. Закон велику увагу приділяє впровадженню системи внутрішнього забезпечення якості освіти, яка передбачає щорічне оцінювання здобувачів вищої освіти, науково-педагогічних працівників ВНЗ та регулярне оприлюднення результатів таких оцінювань на офіційному веб-сайті ВНЗ, інформаційних стендах тощо. Система внутрішнього забезпечення якості повинна відповідати загальнодержавним вимогам до системи забезпечення якості вищої освіти.

Питання AI на рівні внутрішньофірмового навчання повинно мінімізувати ретельне дотримання положень Етичного кодексу фармацевтичного працівника України [8].

Література

1. Асимметрия информации на фармрынке [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://aquareus.livejournal.com/391008.html>.
2. Громовик Б. П. Неперервна фармацевтична освіта в Україні: науково-методичні аспекти управлінсько-економічної підготовки: монографія / Б. П. Громовик, А. В. Горілик. – Львів : Растр – 7, 2012. – 166 с.
3. Громовик Б. П. Реалії асиметрії інформації у фармацевтичній опіці / Б. П. Громовик, Б. Л. Парновський, Л. М. Унгурян // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 30–33.
4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drz.kiev.ua/>.
5. Довбенко М. Нобелівська премія за розробку теорії асиметричної інформації / М. Довбенко // Економіка України. – 2003. – № 10. – С. 86–90.
6. Дудко Н. В. О проблемах и перспективах высшего образования в Украине в контексте европейского образования / Н. В. Дудко // Вектор науки ТГУ. – 2010. – № 2 (2). – С. 43–46.
7. Закон України «Про вищу освіту» від 01.07.2014 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18/print1382613528661298>.
8. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://nfau.in.ua/?page_id=2840.
9. Курская А. Кого готовят фармацевтические вузы [Электронный ресурс] / А. Курская. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/obrazovanie-ne-dlja-zhizni.html#.U7QzEUCgSIU>.
10. Наказ Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України № 340 від 21.09.2010 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських

Таким чином, шляхами зниження AI на рівні підготовки ФФ є систематичне удосконалення фармацевтичних освітніх стандартів та підвищення ефективності витрат, що спрямовуються на фінансування навчального процесу ВНЗ фармацевтичного спрямування з метою забезпечення належної якості підготовки ФФ, адекватної реаліям ФР, а також дотримання суб'єктами ФР положень Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

Висновки. Ідентифіковано основні причини, які сприяють AI на рівні підготовки ФФ, та запропоновано шляхи її зниження.

- засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0968-10>.
11. Наказ МОЗ України № 723 від 31.10.2011 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1420-11/page>.
12. Наказ МОЗ України № 875 від 11.10.2013 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.apteka.ua/article/267027>.
13. Невзоров Б. П. Проблемы модернизации высшего профессионального образования / Б. П. Невзоров // Экономика образования. – 2005. – № 5. – С. 5–11.
14. Розділ 3. Молодий фахівець: переваги і недоліки випускників українських ВНЗ [Електронний ресурс] / Огляд актуальної наукової дискусії про перспективи розвитку світу в цілому й України як його частини та висновки експертного дослідження. – К. : Інститут демографії та соціальних досліджень, 2008. – Режим доступу : <http://ruh.znaimo.com.ua/index-26854.html?page=12>.
15. Современная модель фармацевтического образования Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова [Электронный ресурс] / А. А. Аканов, М. А. Абирова, Г. О. Устенова и др. – Режим доступа: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31136349.
16. Ценные советы в ценовом сегменте – Первая всеукраинская практическая конференция «Фарма-Шеф-2014» // Рецепты аптечных продаж. – 2014. – № 7 (30). – С.6–14.
17. Чибисова М. Аптечная машина продаж / М. Чибисова // Провизор. – 2010. – № 24. – С. 7–14.

АСИММЕТРИЯ ИНФОРМАЦИИ НА УРОВНЕ ПОДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Л. М. Унгурян¹, Б. П. Громовик²

¹ Одесский национальный медицинский университет

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье рассмотрены сущность и пути снижения асимметрии информации на уровне подготовки фармацевтических специалистов.

Ключевые слова: асимметрия информации, фармацевтические специалисты, подготовка.

ASYMMETRIC INFORMATION AT THE LEVEL OF TRAINING PHARMACISTS

L. M. Unhurian¹, B. P. Hromovyk²

¹Odesa National Medical University

²Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: in this paper the nature and ways to reduce information asymmetry at the level of training of pharmacists was considered.

Key words: asymmetry information, pharmacists, training.

Отримано 06.08.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. П. Громо́виком

УДК 615.37.07+615.11(477)

АНАЛІЗ ІМУНОСТИМУЛЮВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВКЛЮЧЕНІ ДО ДЕРЖАВНОГО РЕЄСТРУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

© Т. А. Буткевич, В. П. Попович

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

ТОВ «ВТФ «ЕКМІ», м. Українка

Резюме: на основі даних Державного реєстру лікарських засобів станом на 01.04.2014 р. щодо зареєстрованих (перереєстрованих) імуностимуляторів на фармацевтичному ринку України проведено аналіз їх номенклатури і структурування підприємств-виробників та фірм-заявників цих препаратів.

Ключові слова: імуностимулювальні лікарські засоби, державна реєстрація (перереєстрація), виробники та заявники лікарських засобів.

Вступ. Імунна система людини відіграє важливу роль у підтриманні антигенної постійності внутрішнього середовища організму, що здійснюється шляхом розпізнання та елімінації з організму як ендогенних (наприклад, клітини організму, які уражені вірусами, ксенобіотиками), так і екзогенних (мікробних, вірусних, паразитарних, рослинних і тваринних) чужорідних речовин антигенної природи, бере участь у протипухлинному та протиінфекційному захистах, опосередковує розвиток усіх запальних, алергічних, аутоімунних, імунодефіцитних захворювань і виконує гомеостатичну функцію імунного нагляду [2, 3]. На сьогодні хворим з імуноними порушеннями показані різні види імунотерапії залежно від нозологічної форми захворювання, стадії процесу, віку і т. ін. Імуностимулятори переважно посилюють імунну відповідь, доводячи знижені показники до норми; активують імунні реакції або окремі їх ланки як ушкоджені, так і не ушкоджені [1].

Адекватне насичення фармацевтичного ринку імуностимулювальними препаратами значною мірою зумовлює своєчасність та успішність лікування багатьох захворювань спричинених порушенням функціонування імунної системи організму людини.

Метою нашої роботи було визначення доцільності розробки та впровадження на вітчизняний ринок нових імуностимуляторів.

Методи дослідження. Використано методи інформаційного пошуку, порівняльного аналізу, узагальнення, групування та систематизації даних електронної бази Державного реєстру лікарських засобів [4] щодо підприємств-виробників та фірм-заявників імуностимулювальних лікарських засобів (ЛЗ) зареєстрованих (перереєстрованих) на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Результати й обговорення. За даними Державного експертного центру МОЗ України, станом на 01.04.2014 року номенклатура імуностимулювальних лікарських засобів кодом L03 – «Імуностимулятори» згідно з міжнародною класифікацією АТХ, складає 112 найменувань 176 торговельних назв (ТН) ЛЗ зареєстрованих (перереєстрованих) на вітчизняному фармацевтичному ринку. Загалом в Україні свою діяльність провадять 78 підприємств-виробників із 20 країн світу та 83 фірми-заявники імуностимулювальних ЛЗ із 21 держави (рис. 1, 2).

28 компаній здійснюють випуск 70 ТН ЛЗ вітчизняного виробництва, що складає 39,8 % усіх найменувань імуностимуляторів. Найбільшим виробником цих ЛЗ є ПрАТ «Біофарма» – 11 ТН ЛЗ. ПАТ «Фармстандарт-Біолік» виробляє 9 ТН ЛЗ, ТОВ «Люм'єр Фарма» – 7 ТН ЛЗ, ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек» – 6 ТН ЛЗ, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» – 5 ТН ЛЗ, КП «Луганська обласна «Фармація» – 3 ТН ЛЗ, ТОВ «Тернофарм», ТОВ «Ербіс», ТДВ «Інтерхім», ПАТ «Фармак», ДП «Ензим», ВАТ «Лубнифарм», АТ «Галичфарм» – по 2 ТН ЛЗ. ТОВ «Фармекс Груп», ТОВ «Імунолог», ТОВ «Євразія», ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», ТОВ «Валартін Фарма», ТОВ «Астрафарм», ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ПрАТ «Ліктрави», ПП «Кілаф», ПАТ «Ліки Кіровоградщини», ПАТ «Київський вітамінний завод», ПАТ «Київмедпрепарат», КП Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика», ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України» та ДП «Агрофірма «Ян» приватного підприємства «Ян» виробляють по 1 ТН імуностимулювальних ЛЗ (табл. 1).

Як видно з даних таблиці 1, децю інша ситуація спостерігається серед підприємств-заявників

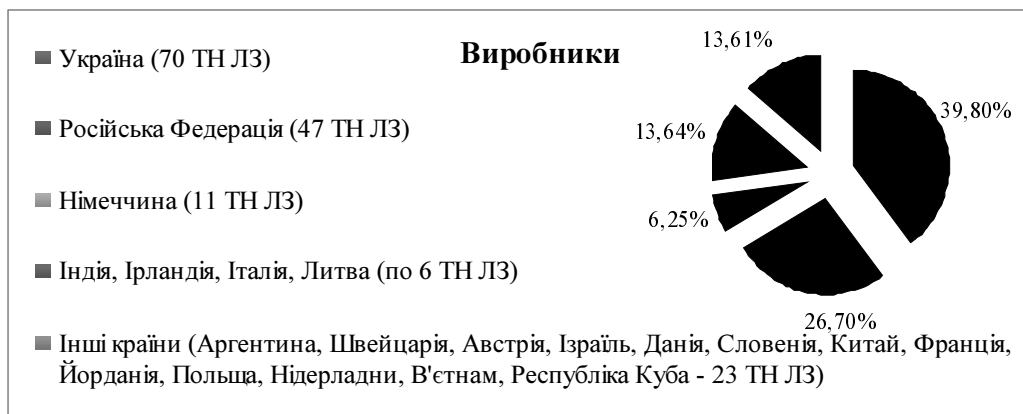


Рис. 1. Розподіл країн-виробників імуностимулювальних лікарських засобів.

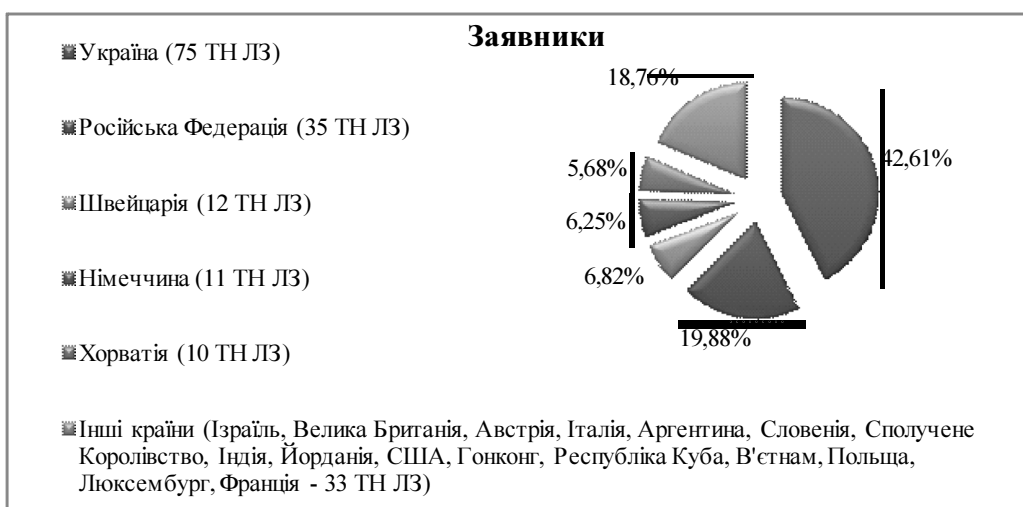


Рис. 2. Розподіл країн-заявників імуностимулювальних лікарських засобів.

Таблиця 1. Вітчизняні виробники (заявники) імуностимулювальних лікарських засобів

| № з/п | Назва фармацевтичного підприємства | Кількість імуностимулювальних ЛЗ | |
|-------|---|----------------------------------|----------|
| | | вироблено | заявлено |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | ПрАТ «Біофарма» | 11 | 10 |
| 2 | ПАТ «Фармстандарт-Біолік» | 9 | 9 |
| 3 | ТОВ «Люм'єр Фарма» | 7 | 6 |
| 4 | ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек» | 6 | 3 |
| 5 | ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» | 5 | 5 |
| 6 | КП «Луганська обласна «Фармація» | 3 | 1 |
| 7 | ТОВ «Тернофарм» | 2 | 2 |
| 8 | ТОВ «Ербіс» | 2 | 2 |
| 9 | ТДВ «Інтерхім» | 2 | 2 |
| 10 | ПАТ «Фармак» | 2 | 2 |
| 11 | ДП «Ензим» | 2 | 2 |
| 12 | ВАТ «Лубнифарм» | 2 | 2 |
| 12 | АТ «Галичфарм» | 2 | 2 |
| 14 | ТОВ «Фармекс Груп» | 1 | 2 |
| 15 | ТОВ «Імунолог» | 1 | 1 |
| 16 | ТОВ «Свразія» | 1 | 1 |
| 17 | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» | 1 | 1 |

Продовження табл. 1

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|---|---|---|
| 18 | ТОВ «Валартін Фарма» | 1 | 2 |
| 19 | ТОВ «Астрафарм» | 1 | 1 |
| 20 | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» | 1 | 1 |
| 21 | ПрАТ «Ліктрави» | 1 | 1 |
| 22 | ПП «Кілафф» | 1 | 1 |
| 23 | ПАТ «Ліки Кіровоградщини» | 1 | 1 |
| 24 | ПАТ «Київський вітамінний завод» | 1 | 1 |
| 25 | КП Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика» | 1 | 1 |
| 26 | ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України» | 1 | 1 |
| 27 | ДП «Агрофірма «Ян» приватного підприємства «Ян» | 1 | 1 |
| 28 | ПАТ «Київмедпрепарат» | 1 | - |
| 29 | ТОВ «Імбіоімпекс» | - | 2 |
| 30 | ТОВ «НВК «Екофарм» | - | 2 |
| 31 | ТОВ «Фарма Старт» | - | 1 |
| 32 | ТОВ «Універсальне агентство «Про-фарма» | - | 1 |
| 33 | ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» | - | 1 |
| 34 | ТОВ «Капітал-Фарм» | - | 1 |
| 35 | ТОВ «Берег-Сервіс» | - | 1 |
| 36 | ДП «БіоСел» корпорації «Баіесел Лебореторіс Корпорейшн» | - | 1 |
| 37 | Фармасайнс Україна Інк. | - | 1 |

імуностимуляторів – частка вітчизняних компаній складає 35,6 %, тобто 36 підприємств є заявниками 75 ТН імуностимулювальних ЛЗ. Лідерами серед них виступають ПрАТ «Біофарма» – 10 ТН ЛЗ, ПАТ «Фармстандарт-Біолік» – 9 ТН ЛЗ, ТОВ «Люм'єр Фарма» – 6 ТН ЛЗ та ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» – 5 ТН ЛЗ, виготовлених переважно на власних підприємствах. ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфарм-біотек» є заявником лише 3 ТН імуностимуляторів. Слід зазначити, що 9 фармацевтичних підприємств, а саме ТОВ «Фарма Старт», ТОВ «Універсальне агентство «Про-фарма», ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», ТОВ «Капітал-Фарм», ТОВ «Імбіоімпекс», ТОВ «Берег-Сервіс», ДП «БіоСел» корпорації «Баіесел Лебореторіс Корпорейшн», ТОВ «НВК «Екофарм» та Фармасайнс Україна Інк. є лише заявниками імуностимуляторів і не виробляють жодного найменування цих ЛЗ.

Серед іноземних фірм-виробників (заявників) переважають компанії Російської Федерації – 19 підприємств виробляють 47 ТН ЛЗ, 18 – виступають заявниками 35 ТН імуностимуляторів. 10 ТН ЛЗ виробляються ЗАТ «Вектор-Медика», який є лише виробником препаратів, заявку на реєстрацію (перереєстрацію) цих препаратів було подано підприємством «Ядран» Галенська Лабораторія д.д., Хорватія. ЗАТ «Біокад», ВАТ «Фармстандарт-Томськхімфарм», ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма

«Полісан», ТОВ «НПО Петровакс Фарм», ЗАТ «Пептек», ЗАТ «Фарма Вам», ЗАТ «Центр Сучасної Медицини «Медикор», ТОВ «Іммафарма», ТОВ «НПП «Фармаклон», ТОВ «Ферон», ВАТ «Нижфарм», ВАТ «Фармстандарт-Лексредства», ЗАТ «Фірін М», ЗАТ «Медико-біологічний науково-виробничий комплекс «Цитомед», ТОВ «Фармапарк» є заявниками вироблених на власних підприємствах імуностимулювальних ЛЗ. ФДБУ «НДІЕМ ім. М. Ф. Гамалєї» виробляє 3 ТН імуностимулюючих ЛЗ, для одного з яких також виступає заявником, для решти двох заявником є ТОВ «Імбіоімпекс», Україна. ВАТ «Фармсинтез» є заявником 1 ТН ЛЗ, виробництво якого здійснює ФДУ «РКНВК» Мінохоронздоровсоцрозвитку Росії-ЕВМБП. Підприємством-заявником ще 1 ЛЗ, виробленого ФДУП «НВО «Мікроген» Мінздравсоцрозвитку Росії є українська компанія ТОВ «Берег-Сервіс». Один імуностимулятор, виробництво якого здійснює ПрАТ «Біофарма» (Україна) був заявлений ФДУП «Державний НДІ особливо чистих біопрепаратів» Федерально-го медико-біологічного агентства (табл. 2).

30 підприємств Європейського регіону починають на український ринок 42 ТН ЛЗ. Як зазначалося вище (рис. 1), компанії Німеччини займають лідируючі позиції серед виробників імуностимулюючих ЛЗ (11 ТН ЛЗ вироблено на 7 підприємствах – Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ; Др. Тайсс Натурварен ГмБХ; Мада-

Таблиця 2. Підприємства-виробники (заявники) імуностимулювальних лікарських засобів Російської Федерації

| № з/п | Назва фармацевтичного підприємства | Кількість імуностимулювальних ЛЗ | |
|-------|---|----------------------------------|----------|
| | | вироблено | заявлено |
| 1 | ЗАТ «Вектор-Медика» | 10 | - |
| 2 | ЗАТ «Біокад» | 6 | 6 |
| 3 | ВАТ «Фармстандарт-Томськхімфарм» | 3 | 3 |
| 4 | ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «Полісан» | 3 | 3 |
| 5 | ТОВ «НПО Петровакс Фарм» | 3 | 3 |
| 6 | ЗАТ «Пептек» | 2 | 2 |
| 7 | ЗАТ «Фарма Вам» | 2 | 2 |
| 8 | ЗАТ «Центр Сучасної Медицини «Медикор» | 2 | 2 |
| 9 | ТОВ «Іммафарма» | 2 | 2 |
| 10 | ТОВ «НПП «Фармаклон» | 2 | 2 |
| 11 | ТОВ «Ферон» | 2 | 2 |
| 12 | ФДБУ «НДІЕМ ім. М. Ф. Гамалєї» | 3 | 1 |
| 13 | ВАТ «Нижфарм» | 1 | 1 |
| 14 | ВАТ «Фармстандарт-Лексредства» | 1 | 1 |
| 15 | ЗАТ «Фірін М» | 1 | 1 |
| 16 | ЗАТ «Медико-біологічний науково-виробничий комплекс «Цитомед» | 1 | 1 |
| 17 | ТОВ «Фармапарк» | 1 | 1 |
| 18 | ФДУ «РКНВК» Мінохоронздоровсоцрозвитку Росії-ЕВМБП | 1 | - |
| 19 | ФДУП «НВО «Мікроген» Мінохоронсоцрозвитку Росії | 1 | - |
| 20 | ФДУП «Державний НДІ особливо чистих біопрепаратів» Федерального медико-біологічного агентства | - | 1 |
| 21 | ВАТ «Фармсинтез» | - | 1 |

ус ГмбХ; СимбіоФарм ГмбХ; Медак ГмбХ; Меркле ГмбХ; Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ) та друге місце серед заявників (11 ТН ЛЗ заявлено Др. Тайсс Натурварен ГмбХ; Мадаус ГмбХ; СимбіоФарм ГмбХ; Медак ГмбХ; Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ; Байер Фарма АГ; Ратіофарм ГмбХ). Значну частку імуностимуляторів власно-

го виробництва (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд) та виробництва інших країн (Ірландія та Бельгія – Шерінг-Плау (Брінні) Компані; Італія – Мерк Сероно С.п.А.; Нідерланди – Н. В. Органон) просувають підприємства Швейцарії (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд; Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ; відділення Мерк Сероно С.А.) (табл. 3).

Таблиця 3. Підприємства-виробники (заявники) імуностимулювальних лікарських засобів країн Європейського регіону

| № з/п | Назва фармацевтичного підприємства | Кількість імуностимулювальних ЛЗ | |
|-------|---|----------------------------------|----------|
| | | вироблено | заявлено |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | ЗАТ «Сікор Біотех», Литва | 6 | - |
| 2 | Шерінг-Плау (Брінні) Компані (Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ), Ірландія, Швейцарія, Бельгія | 6 | 8 |
| 3 | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія | 4 | 4 |
| 4 | Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина | 2 | - |
| 5 | Сандоз ГмбХ, Австрія | 2 | 2 |
| 6 | Альфа Вассерманн С.п.А., Італія | 2 | 2 |
| 7 | Біоген Айдек Мануфактурінг АпС, Данія | 2 | - |
| 8 | Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина | 2 | 2 |
| 9 | Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія | 2 | - |
| 10 | Мадаус ГмбХ, Німеччина | 2 | 2 |

Продовження табл. 3

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|--|---|----|
| 11 | СимбіоФарм ГмбХ, Німеччина | 2 | 2 |
| 12 | «Біомед-Люблін» Витвурня Суrowіц і Щепйонек Спулка Акційна, Польща | 1 | 1 |
| 13 | БСП Фармасьютикалз С.Р.Л. Італія | 1 | - |
| 14 | Доппель Фармацевтіці С.р.Л., Італія | 1 | - |
| 15 | Медак ГмбХ, Німеччина | 1 | 1 |
| 16 | Мерк Сероно С.п.А., Італія, Швейцарія | 1 | 1 |
| 17 | Меркле ГмбХ, Німеччина | 1 | - |
| 18 | Н. В. Органон, Нідерланди | 1 | - |
| 19 | Патеон Італія С.п.А., Італія | 1 | - |
| 20 | Санофі Вінтроп Індастріа, Франція | 1 | - |
| 21 | Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина | 1 | 1 |
| 22 | Байер Фарма АГ, Німеччина | - | 2 |
| 23 | Біоген Айдек Лімітед, Сполучене Королівство | - | 2 |
| 24 | «Ядран» Галенська Лабораторія д.д., Хорватія | - | 10 |
| 25 | Orange Healthcare Ltd, Велика Британія | - | 1 |
| 26 | ІДМ Фарма САС, Франція | - | 1 |
| 27 | Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | - | 5 |
| 28 | Поліхем С.А., Люксембург | - | 1 |
| 29 | Ратіофарм ГмбХ, Німеччина | - | 1 |
| 30 | Сандоз Фармасьютикалз д.д., Словенія | - | 2 |

Водночас на вітчизняному ринку імуностимулювальних ЛЗ, лише 6 препаратів виробляють на підприємствах Індії (1 ТН ЛЗ – Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд; 5 ТН ЛЗ – Вірхоу Біотеч Приват Лімітед, заявником є компанія Мілі Хелскере

Лімітед, Велика Британія). Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд. (Ізраїль) просуває на український ринок 2 ТН ЛЗ власного виробництва та 6 ТН ЛЗ виробництва ЗАТ «СІКОР Біотех», Литва (табл. 4).

Таблиця 4. Підприємства-виробники (заявники) імуностимулювальних лікарських засобів інших країн

| № з/п | Назва фармацевтичного підприємства | Кількість імуностимулювальних ЛЗ | |
|-------|---|----------------------------------|----------|
| | | вироблено | заявлено |
| 1 | Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль | 2 | 8 |
| 2 | Біо Сідус С.А., Аргентина | 3 | 1 |
| 3 | Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd, Китай | 1 | - |
| 4 | Shenzhen Neptunus Interlong Bio-technique Co. Ltd, Китай | 1 | - |
| 5 | Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія | 1 | 1 |
| 6 | Вірхоу Біотеч Приват Лімітед, Індія | 5 | - |
| 7 | М.Р.Фарма С.А. для Лабораторія ТЮТОР С.А.С.І.Ф.І.А., Аргентина | 1 | 1 |
| 8 | Мекофар Акціонерна хіміко-фармацевтична фірма, В'єтнам | 1 | 1 |
| 9 | Центр Генної Інженерії і Біотехнології (ЦГІБ), Республіка Куба Національний центр біопрепаратів, Республіка Куба | 1 | - |
| 10 | АТ "Ебер Біотек", Республіка Куба | - | 1 |
| 11 | СайКлон Фармасьютикалз Інтернешнл Лтд., Гонконг | - | 1 |
| 12 | Трі Ріверз Фармасьютикалз ТОВ, США | - | 1 |
| 13 | Аль-Хікма Фармасьютикалз, Йорданія | 1 | 1 |

Висновки. Встановлено, що станом на 01.04.2014 року номенклатура імуностимулювальних лікарських препаратів на фармацев-

тичному ринку України складає 112 найменувань 176 торгівельних назв лікарських засобів. Загалом на території України з імуностимулю-

вальними ЛЗ свою діяльність провадять 78 підприємств-виробників із 20 країн світу та 83 фірми-заявники ЛЗ із 21 держави. Лідерами серед виробників і заявників вітчизняних ЛЗ, частка яких досить низька – менше половини найменувань препаратів (39,80 %), є компанії ПрАТ «Біофарма» та ПАТ «Фармстандарт-Біолік». Виробниками і заявниками зарубіжних імуностимуляторів частіше виступають підприє-

мства Російської Федерації (21 компанія) та Німеччини (9 фірм).

Виходячи з результатів проведеного аналізу даних Державного реєстру лікарських засобів станом на 01.04.2014 року можна заключити, що розробка, виробництво і впровадження на фармацевтичний ринок України вітчизняних імуностимулювальних лікарських засобів є перспективним напрямком наукових досліджень.

Література

1. Клінічна фармакологія : підручник / кол. авторів; за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана. – К. : Медицина, 2008. – С. 442.
2. Ковальчук Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова.

– М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 17, 588–589.

3. Кукес В. Г. Клиническая фармакология: учеб; под ред. В. Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 520.

4. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drlz.kiev.ua/>

АНАЛИЗ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВКЛЮЧЕННЫХ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Т. А. Буткевич, В. П. Попович

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца
ООО «ПТФ «ЭКМИ», г. Украинка*

Резюме: на основе данных Государственного реестра лекарственных средств состоянием на 01.04.2014 г. относительно зарегистрированных (перерегистрированных) иммуностимуляторов на фармацевтическом рынке Украины проведен анализ их номенклатуры и структуризация предприятий-производителей и фирм-заявителей этих препаратов.

Ключевые слова: иммуностимулирующие лекарственные средства, государственная регистрация (перерегистрация), производители и заявители лекарственных средств.

ANALYSIS OF IMMUNOSTIMULATORY MEDICINES THAT ARE INCLUDED INTO THE STATE REGISTER OF MEDICINES

Т. А. Butkevych, V. P. Popovych

*National Medical University by O. O. Bohomolets
LTD «VTF «AKME», Ukrayinka*

Summary: the nomenclature and the structure of the assortment of immunostimulatory medicines, their manufactures and applicants have been analyzed using the information from the State Register of Medicines of Ukraine (April 01, 2014).

Key words: immunostimulatory medicines, State registration (re-registration), manufactures and applicants of medicines.

Отримано 04.08.14

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

УДК 615.1:616-002.5-036.22-058"2012-2016"

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНОЇ ЦІЛЬОВОЇ СОЦІАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ПРОТИДІЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ НА 2012 – 2016 рр.

© **Н. А. Прилипко**

Одеський національний медичний університет

Резюме: обґрунтовано шляхи оптимізації фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз дітям та підліткам в Україні на основі результатів аналізу арсеналу протитуберкульозних лікарських засобів.

Ключові слова: протитуберкульозні лікарські засоби, фармацевтична допомога хворим на туберкульоз дітям.

