

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

---

---

**4(32)/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
- ◆ Pharmacoeconomics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

## **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW**

*Науково-практичний журнал  
Scientific-practical journal*

Заснований у 2006 році  
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації  
Зареєстровано Міністерством юстиції України  
Серія КВ №13308–2192 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 № 7 від 27 листопада 2014 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 5 від 22 грудня 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

## CONTENTS

ПАМ'ЯТИ РЕКТОРА ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАМН УКРАЇНИ, ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА  
НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ, ПРОФЕСОРА ЛЕОНІДА ЯКИМОВИЧА КОВАЛЬЧУКА ..... 6

### СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК

### SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

С. В. Власов, С. М. Коваленко, В. П. Черних  
(Харків)

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕТИЛ 4-[2-**8**  
АРИЛІДЕНГІДРАЗИНО]-5-МЕТИЛТІЕНО[2,3-D]  
ПІРИМІДИН-6-КАРБОКСИЛАТІВ

S. V. Vlasov, S. M. Kovalenko, V. P. Chernykh  
(Kharkiv)

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ETHYL 4-[2-  
ARYLIDENEHYDRAZINO]-5-METHYLTHIENO[2.3-D]  
PYRIMIDINE-6-CARBOXYLATES

### ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

С. М. Марчишин, М. І. Шанайда, А. І. Дуб  
(Тернопіль)

ОРГАНІЧНІ КИСЛОТИ НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ **13**  
ВИДІВ РОДУ OCIMUM L.

S. M. Marchyshyn, M. I. Shanayda, A. I. Dub  
(Ternopil)

ORGANIC ACIDS OF AERIAL PART OF GENUS  
OCIMUM L. SPECIES

О. В. Гамуля, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост  
(Харків)

ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У **17**  
СИРОВИНІ ОПІРКА ПОСІВНОГО

O. V. Hamulya, Yu. A. Fedchenkova, O. P. Khvorost  
(Kharkiv)

INVESTIGATION OF ORGANIC ACIDS IN RAW OF  
CUCUMIS SATIVUS

Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянц,  
В. А. Міщенко (Харків)

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ГЛІКОАЛКАЛОЇДІВ У **20**  
НАДЗЕМНИХ ЧАСТИНАХ ОВОЧЕВИХ РОСЛИН  
РОДИНИ SOLANACEAE

Yu. S. Prokopenko, V. A. Heorhiyants,  
V. A. Mishchenko (Kharkiv)

RESEARCH OF THE GLYCOALKALOIDS CONTENT  
IN AERIAL PARTS OF THE VEGETABLE HERBS OF  
THE SOLANACEAE FAMILY

А. Р. Грицик, М. В. Мельник (Івано-Франківськ)  
ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО ТА ЖИРНО- **24**  
КИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ РУТИ САДОВОЇ

A. R. Hrytsyk, M. V. Melnyk (Ivano-Frankivsk)  
AMINO ACID AND FATTY ACID COMPOSITION OF  
RUTA GRAVEOLENS HERB RESEARCH

О. А. Кисличенко (Харків)  
ВИВЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ШЛУНКО- **27**  
ВОМУ ЗБОРІ

O. A. Kyslychenko (Kharkiv)  
STUDY OF ORGANIC ACIDS IN GASTRIC  
SPECIES

Н. П. Ковальська (Київ)  
ВИВЧЕННЯ ЛОКАЛІЗАЦІЇ СЛИЗУ В ЛИСТКАХ **31**  
ПЕРВОЦВІТУ ВЕСНЯНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ  
ГІСТОХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ

N. P. Kovalska (Kyiv)  
STUDY OF THE LOCALIZATION OF MUCILAGES IN  
LEAVES OF COWSLIP BY HISTOCHEMICAL  
REACTIONS

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

### PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

О. І. Онишків, Т. А. Грошовий, М. В. Васенда  
(Тернопіль)

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ **35**  
ТАБЛЕТОК «ВІСПУЛІН»

O. I. Onyshkiv, T. A. Hroshovi, M. V. Vasenda  
(Ternopil)

OPTIMISATION AND TECHNOLOGIES OF  
«VISPULIN» TABLETS

М. В. Рибалкін, Н. І. Філімонова, О. П. Стрілець,  
Л. С. Стрельников (Харків)  
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМУ В **39**  
ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ІМУНОБІОЛОГІЧНОГО  
ПРЕПАРАТУ ПРОТИ КАНДИДАМІКОЗІВ

M. V. Rybalkin, N. I. Filimonova, O. P. Strilets,  
L. S. Strelnikov (Kharkiv)  
STUDY OF TEMPERATURE IN THE  
MANUFACTURING TECHNOLOGY OF VACCINES  
PROTECTING AGAINST CANDIDIASIS

Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, І. О. Власенко,  
Л. Л. Давтян (Київ)  
ОБГРУНТУВАННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ БЕТАМЕТА- **43**  
ЗОНУ ДИПРОПІОНАТУ У СКЛАДІ КРЕМУ

H. M. Voytenko, Aram Dullakh, I. O. Vlasenko,  
L. L. Davtyan (Kyiv)  
SUBSTANTIATION OF CONCENTRATION OF  
BETAMETHATONE DIPROPIONATE IN COMPO-  
SITION OF A CREAM

Т. А. Буткевич, В. П. Попович, Н. О. Козіко (Київ, Українка)

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЧНОЇ БЛОК-СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА СУХОГО ПОРОШКУ БІОМАСИ F. VELUTIPES 47

T. A. Butkevych, V. P. Popovych, N. O. Koziko (Kyiv, Ukrayinka)

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY SCHEME OF F. VELUTIPES BIOMASS DRY POWDER'S PRODUCTION

І. М. Владимірова (Харків)

РОЗРОБКА МЕТОДОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ГІПЕРТИРЕОЗІ 51

I. M. Vladymyrova (Kharkiv)

DEVELOPMENT OF THE METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE PHYTOTHERAPEUTIC DRUGS CREATION APPLIED FOR THE HYPERTHYROIDISM TREATMENT

#### АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

#### ANALYSIS OF DRUGS

С. Л. Загородній, С. О. Васюк (Запоріжжя)

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦИКЛОДОЛУ В ТАБЛЕТКАХ 58

S. L. Zahorodniy, S. O. Vasyuk (Zaporizhzhya)

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF TRIHEXYPHENIDYL IN TABLETS

Л. П. Савченко, М. О. Хмельова, О. А. Євтіфєєва,

В. А. Георгіянци (Харків)

АНАЛІЗ СТАБІЛЬНОСТІ ВАЗЕЛІНУ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ В УМОВАХ АПТЕКИ 64

L. P. Savchenko, M. O. Khmelyova,

O. A. Yevtifyeyeva, V. A. Heorhiyants (Kharkiv)

STABILITY ANALYSIS OF THE WHITE SOFT PARAFFIN DURING ITS STORAGE IN PHARMACY

#### ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

#### INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

І. Ю. Рєв'яцький, Б. Л. Парновський,

Н. А. Прилипко (Львів, Одеса)

ОПРАЦЮВАННЯ ІНФОРМАТИЗАЦІЇ ПРОЦЕСУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ АПТЕК 68

I. Yu. Revyatsky, B. L. Parnovsky,

N. A. Prylypko (Lviv, Odesa)

INFORMATION PROCESSING OF PHARMACEUTICAL HELP IN PHARMACIES

#### ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

#### PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

Л. Л. Давтян, Я. Р. Андрійчук (Київ)

ПРОБЛЕМНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З АДАПТОГЕННОЮ ТА ЗАГАЛЬНОТОНІЗУВАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ В УКРАЇНІ 73

L. L. Davtyan, Ya. R. Andriichuk (Kyiv)

ASPECTS PROBLEMS OF FORMING OF MARKET DIVERSITY OF MEDICINES WITH ADAPTOGENIC AND GENERAL TONIC ACTIVITY IN UKRAINE

Д. Т. Грушковська (Львів)

ВПЛИВ МАКРООТОЧЕННЯ НА ДІЯЛЬНІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ В УКРАЇНІ 77

D. T. Hrushkovska (Lviv)

INFLUENCE OF THE MARCO ENVIROMENT ON THE ACTIVITY OF FARMACEUTICAL ORGANIZATIONS IN UKRAINE

#### ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

#### ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

М. В. Зарічкова (Харків)

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГРОМАДСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ У СОЦІАЛЬНОМУ ЗАХИСТІ ПРАЦІВНИКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ 80

M. V. Zarichkova (Kharkiv)

INVESTIGATION OF THE ROLE OF PUBLIC ORGANIZATIONS IN SOCIAL PROTECTION OF WORKERS OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY OF UKRAINE

А. А. Котвіцька, І. В. Кубарева, К. О. Дем'янік (Харків)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МІСЬКОГО ТА СІЛЬСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ 86

A. A. Kotvitska, I. V. Kubarieva, K. O. Demianik (Kharkiv)

COMPARATIVE ANALYSIS OF MODERN CONDITION OF PHARMACEUTICAL PROVISION TO URBAN AND RURAL POPULATION OF UKRAINE

Г. Л. Панфілова (Харків)

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ ТА СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ТЕНДЕРНИХ ЗАКУПІВЕЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ 92

H. L. Panfilova (Kharkiv)

CLINICAL, ECONOMIC AND STRUCTURAL ANALYSIS OF TENDER FOR PURCHASE OF DRUGS FOR PATIENTS WITH CANCER IN UKRAINE

Ю. В. Качерай (Львів)

ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА НЕОБХІДНОСТІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ ДЛЯ ДІТЕЙ 101

Yu. V. Kacheray (Lviv)

EXPERT EVALUATION OF THE NECESSITY OF EXTEMPORANEOUS MEDICINE PRODUCTION FOR CHILDREN

- |   |  |
|---|--|
| <p>I. О. Федяк (Івано-Франківськ)<br/>ОЦІНКА ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО<br/>ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ТЕРАПІЇ<br/>ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ В УКРАЇНІ</p>  | <p>I. O. Fedyak (Ivano-Frankivsk)<br/>EVALUATION OF PROBLEMS IN PHARMA-<br/>CEUTICAL SUPPLYING PREVENTION AND<br/>TREATMENT OF TB PATIENTS IN UKRAINE</p>  |
| <p><b>ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ<br/>БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН</b></p>  | <p><b>PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF<br/>BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE</b></p>  |
| <p>M. B. Матюшкіна (Одеса)<br/>ВПЛИВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (MG, CO)<br/>БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ) НА<br/>ЗМІНИ М'ЯЗОВОГО ТОНУСУ</p>  | <p>M. V. Matyushkina (Odesa)<br/>INFLUENCE OF DIFFERENT METALS (MG, CO)<br/>BIS(CITRATE)GERMANATES (STANNATES) ON<br/>MUSCLE TONE</p>  |
| <p>Я. С. Гудивок, Л. М. Шеремета, М. Г. Аравіцька,<br/>Н. І. Кукурудз (Івано-Франківськ)<br/>ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ<br/>ДІЄЮ НА ПРОЦЕСИ ОБМІНУ РЕЧОВИН В<br/>УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ<br/>ГЕПАТИТІВ</p> | <p>Ya. S. Hudyvok, L. M. Sheremeta, M. H. Aravitska,<br/>N. I. Kukurudz (Ivano-Frankivsk)<br/>INFLUENCE OF MEDICATIONS WITH<br/>HEPATOPROTECTIVE ACTION ON THE STATE OF<br/>METABOLISM IN EXPERIMENTAL TOXIC<br/>HEPATITIS</p> |
| <p>Е. М. Вашкеба-Бітлер (Ужгород)<br/>ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНТИМІК-<br/>РОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З НАД-<br/>ЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО</p>  | <p>E. M. Vashkeba-Bitler (Uzhhorod)<br/>STUDY OF INFLAMMATORY AND ANTIMICROBIAL<br/>ACTIVITY OF THE EXTRACT OF THE AERIAL PARTS<br/>OF HORSERADISH</p>   |
| <p><b>ФАРМАКОЕКОНОМІКА</b></p>  | <p><b>PHARMACOECONOMICS</b></p>  |
| <p>Д. Т. Грушковська (Львів)<br/>ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ МЕДИКАМЕН-<br/>ТОЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗ-<br/>КОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИ-<br/>ПАЛОЇ КИШКИ</p>  | <p>D. T. Hrushkovska (Lviv)<br/>PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF DRUG<br/>PROVISION FOR PATIENTS WITH STOMACH<br/>ULCER AND DUODENUM</p>  |
| <p><b>ВЕТЕРИНАРНА ФАРМАЦІЯ</b></p>  | <p><b>VETERINARY PHARMACY</b></p>  |
| <p>Ж. М. Полова (Київ)<br/>АНАЛІЗ РИНКУ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ<br/>ФОРМ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В АКУШЕРСТВІ ТА<br/>ГІНЕКОЛОГІЇ</p>   | <p>Zh. N. Polova (Kyiv)<br/>MARKET ANALYSIS OF VETERINARY MEDICINAL<br/>FORM FOR USE IN OBSTETRICS AND<br/>GYNECOLOGY</p>  |
| <p><b>ОГЛЯДИ</b></p>  | <p><b>REVIEWS</b></p>  |
| <p>Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко,<br/>Т. А. Грошовий (Тернопіль, Чортків)<br/>СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА<br/>ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬ-<br/>КИХ ПРЕПАРАТІВ</p>                                | <p>L. V. Vronska, M. B. Demchuk, O. I. Hordiyenko,<br/>T. A. Hroshovi (Ternopil, Chortkiv)<br/>MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION<br/>AND RESEARCH OF DRUGS</p>  |
| <p>Р. О. Щербина (Запоріжжя)<br/>АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ<br/>ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ</p>  | <p>R. O. Shcherbyna (Zaporizhzhya)<br/>ANALYSIS OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF<br/>1.2.4-TRIAZOLE DERIVATIVES</p>  |

## **ПАМ'ЯТІ РЕКТОРА ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАМН УКРАЇНИ, ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ, ПРОФЕСОРА ЛЕОНІДА ЯКИМОВИЧА КОВАЛЬЧУКА**

1 жовтня 2014 року викладацький та студентський колектив ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (ТДМУ) втратив свого наставника і керівника – члена-кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука.

Усе своє життя він присвятив медицині, допомозі хворим та розвитку медичного університету. Народився Леонід Якимович 15 березня 1947 року в селі Тернівка Ізяславського району Хмельницької області.

Очільник ТДМУ імені І. Я. Горбачевського спершу закінчив Бережанське медичне училище (1967 р.). Спеціальність «Лікар-лікувальник» із кваліфікацією «Лікар-хірург» вже здобув у Тернопільському державному медичному інституті, отримавши диплом спеціаліста у 1973 році. Після закінчення навчання проходив інтернатуру в Тернопільській обласній клінічній лікарні. У 1974–1975 роках працював лікарем-хірургом у селі Устя-Зелене Монастирського району Тернопільської області, а в 1975–1978 роках – лікарем-хірургом, завідувачем хірургічного відділення Великодедеркальської лікарні Шумського району Тернопільської області. Починаючи з цього часу, Леонід Ковальчук не обмежувався виключно лікарською діяльністю, а коло його наукових інтересів охоплювали питання сучасних лікувальних методик і технологій. У 1977 році Л. Я. Ковальчук захистив кандидатську дисертацію на тему «Активність ряду окислювальних ферментів нейтрофілів і лімфоцитів у хворих тиреотоксикозом». Цим він започаткував на Тернопільщині знану сьогодні свою хірургічну школу, що має міцне наукове підґрунтя.

У 1978 році доля закинула його в Кіровоградську область, де Леонід Ковальчук упродовж двох років працював завідувачем хірургічного відділення Знамянської центральної районної лікарні. У 1980 році він повернувся на Тернопільщину на посаду лікаря-хірурга Тернопільської міської лікарні № 1. Уже з 1981 по 1983 рік Леонід Якимович працював асистентом кафедри хірургії факультету вдосконалення лікарів Тернопільського медичного інституту. Згодом (1983–1987 рр.) він був головним хірургом Тернопільського облздороввідділу. У вересні 1987 року Леонід Ковальчук став завідувачем кафедри шпитальної хірургії № 1 Тернопільського медичного інституту. В 1994–1997 роках обіймав посаду проректора з лікувальної роботи цього навчального закладу.



У серпні 1997 року, зважаючи на вагомий внесок у розвиток тоді ще Тернопільської державної медичної академії імені І. Я. Горбачевського (ТДМА), його лідерські здібності, вміння прогнозувати, колектив навчального закладу довірив Леоніду Ковальчуку керівництво.

На посаді ректора Леонід Якимович проявив новаторський підхід в організації усіх видів діяльності ТДМА імені І. Я. Горбачевського, яка під його керівництвом отримала статус університету і вийшла в число провідних вищих медичних навчальних закладів України. Його зусиллями відкрито три нові факультети: фармацевтичний, стоматологічний, іноземних студентів; чотири навчально-наукові інститути на базі теоретичних кафедр і перші в Україні Навчально-науковий інститут медсестринства та Навчально-науковий інститут післядипломної освіти.

Кардинально зміцнено матеріально-технічну базу університету, створено видавництво «Укрмедкнига» з власним поліграфічним комплексом, яке є базовим для ЦМК з ВМО МОЗ України і найбільшим сьогодні спеціалізованим медичним

видавництвом в Україні, видаються обласні газети «Медична академія» та «Університетська лікарня». Створено також навчально-оздоровчий комплекс «Червона калина» з конгрес-центром, готелем, комплексом харчування, спортивно-фізкультурною базою та студентським профілакторієм.

Ректор ТДМУ імені І. Я. Горбачевського заслужено здобув такі нагороди та почесні звання: член-кореспондент НАМН України, орден «За заслуги» III ступеня, заслужений діяч науки і техніки України. Леонід Якимович також нагороджений почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України та Міністерства охорони здоров'я, дипломом міжнародного рейтингу «Золота фортуна», його ім'я занесено в «Золоту книгу еліти України». У 2008 році удостоєний звання Почесного професора університету Південної Кароліни (США), у 2014 році – звання Почесного професора Тбіліського державного медичного університету (Грузія). Також нагороджений іменною ювілейною медаллю Братиславського медичного університету (Словаччина), відзнакою «Європейська якість» Європейської бізнес-асамблеї.

З 2009 року Л. Я. Ковальчук очолював постійну комісію Тернопільської обласної ради з питань охорони здоров'я, сім'ї, материнства і дитинства. Його особливо непокоїла необхідність змін в існуючій системі охорони здоров'я. Результатом його діяльності стала Концепція реформування галузі охорони здоров'я Тернопільської області. Леоніда Якимовича турбували також питання підготовки медичних кадрів. До вирішення цієї проблеми він підійшов нестандартно, а саме із застосуванням новітніх інноваційних методик – методики «Єдиного дня», практично орієнтованої моделі навчального процесу (Z-модель), ліній практичних навичок, ОСКІ (ОСПІ), тестових технологій оцінювання, комп'ютерних технологій, віртуальних комп'ютерних програм. Ректор ТДМУ імені І. Я. Горбачевського особливий наголос робив на здобутті студентами-медиками практичних навичок. Саме він уперше в Україні започаткував проект створення університетських лікарень на основі кооперативної моделі. Для підготовки сімейних лікарів Леонід Ковальчук зніціював створення мережі навчально-практичних центрів первинної медико-санітарної допомоги. У цьому він бачив шлях інтеграції вищої медичної освіти України в Міжнародний освітній медичний простір.

В основу нововведень покладено ґрунтовне вивчення та аналіз міжнародного досвіду, налагодження тісної співпраці з провідними закордонними університетами.

Леонід Якимович – знаний фахівець у галузі медицини із значним авторитетом серед колег

та друзів, студентів та пацієнтів. Основна наукова діяльність була пов'язана з вивченням фундаментальних проблем виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Л. Я. Ковальчук розробив оригінальні, патофізіологічно обґрунтовані органозберігаючі методи хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, що зменшило частоту рецидивів післярезекційних розладів у чотири рази. Розробив також методи підвищення безпеки та ефективності хірургічного лікування патології магістральних артерій та екстракраніальних судин, зокрема метод попередження тромбозу сегмента реконструкції артеріальної системи.

Леонід Ковальчук є автором майже 500 наукових і навчально-методичних праць, у тому числі 8 монографій, 4 атласів оперативних втручань, 6 підручників, 5 навчальних посібників, 32 винаходів і патентів. Підготував 10 докторів і 34 кандидати наук. Він також був головним редактором науково-практичного журналу «Шпитальна хірургія» та членом редакційної ради «Издательский дом ГЭОТАР-МЕД» (Росія).

Основні наукові праці: «Вибір методів хірургічного лікування гастродуоденальних виразок» (1997 р.); «Лапароскопічна хірургія жовчних шляхів» (1997 р.); «Шпитальна хірургія» (підручник, 1999 р.); «Клінічна хірургія» (підручник, 2000 р.); «Органний кровообіг при передракових станах стравоходу та шлунка» (2001 р.); «Хірургія демпінг-синдрому» (2002 р.); «Анестезіологія, реанімація та інтенсивна терапія невідкладних станів» (2003 р.); «Атлас оперативних втручань на органах шлунково-кишкового тракту і передній черевній стінці» (2004 р.); «Хірургія поєднаних і множинних атеросклеротичних оклюзій екстракраніальних артерій та аорто-стегового сегмента» (2005 р.); «Клінічна флебологія» (2008 р.); «Хірургія» (підручник, 2010 р.); «Венозні тромбози» (2010 р.).

Л. Я. Ковальчук з великою відповідальністю ставився до своєї роботи, намагався зберегти життя та здоров'я кожного пацієнта, працював на благо України. Ректор вірив у кожного студента і щиро радів досягненням і здобуткам своїх випускників.

У 2014 році ТДМУ імені І. Я. Горбачевського завдяки мудрому і дбайливому керуванню Леоніда Ковальчука був визнаний Міністерством охорони здоров'я України кращим університетом серед усіх медичних навчальних закладів нашої країни.

Для ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» відхід Леоніда Ковальчука є непоправною втратою. Лише з часом кожен, хто працював поряд із цією непересічною людиною, збагне всю велич постаті Леоніда Якимовича і оцінить його внесок сповна.

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

УДК 615.28:547.569.1:547.574.3:547.732

## ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕТИЛ 4-[2-АРИЛІДЕНГІДРАЗІНО]-5-МЕТИЛТІЕНО[2,3-D]ПІРИМІДИН-6-КАРБОКСИЛАТІВ

© С. В. Власов, С. М. Коваленко, В. П. Черних

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** досліджено протимікробну активність синтезованих етил 4-[2-ариліденгідразіно]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатів, отриманих на основі модифікації етил 4-гідразіно-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату ароматичними альдегідами. Скринінг протимікробної активності проводили методом дифузії в агар («метод колодязів»). У результаті встановлено, що етил 4-[2-ариліденгідразіно]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилати пригнічують ріст *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis*.

**Ключові слова:** тіофен, піримідин, гідразони, протимікробні засоби.

**Вступ.** Сполуки із гідразинною групою у положенні 4 тієно[2,3-d]піримідину тестували як протимікробні засоби та встановили, що 4-гідразіно-5-фенілтієно[2,3-d]піримідин є перспективними агентами, що діють на такі штами мікроорганізмів, як *Serratia rhodnii*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum*, *Alternaria alternata*. Продукт циклізації подібного 4-гідразінотієно[2,3-d]піримідину і етоксиметиленціаноцетового естеру додатково проявив себе як активна сполука щодо бактерій роду *Staphylococcus*. Водночас продукт конденсації з ацетилацетоном проявив лише активність відносно *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Серед 2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4-іл)гідразонів також встановлено активні сполуки щодо *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania amazonensis*, що можуть використовуватися як хіміотерапевтичні засоби для країн, що розвиваються [2].

### Методи дослідження. Хімічна частина

Всі розчинники та реагенти були одержані із комерційних джерел. Температуру плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> внутрішній стандарт ТМС. Етил 4-гідразіно-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат 1 отримували за відомою методикою [3].

### Загальна методика синтезу етил 4-[2-ариліденгідразіно]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатів 2.

До 0,5 г етил 4-гідразіно-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату 1 у етанолі додавали 2 ммоль відповідного ароматичного альдегіду та краплю оцтової кислоти і кип'ятили протягом 2–4 год до утворення яскраво забарвленого осаду. Після охолодження осад

відфільтровували, ретельно промивали водним спиртом та висушували.

### Вивчення протимікробної активності

Дослідження протимікробної активності синтезованих сполук проводили на базі лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечнікова НАМНУ» під керівництвом кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника Осолодченко Тетяни Павлівни. Відповідно до рекомендацій ВООЗ [4–7] для оцінки активності тестованих сполук використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC6653/885. Мікробне навантаження складало 10<sup>7</sup> мікробних клітин на 1 мл середовища та встановлювалась за стандартом McFarland. До роботи брали 18–24-годинну культуру мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера–Хінтона (Дагестанський НДІ поживних середовищ). Сполуки вводили методом дифузії в агар (лунками) у вигляді розчину у ДМСО в концентрації 100 мкг/мл в об'ємі 0,3 мл. Препарати порівняння: ципрофлоксацин застосовували у вигляді розчину в NaOH 0,1 моль/л, а метронідазол у вигляді розчину в ДМСО в концентрації 30 мкг/мл.

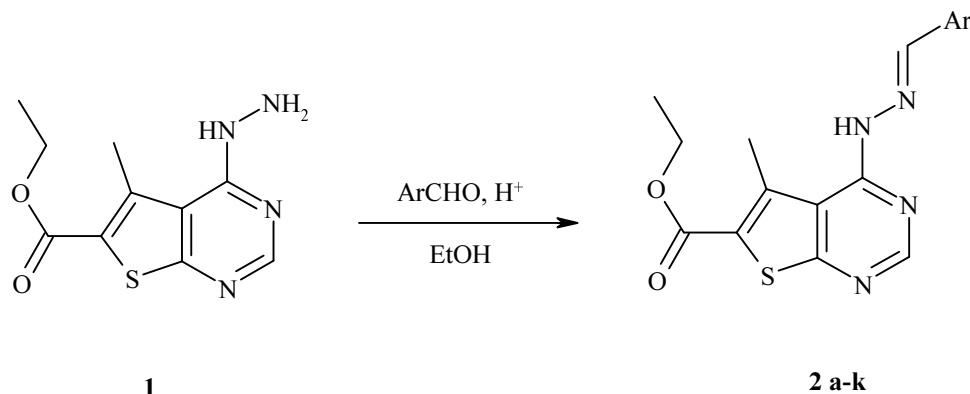
При оцінці протимікробної активності сполук 3 застосовували такі критерії [5, 6]: відсутність зони затримки росту мікроорганізму або зону затримки, що не перевищує 10 мм, розглядали як відсутність чутливості мікроорганізм до сполуки або недостатня концентрація досліджуваної речовини; зона затримки росту діаметром близько 10–15 мм — мала чутливість культури мікроорганізму до досліджуваної речовини у даній концентрації; зона затримки росту діаметром 15–



25 мм – чутливість мікроорганізму до досліджуваної речовини; зони затримки росту, діаметр якої перевищує 25 мм – висока чутливість мікроорганізмів до досліджуваних речовин.

**Результати й обговорення.** Зважаючи на дані огляду літератури, слід зазначити, що у багатьох випадках сполуки із гідразинівим фрагментом у положенні 4 тієно[2,3-d]піримідинової системи проявляють протимікробну активність. Тому метою нашої роботи стало дослідження протимікробної активності не відомих раніше етил 4-[2-ариліденгідразино]-5-метилтієно[2,3-

d]піримідин-6-карбоксилатів. Для синтезу гідрозонів **2** застосовували реакцію між ароматичними альдегідами та етил 4-гідразино-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатом **1** [3] у середовищі етанолу в умовах кислотного каталізу (схема). В результаті отримано ряд сполук (табл. 1). У <sup>1</sup>H ЯМР спектрах сполук **2** спостерігаються сигнали групи CH<sub>3</sub> тієнового ядра при 2,83-2,93 м.ч. та сигнали протонів карбетокси групи 1,24-1,3 м.ч. (3H, т., OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) та 4,22-4,27 м.ч. (2H, кв., COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Сигнал протону СН піримідинового циклу знаходиться при 8,37-



**Схема.** Синтез етил 4-[2-ариліденгідразино]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатів **2**.

**Таблиця 1.** Фізико-хімічні характеристики етил 4-[2-ариліденгідразино]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатів **2**

№ спол.	Ar	Молекулярна формула М.м., T <sub>пл.</sub> , °C	N, % Розр. експ.	Вихід,%
1	2	3	4	5
2a	Ph	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 340,41 205-206	<u>16,46</u> 16,62	81
2b	<i>n</i> -F-Ph	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 358,40 243-245	<u>15,63</u> 15,71	73
2c	<i>o</i> -F-Ph	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 358,40 198-200	<u>15,63</u> 15,68	61
2d	<i>m</i> -Br-Ph	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 419,30 241-242	<u>13,36</u> 13,56	93
2e	<i>n</i> -OMe-Ph	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 370,43 219-220	<u>15,12</u> 15,23	69
2f	<i>n</i> -OEt-Ph	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 384,46 210-211	<u>14,57</u> 14,61	57
2g	<i>n</i> -N(Me) <sub>2</sub> -Ph	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 383,48 255-256	<u>18,26</u> 18,34	75
2h	<i>n</i> -SMePh	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 386,50 243-245	<u>14,50</u> 14,73	88

1	2	3	4	5
2i	3,4-diF-Ph	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 376,39 250-252	<u>14,89</u> 14,92	84
2j	3,4-diOMe-Ph	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 400,46 201-203	<u>13,99</u> 14,17	53
2k	3,4,5-triOMe-Ph	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S 430,49 221-223	<u>13,01</u> 13,10	64

8,51 м.ч. Сполуки **2** також мають сигнал СН протону гідразону, положення якого значно залежить від природи ароматичного замісника при 7,91–8,05 м.ч. (табл. 2).

**Таблиця 2.** Дані <sup>1</sup>H ЯМР-спектрів етил 4-[2-ариліденгідразино]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатів **2**

№ спол.	Хімічне зміщення, δ, м.ч.			
	СН, NH	СН <sub>3</sub> (3Н, с.)	аліфатичні протони	ароматичні протони
2a	8,48 СН піримід.	2,91	1,25 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,27 (2Н, кв., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,43 (3Н, м., 3'H+4'H+5'H); 7,97 (3Н, м., 2'H+6'H+CH <sub>гідразон</sub> );
2b	8,43 СН піримід.	2,83	1,25 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,22 (2Н, кв., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,23 (2Н, м., 3'H+5'H); 7,97 (3Н, м., 2'H+6'H+CH <sub>гідразон</sub> );
2c	8,51 СН піримід. 7,92 СН гідраз.	2,88	1,24 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,22 (2Н, кв., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,1–7,5 (3Н, м., 3'H+4'H+5'H); 8,43 (1Н, м., 2'H);
2d	8,46 СН піримід. 7,97 СН гідраз.	2,89	1,26 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,27 (2Н, кв., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,23 (2Н, д., 4'H+5'H); 7,82 (1Н, т., 6'H); 8,17 (1Н, с., 2'H);
2e	8,43 СН піримід. 8,01 СН гідраз.	2,93	1,26 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,76 (3Н, с., OCH <sub>3</sub> ); 4,25 (2Н, кв., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	6,97 (2Н, д., 3'H+5'H); 7,89 (2Н, д., 2'H+6'H);
2f	8,43 СН піримід. 7,95 СН гідраз.	2,89	1,3 (6Н, м., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,07 (2Н, кв., AgOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 4,25 (2Н, кв., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	6,97 (2Н, д., 3'H+5'H); 7,90 (2Н, д., 2'H+6'H);
2g	8,37 СН піримід. 7,97 СН гідраз.	2,92	1,27 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,96 (6Н, с., N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 4,26 (2Н, кв., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	6,86 (2Н, д., 3'H+5'H); 7,79 (2Н, д., 2'H+6'H);
2h	8,43 СН піримід.	-	1,25 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,87 (3Н, с., SCH <sub>3</sub> ); 4,23 (2Н, кв., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,28 (2Н, м., 3'H+5'H); 7,9 (3Н, м., 2'H+6'H+CH <sub>гідразон</sub> );
2i	8,42 СН піримід. 7,91 СН гідраз.	2,89	1,25 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,22 (2Н, кв., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,42 (2Н, кв., 5'H); 7,67 (1Н, м., 6'H); 8,15 (1Н, т., 2'H);
2j	8,51 СН піримід. 7,96 СН гідраз.	2,89	1,27 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,78 (6Н, д., 2OCH <sub>3</sub> ); 4,25 (2Н, кв., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,12 (2Н, м., 2'H + 5'H); 7,85 (1Н, т., 6'H);
2k	8,44 СН піримід. 8,05 СН гідраз.	2,89	1,27 (3Н, т., OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,67 (3Н, с., OCH <sub>3</sub> ); 3,84 (6Н, д., 2OCH <sub>3</sub> ); 4,25 (2Н, кв., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,28 (2Н, м., 2'H + 6'H);

Скринінг протимікробної активності сполук **2** проводили методом дифузії в агар («метод колодязів»). Антибактеріальну активність оцінювали шляхом вимірювання зон затримки росту відповідного мікроорганізму (табл. 3) [4, 5].