Вступ. Епідемія туберкульозу в Україні офіційно визнана ВООЗ у 1995 р. Діючий Закон України № 5451-VI від 16.10.2012 р. «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012 – 2016 рр.» вказує на необхідність широкого застосування протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ) у фіксованих дозах [1]. При цьому особлива увага повинна бути приділена боротьбі з туберкульозом у дітей, яка за даними ВООЗ (2010 р.) має ряд суттєвих недоліків [2]. У даному документі вказано, що для дітей віком від 0 до 4 років необхідна комплексна фармакотерапія та оптимальні лікарські форми. Число дитячих ПТЛЗ в Україні недостатнє. За нашими дослідженнями позитивним явищем є виготовлення в Україні ізоніазиду у сиропі 20 мг/мл виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» [3]. Вказаний препарат перереєстрований наказом МОЗ України «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів та внесення змін у реєстраційні матеріали» № 409 від 14.07.2011 р. За даними ВООЗ, у світі виготовляють 12 ПТЛЗ за міжнародними непатентованими назвами (МНН) у 6 лікарських формах (порошок для ін'єкцій, розчин для ін'єкцій, таблетки, капсули, сироп та гранули) 25 фірмами 13 держав [4]. Принциповим питанням в Україні є державне централізоване забезпечення закупівель для збільшення асортименту препаратів власне для індивідуального застосування у дітей.

Консультант ВООЗ в сфері політики основних лікарських засобів (ЛЗ) Н. А. Чеботаренко вказує: токсичні дози ПТЛЗ є наближеними до фармакотерапевтичних, раціональне дозування (поділення) готових ЛФ на окремі дози для дітей є надзвичайно проблемним. Виходом з такої ситуації є використання екстемпоральних ЛФ, які в індивідуальному порядку виготовля-

ють в аптечних умовах. Ми обґрунтували асортимент таких ЛЗ, що складає 142 комбінації ПТЛЗ з фіксованими дозами [3]. З них найчастіше застосовують: ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,2 + рифампіцин 0,3; ізоніазид 0,1 + піразинамід 0,5; ізоніазид (сироп) 5,0 мл + піразинамід 0,25 + рифампіцин 0,075; ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,3; ізоніазид (сироп) 5 мл + піразинамід 0,5; ізоніазид 0,3 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6.

Мета роботи – оптимізація забезпечення хворих на туберкульоз дітей в Україні на основі вивчення арсеналу ПТЛЗ порівняно з міжнародними стандартами, удосконаленням спеціалізованої підготовки провізорів упродовж професійного життя.

Методи дослідження. Законодавчі та керівні документи з оптимізації фармацевтичної складової боротьби з туберкульозом у світі та Україні; комп'ютерні медикаментозні паспорти хворих на туберкульоз дітей.

Використано системний, програмно-цільовий, статистичний методи, а також метод комп'ютерного моніторингу для вивчення фармакотерапії ПТЛЗ.

Результати й обговорення. За даними офіційної статистики за 2008 – 2010 рр. та 2013 р., проаналізовано показники захворюваності на туберкульоз для дітей та підлітків в Україні.

Відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [5] ми вивчили показники захворюваності на туберкульоз дітей та підлітків в окремих регіонах. Наприклад, у 2013 році захворюваність на туберкульоз на 100 тис. населен-

ня в Одеській обл. для дітей становить 7,3 особи, а для підлітків – 32,8; по Україні, відповідно, 9,0 та 24,7 на 100 тис. населення. Таким чином, у кожному з вивчених регіонів та інтегрально по Україні чисельність хворих на туберкульоз підлітків на 100 тис. населення значно перевищує аналогічний показник для дітей. Тобто поширеність «юнацького» туберкульозу заслуговує на спеціальну увагу та потребує системних профілактичних заходів. Про це мають бути поінформовані працівники аптек.

Особливо важкою проблемою є лікування хворих, у т. ч. дітей та підлітків на туберкульоз та ВІЛ, що регламентується наказом МОЗ України: № 276 від 28.05.2008 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію» [6].

Арсенал ПТЛЗ в Україні (на основі даних Державного формуляра ЛЗ України, Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз (МОЗ України, 2006 р.), Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний ТБ (МОЗ України, 2008 р.)) в основному відповідає вимогам ВООЗ, а також авторитетному Національному Британському національному формуляру. При цьому необхідно звернути увагу:

– у Британському національному формулярі 2014 р. відсутні гатифлоксацин, етіонамід, канаміцин, капреоміцин, натрію аміносаліцилат, парааміносаліцилова кислота, рифапентин, теризидон, тіоацетазон та фтивазид, які використовують в Україні;

– у Британському національному формулярі для дітей 2014 р. не включено протитуберкульозний препарат «Клофазимін», що входить до Національного переліку лікарських засобів і виробів медичного призначення (2009 р.), Державного формуляра лікарських засобів України (2012 р.) та Британського національного формуляра для дорослих (2014 р.). Зазначимо, що в обох британських формулярах наявний препарат «Дапсон», що не зареєстрований на території України.

Ми провели аналіз практичного арсеналу ПТЛЗ в 5 регіонах України (Вінницька, Волинська, Закарпатська, Одеська області та м. Київ), який у 2010 р. включав 8 лікарських засобів (етамбутол, ізоніазид, канаміцин, парааміносаліцилова кислота, піразинамід, протіонамід, рифампіцин, стрептоміцин). У 2011 р. додатково почав застосовуватися амікацин і збільшилася частота призначень ін'єкційних форм ізоніазиду та етамбутолу. В 2014 р. в Одеській області використовували ще капреоміцин, левофлоксацин, циклосерин.

За 2010–2012 рр. ми опрацювали сукупність 212 призначень ПТЛЗ для дітей та підлітків при політерапії для екстемпорального виготовлення в спеціалізованих аптеках. Найпоширеніші серед них: ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,2 + рифампіцин 0,3; ізоніазид 0,1 + піразинамід 0,5; ізоніазид (сіроп) 5,0 мл + піразинамід 0,25 + рифампіцин 0,075; ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,3; ізоніазид (сіроп) 5 мл + піразинамід 0,5; ізоніазид 0,3 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6;

В 2014 р. додатково з'явилися такі комбінації ПТЛЗ: ізоніазид 0,1 + рифампіцин 0,15; етамбутол 0,2 + піразинамід 0,3 + рифампіцин 0,6; етамбутол 0,4 + піразинамід 0,5 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,1 + етамбутол 0,2 + піразинамід 0,3 + рифампіцин 0,15; ізоніазид 0,3 + етамбутол 12,0 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,3 + етамбутол 10,0 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,3 + піразинамід 2,0 + етамбутол 1,2 + левофлоксацин 0,75; ізоніазид 0,45 + етамбутол 12,0 + піразинамід 0,5 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 1,0 + етамбутол 2,0 + піразинамід 0,25 + рифампіцин 0,15 + стрептоміцин 0,15; піразинамід 1,5 + протіонамід 0,5 + канаміцин 0,75 + левофлоксацин 0,5 + циклосерин 0,5; піразинамід 0,3 + протіонамід 0,25 + канаміцин 0,15 + левофлоксацин 0,15 + циклосерин 0,15 + ПАСК 1,25; піразинамід 0,3 + етамбутол 1,2 + левофлоксацин 0,75 + протіонамід 0,25 + канаміцин 1,0 + циклосерин 0,75; піразинамід 2,0 + капреоміцин 0,75 + левофлоксацин 0,5 + протіонамід 0,5 + етамбутол 1, 2 + циклосерин 0,5.

Вказані комбінації ПТЛЗ для індивідуального застосування також доцільно використовувати за допомогою екстемпорального виготовлення в аптечних умовах.

Таким чином, арсенал ПТЛЗ, в т. ч. для дітей та підлітків, систематично змінюється, тому питання лікарського забезпечення протитуберкульозних медичних закладів потребує контролю та постійної динаміки. Нові ефективні ПТЛЗ промислового виробництва у спеціальних ЛФ для дітей повинні використовуватися в Україні.

Проведене у 2014 р. вивчення сукупності ЛЗ для лікування туберкульозу та ВІЛ-інфекції у дітей в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері показало, що воно повністю відповідає діючим вимогам [6]. Зокрема, 4 дітей з В-20 (код ВІЛ-інфекції за міжнародною класифікацією хвороб) приймають:

1. Протитуберкульозну фармакотерапію:
ізоніазид 0,075 + етамбутол 0,2 + піразинамід 0,3 + рифампіцин 0,15; етамбутол 8,0 + канамі-

цин 0,75 + левофлоксацин 0,75 + піразинамід 1,0 + протіонамід 1,5 + циклосерин 0,5; ізоніазид 0,7 + етамбутол 0,1 + піразинамід 0,17 + рифампіцин 0,075; ізоніазид 0,1 + рифампіцин 0,15 + піразинамід 0,3 + етамбутол 0,2.

2. Антиретровірусну терапію:

бісептол 10,0 мл (сироп) + зидовудин 10,0 мл + ламівудин 5,0 мл + ефавіренз 0,2; бісептол 10,0 мл (сироп) + зидовудин 0,3 + абакавір+ ламівудин 0,9; зидовудин 10,0 мл + ламівудин 28,0 мл + ефавіренз 0,2; зидовудин 10,0 мл + ламівудин 5,6 мл + ефавіренз 0,7.

Наявність таких хворих з комбінованим діагнозом вимагає коригування потреби в ПТЛЗ одночасно з аналізом споживання антиретровірусних препаратів.

Розглянуто приклади хворих, які, крім туберкульозу, мають інші захворювання, що викликає необхідність вивчення та профілактики небажаної взаємодії ЛЗ при лікуванні різних патологій, формує нову проблему фармацевтичної допомоги. Наприклад, підліток, що приймає дану комбінацію: піразинамід 2,0 + капреоміцин 0,75 + левофлоксацин 0,5 + протіонамід 0,5 + етамбутол 1, 2 + циклосерин 0,5 та інсулін аспарт 24 ОД при цукровому діабеті I типу.

Для оптимізації теоретичних знань та практичної направленості фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз ми опрацювали навчальний посібник [7]. Його теоретичний фрагмент розглядає проблему та профілактику туберкульозу в Україні та світі, а також детально розділ «Протитуберкульозні лікарські засоби». Він включає розгляд основних засад лікування туберку-

льозу, арсенал відповідних ЛЗ зі спеціальною увагою на профілактиці небажаних взаємодій ПТЛЗ з іншими лікарськими засобами. У практичному плані ми орієнтувалися на вимоги до протоколів провізора (фармацевта) при відпуску лікарських засобів, що формулюють вимоги до функцій вказаних спеціалістів з попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при туберкульозі.

Висновки. Арсенал протитуберкульозних лікарських засобів в Україні в основному відповідає вимогам ВООЗ, однак лікарських форм для комплексної фармакотерапії промислового виробництва недостатньо.

Принциповим питанням є те, що у Британському національному формулярі 2014 р. відсутні гатифлоксацин, етіонамід, канаміцин, капреоміцин, натрію аміносаліцилат, парааміносаліцилова кислота, рифапентин, теризидон, тіоацетазон та фтивазид, які використовують в Україні; до Британського національного формуляра для дітей 2014 р. не включено протитуберкульозний препарат «Клофазимін», що входить до Національного переліку лікарських засобів і виробів медичного призначення (2009 р.), Державного формуляра лікарських засобів України (2012 р.) та Британського національного формуляра для дорослих (2014 р.). В обох Британських формулярах відсутній препарат дапсон, що не зареєстрований на території України.

Наведено перелік типових прописів індивідуальної комплексної фармакотерапії для лікування туберкульозу у дітей, які доцільно виготовляти в аптечних закладах.

Література

1. Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012 – 2016 рр. : Закон України № 5451–VI від 16.10.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1091.html
2. Review of the National Tuberculosis Programme in Ukraine / edited by: Pierpaolo de Colombani, Jaap Veen, 2010. – 68 p. [E-resource]. – Mode of access : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/142369/e95006.pdf
3. Прилипко Н. А. Системний підхід до вивчення інтеграції регіональної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз: дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Н. А. Прилипко. – Львів, 2013. – С. 39–58.
4. Прилипко Н. А. Системний підхід до вивчення інтеграції регіональної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз: автореф. дис. на здобуття

- наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 "Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація" / Н. А. Прилипко. – Львів, 2013. – 27 с.
5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1091 від 21.12.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1091.html
6. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію: наказ Міністерства охорони здоров'я України № 276 від 28.05.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20080528_276.html
7. Прилипко Н. А. Фармацевтична допомога хворим на туберкульоз: навчальний посібник / Н. А. Прилипко, О. А. Бабурина; під ред. Б. Л. Парновського. – Львів, 2011. – 101 с.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ОБЩЕГОСУДАРСТВЕННОЙ ЦЕЛЕВОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА 2012–2016 гг.

Н. А. Прилипко

Одесский национальный медицинский университет

Резюме: обоснованы пути оптимизации фармацевтической помощи больным туберкулезом детям и подросткам в Украине на основе результатов анализа арсенала противотуберкулезных лекарственных средств.

Ключевые слова: противотуберкулезные лекарственные средства, фармацевтическая помощь больным туберкулезом детям.

PROBLRMATIC ISSUES OF PHARMACEUTICAL COMPONENT IN THE NATIONAL TARGETED SOCIAL PROGRAMME AGAINST TUBERCULOSIS FOR 2012–2016

N. A. Prylypko

Odesa National Medical University

Summary: the ways of optimization the pharmaceutical care for children and adolescents with tuberculosis in Ukraine were studied on the basis of the analysis of the arsenal of anti-TB medicines.

Key words: anti-TB drugs, pharmaceutical care for the children with tuberculosis.

Отримано 02.07.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.012.8:615.07

ОБҐРУНТУВАННЯ СТРУКТУРНОЇ МОДЕЛІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ СПОЖИВАЧ-ОРІЄНТОВАНОГО ПІДХОДУ

© С. Г. Убогов, Н. О. Ветютнева, Л. Б. Пилипчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: показано пріоритетність потреб споживачів у забезпеченні якості лікарських засобів. Запропоновано структурну споживач-орієнтовану модель забезпечення якості лікарських засобів на етапах «життєвого циклу». Сформовано комплекс основних споживчих вимог до якості лікарських засобів та системи їх якості в аптеці, визначено конкретні заходи щодо їх виконання.

Ключові слова: лікарські засоби, якість, забезпечення якості, система якості, потреби та вимоги споживачів, структурна модель, аптека.

Вступ. Одним з головних принципів сучасних концепцій управління якістю товарів і послуг (ISO, TQM) є орієнтація на інтереси суспільства та кожної окремо взятої людини [3, 5, 7]. Акцент на потреби та очікування споживачів чітко прослідковується у гармонізованих в Україні міжнародних вимогах до систем якості фармацевтичної продукції (GxP, ICH) та концепції «Фокус на пацієнта», що визначена на рівні ВООЗ і МФФ як стратегічний напрямок розвитку охорони здоров'я населення [9, 10]. Тому обґрунтування моделі забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) на основі споживач-орієнтованого підходу є важливим та актуальним напрямком вітчизняної фармацевтичної науки.

Мета роботи – обґрунтування структурної моделі забезпечення якості ЛЗ на основі споживач-орієнтованого підходу.

Методи дослідження. Як матеріали дослідження використано публічну інформацію центральних органів виконавчої влади, міжнародні та національні нормативно-правові акти і нормативні документи у сфері обігу ЛЗ; наукові публікації. Методами дослідження є: системно-оглядовий, бібліографічний, логічний, графічного моделювання.

Результати й обговорення. На сьогодні споживач-орієнтований підхід замінив пануючі раніше в економічній науці концепції «Орієнтація на виробництво», «Орієнтація на продукт», «Орієнтація на збут». Суть цього принципу полягає в тому, що якість продукції виявляється не у самих властивостях, а в тому, якою мірою вони задовольняють вимоги споживачів, які здійснюють кінцеву оцінку якості продукції [3, 7]. Тобто вимоги споживачів є пріоритетними порівняно з вимогами нормативної й нормативно-технічної документації. Так, у Законі України «Про лікарські засоби» якість ЛЗ

визначено як «сукупність властивостей, які надають ЛЗ здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають встановленим законодавством вимогам» [6]. У стандарті ДСТУ ISO 9000:2007 зазначено, що «якість – це ступінь, до якого сукупність характеристик об'єкту задовольняє вимоги зацікавлених осіб» [4]. Продукція, що суперечить вимогам хоча б однієї з зацікавлених сторін (споживачів, постачальників, працівників, суспільства), не може бути визнана продукцією високої якості [3]. Це означає, що фармацевтичні підприємства і заклади залежать від своїх споживачів (замовників) і тому повинні розуміти їхні потреби, виконувати їхні вимоги і прагнути до перевищення їхніх очікувань щодо якості ЛЗ [5, 10].

У рамках вищезазначеного нами запропоновано структурну модель забезпечення якості ЛЗ, що базується на споживач-орієнтованому підході, а також принципах системності, інтегративності, емерджентності і всеосяжного управління якістю (рис.) [7–10].

Головною метою споживач-орієнтованої моделі забезпечення якості ЛЗ є задоволення потреб та вимог кінцевих і проміжних споживачів до ефективності, безпеки, якості та інформації щодо ЛЗ. Функціонування всіх рівнів моделі має здійснюватися згідно з вимогами чинного законодавства України, міжнародних (універсальних, галузевих) стандартів управління якістю (ISO, IEC, CEN, GxP) та інших регуляторних документів (PIC/S, ICH). Зовнішнє середовище моделі включає цілісну сукупність елементів, що регулюють та забезпечують ресурсами функціонування системи забезпечення якості ЛЗ на етапах «життєвого циклу». Внутрішнє середовище моделі охоплює увесь «життєвий цикл» ЛЗ (рис. 1). Проміжне «спожив-

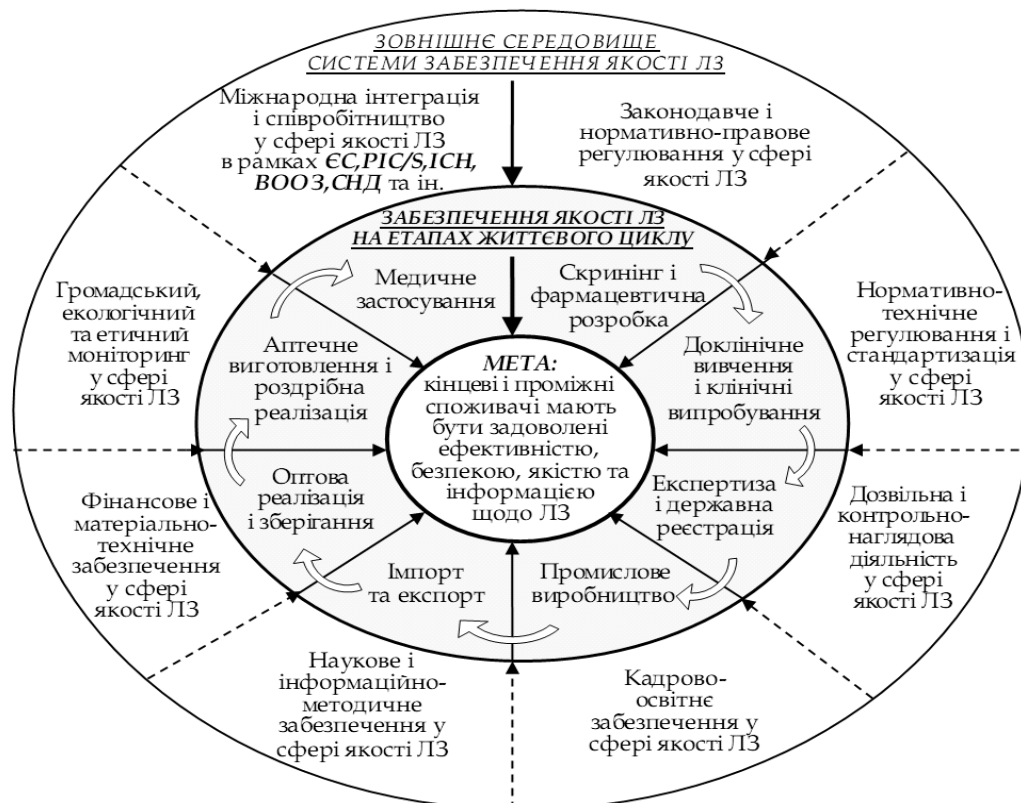


Рис. 1. Структурна модель забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) на основі споживач-орієнтованого підходу.

вання» ЛЗ здійснюється на етапах їх «життєвого циклу» проміжними споживачами, які можуть відноситися до внутрішнього або зовнішнього середовища системи забезпечення якості ЛЗ. Проміжними споживачами ЛЗ є фахівці у сфері охорони здоров'я, науково-дослідницькі та експертні організації, виробники, оптові й роздрібні підприємства, лікувально-профілактичні заклади, регуляторні органи, професійні асоціації, міжнародні організації тощо [10]. Кінцеве споживання ЛЗ здійснюється пацієнтами (кінцевими споживачами) на етапі медичного застосування (в амбулаторних або стаціонарних умовах).

Опис кожного з елементів зовнішнього та внутрішнього середовища структурної споживач-орієнтованої моделі забезпечення якості ЛЗ наведено у таблиці 1 [6, 8–10].

Запропонована нами структурна модель є основою для побудови функціональної моделі, яка дає можливість здійснити детальний аналіз, оцінку та визначення шляхів поліпшення системи забезпечення якості ЛЗ на етапах «життєвого циклу» [2].

Слід зауважити, що у представленій структурній моделі забезпечення якості ЛЗ не виділено в окремий етап процеси утилізації та зни-

щення неякісних ЛЗ. Причиною цього є те, що як з медичної, соціальної, етичної, так і з економічної точок зору ефективно функціонуюча система забезпечення якості ЛЗ має бути спрямована на зведення до мінімуму ймовірність появи в обігу неякісних ЛЗ, які з філософських позицій перестають бути ліками [1].

Ефективна реалізація споживач-орієнтованої моделі забезпечення якості ЛЗ передбачає чітке визначення вимог до якості ЛЗ, що висуваються, по-перше, для кінцевих споживачів (пацієнтів), а по-друге, для проміжних (внутрішніх та зовнішніх) споживачів. ЛЗ, починаючи з фармацевтичної розробки і завершуючи застосуванням за медичним призначенням, можуть передаватися з одного етапу «життєвого циклу» на наступний лише за умови, якщо вони повністю відповідають вимогам, які встановлені для кінцевого споживання (медичного застосування) та для проміжного «споживання» на даному етапі. З цією метою медичні та фармацевтичні організації, що є акцепторами (одержувачами, покупцями) ЛЗ, повинні чітко знати споживчі вимоги до якості ЛЗ, що надходять від організацій-донорів (розробників, постачальників) ЛЗ. У свою чергу, організації-донори ЛЗ зобов'язані гарантовано забезпечити задоволення всіх

Таблиця 1. Опис елементів структурної споживач-орієнтованої моделі забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ)

| Назва елементу моделі | Опис елементу моделі |
|--|---|
| 1 | 2 |
| Зовнішнє середовище моделі (регулюючі чинники та ресурси моделі забезпечення якості ЛЗ) | |
| Законодавче і нормативно-правове регулювання у сфері якості ЛЗ | Регулювання діяльності щодо забезпечення й контролю якості ЛЗ на всіх етапах «життєвого циклу» за допомогою законодавчих і нормативно-правових актів міжгалузевого, галузевого і секторного характеру згідно з існуючими потребами споживачів та вимогами GRP |
| Міжнародна інтеграція і співробітництво у сфері якості ЛЗ | Гармонізація національної нормативно-правової бази у сфері забезпечення якості ЛЗ з європейськими та міжнародними вимогами, що відповідають існуючим потребам споживачів. Впровадження (імплементация) цих вимог в діяльність підприємств та організацій фармацевтичного сектора. Співробітництво на рівні міждержавних органів (ЄС, СНД та ін.) та міжнародних організацій (ВООЗ, PIC/S, ICH та ін.) у сфері забезпечення якості ЛЗ та протидії поширенню неякісної й фальсифікованої фармацевтичної продукції |
| Нормативно-технічне регулювання і стандартизація у сфері якості ЛЗ | Регулювання діяльності щодо забезпечення та контролю якості ЛЗ на всіх етапах «життєвого циклу» за допомогою стандартів, настанов міжгалузевого, галузевого і секторного характеру (ISO, IEC, CEN, GxP, ДФУ) та інших нормативно-технічних документів (МКЯ/АНД) згідно з існуючими потребами споживачів |
| Дозвільна і контрольна діяльність у сфері якості ЛЗ | Регулювання діяльності щодо забезпечення та контролю якості ЛЗ на всіх етапах «життєвого циклу» шляхом проведення регуляторними і контрольними органами процедур ліцензування, сертифікації, акредитації, атестації, інспектування, аудиту та державного контролю якості ЛЗ згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів та міжнародних документів PIC/S, ISO, GPNL |
| Громадський, екологічний та етичний моніторинг у сфері якості ЛЗ | Здійснення системного моніторингу з боку державних органів, професійних асоціацій, громадських організацій та громадян щодо дотримання законодавчих і морально-етичних вимог у сфері забезпечення якості ЛЗ, захисту прав споживачів (пацієнтів) та охорони навколишнього природного середовища згідно з вимогами нормативно-правових актів, стандартів ISO та Етичного кодексу фармацевтичних працівників |
| Наукове та інформаційно-методичне забезпечення у сфері якості ЛЗ | Здійснення системного наукового, науково-технічного та експертно-консультативного супроводу, забезпечення інструктивно-методичними та інформаційно-довідковими матеріалами у сфері забезпечення і контролю якості ЛЗ згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів та стандартів ISO |
| Кадрово-освітнє забезпечення у сфері якості ЛЗ | Підготовка, перепідготовка, підвищення кваліфікації, підбір, атестація та внутрішнє навчання кадрів у сфері забезпечення та контролю якості ЛЗ на всіх етапах «життєвого циклу» згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів та стандартів GEP, ISO |
| Фінансове і матеріально-технічне забезпечення у сфері якості ЛЗ | Забезпечення функціонування системи забезпечення та контролю якості ЛЗ на всіх етапах «життєвого циклу» необхідними фінансовими й матеріально-технічними ресурсами згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів, стандартів ISO та принципами логістики. Фінансування системи здійснюється з різних джерел (кошти підприємств і страхових фондів, інвестиційні й кредитні кошти, асигнування з державного й місцевих бюджетів, фондів міжнародних організацій та ін.) |
| Внутрішнє середовище моделі (процеси забезпечення якості ЛЗ на етапах «життєвого циклу») | |
| Закладення якості ЛЗ на етапі скринінгу й фармацевтичної розробки | Закладення якості ЛЗ під час проведення відбору (скринінгу) та фармацевтичної розробки в науково-дослідних організаціях згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів і міжнародних документів GLP, GMP, ICH, ISO |
| Забезпечення якості ЛЗ на етапах до клінічного вивчення й клінічних випробувань | Проведення оцінки безпеки та ефективності ЛЗ під час доклінічного вивчення й клінічних випробувань в науково-дослідних організаціях та закладах охорони здоров'я згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів і міжнародних документів GLP, GCP, GMP, ISO |

| 1 | 2 |
|---|---|
| Експертиза й державна реєстрація ЛЗ | Проведення експертизи матеріалів щодо безпеки, ефективності, якості та інформації щодо ЛЗ під час державної реєстрації в експертних установах згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів і міжнародних документів GRP, GPNL, ISO |
| Забезпечення якості ЛЗ на етапі промислового виробництва | Забезпечення і контроль якості ЛЗ під час промислового виробництва на фармацевтичних підприємствах згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів, ліцензійних умов і міжнародних документів GMP, GEP, GAMP, GACP, GSP, ICH, ISO |
| Забезпечення якості ЛЗ під час імпорту та експорту | Забезпечення і контроль якості ЛЗ під час операцій з імпорту та експорту, зокрема на митних ліцензійних складах згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів, ліцензійних умов і міжнародних документів GMP, GSP, ICH, ISO |
| Забезпечення якості ЛЗ на етапі оптової реалізації та зберігання | Забезпечення і контроль якості ЛЗ під час транспортування, зберігання у запасах на аптечних складах та оптової реалізації згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів, ліцензійних умов, Правил належної промоції ЛЗ та стандартів GDP, GSP, ISO |
| Забезпечення якості ЛЗ на етапі аптечного виготовлення та роздрібною реалізації | Забезпечення і контроль якості ЛЗ під час виготовлення в умовах аптек та роздрібною реалізації через аптечну мережу згідно з існуючими потребами споживачів, вимогами нормативно-правових актів, ліцензійних умов, Правил належної промоції ЛЗ, Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості ЛЗ в аптеках, стандартів GPP, GSP, ISO |
| Забезпечення якості ЛЗ на етапі медичного застосування | Фармаконагляд та забезпечення якості і безпеки ЛЗ під час медичного застосування в лікувально-профілактичних закладах та в амбулаторних умовах згідно з існуючими потребами споживачів (пацієнтів), вимогами нормативно-правових актів, Правил належної промоції ЛЗ та стандартів GPvP, GPP, GSP, ISO |

вимог, що висувають організації-акцептори до якості ЛЗ. Аналогічний підхід має застосовуватися всередині організацій при надходженні ЛЗ з одного функціонального підрозділу до іншого. При цьому потреби та вимоги кінцевого споживача (пацієнта) мають бути пріоритетними порівняно з вимогами та очікуваннями проміжних споживачів. Вимоги кінцевих і проміжних споживачів до якості ЛЗ на всіх етапах «життєвого циклу» розробляються на основі моніторингу і вивчення потреб та очікувань споживачів, а також вимог, що встановлені у нормативно-пра-

вових актах, нормативних і нормативно-технічних документах, тендерній та договірній документації. Зазначені вимоги мають регулярно переглядатися з метою актуалізації та оновлення відповідно до сучасного стану розвитку фармацевтичної науки і практики.