У результаті досліджень встановлено, що гідразони **2** в основному проявляють активність відносно *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis*. Причому сполуки **2b**, **2f**, **2j**, які містять невеликі замісники донорного характеру, а саме фтор чи

**Таблиця 3.** Протимікробні властивості досліджуваних етил 4-[2-ариліденгідразино]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатів **2** у концентрації 100 мг/мл

№ спол.	Середнє значення діаметра зони затримки росту в мм; кількість повторів дослідів n=3					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
2a	15	13	13	12	16	18
2b	14	14	16	13	16	19
2c	15	14	15	13	17	15
2d	15	13	13	12	15	16
2e	14	13	12	12	15	19
2f	14	14	14	13	15	21
2g	16	14	15	14	17	18
2h	15	13	15	13	16	17
2i	15	14	13	14	17	15
2j	15	14	15	13	16	21
2k	15	13	13	13	16	17
Ципрофлуксацин	26	28	25	24	28	ріст
Метронідазол	14	14	ріст	ріст	16	14

алкокси групи, також пригнічують ріст грибів *Candida albicans*.

**Висновки.** Отримано нові етил 4-[2-ариліденгідразино]-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилати, які без виключення всі пригнічують

ріст *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis*, причому сполуки, що містять невеликі замісники донорного характеру, а саме фтор чи алкокси групи у ариліденовому заміснику, також пригнічують ріст грибів *Candida albicans*.

### Література

1. Synthesis and Application of Some New Thienopyrimidine Derivatives as Antimicrobial Agents / Z. A. Hozien, F. M. Atta, Kh. M. Hassan [et al.] // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26, № 20. – P. 3733–3756.
2. Trypanoside, anti-tuberculosis, leishmanicidal, and cytotoxic activities of tetrahydrobenzothienopyrimidines / J. C. Aponte, A. J. Vaisberg, D. Castillo [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, № 8. – P. 2880 – 2886.
3. Синтез, модифікація і біологічна активність етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти / А. І. Федосов, С. М. Коваленко, С. В. Власов [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2008. – Т. 6, № 3 (23). – С. 33–38.
4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007 / [Л. С. Некрасова, В. М. Свита, Т. Г. Глушкевич та ін.]. – К. : МОЗ України, Державна сан.-епід. служба., 2007. – 79 с.
5. Coyle M. B. *Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing* / M. B. Coyle. – Washington : American Society for Microbiology, 2005. – 236 p.
6. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / [Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков та ін.]. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
7. Інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. – К. : Вид. офіц. 2001.

## ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛ 4-[2-АРИЛИДЕНГИДРАЗИНО]-5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИН-6-КАРБОКСИЛАТОВ

С. В. Власов, С. Н. Коваленко, В. П. Черных

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** исследована противомикробная активность синтезированных этил 4-[2-арилиденгидразино]-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов, полученных на основе модификации этил 4-гидразино-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата ароматическими альдегидами. Скрининг противомикробной активности проводили методом диффузии в агар («метод колодцев»). В результате установлено, что этил 4-[2-арилиденгидразино]-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилаты угнетают рост *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*.

**Ключевые слова:** тиофен, пиримидин, гидразоны, противомикробные средства.

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ETHYL 4-[2-ARYLIDENEHYDRAZINO]-5-METHYLTHIENO[2.3-D]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLATES

S. V. Vlasov, S. M. Kovalenko, V. P. Chernykh

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the antimicrobial activity of synthesized ethyl 4-[2-arylidenehydrazino]-5-methylthieno[2.3-d]pyrimidine-6-carboxylates, obtained by modification of ethyl 4-hydrazino-5-methylthieno[2.3-d]pyrimidine-6-carboxylate with benzaldehydes was studied. Antimicrobial activity of the compounds was investigated by agar well diffusion method. It was found that ethyl 4-[2-arylidenehydrazino]-5-methylthieno[2.3-d]pyrimidine-6-carboxylates inhibited *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* growth.

**Key words:** thiophene, pyrimidine, hydrazones, antimicrobial agents.

Отримано 31.10.14

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

УДК 615.014:582.929.4

## ОРГАНІЧНІ КИСЛОТИ НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ВИДІВ РОДУ *OSIMUM* L.

©С. М. Марчишин, М. І. Шанайда, А. І. Дуб

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** на основі використання хромато-мас-спектрометричного методу аналізу встановлено якісний склад та кількісний вміст органічних кислот у надземній частині п'яти представників роду *Ocimum* L. – *O. americanum*, *O. basilicum*, *O. basilicum* var. *citriodorum*, *O. canum* та *O. sanctum*. Встановлено, що в сировині усіх видів домінують аліфатичні кислоти (лимонна, яблучна, щавлева та маленова). Серед фенолокислот переважають п-гідроксикорична та ферулова.

**Ключові слова:** *Ocimum americanum*, *O. basilicum*, *O. basilicum* var. *citriodorum*, *O. canum*, *O. sanctum*, органічні кислоти, хромато-мас-спектрометричний аналіз.

**Вступ.** На сьогодні значної актуальності набуває всебічне фітохімічне дослідження лікарських рослин, а саме ідентифікація різноманітних сполук первинного та вторинного синтезу. Органічні кислоти належать до речовин первинного синтезу і досить широко розповсюджені в рослинах, різноманітні за структурою і біологічними властивостями, можуть перебувати у вільному стані або у вигляді солей, ефірів тощо [3, 4].

Значна кількість органічних кислот є фармакологічно активними речовинами (лимонна, бурштинова, пропіонова, корична, бузкова, бензойна, саліцилова та ін.), деякі використовуються у харчовій (яблучна, лимонна, бурштинова, бензойна, фумарова) та парфумерній (ефіри бензойної та фенолоцтової кислот) промисловості [4, 5].

На основі вищевказаного вважаємо актуальним дослідження кількісного вмісту та якісного складу органічних кислот у надземній частині представників роду *Ocimum* L.

Мета наших досліджень – аналіз якісного складу та кількісного вмісту вільних органічних кислот у надземній частині п'яти представників роду *Ocimum* L. – *O. americanum*, *O. basilicum*, *O. basilicum* var. *citriodorum*, *O. canum* та *O. sanctum*.

**Методи дослідження.** Ідентифікацію органічних кислот здійснювали методом паперової хроматографії (на папері марки «Filtrak FN-1») водних витягів трави порівняно із стандартними зразками речовин. Використовували такі системи розчинників: н-бутанол-мурашина кислота-вода (10:1:4) та етилацетат-мурашина кислота-вода (3:1:1). Проявниками хроматограм після їх висушування були 0,05 % спиртові розчини бромтимолового синього та бромкрезолового зеленого, а також 0,1 % розчин 2,6-ди-

хлорфеноліндофеноляту натрію [1, 2]. Кількісний вміст органічних кислот визначали згідно з [2] титриметричним методом (у перерахунку на яблучну кислоту).

Хромато-мас-спектрометричний аналіз вільних органічних кислот проводили на газовому хроматографі Agilent Technologies 6890 N з мас-спектрометричним детектором 5973N. Метиллові ефіри органічних кислот отримували за модифікованою методикою А. Carrapiso [6]. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007. Для досліджень використовували надземну частину рослин роду *Ocimum*, заготовлену під час масового цвітіння.

**Результати й обговорення.** На основі використання методу висхідної паперової хроматографії у досліджуваних екстрактах трави видів роду *Ocimum* були ідентифіковані яблучна, лимонна та щавлева кислоти. Вміст вільних органічних кислот у водних екстрактах трави досліджуваних видів, встановлений титриметричним методом, був наступним: *O. americanum* – 3,48 %, *O. basilicum* – 4,06 %, *O. basilicum* var. *citriodorum* – 4,28 %, *O. canum* – 3,91 % та *O. sanctum* – 3,32 %.

На основі проведеного хромато-мас-спектрометричного аналізу у траві *O. americanum* ідентифіковано 14 органічних кислот, *O. basilicum* – 18, *O. basilicum* var. *citriodorum* – 16, *O. canum* – 12 та *O. sanctum* – 15 (табл. 1, рис. 1). Сумарний вміст органічних кислот у траві *O. americanum* склав 5373 мг/кг, *O. basilicum* – 7397 мг/кг, *O. basilicum* var. *citriodorum* – 5002 мг/кг, *O. canum* – 4580 мг/кг та *O. sanctum* – 4938 мг/кг.

Як видно з даних таблиці 1, у надземній частині усіх досліджуваних видів аліфатичні органічні кислоти домінують над фенольними (ароматичними) як кількісно, так і за різномані-

Таблиця 1. Вміст органічних кислот у надземній частині видів роду *Ocimum*

Назва кислоти	<i>O. americanum</i>		<i>O. basilicum</i>		<i>O. basilicum</i> var. <i>citriodorum</i>		<i>O. canum</i>		<i>O. sanctum</i>	
	мг/кг	% до суми	мг/кг	% до суми	мг/кг	% до суми	мг/кг	% до суми	мг/кг	% до суми
Диметоксіоцтова	132	2,45	–	–	–	–	70	1,15	92	1,86
Щавлева	1651	30,72	1469	19,86	1191	23,81	964	21,05	1185	23,99
3,3-диметокси-пропіонова	–	–	925	0,53	27	0,54	–	–	–	–
Малонова	803	14,94	925	12,51	750	14,99	690	15,07	739	14,96
4,4-диметоксималяна	–	–	243	3,29	100	1,99	–	–	–	–
Фумарова	79	1,47	88	1,19	89	1,78	52	1,14	69	1,39
Фурфурилова	–	–	9	0,12	13	0,26	–	–	18	0,36
Бурштинова (янтарна)	217	4,04	267	3,61	236	4,72	152	3,32	209	4,23
Бензойна*	–	–	30	0,41	11	0,22	–	–	–	–
Фенілоцтова*	–	–	34	0,46	26	0,52	–	–	13	0,26
Саліцилова*	118	2,20	48	0,65	–	–	–	–	–	–
Яблучна	886	16,48	1333	18,02	42	0,84	1115	24,34	1383	28,01
2-оксоглутарова	58	1,08	–	–	–	–	–	–	–	–
Диметилмалонова	–	–	133	1,80	290	5,79	–	–	–	–
Азелаїнова	57	1,07	55	0,74	–	–	30	0,66	29	0,58
10-оксо-8-деценінова	59	1,08	–	–	–	–	–	–	18	0,36
Лимонна	1097	20,42	2074	28,04	1902	38,02	1340	29,25	1040	21,06
Ванілінова*	67	1,25	36	0,49	47	0,94	21	0,46	37	0,75
Бузкова*	38	0,71	51	0,69	26	0,52	28	0,61	24	0,49
п-гідроксикорична*	–	–	457	6,18	137	2,74	23	0,50	21	0,43
Ферулова*	111	2,07	104	1,41	115	2,30	95	2,07	61	1,24
Сумарний вміст аліфатичних кислот	5039	93,79	6637	89,73	4640	92,76	167	96,36	4782	96,84
Сумарний вміст фенольних кислот	334	6,21	760	10,27	362	7,24	4413	3,64	156	3,16

Примітка : \* – фенольні кислоти.

тністю складу. Сумарно вміст аліфатичних кислот є найвищим у траві *O. sanctum* (96,84 %), ароматичних – у траві *O. basilicum* (10,29 %). На основі зіставлення із літературними даними [1, 2, 7] можна зробити висновок про те, що виявлена нами значна кількість органічних кислот в траві представників роду *Ocimum* може мати певний вплив на фармакологічну активність фітосубстанцій, які плануємо отримати із вказаних видів у майбутньому.

Серед аліфатичних кислот у сировині досліджуваних видів кількісно домінують лимонна, яблучна та щавлева кислоти у різних співвідношеннях (табл. 1, рис. 2), у дещо меншій кількості виявлено малонову кислоту. Лимонна кислота є досить поширеною в природі і застосовується у медицині в складі лікарських засобів, що покращують енергетичний обмін [5], яблучна та щавлева використовуються в харчовій промисловості; малонова кислота є попередником у біосинтезі флавоноїдів [3, 4].

Серед фенольних кислот у траві досліджуваних видів кількісно домінують гідроксикоричні (п-гідроксикорична та ферулова) (табл. 1, рис. 3). Ці сполуки становлять значний інтерес у напрямі застосування у фармації [3], оскільки проявляють протизапальні, антимікробні, імунотропні, гепатопротекторні властивості. Вони синтезуються із коричної кислоти шляхом гідроксилювання (п-гідроксикорична) та метилювання (ферулова).

Найбільшу кількість п-гідроксикоричної кислоти (457 мг/кг) виявлено у траві *O. basilicum*. Вміст ферулової кислоти є найвищим у надземній частині *O. basilicum* var. *citriodorum* (115 мг/кг). Ідентифікована в надземній частині *O. americanum* та *O. basilicum* саліцилова кислота належить до малопоширених фенолокіслот і проявляє в складі ефірів протизапальну та антисептичну дію [3]. Як видно з таблиці 1, ряд органічних кислот (3,3-диметокси-пропіонова, 2-оксоглутарова, диметилмалонова тощо) виявлені лише в окре-

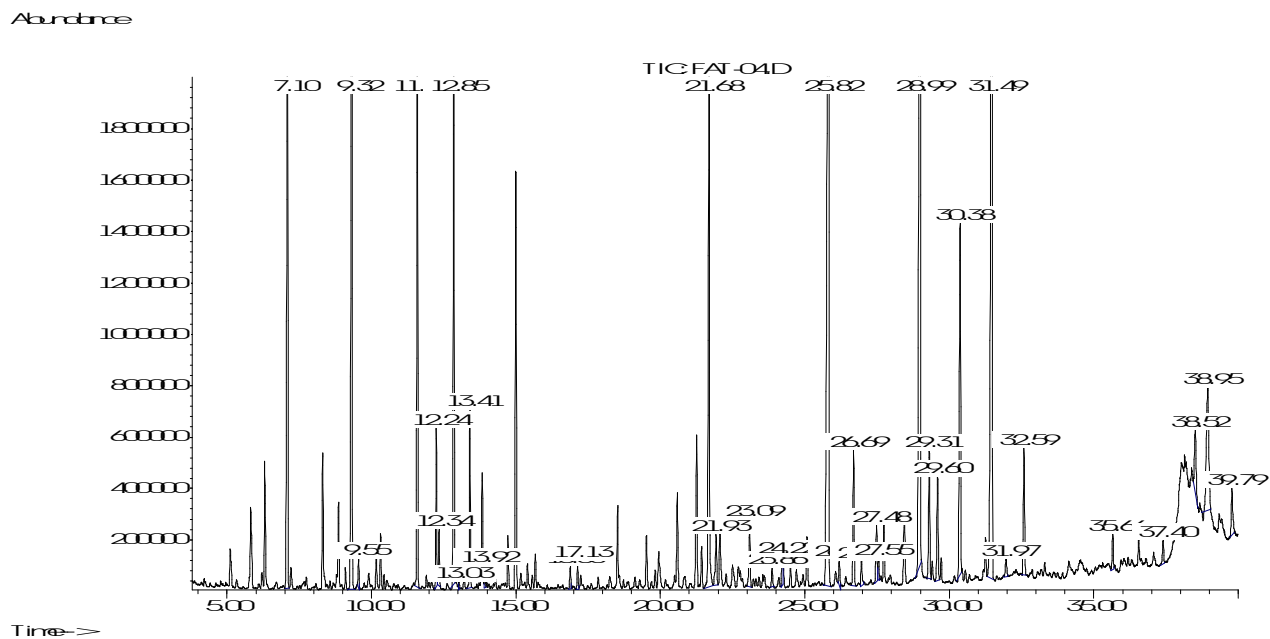


Рис. 1. Хроматограма органічних кислот у траві *O. basilicum*.

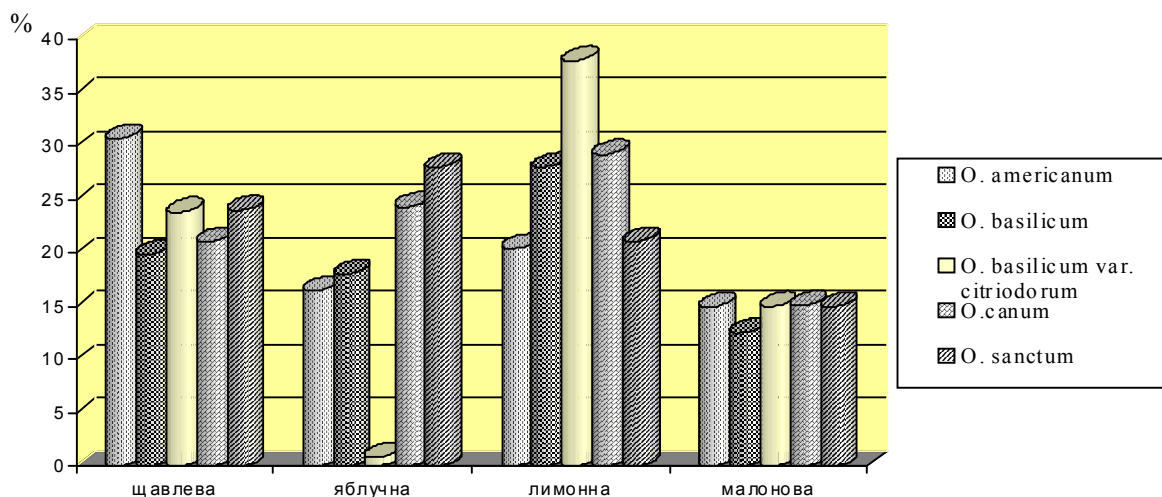


Рис. 2. Вміст основних аліфатичних органічних кислот у траві видів роду *Ocimum*.

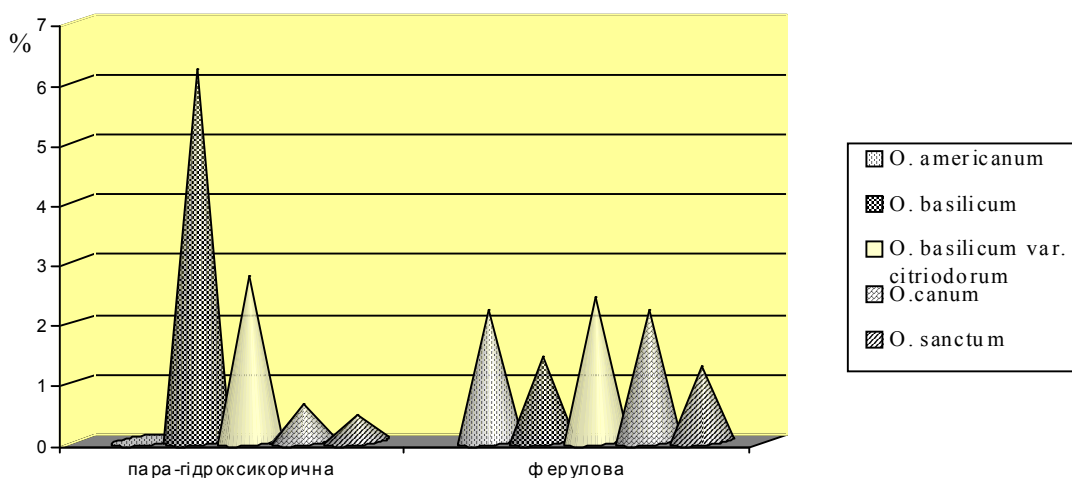


Рис. 3. Вміст основних гідроксикоричних кислот у траві видів роду *Ocimum*.

мих представників роду та можуть бути їх видо-специфічними ознаками.

**Висновки.** 1. Вперше здійснено хромато-мас-спектрометричний аналіз вільних органічних кислот у надземній частині видів роду *Ocimum*. Виявлено домінуючі та специфічні сполуки для кожного виду. Максимальний вміст органічних кислот виявлено у надземній частині *O. basilicum* – 7397 мг/кг.

#### Література

1. Бензель І. Л. Дослідження вмісту аскорбінової та вільних органічних кислот у фітосубстанціях бадану товстолистого / І. Л. Бензель, Р. Є. Дармограй, Л. В. Бензель // Фармац. журнал. – 2010. – № 1. – С. 98–101.
2. Вивчення якісного складу та динаміки накопичення вільних органічних кислот у вегетативних і генеративних органах гринделії розчепіреної / [І. В. Ємельянова, В. М. Ковальов, С. В. Ковальов, І. О. Журавель] // Фармац. журнал. – 2009. – № 1. – С. 80–84.
3. Куркин В. А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевт. вузов. – Самара : ООО «Офорт» Сам ГМУ, 2004. – 1180 с.
4. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие /

2. Встановлено, що в траві усіх досліджуваних видів домінують алифатичні кислоти (лимонна, яблучна, щавлева та маленова). Серед фенолокислот переважають п-гідроксикорична та ферулова.

3. Отримані результати можуть бути використані при розробці методик контролю якості на досліджувані види рослинної сировини та при отриманні нових біологічно активних субстанцій.

под ред. Г. П. Яковлева. – СПб. : СпецЛит, 2006. – С. 150–155.

5. Brul S. Preservative agents in foods, mode of action and microbial resistance mechanisms / S. Brul, P. Coote // Intl. J. Food Microbiology. – 1999. – Vol. 50, № 1–2. – P. 1–17.

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

7. Phytochemical constituent and antioxidant activity of extract from the leaves of *Ocimum gratissimum* // C. Afolabi, E. Akinmoladun, O. Ibukun [et al.] // Scient. Research and Essay. – 2007. – Vol. 2, №5. – P. 163–166.

## ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВИДОВ РОДА *OCIMUM* L.

**С. М. Марчишин, М. И. Шанайда, А. И. Дуб**

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

**Резюме:** на основании использования хромато-масс-спектрометрического метода анализа установлен качественный состав и количественное содержание органических кислот в надземной части пяти представителей рода *Ocimum* – *O. americanum*, *O. basilicum*, *O. basilicum* var. *citriodorum*, *O. canum* и *O. sanctum*. В надземной части растений идентифицировано от 12 до 18 органических кислот. Наивысшее суммарное содержание органических кислот обнаружено в траве *O. basilicum* (7397 мг/кг). Установлено, что в сырье всех исследованных видов доминируют алифатические кислоты (лимонная, яблочная, щавелевая и маленовая). Среди фенолокислот преобладают п-гидроксикоричная и феруловая.

**Ключевые слова:** *Ocimum americanum*, *O. basilicum*, *O. basilicum* var. *citriodorum*, *O. canum*, *O. sanctum*, органические кислоты, хромато-масс-спектрометрический анализ.

## ORGANIC ACIDS OF AERIAL PART OF GENUS *OCIMUM* L. SPECIES

**S. M. Marchyshyn, M. I. Shanayda, A. I. Dub**

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

**Summary:** the chemical composition of the organic acids obtained from *Ocimum americanum*, *O. basilicum*, *O. basilicum* var. *citriodorum*, *O. canum* and *O. sanctum* herbs were analyzed by gas chromatography–mass spectrometry method. In the above-ground parts of plants it was found from 12 to 18 organic acids. The highest total content of organic acids installed in the herb of *O. basilicum* (7397 mg/kg). It was established that aliphatic acids (citric, malic, oxalic and malonic) dominate in the herbs of both species. Hydroxycinnamic and ferulic acids are dominated among aromatic acids.

**Key words:** *Ocimum americanum*, *O. basilicum*, *O. basilicum* var. *citriodorum*, *O. canum*, *O. sanctum*, organic acids, gas chromatography–mass spectrometry method.

Отримано 24.10.14



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

УДК 615.322:582.982:547.58:547.46:577.115.3

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У СИРОВИНІ ОГІРКА ПОСІВНОГО

© О. В. Гамуля, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** методом газової хроматографії в стебла та листі огірка посівного досліджено якісний склад та кількісний вміст органічних, в тому числі жирних, кислот. Всього виявлено та ідентифіковано 12 органічних та 17 жирних кислот. Спільними та домінуючими компонентами органічних кислот були лимонна та яблучна кислота, жирних – пальмітинова та ліноленова кислоти.

**Ключові слова:** огірок посівний, листя, стебла, органічні кислоти, жирні кислоти.

**Вступ.** Сучасність стану розвитку фармації зумовлена пошуком нових джерел біологічно активних речовин. Нашу увагу привернула розповсюджена овочева рослина, що культивується у багатьох країнах світу, – огірок посівний (*Cucumis sativus* L.) родини Гарбузові (*Cucurbitaceae*). Рослина неофіційна, досить вивчений хімічний склад та біологічна активність плодів (їстівні властивості огірка добре відомі в Україні), проте відомості про хімічний склад та фармакологічні властивості біологічно активних речовин стебла та листя огірка фрагментарні [1, 2].

Одними з важливих складових лікарських рослин є органічні кислоти, які відіграють значну роль при утворенні біологічно активних речовин: з них синтезуються терпени та терпеноїди, вони є вихідними сполуками при утворенні амінокислот [3]. Органічні кислоти виявляють антиоксидантну, жарознижувальну, потогінну дію та здатні втворювати спрагу [2, 4, 5, 6]. В доступній нам літературі знайдено відомості про наявність в огірка органічних та жирних кислот [1, 2, 5]. Тому більш детальне вивчення вмісту цих сполук у сировині огірка посівного є перспективним та актуальним.

Метою роботи було вивчення якісного складу та кількісного вмісту органічних, в тому числі жирних, кислот в стебла та листі огірка посівного сорту «Джерело».

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження були листя та стебла огірка сорту «Джерело», які були заготовлені в червні-серпні 2013 р. в Харківській області. Дослідження компонентного складу та кількісного вмісту органічних та жирних кислот проводили на базі Національного інституту винограду і вина «Магарач» Української академії аграрних наук при консультативній допомозі старшого наукового співробітника Б. О. Виноградова за методикою, що викладено у роботі [7].

**Результати й обговорення.** Якісний склад та кількісний вміст органічних, в тому числі жирних, кислот стебла та листя огірка посівного наведено у таблицях 1, 2, хроматограми – на рисунку 1.

**Таблиця 1.** Якісний склад і кількісний вміст органічних кислот у сировині огірка посівного сорту «Джерело»

№ з/п	Сполука	Вміст мг/кг у	
		листі	стеблі
<b>Кислоти алифатичного ряду</b>			
<b>монокарбонові</b>			
1	капронова	28,8	-
2	пеларгонова	-	-
<b>дикарбонові кислоти</b>			
3	бурштинова	478,1	878,0
4	малонова	200,8	150,2
5	фумарова	35,5	236,3
6	щавлева	144,7	188,9
7	яблучна	1387,4	2704,3
<b>трикарбонові кислоти</b>			
8	лимонна	8639,1	10829,1
<b>Кислоти ароматичного ряду</b>			
9	4-гідроксибензойна	-	-
10	бензойна	-	-
11	ванілінова	-	56,4
12	гентизинова	76,1	-
13	п-кумарова	93,9	-
14	саліцилова	25,7	99,0
15	фенілоцтова	10,5	-
16	ферулова	461,5	-
Разом		11582,1	15142,2

У сировині (стебла, листя) огірка посівного виявлено та ідентифіковано загалом 12 органічних та 17 жирних кислот. У стебла огірка встановлено 8 органічних кислот, з яких най-

**Таблиця 2.** Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у сировині огірка посівного сорту «Джерело»

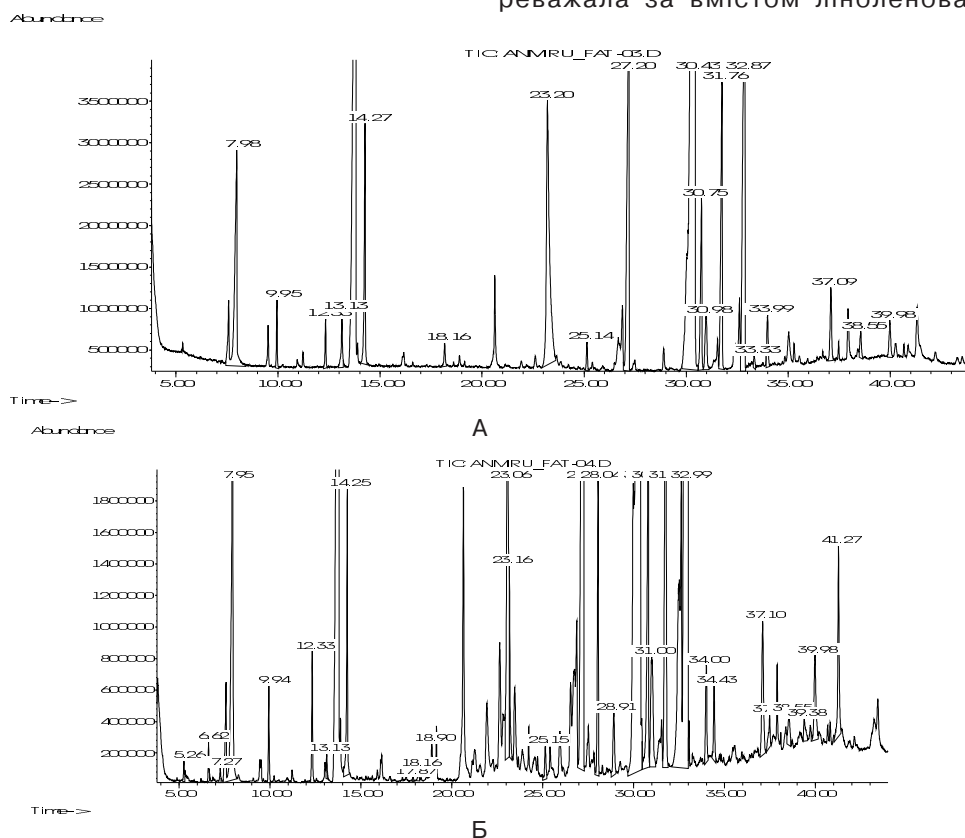
№ з/п	Сполука	Вміст мг/кг у	
		листі	стеблі
<b>Насичені жирні кислоти</b>			
1	2-оксипальмітинова	158,0	-
2	арахінова	238,4	238,6
3	бегенова	399,7	369,0
4	гептадеканова	172,3	-
5	лауринова	64,2	-
6	міристинова	246,2	-
7	пальмітинова	3753,5	2809,0
8	пентадеканова	81,4	106,6
9	стеаринова	1133,3	782,3
10	тетракозанова	287,1	209,3
11	трикозанова	110,6	138,4
Сума насичених жирних кислот		6644,7	4653,2
<b>Ненасичені жирні кислоти</b>			
12	2-гексенова	26,6	-
13	3-гексенова	47,6	-
14	лінолева	1247,2	1381,6
15	ліноленова	8147,4	3173,5
16	олеїнова	446,9	348,0
17	пальмітолеїнова	503,3	-
Сума ненасичених жирних кислот		10419	4903,1
Загальна сума жирних кислот		17063,7	9556,3

більше лимонної кислоти – 10829,1мг/кг, що становило понад 70 % від загальної суми органічних кислот – 15142,2 мг/кг. Значний вміст встановлено яблучної (2704,3 мг/кг) та бурштинової (878,0 мг/кг) кислот. Найнижчий вміст у стеблах саліцилової (99,0 мг/кг) та ванілінової (56,4 мг/кг) кислот, їх сумарний вміст майже у 70 разів нижчий, ніж вміст лимонної кислоти.