На основі аналізу існуючих наукових підходів та нормативних документів ми сформуваємо комплекс основних споживчих вимог до якості ЛЗ, що реалізуються в аптеках, та визначили конкретні заходи щодо їх виконання (табл. 2) [1, 6, 8–10].

Таблиця 2. Основні споживчі вимоги до якості лікарських засобів (ЛЗ), що реалізують в аптеках, та заходи щодо їх виконання

| Споживчі вимоги до якості ЛЗ | Заходи щодо виконання споживчих вимог до якості ЛЗ |
|--|--|
| 1 | 2 |
| <ul style="list-style-type: none"> високий лікувальний ефект ЛЗ відсутність побічних ефектів ЛЗ добра переносимість організмом здатність ЛЗ поліпшувати здоров'я та якість життя висока біодоступність ЛЗ підтверджена біоеквівалентність ЛЗ (для генериків) сумісність АФІ та допоміжних речовин сумісність ЛЗ з іншими препаратами та компонентами їжі | <ul style="list-style-type: none"> огляд аптечними працівниками даних фахової літератури щодо ЛЗ, вивчення інструкції для медичного застосування ЛЗ аналіз та узагальнення відгуків лікарів і пацієнтів щодо ЛЗ вивчення постачальників (виробників, дистриб'юторів) ЛЗ закупівля тих ЛЗ, що показали свою високу якість, ефективність та безпечність аналіз дефектури та закупівля у постачальників необхідних кількостей ЛЗ; оптимізація запасів ЛЗ |

| 1 | 2 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • клінічна доцільність та раціональність застосування ЛЗ • індивідуальний підхід під час вибору ЛЗ • зручність застосування та оптимальний режим дозування ЛЗ • пролонгована дія та контрольоване вивільнення АФІ • гігієнічність, приємний смак і запах ЛЗ • оптимальний термін придатності та зручні умови зберігання ЛЗ • стабільність ЛЗ у процесі зберігання • транспортабельність ЛЗ • надійність та естетичність первинної упаковки ЛЗ • наявність інструкції для медичного застосування ЛЗ • оптимальний режим відпуску ЛЗ • оптимальне співвідношення ціни та якості ЛЗ • доступ до медичної, фармацевтичної та споживчої інформації щодо ЛЗ • наявність необхідного асортименту ЛЗ в аптечній мережі • вичерпна консультація щодо правил та особливостей застосування ЛЗ | <ul style="list-style-type: none"> • аналіз правильності виписування рецептів (рекомендацій) лікарями • налагодження аптечними працівниками відносин з лікарями і пацієнтами • організація відпуску населення ЛЗ за принципами раціональної фармакотерапії згідно з вимогами GPP • під час відповідального самолікування опитування та консультування відвідувача аптеки (пацієнта) згідно з рекомендаціями, наведеними в Протоколах провізора (фармацевта) • збір і надання Держлікслужбі України інформації про випадки побічних дій ЛЗ згідно з вимогами GPrP • порівняльний аналіз прайс-листів цін та медико-фармацевтичних характеристик препаратів-аналогів • організація роботи аптечної довідкової служби через телефонну та інтернет-мережу • встановлення в аптеках просвітницьких стендів з інформацією про ЛЗ, розробка друкованих та інтернет-матеріалів про ЛЗ • проведення лекцій, семінарів та інших просвітницьких заходів з питань лікознавства для медичних працівників і населення • підготовка пропозицій до професійних асоціацій та регуляторних органів щодо оптимізації режиму відпуску різних груп ЛЗ |

Заходи щодо виконання споживчих вимог до якості ЛЗ ми пропонуємо включити до системи якості ЛЗ в аптеці, забезпечення ефективності функціонування якої здійснюється шляхом встановлення чітких вимог до неї. В рамках

цього на основі аналізу нормативної бази України нами було сформовано комплекс основних вимог до системи якості ЛЗ в аптеках та визначено заходи щодо їх виконання (табл. 3) [6, 8–10].

Таблиця 3. Основні вимоги до системи якості лікарських засобів (ЛЗ) в аптеках і заходи щодо їх виконання

| Вимоги до системи якості ЛЗ | Заходи щодо виконання вимог до системи якості ЛЗ |
|--|---|
| 1 | 2 |
| <ul style="list-style-type: none"> • наявність в аптеці розробленої політики щодо якості ЛЗ • наявність в аптеці ліцензії на право роздрібної реалізації ЛЗ • належні умови приймання, зберігання, транспортування, виробництва (виготовлення) та відпуску ЛЗ в аптеці • відповідність матеріально-технічної бази аптеки, наявність необхідних виробничих та допоміжних приміщень • дотримання в аптеці санітарних норм і правил, санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму • наявність дозвільної документації у виробників та дистриб'юторів, що постачають ЛЗ в аптеку • обіг в аптеці ЛЗ, що зареєстровані в Україні • обіг в аптеці придатних ЛЗ (не мають бути з закінченим терміном придатності) | <ul style="list-style-type: none"> • розробка настанови з якості, технологічних інструкцій, інструктивно-методичних матеріалів та СОП/СРМ на всі види робіт, що можуть вплинути на якість ЛЗ • організація приймання, зберігання, транспортування, виробництва (виготовлення), пакування та відпуску ЛЗ згідно з вимогами нормативно-правових актів, ліцензійних умов, стандартів GSP і GPP • контроль наявності сертифікату GMP і чинної ліцензії на виробництво у виробника та сертифікату GDP й чинної ліцензії на оптову торгівлю у дистриб'ютора • контроль даних про державну реєстрацію ЛЗ під час вхідного контролю та у процесі зберігання • контроль термінів придатності ЛЗ під час вхідного контролю та у процесі зберігання • перевірка під час вхідного контролю відповідності даних, наведених у накладних, фактичним даним щодо ЛЗ, що надходять від постачальників • перевірка під час вхідного контролю супровідної документації, що підтверджує відповідність якості ЛЗ вимогам АНД/МКЯ |

| 1 | 2 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • залишковий термін придатності наявних в аптечному обігу ЛЗ має бути не менше встановленого в договорі поставки % • відповідність даних, наведених у накладних, фактичним даним щодо ЛЗ, що надходять від постачальників • наявність супровідної документації, що підтверджує відповідність якості ЛЗ, АФІ, допоміжних речовин вимогам АНД/МКЯ (сертифікатів якості виробника, сертифікатів серії, сертифікатів аналізу, висновків щодо якості ЛЗ, висновків про якість ввезених в Україну ЛЗ, висновків про відповідність серій МБП показникам якості) • відсутність забруднень, ушкоджень, псування, відповідність стану упаковки, маркування, органолептичних, фізичних та фізико-хімічних характеристик, якісного та кількісного складу, вмісту домішок і мікробіологічної чистоти ЛЗ вимогам АНД/МКЯ та ДФУ • обіг в аптеці справжніх ЛЗ (не мають бути фальсифікованими) • наявність в аптеці уповноваженої особи з якості ЛЗ – особи з вищою фармацевтичною освітою і стажем роботи не менше 2 років • наявність плану термінових дій для вилучення в разі необхідності з обігу неякісних ЛЗ • надійність та зручність вторинної упаковки і тари ЛЗ • оптимальний та надійний графік поставки ЛЗ від постачальників, що має бути прописано в договорі поставки • належна освіта та професійна компетенція аптечного персоналу, що працює з ЛЗ • справність та точність усіх засобів виміральної техніки в аптеці • належне фінансове та матеріально-технічне забезпечення системи якості ЛЗ в аптеці • безпечний та економічний спосіб утилізації й знищення неякісних ЛЗ • відсутність шкідливого впливу ЛЗ на навколишнє середовище | <ul style="list-style-type: none"> • візуальний огляд упаковки, маркування та зовнішнього вигляду ЛЗ під час вхідного контролю та у процесі зберігання • проведення вхідного контролю якості АФІ та допоміжних речовин, пакувальних матеріалів • наявність в аптеці картотеки технологічних інструкцій, нормативно-правових актів, нормативних документів у сфері обігу та виготовлення ЛЗ, ДФУ та АНД/МКЯ • складання уповноваженою особою письмових висновків вхідного контролю якості та ведення реєстру ЛЗ, що надходять до аптеки • здійснення всіх видів внутрішньоаптечного контролю ЛЗ, що виготовлені в аптеці • аналіз повідомлень Держлікслужби України щодо неякісних, фальсифікованих, незареєстрованих ЛЗ та препаратів з небезпечними побічними діями • надання повідомлень Держлікслужбі України щодо виявлення неякісних, фальсифікованих, незареєстрованих або сумнівних ЛЗ • зупинка торгівлі сумнівними ЛЗ та переміщення їх у карантинну зону • організація відбору зразків сумнівних ЛЗ для лабораторного аналізу • розробка плану термінових дій для вилучення в разі необхідності з обігу неякісних ЛЗ, організація вилучення з обігу та повернення забракованих ЛЗ постачальнику • розгляд рекламаций на виготовлені та реалізовані ЛЗ • здійснення працівниками Держлікслужби України державного контролю якості ЛЗ, що знаходять в аптечному обігу • отримання висококваліфікованих консультацій в наукових організаціях та консалтингових компаніях щодо функціонування системи якості ЛЗ • організація перепідготовки, підвищення кваліфікації та внутрішнього навчання аптечного персоналу з питань якості ЛЗ • впровадження автоматизованої системи управління рухом ЛЗ в аптеці • регулярна метрологічна повірка засобів виміральної техніки в аптеці • регулярне проведення самоінспекцій в аптеці • постійний пошук шляхів оптимізації фінансового та матеріально-технічного забезпечення системи якості ЛЗ в аптеці • здійснення регуляторними органами, професійними асоціаціями та іншими громадськими організаціями моніторингу щодо дотримання аптечними працівниками норм Етичного кодексу фармацевтичних працівників та вимог законодавства у сфері захисту прав споживачів і охорони навколишнього природного середовища |

Системна і послідовна реалізація вищенаведених заходів щодо виконання вимог до якості ЛЗ та системи якості ЛЗ в аптеках забезпечуватиме задоволення основних вимог кінцевих і проміжних споживачів щодо ЛЗ.

Висновки. 1. На основі аналізу сучасних концепцій управління якістю, що закріплені у національних та міжнародних нормативних документах, показано пріоритетність потреб споживачів у забезпеченні якості фармацевтичної продукції. Запропоновано структурну споживач-орієнтовану модель забезпечення якості

лікарських засобів на етапах «життєвого циклу».

2. У рамках споживач-орієнтованої моделі сформовано комплекс основних споживчих вимог до якості лікарських засобів, що реалізуються в аптеках, та визначено заходи щодо їх виконання, які запропоновано включити до системи якості лікарських засобів. Сформовано комплекс основних вимог до системи якості лікарських засобів в аптеках та визначено заходи щодо їх виконання, реалізація яких забезпечуватиме задоволення вимог споживачів щодо лікарських засобів.

Література

1. Формування якості лікарських засобів: філософські та прикладні аспекти. Повідомлення I / [Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б., Тодорова та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – Вип. 21, кн. 3. – К., 2012. – С. 542–553.
2. Громовик Б. П. Функціональне моделювання виробничого процесу аптеки з різних поглядів на його перебіг / Б. П. Громовик, А. С. Голод // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – № 3 (23). – 2012. – С. 77–81.
3. Грудцина Ю. В. Задоволення потреб споживача як критерій управління якістю продукції // Електронне наукове фахове видання «Ефективна економіка». – Режим доступу: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=2588>.
4. ДСТУ ISO 9000-2007. Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів.
5. ДСТУ ISO 9004-2012. Управління задля досягнення сталого успіху організації. Підхід на основі управління якістю.
6. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96ВР.
7. Калита П. Я. Качество и управление. Избранное. Часть 1. Общие вопросы качества и обеспечения качества. – К. : Укр. ассоциация качества, 2002. – 230 с.
8. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua>.
9. Розвиток фармацевтичної практики. Фокус на допомозі пацієнтові: посібник Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної фармацевтичної федерації (МФФ), редакція 2006 р. / пер. під заг. ред. В. П. Черниха. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/19846>.
10. Стандартизація фармацевтичної продукції / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Харків : Морин, 2012. – 728 с.

ОБОСНОВАНИЕ СТРУКТУРНОЙ МОДЕЛИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПОТРЕБИТЕЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА

С. Г. Убогов, Н. А. Ветютнева, Л. Б. Пилипчук

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: показана приоритетность потребностей потребителей в обеспечении качества лекарственных средств. Предложена структурная потребитель-ориентированная модель обеспечения качества лекарственных средств на этапах «жизненного цикла». Сформирован комплекс основных потребительских требований к качеству лекарственных средств и системе их качества в аптеках, определены конкретные мероприятия по их выполнению.

Ключевые слова: лекарственные средства, качество, обеспечение качества, система качества, требования потребителей, структурная модель, аптека.

SUBSTANTIATION OF STRUCTURAL MODEL QUALITY ASSURANCE OF MEDICINAL PRODUCTS BASED CONSUMER-ORIENTED APPROACH

S. H. Ubohov, N. O. Vetutneva, L. B. Pylypchuk

National Medical Academy of Postgraduate Education by P. L. Shupyk

Summary: the priority customer needs in the quality assurance of medicinal products is shown. The structural consumer-oriented model of quality assurance of medicinal products in steps «life cycle» is proposed. The set of basic consumer requirements for the quality of medicinal products and the quality system of medicinal products at the pharmacy is formed. The actions for their implementation are defined.

Key words: medicinal products, quality, quality assurance, quality system, needs and demands of consumers, structural model, pharmacy.

Отримано 14.08.14

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

УДК615.322:582.998:615.235.074

ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДХАРКУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ СТОКРОТОК

©С. М. Марчишин, І. С. Дахим, М. С. Гарник

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: проведено вивчення відхаркувальної активності густого екстракту трави стокроток багаторічних. Одержані результати свідчать, що досліджуваний екстракт за здатністю секретувати мокроту та за впливом на рухову активність війчастого епітелію практично не поступається препарату порівняння – сиропу «Геделікс».

Ключові слова: густий екстракт трави стокроток багаторічних, відхаркувальна дія.

Вступ. Незважаючи на широкий асортимент синтетичних препаратів, інтерес до лікарських форм, створених на основі біологічно активних речовин рослинного походження, залишається високим, оскільки фітосубстанції мають низьку токсичність та алергенність, сприяють більш м'якій та достатньо ефективній дії на організм. Перераховані переваги мають важливе значення при створенні засобів для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, які широко розповсюджені серед населення планети.

Стокротки (*Bellis*) – рід рослин з родини айстрові (*Asteraceae*). В Україні на луках, у гаях, на схилах у лісових та лісостепових смугах зростають стокротки багаторічні (*B. perennis*). Культурні сорти широко розводять як декоративні рослини на всій території України. Попередні дослідження показали, що трава стокроток багаторічних містить біологічно активні речовини (сапоніни, ефірні олії), які проявляють відхаркувальну дію.

Враховуючи, що фармакотерапія захворювань верхніх дихальних шляхів сьогодні є однією з актуальних проблем, метою даної роботи було експериментальне вивчення відхаркувальної активності густого екстракту трави стокроток.

Методи дослідження. Для вивчення відхаркувальних властивостей густого екстракту стокроток проведено два різні експерименти, за результатами яких оцінювали секреторну активність та моторну здатність бронхів, що є важливим при пошуку нових відхаркувальних засобів.

Одним із показників, що характеризують відхаркувальні властивості густого екстракту трави стокроток, є визначення його впливу на секреторну функцію бронхів [1, 4, 5, 6]. Референтним препаратом обрано сироп «Геделікс», який має секретолітичну, муколітичну та спазмолітичну дію (виробник Кревель Мойзельбах ГмБХ, Німеччина).

Дослідження проводили на білих мишах-самцях масою 20-24 г, розділених на 5 груп: 1 група – інтактний контроль, 2, 3 та 4 групи – тварини, яким вводили густий екстракт стокроток у дозах 50, 100 та 150 мг/кг, відповідно, 5 група – миші, яким вводили препарат порівняння – сироп «Геделікс» із розрахунку 100 мг/кг екстракту плюща. Досліджувані речовини вводили перорально, контрольна група отримувала фізіологічний розчин натрію хлориду. Через 30 хв тваринам внутрішньоочеревинно вводили 500 мг/кг фенолового червоного (феноловий червоний розчиняли в 1–2 краплях диметилсульфоксиду та доводили фізіологічним розчином до необхідного об'єму). Через 30 хв тварин виводили з експерименту шляхом дислокації хребців у шийному відділі, знекровлювали шляхом розтину черевної аорти і виконували резекцію всієї трахеї. Трахею поміщували в 4 мл фізіологічного розчину і промивали протягом 30 хв, потім центрифугували при 8000 об/хв при кімнатній температурі протягом 10 хв, додавали 1 Н розчин натрію гідроксиду до супернатанту (0,1 мл 1 Н NaOH на 1 мл супернатанту), після чого вимірювали поглинання при 546 нм за допомогою спектрофотометра (*Helios γ*) для визначення відхаркувальної активності за концентрацією фенолового червоного.

Відхаркувальну дію досліджуваного екстракту та препарату порівняння – сиропу «Геделікс» також вивчали за їх впливом на активність моторики війчастого епітелію [2, 3, 4]. Цей показник характеризує евакуаторну здатність секрету бронхів.

Активність війок епітелію зберігається протягом декількох годин після видалення трахеї, що є основою при проведенні експериментів *in vitro* на початковому етапі відбору активаторів транспортної функції епітелію.

Дослідження відхаркувального ефекту проводили на моделі ізольованої трахеї щура. Щурів масою 250–280 г забивали кровопусканням з черевної аорти. Від трахеї відділяли прилеглі тканини, відсікали між гортанню та її біфуркацією і фіксували до пластинки розміром 9 – 3,7 – 0,3 см. Потім пластинку поміщували в пластиковий бокс ємністю 350 мл з 250 мл розчину Тіроде і розміщували на 1 см нижче рівня розчину. Розчин Тіроде сатурували карбогеном із підтриманням постійної температури 37 °С. Активність війок трахеї визначали шляхом підрахунку часу просування макових зернят, які були розташовані на протилежному до гортані краю слизової трахеї, на відстань 5 мм. Базову активність війок визначали в 7 спостереженнях з використанням збільшення (×20) [2, 3, 4]. Досліджувані сполуки додавали до розчину Тіроде, де знаходилась трахея.

Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені

І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

Результати й обговорення. Результати впливу густого екстракту стокроток на секреторну функцію бронхів наведено в таблиці 1.

Результати досліджень показали, що екстракт стокроток має високу здатність секретувати мокроту, яка практично не поступається здатності препарату порівняння – сиропу «Геделікс» (екстракт плюща) – 147,2 і 151,7 % відповідно.

Результати відхаркувальної дії густого екстракту стокроток наведено в таблиці 2.

У результаті експерименту встановлено, що найбільшу активність в зменшенні часу просування макових зернят по війчастому епітелію трахеї щурів проявив сироп «Геделікс» у дозі 100 мг у перерахунку на екстракт плюща. Відхаркувальна активність густого екстракту трави стокроток культивованих у дозі 100 мг/кг відносно до контролю становила 17,9 %, у дозі 150 мг/кг – 30,5 %, препарату порівняння – 38,6 %.

Таблиця 1. Вплив густого екстракту стокроток багаторічних культивованих на секреторну функцію бронхів

| Групи тварин (n=7) | Доза, мг/кг | Оптична густина, од. опт. щіл. | Здатність секретувати мокроту, % |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Контроль | | 0,24 ± 0,06 | 100 |
| Густий екстракт трави стокроток | 50 | 0,22 ± 0,01# | 91,5 |
| Густий екстракт стокротки | 100 | 0,28 ± 0,01*# | 116,8 |
| Густий екстракт стокротки | 150 | 0,36 ± 0,01* | 147,2 |
| Сироп «Геделікс» (екстракт плюща) | 100 | 0,37 ± 0,01* | 151,7 |

Примітки: 1) * – вірогідні відмінності (p<0,05) відносно контролю;

2) # – вірогідні відмінності (p<0,05) відносно сиропу «Геделікс».

Таблиця 2. Вплив екстракту трави стокроток багаторічних на час просування макових зернят по війчастому епітелію трахеї щурів

| Групи тварин (n=7) | Доза, мг на 250 мл інкубаційної суміші | Час просування макового зернятка по війчастому епітелію трахеї щура, хв |
|-----------------------------------|--|---|
| Контроль (розчин Тіроде) | | 22,30 ± 0,59 |
| Густий екстракт стокротки | 100 | 18,30±1,17*# (17,9 %) |
| Густий екстракт стокротки | 150 | 15,50 ± 1,67* (30,5 %) |
| Сироп «Геделікс» (екстракт плюща) | 100 | 13,70 ± 1,29* (38,6 %) |

Примітки: 1) * – вірогідні відмінності (p<0,05) відносно контролю;

2) # – вірогідні відмінності (p<0,05) відносно сиропу «Геделікс».

Висновок. Дослідження відхаркувальної дії густого екстракту стокроток багаторічних за впливом на рухову активність війчастого епітелію та секреторну функцію бронхів по-

казали, що за даним ефектом активність густого екстракту стокроток не поступається активності препарату порівняння – сиропу «Геделікс».

Література

1. Патент на изобретение № 2461388 RU МПК А61К36/718 (2006.01). Экстракт *Coptidis rhizoma* и его новое применение в лечении респираторного заболевания

/ Аух Джим, Ким Чанг-Хван, Хан Чанг-Кьон и др.; Патентообладатель Ахн-Гоок Фармасьютикал Ко, Лтд. (KR). – KR 2009/003170 20090612; заявка:

2010153513/15, 12.06.2009; опубліковано: 20.09.2012.

2. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 102.

3. Хабриева Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 882 с.

4. Разработка технологии и изучение биологическо-

го действия отхаркивающего сиропа / Т. А. Шаталова, А. Ю. Айрапетова, Л. П. Мыкоц [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4.

5. Engler H. Tracheal Phenol Red secretion, a New Method for Screening Mucosecretolytic Compounds / H. Engler, I. Szelenyi // J. of Pharmacological Methods. – 1984. – Vol. 11, № 3. – P. 151–157.

6. The expectorant activity of naringenin / B. Q. Lin, P. B. Li, Y. G. Wang [et al.] // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 259–263.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТХАРКИВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА МАРГАРИТОК

С. М. Марчишин, И. С. Дахим, М. С. Гарник

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова*

Резюме: проведено изучение отхаркивающей активности густого экстракта травы маргариток многолетних. Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемый экстракт по способности секретировать мокроту и по влиянию на двигательную активность реснитчатого эпителия практически не уступает препарату сравнения – сиропа «Геделикс».

Ключевые слова: густой экстракт травы маргариток многолетних, отхаркивающее действие.

RESEARCH OF EXPECTORANT ACTION OF COMMON DAISY THICK EXTRACT

S. M. Marchyshyn, I. S. Dakhym, M. S. Harnyk

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov*

Summary: the study of expectorant action of daisy thick extract was conducted. Obtained results show that investigated extract by its ability to secrete sputum and by effect on motor activity of the ciliated epithelium is almost equal to comparative drug – «Hedelyx syrup».

Key words: common daisy thick extract, expectorant action.

Отримано 14.08.14

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою
УДК 616.153.455.04–08:[615.322:582.926.2]

ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНІВ ТА КОРЕНЕВИЩ ОМАНУ ВИСОКОГО

© М. А. Ежнед¹, О. М. Горошко¹, В. М. Драчук¹, Т. А. Groшовий²

Буковинський державний медичний університет¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського²

Резюме: в експерименті на щурах вивчено протицукрову дію густого екстракту з коренів та кореневищ оману високого у дозі 0,2 мг/кг при одноразовому використанні на фоні глюкозного навантаження. Встановлено, що цукрознижувальний ефект екстрактів оману високого (40% та 70%) проявляється сильніше, ніж у препараті порівняння – збору «Арфазетин». Це дає можливість подальшого вивчення його фармакологічних властивостей з метою використання в практичній медицині як протицукрового засобу.

Ключові слова: оман високий, екстракт, глюкозне навантаження, цукрознижувальна дія.

Вступ. В останні два десятиліття причинами значного поширення цукрового діабету (ЦД) стали зниження фізичної активності, збільшення випадків ожиріння, стрес і зміни в споживанні продуктів харчування [4].

У всьому світі захворюваність на ЦД складає 5 % у загальній популяції. В Україні близько 2–3 % населення хворіє на ЦД, 10–20 % від загальної кількості хворих – діти [1]. Розрахунки експертів ВООЗ показують, що до 2025 року кількість хворих досягне 300 млн [5]. В 75 % випадків дане захворювання супроводжується ураженням органів системи травлення [6].

Пацієнтів із ЦД у віковий період 60–64 роки слід віднести до групи високого ризику. Зростання частки померлих від ЦД на 21,1 % припадає на вікову групу 50–59 років, що є підставою для зарахування її до групи підвищеного ризику [1]. Згідно з даними літератури, захворюваність на ЦД значно молодшає і досягає досить негативної тенденції вже в межах вікової категорії 30–40 років [6].

На сьогодні фармацевтичний ринок представлений широким арсеналом синтетичних лікарських препаратів (ЛП) для контролю та лікування хворих на ЦД. Альтернативою таких синтетичних засобів є рослини, які можуть слугувати потенційним джерелом протицукрових засобів і широко використовуватися в традиційній медицині для попередження ЦД.

На даний час є ряд рослин, протицукрова активність яких вивчали, серед яких: кизил звичайний (*Cornus mas* L.) (вивчена протицукрова активність 70% спиртового екстракту листя кизилу), квасоля звичайна (*Phaseolus vulgaris* L.) (застосовують лушпиння для лікування ЦД, при цьому рівень глюкози в крові знижується на 20–

30 %, дія триває 6–10 год), хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.) (експериментально встановлено, що 20 % настоянка трави знижує рівень глюкози в крові при ЦД на 9,3 %), кориця (*Cinnamomum zeylanicum*) (досліджено, що спиртовий екстракт з листя кориці виявляє антидіабетичну активність), цибуля городня (*Allium sera*) (містить активний інгредієнт APDS (аліл пропіл дисульфід), що може блокувати розпад інсуліну в печінці та стимулювати виробництво інсуліну в підшлунковій залозі, збільшуючи кількість інсуліну та зниження рівня цукру в крові), кульбаба лікарська (*Taraxacum officinale*) (дослідження на мишах з модельованим діабетом показали, що екстракт кульбаби може регулювати рівень глюкози в крові та підтримувати рівень холестеролу), стевія (*Stevia rebaudiana*) (доведено, що стевіозид виявляє тенденцію до зниження рівня глюкагону і знижує постпрандіальну концентрацію глюкози в крові у пацієнтів з 2 типом ЦД) та ін [2, 3, 9, 10].

Кореневище та корені оману високого (*Inula helenium*) містять інулін (до 44 %) та інші полісахариди (псевдоінулін, інуленін), смоли, камедь, сліди алкалоїдів, сапоніни, органічні кислоти й ефірну олію (до 4,3 %) [9]. В окремих статтях припускають, що оман високий виявляє протицукрову властивість. Доведена дія оману високого як протизапального, відхаркувального та протимікробного засобів. Однак протицукрову дію вивчено недостатньо.

Мета роботи – вивчення фармакологічних властивостей густих екстрактів з коренів і кореневищ оману високого (40 % і 70 %) з метою встановлення можливої протицукрової дії в умовах глюкозного навантаження з використанням внутрішньоочередовинного тесту толерантності до

глюкози (ВТТГ) при одноразовому введенні досліджуваних засобів.

Методи дослідження. Для дослідження використовували густий екстракт коренів і кореневищ оману високого. Значення дози обрано та розраховано з тих міркувань, що такі настійки зазвичай призначають пацієнтам по 40–60 крапель тричі на день, отже максимальна добова доза складає 180 крапель або 3 мл (50–60 крапель спиртової настійки дорівнює 1 мл) на людину середньою вагою 70 кг. Звідси добова терапевтична доза для людини складає 0,04 мл/кг. Використовуючи коефіцієнти видової чутливості Ю. Р. Риболовлева та його метод перерахунку дози для людини на дозу для щура: $0,04 \text{ мл/кг} / 0,45 = X \text{ мл/кг} / 1,89$, визначаємо, що умовно-терапевтична доза для щура становить 0,2 мл/кг [8].

Як препарат порівняння обрано єдиний рослинний лікарський засіб з доведеною цукрознижувальною активністю, зареєстрований і дозволений до застосування в Україні, рослинний збір «Арфазетин» (виробник – ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир) у вигляді настою в дозі 24 мл/кг [12].

Значення дози настою збору для щурів 24 мл/кг визначено, як наведено, для настійок і, спираючись на інструкцію до застосування, коефіцієнти видової чутливості та метод перерахунку терапевтичної дози для людини на дозу для щура за Ю. Р. Риболовлевим (терапевтична доза настою для людини середньою вагою 70 кг складає на день $300-400 \text{ мл} / 70 \text{ кг} = 5,7 \text{ мл/кг}$, далі: $5,7 / 0,45 = X / 1,89 = 24 \text{ мл/кг}$) [8].

Встановлення протицукрової дії 40 і 70 % густих екстрактів оману високого порівняно з настоєм збору «Арфазетин» при їх одноразовому введенні проводили на моделі гострої гіперглікемії у щурів масою 180–220 г (по 7 тварин у кожній групі), викликаній внутрішньоочеревинним введенням глюкози в дозі 3 г/кг.

Тварини були поділені на групи:

- 1 – модельна патологія;
- 2 – дослідна група, 40 % густий екстракт оману (ГЕО);
- 3 – дослідна група, 70 % густий екстракт оману;
- 4 – дослідна група настою збору «Арфазетин».

У тварин всіх груп з хвостової вени забирали кров для визначення вихідного рівня глюкози, потім тваринам вводили внутрішньошлунково еквівалентну кількість питної води (контроль), 40 % ГЕО (2 дослідна) в дозі 0,2 мг/кг, 70% ГЕО (3 дослідна) в дозі 0,2 мг/кг, настій збору «Арфазетин» (4 дослідна) в дозі 24 мл/кг. Через 1 год всім щурам внутрішньоочеревинно вводили розчин глюкози в дозі 3 г/кг. Далі у всіх тварин з хвостової вени збирали порції крові для визначення рівня глюкози через 15 хв після її введення. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт–Діагностика» [7].

Результати й обговорення. Внутрішньоочеревинне введення глюкози в дозі 3 г/кг призвело до розвитку гострої гіперглікемії, що проявилась достовірним, порівняно з вихідними даними, підвищенням рівня глюкози в усіх групах тварин (табл. 1).

Так, рівень глюкози в крові у тварин, які одержували глюкозне навантаження, перевищував у 3,37 раза у нелікованих тварин, у групі 40 % екстракту – 2,79 раза, 70 % препарату – 2,53 раза і при використанні «Арфазетину» – 3,29 раза, порівнюючи з вихідними даними.

Під впливом одноразового введення оману високого у дозі 0,2 мг/кг рівень глюкози в крові, порівняно з контрольною патологією, зменшувався у 1,23 раза (40 % екстракт) та 1,21 раза (70 %). При введенні «Арфазетину» (препарат дослідження) рівень глюкози знизився у 1,1 раза.

Таблиця 1. Вплив одноразового введення спиртового екстракту оману 40 % та екстракту 70 % порівняно зі збором «Арфазетин» на вміст глюкози в крові нормоглікемічних щурів в умовах ВТТГ

| Групи тварин | Кількість тварин у групі | Динаміка вмісту глюкози (С, ммоль/л) | |
|---|--------------------------|--------------------------------------|--------------|
| | | вихідні дані | 15 хв |
| Контроль (глюкоза) | 7 | 3,43±0,09 | 11,58±0,47 |
| 40 % ГЕО, 0,2 мг/кг + глюкоза 8 | 7 | 3,36±0,22 | 9,38±0,57 *Δ |
| 70 % ГЕО, 0,2 мг/кг + глюкоза 8 | 7 | 3,77±0,21 | 9,56±,32 *Δ |
| Збір «Арфазетин», 24 мл/кг + глюкоза | 7 | 3,27±0,25 | 10,76±0,81* |

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з вихідними даними;
Δ – $p < 0,05$ порівняно з модельною патологією.

Препарат порівняння збір «Арфазетин» містить 7 лікарських рослин, у 2 з яких доведена протицукрова дія. Однак, за результатами нашого дослідження, оман високий (як монозасіб) 40 і 70 % густого екстракту у дозі 0,2 мг/кг істотноше зменшує рівень глюкози в крові, ніж настій збору «Арфазетин» порівняно з контрольною патологією.

Отже, доведено цукрознижувальну дію підземної частини омани високого при одноразовому

введенні порівняно з модельною патологією та препаратом порівняння.

Висновки. 1. Доведено протицукрову дію густих екстрактів омани високого (40 %, 70 %) при одноразовому введенні на фоні глюкозного навантаження.

2. Протицукрова дія омани у двох концентраціях проявлялася краще в порівняно із зареєстрованим та дозволеним до застосування в Україні збором «Арфазетин».

Література

1. Дорогой А. П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повікова смертність при цукровому діабеті: динаміка показників / А. П. Дорогой // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 3(9). – С. 12–18.
2. Кіршенбаум О. В. Дослідження гіпоглікемічної активності екстракту листя кизилу звичайного (*Cornus mas*) / О. В. Кіршенбаум, В. А. Рибак // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених, 19–20 квітня 2012 року: матеріали конф. – Харків, 2012. – Том 2. – С. 381.
3. Огляд лікарських рослин, які виявляють гіпоглікемічну активність / Л. В. Вронська, Н. З. Тимофтевич, М. А. Ежнед, О. З. Барчук // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 142–148.
4. Розробка нового антидіабетичного фітозасобу / Н. Є. Стадницька, Н. О. Ударцева, Р. Т. Конечна, А. С. Тарарака // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». – 2007. – № 590. – С. 164–168.
5. Зиннатулин М. Р. Сахарный диабет и язвенная болезнь / М. Р. Зиннатулин, Я. С. Циммерман, В. В. Тру-

сов // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 5. – С. 17–24.

6. Колесникова Е. В. Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения / Е. В. Колесникова // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8. – С. 71–75.

7. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая. – М.: Медицина, 1987. – С. 122, 179–180.

8. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

9. Antidiabetic herbal drugs a review/ Pritesh Patel, Pinal Harde, Jagath Pillai [et al.] // Pharmacophore. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 18–29.

10. Edwin J. Diabetes and Herbal Medicines / J. Edwin, B. Siddaheswar, C. Dharam // I.J.P.T. – 2008. – Vol. 7. – P. 97–106.

11. Joanne Barnes Herbal Medicines / Joanne Barnes, Linda A. Anderson, J David Phillipson // Third Edition – 2007. – P. 240–242.

12. <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА С КОРНЕЙ И КОРНЕВИЦ ОМАНА ВЫСОКОГО

М. А. Эжнед¹, О. М. Горошко¹, В. М. Драчук¹, Т. А. Грошовый²

Буковинский государственный медицинский университет¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского²

Резюме: в эксперименте на крысах изучено противосахарное действие экстракта девясила высокого в дозе 0,2 мг / кг при однократном использовании на фоне глюкозной нагрузки. Установлено, что гипогликемический эффект экстрактов девясила высокого проявляется сильнее, чем у препарата сравнения – сбора «Арфазетин». Это дает возможность дальнейшего изучения его фармакологических свойств с целью использования в практической медицине как гипогликемического средства.

Ключевые слова: девясил высокий, экстракт, глюкозная нагрузка, сахароснижающее действие.

STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTION OF ELFWORT ROOTS AND ROOTSTOCK EXTRACT

M. A. Ezhned¹, O. M. Horoshko¹, V. M. Drachuk¹, T. A. Hroshovyy²

Bukovyna State Medical University¹

Ternopil State Medical University¹ by I. Ya. Horbachevsky²

Summary: in experiments on rats studied anti sugar effect thick extract of roots and rhizomes elfwort at a dose of 0.2 mg / kg after a single use for background glucose load. It was established that the antidiabetic effect of extracts of misleading high (40 % and 70 %) appears stronger than in the drug comparison – collection “Arfazetyn.” This enables further study of its pharmacological properties to use in the practice of medicine as anti diabetic product.

Key words: elfwort, extract, glucose load, glucose-lowering effect.

Отримано 01.07.14

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

УДК 616-08+615.276+616.36-003

АНТИЦИТОЛІТИЧНА ТА АНТИХОЛЕСТАТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

© Я. С. Гудивок¹, Л. М. Шеремета¹, М. Г. Аравіцька², Н. І. Кукурудз¹,
Г. М. Струтинський¹

¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

² ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»

Резюме: досліджено порівняльну фармакотерапевтичну ефективність сучасних препаратів із гепатопротекторною активністю (амізону, силібору, α -токоферолу ацетату та тіотриазоліну) для лікування експериментальних токсичних гепатитів. Показано, що препарати проявили гепатопротекторний ефект за рахунок покращення порушених процесів білкового, жирового та вуглеводного обмінів. Визначена терапевтична різниця в дії гепатопротекторів обґрунтовує їх диференційоване призначення у клініці внутрішніх хвороб.

Ключові слова: гепатопротектори, токсичні гепатити, лікування.

Вступ. Печінка як орган, що відіграє провідну роль в регуляції обміну речовин, цілісності організму, підтримці гомеостазу, знешкодженні ксенобіотиків, є об'єктом масованого впливу чужорідних сполук, значний відсоток яких володіє вибірковою гепатотоксичністю. Серед них одне зі значних місць займають промислові отрути та медикаменти.

Сучасні дані, які були отримані вітчизняними та закордонними фахівцями, свідчать, що домінуючу роль у розвитку та прогресуванні гепатитів відіграє вірусна інфекція – до 70–80 % всіх випадків [1, 7]. Поряд з цим значний відсоток хронічних гепатитів (ХГ) складають ураження невірусної етіології. Серед них за сучасними, адаптованими до МКХ-10, класифікаціями як окремі форми виділяють алкогольний і токсичний (в тому числі й медикаментозний) гепатити [1, 3, 11]. Етіологічними факторами, що зумовлюють поширення ХГ невірусного походження, вважають складну екологічну ситуацію, яка призводить до токсичного ураження органа на фоні зниженої імунної компетентності організму, зловживання алкоголем та ліками, супутні автоімунні процеси [3, 8, 9]. Медичне та соціальне значення ХГ визначається не тільки їх значним поширенням, втратою працездатності серед осіб молодого віку, але й надзвичайно несприятливими наслідками – формуванням цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми.

В останні роки було виявлено, що, незважаючи на подібність клінічного перебігу, гепатити різного генезу неоднаково піддаються лікуванню гепатопротекторами. Особливо складною є

терапія алкогольного та деяких медикаментозних уражень печінки [1, 3, 7, 10]. Це пов'язано з тим, що механізм та локалізація пошкоджувального впливу ксенобіотиків в ацинусі різні.

Важливе місце в лікуванні хворих на гепатит посідають гепатопротектори, які складають широку групу різних за своєю природою та механізмом дії лікарських середників. В Україні на сьогодні зареєстровано понад 80 різних препаратів цієї групи, зокрема синтетичних вітчизняних препаратів (амізон, тіотриазолін, антраль, ліпін, ліолів, глутаргін), створених на основі оригінальних ідей вітчизняних вчених з використанням нових технологій. Їм притаманний широкий спектр фармакологічної дії та висока протективна активність при патології печінки.

Мета наших досліджень – провести порівняльний аналіз гепатопротекторної ефективності амізону, α -токоферолу ацетату, силібору та тіотриазоліну при експериментальних токсичних гепатитах.

Методи дослідження. Досліди проведено на 150 статевозрілих білих щурах масою 180–220 г. Відтворювали 3 моделі токсичного ураження печінки: гострий тетрахлорметановий гепатит (ГГ), алкогольно-тетрахлорметановий хронічний гепатит (ХГ), медикаментозний ізоніазид-рифампіциновий гепатит (МГ) [2].

Об'єктами дослідження були таблетки амізону по 0,25 г (10 мг/кг перорально), 10 % олійний ін'єкційний розчин α -токоферолу ацетату (50 мг/кг маси тіла підшкірно), таблетки силібору по 0,04 г (внутрішньошлунково по 25 мг/кг), тіотриазолін у вигляді 2,5 % розчину (100 мг/кг

внутрішньом'язово) [3–6]. Досліджувані препарати вводили один раз на день впродовж 7 діб після закінчення моделювання гепатиту. Отриманий ефект порівнювали із станом здорових і контрольних нелікованих тварин.

Оскільки запальний процес у печінці супроводжується інтенсифікацією процесів розпаду й застійними явищами, ефективність гепатопротекторної дії оцінювали за динамікою параметрів цитолізу (активністю ферментів аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), величиною коефіцієнту де Рітіса – співвідношенням АсАТ/АлАТ, яке свідчить про активність процесу) та холестазу (активністю лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранс-пептидази (ГГТП)).

Результати й обговорення. Введення гепатотоксинів викликало у щурів однотипну патологічну реакцію, яка супроводжувалась характерними змінами активності трансаміназ, що свідчить про розвиток цитолізу гепатоцитів, а також ініціацією холестазу.

При всіх досліджуваних моделях гепатитів спостерігалось збільшення активності АлАТ та АсАТ (табл. 1). Проте відзначалися деякі відмінності. Так, при гострому ТХМ гепатиті активність АлАТ зростала майже в 4 рази ($p < 0,05$), АсАТ на в 1,5 рази ($p < 0,05$), при ізоніазид-ріфампіциновому гепатиті вони зростали відповідно на 57 % ($p < 0,05$) та 29,6 % ($p < 0,05$). При цьому коефіцієнт де Рітіса при ГГ та МГ був менше одиниці, що свідчить про наявність запального процесу. При алкогольно-ТХМ гепатиті активність обох трансфераз збільшувалася однаковою

мірою – в 1,4-1,5 рази ($p < 0,05$), при цьому коефіцієнт де Рітіса суттєво не змінювався. Хоч дані літератури щодо динаміки трансаміназ при алкогольних гепатитах різні, проте ряд дослідників відзначає переважне зростання активності АсАТ [8, 9]. Можливо, розбіжність даних залежить від ступеня алкогольного ураження печінки.

Активність маркерів холестазу ЛФ та ГГТП збільшувалась при всіх моделях патології, хоч і в різному ступені. Найбільш виражені ознаки холестазу спостерігалися при алкогольно-ТХМ ХГ. Активність ЛФ та ГГТП зросли, відповідно, в 1,94 ($p < 0,05$) та 5,8 рази ($p < 0,05$). При гострому ТХМ ураженні печінки активність ЛФ зростала в 1,98 ($p < 0,05$), а ГГТП – в 2,3 рази ($p < 0,05$), при МГ однаковою мірою – приблизно в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Відомо, що ЛФ знаходиться переважно в каналікулярних і синусоїдальних мембранах гепатоцитів. При непрохідності жовчних протоків на будь-якому рівні ЛФ синтезується в мембранах печінкових клітин і переходить в кров. Тому збільшення її активності в сироватці крові розглядається як ознака холестатичного синдрому, який сприяє прогресуванню гепатиту і погіршує його перебіг.

Введення гепатопротекторів позитивно вплинуло на стан щурів з ГГ, що супроводжувалося зниженням інтенсивності патологічних процесів (табл. 1). Активність АлАТ під впливом введення амізону зменшилась на 34 % ($p < 0,05$), активність АсАТ – на 28 % ($p < 0,05$). Величина коефіцієнта де Рітіса наближалась до норми. Активність мар-

Таблиця 1. Вплив препаратів з гепатопротекторною активністю на показники цитолізу та холестазу в щурів з індукованими токсичними гепатитами

| Показник | Інтактні тварини | Контроль | Амізон | Силібор | Токоферол | Тіотриазолін |
|--|------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Гострий токсичний гепатит | | | | | | |
| АлАТ, ммоль/(л·год) | 0,67±0,03 | 2,66±0,31 ¹ | 1,72±0,08 ^{1,2} | 1,82±0,12 ^{1,2} | 1,68±0,08 ^{1,2} | 1,35±0,08 ^{1,2,3} |
| АсАТ, ммоль/(л·год) | 1,64±0,09 | 2,45±0,12 ¹ | 1,77±0,12 ² | 1,92±0,09 ^{1,2} | 1,70±0,20 ² | 1,93±0,10 ^{1,2} |
| ГГТП, нмоль/(г·мл) | 20,2±1,1 | 46,8±2,6 ¹ | 26,3±1,3 ^{1,2} | 25,4±1,1 ^{1,2} | 35,4±1,5 ^{1,2,3} | 28,1±1,2 ^{1,2} |
| ЛФ, нмоль/(лс) | 3435±122 | 6814±220 ¹ | 5358±127 ^{1,2} | 4374±125 ^{1,2,3} | 5015±428 ^{1,2} | 4932±116 ^{1,2} |
| Хронічний токсичний гепатит | | | | | | |
| АлАТ, ммоль/(л·год) | 1,30±0,10 | 2,01±0,12 ¹ | 1,37±0,12 ² | 1,30±0,07 ² | 1,57±0,06 ^{2,3} | 1,35±0,06 ^{1,2} |
| АсАТ, ммоль/(л·год) | 2,13±0,12 | 3,03±0,17 ¹ | 2,14±0,09 ² | 2,00±0,13 ^{1,2} | 2,04±0,11 ² | 2,20±0,04 ^{1,2} |
| ГГТП, нмоль/(г·мл) | 26,3±1,1 | 151,6±7,9 ¹ | 45,9±0,86 ^{1,2} | 36,9±1,7 ^{1,2} | 78,6±5,9 ^{1,2,3} | 40,8±2,0 ^{1,2} |
| ЛФ, нмоль/(лс) | 1161±75 | 2251±135 ¹ | 1873±144 ^{1,2} | 1650±130 ^{1,2} | 1944±127 ^{1,2} | 1724±96 ^{1,2} |
| Медикаментозний токсичний гепатит | | | | | | |
| АсАТ, ммоль/(л·год) | 2,63±0,17 | 3,41±0,15 ¹ | 2,76±0,20 ² | 2,50±0,24 ² | 2,58±0,36 ² | 2,56±0,24 ^{1,2} |
| АлАТ, ммоль/(л·год) | 1,68±0,39 | 2,64±0,30 ¹ | 1,94±0,21 ^{1,2} | 2,10±0,18 ^{1,2} | 2,34±0,30 ¹ | 1,78±0,06 ^{1,2} |
| ГГТП, нмоль/(г·мл) | 17,90±0,08 | 25,30±1,69 ¹ | 20,06±1,43 ^{1,2} | 20,13±1,18 ^{1,2} | 23,77±1,89 ^{1,3} | 22,05±1,49 ^{1,2} |
| ЛФ, нмоль/(лс) | 2729±116 | 3796±192 ¹ | 3088±204 ² | 3010±258 ² | 3453±303 ^{1,3} | 3160±174 ² |

Примітки: 1) ¹ – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;
2) ² – $p < 0,05$ відносно контролю.

керів холестази ЛФ при введенні амізону знизилась на 21,4 % ($p < 0,05$), активність ГГТП – на 44 % ($p < 0,05$). Порівняння антицитолітичного і антихолестатичного ефектів амізону і силібору показало, що за впливом на активність АлАТ силібор статистично достовірно не відрізнявся від дії амізону, перевищуючи вплив на активність ЛФ ($p < 0,05$). Токоферол проявляв аналогічний з амізоном вплив на активність ЛФ. Позитивна дія тіотриазоліну була зіставна за ефектом на показники цитолізу і холестази з амізоном ($p < 0,05$).

При введенні гепатопротекторів щурам з ХГ також спостерігалось покращення стану тварин. Після введення амізону активність трансаміназ наближалась до норми (табл. 1). Активність ферментів-маркерів холестази зменшувалась: ЛФ на 17 % ($p < 0,05$), активність ГГТП знизилась більш суттєво (в 4,4 раза), але не досягла нормальних величин. Порівняльний аналіз впливу амізону й інших гепатопротекторів показав, що за впливом на активність трансаміназ й ферментів-маркерів холестази статистично достові-

рно не поступався дії силібору. В цілому, за впливом на показники цитолізу гепатоцитів і холестази при ХГ ефект амізону був найбільш подібним до тіотриазоліну.

В умовах МГ амізон паралельно із зменшенням інтенсивності вільнорадикальних процесів сприяв обмеженню розвитку цитолітичного синдрому. Активність АлАТ та АсАТ зменшувалась на 26,5 % ($p < 0,05$) та 20,5 % ($p < 0,05$) (табл. 1), зростав коефіцієнт де Рітиса. Послаблювалася також інтенсивність холестази, про що свідчило зменшення активності ЛФ та ГГТП при введенні амізону на 19 % ($p < 0,05$) та 13 % ($p < 0,05$). Порівняння антицитолітичного впливу амізону та інших гепатопротекторів свідчить про їх подібність. За антихолестатичним впливом амізон наближається до активності тіотриазоліну ($p < 0,05$) і силібору й перевищує вплив токоферолу.

Висновки. Виявлена терапевтична різниця у впливі препаратів із гепатопротекторною дією є обґрунтуванням їх диференційованого призначення в клініці внутрішніх хвороб.

Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябоконт, В. С. Копча. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – 320 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 538 с.
3. Дроговоз С. М. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородин, Л. В. Деримедвідь // Ліки. – 1998. – № 5. – С. 32–35.
4. Скакун Н. П. Использование антиоксидантов для лечения больных туберкулёзом / Н. П. Скакун // Фармакол. и токсикол. – 1991. – № 1. – С. 80–84.
5. Стец В. Р. Експериментальна терапія тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном / В. Р. Стец, І. А. Мазур, Є. Г. Книш // Ліки. – 1995. – № 1. – С. 80–82.
6. Ефективність нового українського препарату «Амізон» при хронічному токсичному гепатиті та його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту / В. М. Фролов, В. О. Терьшин, Т. А. Бухтіарова [та ін.] // Ліки. – 2000. – № 5. – С. 3–6.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P. 1–19.
8. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G. J. Gores, A. I. Cederbaum // Toxicol. Sci. – 2002. – Vol. 66. – P. 166–176.
9. Kleiner D. E. The pathology of drug-induced liver injury / D. E. Kleiner // Semin. Liver Dis. – 2009. – № 29(4). – P. 364–372.
10. Matteo R. Economic Assessment of an Anti-HCV Screening Program in Italy / R. Matteo, S. Coretti, A. Gasbarrini [et al.] // Value in Health. – 2013. – Vol. 16. – P. 965–972.
11. Moseley R. Liver and biliary tract / R. Moseley // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – P. 181–184.

АНТИЦИТОЛИТИЧЕСКАЯ И АНТИХОЛЕСТАТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Я. С. Гудивок¹, Л. Н. Шеремета¹, М. Г. Аравицкая², Н. И. Кукурудз¹, Г. М. Струтинский¹

¹ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

²ГВУЗ «Прикарпатский национальный университет имени Василия Стефаника»

Резюме: статья посвящена исследованию сравнительной фармакотерапевтической эффективности современных препаратов с гепатопротекторной активностью (амизона, силибора, α -токоферола ацетата и тиотриазолина) для лечения экспериментальных токсических гепатитов. Показано, что препараты проявили гепатопротекторный эффект за счет уменьшения интенсивности процессов цитолиза и холестаза. Установлена разница в действии гепатопротекторов обосновывает их дифференцированное назначение в клинике внутренних болезней.

Ключевые слова: гепатопротекторы, токсические гепатиты, лечение.

ANTICYTOLYTIC AND ANTICHOLESTATIC EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTIVE MEDICATIONS IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Ya. S. Hudyvok¹, L. M. Sheremeta¹, M. H. Aravitska², N. I. Kukurudz¹, H. M. Strutynsky¹

¹SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

²SHEI «Precarpathian National University by Vasyl Stefanyk»

Summary: the article is dedicated to the study of comparative pharmaco-therapeutic efficacy of modern medications with hepatoprotective activity (Amizon, Siliborum, α -Tocopherol acetate, and Thiotriazolinum) for the treatment of experimental toxic hepatitis. It is shown that the drugs showed hepatoprotective effect by improving processes disturbed protein, fat and carbonitrate metabolism. The revealed therapeutic difference in the influence of medications with hepatoprotective activity is the substantiation of their differentiated prescription in the clinic on internal diseases.

Key words: hepatoprotectors, toxic hepatitis, treatment.

Отримано 09.07.14

Рекомендована д. фармац. наук. проф. Б. П. Громовиком

УДК 616-021.5:57.083.32-085.357+615.357

АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ТА ВАРТОСТІ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ГРУПИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

©С. Л. Хоменко¹, О. М. Глущенко¹, В. П. Попович²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

²ТОВ «ВТФ «ЕКМІ», м. Українка

Резюме: проаналізовано медичні картки хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні і приймали гормональні лікарські засоби. На прикладі аптечних мереж м. Києва визначено доступність лікарських препаратів з глюкокортикостероїдами. Визначено вартість терапії алергічних захворювань препаратами даної групи та проведено оцінку споживання лікарських засобів за допомогою АТС/DDD-методології на рівні відділення лікувально-профілактичного закладу.

Ключові слова: алергічні захворювання, лікарські засоби з глюкокортикостероїдами, вартість терапії, АТС/DDD-методологія, оцінка споживання лікарських засобів.

Вступ. Актуальність проблеми алергічних захворювань (АЗ) для охорони здоров'я та суспільства визначається їх розповсюдженістю, складністю діагностування та лікування, впливом на якість життя, а також соціальними наслідками – втратою працездатності, смертністю та значними матеріальними збитками [1].

З 60-х років ХХ сторіччя відзначається значне зростання поширеності алергічної патології як у дорослих, так і у дітей, у зв'язку з чим її називають глобальною проблемою людства [2]. За даними ВООЗ, з 2003 р. поширеність алергій набула рис епідемії [3]. Згідно зі статистичними даними, нині у світі різних форм алергії страждають 20–40 % населення, тобто кожен п'ятий мешканець планети – алергік, а середньорічний темп зростання захворюваності на АЗ в Україні серед населення становить 0,3% [1,4]. Серед хвороб алергічного генезу лідерують алергічний риніт, що супроводжується алергічним кон'юнктивітом, бронхіальна астма та атопічний дерматит [5]. Особливо тривожним є значне зростання поширеності алергічних хвороб у дітей. У наш час від АЗ страждає 25–30 % дитячої популяції [2].

Препарати з глюкокортикостероїдами (ПГКС) – це група лікарських засобів (ЛЗ), які відповідно до Протоколів лікування широко застосовують в терапії різних хвороб алергічного генезу, в т. ч. у педіатричній практиці [6].

Мета роботи – аналіз обсягу споживання та вартості терапії АЗ лікарськими препаратами (ЛП) групи глюкокортикостероїдів (ГКС) на прикладі алергологічного відділення дитячої клінічної лікарні м. Києва для оцінки їх використання та визначення доступності ЛП на прикладі аптечних мереж м. Києва.

Методи дослідження. Дані про споживання досліджуваних ліків були отримані з використанням рекомендованої ВООЗ АТС/DDD-методології, яка використовує поширену класифікаційну систему АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) і спеціально розроблену одиницю виміру DDD (Defined Daily Dose), що використовується переважно в дослідженнях споживання ЛП. DDD визначають як розраховану середню підтримувальну добову дозу ЛЗ, що застосовується за основним показанням. Для розрахунку споживання препаратів досліджуваної групи використано показник DDDs на 100 ліжко-днів (DDD/100 ліжко-днів), що дозволяє оцінити лікувальну діяльність стаціонару або його відділення. Джерелом інформації про значення DDD є центр ВООЗ з методології лікарської статистики [7, 8].

Результати й обговорення. За даними аналізу медичних карток стаціонарних хворих дитячої міської клінічної лікарні м. Києва визначено гормональні ЛП для лікування АЗ, які використовували у терапії (табл.1) та їх добові дози для пацієнтів вибірки.

Наступним етапом наших досліджень були розрахунки вартості лікування цими препаратами. Аналіз проводився за задекларованими оптово-відпускними цінами [9,10], а також середньою роздрібною ціною п'яти аптечних мереж м. Києва: КП «Фармація» (мережа № 1), «Доброго дня» (мережа № 2), «Аптека низьких цін» (мережа № 3), «Здорова сім'я» (мережа № 4) та «Аптека № 7» (мережа № 5). Розраховано фізичну доступність ПГКС, що призначали пацієнтам вибірки (табл. 2).