Жирні кислоти стебла представлено 10 речовинами, з них 7 насичених та 3 ненасичені жирні кислоти. Вміст загальної суми жирних кислот становив 9556,3 мг/кг, з них вміст ненасичених кислот становив 4903,1 мг/кг, що складало більше половини загального вмісту цих сполук. Найбільше ліноленової (3173,5 мг/кг), пальмітинової (2809,0 мг/кг) та лінолевої (1381,6 мг/кг) кислот.

У листі огірка посівного ідентифіковано 12 органічних та 17 жирних кислот. З органічних кислот переважали за вмістом лимонна (8639,1 мг/кг) та яблучна (1387,4 мг/кг) кислоти, вміст яких склав, відповідно, близько 75 та 12 % від загального вмісту суми органічних кислот (11582,1 мг/кг). Найменше в цьому виді сировини було фенілоцтової (10,5мг/кг), саліцилової (25,7мг/кг) та капронової (28,8 мг/кг) кислот.

Із жирних кислот у листі огірка посівного переважала за вмістом ліноленова кислота –



**Рис. 1.** Хроматограма органічних та жирних кислот стебел (А), листя (Б) огірка посівного.

8147,4 мг/кг, що склало майже половину від вмісту суми ненасичених жирних кислот, з насичених більш ніж половину від суми насичених жирних кислот склав кількісний вміст пальмітинової кислоти (3753,5 мг/кг).

**Висновки.** 1. Методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектором у сировині огірка посівного встановили якісний склад органічних, в тому числі жирних, кислот і кількісний вміст компонентів кожної групи.

2. Виявлено домінуючий компонент органічних кислот – це лимонна кислота, найвищий вміст якої спостерігався в стеблах огірка (10829,1мг/кг).

3. З жирних кислот переважала ненасичена ліноленова кислота, її вміст найвищий в листі (8147,4мг/кг), що в 2,5 раза більше, ніж в стеблах (3173,5 мг/кг). З насичених кислот у листі переважала пальмітинова кислота (3753.5 мг/кг), в стеблах її вміст нижче в 1,3 раза (2809,0 мг/кг).

#### Література

1. Болотских А. С. Овощи Украины / А. С. Болотских. – Харьков : Орбита, 2001. – С. 399–410.
2. Потемкина Л. В. Огурцы в натуральном питании / Л. В. Потемкина. – Челябинск : Аркаим, 2007.– 47 с.
3. Красильникова Л. О. Біохімія рослин / Л. О. Красильникова, О. О. Авксентьева, В. В. Жмурко. – Х. : Колорит, 2007. – 191 с.
4. Практическая фитотерапия / [Т. А. Виноградова, Б. Н. Гажев, В. М. Виноградов и др.]. – М. : ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 674 с.
5. Lim T. K. Cucumis sativus: Edible Medicinal and Non-

Medicinal Plants / Т. К. Lim // London, New York: Springer. – 2012. – Vol. 2. – P. 239–249.

6. Fokou E. Chemical Properties of Some Cucurbitaceae Oils from Cameroon / E. Fokou, M. B. Achu, G. Kansci // Pakistan Journal of Nutrition. – 2009. – Vol. 8, № 9. – P. 1325–1334.

7. Батюченко И. И. Изучение органических кислот в листьях, стеблях, мужских цветках тыквы обыкновенной / И. И. Батюченко, Ю. А. Федченкова, О.П. Хворост // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 6. – С. 9–11.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В СЫРЬЕ ОГУРЦА ПОСЕВНОГО

**О. В. Гамуля, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** методом газовой хроматографии в листьях и стеблях огурца посевного исследован качественный состав и количественное содержание органических, в том числе жирных, кислот. Всего обнаружено и идентифицировано 12 органических и 17 жирных кислот. Общими и доминирующими компонентами органических кислот являются лимонная кислота, яблочная кислота, из жирных – пальмитиновая и линоленовая кислоты.

**Ключевые слова:** огурец посевной, листья, стебли, органические кислоты, жирные кислоты.

## INVESTIGATION OF ORGANIC ACIDS IN RAW OF CUCUMIS SATIVUS

**O. V. Hamulya, Yu. A. Fedchenkova, O. P. Khvorost**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the qualitative composition and quantitative content of organic and fatty acids in leaves and stems of cucumber by gas chromatography was investigated. 12 organic acids and 17 fatty acids was identified. Citric and malic acid was general and dominant components in organic acids, in fatty - palmitic and linoleic acids.

**Key words:** Cucumis sativus, leaves, stems, organic acids, fatty acids.

Отримано 04.11.14

## ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ГЛІКОАЛКАЛОЇДІВ У НАДЗЕМНИХ ЧАСТИНАХ ОВОЧЕВИХ РОСЛИН РОДИНИ SOLANACEAE

© Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянц, В. А. Міщенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті наведено результати визначення вмісту глікоалкалоїдів у надземних частинах рослин родини пасльонові, для чого було використано метод абсорбційної спектрофотометрії. Доведено можливість застосування розчину бромтимолового синього для здійснення аналізу. Визначено, що випробовувані розчини характеризуються наявністю максимуму поглинання при довжині хвилі 410 нм. Встановлено, що трава картоплі характеризується найвищим вмістом глікоалкалоїдів серед досліджуваних видів сировини.

**Ключові слова:** родина Solanaceae, глікоалкалоїди, абсорбційна спектрофотометрія.

**Вступ.** Родину Solanaceae вважають однією з найбільш поширених родин, вона нараховує близько 90 родів та близько 2000 видів рослин, серед яких є лікарські, декоративні види, а також овочеві рослини, що використовуються у харчовій промисловості [1]. Більшість з овочевих рослин даної родини (картопля, помідор та баклажан) належить до роду Пасльон, що свідчить про можливу близькість хімічного складу та фармакологічної активності до пасльону [2, 3]. Осільки у промислових масштабах заготівлі підлягають бульби або плоди овочевих рослин, їх надземна частина залишається у якості відходів, проте її використання може дати ще й великий економічний ефект. Тому є актуальним вивчення хімічного складу надземних частин овочевих рослин родини пасльонові як потенційного джерела біологічно активних речовин.

Відомо, що представники родини пасльонові належать до лікарської рослинної сировини, що містить алкалоїди, при чому для цієї родини природа алкалоїдів, що входять до складу, є маркером роду [4]. Здебільшого представники родини пасльонові містять водночас тропанові та стероїдні алкалоїди, але одні з них домінують над іншими. Наприклад, рослини родів *Datura*, *Atropa*, *Hyoscyamus*, *Scopolia*, *Physalis* містять переважно тропанові алкалоїди. Для рослин родів *Solanum*, *Lycopersicon* спостерігається значна більшість глікоалкалоїдів [5, 6, 7]. Враховуючи вищезазначене, метою нашої роботи було дослідження вмісту суми глікоалкалоїдів у надземних частинах картоплі, помідора їстівного, баклажану синього, перцю однорічного та фізалісу звичайного. Для здійснення даної роботи було необхідно розробити методики ідентифікації та кількісного визначення глікоалкалоїдів у зазначеній сировині.

**Методи дослідження.** Для виконання експериментальної роботи використовували мірний посуд класу А та реактиви, що відповідають вимогам ДФУ.

Ідентифікацію глікоалкалоїдів у випробовуваних розчинах з надземних частин овочевих рослин родини пасльонові здійснювали за допомогою методу тонкошарової хроматографії (ТШХ). Випробовувані розчини для хроматографування готували наступним чином: висушені надземні частини картоплі або помідору їстівного, або перцю однорічного, або баклажану синього, або фізалісу звичайного подрібнили до розміру часток, що проходять крізь сито з діаметром отворів 0,35 мм. 1,0000 г подрібненої сировини помістили у колбу місткістю 50 мл, додали 10 мл 40 % спирту етилового та кип'ятили на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 60 хвилин. Вміст колби охолодили, відфільтрували та випарили до суху на водяній бані. Сухий залишок розчинили у 5 мл 0,05 М розчину сірчаної кислоти та перенесли отриманий розчин у ділільну лійку. До розчину додали 1 мл аміаку розчину концентрованого та струшували 3 рази протягом 3 хв кожний раз з 5 мл етилацетату. Об'єднані етилацетатні витяжки фільтрували через паперовий фільтр з натрію сульфатом безводним, після чого випаровували до сухого на водяній бані. Сухий залишок розчинили у 0,5 мл метанолу.

Для приготування розчину порівняння 0,001 г соласодину розчинили у 0,5 мл метанолу.

Для хроматографування використовували пластинки ТШХ Sorbfil (ЗАО «Сорбполімер») із шаром силікагелю. Хроматографували висхідним способом у системі розчинників: гексан-етилацетат (1:1).

На пластинку нанесли у вигляді смуг по 20 мкл випробовуваних розчинів та 10 мкл розчину

порівняння. Після проходження системою розчинників відстані 10 см від лінії старту пластинку висушили при температурі від 100° С до 105° С протягом 15 хв, охолодили та обробили проявником: калію йодовісмутату розчином Р2 (реактивом Драгендорфа).

Для встановлення кількісного вмісту глікоалкалоїдів у сировині було обрано метод спектрофотометрії. Збільшенню специфічності даного методу визначення сприяє здатність алкалоїдів утворювати іонні асоціати з барвниками різної хімічної природи [8]. Для кількісного визначення глікоалкалоїдів у досліджуваних зразках сировини методом абсорбційної спектрофотометрії була розроблена наступна методика: висушені надземні частини картоплі або помідору їстівного, або перцю однорічного, або баклажану синього, або фізалісу звичайного подрібнили до розміру часток, що проходять крізь сито з діаметром отворів 0,35 мм. 1, 0000 г подрібненої сировини помістили у колбу місткістю 50 мл, додали 10 мл 40 % спирту етилового та кип'ятили зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 60 хвилин. Вміст колби охолодили і відфільтрували у мірну колбу місткістю 20 мл, сировину у колбі промили двічі 40 % спиртом по 5 мл щоразу, фільтруючи у ту ж мірну колбу. Об'єм розчину довели до позначки тим же розчинником. 4 мл фільтрату випарили насухо, сухий залишок розчинили у 10 мл 0,2 М фосфатного буферного розчину з рН 7,5 і кількісно перенесли у ділильну лійку, додали 0,5 мл розчину бромтимолового синього Р1, 10 мл хлороформу та струшували протягом 3 хвилин. Отриману хлороформну витяжку відфільтрували крізь паперовий фільтр з 1 г натрію сульфату безводного у мірну колбу місткістю 50 мл. Екстракцію повторили ще 2 рази, кожного разу по 10 мл хлороформу, відфільтровуючи хлороформне вилучення крізь той самий фільтр у ту саму мірну колбу. Фільтр промили 3 мл хлороформу. У колбу додали 10 мл спиртового розчину кислоти борної, довели 96 % спиртом етиловим до позначки, перемішали та вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 410 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Як розчин порівняння використовували розчин стандартного зразка соласодину, приготований наступним чином. 0,1160 г соласодину кількісно перенесли 50 мл води у ділильну лійку, розчинили і додали 0,5 мл аміаку розчину концентрованого та трічі збовтували з 20, 15 та 15 мл хлороформу, кожного разу по 3 хвилини. Хлороформне вилучення відфільтрували крізь паперовий фільтр з 2 г натрію сульфату безводного у мірну колбу місткістю 100 мл та довели об'єм розчину хлороформом до позначки. 10 мл

отриманого розчину перенесли у мірну колбу місткістю 100 мл та довели об'єм розчину хлороформом до позначки. 3 мл отриманого розчину стандартного зразка помістили у ділильну лійку, додали 7 мл хлороформу, 0,5 мл розчину бромтимолового синього Р1, 10 мл 0,2 М фосфатного буферного розчину з рН 7,5 та струшували протягом 3 хвилин. Хлороформне вилучення відфільтрували крізь паперовий фільтр з 1 г натрію сульфату безводного у мірну колбу місткістю 50 мл. Екстракцію повторили ще 2 рази, кожного разу по 10 мл хлороформу. Вилучення відфільтрували крізь той самий фільтр у ту саму мірну колбу. Фільтр промили 3 мл хлороформу. У колбу додали 10 мл спиртового розчину кислоти борної, довели 96 % спиртом етиловим до позначки. Вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 410 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Вміст суми глікоалкалоїдів у сировині (%) у перерахунку на соласодин розраховували за формулою:

$$X = \frac{3 \cdot m_0 \cdot A \cdot 100 \cdot 100}{2 \cdot A_0 \cdot 100 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

де  $m_0$  – маса наважки стандартного зразка соласодину, г;

$m$  – маса наважки зразка сировини, г;

$W$  – вміст вологи у сировині, %;

$A$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину порівняння.

**Результати й обговорення. Ідентифікація глікоалкалоїдів.** У результаті проведеного хроматографічного дослідження було підтверджено наявність глікоалкалоїдів у надземних частинах овочевих рослин родини пасльонові (рис. 1). Після обробки пластинки проявником спостерігали появу оранжевих плям на хроматограмах випробовуваних розчинів з картоплі (2), помідору їстівного (3), перцю однорічного (4), фізалісу звичайного (5) та баклажану синього (6) на рівні зони стандартної речовини соласодину (1) на хроматограмі стандартного розчину соласодину.

**Кількісне визначення глікоалкалоїдів.** У попередніх спектрофотометричних дослідженнях було виявлено, що спектри поглинання випробовуваних розчинів, одержаних з надземних частин овочевих культур родини пасльонові, мають однаковий хід кривих світлопоглинання і положення максимуму поглинання – при довжині хвилі 410 нм. Аналогічним був спектр порівняння розчину соласодину.

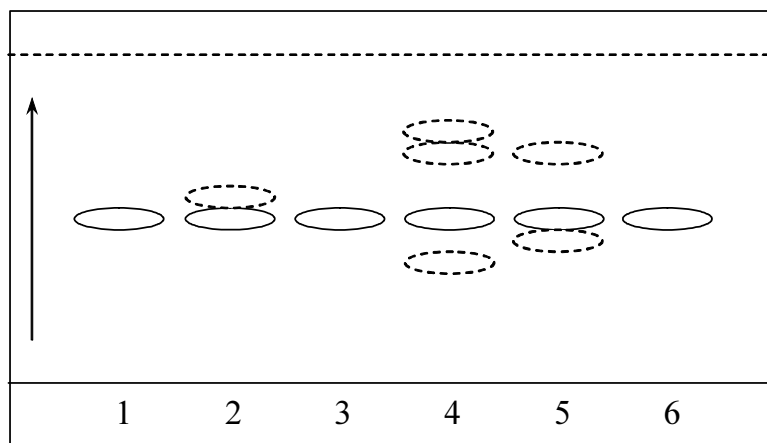


Рис. 1. Схема хроматограми випробовуваних розчинів з овочевих рослин родини пасльонові.

Згідно з описаною методикою було проведено визначення і розраховано вміст суми алкалоїдів у досліджуваних зразках рослин родини пасльонові. Розрахунок вмісту алкалоїдів для цих видів рослин проводили в перерахунку на соласодин. Результати дослідження вмісту суми глікоалкалоїдів у надземних частинах овочевих рослин родини пасльонові у перерахунку на соласодин наведено на рисунку 2.

Найвищим вмістом глікоалкалоїдів характеризується трава картоплі (0,022 %). Найнижчий вміст даної групи біологічно активних сполук спостерігався у траві баклажану синього (0,008 %).

Таким чином, за допомогою методу ТШХ проведено доказ наявності глікоалкалоїдів, зокрема соласодину, у надземних частинах овочевих рослин родини пасльонові, а за допомогою методу абсорбційної спектрофотометрії визначено кількісний вміст їх суми у досліджуваних зразках сировини.

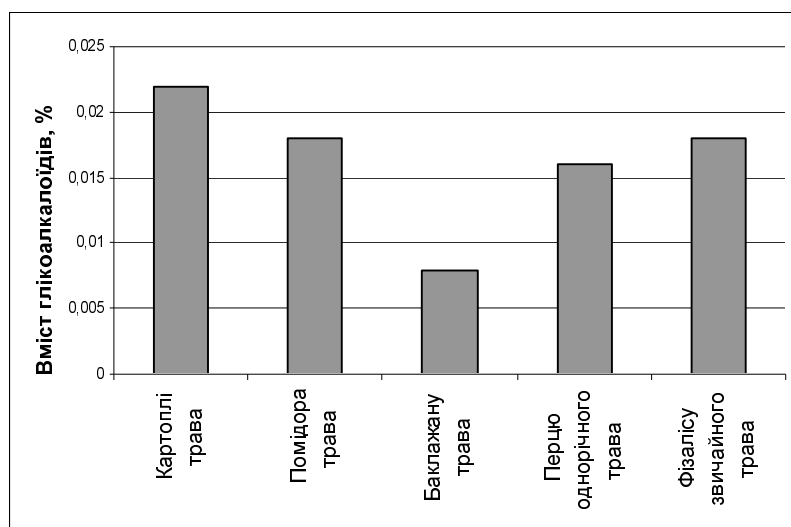


Рис. 2. Вміст суми глікоалкалоїдів (%) у надземних частинах овочевих рослин родини пасльонові.

**Висновки.** 1. Методом ТШХ доведено наявність глікоалкалоїдів, зокрема соласодину, у надземних частинах овочевих рослин родини пасльонові: траві картоплі, помідора, перцю однорічного, баклажану та фізалісу звичайного.

2. Запропоновано методику визначення глікоалкалоїдів у надземних частинах картоплі, помідора, перцю однорічного, баклажану та фізалісу звичайного з використанням екстракційно-спектрофотометричного методу; розрахо-

вано їх кількісний вміст у перерахунку на соласодин. Встановлено, що трава картоплі характеризується вищим вмістом глікоалкалоїдів (0,022 %).

3. Результати дослідження дозволяють припустити перспективу вторинної переробки та утилізації надземних частин овочевих рослин родини пасльонові як відходів сільського господарства та застосування їх як перспективних джерел для отримання глікоалкалоїдів.

**Література**

1. Wiart Christophe Ethnopharmacology of Medicinal Plants / Christophe Wiart. – New Jersey : Humana press, 2002. – 241 p.
2. Biological investigations of dried fruit of *Solanum nigrum* Linn / U. K. Karmakar, U. K. Tarafder, S. K. Sadhu [et al.] // S. J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 38 – 45.
3. Haniffa M. A. Evaluation of immunostimulant potential of *Solanum nigrum* L. using fish, *etroplus suratensis* challenged with *aphanomyces invadens* / M. A. Haniffa // Int. J. Pharm. Bio Sci. – 2011. – № 1. – P. 429 – 436.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав и использование; семейства Magnoliaceae – Limoniaceae. – Л. : Наука, 1984. – 460 с.
5. Костенникова З. П. Оптимизация условий экстракционно-фотометрического определения алкалоидов группы тропана / З. П. Костенникова, И. В. Чичкова // Фармация, 1989 – № 5. – С. 35 – 39.
6. Cataldi T. Capillary electrophoresis of tropane alkaloids and glycoalkaloids occurring in Solanaceae plants / T. Cataldi, G. Bianeo // Methods Mol. Biol. – 2008. – № 10. – P. 171 – 203.
7. Van Der Berg R. G. Solanaceae / R. G. Van Der Berg. – London : Chapman and Hall, 2001. – 178 p.
8. Міщенко В. А. Цілеспрямований пошук протисудомних субстанцій з рослин родини Solanaceae [текст]: дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.02: захищена 29.11.13, затв. 14.02.14 / Міщенко Володимир Анатолійович. – Запоріжжя, 2013. – 160 с.

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛИКОАЛКАЛОИДОВ В НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЯХ ОВОЩНЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА SOLANACEAE****Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгиянц, В. А. Мищенко***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье представлены результаты изучения содержания гликоалкалоидов в надземных частях растений семейства пасленовые, для чего были использованы методы тонкослойной хроматографии и абсорбционной спектрофотометрии. Доказана возможность использования раствора бромтимолового синего для осуществления анализа. Обнаружено, что испытуемые растворы характеризуются наличием максимума поглощения при длине волны 410 нм. Установлено, что трава картофеля характеризуется наивысшим содержанием гликоалкалоидов среди исследуемых видов сырья.

**Ключевые слова:** семейство Solanaceae, гликоалкалоиды, абсорбционная УФ-спектрофотометрия.

**RESEARCH OF THE GLYCOALKALOIDS CONTENT IN AERIAL PARTS OF THE VEGETABLE HERBS OF THE SOLANACEAE FAMILY****Yu. S. Prokopenko, V. A. Heorhiyants, V. A. Mishchenko***National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** results of the study of the glycoalkaloids content in aerial parts of the Solanaceae family are presented in the article. Thin-layer chromatography and absorption spectroscopy methods have been used. The possibility of using of the bromothymol sulfone phthalein solution for research has been proved. Results have shown that the test solutions were characterized by maximum absorption at a wavelength of 410 nm. It has been found that potato herb characterized by the highest content of glycoalkaloids among researched kinds of raw materials.

**Key words:** Solanaceae family, glycoalkaloids, absorption spectroscopy method.

Отримано 20.11.14

## ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО ТА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ РУТИ САДОВОЇ

© А. Р. Грицик, М. В. Мельник

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме:** встановлено якісний склад і кількісний вміст амінокислот і жирних кислот у траві рути садової. У досліджуваній сировині ідентифіковано 17 амінокислот та 16 жирних кислот. Домінуючими амінокислотами у траві рути садової є гліцин, аргінін, валін та аланін, серин. Жирні кислоти в траві рути садової представлені такими ненасиченими кислотами: ліноленою, ліолевою та олеїною. З насичених жирних кислот переважає пальмітинова кислота.

**Ключові слова:** рута садова, трава, амінокислоти, жирні кислоти, якісний склад, кількісне визначення.

**Вступ.** Одними із найважливіших компонентів комплексу біологічно активних речовин рослин є амінокислоти та жирні кислоти. Вони знаходяться в надземних і підземних органах практично всіх квіткових рослин. Умови зовнішнього середовища активно впливають на обмінні процеси рослини, тобто можуть суттєво змінювати біосинтез і накопичення в них амінокислот та жирних кислот. У рослинному світі ідентифіковано понад 200 жирних кислот [1].

Одним з потенційних джерел надходження амінокислот та жирних кислот до організму людини є лікарські рослини та фітозасоби на їх основі. Однією з таких рослин є рута садова (*Ruta graveolens* L.) родини Рутові (*Rutaceae*).

Трава рути садової містить алкалоїди (похідні хіноліну, фуροхіноліну, акрадину), велику кількість ефірної олії (до 1,75 %), фурукумари-ни, смоли, акроніцин, гідроксикоричні кислоти, анісову та гравіолонову кислоти, флавоноїди (від 1 до 2,2 % рутину), смоли, гіркоти, дубильні речовини [2–4].

Проте дотепер амінокислоти і жирні кислоти рути садової вивчено недостатньо, що викликає значний інтерес у дослідників.

Мета роботи – встановити якісний склад та кількісний вміст амінокислот та жирних кислот в траві рути садової.

Об'єктами дослідження була трава рути садової, заготовлена на дослідних ділянках лікарських рослин фармацевтичного факультету ІФНМУ у фазу цвітіння в 2013 році.

**Методи дослідження.** Хроматографічне виявлення амінокислот проводили методом висхідної паперової хроматографії «Filtrak FN-4» у системі розчинників н – бутанол – оцтова кислота – вода очищена (4:1:2). Хроматограми висушували, обробляли 0,2 % розчином нінгідри-

ну в спирті Р і нагрівали в сушильній шафі при температурі 80 °С протягом 10 хв. Амінокислоти ідентифікували за забарвленням плям порівняно зі зразками стандартного набору амінокислот.

Дослідження амінокислот проводили за методикою аналізу амінокислот у гідролізаті білка. Для цього наважку подрібненої сировини (400 мг) поміщали в ампулу об'ємом 50 мл, додавали рівну кількість концентрованої хлористоводневої кислоти, продуваючи азотом для видалення повітря, закривали герметично притертим корком і ставили у термостат при температурі 120 °С на 24 години. Потім пробу фільтрували, переносили у фарфорову чашку, в якій розчин упарювали у суміші азоту до видалення кислоти хлористоводневої та встановлення рН у межах 1,6 – 2,0. Після цього пробу ще раз фільтрували крізь паперовий фільтр і доводили розчином натрію гідроксиду до рН 2,2. Підготовлену пробу в кількості 50 мкл вносили до амінокислотного аналізатора. Кількісний аналіз амінокислот у траві рути садової проводили за допомогою амінокислотного аналізатора ААА Т-339 М (Чехія) у лабораторії Інституту тваринництва НААН.

Дослідження жирних кислот проводили методом хромато-мас-спектрометрії на хроматографі Agilent Technologies 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973 в Національному інституті винограду і вина «Магарач» Української академії аграрних наук за сприянням Б. О. Виноградова.

Для ідентифікації компонентів використовували базу бібліотеки мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 із загальною кількістю спектрів 470000 за допомогою програми для ідентифікації AMDIS і NIST [4–7].

**Результати й обговорення.** Результати дослідження амінокислотного складу рути



садової методами паперової і рідинної хроматографії наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Амінокислотний склад трави рути садової

Амінокислота	R <sub>f</sub> БОВ (4:1:2)	Вміст, мг/100 мг
Аспарагінова	0,13	6,32
Треонін	0,31	3,70
Серин	0,18	<b>8,17</b>
Глутамінова	0,21	6,21
Пролін	0,23	2,50
Цистин	0,15	3,05
Гліцин	0,17	<b>13,08</b>
Аланін	0,35	<b>9,91</b>
Валін	0,55	<b>10,35</b>
Метіонін	0,41	1,36
Ізолейцин	0,86	2,83
Лейцин	0,83	5,23
Тирозин	0,40	4,91
Фенілаланін	0,71	2,20
Гістидин	0,26	1,36
Лізін	0,08	6,98
Аргінін	0,14	<b>12,53</b>

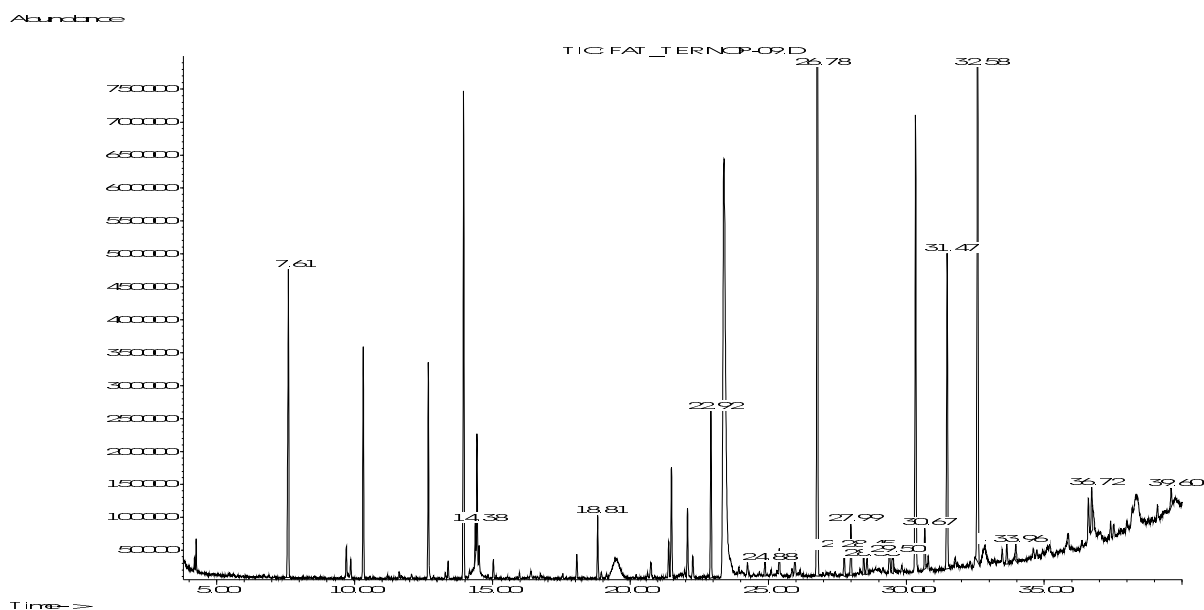
Аналіз результатів, наведених в таблиці 1, свідчить, що в траві рути садової ідентифіковано 17 амінокислот, з яких є незамінними: треонін, валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, гістидин, лізін, аргінін, фенілаланін. Встановлено, що домінуючими у траві рути садової є гліцин (13,08 мг/100 мг), аргінін (12,53 мг/100 мг), валін (10,35 мг/100 мг), аланін (9,91 мг/100 мг) та серин (8,17 мг/100 мг).

Результати визначення жирних кислот трави рути садової наведено в таблиці 2, зразок хроматограми одного із зразків наведено на рисунку 1.

**Таблиця 2.** Результати дослідження жирних кислот трави рути садової

Назва жирної кислоти	Вміст, мг/кг
Деканова	1,05
Додеканова	2,41
Тетрадеканова	7,01
Пентадеканова	0,67
Пальмітинова	31,53
7-гексадеценева	1,20
Пальмітолеїнова	2,20
Фітанова	1,08
Гептадеканова	0,87
Стеаринова	0,85
Олеїнова	1,78
Лінолева	13,97
Ліноленова	30,39
Арахінова	0,97
Бегенова	2,16
Тетракозанова	0,93

Отримані дані таблиці 2 свідчать, що в траві рути садової ідентифіковано 16 жирних кислот. Вміст суми жирних кислот становить 113,04 мг/кг. Найвищий вміст визначено для насиченої пальмітинової кислоти (31,53 мг/кг) та поліненасиченої ліноленової кислоти (30,39 мг/кг). Найнижчий вміст визначено для пентадеканової (0,67 мг/кг) і стеаринової (0,85 мг/кг) кислот.



**Рис 1.** Хроматограма жирних кислот трави рути садової.

**Висновки.** Вперше встановлено якісний склад та кількісний вміст амінокислот та жирних кислот в траві рути садової. У досліджуваній сировині ідентифіковано 17 амінокислот та 16 жирних кислот. Домінуючими амінокислотами у траві рути садової є гліцин (13,08 мг/100 мг), аргінін

(12,53 мг/100 мг), валін (10,35 мг/100 мг), аланін (9,91 мг/100 мг) та серин (8,17 мг/100 мг). В траві рути садової основні жирні кислоти представлені такими ненасиченими кислотами: ліноленовою, лінолевою та олеїною. З насичених жирних кислот переважає пальмітинова кислота.