Таблиця 1. Гормональні лікарські препарати, які призначали пацієнтам вибірки

| Торговельна назва лікарського препарату | Міжнародна непатентована назва | Форма випуску | Виробник, країна | Умовна нумерація |
|---|--|--|---|------------------|
| НАЗОНЕКС® | Mometasone | Спрей назальний, дозований, 50 мкг/дозу по 18 г (140 доз) у флаконах № 1 | Шерінг-Плау Лабо Н.В./МСД Інтернешнл ГмБХ, Бельгія/ Сінгапур | ЛП № 1 |
| АВАМІС™ | Fluticasone furoate | Спрей назальний, суспензія, дозований, 27,5 мкг/дозу по 30 доз | Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія | ЛП № 2 |
| ФЛІКСОТИД™ ЕВОХАЛЕР™ | Fluticasone | Аерозоль для інгаляцій, дозований, 50 мкг/дозу по 120 доз в аерозольному балоні № 1 | Глаксо Веллко С.А./ГлаксоВеллко м Продакшн, Іспанія /Франція | ЛП № 3 |
| ФЛІКСОТИД™ ЕВОХАЛЕР™ | Fluticasone | Аерозоль для інгаляцій, дозований, 125 мкг/дозу по 120 доз в аерозольному балоні № 1 | Глаксо Веллко С.А./ГлаксоВеллко м Продакшн, Іспанія/ Франція | ЛП № 4 |
| ФЛІКСОТИД™ НЕБУЛИ™ | Fluticasone | Суспензія для інгаляцій, 0,5 мг/2 мл по 2 мл у небулах № 10 | ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд, Австралія | ЛП № 5 |
| ФЛІКСОТИД™ НЕБУЛИ™ | Fluticasone | Суспензія для інгаляцій, 2 мг/2 мл по 2 мл у небулах, № 10 | ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд, Австралія | ЛП № 6 |
| ФЛУТІКСОН | Fluticasone | Порошок для інгаляцій, тверді капсули по 125 мкг № 60 | ТОВ «Адамед»/ Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща/ Польща | ЛП № 7 |
| СЕРЕТИД™ ДИСКУС™ | Salmeterol and other drugs for obstructive airway diseases | Порошок для інгаляцій, дозований, 50 мкг/100 мкг/дозу по 60 доз у дискусі | Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія | ЛП № 8 |
| СИМБІКОРТ ТУРБУХАЛЕР | Formoterol and other drugs for obstructive airway diseases | Порошок для інгаляцій, дозований по 80 мкг/4,5 мкг/доза (60 доз) у інгаляторах № 1 | АстраЗенека АБ, Швеція | ЛП № 9 |
| ПУЛЬМІКОРТ | Budesonide | Суспензія для розпилення, 0,50 мг/мл по 2,0 мл у контейнерах № 20 | АстраЗенека АБ, Швеція | ЛП № 10 |
| ДЕКСАМЕТА- ЗОН-ДАРНИЦЯ | Dexamethasone | Розчин для ін'єкцій, 4 мг/мл по 1 мл в ампулах № 5, № 10 | ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна | ЛП № 11 |
| ПРЕДНІЗОЛОН- ДАРНИЦЯ | Prednisolone | Розчин для ін'єкцій, 30 мг/мл по 1 мл в ампулах № 3, № 5 | ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна | ЛП № 12 |

Згідно з проведеним аналізом були визначені оптово-відпускні ціни та середні роздрібні ціни для препаратів вибірки. Високий показник фізичної доступності був визначений для багатьох пре-

паратів, окрім порошку для інгаляцій «Флутіксон», ТОВ «Адамед»/Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща/ Польща, що був наявний лише в одній мережі (№ 3), та суспензії

Таблиця 2. Аналіз вартості лікарських препаратів із глюкокортикостероїдами, що призначали пацієнтам вибірки, у деяких аптечних мережах міста Києва

| Лікарський препарат | Задекларована оптово-відпускна ціна* | Мережа № 1** | Мережа № 2** | Мережа № 3** | Мережа № 4** | Мережа № 5** | Середня ціна по мережах** | Фізична доступність |
|---------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------|
| ЛП № 1 | 155,62 | 199,4 | 193,4 | 149,9 | 177,70 | 196,95 | 183,47 | +++++ |
| ЛП № 2 | - | 110,5 | 99,98 | 79 | 92,9 | 108,95 | 98,27 | +++++ |
| ЛП № 3 | 72,74 | 120,1 | 118,72 | 92 | 103,15 | - | 108,49 | ++++ |
| ЛП № 4 | 129,25 | 207,4 | 184,49 | 166 | 180,6 | 193,95 | 186,49 | +++++ |
| ЛП № 5 | 159,86 | - | - | 183 | 208,3 | 233,95 | 208,42 | +++ |
| ЛП № 6 | 228,36 | 327,35 | - | 217,9 | 297,3 | - | 280,85 | +++ |
| ЛП № 7 | 99,67 | - | - | 105,5 | - | - | 105,5 | + |
| ЛП № 8 | 212,75 | 278,5 | 249 | 220 | 272,2 | 255,95 | 255,13 | +++++ |
| ЛП № 9 | 199,74 | 186,5 | 166,61 | 138 | 151,9 | 172,95 | 163,19 | +++++ |
| ЛП № 10 | 287,56 | 327,8 | 416,7 | 285 | 324,5 | 373,95 | 345,59 | +++++ |
| ЛП № 11 | 5,55 | 7 | 6,62 | 5,3 | 5,5 | 9,46 | 6,78 | +++++ |
| ЛП № 12 | 17 | 15,31 | 16,65 | 14,95 | - | 21,45 | 17,09 | ++++ |

Примітка:(-) – лікарського препарату немає в наявності; * – ціни станом на 5 березня 2014 року; ** – ціни станом на 1 березня 2014 року.

для інгаляцій «Фліксотид небули», ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд, Австралія (дозування 0,5 мг/2 мл та 2 мг/2 мл), що були наявними у мережах № 3,4,5 та № 1,3,4 відповідно.

Курс лікування в умовах стаціонару, в середньому – 2 тижні (залежно від тяжкості та перебігу захворювання). Протягом усього періоду

госпіталізації застосовують гормональні ЛЗ різних шляхів введення, окрім системних препаратів, які згідно з рекомендаціями застосовують не більше 5 діб. Тому наступний етап нашого аналізу – розрахунки вартості двотижневої терапії ПГКС, а для системних ЛЗ – п'ятиденної терапії (табл. 3).

Таблиця 3. Вартість терапії гормональними лікарськими препаратами для пацієнтів вибірки

| Лікарський препарат | Вартість упаковки (грн) | Кількість доз в упаковці | Кількість доз на добу | Вартість терапії (грн) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>Двотижнева терапія</i> | | | | |
| ЛП № 1 | 155,62 | 140 | 2-6 | 31,08–93,24 (62,16) |
| | 183,47 | | | 36,68–110,04 (73,36) |
| ЛП № 2 | - | 120 | 4 | - |
| | 98,27 | | | 45,92 |
| ЛП № 3 | 72,74 | 120 | 4 | 33,88 |
| | 108,49 | | | 50,68 |
| ЛП № 4 | 129,25 | 120 | 2-4 | 30,1–60,2 (45,15) |
| | 186,49 | | | 43,54–87,08 (65,31) |
| ЛП № 5 | 159,86 | 10 | 1 | 223,72 |
| | 208,42 | | | 291,76 |
| ЛП № 6 | 228,36 | 10 | 0,5-1 | 159,88–319,76 (239,82) |
| | 280,85 | | | 196,28–392,56 (294,42) |
| ЛП № 7 | 99,67 | 60 | 2 | 46,48 |
| | 105,5 | | | 49,28 |
| ЛП № 8 | 212,75 | 60 | 2 | 99,4 |
| | 255,13 | | | 119 |
| ЛП № 9 | 199,74 | 60 | 2 | 93,24 |
| | 163,19 | | | 76,16 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------|--------|----|-----|-------------------|
| <i>Двотижнева терапія</i> | | | | |
| ЛП № 10 | 287,56 | 20 | 2 | 402,64 |
| | 345,59 | | | 483,84 |
| <i>П'ятиденна терапія</i> | | | | |
| ЛП № 11 | 5,55 | 5 | 1-4 | 5,55–22,2 (13,88) |
| | 6,78 | | | 6,8–27,1 (16,95) |
| ЛП № 12 | 17 | 3 | 1 | 28,35 |
| | 17,09 | | | 28,5 |

Примітка:(-) – ЛП немає в наявності; в дужках – середнє значення вартості для пацієнтів вибірки (залежно від кількості застосовуваних добових доз).

При аналізі вартості двотижневої терапії хворих було встановлено, що лікування суспензією для розпилення «Пульмікорт», АстраЗенека АБ, Швеція та суспензією для інгаляцій «Фліксотид небулі», ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд, Австралія у різних дозуваннях потребує найбільших затрат коштів, а п'ятиденна терапія розчинами для ін'єкцій «Дексаметазон-Дарниця», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна та «Преднізолон-Дарниця», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна потребує найменших затрат.

Далі ми провели аналіз загального обсягу споживання препаратів вибірки алергологічним відділенням дитячої міської лікарні м. Києва за один місяць 2014 року з використанням АТС/DDD-методології. Об'єм споживання представлений у вигляді DDDs/100 ліжко-днів (рис. 1).

Результати АТС/DDD-аналізу свідчать про часте використання таких ПГКС для лікування АЗ: назальні спреї «Назонекс», Шерінг-Плау Лабо Н.В./МСД Інтернешнл ГмБХ, Бельгія/ Сінгапур та «Авамис», Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія, суспензія для інгаляцій «Фліксотид небулі», ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд, Австралія (дозування 2 мг/2 мл) та розчин для ін'єкцій «Дексаметазон-Дарниця», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна.

Аналіз обсягу споживання назальних спреїв показав, що ПГКС «Авамис», Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія використовувався у 2 рази більше порівняно з «Назонексом», Шерінг-Плау Лабо Н.В./МСД Інтернешнл ГмБХ, Бельгія/ Сінгапур. Вартість двотижневої терапії за роздрібними цінами першим ЛЗ була на 37 % меншою порівняно з останнім (рис. 2).

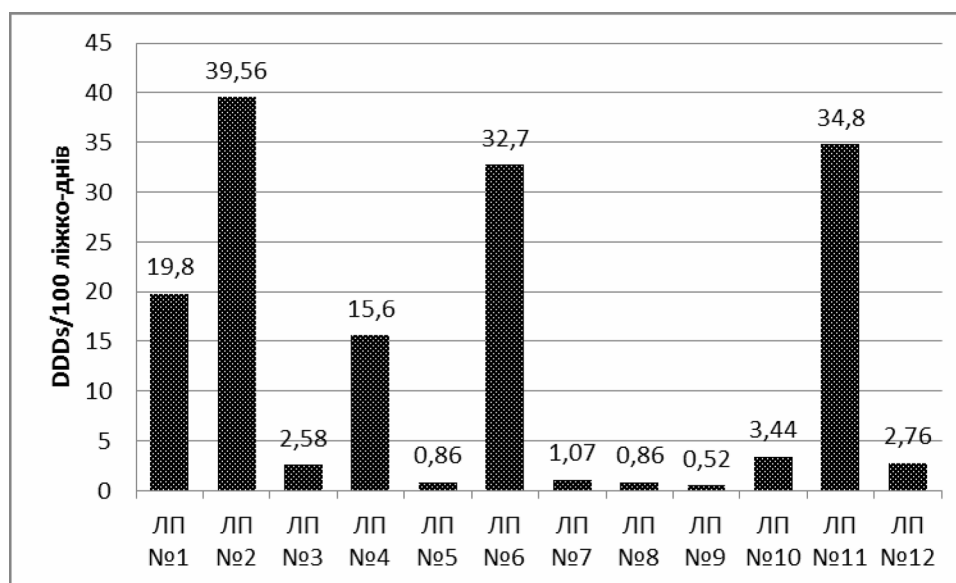


Рис. 1. Аналіз загального обсягу споживання ПГКС у DDDs/100 ліжко-днів у алергологічному відділенні дитячої міської лікарні міста Києва.

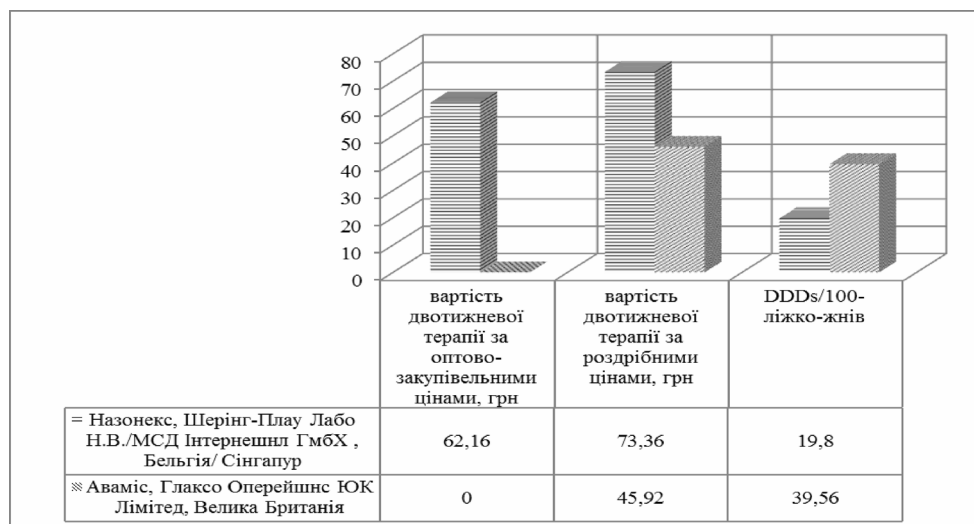


Рис. 2. Аналіз обсягу споживання назальних спреїв та вартості лікування.

На наступному етапі наших досліджень ми аналізували обсяги споживання та вартості лікування препаратами для лікування АЗ, зокрема бронхіальної астми, що містять флутиказону пропіонат (рис. 3).

Це дослідження показало, що найбільше було спожито суспензії для інгаляцій «Фліксотид небули», ГлаксоСмітКляйн Австралія Пту Лтд, Австралія (дозування 2 мг/2 мл) та дозованого аерозолу «Фліксотид евохалер» Глаксо Веллком С.А./ГлаксоВеллком Продакшн, Іспанія /Франція (дозуванні 125 мкг/дозу). Для «Фліксотид

небули» вартість терапії суспензією для інгаляцій у 5 разів вища за оптово-закупівельними та у 4,5 за роздрібними цінами порівняно з терапією дозованим аерозолем «Фліксотид евохалер».

Аналіз обсягів споживання системних препаратів ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна показав, що «Дексаметазону-Дарниця» спожито у 12 разів більше (вартість терапії у 2 рази нижча за оптово-закупівельними та у 1,5 раза за роздрібними цінами), ніж «Преднізолону-Дарниця» (рис. 4).

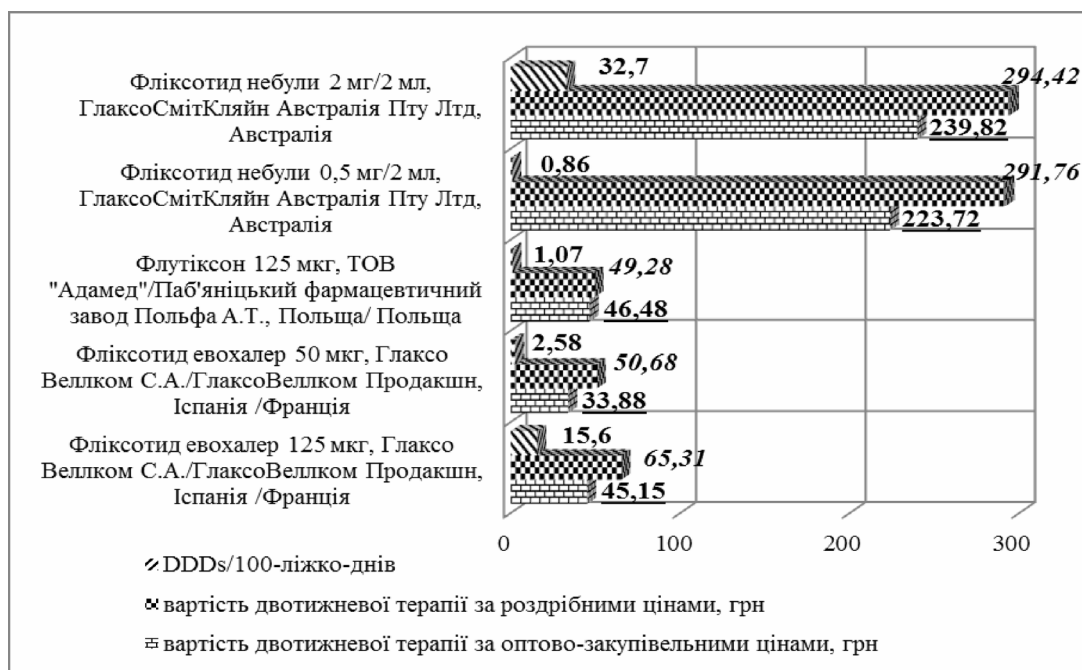


Рис. 3. Дослідження обсягів споживання лікарських препаратів, що містять флутиказону пропіонат, та вартості лікування.

Заключним етапом стало дослідження обсягів споживання комбінованих лікарських засобів, що містять ГКС та β_2 -адреноміметики (рис. 5).

Було виявлено, що порошку для інгаляцій «Серетид дискусу», Глаксо Оперейшнс ЮК

Лімітед, Велика Британія було спожито на 67% більше порівняно з порошком для інгаляцій «Симбікорт турбухалер». Вартість двотижневої терапії у 1,5 раза більша для «Серетиду дискусу».



Рис. 4. Вивчення обсягів споживання та вартості лікування системних препаратів з глюкокортикостероїдами.

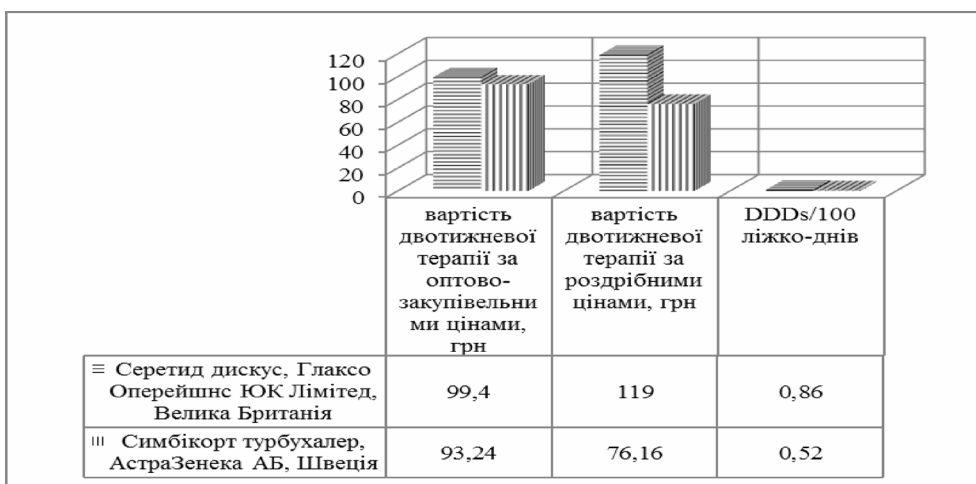


Рис. 5. Аналіз обсягів споживання та вартості лікування комбінованих препаратів (глюкокортикостероїди + β_2 -адреноміметики).

Висновки. 1. Застосування АТС/DDD- методології при дослідженнях дозволило встановити відмінності у інтенсивності споживання лікарських препаратів, що містять глюкокортикостероїди. Виявлення причин, що зумовили такі відмінності, потребує подальших досліджень.

2. При аналізі деяких аптечних мереж встановлено, що фізична доступність була високою практично для всіх лікарських препаратів глюкокортикостероїдів, окрім «Флутіксон евохалер», який був наявний лише в одній аптечній мережі (№ 3). Середня фізична доступність була визначена для «Фліксотид небули» у дозуванні

0,5 мг/2 мл та 2 мг/2 мл (наявні у мережах № 3,4,5 та № 1,3,4 відповідно).

3. Серед лікарських препаратів глюкокортикостероїдів, що призначали хворим, найдорожчими як за оптово-закупівельними, так і за роздрібними цінами є «Пульмікорт» та «Фліксотид небули» у дозуванні 2 мг/ 2 мл. Відповідно, вартість терапії ними потребує найбільших затрат коштів.

4. За один місяць 2014 року пацієнтами алергологічного відділення дитячої клінічної лікарні найбільше було спожито таких гормональних препаратів: «Назонекс», «Авамис», «Фліксотид небули» у дозуванні 2 мг/2 мл та «Дексаметазон-Дарниця».

5. Отримані результати досліджень можуть використовувати лікувально-профілактичні заклади для поліпшення якості використання

лікарських препаратів глюкокортикостероїдів, вибору доступної схеми лікування та покращення забезпечення ними хворих.

Література

1. Пухлик Б. М. Ситуация с аллергическими заболеваниями и аллергологией в Украине / Б. М. Пухлик // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология – 2013. – № 2. – С. 5–8.
2. Охотнікова О. М. Профілактика алергії у дітей: сучасні можливості та перспективи / О. М. Охотнікова // Дитячий лікар. – 2011. – № 2. – С. 26–35.
3. Костроміна В. П. Етапи профілактики алергійних захворювань у дітей / В. П. Костроміна // Дитячий лікар. – 2010. – № 2. – С. 48–50.
4. П'ятницький Ю. С. Вікові та клініко-патогенетичні особливості харчової алергії у дітей: підходи до лікування та профілактики / Ю. С. П'ятницький // Здоров'я України. – 2008. – № 4. – С. 46–47.
5. Супрун Э. В. Интраназальные глюкокортикостероиды – препараты выбора в лечении аллергического ринита / Э. В. Супрун, А. Ф. Пиминов, Т. Д. Губченко // Щотижневик «Аптека». – 2013. – № 19 (890).
6. Наказ МОЗ України від 27.12.2005 № 767 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алер-

гологічних хвороб у дітей».

7. Методичні рекомендації з визначення споживання лікарських засобів за АТС/DDD– методологією / В. Є. Бліхар, А. М. Морозов, Л. В. Яковлева [та ін.]. – Харків: Видавництво НФаУ, 2011. – 37 с.

8. Центр ВООЗ з методології лікарської статистики // http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

9. Наказ МОЗ України від 12.03.2014 № 174 «Про декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 05 березня 2014 року та внесення їх до реєстру».

10. Постанова Кабінету Міністрів України від 13.08.2012 № 794 «Питання декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби і виробки медичного призначення, які закуповують за рахунок коштів державного та місцевих бюджетів».

11. Державний реєстр лікарських засобів // <http://www.drlez.kiev.ua/>.

12. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби // http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs?

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ И СТОИМОСТИ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ГРУППЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

С. Л. Хоменко¹, Е. Н. Глущенко¹, В. П. Попович²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

²ООО «ПТФ «ЭКМИ», г. Украинка

Резюме: проанализированы медицинские карточки больных, которые находились на стационарном лечении и принимали гормональные лекарственные средства. На примере аптечных сетей г. Киева определена доступность лекарственных препаратов с глюкокортикостероидами. Определена стоимость терапии аллергических заболеваний препаратами данной группы и проведена оценка потребления лекарственных средств с помощью АТС/DDD-методологии на уровне отделения лечебно-профилактического учреждения.

Ключевые слова: аллергические заболевания, лекарственные средства с глюкокортикостероидами, стоимость терапии, АТС/DDD-методология, оценка потребления лекарственных средств.

ANALYSIS OF CONSUMPTION AND COST OF TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES BY CORTICOSTEROIDS DRUGS

S. L. Khomenko¹, O. M. Hlushchenko¹, V. P. Popovych²

¹National Medical University by O. O. Bohomolets

²LTD «VTF«ACME», Ukrayinka

Summary: the medical histories of in-patients treated with hormonal drugs were analyzed. By the example of the pharmacy chains of Kyiv, the availability of drugs with corticosteroids was determined. The cost of treatment of allergic diseases with medicines of this group was determined. The evaluation of drugs consumption was performed by ATC/DDD-methodology for the hospital department.

Key words: allergic diseases, medicines with corticosteroids, the cost of treatment, ATC/DDD-methodology, evaluation of consumption of medicines.

Отримано 05.08.14

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

УДК 614.27:614.8.:378.04

ПРОФЕСІЙНА Й ПСИХОЛОГІЧНА ПІДГОТОВКА СТУДЕНТІВ ІЗ ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

© П. В. Олійник

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: обґрунтовано необхідність удосконалення сучасної системи галузевих стандартів вищої фармацевтичної освіти щодо психологічної підготовленості й професійної компетентності фахівців із питань фармацевтичного забезпечення постраждалого населення в умовах надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу. Встановлено, що удосконалення підготовки студентів з питань фармацевтичного забезпечення постраждалого населення в умовах надзвичайних ситуацій потребує перерозподілу навчального часу навчальних планів за рахунок циклу гуманітарної і соціально-економічної підготовки і виділення його достатньої кількості для навчальної дисципліни «Фармацевтичне забезпечення населення в умовах надзвичайних ситуацій мирного воєнного часу» й навчального курсу «Психологія екстремальних ситуацій».

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, надзвичайна ситуація, підготовка фахівців, навчальний план, стандарт освіти.

Вступ. Збільшення частоти й масштабів наслідків надзвичайних ситуацій (НС) техногенного, природного та соціально-політичного походження з другої половини ХХ століття свідчить про тенденцію підвищення ризиків небезпечних природних явищ, техногенних аварій і катастроф. За даними фахівців Європейського бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Європі за останніх 15 років стихійні лиха й катастрофи призвело до загибелі 100 тис. осіб і більше 42 млн осіб постраждали [1].

Аналіз функціонування державної системи забезпечення техногенної й природної безпеки в Україні свідчить, що сучасні принципи захисту населення і територій впроваджуються в примітивній формі й надзвичайно повільними темпами. Необхідність впровадження концептуальних засад управління ризиками НС викликали глобальні й національні чинники, які чинять негативний вплив на безпеку життєдіяльності українського суспільства. До них належать: підвищення рівня ризику стихійних природних явищ, зумовлених глобальним потеплінням клімату, зростанням сейсмічної активності, а також інтенсифікацією впливу техногенної діяльності людини на навколишнє природне середовище; значна кількість небезпечних техногенних об'єктів на території України; підвищення рівня ризику техногенних аварій і катастроф, зумовлених критичним ступенем зношеності (60–80 %) основних виробничих фондів у провідних галузях промисловості, системах життєзабезпечення України [2].

Ефективність організації фармацевтичного забезпечення постраждалого населення буде залежати від рівня професійної й психологічної підготовленості провізорів, їх готовності до виконання своїх функціональних обов'язків в екстремальних умовах НС. Значне психоемоційне навантаження у фармацевтичних працівників при виконанні професійних обов'язків в екстремальних умовах НС викликають необхідність перегляду системи їх підготовки з питань медичного й фармацевтичного забезпечення постраждалого населення, уточнення змісту цієї підготовки та її організації.

Мета роботи – обґрунтування необхідності вдосконалення професійної й психологічної підготовки студентів фармацевтичних факультетів до організації фармацевтичного забезпечення населення в умовах НС мирного і воєнного часу.

Методи дослідження. В процесі дослідження використовували методи спостереження та узагальнення, синтезу й формалізації, контент-аналізу. Предметом дослідження були законодавчі й нормативні акти фармацевтичної освіти й галузеві стандарти вищої професійної освіти за напрямом «Фармація».

Результати й обговорення. Професійна діяльність фармацевтичних працівників в екстремальних умовах НС буде відрізнятися від усталеного ритму діяльності в стаціонарних умовах. Умови НС викликають різке відхилення від норми життєдіяльності людей. Внаслідок цього інтенсивність впливу на людину зовнішніх і внутрішніх

чинників НС збільшується настільки, що викликає зміни її психологічного стану. В умовах НС завжди існує небезпека для життя й здоров'я, що позначається на інтенсивності стресової реакції і можливості виконання фахівцем його функціональних обов'язків. Професійна й психологічна готовність до дій в екстремальних умовах зумовлює наявність у фахівця не тільки професійно важливих знань й умінь, а також навичок психологічного подолання стресу [3].

Стан фахівця в екстремальних ситуаціях НС може бути адаптивним, неадаптивним і дезадаптивним. Адаптивний стан фахівця дозволяє йому ефективно виконувати свої функції. Для неадаптивного стану характерне тимчасове зниження ефективності професійного функціонування, погіршення фізичного самопочуття, тимчасова дисфункція деяких психофізіологічних функцій. Дезадаптивний стан не дозволяє фахівцю виконувати свої функціональні обов'язки і потребує активного реабілітаційного втручання [4].

Основною причиною виникнення неадаптивного і дезадаптивного станів є психоемоційне навантаження при виконанні професійних обов'язків і відсутність компетенцій провізорів, що визначають їх готовність до ефективної роботи в умовах НС. Зростання ризику виникнення НС, вимагає нових підходів до забезпечення професійної компетентності і психологічної готовності фармацевтичних працівників. Встановлено, що для виконання професійних обов'язків в умовах НС фахівці з фармацевтичного забезпечення населення повинні володіти раціоналізмом мислення, психологічною стійкістю і достатнім рівнем знань та практичних навичок. Це пов'язано з тим, що виконання функціональних обов'язків в умовах НС передбачає обмеження ресурсів, дефіцит інформації і часу на прийняття адекватного рішення, високу відповідальність за виконання завдань, від яких залежить життя постраждалих людей [3, 5].

Світовий досвід ліквідації наслідків НС свідчить, що мотиваційні, інтелектуальні та інші психологічні характеристики особистості фахівця, рівень знань і практичних навичок істотно коригують вплив негативних чинників екстремальних умов НС. Сучасна підготовка фахівців з фармацевтичного забезпечення населення в умовах НС повинна передбачати наявність особливих знань і умінь, до яких належать: знання особливостей виникнення й розвитку різноманітних НС, їх можливі наслідки; уміння виконувати звичайні професійні дії, не погіршуючи їх якість під впливом будь-яких чинників НС; уміння діяти без розгубленості та успішно виконувати функціональні обов'язки в умовах непередбачуваності й дефіциту інформації [6].

Вимоги до змісту, обсягу й рівня освітньої та фахової підготовки в Україні встановлюють Державні стандарти освіти. Вони є основою оцінки освітнього та освітньо-кваліфікаційного рівня фахівців і застосовуються з метою забезпечення потреб суспільства, ринку праці та держави у кваліфікованих фахівцях. Державні стандарти освіти розробляють окремо для кожного освітнього та освітньо-кваліфікаційного рівня й забезпечують впровадження та удосконалення нормативної й навчально-методичної бази, що регламентує підготовку фахівців.

Освітньо-кваліфікаційний рівень – це характеристика вищої освіти за рівнем сформованості якостей, що забезпечують здатність фахівця виконувати відповідні фахові завдання чи обов'язки на певному кваліфікаційному рівні. Основою освітньо-кваліфікаційного рівня фахівців є набуття ними визначених стандартом освіти компетентностей, які є підставою для присвоєння кваліфікації. Компетентність фахівця, це динамічна комбінація знань, умінь й практичних навичок, способів мислення, професійних, світоглядних і громадянських якостей, які є результатом навчання у вищому навчальному закладі за відповідною освітньою програмою [7].

Освітньо-професійна програма (ОПП) визначає нормативну частину змісту навчання, встановлює вимоги до змісту, обсягу та рівня освітньої і професійної підготовки фахівця відповідного освітньо-кваліфікаційного рівня певної спеціальності. ОПП встановлює нормативну частину змісту навчання у навчальних елементах, їх інформаційний обсяг та рівень засвоєння у процесі підготовки відповідно до вимог освітньо-кваліфікаційної характеристики. Вона також встановлює рекомендований перелік навчальних дисциплін і нормативний термін навчання.

Освітньо-кваліфікаційна характеристика випускника вищого навчального закладу узагальнює зміст освіти, тобто відображає цілі освітньої та професійної підготовки, визначає місце фахівця в структурі господарства і вимоги до його компетентності, інших соціально важливих якостей. Вона повинна відображати соціальне замовлення на підготовку фахівця з урахуванням вимог до змісту освіти з боку держави, встановлювати кваліфікаційні вимоги до випускників вищих навчальних закладів, тобто систему виробничих функцій, типових завдань їх діяльності та умінь, необхідних для вирішення цих завдань.

Аналіз галузевих стандартів вищої професійної освіти за напрямком «Фармація» свідчить про відсутність компетенцій, які стосуються професійної й психологічної готовності випускників фармацевтичних факультетів до дій в екстре-

мальних умовах НС і зумовлюють наявність у фахівця не тільки професійно важливих знань і умінь, а також навичок психологічного подолання стресових станів.

Аналіз змісту освітньо-кваліфікаційної характеристики спеціаліста за спеціальністю 7.110201 «Фармація», напряму підготовки 1102 «Фармація» показує, що випускник вищого фармацевтичного закладу для виконання 5 груп виробничих функцій і 72 типових завдань діяльності повинен володіти 343 уміньми і практичними навиками [8]. З них лише 9 умінь стосуються забезпечення необхідного рівня тільки індивідуальної безпеки у випадках виникнення типових небезпечних ситуацій. Типові завдання діяльності та уміння, які стосуються фармацевтичного забезпечення населення в умовах НС і психологічної підготовки до виконання функціональних обов'язків в екстремальних умовах НС, освітньо-кваліфікаційна характеристика спеціаліста не передбачає (табл.1).

Аналіз змісту освітньо-професійної програми спеціаліста за спеціальністю 7.110201 «Фармація», напряму підготовки 1102 «Фармація» показує, що для забезпечення умінь спеціаліста кваліфікації «Провізор» передбачено 1154 змістовних модулів [9]. З них 96 змістовних модулів передбачено для підготовки студентів та удосконалення інтернів і слухачів за програмою офіцерів медичної служби запасу за військово-обліковою спеціальністю – 909000 – «Фармація» (табл. 2).

Змістовні модулі з військової, військово-медичної та військово-фармацевтичної підготовки, загальним обсягом 600 год, (з них аудитор-

них 452 год) деякою мірою стосуються фармацевтичного забезпечення населення в умовах НС та психологічної підготовки до виконання функціональних обов'язків в екстремальних умовах НС. Проте у 2004 році з переліку нормативних дисциплін навчального плану підготовки фахівців за спеціальністю «Фармація» були вилучені дисципліни блоку «Військова підготовка» і перенесено їх до переліку вибіркового дисциплін лише декількох навчальних закладів, студентів яких залучають до навчання за програмою офіцерів запасу [10].

На сьогоднішні додипломна підготовка фахівців за спеціальністю «Фармація» на фармацевтичних факультетах медичних університетів України передбачає вивчення навчальних дисциплін «Безпека життєдіяльності» – на першому курсі, «Перша долікарська допомога» – на другому курсі, «Екстремальна медицина» – на третьому курсі і «Цивільний захист» – на четвертому курсі загальним обсягом 252 навчальних години. З них лише одна навчальна дисципліна – «Екстремальна медицина», загальним обсягом 54 навчальних год (з них: лише 18 год аудиторних занять) стосується підготовки фахівців за напрямом «Фармацевтичне забезпечення населення в умовах надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу». Освітньо-кваліфікаційна характеристика спеціаліста за спеціальністю 7.110201 «Фармація» не передбачає типових завдань діяльності, умінь і практичних навичок, які стосуються професійної і психологічної готовності випускників фармацевтичних факультетів до дій в екстремальних умовах НС і зумовлюють наявність у фахівця навичок психологічного по-

Таблиця 1. Виробничі функції, типові задачі діяльності та уміння випускника вищого фармацевтичного закладу

| № з/п | Найменування виробничої функції | Кількість типових завдань діяльності | Кількість умінь |
|-------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 1 | Проектувальна | 10 | 43 |
| 2 | Виконавча | 15 | 78 |
| 3 | Організаційна | 11 | 39 |
| 4 | Управлінська | 5 | 20 |
| 5 | Соціальна діяльність | 31 | 163 |
| Разом | | 72 | 343 |

Таблиця 2. Кількість змістовних модулів освітньо-професійної програми спеціаліста за спеціальністю 7.110201 «Фармація»

| № з/п | Найменування виробничої функції | Кількість змістовних модулів, що забезпечують уміння |
|-------|---------------------------------|--|
| 1 | Проектувальна | 274 |
| 2 | Виконавча | 499 |
| 3 | Організаційна | 190 |
| 4 | Управлінська | 95 |
| 5 | Військово-фармацевтична | 96 |
| Разом | | 1154 |

долання стресових станів. Освітньо-професійна програма спеціаліста за спеціальністю 7.110201 «Фармація» не передбачає навчальної дисципліни і змістовних модулів для забезпечення умінь спеціаліста кваліфікації «Провізор», які визначають його здатність до ефективного виконання функціональних обов'язків з питань фармацевтичного забезпечення населення в екстремальних умовах НС.

Висновки. Сучасна система галузевих стандартів вищої фармацевтичної освіти не забезпечує достатньої психологічної і професійної підготовки студентів фармацевтичних факультетів до виконання функціональних обов'язків в умовах НС і потребує корекції кінцевих цілей освітньої та професійної підготовки. Потребують розробки вимоги освітньо-кваліфікаційної ха-

рактеристики щодо психологічної підготовленості і професійної компетентності фахівців з питань фармацевтичного забезпечення постраждалого населення в умовах НС.

Удосконалення підготовки студентів з питань фармацевтичного забезпечення постраждалого населення в умовах НС мирного і воєнного часу потребує перерозподілу навчального часу навчальних планів фармацевтичних факультетів за рахунок циклу гуманітарної й соціально-економічної підготовки і виділення його достатньої кількості для навчальної дисципліни «Фармацевтичне забезпечення населення в умовах надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу» і навчального курсу «Психологія екстремальних ситуацій» не раніше ніж на четвертому або п'ятому році навчання.

Література

1. Международная безопасность в области здравоохранения. – [Электронный ресурс] // Аналитическая записка. – Женева : ВОЗ, 2007. – Режим доступа: http://www.who.int/worldhealthday/previous/2007/files/issuespaper_final_lowres_ru.pdf
2. Концепція управління ризиками надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру (проект). – [Електронний ресурс] // Державна служба України з надзвичайних ситуацій. – Режим доступу: http://mns.gov.ua/content/education_kurns.html
3. Леонова А. Б. Комплексная стратегия анализа профессионального стресса: от диагностики к профилактике и коррекции / А. Б. Леонова // Психологический журнал. – 2004. – Т. 25, № 2. – С. 75–85.
4. Розов В. Психологічне забезпечення діяльності в екстремальних ситуаціях. – [Електронний ресурс] // Український центр політичного менеджменту. – Режим доступу: <http://www.politik.org.ua/vid/magcontent.php3?m=6&n=72&c=1696>
5. Бондар Г. О. Характеристика екстремальних умов діяльності представників ризикованих професій / Г. О. Бондар. – [Електронний ресурс] // Десята Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасна наука XXI століття». – Режим доступу: <http://intkonf.org/bondargo-harakteristika-eksremalnih-umov-diyalnosti-predstavnikovrizikova-nih-profesiy/>
6. Слесарев В. Г. К вопросу додипломной подготовки

специалистов по медицине катастроф / В. Г. Слесарев // Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением. – 2004. – № 31. – С. 106 – 109.

7. Про розроблення державних стандартів вищої освіти / Постанова Кабінету Міністрів України від 07.08.1998 № 1247. – [Електронний ресурс] // Верховна Рада України. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1247-98-%D0%BF>

8. Освітньо-кваліфікаційна характеристика спеціаліста за спеціальністю 7.110201 «Фармація» напряму підготовки 1102 «Фармація». – [Електронний ресурс] // Центр тестування при МОЗ України. – Режим доступу: <http://testcentr.org.ua/index.php/news/60-smethwork/110-gsvou.html>

9. Освітньо-професійна програма спеціаліста за спеціальністю 7.110201 «Фармація», напряму підготовки 1102 «Фармація», освітнього рівня спеціаліста кваліфікації 7.110201 провізор. – [Електронний ресурс] // Галузеві стандарти вищої освіти. – Режим доступу: <http://edudept.bsmu.edu.ua/laws/galuzevi-standarti>

10. Про затвердження та введення нового навчального плану підготовки фахівців за спеціальністю «Фармація». Наказ МОЗ України № 36 від 21.01.2004 року. – [Електронний ресурс] // Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: http://www.uazakon.com/documents/dateb3/pg_gvnbsr.htm

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА СТУДЕНТОВ ПО ВОПРОСАМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

П. В. Олийнык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: обоснована необходимость совершенствования современной системы отраслевых стандартов высшего фармацевтического образования в отношении психологической подготовленности и профессиональной компетентности специалистов по вопросам фармацевтического обеспечения пострадавшего населения в условиях чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени. Установлено, что подготовка студентов по вопросам фармацевтического обеспечения пострадавшего населения в условиях чрезвычайных ситуаций, требует перераспределения учебного времени учебных планов за счет циклов гуманитарной и социально-экономической подготовки и выделения его достаточного количества для учебной дисциплины «Фармацевтическое обеспечение населения в условиях чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени» и учебного курса «Психология экстремальных ситуаций».

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, чрезвычайная ситуация, подготовка специалистов, учебный план, стандарт образования.

PROFESSIONAL AND PSYCHOLOGICAL TRAINING OF STUDENTS IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL MAINTENANCE OF THE POPULATION AT THE CONDITIONS OF EMERGENCY SITUATIONS

P. V. Oliynyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: in the article there has been observed the necessity of improving the modern system of industry standards of higher pharmaceutical education about psychological readiness and professional competence of professionals on pharmaceutical providing to affected population at emergency situations of military and peaceful time. It was revealed that the improvement of training of students for providing pharmaceutical supply to affected population at emergency situations requires redistribution of curriculums' training time through a series of humanitarian and socio-economic subjects and the allocation of its sufficient quantity for studying subject "Pharmaceutical Supply of Population at Emergencies of Military and Peaceful Time" and the course "Psychology of Extreme Situations".

Key words: pharmaceutical supply, emergencies, training of professionals, study plan, curriculum, educational standards.

Отримано 11.08.14

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

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

©Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко¹, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Чортківський державний медичний коледж

Резюме: у роботі представлено літературні дані щодо методів отримання ородисперсних таблеток.

Ключові слова: ородисперсні таблетки, підходи до розробки, технологія.

Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання

Вступ. Таблетки є найбільш популярними дозованими лікарськими формами (ЛФ). Згода пацієнта (Patient compliance) є одним з визначальних аспектів у фармацевтичній практиці. Фармацевтичні компанії вивчають можливості розробки новітніх систем доставки лікарських засобів, бажаючи при цьому уникнути болю, досягнути максимального ефекту і зменшити побічні реакції. Важливим недоліком твердих ЛФ (таблетки, капсули) є незгода чи неможливість застосування значною частиною пацієнтів, як от дисфагія або важкість при ковтанні, на що скаржиться близько 35 % населення [1, 2]. Такі причини, власне, і привели до появи ородисперсних таблеток (ОДТ). Поєднуючи у собі ефективність рідких лікарських форм (швидкість доставки і початку дії та біодоступність) і позитивні характеристики таблеток (точність дозування, зручність застосування, уникнення болю, маскування органолептичних характеристик, стабільність протягом більш тривалого періоду часу порівняно з рідкими ЛФ), ОДТ є хорошою альтернативою рідким лікарським засобам (настойки, краплі, сиропи), а в окремих випадках їх повністю заміщують. ОДТ є надзвичайно привабливою лікарською формою для багатьох категорій пацієнтів, оскільки:

– не вимагають прийому води для проковтування і запивання, що прийнятно для подорожуючих, працівників офісів, які мають тривалі засідання, хворих із нудотою при захитуванні або внаслідок хіміо- або променевої терапії, інших груп хворих, які знаходяться в умовах обмеженого прийому води;

– є придатними для застосування педіатричними (уникнення стереотипу «гірка пігулка», завдяки можливостям маскування смаку АФІ і зас-

тосуванню приємних за смаком коригентів) і геріатричними хворими, які мають труднощі ковтання, пов'язані з багатьма хворобами (інсульт, паркінсонізм, СНІД, тиреоїдектомія, променева терапія голови та шиї, інші неврологічні розлади, включно ДЦП) або іншими групами пацієнтів, у яких можуть виникнути труднощі із застосуванням будь-якої пероральної лікарської форми (психічнохворі, хворі із відставанням розумового розвитку, лежачі хворі);

– є придатними для негайного купірування нападу кашлю або алергічного прояву під час застуди, алергічних станів.

ОДТ забезпечують швидкий початок дії активних фармацевтичних інгредієнтів, оскільки починають абсорбуватися у роті, глотці та стравоході. Це дозволяє поліпшити біодоступність, зменшити дозу і збільшити ефективність шляхом зниження побічних ефектів [3]. Особливе значення має створення ОДТ з нерозчинними і гідрофобними АФІ – завдяки швидкому розпаду і розчиненню цієї ЛФ, спостерігається підвищення біодоступності діючих речовин [4].

Створення і розробка ОДТ забезпечує нові можливості для бізнесу, як от диференціація продукції, розширення лінійки препаратів й управління їх життєвим циклом.

ОДТ не рекомендують вживати людям, які одночасно приймають антихолінергічні препарати, а також пацієнти із синдромом Шенгрена чи зниженою продукцією слини [5].

Згідно з класифікацією видів таблеток для орального застосування, наведеної у ДФУ, маловивченими і цікавими для дослідження та розробки залишаються таблетки, дисперговані у ротовій порожнині і таблетки для застосування у ротовій порожнині [6].

Перший вид, а саме таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, – таблетки без оболонки, які помішають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтування. Таблетки,

дисперговані в ротовій порожнині, означені в ДФУ як такі, що мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпаданню таблеток і капсул.

Таблетки для застосування у ротовій порожнині – звичайно таблетки без оболонки, склад яких забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота. Таблетки для застосування у ротовій порожнині мають відповідати вимогам статті «Оромукозні лікарські засоби». Слід окремо наголосити: у даній статті підкреслюється, що її вимоги не стосуються лікарських засобів, що застосовуються в стоматології, які призначені для жування або диспергування в слині до проковтування – до таких ородисперсних таблеток вимог немає.

Особливо виокремлено оральні ліофілізати, які ДФУ відносить до оромукозних лікарських засобів, – тверда лікарська форма, призначена або для поміщення в ротову порожнину, або для диспергування (або розчинення) у воді перед застосуванням [7]. Їх одержують ліофілізацією, що полягає в розділенні на окремі дози, заморожуванні і висушуванні звичайно водних, рідких або м'яких лікарських засобів.

Згідно з визначенням у Британській фармакопеї (БФ), ОДТ (Orodispersible tablets) – це таблетки без оболонки, призначені для розміщення в ротовій порожнині, де вони швидко розпадаються (диспергуються) перед їх проковтуванням. Згідно з вимогами БФ, ОДТ повинні розпадатися в межах 3 хв [8]. У Європейській і Американській фармакопеях аналогічне трактування ОДТ та вимог до них [9, 10].

Вимоги до таблеток, розчинних у ротовій порожнині:

- повинні забезпечувати приємний смак;
- мають бути достатньо міцними, щоб витримувати механічні навантаження у процесі виробництва, упаковки, транспортування, зберігання і відкриття упаковки перед застосуванням;
- після розпаданню у роті не має залишатись твердих часточок таблеток або вони мають бути малими, а їх кількість – мінімальною;
- мають бути нечутливими до умов навколишнього середовища (температура і вологість). У більшості випадків таблетки гігроскопічні й крихкі, тому вимагають спеціальної упаковки для стабільного та безпечного зберігання та відкриття перед застосуванням – упаковка повинна легко відшаровуватись, щоб не спричинити розламування таблетки.

Для отримання ОДТ використовують два основні підходи – застосування у складі таблеток суперрозпушувачів (супердезінтеграторів) або

максимізація пористості структури таблеток шляхом виморожування і вакуум-сушіння [4]; рідше пропонується технологія, пов'язана із введенням до складу речовин з високою водорозчинністю [11].

Усі розроблені технології поділяють на дві категорії – незапатентовані і запатентовані. Серед них застосовуються, зокрема, такі технологічні методи як ліофілізація, формування, пряме пресування, розпилювальне висушування, сублимація, екструзія, нанонізація, покриття оболонкою та ін. Таблетки, отримані різними методами, відрізняються за механічною міцністю, стабільністю, смаком, швидкістю розчинення у слині та поглинання, біодоступністю [11, 12].

Отримання таблеток методом ліофілізації

Ліофілізація – фармацевтична технологія, яка дозволяє висушування термочутливих і біологічних препаратів при низькій температурі [13]. Вважають, що ця технологія є ідеальною для розробки ОДТ з АФІ, які є порівняно не розчинними у воді, мають задовільно малі розміри часток АФІ, щоб зберігати добру стійкість водної суспензії у процесі заморожування, а молекула АФІ має бути хімічно стійкою структурою стосовно води і низьких температур.

Для отримання таблеток методом ліофілізації застосовують таку технологію: діючу речовину розчиняють або диспергують у водному розчині наповнювача/полімеру, отриманий розчин вилівають у лунки блістерної упаковки за масою, які пропускають через рідкий азот для заморожування, після чого поміщають у холодильні камери для продовження сублимації. Після сублимаційного висушування блістери покривають фольгою та упаковують. Процес ліофілізації надає аморфної структури наповнювачу, а іноді й АФІ, тим самим підвищуючи розчинення препарату. Метод сублимаційного висушування покращує абсорбцію і збільшує біодоступність [14–16]. ОДТ німесуліді [17] отримані шляхом ліофілізації водної дисперсії АФІ, а при розробці ОДТ з триметазидином гідрохлоридом [18] використано додатково маскування гіркого смаку АФІ шляхом введення евдрагіту Eudragit[®] EPO у співвідношенні 1:3 (АФІ : полімер).

Спершу ця технологія була застосована для отримання ОДТ з водорозчинними АФІ: отримані таблетки були склоподібними, дуже крихкими і розсипались від напруг, які виникали після ліофілізації. Для запобігання цьому було запропоновано додавати кріопротектори, наприклад, маніт. Кріопротектори, формуючи кристали при ліофілізації, індукують утворення кристалічної структури, що додає жорсткості отримуваним ОДТ [19].

В цілому кінцевий склад ОДТ, отримуваних шляхом ліофілізації, містить змочуючі агенти, сус-

пендуючі речовини, консерванти, антиоксиданти, барвники, ароматизатори, які або забезпечують процес ліофілізації, або значно покращують смакові якості кінцевого продукту [20].

Під час ліофілізації склад допоміжних речовин і технологічні параметри процесу мають визначальну роль. Було показано [21, 22], що застосування мальтодекстринів при розробці ОДТ гідрохлортиазиду є позитивним, а включення комбінації 5 % розчину желатину (марки 75 і 225 у співвідношенні 50:50) з манітом як криопротекторів ідеально вплинуло на стійкість таблеток до роздавлення і час розпадання. Карбопол 974P-NF і плуронік (Pluronic) F127 (6 % суспензія) було включено у склад, як такі, що найкраще впливали на в'язкість маси, що ліофілізується, забезпечували маскуванню смаку і модифікували вивільнення.

Позитивно, із використанням методу ліофілізації, вирішено задачі розробки ОДТ: перфеназину та гідрохлортиазиду [23], фамотидину і сілденафілу [24].

Отримання таблеток методом формування

Таблетки, отримані шляхом формування, тверда дисперсна система. Вони призначені для покращення поглинання активних інгредієнтів через слизову оболонку порожнини рота. Формовані таблетки можна представити як матрицю з мікрочастинками або навіть дискретними частинками, що робить їх дуже пористими, внаслідок чого такі ОДТ розпадаються швидше і мають кращий смак завдяки матриці, виготовленій з водорозчинних цукрів.

Відомо два головних способи підготовки ОДТ методом формування. Перший спосіб передбачає зволоження порошкоподібної суміші водно-спиртовим розчинником з наступним пресуванням при низьких тисках. Потім розчинник видаляють висушуванням. Отримані таблетки є менш компактними, ніж звичайно пресовані таблетки [25, 26].

Інший спосіб цього ж методу передбачає отримання при нагріванні (у розплаві розчинника) розчину або суспензії, що містить діючу речовину, агар та цукор (маніт чи лактозу); отриману теплу масу заливають у лунки блістерів. Агар при кімнатній температурі згущується, після цього проводять висушування маси у лунках при 30 °C під вакуумом. Таблетки, виготовлені цим способом, мають недостатню механічну міцність і потребують додаткового маскуванню смаку [26, 27].

Ще використовують формування за допомогою вакуумного випаровування без ліофілізації, яка включає випаровування розчинника з розчину або суспензії АФІ при нормальному тиску [28, 29].

Механічна стійкість формованих таблеток є предметом серйозного занепокоєння. Однак, наприклад, додавання сахарози, акації і полівінілпіролідону дозволяє її значно підвищити. Час розпаду, швидкість розчинення АФІ, смакові відчуття будуть залежати від типу дисперсії. Ще однією проблемою, за певних способів формування, є смак таких ОДТ. З метою маскуванню смаку АФІ було запропоновано, наприклад, отримувати третуррацію на основі лактози як матриці таблетки, із замороженим спреєм розплаву гідрогенізованої бавовняної олії, лецитину, натрій карбонату, полі етиленгліколю й АФІ [20, 30].

Автори [31] запропонували випарювати розчинник із замороженої суспензії, яка містить камедь (наприклад, гуміарабік, карагенан, гуарову, трагакантову або ксантанову камедь), вуглеводи (наприклад, декстрозу, лактозу, мальтозу, маніт, мальтодекстрин) і розчинник.

Методом формування отримано ОДТ німесулідну [24], циметидину, аскорбінової кислоти [24].

Отримання таблеток методом прямого пресування

Пряме пресування – найпростіший метод з використанням звичайного обладнання, традиційних етапів виробництва, типових ДР, та є таким, що дозволяє утримувати в одній таблетці високі дози АФІ. Для отримання ОДТ прямим пресуванням застосовують:

- поєднання дезінтегрантів;
- водорозчинні наповнювачі;
- шипучі агенти.

До складу ОДТ входять супердезінтегранти (1–15 % за масою), зв'язуючі (5–10 %), антистатики (0–10 %), розбавники (0–85 %) [26, 32]. Часто розподіляють ДР для ОДТ на водорозчинні (цукри, зв'язуючі, поверхнево-активні речовини, ароматизатори), нерозчинні у воді (мікрористалічна целюлоза, гірогенфосфат і фосфат кальцію) та розпушувачі (модифіковані целюлози, поперечно зшитий полівінілпіролідон, мікрористалічна целюлоза, крохмаль і модифікований крохмаль, альгінова кислота й альгінат натрію) [23]. Список перспективних до застосування для розробки ОДТ супердезінтегрантів наводять автори [26, 32]. Серед супердезінтегрантів досить успішно застосовують нетипові, наприклад, деякі розчинні у воді амінокислоти, як от – гліцин [33].

До перспективних водорозчинних наповнювачів на основі цукрів належать декстроза, фруктоза, мальтоза, маніт, сорбіт, гідролізат крохмалю, полідекстроза і ксиліт, які характеризуються високою розчинністю у воді та солодким смаком, доброю здатністю маскувати смак АФІ [31]. Автори [34] класифікують цукри на дві гру-

пи залежно від швидкості розчинення та здатності до пресування. Першу групу складають цукри (лактоза і маніт), які проявляють низьку здатність до пресування, але високу швидкість розчинення. Друга група цукрів (мальтоза та мальтитол) характеризуються високою здатністю до пресування та низькою швидкістю розчинення.

Автори [35] апробували можливість отримання таблеток лоратидину, розчинних у ротовій порожнині методом прямого пресування. Оптимальні фармако-технологічні властивості таблеток отримано у складі, що містить маніт марки Pearlitol flash, МКЦ марки Avicel-102, натрій кроскармелозу марки Ac-Di-Sol SD-711, бікарбонат натрію, лимонну кислоту безводну, колоїдний діоксид кремнію, смакову добавку «полуниця», аспартам, натрію стеарилфумарат. При розробці таблеток антигістамінного засобу левоцетиризину показано перевагу використання супердезінтегратора Indion 414, порівняно з кросповідном і кроскармелозою, відносно часу розпадання і маскуванню смаку [36]. Вплив різних розпушувачів, як от – мікрокристалічної целюлози, натрій крохмаль гліколяту, кросповідону на різні фармако-технологічні показники ОДТ розглянуто при розробці засобу леводопа-карбідоба [37]. У дослідженні з розробки ОДТ ібупрофену було використано математичне планування експерименту для встановлення впливу кількісних факторів – вмісту маніту і кросповідону, було встановлено, що введення у склад 34 % маніту і 13 % кросповідону забезпечують хорошу стійкість до роздавлювання (40 Н) і короткий час змочування (17 с) [38]. Баклофен та карбамазепін було отримано як ОДТ з використанням в якості розпушувачів кросповідону і натрій крохмальгліколяту та мікрокристалічної целюлози і кросповідону відповідно [39, 40]. В обох випадках зазначається, що при досягненні необхідного вмісту дезінтеграторів у таблетці дозволяє досягнути бажаних показників якості ОДТ. Авторами [41] досліджена залежність між фармако-технологічними властивостями порошкових мас і питомим тиском пресування та часом розпадання і механічною стійкістю таблеток, зазначено, що для отримання швидко-розчинних і міцних таблеток необхідним є введення одного розпушувача з високою стислістю.

Повідомлено, що із застосуванням методу прямого пресування та ряду вказаних супердезінтеграторів запропоновані розробки низки ОДТ, як от преднізолону (натрій кроскармелоза), флурбiproфену (β -циклодекстрин), глібуриду (натрій лаурилсульфат або бінарна суміш циклодекстрину з полівінілпіролідом), гранісетрон гідрохлорид (β -циклодекстрин), терфенадин (кросповідон, целюлоза Ac-Di-Sol, натрій крох-

мальгліколят Primojel, малозаміщена гідроксипропілцелюлоза), ондансетрон гідрохлорид (кросповідон), епінефрін бітарtrat (суміш мікрокристалічної целюлози і мало заміщена гідроксипропілцелюлоза 9:1), кетопрофену (поліакрилова кислота у вигляді суперпористих гідрогелевих мікрочастинок), метоклопраміду (кросповідон), феноверину й мелоксикаму (натрій крохмальгліколят), рофекоксибу (кроповідон), ібупрофену (26 % галактоману і 5 % кросповідону), прометазину (целюлоза Ac-Di-Sol), лансопразол (мікрокристалічна целюлоза з мало заміщеною гідроксипропілцелюлозою), цетиризин (натрій кроскармелоза) [23].