#### Література

1. Андріанов К. В. Дослідження жирних кислот листя поширених сортів м'яти перцевої / К. В. Андріанов, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 2. – С. 18 – 20.
2. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / за ред. акад. АН УРСР А. М. Гродзинського. – К. : Українська енциклопедія ім. М. П. Бажана, 1990. – С. 387 – 388.
3. Доброчаева Д. Н. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокурин. – К. : Фитосоцицентр, 1999. – 2-е изд. – С. 213 – 214.
4. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство

Rutaceae – Elaeagnaceae. – СПб. : Наука, 1988. – С. 17 – 19.

5. Марчишин С. М. Амінокислотний склад трави перстачу гусячого (*Potentilla anserina* L.) / С. М. Марчишин, О. Б. Калущка, О. Б. Амброзюк // Фармац. журн. – 2012. – № 1. – С. 100 – 103.
6. Кошовий О. Н. Амінокислотний та мінеральний склад екстрактів з листя евкаліпту / О. Н. Кошовий, А. М. Комісаренко // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 57 – 61.
7. Демешко О. В. Вивчення амінокислотного складу листя *Robinia pseudacacia* L. / О. В. Демешко, С. В. Ковальов, С. М. Комісаренко // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 61 – 64.

## ИССЛЕДОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО И ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ РУТЫ САДОВОЙ

**А. Р. Грицык, М. В. Мельник**

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет*

**Резюме:** установлен качественный состав и количественное содержание аминокислот и жирных кислот в траве руты садовой. В исследуемом сырье идентифицировано 17 аминокислот и 16 жирных кислот. Доминирующими аминокислотами в траве руты садовой является глицин, аргинин, валин и аланин, серин. Жирные кислоты в траве руты садовой представлены такими ненасыщенными кислотами: линоленовой, линолевой и олеиновой. Из насыщенных жирных кислот преобладает пальмитиновая кислота.

**Ключевые слова:** рута садовая, трава, аминокислоты, жирные кислоты, качественный состав, количественное определение.

## AMINO ACID AND FATTY ACID COMPOSITION OF RUTA GRAVEOLENS HERB RESEARCH

**A. R. Hrytsyk, M. V. Melnyk**

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Summary:** qualitative and quantitative composition of amino acids and fatty acids in *Rutae graveolens* herb are determined. In the studied raw materials 17 amino acids and 16 fatty acids are identified. The predominant amino acids in *Rutae graveolens* herb are glycine, arginine, valine and alanine, serine. Fatty acids in *Rutae graveolens* herb are represented by such unsaturated acids as: linolenic, linolic and oleic acids. Palmitinic acid predominates among saturated fatty acids.

**Key words:** *Ruta graveolens*, herb, amino acids, fatty acids, qualitative composition, quantitative determination.

Отримано 27.10.14

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

УДК 615.322:615.243:547.476.2:547.477

## ВИВЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ШЛУНКОВОМУ ЗБОРІ

© О. А. Кисличенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у результаті дослідження встановлено наявність у вільному стані в шлунковому зборі лимонної, щавлевої, яблучної, винної та саліцилової кислот та визначено їх кількісний вміст. Вміст аскорбінової кислоти у зборі склав  $(0,13 \pm 0,05) \%$ . Одержані дані можуть бути використані при розробці відповідних розділів методик контролю якості на досліджувані збори.

**Ключові слова:** органічні кислоти, шлунковий збір, яблучна кислота, лимонна кислота, щавлева кислота, аскорбінова кислота.

**Вступ.** Значне поширення органічних кислот у рослинах визначає їх роль. Даний клас біологічно активних речовин (БАР) може значно впливати на процеси життєдіяльності рослин, зокрема брати участь у процесах метаболізму завдяки близькому метаболічному зв'язку із жирами, вуглеводами та білками. Органічні кислоти також є одними із елементів фотосинтезу та можуть бути прекурсорами для подальшого синтезу інших БАР.

Деякі органічні кислоти можуть виявляти протимікробну та антисептичну дію (наприклад, саліцилова), а лимонна кислота може зменшувати процеси нітрузування.

Відомо, що вітаміни виявляють значний вплив на процеси життєдіяльності в організмах людини і тварин. Складно перебільшити роль вітаміну С (аскорбінової кислоти), що посідає одне з головних місць у процесах функціонування живих організмів.

Роль аскорбінової кислоти у вуглеводному обміні важко переоцінити, так само як і її участь у переносі кисню в окиснювально-відновних реакціях. Вона позитивно впливає на ліпоїдний обмін при атеросклерозі, відіграє роль у пігментному обміні. Вітамін С є каталізатором і активує деякі ензими. Присутність аскорбінової кислоти необхідна для нормального обміну та дихання тканин. Вона також бере участь у згортанні крові, впливаючи на протромбін. Аскорбінова кислота підвищує життєві та захисні сили організму, покращує апетит та стимулює ріст, піднімає життєвий тонус, сприяє нормалізації проникності капілярів, регенерації тканин, утворенню стероїдних гормонів, має десенсibiliзуючі властивості та виявляє синергічну дію у поєднанні з вітаміном Р (рутином).

Встановлена участь аскорбінової кислоти в утворенні ДНК клітинного ядра. Фізіологічний

рівень даного вітаміну зменшує окислювальні пошкодження ДНК, ліпідів та білків.

Загальновідомим факт, що аскорбінова кислота не синтезується в організмі і не може накопичуватися у ньому. Це є поясненням швидких темпів зростання первинного та вторинного гіповітамінозів та розвитку цинги. Недостатня кількість аскорбінової кислоти в організмі людини характеризується наступними симптомами: в'ялістю, порушенням серцевої діяльності, швидкою втомлюваністю, діареєю, сухістю шкіри, підвищеною проникністю бар'єрів, схильністю до кровотеч (зокрема, ясен, шкіри, слизових оболонок), розвитком запальних процесів у ротовій порожнині (стоматит), випаданням зубів (стоматит), значним зниженням протидії інфекціям. У важких випадках при дефіциті аскорбінової кислоти розвивається гіпохромна анемія та навіть смерть.

Отже, визначення кількісного вмісту аскорбінової кислоти є важливим для комплексного фітохімічного дослідження не лише окремих компонентів, але й шлункового збору як лікарського засобу в цілому.

На сьогодні зростає число пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Однією з головних причин, що викликає серйозні проблеми з травленням, є бактеріальні інфекції. Використання шлункового збору, який виявляє протимікробну, антисептичну та проти-запальну дію, може бути перспективним засобом для вирішення дисфункцій ШКТ, викликаних бактеріальними інфекціями.

Нами запропоновано шлунковий збір, до складу якого входять трава деревію звичайного, трава звіробою, листя м'яти перцевої, квітки ромашки та квітки нагідок в однаковій кількості. Компоненти досліджуваного збору виявляють антимікробну, протизапальну, спазмолітичну активності.

Метою роботи було ідентифікувати вільні органічні кислоти у шлунковому зборі та визначити кількісний вміст суми органічних кислот та аскорбінової кислоти в ньому [1, 2].

**Методи дослідження.** Визначення органічних кислот у водній витяжці шлункового збору проводили методом паперової хроматографії (ПХ) та тонкошарової хроматографії (ТШХ). У даному дослідженні вивчалися придатність різних систем розчинників для ідентифікації органічних кислот у зборі, що досліджувався. Для цього було отримано висхідні хроматограми в системах А і В. Водну витяжку зі збору наносили на хроматографічний папір Filtrak № 12 і хроматографували у системі розчинників етилацетат-кислота оцтова льодяна-кислота мурашина-вода (100:11:11:25) порівняно з вірогідними зразками органічних кислот. Після цього хроматограму висушували на повітрі у витяжній шафі й обробляли розчином бромфенолового синього з подальшим нагріванням у сушильній шафі при температурі 105 °С. Органічні кислоти проявлялися у вигляді жовтих плям на синьому фоні [3, 4, 5].

Дослідження методом тонкошарової хроматографії проводили у системі розчинників В: 95 % спирт-хлороформ-концентрований розчин аміаку-вода (70:40:20:2). Хроматограми висушували й обробляли 0,1 % розчином 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію у 95 % етанолі з подальшим нагріванням у сушильній шафі [6].

Кількісне визначення органічних кислот проводили методом алкаліметричного титрування з використанням розчинів метиленового синього та фенолфталеїну як індикаторів [5].

Визначення кількісного вмісту аскорбінової кислоти у шлунковому зборі проводили за методикою титриметричним методом: із аналітичної проби шлункового збору брали точну наважку 20,0 г, поміщали у порцелянову ступку і ретельно розтирали зі скляним порошком (близько 5,0 г), поступово додаючи 300 мл води дистильованої, настоювали протягом 10 хв. Потім суміш розмішували й фільтрували. У конічну колбу внесли 1 мл отриманого фільтрату, 1 мл 2 % розчину кислоти хлоридної, 13 мл води дистильованої, перемішували і титрували із мікробюретки розчином 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію (0,001 моль/л) до появи рожевого забарвлення, яке не зникало протягом 30–60 с. Титрування продовжували не більше 2 хв.

Розраховували вміст кислоти аскорбінової (X, %) за формулою:

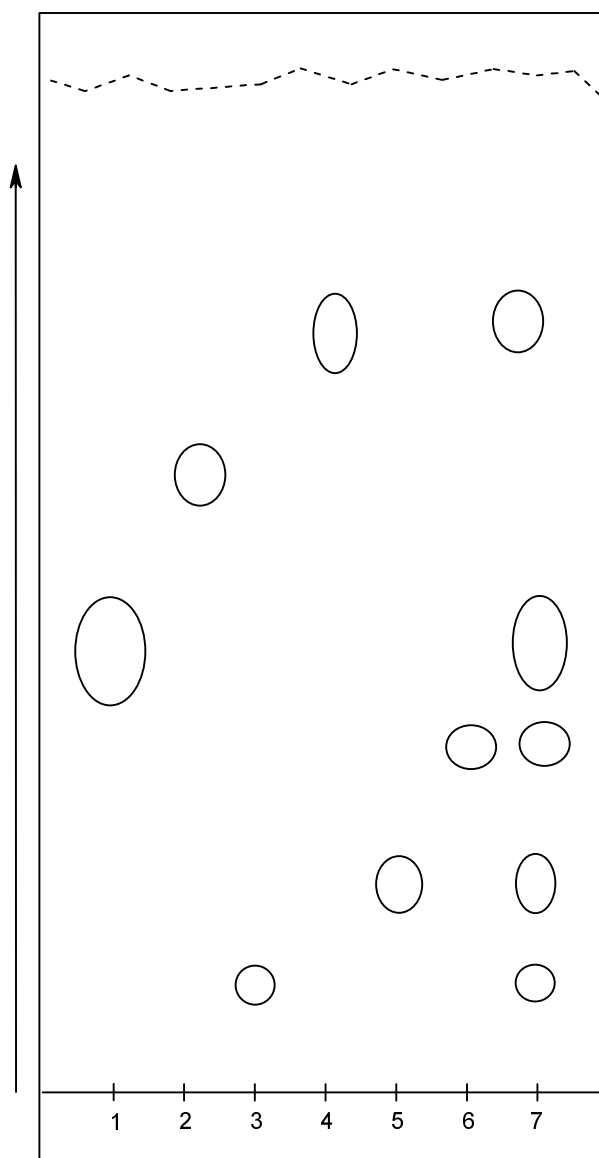
$$X = \frac{V \cdot 0,000088 \cdot 300 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

де V – об'єм 0,001 н розчину 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію, витрачений на титру-

вання, мл; m – маса наважки, г; W – втрата в масі при висушуванні сировини, %. 1 мл 0,001 н розчину 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію відповідає 0,000088 г аскорбінової кислоти.

**Результати й обговорення.** Результати дослідження представлено на рисунку 1 та у таблиці 1.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що обидві запропоновані системи розчинників придатні для ідентифікації вільних



**Рис. 1.** Схема хроматограми вільних органічних кислот у водній витяжці шлункового збору на прикладі паперової хроматографії (система розчинників: 95 % етанол-хлороформ-концентрований розчин амоніаку-вода (70:40:20:2)): 1 – яблучна кислота, 2 – бурштинова кислота, 3 – щавлева кислота, 4 – саліцилова кислота, 5 – винна кислота, 6 – лимонна кислота, 7 – водна витяжка зі шлункового збору, що досліджувався.

**Таблиця 1.** Величини Rf для органічних кислот у водній витяжці шлункового збору у двох досліджуваних системах розчинників

Органічна кислота	Величина Rf для органічних кислот у системі розчинників А	Величина Rf для органічних кислот у системі розчинників В
Яблучна кислота	0,77	0,71
Щавлева кислота	0,28	0,31
Саліцилова кислота	0,80	0,79
Винна кислота	0,59	0,63
Лимонна кислота	0,71	0,80

органічних кислот у водних витяжках шлункового збору.

Проведено визначення кількісного вмісту органічних кислот у шлунковому зборі за допомогою алкаліметричного титрування. У результаті було встановлено, що загальний вміст органічних кислот у зборі склав  $(1,23 \pm 0,05)$  %, а домінуючою кислотою у досліджуваному зборі була яблучна.

Проведено визначення кількісного вмісту аскорбінової кислоти у шлунковому зборі титриметричним методом. У результаті було встановлено, що вміст аскорбінової кислоти у зборі склав  $(0,13 \pm 0,05)$  %.

**Висновки.** 1. Проведено визначення якісного складу та кількісного вмісту вільних органічних кислот у шлунковому зборі.

2. Методом паперової та тонкошарової хроматографії у двох досліджуваних системах розчинників було визначено наявність вільної яблучної, лимонної, щавлевої, винної та слідових залишків саліцилової кислоти.

3. Визначено кількісний вміст вільних органічних кислот у шлунковому зборі. Встановлено, що загальний вміст органічних кислот у зборі склав  $(1,23 \pm 0,05)$  %, а домінуючою кислотою у шлунковому зборі була яблучна.

4. Визначено кількісний вміст аскорбінової кислоти у шлунковому зборі –  $(0,13 \pm 0,05)$  %.

5. Результати експериментального дослідження використано при розробці методик контролю якості відповідних розділів на «Збір шлунковий» виробництва ВАТ «Лубнифарм».

#### Література

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1990. – 400 с.
2. Державна фармакопея України / ДП «НЕФЦ». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х. : ДП «НЕФЦ», 2008. – 620 с.
3. Тартинська Г. С. Кількісне визначення органічних кислот у насінні, траві та стулках стручечків *Thlaspi arvense* L. / Г. С. Тартинська, І. О. Журавель, В. С. Кисличенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Випуск 20. Книга 3. – Київ, 2011. – С. 553–556.
4. Зінченко І. Г. Дослідження вмісту органічних кис-

лот та цукру у листі та коренях тифону / І. Г. Зінченко, В. С. Кисличенко, В. В. Поздняков // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, Кн. 4. – С. 268–272.

5. Бурлака І. С. Дослідження полісахаридів та органічних кислот трави куничника звичайного та щучника дернистого / І. С. Бурлака, В. С. Кисличенко, В. В. Поздняков // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 51–52.

6. Грицик А. Р. Доказова фармація: дослідження органічних кислот видів роду сосна та буквиця / А. Р. Грицик, І. А. Сас, Т. П. Мандзій // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 2 (75), дод. – С. 87–89.

## ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ЖЕЛУДОЧНОМ СБОРЕ

### А. А. Кисличенко

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в результате исследования установлено наличие в свободном состоянии в желудочном сборе яблочной, лимонной, щавелевой, салициловой и винной кислот и определено их количественное содержание. Установлено, что содержание органических кислот в сборе составляет  $(1,23 \pm 0,05)$  %. Также установлено, что содержание аскорбиновой кислоты в исследуемом сборе составляет  $(0,13 \pm 0,05)$  %. Полученные данные могут быть использованы при разработке соответствующих разделов методик контроля качества.

**Ключевые слова:** органические кислоты, желудочный сбор, яблочная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, аскорбиновая кислота.

## STUDY OF ORGANIC ACIDS IN GASTRIC SPECIES

**O. A. Kyslychenko**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** such organic acids as citric, malonic, oxalic, tartratic and salicylic are found in gastric species in free state. Quantitative content of organic acids was determined and it equals  $(1.23 \pm 0.05)$  %. Quantitative content of ascorbic acid was also determined and, according to the results, it equals  $(0.13 \pm 0.05)$  %. The obtained data can be used for working out the corresponding chapters of quality control documentation.

**Key words:** organic acids, gastric species, malonic acid, citric acid, oxalic acid, ascorbic acid.

Отримано 19.11.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. М. Гонтовою

УДК 615.322:582.933:457

## ВИВЧЕННЯ ЛОКАЛІЗАЦІЇ СЛИЗУ В ЛИСТКАХ ПЕРВОЦВІТУ ВЕСНЯНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ ГІСТОХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ

© Н. П. Ковальська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

**Резюме:** в роботі представлено результати вивчення характеру локалізації слизу в листках первоцвіту весняного. При проведенні гістохімічних реакцій встановлено, що слиз накопичується в поодиноких епідермальних клітинах і в середній клітині ніжки головчастого волоска.

**Ключові слова:** первоцвіт весняний, листки, локалізація слизу.

**Вступ.** Первоцвіт весняний (*Primula veris* L.) належить до багаторічних трав'янистих рослин родини первоцвітих (*Primulaceae* Vent.). В помірного поясі та в альпійському поясі гір поширено близько 500 видів цього роду. На території України найбільш поширеним є первоцвіт весняний, який здавна широко використовується в медичній практиці різних країн світу. Таку назву рослина отримала через раннє цвітіння. Має коротке горизонтальне темно-буре кореневище 6–8 см завдовжки, з численними соковитими шнуроподібними коренями. Квіткова стрілка пряма, безлиста, 5–20 см заввишки. Листки зібрані в прикореневу розетку, яйцеподібно-видовжені, хвилясто-зубчато-виїмчасті, зморшкуваті, світло-зелені, звужені у крилатий черешок. Квітки правильні, двостатеві, зібрані по 5–13 на верхівці стебла в пониклий на один бік зонтик; чашечка трубчаста, п'ятигранна; віночок ліycopодібний, з коротким п'ятилопатеvim відгином, яскраво-жовтий, усередині з жовто-гарячими цятками при основі відгину. Плід – яйцеподібна коробочка такої ж довжини, як і чашечка, насіння – коричневе, численне. Росте переважно в лісових і лісостепових районах Європи на узліссях, сухих лісових галявинах, серед чагарників [1, 2].

Сировиною первоцвіту весняного є листки і кореневища з коренями.

Кореневища з коренями первоцвіту містять тритерпенові сапоніни до 10 %, вуглеводи, ефірну олію, сліди дубильних речовин, вітамін С, каротиноїди. Листя містить вітаміну С до 6 %, каротиноїдів до 3 мг%, тритерпенових сапонінів до 2 %, а також флавоноїди (дирамнозид кемпферолу, мірицетин, кверцетин, кемпферол), антоціани, макро- і мікроелементи. Квітки містять ефірну олію, вітамін С, флавоноїди [1, 2, 4, 5].

Завдяки широкому спектру біологічно активних речовин сировину первоцвіту весняного ви-

користують як відхаркувальний засіб при катарих верхніх дихальних шляхів, хронічних трахеїтах і бронхітах, бронхопневмоніях, туберкульозі легень [3]. Настій листя застосовують як знеболювальний засіб при ревматизмі, як сечогінний – при хворобах нирок і сечового міхура. Листя, завдяки наявності великої кількості аскорбінової кислоти, є популярним складником весняних вітамінних салатів. Кореневища з коренями первоцвіту весняного входять до Європейської фармакопеї. В Британській трав'яній фармакопеї зареєстрована як сировина з седативною, спазмолітичною та гіпнотичною дією. Первоцвіт весняний є добрим медоносом, а також вирощується як декоративна рослина [1].

На українському фармацевтичному ринку всі препарати, до складу яких входить сировина або субстанції первоцвіту весняного, імпортовані. Розробка методів контролю якості (МКЯ) сировини первоцвіту дасть можливість розробляти вітчизняні препарати. Листки є найбільш перспективною сировиною для дослідження, оскільки дають достатню сировинну масу і їх заготівля не має негативного впливу на процес відтворення рослини. Одним з положень МКЯ є мікроскопічна характеристика сировини. Раніше були вивчені мікроскопічні діагностичні ознаки листків [6, 7]. З метою полегшення стандартизації листків первоцвіту весняного нами запропоновано методику встановлення локалізації слизу за допомогою відомих мікроскопічних гістохімічних реакцій [8, 9]. Найбільш відомим реактивом для виявлення слизу є спиртовий розчин метиленового синього (1:5000), який забарвлює слизовмісні клітини-ідіобласти в різні відтінки синього кольору. Значно рідше застосовують 5 % розчин натрію гідроксиду для встановлення локалізації слизу. Відомо, що даний реактив використовують для проведення гістохімічної реакції на підтвердження тотожності ко-

рення алтеї за вмістом слизу [9]. Оскільки названі реактиви є простими у використанні, не є токсичними, а також не потребують додаткових затрат часу для проведення реакції, нами їх було обрано для проведення досліджень щодо встановлення локалізації слизу в листках первоцвіту весняного.

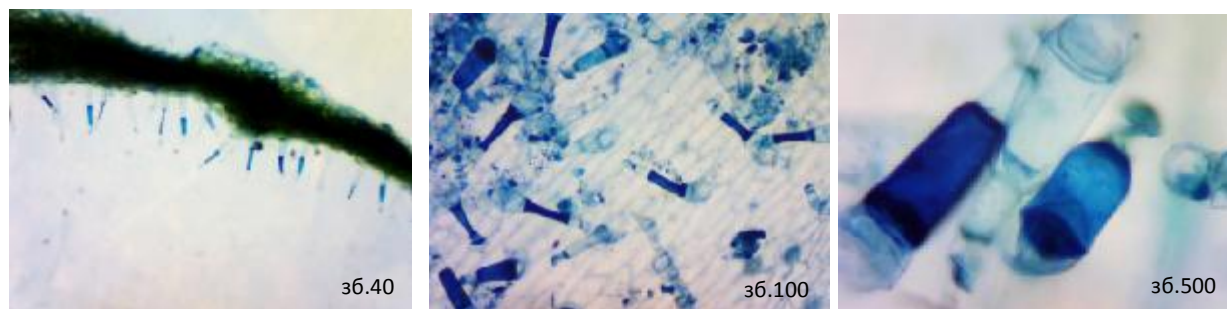
**Методи дослідження.** Дослідження мікроскопічної будови проводили методом світлової мікроскопії. Використовували свіжу і висушену сировину, заготовлену в околицях м. Отинія, Івано-Франківської області у 2013 р. Із свіжої сировини виготовляли поперечний зріз через листову пластинку і поверхневі препарати верхньої і нижньої епідерми, які поміщали в спиртовий розчин метиленового синього (1:5000), заключали тимчасові мікропрепарати у воду очищену. Висушену сировину для виготовлення мікропрепаратів розм'якували двома способами: кип'ятінням у воді і кип'ятінням в 5 % розчині натрію гідроксиду. Об'єкти, які були розм'якшені у воді, поміщали в спиртовий розчин метиленового синього (1:5000), потім заключали препарати у воду. З об'єктів, які були розм'якшені у 5 % розчині натрію гідроксиду, одразу виготовляли тимчасові препарати. Для вивчення тимчасових препаратів використовували бінокулярний світловий мікроскоп Sunny та тринокулярний світловий мікроскоп фірми ULAB при збільшенні в 40, 100 і 400 разів. Фотографували зрізи з допомогою цифрової мікрофотокаме-

ри TREK DCM 220 та дзеркальної фотокамери Canon EOS 550.

**Результати й обговорення.** При вивченні локалізації слизу у свіжих листках первоцвіту весняного за допомогою спиртового розчину метиленового синього (1:5000) на поперечному перерізі листової пластинки (рис. 1) чітко видно, що слиз накопичується у другій клітині ніжки головчастого волоска. Забарвлення слизу з реактивом при проведенні дослідження на свіжій сировині залишається насиченого синього кольору. На поверхневих препаратах теж видно характерну локалізацію слизу.

У висушеній сировині локалізація слизу в ніжках головчастих трихом зберігається (рис. 2). Також на поверхневих препаратах видно епідермальні клітини, в яких затримується реактив, тобто там теж накопичується слиз (рис. 3). Помітна різниця в забарвленні слизу з реактивом залежно від того, на якій сировині проводиться реакція. У свіжих листків спостерігається насичене темно-синє забарвлення слизу з спиртовим розчином метиленового синього (1:5000), а у висушеної сировини забарвлення в місцях локалізації слизу набуває блакитно-зеленого відтінку.

При вивченні локалізації слизу у висушених листках первоцвіту весняного за допомогою 5 % розчину натрію гідроксиду на поверхневих препаратах спостерігається насичене жовте



**Рис. 1.** Локалізація слизу у свіжих листках первоцвіту весняного за результатами гістохімічної реакції з спиртовим розчином метиленового синього (1:5000).

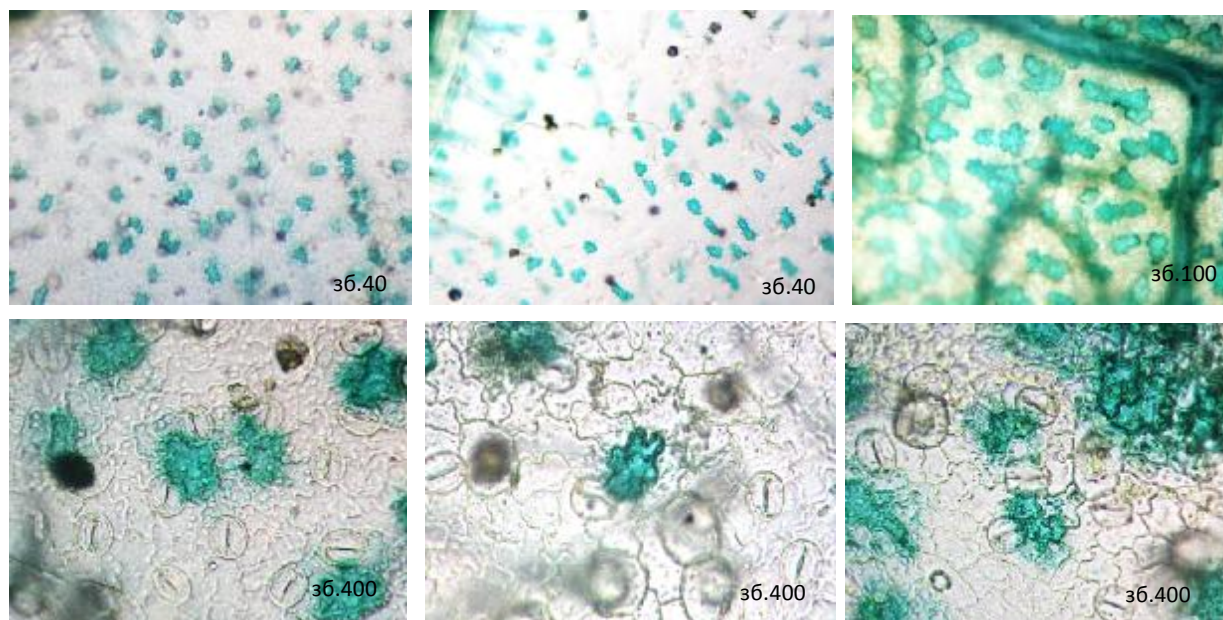


**Рис. 2.** Локалізація слизу у висушених листках первоцвіту весняного (в другій клітині ніжки трихоми) за результатами гістохімічної реакції з спиртовим розчином метиленового синього (1:5000).



забарвлення в місцях, де відбулася взаємодія слизу з розчином луку (рис. 4 і 5). Локалізація слизу є аналогічною, як і з спиртовим розчином метиленового синього (1:5000): друга клітина ніжки головчастого волоска і епідермальні клітини. Інколи спостерігається накопичення слизу і в першій клітині ніжки трихоми.

Обидві проведені реакції виявилися стійкими, тобто забарвлення не зникає швидко з плином часу. Проведені гістохімічні реакції дають додаткові відомості при встановленні тотожності лікарської рослинної сировини. Вони дозволили виявити локалізацію досліджуваної групи речовин безпосередньо в тканинах і клітинах.



**Рис. 3.** Локалізація слизу у висушених листках первоцвіту весняного (у клітинах епідермісу) за результатами гістохімічної реакції з спиртовим розчином метиленового синього (1:5000).



**Рис. 4.** Локалізація слизу у висушених листках первоцвіту весняного (у клітинах епідермісу) за результатами гістохімічної реакції з 5 % розчином натрію гідроксиду.



**Рис. 5.** Локалізація слизу в висушених листках первоцвіту весняного (у другій клітині ніжки трихоми) за результатами гістохімічної реакції з 5 % розчином натрію гідроксиду.

**Висновки.** Отже, в результаті проведених досліджень встановлено такі характерні місця локалізації слизу в листках первоцвіту весняного: поодинокі епідермальні клітини і середня клітина ніжки головчастого волоска.

Обрані нами реактиви є достатньо економічними і зручними у застосуванні. При використанні спиртового розчину метиленового синього (1:5000) спостерігається забарвлення слизовмісних клітин-ідіобластів в різні відтінки синього кольору. Використання 5 % розчину натрію

гідроксиду для проведення мікроскопічних гістохімічних реакцій дає можливість спостерігати в місцях локалізації слизу жовте забарвлення. Застосування вивчених гістохімічних реакцій при встановленні тотожності листків первоцвіту весняного за мікроскопічними ознаками може значно полегшити діагностику сировини.

Отже, отримані результати можуть бути використані як допоміжний показник для встановлення тотожності сировини при розробці МКЯ «Листки первоцвіту весняного».

### Література

1. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. – К., 1990. – С. 327.
2. Ботанико-фармакогностический словарь: справ. пособие / [К. Ф. Блинова, Н. А. Борисова, Г. Б. Гортинский и др.]; под ред. К. Ф. Блиновой, Г. П. Яковлева. – М. : Высш. шк., 1990. – 272 с.
3. Лікарські рослини і фітотерапія (фітотерапевтична рецептура): навч. посіб. / Л. В. Бензель, Р. Є. Дармограй, П. В. Олійник, І. Л. Бензель. – К. : ВСВ «Медицина», 2010. – 400 с.
4. Борисова Д. А. Определение аскорбиновой кислоты в первоцвете лекарственном методом ВЭЖХ / Д. А. Борисова, Д. М. Попов // Фармация. – 2013. – № 3. – С. 22–24.
5. Борисова Д. А. Содержание углеводов в сырье первоцвета лекарственного / Д. А. Борисова // Фармация. – 2012. – № 2. – С. 25–26.
6. Долгова А. А. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии / А. А. Долгова, Е. Я. Ладыгина. – М. : Медицина, 1977. – 256 с.
7. Борисова Д. А. Микроскопическое исследование сырья первоцвета лекарственного / Д. А. Борисова, О. Г. Потанина, Д. М. Попов // Фармация. – 2012. – № 6. – С. 17–19.
8. Доля В. С. Мікроскопічний на мікрохімічний аналіз лікарської рослинної сировини: учбово-методичне видання / В. С. Доля, Є. Г. Книш, В. І. Мозуль. – Запоріжжя : ЗДУ, 2003. – 297 с.
9. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие для студентов вузов / [В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др.]. – Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 512 с.

## ИЗУЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ СЛИЗИ В ЛИСТЬЯХ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО С ПОМОЩЬЮ ГИСТОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

**Н. П. Ковальская**

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев*

**Резюме:** в работе представлены результаты изучения характера локализации слизи в листьях первоцвета весеннего. При проведении гистохимических реакций установлено, что слизь накапливается в единичных эпидермальных клетках и в средней клетке ножки головчастого волоска.

**Ключевые слова:** первоцвет весенний, листья, локализация слизи.

## STUDY OF THE LOCALIZATION OF MUCILAGES IN LEAVES OF COWSLIP BY HISTOCHEMICAL REACTIONS

**N. P. Kovalska**

*National Medical University by O. O. Bohomolets, Kyiv*

**Summary:** the paper presents the results of studying the nature of the localization of mucilages in Cowslip leaves. In conducting histochemical reactions found that mucilages accumulates in single epidermal cells and cells in the middle of the capitated hairs.

**Key words:** Cowslip, leaves, localization of mucilages.

Отримано 11.12.14

## OPTIMISATION AND TECHNOLOGIES OF «VISPULIN» TABLETS

©О. І. Onyshkiv, Т. А. Hroshovyi, М. V. Vasenda

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

**Summary:** the article shows the investigation results of two quantitative factors of pharmaceutical and technological indicators of «Vispulin» tablets and characteristics of mass for tablets. The appropriate set of excipients in tablets and optimal formula were suggested due to the experiment.

**Key words:** tablets, aspen bark extract, bismuth subcitrate, optimal formula, pressing.

**Introduction.** The most important aims during the treatment of peptic ulcer disease is to eliminate the symptoms of acute peptic ulcer, reaching healing of peptic ulcer and prevent recurrence of the disease as soon as possible [1, 2].

The possibility of pharmacological enhancement and reduction of side effects were the results for the development of combination remedies period. Thus, the combined remedy therapy, confirmed with incontroverted evidence, has become the standard treatment of cancer, human immunodeficiency virus, hypertension, peptic ulcer [3].

In recent years, combination treatment regimens at the combination therapy of peptic ulcer disease are used quite widely. They include medicine like synthetic and plant origin, which can significantly increase the effectiveness of treatment by the influence on different pathogenetic areas of this disease.

The possibility to get more intense pharmacological effect as a result of combination of medicinal substance compared to each component has become the aim to create tablets containing aspen bark extract and bismuth subcitrate with codename «Vispulin». While combining these substances, it is predicted the potentiation of gastro-protective features and speeding the process of reparative regeneration in erosive ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, better healing of gastric mucosal damage and reduce the frequency and degree of expression of the destructive action of ulcerogenic factors.

**Methods of the research.** Vispulin tablets obtained by direct compression have been chosen as the object of research. Studying the optimal formula of tablets containing extract of the bark of aspen and bismuth subcitrate we studied the effect Ludipress and magnesium carbonate basic, and also their percentage rate in tablets in a narrow range as the most important quantitative factors. Level of factors and their intervals have been selected on previous studies [4, 5, 6] and are mentioned in Table. 1.

**Results and discussion.** At the final stage of our research we have studied the two most important quantitative factors such as the substance of Ludipress and magnesium carbonate basic. To find the optimal formula of Vispulin tablets, it has been used rotation symmetric composite uniform of the second order design[ 7]. Preparing Vispulin tablet formula due to the experiment plan when the factors have been studied at low levels or low «star» points, the average weight of tablets is provided to MCC 102 in appropriate quantity. As lubricate substance it has been used magnesium stearate in an amount of 1% of the average weight of tablets.

The tablets obtained were investigated by the following factors:  $y_1$  – pressing process quality of tablets, point;  $y_2$  – mass uniformity of tablets,  $\pm\%$ ;  $y_3$  – average weight of tablets, g;  $y_4$  – resistance to crushing tablets, H;  $y_5$  – abrasion of tablets,  $\%$ ;  $y_6$  – disintegration, min.

According to the results of the experiment we have received the regression equation of which we can analyze the influence of the excipients amount

**Table 1.** Factors and levels studied during the process of formula optimization and technologies of Vispulin tablets

Factor	Factor level				
	Low «star point» «- $\alpha$ »	Low «-»	Main «0»	High «+»	High «star point» «+ $\alpha$ »
$x_1$ – substance Ludipress, g	0,068	0,077	0,098	0,119	0,128
$x_2$ – substance of magnesium carbonate basic, g	0,011	0,014	0,021	0,028	0,031

to the pharmaco-technical features of tablets obtained and get the optimal solution concerning the composition and technology of Vispulin tablets. Relation between quantitative factors and researched opinions were described by the second order regression equations that show the mutual influence of the studied factors, while the features of factors are determined by measures and signs of the regression coefficients.

Experimentally it was found that examined excipients substance at the formula of Vispulin tablets within the studied periods do not affect to the free bulk density, density after compaction and fluidity of powder mixture and general appearance of tablets obtained, so the regression equation for this data was not analyzed.

The dependence of the pressing process of Vispulin tablets and quantitative factors are described by the following second order regression equations:

$$y_1 = 4,502 + 0,228x_1 - 0,478x_2 - 0,25x_1x_2 - 0,314x_1^2 - 0,314x_2^2$$

The analysis of this equation shows that the most significant impact on the process of Vispulin tablets pressing affects the content of basic magnesium carbonate basic at their composition. Especially, the coefficient of linear factor  $x_2$  is at 2,09 times higher than the factor  $x_1$ . Thus, while increasing Ludipress and decreasing substance of magnesium carbonate basic at the tablet formula, the pressing process runs without any problems.

Change of the deviation from the average weight of obtained Vispulin tablets and substance at examined factors are described by the following mathematical model:

$$y_2 = 1,035 - 0,066x_1 + 0,278x_2 - 0,067x_1x_2 + 0,164x_1^2 + 0,102x_2^2$$

The quantitative number of magnesium carbonate basic as the substance of tablets impacts to the results of this qualitative indicator. Sign «+» before the regression coefficient shows while changing the meaning of factor levels at the range of «-α» to «+α» tablet weight uniformity becomes worse. Low impact on the results of uniformity has Ludipress substance, also it is observed negligible interaction among the studied factors.

The relation among the studied quantitative factors and average weight of Vispulin tablets are described by the second order regression equation:

$$y_3 = 0,82 + 0,013x_1 - 0,003x_2 + 0,004x_1^2 + 0,005x_2^2$$

The substance of Ludipress at Vispulin tablets mostly affects to the results of  $y_3$ . In particular, while the quantity of Ludipress within the studied periods increases, then the average weight of the tablet increases too.

Relation among quantitative factors and resistance to crushing Vispulin tablets is described by the second order regression equation:

$$y_4 = 83,049 + 11,461x_1 - 10,259x_2 + 5x_1x_2 + 1,656x_1^2 - 0,592x_2^2$$

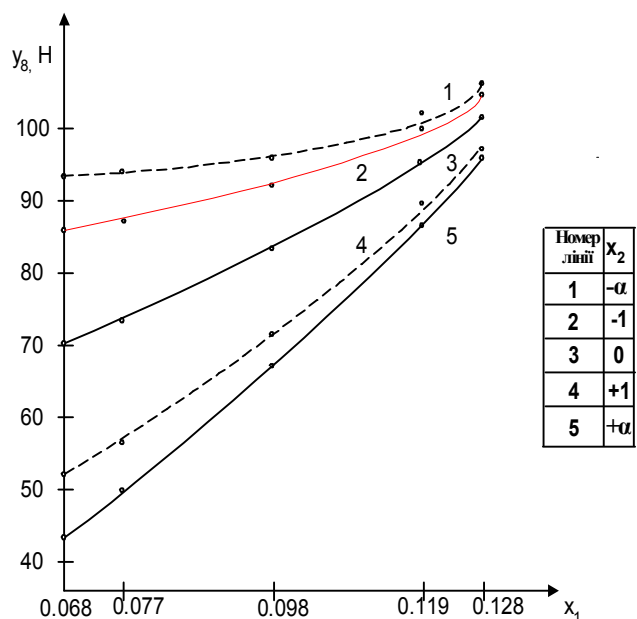
The analysis of the equation shows that during the increasing of Ludipress quantity and decreasing of magnesium carbonate basic at the formula of Vispulin tablets, their resistance to crushing increases too. Also received significant meaning of coefficient of doubled interactions  $x_1x_2$ , shows the mutual influence of studied factors. The meaning of this interaction is that one factor on which level is studied depends on the meaning of the other one. We can check this interaction by using the single factor of graphic relations.

The relation among resistance to crushing obtained tablets and substance of Ludipress in their formula is shown by straight lines on Fig. 1.

Adding more Ludipress in mass for tableting leads to increasing mechanical resistance of obtained tablets regardless of the level at which factor  $x_2$  examines. The highest values of the studied parameters (110°H) are received by adding Ludipress in quantity of 0,128g for 1 tablet and at the same time to stabilize the factor  $x_2$  at the level «-α» or «-1» (lines 2, 3).

Influence of studied factors to the abrasion of Vispulin tablet weight is described by the following regression equation:

$$y_5 = 0,415 - 0,144x_1 + 0,068x_2 + 0,007x_1x_2 + 0,024x_1^2 - 0,007x_2^2$$



**Fig. 1.** Influence of Ludipress substance to resistance to crushing of Vispulin tablets

The abrasion of obtained tablets mostly depends on the substance of Ludipress ( $x_1$ ) in their formula, linear coefficient for  $x_1$  in 2,11 times higher than  $x_2$ . The sign «-» before the regression coefficient indicates that while changing the factor levels  $x_1$  in the range of «- $\alpha$ » to «+ $\alpha$ » the meaning of tablet abrasion decreases.

The second order regression equation, which describes the process of disintegration of obtained Vispulin tablets by direct compression, is the following one:

$$y_6 = 5,753 + 0,515x_1 - 0,301x_2 - 0,25x_1x_2 + 0,216x_1^2 + 0,091x_2^2$$

Analyzing this equation, we can conclude that the studied parameter is equally dependent on both quantitative Ludipress substance, and of magnesium carbonate basic in the formula of Vispulin tablets. Also it is observed the interaction of quantitative factors  $x_1, x_2$ , leading to a shorter time of disintegration for obtained tablets.

The next step of the regression equation analysis is to build lines of equal access in the plane of two factors intersection. This helps to identify visually a compromise solution of optimization problem. That's why regression equations were given the so-called canonical form. On the basis of the transformed equations we built lines of equal access at the coordinate system  $x_1, x_2$  (Fig. 2).

The analysis of this figure shows that in any combination of quantitative factors  $x_1$  and  $x_2$  all meanings of studied reviews meet pharmacopoeial requirements to the quality of this dosage form.

Optimal results of studied pharmaceutical and technological indicators of quality of Vispulin tablets can be achieved when  $x_1 = \llcorner +\alpha \llcorner$ , and  $x_2 = \llcorner 0 \llcorner$ .

After analyzing the data due to all reviews, it was set the optimal quantity of excipients for tablet formula, so the quantity of Ludipress is 0,128 g, magnesium carbonate basic – 0,021 g, MCC 102 – 0,16975 g, magnesium stearate – 0,007 g in one unit of dosage medicine.

The obtained Vispulin tablets with the specified formula have the required pharmaceutical and technological indicators, that meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU): resistance to crushing – 100 H, abrasion – 0,3% weight uniformity of tablets –  $\pm 1,25\%$ , disintegration – 7 minutes.

**Conclusions.** 1. It has been studied the quantitative influence of significant excipients on pharmaceutical and technological indicators of Vispulin tablets using the mathematical planning.

2. It has been determined the quantitative substance of excipients for Vispulin tablets formula, which provides to receive tablets with indicators that meet the requirements of SPU, using the regression analysis.

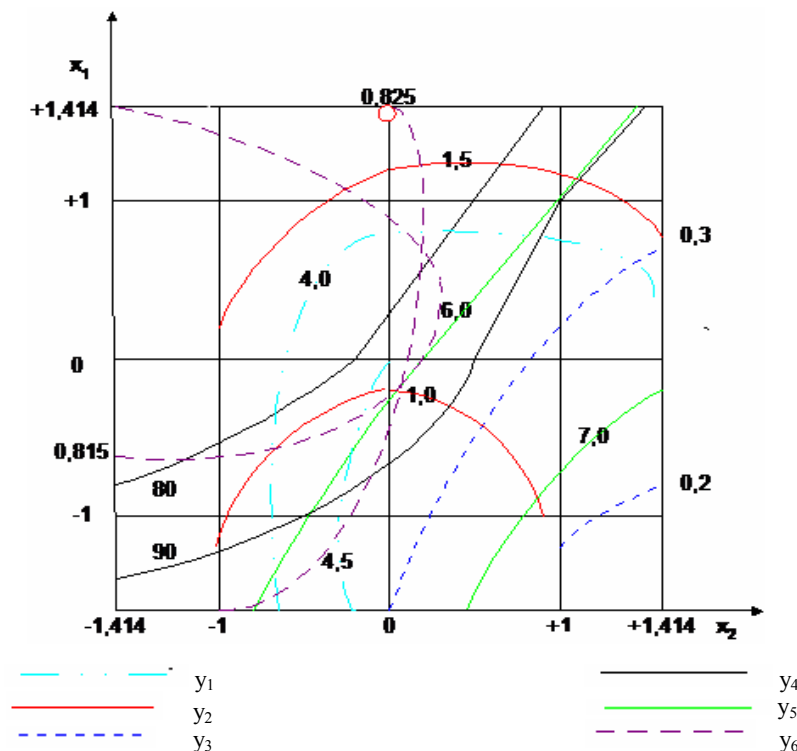


Fig. 2. Lines of equal access at the coordinate system  $x_1, x_2$

#### References

1. Baryshnikova N. V. Optimization of treatment of patients with infection of *Helicobacter pylori*: specifying the necessity of the bismuth preparations use/ N. V. Baryshnikova, Iu. P. Uspenskyi, Ie. I. Tkachenko // *Modern Gastroenterology*. – 2010. – № 1 (51). – P. 53–58.
2. Babak O. Ia. Improving the treatment of peptic ulcers / O. Ia. Babak // *Modern Gastroenterology*. – 2009. – № 4 (48). – P. 54–58.
3. Experimental attestation of pharmacological indifference of Migrepin excipients/ T. V. Zviagintseva, G. O. Syrova, T. I. Iermolenko [et al.] // *Zaporizhzhia Medical Journal*. – 2010. – № 1 (12). – P. 63–65.
4. Onyshkiv O. I. Research and manufacturing the tablets based on aspen bark extract and bismuth subcitrate / O. I. Onyshkiv, T. A. Groshovyi // «Current issues of experimental and clinical medicine and pharmacy»: All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation on October 25–26, 2012: thesis of reports. – Luhansk: Publishing house LSMU. – 2012. – P. 343.
5. Onyshkiv O. I. Selection of excipients to obtain tablets based on aspen bark extract and bismuth subcitrate / O. I. Onyshkiv, T. A. Groshovyi // *Pharmaceutical Review*. – 2012. – № 3. – P. 38–42.
6. Onyshkiv O. I. Research of the influence quantitative content of excipients on the pharmaco-technological characteristics of tablets «Vispulin» / O. I. Onyshkiv // *Pharmaceutical Review*. – 2014. – № 1. – P. 72–76.
7. Mathematical planning of the experiment during the research experiment in pharmacy / T. A. Groshovyi, V. P. Martseniuk, L. I. Kucherenko [et al.] – Ternopil: Ukrmedknyha, 2008. – 367 p.

### ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК «ВІСПУЛІН»

**О. І. Онишків, Т. А.Groшовий, М. В. Васенда**

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

**Резюме:** у статті наведено результати дослідження впливу двох кількісних факторів на фармако-технологічні показники таблеток «Віспулін» та властивості мас для таблетування. На основі проведеного експерименту були визначені оптимальні кількості допоміжних речовин у складі таблеток та запропоновано оптимальний склад.

**Ключові слова:** таблетки, екстракт кори осики, вісмут субцитрат, оптимальний склад, пресування.

### ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «ВИСПУЛИН»

**О. И. Онышкив, Т. А. Groшовый, М. В. Васенда**

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

**Резюме:** в статье приводятся результаты исследования влияния двух количественных факторов на показатели качества таблеток «Виспулин» и свойства масс для таблетирования. На основе проведенного эксперимента были определены оптимальные количества вспомогательных веществ в составе таблеток и получен оптимальный состав.

**Ключевые слова:** таблетки, экстракт коры осины, висмут субцитрат, оптимальный состав, прессование.

Отримано 30.10.14

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

УДК 616.992.282:615.371:616-097

## ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМУ В ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ІМУНОБІОЛОГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОТИ КАНДИДАМІКОЗІВ

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

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** розроблено імунобіологічний препарат на основі грибів *S. albicans* з концентрацією білка 3 мг/мл та *S. tropicalis* з концентрацією білка 5 мг/мл у співвідношенні 1:1, тобто загальна концентрація білка 4 мг/мл. Мета роботи – обґрунтування температурного режиму технологічного процесу виготовлення розчину імунобіологічного препарату. Вплив температури на активність розчину імунобіологічного препарату вивчали при температурі  $(25 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$  та  $(30 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$  з часом експозиції 60 хв. В результаті проведених досліджень встановлено, що імунобіологічний препарат зменшує свою активність при температурі  $(30 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$ .

**Ключові слова:** кандидамікоз, антиген, вакцина, температура, рН.

**Вступ.** Окрім відносно легких форм кандидозів слизових оболонок і шкіри, можливі тяжкі вісцеральні форми мікозу, частіше з переважним ураженням шлунково-кишкового тракту і органів дихання [1].

В останні роки активно здійснюються розробки вакцин для попередження і лікування кандидозної інфекції в країнах СНД, Європи та Америки [2, 3]. Необхідно зазначити, що сьогодні в Україні не випускають жодної вітчизняної і не зареєстровано жодної імпортової вакцини проти кандидозу. Тому розробка даної вакцини є актуальним питанням для сучасної медицини та фармації.

Розроблено імунобіологічний препарат на основі грибів *S. albicans* з концентрацією білка 3 мг/мл та *S. tropicalis* з концентрацією білка 5 мг/мл у співвідношенні 1:1, тобто загальна концентрація білка 4 мг/мл [4, 5]. Технологія отримання даного препарату передбачає руйнування клітини грибів для виділення білка за допомогою ультразвуку. При обробці клітин грибів ультразвуком відбувається підвищення температури [6], що, в свою чергу, може призвести до денатурації білка і втрати антигенних властивостей. З даних літератури відомо, що саме білкові детермінанти антигенного матеріалу найбільше схильні до дії температури [7–10]. Тому необхідно провести вивчення впливу температури на активність імунобіологічного препарату.

Метою даної роботи є обґрунтування температурного режиму технологічного процесу виготовлення розчину імунобіологічного препарату для попередження і лікування кандидозної інфекції.

**Методи дослідження.** Вплив температури на активність розчину імунобіологічного препарату вивчали при температурі  $(25 \pm 0,2)$  та  $(30 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$

з часом експозиції 60 хв. Для цього відбирали розчин імунобіологічного препарату у стерильні скляні ємності, герметично закупорювали стерильними кришками і поміщали в термостат при заданій температурі для кожного зразка окремо. Після експозиції в термостаті ємність з імунобіологічним препаратом поміщали в ламінарний бокс, знімали кришку і розчин імунобіологічного препарату брали для аналізу.

Для оцінки здатності імунобіологічного препарату формувати протективний ефект, проводили дослідження на здорових білих мишах двомісячного віку масою 18 – 22 г по 6 тварин у контрольній і дослідній групах, які містилися в однакових умовах на стандартному раціоні. Перед дослідженнями проходили акліматизацію тварин в умовах експериментальної кімнати. Мишам внутрішньом'язово в верхню частину задньої правої лапи вводили 0,2 мл імунобіологічного препарату. Через 14 діб, повторно, у верхню частину задньої лівої лапи вводили 0,2 мл досліджуваного препарату. Тваринам в контрольній групі вводили фізіологічний розчин. Через 1 місяць для однієї групи піддослідних тварин і через 3 місяці для другої групи піддослідних тварин після введення досліджуваного препарату проводили внутрішньочеревне зараження тварин. Для цього використовували суспензію грибів *S. albicans* штам ССМ 335-867 у кількості 20 млн клітин і *S. tropicalis* штам АТТС 20336 в кількості 60 млн клітин в об'ємі 1 мл, які вводили з інтервалом 1 годину. Після чого через 14 діб проводили огляд тварин і визначали результати.

Результати проб ураховували за кількістю різних проявів хвороби та оцінювали за 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 кірковому шарі нирок, у легенях, селезінці, печені та інших, виділення ретрокультури грибів з органів тварин.

Терапевтичний ефект імунобіологічного препарату досліджували на здорових білих мишах двомісячного віку масою 18 – 22 г по 6 тварин у контрольній і дослідній групах, які містилися в однакових умовах на стандартному раціоні. Перед дослідженнями тварини проходили акліматизацію в умовах експериментальної кімнати. Тварин заражали внутрішньочеревно суспензію грибів *S. albicans* штам ССМ 885-653 у кількості 20 млн клітин і *S. tropicalis* штам АТТС 20336 в кількості 60 млн клітин в об'ємі 1 мл. Через 5 діб мишам

внутрішньом'язово в верхню частину задньої правої лапи вводили 0,2 мл імунобіологічного препарату. Через 14 діб, повторно, у верхню частину задньої лівої лапи вводили 0,2 мл досліджуваного препарату. Тваринам в контрольній групі вводили фізіологічний розчин. Після чого через 14 діб проводили огляд тварин і визначали результати. Результати враховували за тією ж схемою, що і при попередніх дослідженнях.

**Результати й обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено, що імунобіологічний препарат на основі антигенів грибів *S. albicans* та *S. tropicalis* при температурі (25 ± 0,2) °С при експозиції 60 хв через 1 місяць після повторного введення препарату захищає від зараження 100 % тварин та через 3 місяці після повторного введення препарату захищала від зараження також 100 % тварин (табл. 1).

Імунобіологічний препарат для попередження та лікування кандидозної інфекції при температурі (30 ± 0,2) °С при експозиції 60 хв зменшує свою активність. Імунобіологічний препарат, виготовлений при вказаній температурі, через 1 місяць після повторного введення препарату захищає від зараження 83 % тварин та через 3 місяці після повторного введення препарату захищає від зараження також 67 % тварин. У хворих дослідних тварин були виявлені ознаки інфікування, що відповідає легкій формі хвороби: неохайний вигляд, відмова від їжі, падіння маси тіла, порушення функції вивідних органів (табл. 2).

**Таблиця 1.** Протективна дія імунобіологічного препарату при температурі 25 °С

Препарат	Тварини					
	1	2	3	4	5	6
	Результати через 1 місяць					
Дослід	-	-	-	-	-	-
Контроль	-	-	-	-	-	-
	Результати через 3 місяці					
Дослід	-	-	-	-	-	-
Контроль	-	-	-	-	-	-

Примітки: «-» – відсутність хвороби, «+» – слабка форма хвороби, «+ +» – середня форма хвороби, «+ + +» – сильна форма хвороби.

**Таблиця 2.** Протективна дія імунобіологічного препарату при температурі 30 °С

Препарат	Тварини					
	1	2	3	4	5	6
	Результати через 1 місяць					
Дослід	-	+	-	-	-	-
Контроль	-	-	-	-	-	-
	Результати через 3 місяці					
Дослід	-	+	-	-	+	-
Контроль	-	-	-	-	-	-

Примітки: «-» – відсутність хвороби, «+» – слабка форма хвороби, «+ +» – середня форма хвороби, «+ + +» – сильна форма хвороби.



Терапевтичний ефект імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* при температурі  $(20 \pm 0,2)$  °C при експозиції 60 хв становив 100 %. Терапевтичний ефект почав проявлятися через 8 – 14 діб після першого введення вакцини, а через 8 – 14 діб після повторного введення вакцини наступало повне одужання тварин (табл. 3).

Імунобіологічний препарат для попередження та лікування кандидозної інфекції при температурі  $(30 \pm 0,2)$  °C при експозиції 60 хв забезпечував терапевтичний ефект також у 83 % мишей (табл. 4).

**Висновки.** При вивченні впливу температурного фактора на активність імунобіологічного препарату на основі антигенів грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* встановлено, що його специфічна активність при температурі  $(25 \pm 0,2)$  °C та експозиції 60 хв залишається стабільною. Імунобіологічний препарат для попередження та лікування кандидозної інфекції зменшує свою активність при температурі  $(30 \pm 0,2)$  °C та експозиції 60 хв. Відповідно подальше збільшення температури і часу експозиції призводить до зменшення активності імунобіологічного препарату. За отриманими даними, критична температура ведення технологічного процесу була обрана  $(30 \pm 0,2)$  °C з часом експозиції 60 хв.

**Таблиця 3.** Терапевтична дія імунобіологічного препарату при температурі  $(25 \pm 0,2)$  °C

Тварини	Дослід		Контроль	
	Результат			
	після зараження	після другої ін'єкції	після зараження	після другої ін'єкції
1	++	–	+	–
2	+	–	++	–
3	++	–	+	–
4	+	–	++	–
5	++	–	+	–
6	++	–	++	–

Примітки: «–» – відсутність хвороби, «+» – слабка форма хвороби, «+ +» – середня форма хвороби, «+ + +» – сильна форма хвороби.

**Таблиця 4.** Терапевтична дія імунобіологічного препарату при температурі  $(30 \pm 0,2)$  °C

Тварини	Дослід		Контроль	
	Результат			
	після зараження	після другої ін'єкції	після зараження	після другої ін'єкції
1	+	–	+	–
2	++	–	++	–
3	++	+	++	–
4	++	–	+	–
5	+	–	+	–
6	++	–	++	–

Примітки: «–» – відсутність хвороби, «+» – слабка форма хвороби, «+ +» – середня форма хвороби, «+ + +» – сильна форма хвороби.

#### 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. Cassone A. Development of vaccines for *Candida albicans*: fighting a skilled transformer / A. Cassone // Nature Reviews Microbiology. – 2013. – Vol. 11. – P. 884–891.
3. *Candida albicans* vaccines / A. Grover, B. S. Bhandari, N. Rai, P. C. Lakhera // Biotechnology International. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 4–17.
4. The study of protective properties of associated antigens

- of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* / M. V. Rybalkin, N. I. Filimonova, O. P. Strilets, L. S. Strel'nikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 954–957.
5. Rybalkin M. V. The study of the therapeutic action of the cell-associated antigens of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* fungi / M. V. Rybalkin // Вісник фармації. – 2014. – Т. 78, № 2. – С. 78–81.
6. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / [В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін.]. – 2-е вид.,

перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1 – 694 с.

7. Ulmer J. B. Vaccine manufacturing: challenges and solutions / J. B. Ulmer, U. Valley, R. Rappuoli // Nature Biotechnology. – 2006. – № 24. – P. 1377 – 1383.

8. Петров Р. В Иммуногены и вакцины нового поколения / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов. – М. : ГЭОСТАР-Медицина, 2011. – 608 с.

9. Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология. Технология производства иммунобиологических препаратов / Ю. М. Краснопольский, М. И. Борщевская. – Харьков : НТУ «ХПИ», 2009. – 352 с.

10. 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.

## **ИЗУЧЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА В ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПРОТИВ КАНДИДАМИКОЗОВ**

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

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** разработан иммунобиологический препарат на основе грибов *C. albicans* с концентрацией белка 3 мг/мл и *C. tropicalis* с концентрацией белка 5 мг/мл в соотношении 1:1, т.е. общая концентрация белка 4 мг/мл. Цель работы – обоснование температурного режима технологического процесса изготовления раствора иммунобиологического препарата. Влияние температуры на активность раствора иммунобиологического препарата изучали при температуре  $(25 \pm 0,2)^\circ\text{C}$  и  $(30 \pm 0,2)^\circ\text{C}$  со временем экспозиции 60 мин. В результате проведенных исследований установлено, что иммунобиологический препарат уменьшает свою активность при температуре  $(30 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ .

**Ключевые слова:** кандидамикоз, антиген, вакцина, температура, pH.

## **STUDY OF TEMPERATURE IN THE MANUFACTURING TECHNOLOGY OF VACCINES PROTECTING AGAINST CANDIDIASIS**

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

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the authors developed immunobiologicals based fungi *C. albicans* at a protein concentration of 3 mg/ml, and *C. tropicalis* with a protein concentration of 5 mg/ml in 1:1 ratio, i.e. total protein concentration of 4 mg/ml. The aim of this work is to validate the temperature of the solution process of manufacturing immunobiological preparations. Effect of temperature on the activity of the solution immunobiologicals studied at  $(25 \pm 0.2)^\circ\text{C}$  and  $(30 \pm 0.2)^\circ\text{C}$  with an exposure time of 60 min. The studies found that the drug reduces its immunobiological activity at  $(30 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ .

**Key words:** candidiasis, antigen, the vaccine, temperature, pH.

Отримано 24.10.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Є. В. Гладухом

УДК 615.014.22:615.454.1:616.5-002.828-085.284-092.9

## ОБҐРУНТУВАННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ БЕТАМЕТАЗОНУ ДИПРОПІОНАТУ У СКЛАДІ КРЕМУ

© Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**Резюме:** у статті обґрунтовано оптимальну концентрацію бетаметазону дипропіонату у складі комбінованого крему для лікування дерматомікозів, ускладнених кератозом. На підставі експериментальних досліджень (метод *in vivo*) визначення антиальтеративної активності на моделі стандартних шкірних ран у щурів встановлено оптимальну концентрацію бетаметазону дипропіонату у складі комбінованого крему, що склала 0,065 %.

**Ключові слова:** дерматомікози, фармацевтична технологія, антиальтеративна активність, бетаметазон.

**Вступ.** За даними ВООЗ, кожний п'ятий житель Землі інфікований грибками, а кожний десятий має виражені клінічні прояви, при чому рівень інфікування населення патогенними грибками збільшується з кожним роком [1]. Але грибкові інфекції не є монопроблемою, вони можуть мати тяжкий поліхарактер та сприяти розвитку бактеріальних інфекцій. Окрім того, розвиваючись, грибки вражаючи шкіру та нігті, руйнують кровеносні судини та нерви й викликають відчуття болю та свербіж [2].

Застосування симптоматичної терапії в поєднанні з антифунгальними лікарськими засобами (ЛЗ) дозволяє не тільки швидше домогтися поліпшення стану хворих, але і зменшити відчуття дискомфорту (свербіж, біль, печія, сухість шкіри). Такий ефект можна досягти застосуванням препаратів комбінованої дії, активні речовини якого впливали б на всі патологічні прояви захворювання [3, 4]. У випадках, коли дерматомікози супроводжуються запальною реакцією шкіри, доцільне призначення протигрибкових засобів і кортикостероїдів місцевої дії [5, 6, 7]. Останні виявляють протизапальну, протисвербіжну, антипроліферативну та імуносупресивну дію. Механізм дії зовнішніх глюкокортикоїдів зумовлено їх взаємодією з стероїдними рецепторами цитоплазми кліток шкіри, що призводить до пригнічення запальної реакції [8, 9].

Перспективним є синтетичний кортикостероїд – бетаметазону дипропіонат, що має сильну протизапальну та протиалергічну дію, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність судин, викликає вазоконстрикцію капілярів [10].

Метою дослідження було обґрунтування вибору концентрації бетаметазону дипропіонату на підставі досліджень специфічної активності – антиальтеративної.

**Методи дослідження.** Визначення антиальтеративної активності опрацьованих зразків здійснювали на моделі стандартних шкірних ран у щурів. Цей метод є найбільш поширеною моделлю для вивчення антиальтеративної активності, яка дозволяє простежити лікувальну дію препарату при альтеративному запаленні та його вплив на загоєння ран. Перевагою даного методу є стандартні умови формування ран.