Отримання таблеток методом розпилювального висушування

Розпилювальне висушування дозволяє отримувати високопористі, з дрібними частинками порошки, які можуть бути використані у виробництві швидко-розчинних таблеток. Авторами розроблено таблетки, які містили гідролізований та негідролізований желатин як допоміжний агент матриці, маніт як наповнювач, натрію крохмаль гліколят або кроскармелозу як дезінтегрант. Розпадання і розчинення додатково підвищують шляхом додавання кислоти (наприклад, лимонної кислоти) або лугу (наприклад, бікарбонат натрію). Суміш піддають розпилювальному висушуванню з отриманням пористого порошку. Таблетки, виготовлені з цього порошку, розпадаються менш ніж за 20 с у водному середовищі [42–44].

Отримання таблеток на основі утворення матриці з «ниток» сахаридів

У цьому методі матрицю формують із так званих «ниток», структура яких подібна до волокон «цукрової вати», і утворюється із сахаридів, зокрема сахарози, декстрози, лактози чи фруктози при температурі від 188–266 °F. Інші полісахариди, такі як полімальтодекстрини та полідекстроза можуть трансформуватися у «нитки» при температурах на 30–40 % нижчих ніж сахароза.

На I етапі формування таблеток 80 % сахарози у поєднанні з манітом / декстрозою і 1% поверхнево-активної речовини змішують з утворенням суміші. Поверхнево-активні речовини діють як підсилювачі кристалізації для збереження структурної цілісності волокон. Цей процес допомагає зберегти препарат, диспергований в матриці, тим самим зводячи до мінімуму міграцію з суміші. Після формування «ниток» матрицю подрібнюють, щоб отримати наповнювач з доброю плинністю, пресованістю та розчинністю. Змішують з АФІ, а також з наповнювачами для формування пористої тривимірної структури, у порах якої включені АФІ, а потім пресують таблетки. Отримувані за цією технологією таблетки

мають задовільну механічну міцність і розпадаються у ротовій порожнині протягом 1 хв [25, 31].

Отримання таблеток методом сублімації

У цьому методі отримання таблеток, розчинних у ротовій порожнині, у їх склад вводять камфору, яку після пресування таблеток видаляють шляхом сублімації, завдяки чому утворюються численні пори. Пресовані таблетки, які мають високу пористість (приблизно 30 %), розчиняються протягом 15 с у слині [45]. Авторами успішно здійснена задача розробки ОДТ меклозину з використанням камфори як сублімаційного агента, на тлі використання як водорозчинного дезінтегратора маніту, час розпадання таблеток у запропонованому складі не перевищував 15 с у слині в порожнині рота.

Досліджено можливість розробки ОДТ золмітріптану з використанням сублімаційного агента камфори на тлі використання супердезінтеграторів Kuroon T-314, кросповідону, натрій кроскармелози і натрій крохмалгліколяту, найменший час розпаду (10 с) показав склад з камфорою і Kuroon T-314 [46]. Вивчено можливість використання камфори, ментолу і тимолу як сублімаційних агентів при розробці ОДТ мелоксикаму, кращі фармако-технологічні показники мали таблетки з камфорою і натрій кроскармелозою Ac-Di-Sol, їхні показники були відповідними фармакопейним вимогам [47].

Отримання таблеток методом екструзії маси

Метод екструзії – це процес, який полягає у сухому змішуванні лікарських і допоміжних речовин, зволоженні розчинником що містить водорозчинний поліетиленгліколь з метанолом, наступній екструзії з отриманням циліндричних гранул, їх висушування і наступне формування таблеток [48].

ОДТ ібупрофену були отримані даним методом: АФІ був вбудований у матрицю Eudragit® EPO шляхом екструзії гарячого розплаву полімеру. Внаслідок такого прийому отримані таблетки мали замаскований смак, дуже хорошу механічну стійкість та швидке розчинення [49]. Технологія ОДТ парацетамолу, застосована авторами [50], полягає в екструзії парацетамолу з Eudragit EPO® (EPO) і Kollidon® VA64 (VA64), кращі маскуючі властивості виявив Kollidon® VA64 (VA64).

Отримання таблеток методом гранулювання з розплаву

Гранулюванням з розплаву здійснюють агломерацію фармацевтичних порошків шляхом додавання зв'язуючих допоміжних речовин у вигляді розплавленої рідини або твердої речовини, яка плавиться у процесі нагрівання. Для цього використовують високошвидкісні змішу-

вачі, у яких температура продукту піднімається вище точки плавлення зв'язуючого компоненту за допомогою «нагрівальної сорочки» або теплоти тертя, генерованої лопатями змішувача. Перевагами цього методу є відсутність води або органічних розчинників у процесі гранулювання, а також стадії сушіння, що значно скорочує час та енергозатрати. Метод гранулювання з розплаву використаний для підвищення швидкості розчинення не розчинних і малорозчинних у воді ЛЗ, таких, як гризеофульвін. Використання гідрофільної воскової зв'язуючої речовини Superpolystate, ПЕГ-6-стеарату, не тільки підвищує фізичну стійкість таблетки, але також пришвидшує розпадання таблетки. Авторами розроблені швидкорозчинні таблетки карбамазепіну з використанням як зв'язуючого компоненту ПЕГ 400 і лактози моногідрату як гідрофільного наповнювача [51]. ОДТ парацетамолу було запропоновано отримували цим методом, використовуючи гідрофільну воскоподібну речовину Superpolystate® і ПЕГ-6-стеарат. Перша дозволяє підвищувати розчинність АФІ – завдяки гідрофільно-ліофільній природі, вона солюбілізує мало- і нерозчинні АФІ та має низьку температуру плавлення [52].

Отримання таблеток методом нанонізації

Розроблена технологія Nanomelt передбачає зменшення частинок лікарського засобу до нанорозміру. Існує декілька способів отримання нанокристалів, зокрема наоосадження, гомогенізація високого тиску та помірною (середнього) подрібнення (фрезерування). Нанокристали АФІ розміщуються на окремих стабілізаторах для попередження їх агломерації, з яких потім формують таблетки. Ця технологія особливо актуальна для гідрофобних лікарських засобів, а також для широкого діапазону доз (до 200 мг лікарського засобу на одиницю) [48]. У роботі [53] для підвищення розчинності не розчинного у воді й ліпофільного піроксикаму запропонували його подрібнення шляхом гомогенізації високого тиску із застосуванням Poloxamer 188 як стабілізатора, після чого з отриманих нанокристалів були приготовлені ОДТ.

Покриття таблеток швидкорозчинними оболонками

Для формування швидкорозчинних оболонок на таблетках використовують водорозчинні полімери (полісахарид пуллулан, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетил-целюлоза, полівінілпіролідон, полівініловий спирт та ін.) та інші речовини, які маскують смак. Якщо АФІ гіркий на смак, то у плівку вводять камедь або покриті мікрочастинки. Ця система утворює тонкі плівки розміром менше 2 x 2 дюйма, яка розчи-

няється протягом 5 с з миттєвою доставкою АФІ [12, 48, 54, 55]. У роботі [56] було вивчено можливість застосування мальтодекстринів з низьким вмістом глюкози як плівкоутворювачів для формування плівок швидкокорозчинних у роті. Як пластифікатор розглянуто гліцерин і встановлено, що при його 16–20 % вмісті утворені плівки є гнучкими, міцними на розрив; як модельний АФІ використано гіркий і водонерозчинний піроксикам.

Отримання швидкокорозчинних таблеток із використанням процесу фазового переходу

Автори [57, 58] запропонували новий спосіб отримання таблеток, розчинних у ротовій порожнині з достатньою механічною міцністю з використанням фазового переходу цукрів, наприклад, еритритол (т. пл. 122° С), ксиліт (т. пл. 93–95° С), трегалоза (т. пл. 97° С), маніт (т. пл. 166° С). Таблетки отримували шляхом пресування порошку, що містить два цукри, один з високою температурою плавлення, інший – з низькою, далі таблетки нагрівають до середньої між їхніми двома температурами плавлення. Перед процесом

нагрівання, таблетки не мають достатньої твердості через низьку сумісність. Твердість таблетки збільшується після нагрівання, у зв'язку із збільшенням площі поверхні склеювання, що підсилює зчеплення частинок. Цими ж вченими [59] було вивчено вплив змащувальних ДР на фармако-технологічні показники таблеток, зокрема до розгляду обрано тальк, натрій стеарилфумарат і магній стеарат. ОДТ містили гранульовану суміш лактози і ксиліту, розпушувач, глідант (ковзні речовини) і змащувальні ДР, після чого суміш нагрівалась. Було встановлено, що кращою змащувальною речовиною виявився тальк – час розпадання не збільшувався на відміну від натрій стеарилфумарату і магній стеарату.

Висновки. Розглянуто основні вимоги і підходи до розробки ородисперсних таблеток, висвітлені аспекти та наведені приклади отримання ородисперсних таблеток за традиційними технологіями, як от ліофілізації, формування, прямого пресування, розпилювального висушування, сублімації, екструзії, нанонізації, покриття оболонкою та ін.

Література

1. Sastry S. V. Recent technological advances in oral drug delivery. A review / S. V. Sastry, J. R. Nyshadham, J. A. Fix // *Pharm. Sci. Technol. Today*. – 2000. – № 3. – P. 138–145.
2. Mouth dissolving tablets: a novel approach to drug delivery / T. Kaur, G. Bhawandeeep, K. Sandeep [et al.] // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2011. – №3. – P. 1–7.
3. A review on mouth dissolving tablet techniques / K. Deshmukh, V. Patel, S. Verma [et al.] // *Int. J. Res. in Ayurveda & Pharmacy*. – 2011. – № 2. – P. 66–74.
4. Gupta Kumar Alok. Fast Dissolving Tablet – A Review / Alok Kumar Gupta, Anuj Mittal, K. K. Jha // *www.thepharmajournal.com*. – 2012. – Vol. 1., № 1. – P. 1–7.
5. Dutta S. Formulation of fast disintegrating tablets / S. Dutta, P. De // *Int. J. Drug Formulation & Res.* – 2011. – №2. – P. 45–51.
6. Державна Фармакопея України. – [1-е вид.] – X. : PIPEГ, – 2001. – 556 с.
7. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. – X. : PIPEГ, 2008. – 603 с.
8. BPh <http://nbscience.com/british-pharmacopoeia-2014>
9. European Pharmacopoeia. – 7-ed. – Electronic version. – 3357 p.
10. USP <http://www.uspnf.com>
11. Parakh S. R. A review of mouth dissolving tablet technologies / S. R. Parakh, A. V. Gothoskar // *Pharm. Technol.* – 2003. – № 27. – P. 92–100.
12. Swathi Bekkeri. Leads of Oral Disintegrating Films over Oral Disintegrating Tablets: A Review / Swathi Bekkeri // *Int. J. of Pharma Sciences*. – 2014. – V. 4, № 2. – P. 447–453. <http://ijps.aizeonpublishers.net/content/2014/2/ijps447-453.pdf>
13. Dinesh V. A comprehensive review on fast dissolving tablet technology / V. Dinesh, I. Sharma, V. Sharma // *J. Applied Pharma Sci.* – 2011. – № 1. – P. 50–58.
14. Kumari S. Fast dissolving drug delivery system: Review article / S. Kumari, S. Visht, P. K. Sharma // *J. Pharma Res.* – 2010. – № 3. – P. 1444–1449.
15. Jaccard T. T. Une Nouvelle Forme Galenique / T. T. Jaccard, J. L. Leyder // *Ann. Pharm. Fr.* – 1985. – № 43 (2). – P. 123–131.
16. Gafitan E. Formulations and bioavailability of propyphenazone in lyophilized tablets / E. Gafitan, I. Dumistracel, S. Antochi // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 1991. – № 95. – P. 127–128.
17. Shoukri R. A. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets / R. A. Shoukri, I. S. Ahmed, R. N. Shamma // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2009. – № 73. – P. 162–171.
18. Formulation design and optimization of taste masked rapid disintegrating tablets using freeze drying method / P. K. Bhoyar, J. R. Baheti, P. A. Naranje [et al.] // *World J. of Pharmaceutical Research*. – 2012. – № 1(2). – P. 340–352.
19. Rangasamy Manivannan. Oral disintegrating tablets: a furute compaction / Manivannan Rangasamy // *Intern. J. of Pharma Res. and Develop.* – Online www.ijprd.com
20. Mouth dissolving tablets – a novel drug delivery system / P. Nand, N. Vashist, A. Anand [et al.] // *Intern. J. of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. – 2010. – Vol. 1, Issue 3. – Nov-Dec – Page : XX. online at www.ijabpt.com
21. Corveleyn S. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilization technique / S. Corveleyn, J. P. Remon // *In. J. of Pharmacy*. – 1997. – № 152. – P. 215–225.

22. The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets / Rahul Chandrasekhar, Zahra Hassan, Farhan AlHusban [et al.] // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2009. – Vol. 72, Iss. 1. – P. 119–129.
23. Shobhit Kumar. A Review on Recent Trends in Oral Drug Delivery-Fast Dissolving Formulation Technology / Shobhit Kumar, Satish Kumar Gupta, Pramod Kumar Sharma // Advances in Biological Research. – 2012. – № 6 (1). – P. 6–13.
24. Fast dissolving tablets: method and technology review / S. K. Sharma, A. Kumar, M. Jaimini [et al.] // Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals. – 2013. – Vol. 3, № IV. – P. 487–493.
25. Ghadge S. J. Oral disintegrating tablets: An Overview / S. J. Ghadge, S. R. Keskar, R. K. Dube // Int. J. Universal Pharmacy and Life Sci. – 2011. – № 1. – P. 35–50.
26. Beri Chiman. Development of Fast Disintegration Tablets As Oral Drug Delivery System – A Review / Chiman Beri, Isha Sacher // Indian J. Pharm. Biol. Res. – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 80–99. online on www.ijpbr.in
27. Ito A. Development of oral dosage forms for elderly patients: use of agar as base of rapidly disintegrating oral tablets / A. Ito, M. Sugihara // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – № 44. – P. 2132–2136.
28. Orodispersible Tablet of Proton Pump Inhibitor Drugs: A Review / Patel Poojan, Y. S. Tanwar, Jaimin Modi // J. of Farmaceutical Science and Bioscientific Research. – 2013. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 68–76.
29. A review on fast dissolving tablet / Divyang I. Patel, Jaydeep M. Rathod, K. R. Patel [et al.] // In. J. of Universal Pharmacy and Bio Sciences. – 2014. – Iss. 3(3). – P. 338–360. www.ijupbs.com
30. Orally disintegrating tablets: A Review / Sharma Chandan, Dangi Varun, Gupta Ashish [et al.] // In. J. of Pharmacy & Life Sciences. – 2010. – Vol. 1, Iss. 5. – P. 250–256.
31. An overview on future trends in oral formulation technologies: Orally disintegrating tablet / G. J. Patel, R. J. Patel, P. K. Patel [et al.] // J. Pharma and Cosmetology. – 2011. – № 1. – P. 42–55.
32. Mohanachandran P. S. Superdisintegrants: An overview / P. S. Mohanachandran, P. G. Sindhumol, T. S. Kiran // In. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2011. – Iss. 6. – P. 105–109.
33. Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose / Jinichi Fukami, Etsuo Yonemochi, Yasuo Yoshihashi [et al.] // In. J. of Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 310. – Iss. 1-2. – P. 101–109.
34. Fast Dissolving Tablet: An Overview / D. Bhowmik, B. Chiranjib, Krishnakanth [et al.] // J. Chemical Pharma Res. – 2009. – № 1. – P. 163–177.
35. Formulation, design and evaluation of orally disintegrating tablets of loratidine using direct compression process / Javadel Patil, Chandrasekhar Kadam, V. Vishwajith // In. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 389–399.
36. Gopal Satishkumar Gandhi. Levocetirizine orodispersible tablet by direct compression method / Gopal Satishkumar Gandhi, Dharmendra R. Mundhada, Shyamala Bhaskaran // J. of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – Vol. 1 (05). – P. 145–150.
37. Kumaran K. S. G. Arul. Formulation development and evaluation of Levodopa-Carbidopa orally disintegration tablets / K. S. G. Arul Kumaran, J. Sreekanth, S. Palanisamy // J. Chem. Pharm. Res. – 2011. – Vol. 3(3). – P. 169–175.
38. Schiermeier Simone. Fast dispersible ibuprofen tablets / Simone Schiermeier, Peter Christian Schmidt // European J. of Pharmaceutical Sciences. – 2002. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 295–305.
39. Radke R. S. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of baclofen / R. S. Radke, J. K. Jadhav, M. R. Chajeed // In. J. Chem. Tech. Res. – 2009. – Iss. 1. – P. 517–521.
40. Orodispersible tablets of carbmszepine prepared by direct compression method using 3² full factorial designs / P. V. Swamy, S. M. Shahidulla, S. B. Shirsand [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2008. – Iss. 7. – P. 1–5.
41. Effect of powder characteristics on oral tablet disintegration / Yoshihisa Yamamoto, Makiko Fujii, Ken-ichi Watanabe [et al.] // In. J. of Pharmaceutics. – 2009. – Vol. 365, Iss. 1–2. – P. 116–120.
42. Present investigations and future prospects of oral disintegrating tablets: A review. / B. Gavaskar, S. V. Kumar, G. Sharan [et al.] // Int. J. Pharma. Sci. and Res. – 2010. – № 1. – P. 14–28.
43. Formulation design and optimization of mouth dissolve tablets of nimesulide using vacuum drying technique / M. Gohel, M. Patel, A. Amin [et al.] // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2004. – № 5. – P. 10–15.
44. Sayeed Abdul. Mouth dissolving tablets: An Overview / Abdul Sayeed, Mohd. Hamed Mohiuddin // In. J. of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 959–960. www.ijrbsonline.com
45. New method for preparing high porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with Camphor, a subliming material / K. I. Koizumi, Y. Watanabe, K. Morita [et al.] // Int. J. Pharm. – 1997. – № 152. – P. 127–131.
46. Singh Sudarshan. Development and Characterization of Mouth Dissolving Tablet of Zolmitriptan / Sudarshan Singh, Dhaval Shah // Asian Pacific Journal of Tropical Disease. – 2012. – Vol. 2, Supp. 1. – P. 457–464.
47. Elbary Ahmed Abd. Enhanced dissolution of meloxicam from orodispersible tablets prepared by different methods / Ahmed Abd Elbary, Adel A. Ali, Heba M. Aboud // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. – 2012. – Vol. 50, Iss. 2. – P. 89–97.
48. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. / D. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh [et al.] // Sci. Pharm. – 2009. – № 77. – P. 309–326. http://www.scipharm.at/
49. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion / Andreas Gryczke, Silke Schminke, Mohammed Maniruzzamam [et al.] // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2011. – Vol. 86, Iss. 2. – P. 275–284.
50. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: An *in vitro* and *in vivo* evaluation / Mohammed

- Maniruzzaman, Joshua S. Boateng, Marion Bonnefille [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2012. – Vol. 80, Iss. 2. – P. 433–442.
51. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique / Beatrice Perissutti, Fulvio Rubessa, Mariarosa Moneghini [et al.] // *In. J. of Pharmaceutics*. – 2003. – Vol. 256, Iss. 1–2. – P. 53–63.
52. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder / G. Abdelbary, P. Prinderre, C. Eouani [et al.] // *J. Joachim In. J. of Pharmaceutics*. – 2004. – Vol. 278, Iss. 2. – P. 423–433.
53. Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets / F. Lai, E. Pini, G. Angioni [et al.] // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2011. – Vol. 79, Iss. 3. – P. 552–558.
54. Fast dissolving drug delivery system – A Review / R. Sharma, M. Rajput, P. Prakash [et al.] // *In. Res. J. Pharm.* – 2011. – № 2. – P. 21–29.
55. Fast dissolving films: an innovative drug delivery system / M. Kaur, A. C. Rana, N. Seth. // *In. J. of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. – 2013. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 14–24.
56. Fast dissolving films made of maltodextrins / Francesco Cilurzo, Irma E. Cupone, Paola Minghetti // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2008. – Vol. 70, Iss. 3. – P. 895–900.
57. Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols / Y. Kuno, M. Kojima, S. Ando [et al.] // *J. Controlled Release*. – 2005. – № 105. – P. 16–22.
58. Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition / Yoshio Kuno, Masazumi Kojima, Shuichi Ando // *In. J. of Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 355, Iss. 1-2. – P. 87–92.
59. Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol / Yoshio Kuno, Masazumi Kojima, Hiroaki Nakagami [et al.] // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2008. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 986–992.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. В. Вронска, М. Б. Демчук, О. И. Гордиенко¹, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹*Чертковский государственный медицинский колледж*

Резюме: в работе представлены литературные данные по методам получения ородисперсных таблеток.

Ключевые слова: ородисперсные таблетки, подходы к разработке, технология.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

L. V. Vronska, M. B. Demchuk, O. I. Hordiyenko¹, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹*Chortkiv State Medical College*

Summary: the literature data on methods of obtaining orodispersible tablets are presented in the article.

Key words: orodispersible tablets, approach to the development, technology.

Отримано 10.09.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.4+614.35

ВИВЧЕННЯ АСОРИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У КАПСУЛАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ В УКРАЇНІ

© М. Б. Чубка

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проаналізовано вітчизняний ринок капсул. Вивчено асортимент допоміжних речовин, що використовують у твердих капсулах. Встановлено, що в складі твердих капсулах використовують наповнювачі, розпушувачі, антифрикційні і зв'язуючі речовини, консерванти та барвники.

Ключові слова: тверді капсули, допоміжні речовини, наповнювачі, розпушувачі, антифрикційні речовини, консерванти, барвники.

Повідомлення 1. Дослідження асортименту капсул та допоміжних речовин, які використовують у виробництві твердих капсул

Вступ. На сьогодні капсульні лікарські форми (ЛФ) займають третє місце з-поміж усіх ЛФ, зареєстрованих в Україні, зокрема їм належить близько 10 % номенклатури лікарських засобів (ЛЗ), а також друге місце серед твердих ЛФ [1]. Враховуючи ряд переваг, які мають капсули, порівняно з іншими твердими ЛФ, фармацевтичні виробники вирішують складне завдання сучасної фармацевтичної технології – вибір та підбір допоміжних речовин (ДР), які б надавали капсульним масам і готовим капсулам відповідних фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей.

Відповідно до класифікатора ЛФ (наказ МОЗ України № 235 від 26.06.2002 р.), капсули (м'які та тверді) для перорального застосування належать до твердих ЛФ та поділяються на капсули без модифікованого (звичайні, шлунково-розчинні) та з модифікованим (кишково-розчинні та пролонгованої дії) вивільненням, а також м'які капсули додатково – на вагінальні, ректальні та для імплантацій (за шляхом застосування) [2]. Згідно з фармакопейною класифікацією (ДФУ, доповнення 2), капсули для перорального застосування поділяються на тверді, м'які, кишково-розчинні, з модифікованим вивільненням та облатки [3]. Тому цікавим є вивчення ринку капсул та дослідження асортименту ексципієнтів, що входять до складу різних їх видів.

Метою роботи є аналіз ринку капсульних ЛФ, вивчення асортименту ДР, які входять до складу твердих капсул для перорального застосування, дослідження використання нових ексципієнтів при створенні таких капсул.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження була інформація про зареєстровані в Україні ЛЗ станом на 01.06.2014 р., розміщена на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я [4]. При опрацюванні отриманих даних застосовували методи системного та статистичного аналізу, а також на завершальному етапі дослідження – логічний аналіз.

Результати й обговорення. Аналіз Державного реєстру ЛЗ, дозволених до медичного застосування в Україні, показав, що станом на червень 2014 р. зареєстровано 720 найменувань ЛЗ у вигляді капсул, при цьому м'які капсули для ректального та вагінального застосування представлені лише 10 позиціями (рис. 1).

Більш детальний аналіз зареєстрованих капсул для перорального застосування показав чітке домінування твердих капсул над м'якими, відсоткові співвідношення яких становлять 87,3 та 12,7 % відповідно. Наступні дослідження стосуються лише власне твердих капсул (515 позицій), кишково-розчинних (58 позицій) та з модифікованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) (47 позицій).

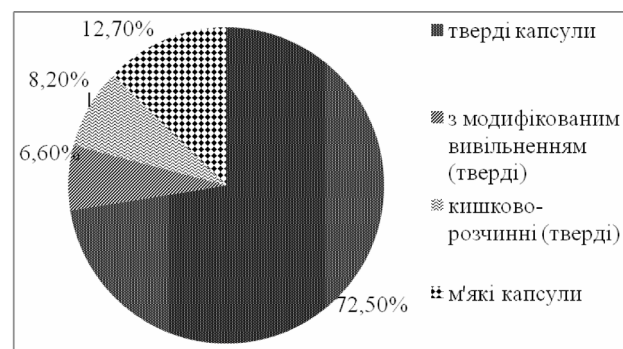


Рис. 1. Діаграма розподілу капсул для перорального застосування за видом ЛФ.

Вітчизняний фармацевтичний ринок капсульних форм є імпортозалежним, оскільки ЛЗ у вигляді капсул закордонного виробництва займають 68,7 % асортименту, тоді як капсулам вітчизняних виробників належить відповідно 31,3 % ринку. Необхідно зазначити, що основними країнами-імпортерами твердих капсул є Індія, Німеччина, Словенія, Швейцарія та Франція.

Сучасний фармацевтичний ринок характеризується розширенням асортименту ЛФ природнього походження, зокрема рослинного. Тому, проаналізувавши ринок капсульних препаратів за цим критерієм, було встановлено, що ЛЗ у вигляді капсул синтетичного походження належить більша частина асортименту (78,9 %), тоді як тверді капсули, АФІ яких мають природне походження, займають лише 19,7 % переліку найменувань ЛЗ.

На даному етапі досліджень проведено аналіз ДР, що входять до складу твердих капсул, кишково-розчинних (твердих) та твердих капсул з модифікованим вивільненням АФІ.

При розробці капсул використовують ексципієнти, які об'єднані у групи за технологічними властивостями та функціональним призначенням у складі ЛФ. Наказом МОЗ України № 339 від 19.06.2007 р. затверджений перелік ДР, який дозволений до використання у складі ЛЗ в Україні [5]. Окремі ДР можуть відігравати різну роль в складі капсульної маси та капсул, і в таких випадках їх групували за переважаючими ознаками. При аналізі інструкцій для медичного застосування препаратів встановлено, що інколи не зазначаються усі ДР, тоді такі дані не враховували при аналізі складів ЛЗ.

Для отримання оболонки капсул використовують ДР з груп формоутворювачів, пластифікаторів, консервантів, барвників, коригентів смаку, дезінтегрантів, водопоглиначів [6, 7]. Варто зазначити, що в усіх зареєстрованих в Україні твердих капсулах як формоутворювач використано желатин.

Залежно від використання барвників та пігментів капсули класифікуються на натуральні прозорі, забарвлені прозорі та непрозорі, двоколірні прозорі і (або) непрозорі, а також капсули, що поєднують прозорі та непрозорі частини. Американські вчені дослідили та підтвердили асоціативний зв'язок між кольором капсульної оболонки та певним захворюванням [8]. Власне тому вибір та поєднання барвних речовин для забарвлення капсульних оболонок є важливим завданням при виробництві капсульних оболонок. Для їх забарвлення застосовують різноманітні барвники, які дозволені до медичного застосування. Виробники капсул частіше використовують пігментні барвники,

зокрема оксиди заліза (жовтий, червоний, чорний) та титану діоксид, частота використання яких становить близько 62 %. Найбільш поширеним є білий пігмент – титану діоксид (208 позицій), який надає капсулам білий колір та робить їх непрозорими. Серед оксидів заліза (164 позиції) найчастіше використовується жовтий оксид (у 72 позиціях). З групи барвників найбільш часто в інструкціях зустрічаються індигокармін та індиготин (51 позиція), хіноліновий жовтий (37 позицій), жовтий захід FCF (26 позицій), еритрозин (25 позицій), азорубін (23 позиції), патентований синій V (у 20 складах) та понсо 4R (у 17 складах). В поодиноких випадках для забарвлення капсул застосовують тартразин (у 6 складах), амарант (синонім сансет жовтий – в 3 складах), і лише в 2 позиціях використовують природний барвник – мідні комплекси хлорофілів.

З метою забезпечення мікробної стійкості капсульних оболонок в желатинову масу вводять консерванти, з-поміж яких найчастіше використовують суміші метил- та пропілпарагідроксибензоатів (синоніми метил- та пропілпарабени, ніпагін та ніпазол відповідно) – 19 позицій, в поодиноких прописах спостерігається використання натрію бензоату та натрію метабісульфіту.

У складі капсульних оболонок роль пластифікаторів найчастіше виконують гліцерин, ПЕГ (марки макрогол 6000), пропіленгліколь відсотковий вміст яких в твердих капсулах становить 0,3 – 1,0.

Виробництво капсульних препаратів передбачає меншу кількість технологічних стадій та використання вужчого асортименту ДР, порівняно з виробництвом таблеток, особливо вкритих оболонкою. Так для одержання капсульної маси достатньо використати від 1 до 4 ексципієнтів, а для виробництва таблеток – від 5 до 8 ДР. Впровадження сучасних технологій у виробництво капсул дає можливість інкапсулювати АФІ з різними фізико-хімічними та технологічними властивостями. Капсульна маса може бути твердою, рідкою та пастоподібною консистенції, проте тверді капсули найчастіше заповнюються порошком або гранулами розміром до 2 мм.