Дослідження антиальтеративної активності проводили згідно з методичними рекомендаціями за ред. О. В. Стефанова [11] на білих щурах масою 220 – 240 г. Стандартні рани шкіри діаметром 10 мм та глибиною скарифікованої рани від 1,5 до 5 мм формували скарифікатором під гексановим наркозом. На попередньо депильованій поверхні робили стандартного діаметра та глибини шкірну рану шляхом повертання тісно прижатого до шкіри скарифікатора. Для оцінки антиальтеративної активності використано показник площі рани ( $S$ , мм<sup>2</sup>), який вимірювали планіметрично. За цим показником розраховували процент активності досліджуваних модельних зразків відносно нелікованих тварин.

Швидкість загоєння ран розраховували за формулою;

$$V = \frac{S_y - S_t}{S_y} \times 100,$$

де  $V$  – швидкість загоєння рани (%);

$S_y$  – початкова площа рани (мм);

$S_t$  – площа рани в день вимірювання (мм).

Показник швидкості загоєння рани є відносним і дає можливість характеризувати динаміку перебігу ранового процесу незалежно від різниці величини площ ран у окремих тварин.

**Результати й обговорення.** Бетаметазону дипропіонат до складу основи вводили у роз-

чиненому вигляді в ПЕО-400 в концентрації від 0,05 до 0,075 % (табл. 1). Для коректності дослідів використовували експериментально встановлені (метод *in vitro*) концентрації клотримазолу (0,8 %), метронідазолу (0,5 %) та сечовини (10 %).

У досліді всі тварини були розділені на 9 груп по шість щурів у кожній. Як препарати порівняння використовували ЛЗ «Триакутан» (Корпорація «Артеріум», Україна) і «Бетасалік» (ВАТ «Київ-медпрепарат», Україна).

Лікування починали на 3-й день, коли шкірні рани були сформовані та мали максимальну площу і продовжували протягом двох тижнів.

Результати досліджень антиальтеративної активності представлено в таблиці 2.

Показано, що загоєння ран при лікуванні зразками 4 – 6 проходило швидше, ніж зразками 1 – 3. Так, на 5-й день лікування зразками 1, 2, 3 площа ран зменшилась в 1,64; 1,67; 1,77 раза

відповідно, порівняно з вихідними даними та в 1,49, 1,52 та 1,59 раза – відповідно, порівняно з площею ран тварин контрольної патології. Порівняно з лікуванням ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 1,36, 1,38 і 1,45 раза відповідно. Площа ран тварин при лікуванні зразками 1, 2, 3 була більше в 1,13, 1,11 і 1,06 раза відповідно, ніж при лікуванні ЛЗ Триакутан. При цьому при терапії Триакутаном площа ран зменшилась в 1,85 раза, порівняно з вихідними даними, та в 1,69 раза відповідно порівняно, з площею ран тварин контрольної патології.

Спостерігаючи в динаміці за загоєнням ран, що лікували зразками 1, 2, 3, відмітили, що на 9-й день лікування рани площа ран зменшилась в 4,34; 5,56; 6,31 раза відповідно, порівняно з вихідними даними та в 3,43, 4,39 та 4,94 раза відповідно порівняно, з площею ран тварин контрольної патології. Порівняно з лікуванням ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 3,04, 3,89 і

**Таблиця 1.** Концентрація бетаметазону дипропіонату в модельних зразках

Група тварин	Лікарський засіб/ № модельного зразка	Вміст бетаметазону дипропіонату, мг/г
1	Контрольна патологія	----
2	Модельний зразок 1	0,50
3	Модельний зразок 2	0,55
4	Модельний зразок 3	0,60
5	Модельний зразок 4	0,65
6	Модельний зразок 5	0,70
7	Модельний зразок 6	0,75
8	Триакутан (референт-препарат)	0,64
9	Бетасалік (референт-препарат)	0,64

**Таблиця 2.** Планіметричні показники зразків на моделі стандартних шкірних ран у щурів

Дні лікування	Показник	Контроль	Триакутан	Бетасалік	№ модельного зразка					
					1	2	3	4	5	6
1-й	S <sub>y</sub>	101	100	102	100	100	101	102	101	102
3-й	St	100	74	92	89	87	85	75	75	75
	V	0%	26 %	10 %	11 %	13 %	16 %	27 %	26 %	27 %
5-й	St	91	54	83	61	60	57	55	53	54
	V	10 %	46 %	19 %	39 %	40 %	44 %	46 %	45 %	47 %
7-й	St	86	30	78	41	37	33	29	28	27
	V	15 %	70 %	24 %	59 %	63 %	67 %	71 %	72 %	73 %
9-й	St	79	5	70	23	18	16	4	4	3
	V	22 %	95 %	31 %	77 %	82 %	84 %	96 %	96 %	97 %
11-й	St	66	-	41	11	10	6	-	-	-
	V	35 %	100 %	60 %	89 %	90 %	94 %	100 %	100 %	100 %
13-й	St	58		30	5	3	-			
	V	43 %		71 %	95 %	97 %	100 %			
15-й	St	47		18	-	-				
	V	53 %		82 %	100 %	100 %				

Примітки: S<sub>y</sub> – початкова площа рани (мм); S<sub>t</sub> – площа рани в день вимірювання (мм); V – швидкість загоєння ран (%).

4,37 раза відповідно. Площа рани тварин при лікуванні зразками 1, 2, 3 була більше в 4,60, 3,60 і 3,20 відповідно, ніж при лікуванні ЛЗ Триакутан, при тому, що при застосуванні даного референт-препарату рани майже загоїлись на 9 день. Швидкість загоєння при лікуванні зразками 1, 2, 3 на 11 день склала 89 %, 90 % 94 % відповідно. Повне загоєння ран відбулося на 13 день при лікуванні зразком 3, а на 15 день – зразками 1 і 2, що краще ніж при лікуванні ЛЗ Бетасаліком, але гірше, ніж при лікуванні ЛЗ Триакутаном.

При аналізі результатів лікування зразками 4, 5, 6 встановлено, на 5-й день площа ран зменшилась в 1,85; 1,90; 1,88 раза відповідно, порівняно з вихідними даними та в 1,65, 1,72 та 1,69 раза відповідно порівняно з площею ран тварин контрольної патології. Порівняно з ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 1,51, 1,57 і 1,54 раза відповідно. Порівняно з лікуванням ЛЗ Триакутан площа рани майже не відрізняється.

При спостереженні за загоєнням ран, що лікували зразками 4, 5, 6, відмітили, що на 9-й день лікування рани майже загоїлись (3 – 4 мм), порівняно з площею ран тварин контрольної патології площа ран зменшилась у 19,75, 19,75 та 25,3 раза відповідно. Порівняно з терапією ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 17,50, 17,50 і 23,33 раза відповідно. На 11-й день лікування рани загоїлись при нанесенні зразків 4, 5, 6 та ЛЗ Триакутан, що раніше, ніж при лікуванні зразками 1, 2, 3.

#### Література

1. Leshner J. L. Recent developments in antifungal therapy / J. L. Leshner // *Dermatol. Clin.* – 2010. – Vol 14, № 1. – P. 163–169.
2. Микозы рецидивирующего течения: сопутствующая бактериальная микрофлора и эффективность сертациконазола (залаина) / А. Э. Каримова, И. В. Хамаганова, Н. П. Пивень [и др.] // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2009. – № 4. – С. 31 – 36.
3. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – 2-е изд. – М. : Изд-во «Бином», 2008. – 480 с.
4. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. – М. : МЕДпресс, 2008. – 736 с.
5. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
6. Проценко Т. В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии / Т. В. Проценко // *Український журнал дермато-*

Базуючись на аналізі отриманих даних лікування із модельних зразків 4, 5, 6, які виявили більшу швидкість загоєння ран, для подальших досліджень нами обрано модельний зразок 4 (бетаметазону діпропіонату 0,065 г), враховуючи, що подальше збільшення вмісту глюкокортикоїду не давало суттєвого збільшення лікувального ефекту.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що швидкість загоєння ран під впливом ЛЗ Триакутан незначно перевищила (майже однакова) швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували зразком 4. Важливо відмітити, що всі опрацьовані композиції виявили більшу антиальтеративну активність порівняно з препаратом ЛЗ Бетасалік. При цьому швидкість загоєння ран на 7 день лікування ЛЗ Триакутаном та обраним зразком 4 склала 70 і 71 % відповідно, а повне загоєння ран при лікуванні обраним зразком 4 відбулося на 11 день. Але при застосуванні ЛЗ Бетасалік на 7 день швидкість загоєння складала 24 %, а на 11 день, коли рани при обраному зразку 4 вже загоїлись, швидкість загоєння склала лише 60 %.

**Висновки.** Таким чином, на підставі фармакологічних досліджень було обґрунтовано оптимальну концентрацію бетаметазону діпропіонату у складі комбінованого крему для лікування дерматомікозів, що склала 0,065 %.

Перспективою дослідження є визначення оптимального способу введення бетаметазону діпропіонату в основу крему на підставі мікробіологічних досліджень.

- логії, венерології, косметології. – 2006. – С. 24 – 27.
7. Белоусова Т. А. Принципы наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина, Т. М. Грязева // *Совс Med (Дерматология).* – 2011. – № 2. – С. 16–20.
8. Кутасевич Я. Ф. Сучасні підходи до застосування препаратів зовнішньої дії, що містять глюкокортикостероїди: метод. рекомендації / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Маштакова, В. В. Савенкова. – Харків, 2000. – 35 с.
9. Скрипкин Ю. К. Руководство для врачей. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин. – М. : Медицина, 2011. – С. 295 – 355.
10. Коляденко В. Г. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении аллергодерматозов / В. Г. Коляденко, П. В. Чернышов // *Дерматология.* – 2007. – № 1. – С. 31–34.
11. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авицена, 2002. – 568 с.

## **ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА В СОСТАВЕ КРЕМА**

**Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян**

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

**Резюме:** в случаях, когда дерматомикозы сопровождаются воспалительной реакцией кожи, целесообразно комбинированное назначение противогрибковых средств и кортикостероидов местного действия. Обоснование концентрации бетаметазона дипропионата в составе крема для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом, проводилось на основании определения антиальтеративной активности на модели стандартных кожных ран у крыс. Экспериментальными исследованиями (метод *in vivo*) установлена оптимальная концентрация бетаметазона дипропионата в составе комбинированного крема, которая составила 0,065 %.

**Ключевые слова:** дерматомикозы, фармацевтическая технология, антиальтеративна активність, бетаметазон.

## **SUBSTANTIATION OF CONCENTRATION OF BETAMETHATHONE DIPROPIONATE IN COMPOSITION OF A CREAM**

**H. M. Voytenko, Aram Dullakh, I. O. Vlasenko, L. L. Davtyan**

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

**Summary:** an optimal concentration of betamethasone dipropionaty in a cream for treatment of tinea hyperkeratosis was determined on the basis of antialterative activity on the model of standard skin wounds in rats. Experimentally (*in vivo* method) it was estimated that optimal concentration of betamethasone dipropionate in a cream for treatment of dermatomycoses is 0.065 %.

**Key words:** dermatomycosis, pharmaceutical technology, antialterativial activity, betamethasone.

Отримано 03.11.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Є. В. Гладухом  
УДК 615.453.2+615.014.2+579.6

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЧНОЇ БЛОК-СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА СУХОГО ПОРОШКУ БІОМАСИ *F. VELUTIPES*

©Т. А. Буткевич<sup>1</sup>, В. П. Попович<sup>2</sup>, Н. О. Козіко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>ТОВ «ВТФ «ЕКМІ», Українка

**Резюме:** на основі даних експериментальних досліджень розроблено біотехнологічну блок-схему виробництва субстанції – сухого порошку біомаси лікарського гриба *F. velutipes*, отриману методом глибинного культивування.

**Ключові слова:** біотехнологія, глибинне культивування, біомаса, *F. velutipes*.

**Вступ.** На сьогодні великий практичний інтерес становить саме біотехнологічний синтез – інтеграція наукової та технологічної діяльності направленої на модифікацію, управління та реконструкцію біологічних систем (зокрема міцеліальних грибів) з метою отримання цінних корисних для людини речовин природного походження [1].

Використання таких методів, як поверхневе та глибинне культивування мікроорганізмів-продукентів зумовлене рядом переваг: створення оптимальних умов, необхідних для отримання біомаси, дозволяє досягти високої та стабільної продуктивності порівняно з екстенсивним способом вирощування; можливість застосування механізації й автоматизації технологічних процесів; методики запобігають потраплянню сторонньої мікрофлори на стерильний субстрат.

Вирощування біооб'єктів глибинним методом проходить у всьому об'ємі рідкого поживного середовища та може бути як періодичним, напівперіодичним, так і безперервним (проточним) процесом.

Періодичне культивування передбачає одночасне завантаження компонентів поживного середовища і посівного матеріалу в апарат на початку технологічного процесу. Для нього характерна безперервна зміна фізіологічного стану клітин і складу культурального середовища, пов'язаних із життєдіяльністю мікроорганізмів [4]. Культивування проводять у термостатичних умовах до отримання кінцевого продукту за визначений період часу. Ферментацію припиняють наприкінці стаціонарної фази росту біооб'єктів [3].

Метою нашої роботи було провести розробку технологічної блок-схеми виробництва субстанції – сухого порошку біомаси лікарського гриба *Flammulina velutipes* у промислових умовах на основі отриманих результатів попередніх експериментальних досліджень [5].

**Методи дослідження.** Об'єктами дослідження були: базидіальний гриб *Flammulina velutipes* (Curt.: Fr.) Sing. 1878 із Колекції культур шапинкових грибів (ІБК) Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України [2], міцеліальна біомаса досліджуваного гриба та її сухий порошок. Як поживне середовище використовували CO<sub>2</sub>-шрот амаранту – побічний продукт екстракції рідким вуглекислим газом насіння *Amaranthus caudatus* L. сорту «Геліос» (дослідне виробництво Державної установи «Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України» (м. Київ) та ПБКФ «Ганоль» (м. Кіровоград)).

Технологічну блок-схему розробляли відповідно до умов промислового виробництва біологічних об'єктів.

Методи дослідження: періодичне глибинне культивування, фізико-хімічні, фармако-технологічні, математичної статистики.

**Результати й обговорення.** Дослідження проводилися на базі лабораторії процесів екстракції рослинної сировини та біоконверсії ДУ «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України» (м. Київ) під керівництвом кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника Т. А. Круподьорової та доктора біологічних наук Н. А. Бісько (Інститут ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України) і на базі кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Після підготовки виробництва основними технологічними стадіями процесу мікробіологічного синтезу були (рис. 1):

- отримання посівного матеріалу;
- приготування та стерилізація поживного середовища;
- інокуляція поживного середовища посівним міцелієм;

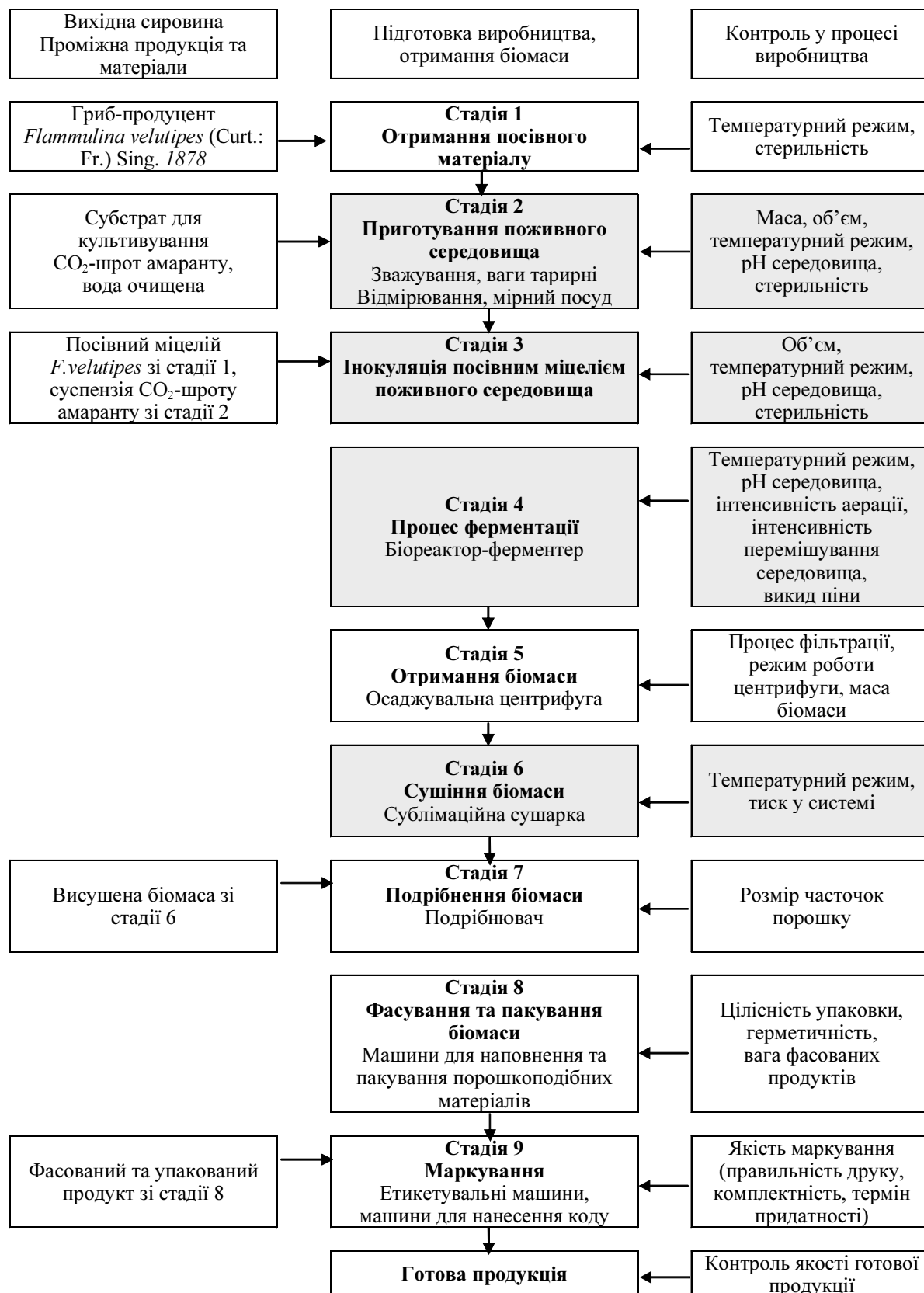


Рис. 1. Технологічна блок-схема виробництва субстанції – сухого порошку біомаси лікарського гриба *F. velutipes*.



- культивування мікроорганізмів (власне ферментація);
- виділення, концентрування та очищення біопродукту;
- отримання готової продукції (сушіння, подрібнення, фасування, пакування та маркування);
- контроль якості готової продукції.

Стадія 1 – отримання посівного матеріалу проходило у кілька етапів. Спочатку його розмножували у стерильних умовах при оптимальному складі поживного середовища (глюкозо-пептонне агаризоване середовище) та режимі вирощування (температура –  $(26 \pm 2)$  °C, 10 діб). Вирощену культуру стерильно переносили у колби із водою очищеною, гомогенізували. Далі готову культуру із колб стерильно переносили у посівний апарат – інокулятор. Отриманий посівний матеріал піддавали ретельному мікробіологічному та біохімічному контролю.

На Стадії 2 проводили приготування поживного середовища – суспензії CO<sub>2</sub>-шроту амаранту у кількості 60,0 г на 1 л води очищеної та наповнення біореактора-ферментера. Використовували циклічний метод стерилізації. Підтримували температуру 121 °C, що відповідає тиску насиченого пару 100 кПа, протягом 30 хв.

Перед подачею посівного міцелію температура та рН поживного середовища були доведені до оптимальних значень (температура –  $(26 \pm 2)$  °C, рН – 6,0).

На Стадії 3 по лінії посівного матеріалу за допомогою стерильного повітря у ферментер вводили інокулят – гомогенізований у воді очищеній посівний міцелій у кількості 10 % від об'єму поживного середовища.

Стадія 4 – власне ферментація проходила у біореакторах-ферментерах, обладнаних паровою сорочкою, мішалками, стерилізуючими по-

вітряними фільтрами, відбійниками, що забезпечують необхідний температурний, газовий режими, гідродинамічний стан у біореакторі (тобто процеси масо- та теплообміну). Робочий об'єм біореактора не перевищував 70 % загального об'єму через можливе запінення культуральної рідини при перемішуванні.

Ферментацію припиняли на 10 добу культивування, коли у середовищі накопичується максимальна кількість міцеліальної біомаси. Вміст біореактора охолоджували до 10–15 °C і перекачували у резервуари, з котрих він поступово подавався на подальшу обробку.

Для відділення біомаси міцелію від культуральної рідини та поживного середовища на Стадії 5 використовували високошвидкісне центрифугування за допомогою відповідних центрифуг напівбезперервної дії. Далі біомасу міцелію поміщали у сублімаційну сушарку (Стадія 6). Висушену біомасу передавали на Стадію 7 для подрібнення.

Подрібнена сировина надходила на технологічні лінії, що включають машини для наповнення та упакування порошкоподібних продуктів, машини для контролю на герметичність, етикетувальні машини, машини для нанесення коду маркування тощо (Стадія 8). Отримана готова продукція потрапляла у карантинну зону до отримання результатів перевірки показників якості.

**Висновки.** На основі попередньо проведених експериментальних досліджень було розроблено технологічну блок-схему виробництва сухого порошку біомаси лікарського гриба *F.velutipes* – перспективної субстанції для створення лікарських та лікувально-профілактичних засобів, біологічно активних та харчових добавок, а також косметичних засобів.

#### Література

1. Божков А. И. Биотехнология. Фундаментальные и промышленные аспекты / А. И. Божков. – Х. : Изд-во Федорко М. Ю. 2008, – С. 4.
2. Бухало А. С. Каталог культур колекції шапинкових грибів (ІВК) / А. С. Бухало, Н. Ю. Митропольська, О. Б. Михайлова. – К. : «Альтепрес», 2011. – 100 с.
3. Основы фармацевтической биотехнологии: учебное пособие / [Т. П. Прищеп, В. С. Чучалин, К. Л. Зайков и др.]. – Ростов-на-Дону : Феникс; Томск : Издательство НТЛ, 2006. – С. 51-52.
4. Промышленная биотехнология. Учебное пособие к лабораторным занятиям / [В. И. Чуешов, И. А. Егоров, Е. А. Рубан и др.]. – Х. : Изд-во НФаУ, 2001. – С. 6.
5. Mycelial and polysaccharides production of *Flammulina velutipes* / Т. А. Butkevych, V. P. Popovych, N. O. Koziko // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : матер. IV наук. практ. конф. з міжнар. уч., 16-17 жовтня, 2014 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2014. – С. 5.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОК-СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА СУХОГО ПОРОШКА БИОМАССЫ F. VELUTIPES

Т. А. Буткевич<sup>1</sup>, В. П. Попович<sup>2</sup>, Н. А. Козико<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>ООО «ПТФ «ЭКМИ», Украинка

**Резюме:** на основе данных экспериментальных исследований разработана биотехнологическая блок-схема производства субстанции – сухого порошка биомассы лекарственного гриба F. velutipes, полученной методом глубинного культивирования.

**Ключевые слова:** биотехнология, глубинное культивирование, биомасса, F. velutipes.

## DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY SCHEME OF F. VELUTIPES BIOMASS DRY POWDER'S PRODUCTION

T. A. Butkevych<sup>1</sup>, V. P. Popovych<sup>2</sup>, N. O. Koziko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical University by O. O. Bohomolets, Kyiv

<sup>2</sup>LTD «VTF «ACME», Ukrayinka

**Summary:** the technology scheme of F. velutipes biomass dry powder's production was developed based on the results of experimental studies. The substance was obtained by submerged culture.

**Key words:** biotechnology, submerged culture, biomass, F. velutipes.

Отримано 21.11.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим  
УДК 615.322:616.441

## РОЗРОБКА МЕТОДОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ГІПЕРТИРЕОЗІ

©І. М. Владимірова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті наведено характеристику гіпертиреозу – стану, що характеризується підвищенням функції щитоподібної залози. Охарактеризовано причини виникнення гіпертиреозу, а також захворювання щитоподібної залози, що можуть спровокувати її гіперфункцію. Показані можливості і напрямки застосування лікарських рослин при гіпертиреозі. Встановлено, що при виборі рослин, що застосовуються при підвищеній функції щитоподібної залози, необхідно враховувати відмінність хімічного складу сполук (і відповідно механізму дії), що мають безпосередній вплив на активність залози. Обґрунтована необхідність розробки методологічних підходів до цілеспрямованого пошуку рослинних об'єктів при гіпертиреозі. Розроблено алгоритм вибору лікарських рослин при гіперфункції щитоподібної залози.

**Ключові слова:** гіпертиреоз, лікарська рослинна сировина, фітотерапія.

**Вступ.** Гіпертиреоз – синдром, зумовлений гіперфункцією щитоподібної залози (ЩЗ), що проявляється підвищенням вмісту гормонів трийодтироніну ( $T_3$ ) та тироксину ( $T_4$ ). Залежно від рівня виникнення порушення гіпертиреоз розрізняють: первинний – зумовлений патологією ЩЗ, вторинний – гіпофізом, третинний – гіпоталамусом [1].

Гіперфункція ЩЗ – це не самостійне захворювання, а синдром, що зустрічається при різних захворюваннях даного органа. Інколи може спостерігатися фізіологічне (що не виходить за межі норми) підвищення функціонування ЩЗ, як наприклад, гіперфункція, що фіксується в першому триместрі у більшості вагітних жінок.

Приблизно всі симптоми тиреотоксикозу не мають прямої залежності від причини виникнення. Основними з них є: пітливість; швидка стомлюваність; прискорення серцебиття; тремтіння по всьому тілу або ж лише в руках; дратівливість; слюзотеча; відчуття жару; зниження потенції; порушенні циклу у жінок; підвищена тривожність; відчуття піску в очах; значне і прогресивне схуднення [1, 2].

До захворювань ЩЗ, що можуть призвести до синдрому гіперфункції, відносять:

- Функціональну автономію. Це захворювання характеризується абсолютною автономністю (що не контролюється іншими органами) секреції тиреоїдних гормонів. Найчастіше це спостерігається при вузлових утвореннях в залозі, дифузному токсичному зобі, хворобах аутоімунного ґенезу. Є найбільш частою причиною гіперфункції ЩЗ.

- Підгострий тиреоїдит (гіперфункціональна фаза). Має місце руйнування (деструкція) тиро-

цитів, внаслідок чого в кров потрапляє велика кількість тиреоїдних гормонів.

- Аутоімунний тиреоїдит (або хашитоксикоз) (гіперфункціональна фаза). Як і у попередньому випадку, відбувається руйнування тканини ЩЗ. Захворювання має аутоімунну природу.

- Гіперфункція ЩЗ внаслідок надлишкового вживання йоду (йод-індукований тиреотоксикоз).

- Гіперфункція при захворюваннях, що не мають відношення до ЩЗ, наприклад, при раку яєчників і його метастазах.

- Медикаментозний тиреотоксикоз – спостерігається при запланованому або випадковому передозуванні тиреоїдних гормонів.

- Трофобластний тиреотоксикоз. Це захворювання призводить до значного збільшення продукції хоріонічного гонадотропіну, який має властивість тиреотропного гормону, тобто підвищує рівень тиреоїдних гормонів.

- Рак ЩЗ (високодиференційований). Наприклад – фолікулярна аденокарцинома, що призводить до гіперфункції ЩЗ.

- Центральний тиреотоксикоз, або гіперфункція ЩЗ центрального ґенезу. Пухлина гіпофізу може призводити до підвищення продукції тиреотропного гормону. Що, у свою чергу, активує процес синтезу гормонів ЩЗ. Зустрічається дуже рідко. Даний стан може спостерігатись при тривалому лікуванні препаратами інтерферону. Найчастіше спостерігається у пацієнтів з гепатитом С.

Всі вищевказані захворювання можуть призводити до гіперфункції ЩЗ.

Лікування гіперфункції ЩЗ залежить від причини, що викликала даний стан. Лікування вклю-

чає насамперед нормалізацію навколишнього оточення: емоційний спокій (виключення джерела конфліктів і зайвих емоцій, сприятлива атмосфера спілкування), молочно-рослинну дієту, а також фармакологічні засоби, що блокують або знижують діяльність ЩЗ для зниження рівня тиреоїдних гормонів [1–3, 4].

Емпіричний досвід народної медицини щодо лікарських рослин та їх застосування для лікування гіперфункції ЩЗ досить багатий на давні рецепти і прописи. Можливості сучасної науки дозволяють розкрити терапевтичні механізми рослин і відпрацювати чіткі показання і проти-показання до їх застосування [5, 6].

При виборі рослин, що застосовуються при підвищеній функції ЩЗ, необхідно враховувати відмінність хімічного складу сполук (і відповідно механізму дії), що мають безпосередній вплив на активність ЩЗ.

Механізм дії рослин, що містять дийодтирозин (дрік красильний, настурція лікарська, пармелія розлога, уснея бородата), подібний до ефекту традиційної супресивної терапії. Це пов'язано з тим, що дийодтирозин, хоч і не має власної гормональної активності, все ж сприймається гіпофізом як регулятор з супресивними властивостями [6, 7].

Представники родини капустяних (різні види капусти, гірчиці, редька посівна) містять сірковмісні сполуки – глюкозинолати. Ці речовини в процесі гідролізу в шлунково-кишковому тракту під дією ферменту мірозінази, перетворюються на речовини з гойтрогенними властивостями: ізотіоціанати, тіоціанати, гойтрин (5-вініл-3-тіооксазолідин). Дані речовини перешкоджають йодуванню тирозину, що призводить до безперервного зниження кількості органічного йоду в залозі і зв'язаного йоду з білком у крові. Ізотіоціанати гальмують надходження йоду із крові до тканин ЩЗ і викликають втрату вже накопиченого йоду, а гойтрин знижує кількість  $T_3$  і  $T_4$  у крові. В результаті зв'язування йоду ізотіоціанатами збільшується маса ЩЗ. Порушуються обмінні процеси, збільшується відкладення жирової тканини, формується зоб, розвивається гіперплазія епітелію фолікулів ЩЗ, різко знижується репродуктивна функція. Дія цих гойтрогенних речовин посилюється дефіцитом йоду в їжі і воді. Аналогічна дія характерна для ціаноглікозидів родини бобових (конюшина лугова, люцерна посівна) [8].

Поліфенольні кислоти та їх солі, флавоноїди, що містяться в рослинах, блокують фермент дейодиназу, яка в нирках та печінці перетворює тироксин на трийодтиронін; зв'язуються з тиреоїдстимулювальними антитілами [9].

Рослини, що здавна застосовується у народній медицині та фітотерапії як «золотий стандарт»

лікування гормонозалежних захворювань ЩЗ, у більшості представлені рослинами родини Boraginaceae (живокіст лікарський, чорнокорінь звичайний, горобейник лікарський, синяк звичайний, воловик звичайний), а також поодиноких рослин з родин Lamiaceae (вовконіг європейський, суховершки звичайні) і Rosaceae (перстач білий, перстач сріблястий).

Зазначені рослини містять антигормональні сполуки, що належать до групи фенолкарбонових кислот (похідні кофейної кислоти – розмаринова кислота, корична і оксикорична кислоти, елагова кислота, літоспермова кислота та її солі), а також флавоноїд лютеолін-7-глікозид. Серед наведених рослин найбільш виражені антигормональні властивості має літоспермова кислота (рис. 1) [10, 11].

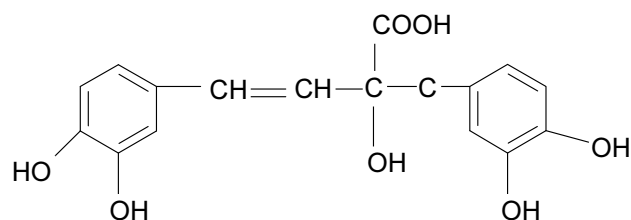


Рис. 1. Структурна формула літоспермової кислоти.

Літоспермова кислота та її солі прямо пригнічують продукцію тиреотропного гормону гіпофізом. Крім того, літоспермати зв'язуються з білковою частиною молекули тиреотропного гормону, в результаті чого біологічна активність даного гормону щодо тироциту знижується. Деякі автори висловлюють думку, що білкова частина молекули рецептора тиреотропного гормону, відповідальна за трофіку (зростання) залози, тоді як вуглеводна частина – за функцію [12, 13].

Рослини цієї групи практично не містять йод, або містять його в слідових концентраціях, що є важливою умовою застосування рослин для лікування захворювань ЩЗ.

Встановлена здатність екстрактів вовконогу знижувати підвищений артеріальний тиск і усувати тахікардію, які є основними ускладненнями супресивної терапії в її традиційному виконанні L-тироксिनном. Антигіпертензивний ефект вовконогу знайшов експериментальне пояснення у вигляді пригнічення ангіотензинперетворюючого ферменту літоспермовою кислотою [12, 14].

**Методи дослідження.** Дослідження проводили шляхом аналізу наукових відомостей і результатів власних експериментальних досліджень зі стандартизації ЛРС і визначення впливу груп рослинних БАП (йодовмісні сполуки, флавоноїди) на ланки патологічного процесу при гіперфункції ЩЗ.

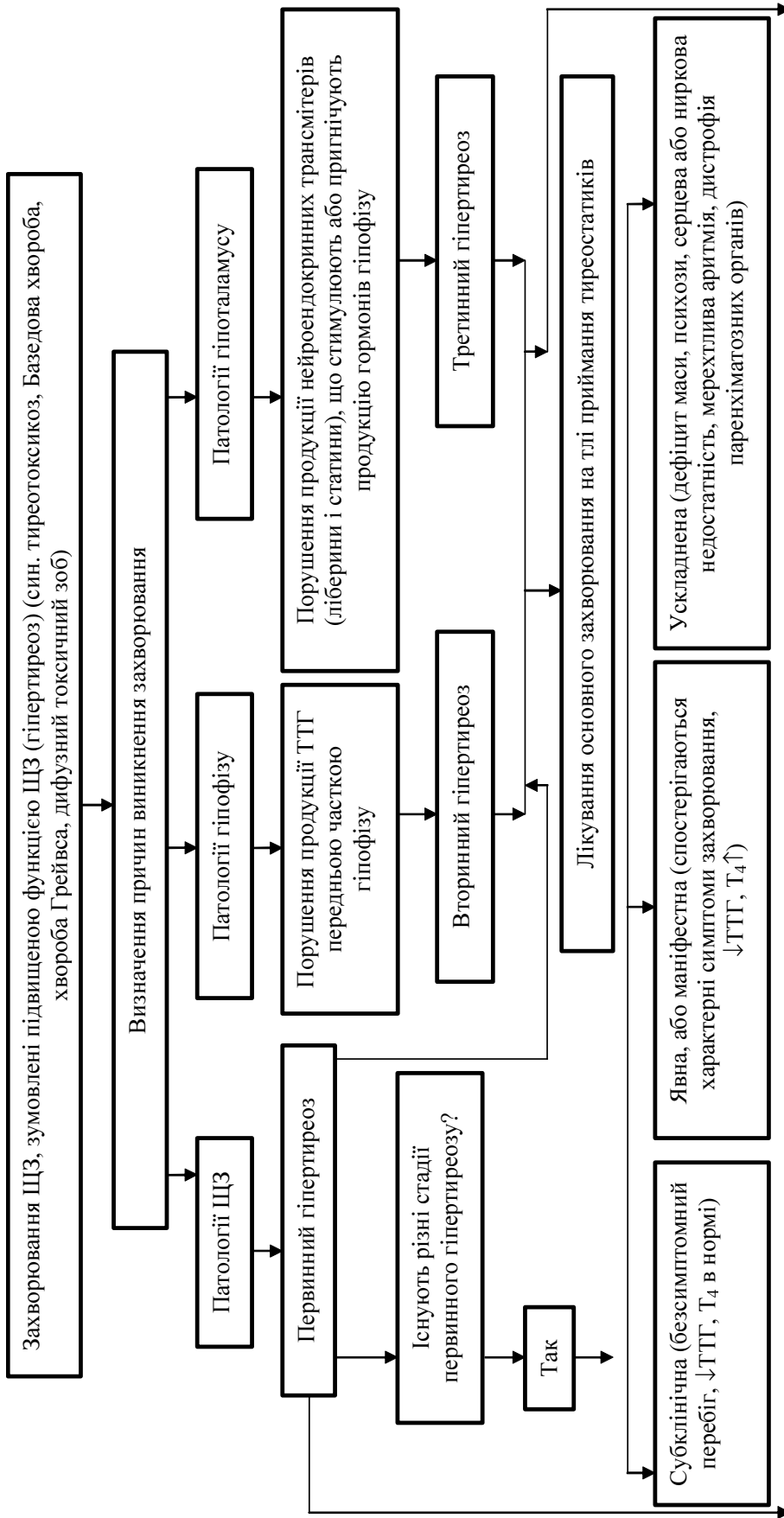
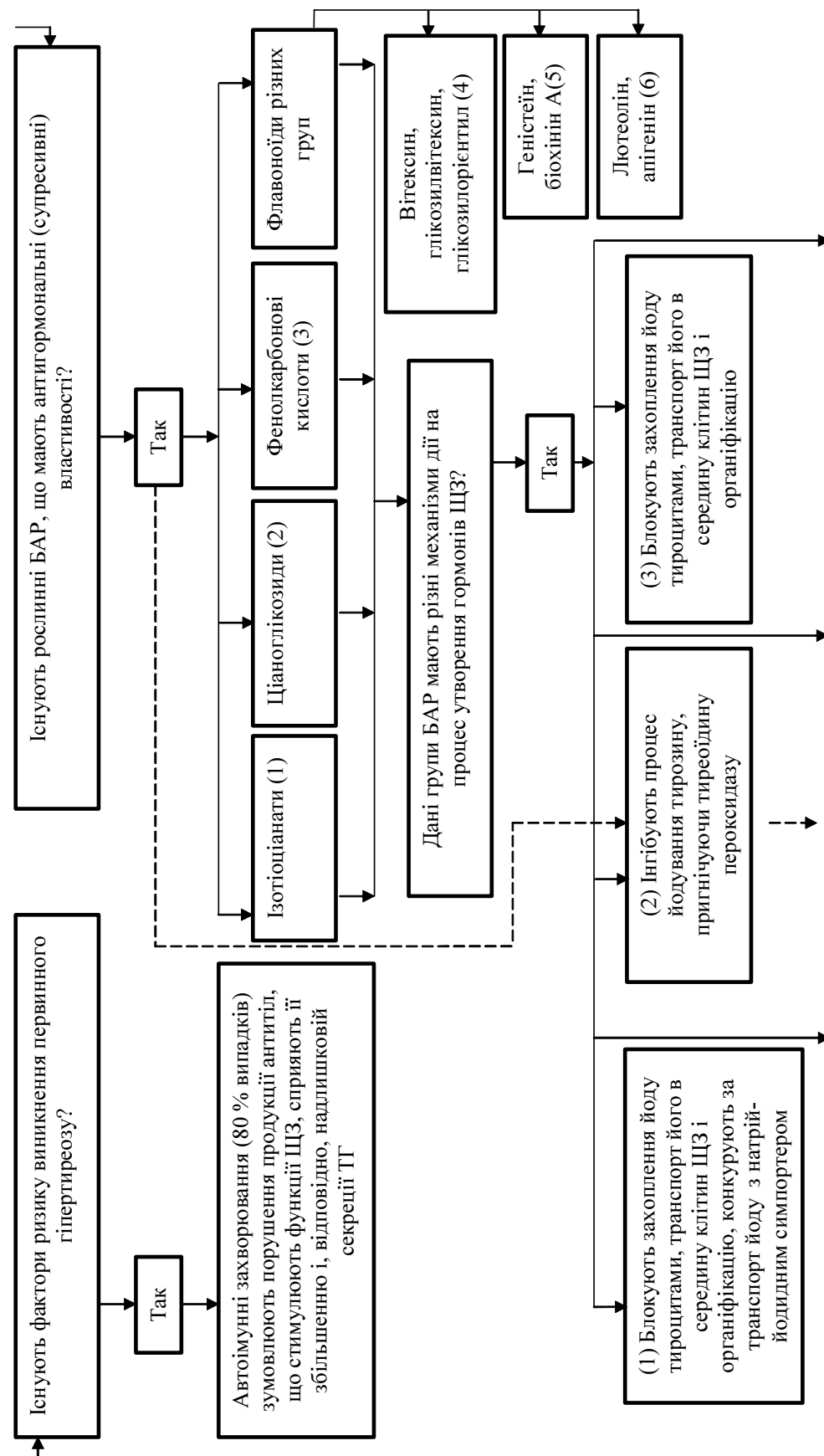
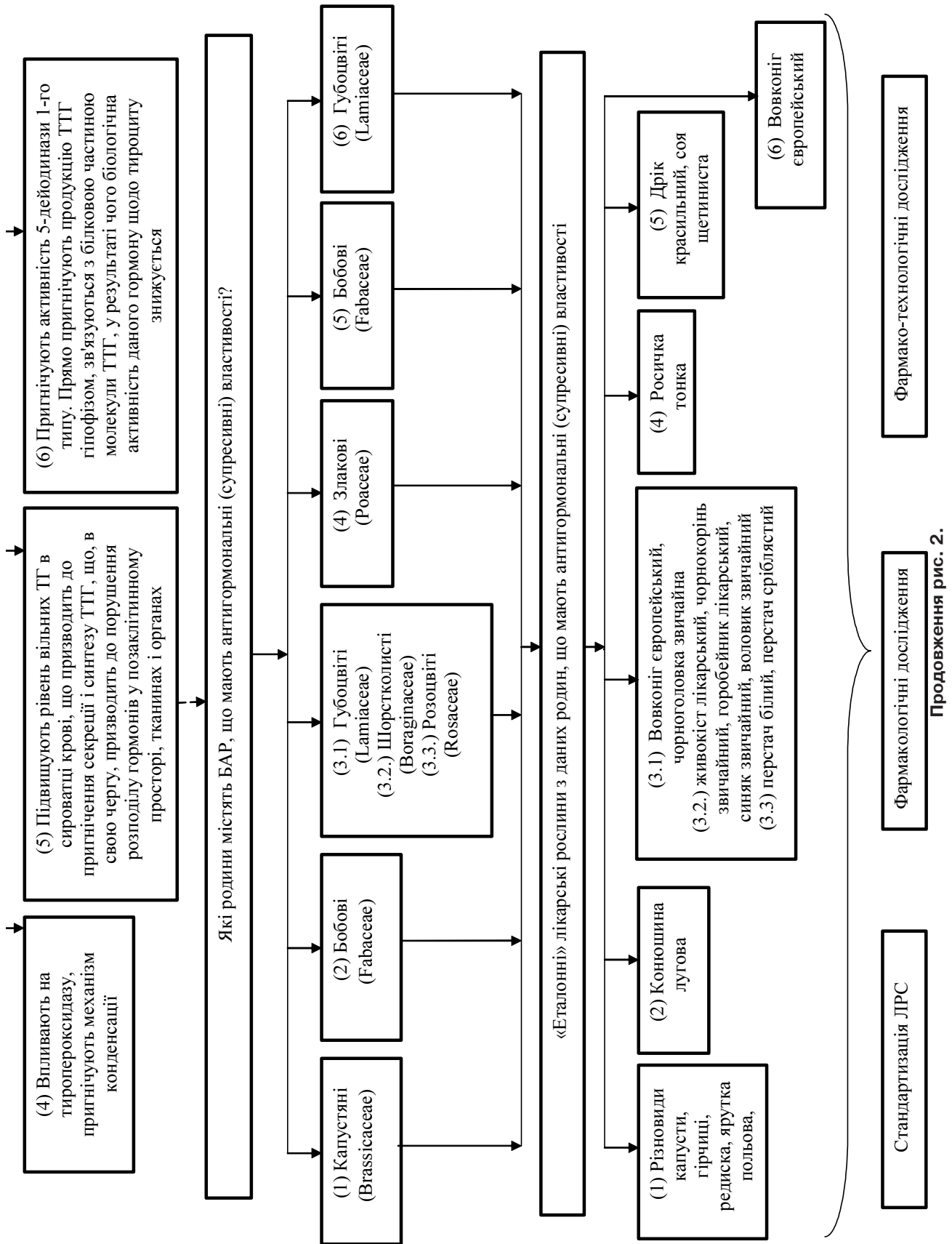


Рис. 2. Алгоритм вибору ЛРС при захворюваннях ЩЗ, зумовлених збільшеною функцією ЩЗ.



Продовження рис. 2.



**Результати й обговорення.** Для раціонального, ефективного і безпечного застосування фітотерапевтичних засобів при захворюваннях ЩЗ, пов'язаних з її гіперфункцією, базуючись на вищевикладених відомостях стосовно терапії гіперфункції ЩЗ, діючих речовин ЛРС, що мають тиреотропну дію та їх особливостях застосування, були обґрунтовані і розроблені методологічні підходи раціонального вибору ЛРС. Розроблений алгоритм цілеспрямованого вибору рослин (рис. 2) включав етапи: визначення етіопатогенетичних ланок захворювання, формування клінічної картини захворювання (симптомокомплекс гіперфункції ЩЗ), визначення можливостей фармакотерапії (супресивна терапія ЩЗ), визначення можливостей і напрямків застосування ЛРС залежно від її хімічного скла-

ду. Останній етап пов'язаний зі стандартизацією ЛРС, що застосовується при гіперфункції ЩЗ, субстанцій та засобів, отриманих на її основі [15].

**Висновки.** 1. Обґрунтована необхідність розробки стандартизованих методологічних підходів цілеспрямованого вибору рослинних об'єктів при гіперфункції ЩЗ, що сприятиме раціональному застосуванню фітотерапевтичних засобів при даних захворюваннях.

2. Розроблено алгоритм цілеспрямованого вибору рослинних об'єктів при гіпертиреозі, що включав етапи визначення етіопатогенетичних ланок захворювання, формування клінічної картини захворювання, визначення можливостей фармакотерапії і фітотерапії, стандартизації ЛРС, фармакологічні дослідження та фармако-технологічні дослідження.

### Література

1. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Питер, 2001. – 397 с.
2. Старкова Н. Т. Структурные изменения щитовидной железы: причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 1. – С. 3-6.
3. The thyroid: physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid / R. D. Utiger, P. Felig, L. H. Frohman [et al.] // *Endocrinology and Metabolism*. – Princeton, 2001. – P. 261–347.
4. Zelmanovitz F. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses / F. Zelmanovitz, S. Genro, J. L. Gross // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, № 11. – P. 38–81.
5. Сучасний стан дослідження чинників тиреотропної дії лікарської рослинної сировини для створення нових лікарських засобів / В. А. Загорій, О. М. Гриценко, В. І. Тодорова, В. Є. Буцька // *Фармац. журн.* – 2005. – № 3. – С. 90–94.
6. Hormonal therapy in differentiated carcinoma of the thyroid gland / G. Francia, M. V. Davi, A. Petroziello, P. L. Sussi // *Chir. Ital.* – 1994. – Vol. 46(4). – P. 56–58.
7. Treatment of congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine / A. Cassio, E. Cacciari, A. Cicognani [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, № 5 (Pt. 1). – P. 1055–1060.
8. Williamson G. Glucosinolates and phenolics as antioxidants from plant food / G. Williamson, K. Faulkner, G. W. Plumb // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1998. – Vol. 7, № 1. – P. 17–21.
9. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide / P. Pignatelli, F. M. Pulcinelli, A. Celestini [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P. 1150–1155.
10. Koytchev R. Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis / R. Koytchev, R. G. Alken, S. Dundarov // *Phytomedicine*. – 1999. – Vol. 6. – P. 225–230.
11. Лесюк М. Траволікування захворювань щитовидної залози / М. Лесюк. – Львов : СП «БаК», 1999. – 32 с.
12. Winterhoff H. Antihormonal effects of plant extracts: Pharmacodynamic effects of *Lithospermum officinale* on the thyroid gland of rats; comparison with the effects of iodide / H. Winterhoff, H. Sourgens, F. H. Kemper // *Horm. Metab. Res.* – 1983. – Vol. 15. – P. 503–507.
13. Inhibition of angiotensin converting enzyme by lithospermic acid B isolated from *Radix Salviae miltiorrhiza* Bunge / D. G. Kang, H. Oh, H. T. Chung, H. S. Lee // *Phytother. Res.* – 2003. – Vol. 17(8). – P. 917–920.
14. Соколов С. Я. Фитотерапия и фитофармакология : рук. для врачей / С. Я. Соколов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2000. – 976 с.
15. Владимірова І. М. Стандартизація підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань щитоподібної залози. автореф. дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.03 / Владимірова І. М.; Національний фармацевтичний університет, 2014. – 44 с.



## РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ГИПЕРФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**И. Н. Владимирова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье представлена характеристика гипертиреоза – состояния, которое характеризуется повышением функции щитовидной железы. Охарактеризованы причины возникновения гипертиреоза, а также заболевания щитовидной железы, которые могут провоцировать ее гиперфункцию. Показаны возможности и направления применения лекарственных средств при гипертиреозе. Установлено, что при выборе растений, применяющихся при повышенной функции щитовидной железы, необходимо учитывать классы химических соединений (и обусловленные ими механизмы действия), которые непосредственно влияют на активность железы. Обоснована необходимость разработки методологических подходов к целенаправленному поиску растительных объектов при гипертиреозе. Разработан алгоритм выбора лекарственных растений при гиперфункции щитовидной железы.

**Ключевые слова:** гипертиреоз, лекарственное растительное сырье, фитотерапия.

## DEVELOPMENT OF THE METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE PHYTOTHERAPEUTIC DRUGS CREATION APPLIED FOR THE HYPERTHYROIDISM TREATMENT

**I. M. Vladymyrova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** description of hyperthyroidism – the state which is characterized by increase of function of thyroid gland is presented in the article. Reasons of origin of hyperthyroidism and also diseases of thyroid which can provoke its increase of function are described. Possibilities and directions of application of drugs for the treatment of hyperthyroidism were shown. It was found that in selecting of plants, used at the hyper function of thyroid, it is necessary to take into account classes of compounds (and the mechanisms of action caused by them) which directly influence on activity of gland. Necessity of development of the standardized methodological approaches of herbal objects targeted selection in case of hyperthyroidism was shown. The algorithms of targeted search of herbal material objects for prevention and treatment of hyperthyroidism were developed.

**Key words:** hyperthyroidism, medicinal herbs, phytotherapy.

Отримано 19.11.14

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

УДК 543.422.3.062:615.453.6.074:615.214.24

## **СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦИКЛОДОЛУ В ТАБЛЕТКАХ**

© **С. Л. Загородній<sup>1</sup>, С. О. Васюк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр при ГУМВС України в Запорізькій області*

<sup>2</sup> *Запорізький державний медичний університет*

**Резюме:** розроблено нову спектрофотометричну методику кількісного визначення циклодолу на основі його взаємодії з бромкрезоловим зеленим у середовищі ацетону і вимірюванні абсорбції продукту реакції у видимій ділянці спектра при довжині хвилі 410 нм. Запропоновану методику застосовано для кількісного визначення циклодолу у лікарській формі – таблетках, вироблених українським фармацевтичним підприємством. Визначені основні валідаційні характеристики за Державною фармакопеею України. За отриманими експериментальними даними методика може бути коректно відтворена та придатна для використання в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, а також ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств і криміналістичних лабораторіях.

**Ключові слова:** спектрофотометрія, циклодол, бромкрезоловий зелений, кількісне визначення.

**Вступ.** Циклодол є одним з найпоширеніших представників синтетичних холінолітичних препаратів, що застосовуються для лікування паркінсонізму. Він володіє вираженою центральною м- та н-холінолітичною, а також периферичною м-холінолітичною дією. У хворих на паркінсонізм циклодол зменшує тремор, слиновиділення та потовиділення. Важливою особливістю циклодолу є його сильний вплив на центральну нервову систему, що при передозуванні зумовлює психічне та рухове збудження, галюцинації [1]. Терапевтична активність циклодолу та невисока ціна забезпечують йому популярність серед виробників фармацевтичних препаратів та хворих. Крім цього, виражена дія на центральну нервову систему призвела до поширення випадків зловживання циклодолом у немедичних цілях. Зокрема відомо, що циклодол є найпопулярнішим серед наркоманів галюциногеном на пострадянському просторі [2]. Зважаючи на вищевказане, забезпечення контролю якості лікарських форм, що містять циклодол, залишається актуальною проблемою для сучасного фармацевтичного аналізу [3, 4], а криміналістичний хімічний аналіз потребує простих та надійних методів кількісного аналізу циклодолу у лікарських формах та інших матрицях. Вирішити це питання можливо шляхом розробки нових доступних та високочутливих методик кількісного визначення даної речовини.

Для кількісного визначення циклодолу Європейська фармакопея пропонує використовувати метод потенціометричного кислотно-основного титрування [5]. У літературі також описані

методику кількісного визначення циклодолу у біологічних рідинах, які ґрунтуються на використанні високоефективної рідинної хроматографії, що характеризуються високою селективністю, але потребують складного дорогого обладнання та дорогих розчинників високого ступеня чистоти [6, 7]. Відомі методики кількісного аналізу циклодолу у біологічних рідинах за допомогою газової хроматографії, недоліком яких є тривалий час аналізу [8, 9, 10], а також капілярного електрофорезу [11, 12], що використовують прилади з дорогими витратними матеріалами. Відомо також кілька методик спектрометричного визначення циклодолу, які базуються на вимірюванні оптичної густини розчину циклодолу у суміші метанолу та 0,1 М хлороводневої кислоти (9:1) при довжині хвилі 206 нм [13], але їх недоліком є невисока селективність.

Мета роботи – розробка зручної, економічної, високочутливої спектрофотометричної методики кількісного визначення циклодолу у лікарських формах на основі реакції з бромкрезоловим зеленим (БКЗ) та валідація опрацьованої методики.

Для реалізації цієї мети були поставлені такі завдання:

- визначити оптимальні умови фотометричної реакції циклодолу з БКЗ і розрахувати аналітичні показники чутливості реакції;
- встановити коефіцієнти стехіометричних співвідношень «циклодол – БКЗ»;
- розробити методику кількісного визначення циклодолу в складі лікарської форми;

• провести валідацію розробленої методики з метою доведення її коректності та придатності для виконання запланованих завдань.

**Методи дослідження.** Для проведення дослідження було використано робочий стандартний зразок циклодолу гідрохлориду та лікарський засіб – таблетки «Циклодол» 0,002 г (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) серійний № 40207.

Як реактив та розчинник використали бромкрезоловий зелений (БКЗ) (SynexPharma, Китай, партія 20081101), ацетон (Lab-Scan, Poch Ірландія, партія 4164/11).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

*Загальна методика кількісного визначення циклодолу гідрохлориду*

Циклодолу гідрохлорид розчиняють у ацетоні, для покращення розчинення до розчину додають 1 % етилового спирту. Аліквотну частину (0,00028 г) ацетонового розчину циклодолу вміщують в мірну колбу ємністю 10 мл, обробляють 1 мл 1,6 % ацетонового розчину БКЗ та перемішують. Абсорбцію досліджуваного розчину вимірюють на тлі компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при 410 нм.

*Кількісне визначення циклодолу в таблетках*

Точну наважку таблеткової маси в склянці на 25 мл розчиняють протягом 3–5 хв у суміші 0,25 мл етилового спирту та 3 мл ацетону, фільтрують отриманий розчин у мірну колбу ємністю 25 мл, склянку ополіскують двома порціями ацетону по 2 мл, які теж переносять на фільтр, фільтр додатково промивають 2 мл ацетону двічі, доводять отриманий розчин до позначки тим самим розчинником і перемішують. 1 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу ємністю 10 мл

і аналізують за загальною методикою. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за типовою формулою.

**Результати й обговорення.** Аналітичне застосування сульфогфталейнових барвників відоме для кількісного визначення препаратів різних фармакологічних та хімічних груп. Це зумовлено здатністю кислотних форм реагентів утворювати комплекси з переносом заряду з речовинами, що містять у своїй структурі основний атом азоту.

На підготовчому етапі дослідження було встановлено, що циклодол має основний центр в молекулі, що надає йому можливість утворювати забарвлений продукт за реакцією з сульфогфталейновими барвниками.

Виходячи з даних про розчинність циклодолу та сульфогфталейнових барвників, було проведено підбір розчинника для даної реакції. Експериментально встановлено, що найбільш доцільним є використання як розчинника ацетону, але для покращення розчинності циклодолу гідрохлориду необхідно додавати 1 % за об'ємом етилового спирту. У такій кількості етиловий спирт забезпечує розчинність аналіту у межах концентрацій, необхідних за запропонованою методикою, і не впливає на перебіг реакції з реагентом. Як реагент вибрано бромкрезоловий зелений, оскільки він утворює з циклодолу гідрохлоридом найсильніше забарвлений та найстійкіший продукт реакції порівняно з іншими сульфогфталейновими барвниками.

Імовірно, в результаті реакції між циклодолом, що має надлишок електронної густини на атомі азоту, та БКЗ, що виступає донором протонів, утворюється комплекс із переносом заряду. Про це свідчить поява нової смуги поглинання при 410 нм, яка відсутня на спектрі реагенту (рис. 1).

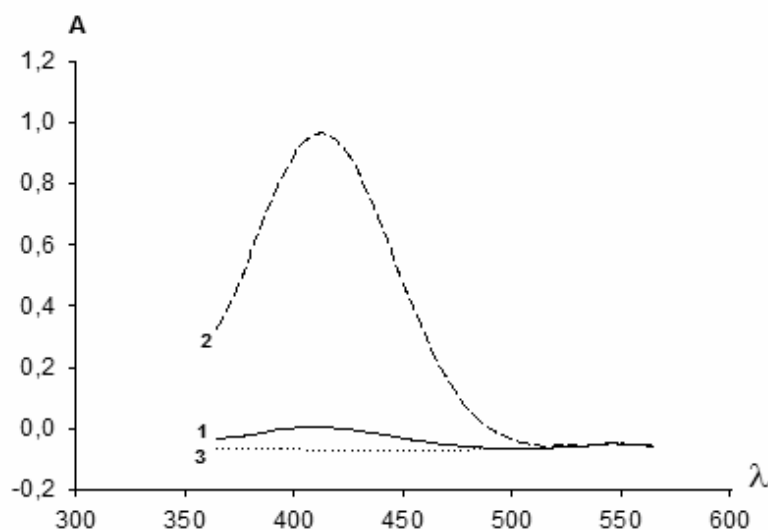


Рис. 1. Спектр поглинання БКЗ (1), продукту реакції циклодолу з БКЗ (2) та циклодолу (3).

Таким чином, БКЗ реагує з циклодолом у ацетоновому середовищі з утворенням забарвленого продукту жовтого кольору з максимумом світлопоглинання при 410 нм.

Оптимальну кількість регенту було обрано виходячи з максимального виходу продукту реакції. Температурний та часовий режими у даному випадку не потребували корекції – реакція перебігає швидко і при кімнатній температурі.

Розраховане значення молярного коефіцієнта, а саме  $1 \cdot 10^4$ , свідчить про високу чутливість реакції.

Для визначення співвідношення стехіометричних коефіцієнтів між циклодолом і БКЗ використовували метод молярних співвідношень (метод «насичення») і метод ізомолярних серій [14].

Як видно на рисунках 2 і 3, циклодол взаємодіє з БКЗ у співвідношенні 1:1.

**Валідація аналітичної методики.** Для забезпечення відтворюваності отриманих результатів і високої достовірності проведених аналізів, що гарантуватиме успішне застосування розробленої методики в системі контролю якості лікарських препаратів, введена процедура валідації аналітичних методик за вимогами ДФУ [14]. Далі проведена валідація розробленої методики за такими характеристиками, як лінійність, правильність, прецизійність, робастність.

**Лінійність.** Оптична густина спектрофотометрованого розчину знаходиться у лінійній залежності від концентрації досліджуваної речовини в межах 1,6-4,0 мг/100 мл. Вона підтверджена безпосередньо на активній субстанції (шляхом розведення вихідного розчину). Отримані результати, оброблені методом найменших квад-

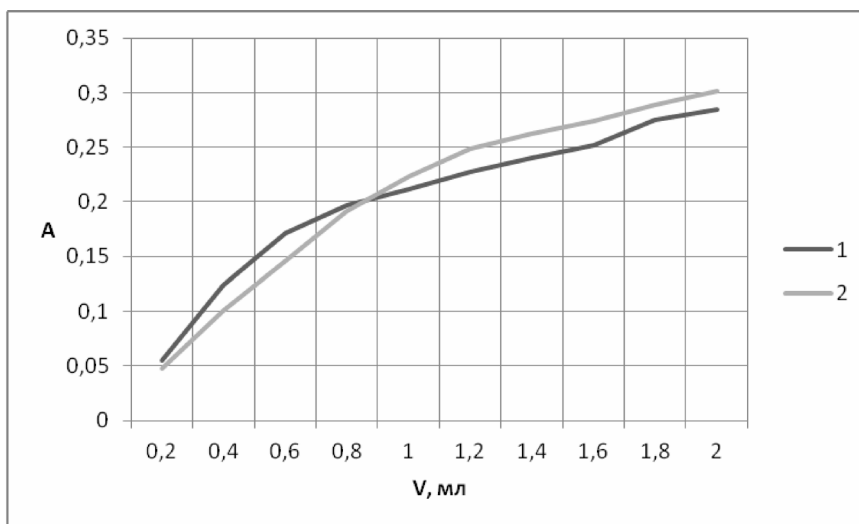


Рис. 2. Криві насичення БКЗ при постійній концентрації циклодolu (1) і циклодolu при постійній концентрації БКЗ (2).

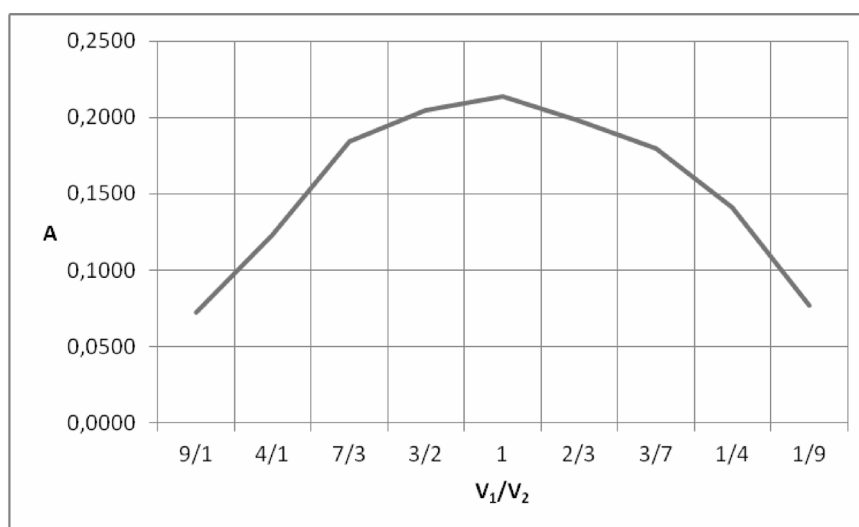


Рис. 3. Залежність величини оптичної густини від складу ізомолярного розчину ( V<sub>1</sub> – 0,0005 М розчин БКЗ, V<sub>2</sub> – 0,0005 М розчин циклодolu).