Для надання капсульній масі необхідних фармако-технологічних показників, до її складу вводять ряд ДР з різними властивостями та функціональним призначенням.

Найчисельнішою серед усіх груп ДР виявилася група ковзних та змащувальних речовин (табл. 1). Антифрикційні речовини вводять до складу капсульних мас з метою надання їй доброї плинності та унеможливлення налипання мас до технологічного обладнання.

Таблиця 1. Перелік змащувальних та ковзних речовин, які використовують у складі капсульних мас

| Назва допоміжної речовини | Кількість позицій |
|--|-------------------|
| Кремнію діоксид (аеросил) | 242 |
| Тальк | 167 |
| Поліетиленгліколь (ПЕГ) (марок макрогол-4000, 6000) | 13 |
| Кислота винна | 23 |
| Цукор сферичний (цукрові пелети, нейтральні мікропелети, цукрові кульки) | 40 |
| Натрію лаурилсульфат | 95 |
| Магнію стеарат | 291 |
| Кальцію стеарат | 40 |
| Кислота стеаринова | 35 |
| Натрію та алюмінію стеарат | 2 |
| Натрію стеарилфумарат | 6 |
| Гліцерилу бегенат | 3 |
| Магнію алюмометасилікат | 1 |
| Всього | 957 |

Перше місце в групі ковзних речовин належить кремнію діоксиду, який зустрічається у 242 капсульованих ЛП під різними назвами, друге – тальку (167 найменувань). У 40 складах використовується поєднання сахарози та крохмалю картопляного у співвідношенні 80–91,5 % і 8,5–20 %, відповідно, відоме як цукор сферичний, а також під іншими синонімічними назвами. Слід зауважити, що саме ця композиція часто зустрічається в складах кишково-розчинних та з модифікованим вивільненням капсулах. Поверхнево-активна речовина (ПАР) натрію лаурилсульфат застосовується як ковзна речовина (95 позицій), а також часто використовується комбінація таких ПАР, як полісорбат-80 (7 позицій), натрію лаурилсульфат з розпушувачами.

Серед змащувальних речовин лідером є магнію стеарат (291 позиція), кальцію стеарат та кислота стеаринова зустрічаються у 40 та 35 препаратах відповідно. Дуже рідко застосовуються алюмінію та натрію стеарат, натрію стеарилфумарат та гліцерилу бегенат.

Варто зазначити, що лише в 1 випадку використовується магнію алюмометасилікат (неусілін марки UFL 2), який є функціонально ідентичний аеросилу та додатково проявляє роль носія ефірних олій [9].

У групі наповнювачів беззаперечним лідером є лактоза (моногідрат, безводна), яка входить до складу 234 капсульних форм. Зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) різних марок (найчастіше 101, 102) включені у 151 засіб, проте у 80 % випадках взагалі не вказується який вид

МКЦ використано. Трійку лідерів замикає сахароза, яка включена до 35 складів, окрім цього, з-поміж цукрів використовується маніт (31 найменування ЛЗ), цукор (8 найменувань ЛЗ), в поодиноких випадках зазначено сорбіт та глюкозу. До групи наповнювачів належать також солі кальцію та магнію, магній оксид, які сумарно зустрічаються у 47 прописах (табл. 2).

Таблиця 2. Перелік наповнювачів, які використовуються в складі капсульних мас

| Назва допоміжної речовини | Кількість позицій |
|--------------------------------|-------------------|
| Лактоза (безводна, моногідрат) | 234 |
| Мікрокристалічна целюлоза | 151 |
| Сахароза | 35 |
| Маніт | 31 |
| Цукор | 8 |
| Сорбіт | 2 |
| Глюкоза | 2 |
| Кальцію гідрофосфат, фосфат | 12 |
| Кальцію карбонат | 5 |
| Магнію карбонат | 23 |
| Магнію трисилікат | 3 |
| Магнію оксид | 4 |
| Всього | 511 |

Серед розпушувачів речовин (374 позиції) фармацевтичні виробники надають перевагу різним видам крохмалю, зокрема, крохмаль кукурудзяний включено до 130 препаратів, крохмаль картопляний – до 70. Крохмаль модифікований (як кукурудзяний, так і картопляний) зустрічається у 29 складах капсульних ЛЗ, і лише в 4 прописах – крохмаль пшеничний. Як супердизінтегрант у виробництві капсул використовуються натрій крохмаль гліколят (перехреснозшитий натрію карбоксиметилкрохмаль), натрію карбоксиметилкрохмаль, кросповідон (перехреснозшитий ПВП), натрій кроскармелоза (карбоксиметилцелюлоза з поперечними зв'язками), які зустрічаються, відповідно, у 19, 50, 16 та 51 складах капсульних мас. У 5 засобах використовується суміш кислоти лимонної та кальцію карбонату (табл. 3).

Для покращення плинності капсульної маси, для перетворення порошкової маси в більш укрупнені частинки до її складу вводять зв'язуючі компоненти, зокрема, полівінілпіролідон (ПВП) під різними назвами різних марок (52 позиції), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) (49 позицій), гідроксипропілцелюлоза (10 позицій), метилцелюлоза (7 найменувань ЛЗ), етилцелюлоза (3 найменування ЛЗ).

Таблиця 3. Перелік розпушувальних речовин, які застосовують у складі капсульних мас

| Назва допоміжної речовини | Кількість позицій |
|-----------------------------------|-------------------|
| Крохмаль кукурудзяний | 130 |
| Крохмаль картопляний | 70 |
| Модифікований крохмаль | 29 |
| Крохмаль пшеничний | 4 |
| Натрій крохмаль гліколят | 50 |
| Натрію карбоксиметилкрохмаль | 19 |
| Кросповідон | 16 |
| Натрій-кроскармелоза | 51 |
| Кислота лимонна, кальцію карбонат | 5 |
| Всього | 374 |

До складу капсульної маси також в невеликій кількості вводять олії гідрогенізовані (1–6 %), які виконують роль зв'язувальних компонентів, наприклад, олія рицинова гідрогенізована зустрічається у 6 інструкціях ЛЗ, олія соєва гідрогенізована – у 3, а гліцерину моностеарат – у 2 випадках.

У 8 випадках з усіх проаналізованих включено декстрини (мальтодекстрин, бетациклодекстрин), які використані як зв'язувальних речовин при гранулюванні і як наповнювачі.

Капсули з модифікованим вивільненням призначені для зміни швидкості та місця вивільнення діючих речовин. До цих капсул належать капсули з пролонгованим та відтермінованим вивільненням, АФІ яких інкапсулюють у вигляді пелет (сферичні форми гранул), власне гранул, мікрокапсул, таблеток (вкриті і без оболонки), порошкової маси [3]. Для надання капсулам пролонгованих властивостей використовують спеціальні ДР або їх комбінації, які додають до суміші наповнювачів, або ж гранули чи пелети покривають плівковим покриттям.

При дослідженні складу капсул з модифікованим вивільненням визначено, що найчастіше використовують похідні целюлози – ГПМЦ (у 16 складах), гіпромелози фталат (у 5 складах), етилцелюлоза (у 14 складах). З-поміж полімерів фармацевтичних виробників використовують дисперсію метакрилатного сополімеру (9 позицій), сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) (4 позиції), поліакрилатну дисперсію (2 позиції), сополімер амонію метакрилату (тип А і Б) (2 позиції), а також у 4 випадках – природний полімер шелак. У поодиноких випадках зазначені полімери аліфатичних естерів акрилової та метакрилової кислот під торговими назвами Eudragit S 100, RL 100, RL 30D, RS 30D німецької фірми "Rofarma" [10].

Кишково-розчинні капсули призначені для вивільнення і локалізації дії АФІ у кишечнику.

Вони виготовляються шляхом покриття капсул кислотостійкою оболонкою, або ж заповнення капсул частинками, вкритими такою ж оболонкою [3].

Для отримання кишково-розчинного покриття використовують спеціальні плівкоутворювачі. З-поміж представників цієї групи найбільш часто використовується метакрилової кислоти сополімер (15 позицій) та 30 % дисперсія метакрилатного сополімеру (14 позицій). У 10 складах зазначено гіпромелози фталат, а гіпромелози ацетатсукцинат та ацетилфталат зустрічаються значно рідше (по 2 позиції). У 7 інструкціях зустрічається Kollicoat MAE 30 DP німецької фірми "BASF", що є 30 % дисперсією сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату з додаванням як емульгатора 0,7 % натрій лаурилсульфату і 2,3 % твіну-80.

Для плівкового покриття в ролі пластифікаторів застосовують як гідрофільні, так і гідрофобні компоненти. Найчастіше як гідрофільні матеріали використовують різні зразки ПВП та ПЕГ, зокрема макрогол 6000 (12 позицій) полівідон К 25 (5 позицій) та ПЕГ 20000 (2 позиції). Для отримання кислотостійкого покриття використовують також дибутилфталат і діетилфталат, які зустрічаються у 6 та 13 складах відповідно. Серед гідрофобних компонентів використовують рицинову, арахісову, соєву гідрогенізовані олії, гліцерин та інші речовини.

У виробництві твердих ЛФ, особливо таблетованих, широко використовують готові системи для покриття таблеток плівковою оболонкою, які містять полімер, пластифікатор та пігмент (і/або барвник). Лише у 2 складах кишково-розчинних капсул та в 1 складі капсул пролонгованої дії використовуються такі системи, зокрема, Opadry II білий англійської фірми "Colorcon" (гіпромелоза, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид, тальк, певний пластифікатор та барвник), Instacoat швейцарської фірми "Imrag" (гіпромелози фталат, діетилфталат, титану діоксид, заліза оксид чевоний), Surelease E-7-7050 фірми "Colorcon" (етилцелюлоза, дибутилсебацінат, кислота олеїнова та кремнію діоксид колоїдний безводний) [11, 12].

Для забарвлення пелет та гранул, які підлягають інкапсулюванню, використовують пігменти та барвники, найчастіше з-поміж яких зустрічаються заліза оксиди та титану діоксид, а в поодиноких випадках – барвники хіноліновий жовтий, індигокармін, азорубін.

Висновки. 1. Аналіз ринку капсул для перорального застосування, які зареєстровані на території України, вказує на домінування твердих капсул закордонного виробництва синтетичного походження.

2. Досліджено асортимент допоміжних речовин, які використовуються у виробництві твердих капсул, в тому числі кишково-розчинних та з модифіко-

ваним вивільненням АФІ, а саме пластифікаторів, барвників, консервантів, наповнювачів, зв'язуючих, розпушуючих та антифрикційних речовин тощо.

Література

1. Гуреева С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки) / С. М. Гуреева, О. І. Лукашів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 178–183.
2. Наказ МОЗ України від 26.06.2002 р. № 235 “Класифікатор лікарських форм”.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України. – Режим доступу до інформації: <http://www.drlz.kiev.ua>.
5. Наказ МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339 “Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та

- барвників, що входять до складу лікарського засобу”.
6. Чубка М. Б. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул. Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні капсул / М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий, Л. В. Вронська // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 2 (14). – С. 91-96.
7. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, А. С. Сульдин [и др.] // Фармація. – 2009. – № 5. – С. 31-36.
8. Bailie S. M. The effect of capsule color on hypnotic efficacy / S. M. Bailie, C. M. Kesson // Drug Intell. Clin. Pharmacol. – 2002. – № 2. – P. 151-164.
9. Технічна інформація фірми: <http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Neusilin.pdf>
10. Технічна інформація фірми: <http://www.rofarma.com/allegati/97.pdf>.
11. Технічна інформація фірми: <http://www.colorcon.com/products/coatings>.
12. Технічна інформація фірми: http://www.impag.ch/fileadmin/resources/files/ch/Pharma/Publikationen/Flyer_Pharmaceuticals_INSTACOAT_2012.01.12_final_low.pdf

ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ В КАПСУЛАХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В УКРАИНЕ

М. Б. Чубка

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: проанализирован отечественный рынок капсул. Изучен ассортимент вспомогательных веществ, которые используют в твердых капсулах. Установлено, что в составе твердых капсулах используют наполнители, разрыхлители, антифрикционные и связующие вещества, консерванты и красители.

Ключевые слова: твердые капсулы, вспомогательные вещества, наполнители, разрыхлители, антифрикционные вещества, консерванты, красители.

STUDY RANGE OF ACCESSORIES SUBSTANCES THAT IS USED IN CAPSULES REGISTERED IN UKRAINE

M. B. Chubka

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the domestic market caps is analyzed. Range of adjuvants, which are used in hard capsules was studied. It was established that in composition of hard capsules use excipients, disintegrating, antifriction and binders, preservatives, and dyes

Key words: hard capsules, excipients, diluents, disintegrants, antifriction substances, preservatives, dyes.

Отримано 12.09.14

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

УДК 615.322

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИН РОДУ ПАСЛІН ДЛЯ СТВОРЕННЯ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

© В. А. Міщенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті представлені дані аналізу літературних джерел з дослідження хімічного складу та фармакологічної активності представників роду Паслін родини Пасльонові.

Ключові слова: рід Паслін, засоби рослинного походження.

Представники родини Пасльонові відомі та застосовуються у різних галузях промисловості у всьому світі. Найбільш досліджуваною рослиною серед Пасльонових, за даними наукової літератури, є паслін чорний. Його значне поширення в природі є передумовою пильної уваги науковців і спроби вивчення всіх аспектів біологічної дії [1, 2].

Пакистанські вчені [3] встановили, що метанольний екстракт листя пасльону чорного, а також фракції, одержані в результаті фракціонування різними розчинниками, мають середню антибактеріальну дію. Найвищу антибактеріальну активність виявив сухий екстракт насіння при застосуванні як екстрагенту етилацетату [4].

Вчені [5] досліджували перспективи використання пасльону чорного як протигрибкового засобу. Було виявлено, що найбільшу протигрибкову активність проти *Penicillium notatum*, *Aspergillus niger*, *Fuserium oxisporium* and *Trichoderma viridae* виявили екстракти з насіння, серед яких, у свою чергу, найефективнішим був етилацетатний витяг.

Метанольний екстракт ягід пасльону чорного проявив дозозалежну протизапальну активність на гострому та хронічному запаленні у тварин [6]. Фармакологічні дослідження виявили, що етанольний екстракт плодів характеризується анальгетичною активністю (у дозі 250 мг/кг) зіставною з диклофенаком натрію, антидіарейною, антибактеріальною дією проти грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, антиоксидантним та цитотоксичним ефектами. Етанольні та водні екстракти квіток у дозі 300 мг/кг характеризуються значною протизапальною активністю, зіставною з індометацином [7].

Водні та спирто-водні екстракти різних частин (листя, плоди, стебла) пасльону чорного досліджували на предмет виявлення гіпоглікемічної активності. Первинні експериментальні дані

показали, що перспективними в цьому напрямку є листя та плоди. Вчені [8] пов'язують цукрознижувальну дію з наявністю флавоноїдів, що відсутні у стеблах, і планують в подальшому встановити індивідуальну активність окремих груп БАР.

Водний екстракт листя пасльону чорного виявив значну дозозалежну захисну дію проти електричних судом у курчат та щурів, коразолових та пікротоксिनних судом у мишей та щурів. Етанольний екстракт плодів пасльону значно подовжує барбітуровий сон, зменшує агресивність та спонтанну рухливу активність [9, 10].

Широко досліджуються вченими інші види пасльону. Особлива увага вчених спрямована на дослідження глікоалкалоїдів. Фракціонування алкалоїдів, вилучених зі зелених плодів пасльону жорсткого *Solanum asperum* Rich дозволило виявити нову речовину – глікоалкалоїд солананден разом з відомими соласодином та соламарджином [11]. Відзначено, що ці алкалоїди та їх сума виявляють значну активність проти молосків.

З різних частин пасльону солодко-гіркого *Solanum dulcamara* екстраговано типові для родини пасльонових алкалоїди у значних концентраціях – соланін з плодів, соласодин з квіток, бета-соламарин з коренів. Мікробіологічними дослідженнями *in vitro* встановлено, що всі названі алкалоїди інгібують ріст колоній *E. coli* та *S. Aureus* [12].

Досліджено фармакологічні властивості суми алкалоїдів з листя *Solanum pseudocapsicum* (пасльон псевдоперцевий). Для цієї фракції встановлено наявність гепатопротекторної дії на моделях *in vitro* та *in vivo* [13].

Паслін крупноплідний являє собою вічнозелений кущ, що зростає у тропіках. Нігерійські вчені дослідили антимікробні властивості екстрактів з надземних частин та коренів пасльону крупноплідного [14]. Виявлено помірну анти-

мікробну активність, за яку, на думку вчених, відповідають алкалоїди, флавоноїди та стероїдні глікозиди.

Соласодин, ізольований з плодів пасльону гулявниколистого *Solanum sisymbriifolium*, в експериментальних дослідженнях на тваринах виявив протисудомну активність та ефект депресанту ЦНС при внутрішньоочеревинному введенні у дозі 35 мг/кг [15]. Антikonвульсантні властивості виявлено на двох моделях судом – коразолових та пікротоксинових. Таким чином доведено, що саме за рахунок соласодину рослина має седативні та протисудомні властивості, що використовуються у народній медицині.

Водні, метанольні та бутанольні екстракти надземної частини *Solanum trilobatum* (трав'яний пасльон, відомий в Таїланді під назвою Аларка) досліджено на вміст БАР та антимікробні властивості. Найвищу антимікробну активність проти грампозитивних мікроорганізмів виявив метанольний екстракт стебла [16].

Антигіперліпідемічний ефект спиртового екстракту пасльону жовтоплідного (*Solanum surratense* Burm), на думку вчених [17], пов'язаний з сумою біологічно активних речовин, а саме алкалоїдів, флавоноїдів, танінів, глікозидів, тритерпеноїдів та стеролів. Ацетоновий та метанольний екстракти листя та насіння *Solanum xanthocarpum* у дозі 50 мкг/кг показали значну антибактеріальну активність проти *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli* та *Salmonellatyphi*, але не інгібували *Pseudomonas aeruginosa* та *Vibrio cholerae*. Крім того, ці екстракти продемонстрували здатність зменшувати ріст грибкових організмів, а саме *Candida albicans*, *Aspergillus niger* та *Trichophyton mentagrophytes* [18, 19].

У науковій лабораторії Нігерії досліджували протитрихомонадну активність метанольних екстрактів листя та плодів пасльону коров'яколистого (*Solanum erianthum* Don., *Solanum verbascifolium*). У досліджах *in vitro* встановлено, що за активністю екстракт листя перевищує екстракт плодів. Наступним фракціонуванням метанольного екстракту з використанням петролейного ефіру, етилацетату, хлороформу та води одержано субстанції (етилацетатна фракція), що за активністю зіставні з метронідазолом. З коренів рослини виділено активну речовину 2,6-трет-бутил-*п*-крезол, що є перспективним гербіцидом [20, 21].

Література

1. Wiart Christophe. *Ethnopharmacology of Medicinal Plants* / Christophe Wiart. – New Jersey : Humana press, 2002. – 241 p.

Корені пасльону сивого (*Solanum incanum*) традиційно використовували в народній медицині Кенії для лікування лихоманки, зубного та головного болю. Встановлено, що зазначені ефекти екстракту пасльону сивого, одержаного з використанням суміші дихлоретану та метанолу, спостерігають в дозі 50 мг/кг [22]. Аналогічну активність спостерігали для метанольного екстракту трави пасльону гулявниколистого, але дія поступається аспіріну [23].

Протизапальні властивості екстракту пасльону пухнастого (*Solanum pubescens*) використано для створення гелю, для якого обґрунтовано склад та досліджено дію на карагеніновому набряку [24]. Метанольний екстракт листя цієї рослини має гастропротекторні та антиноцицептивні властивості [25, 26].

Південноафриканські вчені досліджували антиоксидантні властивості сухих екстрактів ягід *Solanum aculeastrum* [27]. Фармакологічний скринінг показав, що метанольний та водний екстракти виявляють помірні антиоксидантні властивості, тоді як ацетоновий екстракт активності не виявляв. При проведенні одночасних досліджень з 17 рослин, що є традиційними для Камеруну, показав, що спиртові екстракти ягід цієї рослини є найбільш ефективними. На жаль, фармакологічні дослідження показали, що екстракт не є небезпечним для тварин у дозах, вищих за 125 мг/кг [28] і характеризується нефро- гепато- та гематотоксичністю.

Метаболіти, екстраговані етилацетатом з листків *Solanum anguivi*, проявили антипроліферативну активність проти клітин раку лінії HEP G2. Встановлено, що у дозі 0,625 мг/мл вони здатні зменшувати ріст цих клітин на 50 %. Такі результати дослідження, на думку вчених [29], характеризують протиракову активність екстракту та вимагають його подальшого дослідження на молекулярному рівні.

Висновки. Аналіз літературних джерел показав, що різні види пасльону досліджують науковці провідних фітохімічних лабораторій, що дозволяє розглядати дані рослини як перспективні джерела лікарської рослинної сировини. Одержані дані зумовлюють актуальність здійснення подальших досліджень із вивчення хімічного складу та встановлення параметрів стандартизації для впровадження у фармацевтичне виробництво представників роду Паслін.

2. Chemotaxonomic value of alkaloids in *Solanum nigrum* complex / A. Mohy Ud Dint, Z. Khan, M. Ahmad, M. A. Kashmiri // *Pak. J. Botany*. – 2009. – Vol. 42, № 1.

- P. 653 – 660.
3. Antimicrobial potential of various extract and fractions of leaves of *Solanum nigrum* / M. Zubair, K. Rizwan, N. Rasool [et al.] // *Int. J. Phytomed.* – 2011. – Vol 3. – P. 63 – 67.
4. Sridhar T. M. In vitro antibacterial activity and phytochemical analysis of *Solanum nigrum* (Linn.) – an important antiulcer medicinal plant / T. M. Sridhar, P. Josthna, C. V. Naidu // *J. Exp. Sci.* – 2011. – Vol. 2, № 8. – P. 24 – 29.
5. Sridhar T. M. Antifungal activity, phytochemical analysis of *Solanum nigrum* (L.) – an important antiulcer medicinal plant / T. M. Sridhar, P. Josthna, C. V. Naidu // *J. Ecobiotechnol.* – 2011. – № 3. – P. 11 – 15.
6. Anti-Inflammatory Effect of Methanolic Extract of *Solanum nigrum* L. Berries / V. Ravi, T. S. M. Saleem, S. S. Patel [et al.] // *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 33 – 36.
7. Elango V. Anti-inflammatory activity of the flower extracts of *Solanum nigrum* in rats / V. Elango, O. Carolin, P. S. Raghu // *H. J. D. Med.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 59 – 62.
8. Pharmacognostical and hypoglycemic activity of different parts of *Solanum nigrum* Linn plant / S. T. S. Meonah, M. Palaniswamy, S. T. I. M. Keerthy [et al.] // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 221 – 224.
9. Anti-seizure activity of the aqueous leaf extract of *Solanum nigrum* (Solanaceae) in experimental animals / N. N. Wannang, J. A. Anuka, H. O. Kwanashie [et al.] // *Afr. Health. Sci.* – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 74 – 79.
10. Neuropharmacological activity of *Solanum nigrum* fruit / R. M. Perez, J. A. Perez, L. M. Garcia, H. Sossa // *J. Ethnopharmacol.* – 1998. – Vol. 62, № 1. – P. 43 – 48.
11. Steroidal glycoalkaloids and molluscicidal activity of *Solanum asperum* Rich. fruits / T. M. S. Silva, C. A. Camara, K. R. L. Freire [et al.] // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 1048 – 1052.
12. Kumar P. Biological activity of alkaloids from *Solanum dulcamara* L / P. Kumar, B. Sharma, N. Bakshi // *Nat. Prod. Res.* – 2009. – Vol. 23, № 8. – P. 719 – 723.
13. Hepatoprotective effect of the total alkaloid fraction of *Solanum pseudocapsicum* leaves / P. Vijayan, H. C. Prashanth, P. Vijayaraj [et al.] // *Pharm. Biol.* – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 443 – 448.
14. Phytochemical and antimicrobial properties of *Solanum macranthum* Dunal / J. O. Olayemi, E. E. Essien, E. O. Ajaiyeoba, O. Ekundayo // *African J. Biotech.* – 2011. – Vol. 11, № 21. – P. 4934 – 4937.
15. Anticonvulsant activity of solasodine isolated from *Solanum sisymbriifolium* fruits in rodents / K. Chauhan, N. Sheth, V. Ranpariya, S. Parmar // *Pharm. Biol.* – 2011. – Vol. 49, № 2. – P. 194 – 199.
16. Latha P. S. Antimicrobial activity and phytochemicals of *Solanum trilobatum* L. / P. S. Latha, K. Kannabiran // *African J. Biotech.* – 2006. – Vol. 5, № 23. – P. 2402 – 2404.
17. Sridevi M. Antihyperlipidemic activity of alcoholic leaf extract of *Solanum surattense* in streptozotocin-diabetic rats / M. Sridevi, P. Kalaiarasi, K. V. Pugalendi // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* – 2011. – P. 276 – 280.
18. Antibacterial, antifungal and cytotoxic studies on leaf and seed extracts of *Solanum xanthocarpum* Shrad and Wendl / R. R. Sidambaram, M. G. Dinesh, E. T. Jayalakshmi [et al.] // *Int. J. Phytopharm.* – 2011. – Vol 2, № 2. – P. 61 – 65.
19. Phytochemical and antimicrobial studies of extracts of *Solanum xanthocarpum* / R. Udayakumar, K. Velmurugan, D. Srinivasan, R. R. Krishna // *Ancient Science of Life.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 90 – 94.
20. Ibikunle G. Pharmacological effects of leaves and fruits of *Solanum erianthum* (Solanaceae) for anti-trichomonal activity / G. Ibikunle // *Int. J. Life Sci. Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 185 – 190.
21. Herbicidal compound from *Solanum verbascifolium* / P. Simanjuntak, R. R. Samsudin, H. Santoso, S. Kosela // *Ann. Bogorienses.* – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 109 – 115.
22. Mwonjoria J. K. The antinociceptive antipyretic effects of *Solanum Incanum* (Linnaeus) in animal models / J. K. Mwonjoria., H. N. Kariuki, F. N. Waweru // *Int. J. Phytopharm.* – 2011. – Vol 2, № 1. – P. 22 – 26.
23. Antinociceptive activity of methanol extract of *Solanum sisymbriifolium* L / J. A. Shilpi, R. Rouf, R. A. R. Sarker [et al.] // *Pakistan J. Biol. Sci.* – 2005. – Vol. 8, № 8. – P. 1123 – 1125.
24. Formulation and evaluation of antiinflammatory activity of *Solanum pubescens* wild extracts gel on albino wistar rats / P. Niyogi, N. J. Raju, P. G. Reddy, B. G. Rao // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 484 – 490.
25. Gastroprotective activity of *Gymnosporia emerginata*, *Solanum pubescens* and *Anogessium accuminata* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats / K. Hemamalini, P. Ashok, G. Sunny [et al.] // *Int. J. Pharm. Biomed. Res.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 38 – 42.
26. Vasireddy U. Antinociceptive activity of methanolic extract of leaves of *Solanum pubescens* (Solanaceae) and *Gymnosporium emarginata* (Celastraceae) in animal models of nociception / U. Vasireddy, K. Hemamalini, Kreethi // *Int. J. Pharmacol. Toxicol. Sci.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 28 – 33.
27. Antioxidant activity of *Solanum aculeastrum* (Solanaceae) berries / S. Koduru, D. S. Grierson, M. A. Aderogba [et al.] // *Int. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 262 – 264.
28. In vitro antimicrobial activity of extracts from some Cameroonian medicinal plants / C. A. Pieme, J. P. Dzoyem, F. A. Kechia [et al.] // *J. Biol. Sci.* – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 902 – 907.
29. Gandhiappan J. Antiproliferative activity of *Solanum anguivi* against cancer cell lines / J. Gandhiappan, R. Rengasamy // *Der Pharmacia Lettre.* – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 875 – 880.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИДОВ ПАСЛЕНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В. А. Мищенко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье представлены данные анализа литературных источников, посвященных исследованию химического состава и фармакологической активности представителей рода Паслен семейства Пасленовые.

Ключевые слова: род Паслен, препараты растительного происхождения.

PROSPECTS OF USING OF THE SOLANUM GENERA FOR DEVELOPMENT OF THE PHYTOTHERAPEUTIC DRUGS

V. A. Mishchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: results of the literature sources analysis about research of chemical compound and pharmacological activity of the Solanum genera of the Solanaceae family members are presented in the article.

Key words: genus Solanum, herbal remedies.

Отримано 05.08.14

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файлу в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, вбудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

НАЗВА СТАТТІ (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів українською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (українською мовою)

Ключові слова: (українською мовою)

Вступ. (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

Методи дослідження. (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове порівняння та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей і світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формуються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование HE-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61.

(3 автори)

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олегович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– **авторські свідоцтва:**

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплан» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– книги:

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с.

(1 автор)

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. **(2 автори)**

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням 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, 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 01.09.2014. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragmatica. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 14,18. Обл.-вид. арк. 13,86.

Тираж 600. Зам. № 230.

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