ратів, свідчать про лінійність методики у всьому діапазоні її застосування.

Для лікарської форми – таблеток – лінійна залежність оптичної густини спектрофотометрованого розчину від концентрації досліджуваної речовини була підтверджена у межах концентрацій, що відповідають 80–120 % від номінального вмісту таблеток (рис. 4).

Основні показники лінійної залежності для таблеток «Циклодол» 0,002 г виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» наведено у таблиці 1, з якої видно, що лінійність методики підтверджується у всьому діапазоні концентрацій, зазначених вище.

**Прецизійність.** Прецизійність методики визначали для лікарської форми – таблеток на рівні збіжності. Для цього в кожному випадку проводили дев'ять паралельних визначень (три наважки, три повтори), а за результатами розра-

ховували метрологічні характеристики (табл. 2). Як видно з таблиці 2, розроблена методика дозволяє отримувати результати зі збіжністю, достатньою для надійного визначення досліджуваної речовини в складі лікарських препаратів.

**Правильність.** Правильність методики визначали методом добавок. Для цього до розчину мінімальної наважки лікарського засобу тричі додавали три різні порції розчину робочого стандартного зразка циклодолу. Таким чином, отримували по три розчини трьох концентрацій циклодолу, що лежать у межах підпорядкування основному закону Бера. Далі вимірювали оптичну густину одержаних розчинів. Отримані результати визначень можна вважати правильними, тому що систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, тобто справжнє значення величини не виходить за межі встановленого довірчого інтервалу (табл. 3).

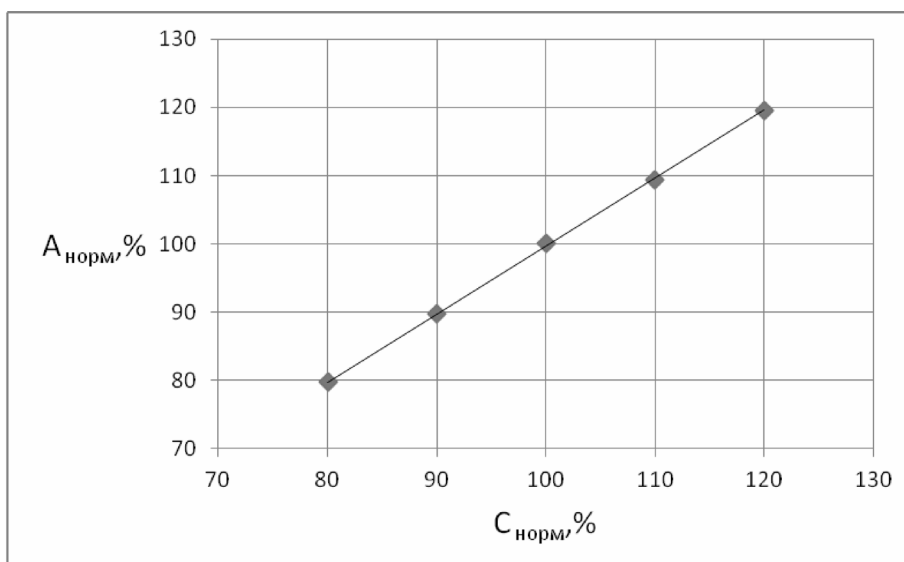


Рис. 4. Залежність величини оптичної густини від концентрації циклодолу у розчині таблеток.

Таблиця 1. Основні параметри лінійної залежності для лікарської форми – таблеток

Величина	Значення	Критерії	Висновок
Вільний член регресійної прямої, $a \pm (s_a)$	0,1800±(0,9366)	$\leq \Delta a = 2,9806$	відповідає
Тангенс кута нахилу регресійної прямої, $b \pm (s_b)$	0,9950±(0,009290)	–	–
Залишкове стандартне відхилення $s_{x,0}(\%)$	0,2953	$\leq \Delta_{As}/t = 1,360$	відповідає
Коефіцієнт кореляції, $r$	0,9998	$\geq 0,9963$	відповідає

Таблиця 2. Визначення збіжності результатів кількісного визначення досліджуваних таблеток (n=9, p=0,95)

Номінальний вміст, мг	Метрологічні характеристики			
	$\bar{X}$	S	RSD	$\Delta_{x,r} \leq \Delta_{As}(\%)$
2,00	2,01	0,0344	1,7	3,16 < 3,20

Таблиця 3. Визначення правильності методики із застосуванням методу добавок (n=9, p=0,95)

Добавка, мг/100 мл	Знайдено, середнє, мг/100 мл	Метрологічні характеристики			
		$\bar{x}$ , %	S	$\Delta z$ , %	$ \bar{x} - 100  \leq \Delta z / \sqrt{n}$
0,560	0,554	99,42	0,8686	2,056	0,420 < 0,685
1,400	1,397				
1,960	1,952				

**Робасність.** Визначення робасності даної методики проводили на стадії розробки. Для цього визначали стабільність аналізованих розчинів у часі та вплив кількості доданих реагентів на результати визначення. Було встановлено, що досліджувані забарвлені розчини стійкі не менше 30 хв, а коливання кількості доданого реагенту в межах  $\pm 10\%$  не впливають на величину оптичної густини.

**Висновки.** Вивчено умови фотометричних реакцій сульфоталеїнових барвників із циклодолом, обрано БКЗ у ацетоновому середовищі як оптимальний реагент для кількісного визна-

чення циклодолоу і розраховано аналітичні показники чутливості реакції.

Запропоновано точну, економічну та швидку спектрофотометричну методику кількісного визначення циклодолоу за реакцією з БКЗ.

Доведено, що розроблена методика кількісного визначення циклодолоу, застосована до лікарської форми за такими характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робасність є валідною, і може використовуватись у фармацевтичних та криміналістичних аналітичних лабораторіях.

#### Література

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М., 2000. – Т. 1. – 137 с.
2. Шайдукова Л. К. Классическая наркология / Л. К. Шайдукова. – Казань : Институт истории им. Ш. Марджани АН РТ, 2008. – 30 с.
3. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений / Д. А. Харкевич. – изд. 6-е, перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 661 с.
4. Компендиум 2008 – Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : МОРИОН, 2008. – 2250 с.
5. European Pharmacopeia. - 7-th edition – European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. – 2010. – P. 3140.
6. Capka V. Simultaneous determination of enantiomers of structurally related anticholinergic analogs in human serum by liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry with on-line sample cleanup / V. Capka, Yan Xu // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 2001. – Vol. 762(2). – P. 181–192.
7. Capka V. Stereoselective determination of trihexyphenidyl in human serum by LC–ESI–MS / V. Capka, Yan Xu // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1999. – Vol. 21(3). – P. 507–517.
8. Desage M. Quantitation of trihexyphenidyl from plasma using a mass-selective detector and electron-impact ionization / M. Desage, M. Rousseau-Tsangaris // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 1991. – Vol. 571 (1-2). – P. 250–256.
9. Simultaneous determination of trihexyphenidyl, chlorpromazine and clozapine in blood by GC-MS / S. Q. Zheng, W. Wang, C. Liang [et al.] // Fa Yi Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 271–274.
10. Kamal A. Hadidi. Development of a screening method for the most commonly abused anticholinergic drugs in Jordan; trihexyphenidyl, procyclidine and biperiden / Hadidi A. Kamal // Legal Medicine. – 2004. – Vol. 6 (4). – P. 233–241.
11. Hua Li. Stereoselective determination of trihexyphenidyl using carboxymethyl- $\beta$ -cyclodextrin by capillary electrophoresis with field-amplified sample stacking / Li Hua, Wang Peng-hui, Li. Chao // Microchemical Journal. – 2008. – Vol. 89 (1). – P. 34–41.
12. Determination of drugs used as anti-Parkinson's disease drugs in urine and serum by capillary electrophoresis / G. Vargas, J. Havel, L. Babackova [et al.] // J. Capillary Electrophor. – 1998. – Vol. 5 (3-4). – P. 153–161.
13. Wate S. P. Simultaneous spectrophotometric estimation of haloperidol and trihexyphenidyl in tablets / S. P. Wate, A. A. Borkar // Indian J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 72 (2). – P. 265–267.
14. Державна фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИКЛОДОЛА В ТАБЛЕТКАХ

С. Л. Загородний<sup>1</sup>, С. А. Васюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский экспертно-криминалистический центр при ГУМВД Украины в Запорожской области

<sup>2</sup> Запорожский государственный медицинский университет

**Резюме:** разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения циклодола на основании его реакции с бромкрезоловым зеленым в среде ацетона и измерении абсорбции продукта реакции в видимой области спектра при длине волны 410 нм. Предложенная методика применена для количественного определения циклодола в лекарственной форме – таблетках, производимых украинским фармацевтическим предприятием. Определены основные валидационные характеристики по Государственной фармакопее Украины. Согласно полученных экспериментальных данных, методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для использования в лабораториях Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств, а также ОТК химико-фармацевтических предприятий и криминалистических лабораториях.

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, циклодол, бромкрезоловый зеленый, количественное определение.

## SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF TRIHEXYPHENIDYL IN TABLETS

S. L. Zahorodniy<sup>1</sup>, S. O. Vasyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific and Research Forensic and Expert Center at the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Zaporizhzhya Region

<sup>2</sup> Zaporizhzhya State Medical University

**Summary:** a new spectrophotometric method of quantification of Trihexyphenidyl based on its interaction with bromocresol green in acetone solution and measuring the absorption of the reaction product in the visible spectrum at a wavelength of 410 nm. The method used to quantify Trihexyphenidyl in dosage form – tablets produced by Ukrainian pharmaceutical company. The basic characteristics validated by the State Pharmacopoeia of Ukraine. According to the obtained experimental data, the technique can be correctly reproduced and is suitable for use in pharmaceutical and forensic analytical laboratories.

**Key words:** spectrophotometry, Trihexyphenidyl, bromocresol green, quantification.

Отримано 07.11.14

## АНАЛІЗ СТАБІЛЬНОСТІ ВАЗЕЛІНУ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ В УМОВАХ АПТЕКИ

© Л. П. Савченко, М. О. Хмельова, О. А. Євтіфєєва, В. А. Георгіянци

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** проведено аналіз стабільності однієї з найпоширеніших мазевих основ (вазеліну) згідно з Настановою 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». Встановлено, що після відкриття упаковки ангро виробника та зберігання вазеліну в керамічній тарі та контейнері із пластмаси його показники якості відповідають встановленим параметрам за «Методами контролю якості» (МКЯ) та ДФУ протягом року при його зберіганні в аптечних умовах.

**Ключові слова:** стабільність, мазеві основи, вазелін, аптечне виготовлення.

**Вступ.** Принципи GMP, затверджені наказом МОЗ України в 2013 р. та викладені в Настанові 42-4.0:2013 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», передбачають контроль стабільності як готових лікарських засобів, так і вихідних субстанцій [1]. Стабільність ЛФ та її якість тісно взаємопов'язані. Вивчення залежності стабільності ЛФ від різноманітних факторів навколишнього середовища є одним із основних етапів розробки нового лікарського засобу. Вимоги до показників якості щодо питання збереження стабільності актуальні і для екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ), про що свідчать вимоги Фармакопеї США для аптечних працівників [2, 3], яка виділяє п'ять видів стабільності ЕЛФ: хімічну, фізичну, мікробіологічну, терапевтичну та токсикологічну.

Збереження стабільності ЛФ важливе і для мазей аптечного виготовлення, основною частиною яких є основа, яка визначає фізико-хімічні властивості, забезпечує стійкість при зберіганні, зовнішній вигляд, силу та характер терапевтичної дії мазі та ін. Основною функцією основи є забезпечення типу та стабільності МЛФ [4]. Для забезпечення основного терапевтичного ефекту мазі основа, крім інших вимог, повинна бути хімічно стійкою (не реагувати з лікарськими речовинами та упаковкою лікарського засобу, не змінюватись під дією світла, повітря та коливань температури) [5].

Однією з основ, які найчастіше зустрічаються в прописках екстемпоральних МЛФ, є вазелін. Його широко застосовують як самостійну основу для дерматологічних мазей. Для застосування на слизових оболонках і підсилення всмоктування вазелін комбінують з ланоліном.

Вазелін – очищена суміш твердих, м'яких і рідких вуглеводнів, які отримують з нафти; однорідна, що тягнеться нитками, мазеподібна

маса без запаху, білого або жовтуватого кольору [5]. Однією із проблем використання вазеліну в аптечній практиці є його великі за об'ємом фасовки в заводських упаковках, що зумовлює необхідність його зберігання в умовах аптеки протягом певного періоду після її відкриття.

Метою дослідження стала оцінка даних щодо зміни стабільності вазеліну з плином часу під впливом різноманітних факторів навколишнього середовища (температури, вологості, світла) та оцінка можливості його зберігання в керамічному та пластиковому посуді в аптечних умовах в процесі використання.

**Методи дослідження.** Для дослідження використовували вазелін виробництва ТОВ НПО «Ліком», Росія; керамічна аптечна тара з широким горлом та тара з поліетилену PE HD з широким горлом та кришкою, що загвинчується; посуд та реактиви, які відповідають вимогам ДФУ.

*Показники якості вазеліну.*

Кислотність або лужність (МКЯ) – 5 г субстанції розплавляють на водяній бані, протягом 2 хв, ретельно перемішують із 75 мл води, попередньо нагрітої до 80–95 °С. Суміш охолоджують і фільтрують крізь паперовий фільтр. До 60 мл фільтрату додають 0,25 мл розчину бромтимолового синього. Забарвлення розчину змінюється від додавання 0,15 мл 0,02 М розчину гідроксиду натрію або 0,2 мл розчину кислоти хлористоводневої.

Сірчисті сполуки (МКЯ) – суміш із 3 г вазеліну, 2 крапель розчину свинцю ацетату основною, 2 мл 95 % спирту нагрівають при частому збовтуванні на водяній бані при 70 °С протягом 10 хв; суміш не темніє.

Органічні домішки (МКЯ) – у фарфоровій чашці ретельно змішують 3 г вазеліну із 6 мл кислоти сірчаної концентрованої; через 30 хв з'являється буре забарвлення.



Жири та смоли (МКЯ) – 10 г субстанції кип'яють із 50 мл 5 М розчину натрію гідроксиду протягом 30 хв при частому збовтуванні. Після охолодження відокремлений водний шар підкислюють 5 М розчином кислоти хлористоводневої. Не утворюється ні каламуть, ні осад.

Сульфатна зола [6] – 2 г вазеліну спалюють та прокалюють. Залишок не перевищує 0,05 %.

**Результати й обговорення.** Вимоги до стабільності МЛФ аптечного виготовлення містить стаття «1191» «Stability considerations in dispensing practice» («Поняття стабільності в аптечній практиці») Керівництва для аптечних працівників [2, 7], розробленого на основі вимог Фармакопеї США. В нашій країні прийнято Настанову 42-3.3:2004. «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» [8], згідно з вимогами якої проводились дослідження стабільності вазеліну.

Перший аналіз основи був проведений 12.06.2011 р. (табл. 1, дослід 1), який встановив відповідність основи наведеним в МКЯ параметрам. Після цього ми залишили вазелін в темному місці при температурі + 23 °С. Наступне дослідження було проведене через 5 місяців згідно з вимогами [6]. Обидві перевірки підтвердили відповідність вазеліну вимогам МКЯ (табл. 1).

Після цього нашим завданням була оцінка можливості збереження стабільності вазеліну в процесі його використання після фасування з заводської упаковки в тару, яка може використовуватись в аптеці. Вазелін був розфасований в дві ємності. Зразок № 1 – в керамічну аптечну

тару з широким горлом. Кераміка – вироби і матеріали, що виготовляються відповідною обробкою глиняної сировини з наступним випалом відформованого і висушеного напівфабрикату. При спіканні і випалюванні відщеплюється кристалізаційна вода, що надає виробам підвищену хімічну, механічну і термічну стійкість [5].

Для перевірки можливості використання іншої тари для зберігання вазеліну в аптеці, зразок № 2 помістили в тару з поліетилену PE HD з широким горлом і кришкою, що загвинчується. Поліетилен PE HD застосовують у хімічній, харчовій промисловості, медицині і т. д. Основні його характеристики: хороша зносостійкість, висока ударна в'язкість, високі деформаційні характеристики, відмінна хімічна стійкість, мала щільність порівняно з іншими термопластами (<1 г/см<sup>3</sup>), низький коефіцієнт тертя ковзання, низька адгезія, дуже низьке водопоглинання, помірні механічні міцність, жорсткість і межа повзучості, він фізіологічно інертний.

Зразки залишили на зберігання в темному місці при температурі + 23 °С та провели контроль їх якості за два місяці. Перевірка підтвердила відповідність встановленим параметрам (табл. 1, дослід 3). Далі зразки зберігались ще два місяці в тих же умовах, після чого був проведений ще один аналіз збереження їх стабільності (табл. 1, дослід 4).

Останнє дослідження проводили ще за три місяці зберігання обох зразків. Отримані результати свідчать про відповідність вазеліну вимогам МКЯ та ДФУ (табл. 1, дослід 5).

Таблиця 1. Результати дослідження стабільності вазеліну

Показник якості	Проведені дослідження*		Вид тари	Проведені дослідження*			Вимоги	Відповідність
	Дослід 1	Дослід 2		Дослід 3	Дослід 4	Дослід 5		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Опис	+	+	1	+	+	+	зовнішній вигляд (ДФУ, МКЯ)	відповідає
			2	+	+	+		
Розчинність	+	+	1	+	+	+	практично не розчинний у воді, спирті 95 %, малорозчинний в ефірі, помірно розчинний у хлороформі, розчинний в бензині. Змішується з жирами та жирними оліями (ДФУ, МКЯ)	відповідає
			2	+	+	+		
Сірчисті сполуки	+	+	1	+	+	+	потемніння суміші не спостерігається (МКЯ)	відповідає
			2	+	+	+		
Сульфатна зола, %	0,013	0,013	1	0,013	0,013	0,013	не більше 0,05 % (ДФУ, МКЯ)	відповідає
			2	0,013	0,013	0,013		
Органічні домішки	+	+	1	+	+	+	через 30 хв з'являється буре забарвлення (МКЯ)	відповідає
			2	+	+	+		
Кислотність/лужність	+	+	1	+	+	+	забарвлення розчину змінюється (МКЯ, ДФУ)	відповідає
			2	+	+	+		

1	2	3	4	5	6	7	8	9
			2	+	+	+		
Жири та смоли	+	+	1	+	+	+	не утворюється ні каламуть, ні осад (МКЯ)	відповідає
			2	+	+	+		
Речовини, що відновлюються	+	+	1	+	+	+	забарвлення водного шару не змінюється (МКЯ)	відповідає
			2	+	+	+		
Густина	0,871	0,871	1	0,871	0,871	0,871	0,815–0,880 (МКЯ)	відповідає
			2	0,871	0,871	0,871		
Температура краплепадання	43 °С	43 °С	1	43 °С	43 °С	43 °С	35–70 °С (ДФУ, МКЯ)	відповідає
			2	43 °С	43 °С	43 °С		
Кислотне число	0,080	0,083	1	0,084	0,085	0,088	не більше 0,1 (МКЯ)	відповідає
			2	0,084	0,086	0,089		

Примітки: \* – кожен дослід проводили три рази;

Тара 1 – керамічна тара з широким горлом;

Тара 2 – контейнер із поліетилену PE HD з широким горлом та з кришкою, що загвинчується.

**Висновки.** 1. Проведене дослідження стабільності вазеліну при його зберіганні в аптечних умовах в керамічній тарі та тарі з поліетилену PE HD протягом року.

2. Отримані результати обох зразків свідчать про відповідність якісних показників вазеліну

вимогам МКЯ та ДФУ при його зберіганні в аптеці як в керамічній, так і в тарі з поліетилену.

3. В подальших дослідженнях планується провести дослідження інших основ, які часто використовуються при приготуванні екстемпоральних мазей.

#### Література

1. Настанова СТ-Н 42-4.0:2013. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / [М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін.]. – К. : МОЗ України, 2013. – 300 с.
2. USP compounding : A Guide for the Compounding Practitioner / The United State Pharmacopoeia convention [Електронний ресурс]. – Rockville : The United States Pharmacopoeial Convention, 2012. – 317 р.
3. Allen V. L. Compounding, stability and beyond-use dates / V. L. Allen // *Secundum artem*. – Vol. 7, № 3. [http://drofrx.com/Compounding\\_files/Secundum%20Artem/Sec%20Artem%207.3.pdf](http://drofrx.com/Compounding_files/Secundum%20Artem/Sec%20Artem%207.3.pdf).
4. Перцев И. М. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов и др.]. – Х. : Золотые страницы, 2003. – 288 с.
5. Тихонов А. И. Технология лекарств: учеб. для фар-

мац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных; под ред. А. И. Тихонова, пер. с укр. – Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.

6. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доп. 4. – Х. : Держ п-во «Укр. наук. Фармакопейний центр якості ЛЗ», 2011. – 540 с.

7. Савченко Л. П. Фармакопейні вимоги до контролю якості м'яких лікарських форм аптечного виготовлення / Л. П. Савченко // *Фармацевтичний часопис*. – 2013. – № 2. – С. 149–152.

8. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / [В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін.]. – К. : МОЗ України, 2004. – 59 с.

## АНАЛИЗ СТАБИЛЬНОСТИ ВАЗЕЛИНА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ

Л. П. Савченко, М. О. Хмелева, О. А. Евтифеева, В. А. Георгианц

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведен анализ стабильности одной из самых распространенных мазевых основ (вазелина) в соответствии с Руководством 42-3.3:2004 «Руководства по качеству. Лекарственные средства. Испытания стабильности». Установлено, что после вскрытия упаковки англо производителя и хранения вазелина в керамической таре и контейнере из пластмассы его показатели качества соответствуют установленным параметрам в «Методах контроля качества» (МКЯ) и ГФУ на протяжении года при его хранении в аптечных условиях.

**Ключевые слова:** стабільність, мазевые основи, вазелин, аптечне приготування.

## **STABILITY ANALYSIS OF THE WHITE SOFT PARAFFIN DURING ITS STORAGE IN PHARMACY**

**L. P. Savchenko, M. O. Khmelyova, O. A. Yevtifyeyeva, V. A. Heorhiyants**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** stability analysis of one of the most common ointment base (White soft paraffin) according to the Guideline 42-3.3:2004 «Quality guidelines. Medicinal products. Stability testing» was done. It has been found that after repackaging of the manufacturer packing and storage of the White soft paraffin in ceramic or plastic containers its quality parameters corresponded to the «Quality control methods» (QCM) and State Pharmacopoeia of Ukraine set parameters during its storage in the pharmacy conditions throughout the year.

**Key words:** stability, ointment bases, White soft paraffin, extemporal compounding.

Отримано 21.11.14

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

УДК 614.272:004

## **ОПРАЦЮВАННЯ ІНФОРМАТИЗАЦІЇ ПРОЦЕСУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ АПТЕК**

© **І. Ю. Рев'яцький<sup>1</sup>, Б. Л. Парновський<sup>1</sup>, Н. А. Прилипко<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> *Одеський національний медичний університет*

**Резюме:** опрацьовано концептуальну модель типової комп'ютерної бази даних з інформаційними та контролюючими функціями щодо виписування рецептів і виготовлення ліків. Запропоновано оптимізацію інформаційного забезпечення фармацевтичної допомоги аптек із використанням сучасних комп'ютерних технологій на прикладі нових лікарських засобів.

**Ключові слова:** інформатизація аптеки, електронний рецепт, фармацевтична комп'ютерна база даних.

**Вступ.** Одним із фундаментальних завдань «Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки» є створення єдиного інформаційного поля у сфері обігу ліків.

Класичні дослідження з ОЕФ включали актуальні дотепер опрацювання систем комп'ютерного аналізу споживання та визначення потреби в лікарських засобах (ЛЗ). Однак сучасний стан та розвиток лікарського забезпечення повинен базуватися на спільній настанові ВООЗ та Міжнародної фармацевтичної федерації «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг», яка визначена чинним наказом МОЗ України від 30.05.2013 р. № 455 як базове інформаційне джерело для розробки стандартів належної аптечної практики в Україні. За вказаним документом фармацевт повинен володіти необхідною медичною та фармацевтичною інформацією (наприклад: діагноз, результати лабораторних аналізів, історія хвороби) про кожного пацієнта. Для цього як джерела інформації можна використовувати електронні медикаментозні паспорти хворих та рецепти [1, 2].

У розробленому (2014 р.) МОЗ України проєкті «Концепція нової системи охорони здоров'я» зазначається про необхідність забезпечення ефективної фармацевтичної політики через модернізацію мережі аптечних закладів у систему, що надає медично-фармацевтичні послуги [3]. Оптимізація медичної та фармацевтичної допомоги можлива, зокрема, на основі використання сучасних комп'ютерних технологій. З позиції управління такий підхід повинен базуватися на виробничих інформаційних зв'язках у системах лікарня-аптека, поліклініка-аптека.

Мета роботи – опрацювати функціональну модель комп'ютерної бази даних для типової аптеки з інформаційними та контролюючими функціями щодо виписування рецептів і виготовлення ліків. Виділити та оптимізувати напрямки інформаційного забезпечення аптек про нові лікарські засоби (ЛЗ).

**Методи дослідження.** Для моделювання зазначеної моделі обрані ЛЗ, які необхідні для лікування соціально небезпечних захворювань та таких, що часто зустрічаються (артеріальна гіпертензія (АГ), уроджені вади серця (ВВС)). При виборі актуальних напрямків інформаційного забезпечення про ліки був вибраний арсенал ЛЗ для лікування ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), оскільки при даному захворюванні останнім часом спостерігається зміна фармакотерапії [4].

**Результати й обговорення.** Ми опрацювали концептуальну модель типової комп'ютерної бази даних аптеки, що обслуговує лікарню та амбулаторних хворих з наступними структурними блоками:

1. Інформація про виробників, постачальників та ціна на ЛЗ (на прикладі ЛЗ для лікування АГ у дітей та підлітків).

2. Інформація про властивості нових препаратів (на прикладі імунобіологічних ЛЗ, що застосовуються для лікування ЮРА).

3. Правова та нормативна інформація про ЛЗ та порядок їх приймання.

4. Інформатизація функціональних зв'язків лікарня-аптека з використанням комп'ютерної програми бази даних «Виписування та контроль призначень інфузійної терапії для дітей з уродженими вадами серця».

5. Інформатизація замовлень екстемпоральних ЛЗ за допомогою електронних рецептів.

6. Інформатизація процесів екстемпорального виготовлення ліків – функціональна модель комп'ютерної програми.

При моделюванні першого блоку ми обрали 26 препаратів для лікування АГ (відповідно до «Пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою», який реалізується) та опрацювали методичне забезпечення аналізу їх маркетингових показників, а також вартості однієї таблетки або капсули, що фактично дає основу фінансової складової фармакоекономічного аналізу [5].

За опрацьованою методикою на основі міжнародних назв з нормативних джерел інформації формувалася перелік зареєстрованих в Україні (за даними Державного реєстру ЛЗ: drlz.kiev.ua) готових ЛЗ (їх торгові назви та виробники). На його основі у цінниках оптових фармацевтичних фірм здійснювався пошук вартості і, внаслідок нескладних розрахунків, визначалася вартість однієї таблетки / капсули. У вказаному дослідженні зафіксовано, що препарати метопролол 25 мг, ніфедипін 20 мг та еналаприл 5 мг вітчизняного виробництва є дешевшими від закордонного у 15 разів [6].

Актуальною для другого блоку інформаційної бази аптеки є сучасні дані про фармакотерапію захворювань, яка за останній період удосконалилася. Зокрема, для лікування ЮРА в Україні почали застосовувати імунобіологічні препарати, арсенал яких відповідає сучасним вимогам ВООЗ. Додатково ефективно відповідно до «Рекомендацій Американської колегії ревматологів з ревматоїдного артриту» можуть використовуватися: модифікуючі протиревматичні препарати – гідроксихлорохін, міноциклін; біологічні агенти – абатацепт, ґолімуаб, етанерцепт, інфліксимаб, ритуксимаб, цертолізумаб пегол. Дані про вказані препарати та клінічні спостереження за їх використанням нами були наведені із зазначенням відповідних джерел інформації [7].

Для провізорів при наданні фармацевтичної опіки корисною є інформація про результати клінічних спостережень щодо використання супутніх препаратів при комплексному лікуванні. Зокрема, за «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» (затв. наказом МОЗ України від 22.10.2012 № 832) для зміцнення кісток призначають одночасно із глюкокортикоїдами препарати кальцію та вітаміну D<sub>3</sub>, а з метою зниження побічного впливу метотрексату – фолієву кислоту [8].

Третій блок враховує, що в Україні за допомогою мережі Інтернет забезпечується мож-

ливість одержання оперативних документів: вітчизняного (Державна фармакопея України, Державний формуляр ЛЗ, накази МОЗ України, Державний реєстр лікарських засобів та ін.) і міжнародного значення. До останніх належить потрібна для вітчизняних аптечних закладів інформація з офіційного сайту ВООЗ (who.int), зокрема: Приблизний перелік ВООЗ основних лікарських засобів для дітей (4-й список від квітня 2013 року), чинний Модельний формуляр ВООЗ для дітей за 2010 рік.

Необхідною є аптечна практика систематичної роботи з різноманітними інформаційними джерелами про способи та форми інформування пацієнтів з питань, що їх, безумовно, турбують при прийомі призначених ліків (особливо важлива дана проблема для дитячої практики). Наприклад, як взірець форм інформування цікавим є британський інформаційний сайт «лікарські засоби для дітей» (medicinesforchildren.org.uk). Даний сайт надає можливість провізорам та батькам дітей незалежно від їх місцезнаходження одержувати інформацію про рекомендовані до прийому дітям ЛЗ. Інформація про алгоритм прийому різних лікарських форм надається у текстовому та відеоформатах (як давати ЛФ, що робити при пропущеному або подвійному прийомі, а також про можливі побічні реакції).

Відповідно до зазначеної вище настанови, фармацевти повинні мати доступ до відповідної доказової бази, пов'язаної з безпечним, раціональним та економічно ефективним використанням лікарських засобів. Також вони повинні навчати пацієнтів оцінювати і використовувати web-технології та інші форми здобуття медичної інформації, особливо якщо її одержано з Інтернету.

У плані препаратів специфічної дії, які використовуються для лікування дітей, важливою для провізора є інформація, що різниця між ефективною та токсичною дозами ліків може бути незначною, зокрема при фармакотерапії туберкульозу [9].

У четвертому блоці на основі опрацювання алгоритму фармацевтичної діагностики аналізу співвідношення лікувального дитячого харчування та інгредієнтів інфузійної терапії опрацьовано комп'ютерну програму для автоматизованих розрахунків таких призначень [10]. При функціональному моделюванні вказаної програми лікарі шпиталю «ОХМАТДИТ» м. Львова у травні-червні 2014 року призначили інфузійну терапію 19 дітям віком від 3-х місяців до 3-х років з діагнозами: уроджена вада серця, уроджена атрофія ворсинок тонкого кишечника, уроджена лактазна недостатність; уроджена ци-

томегаловірусна інфекція, епілепсія, пневмонія. У всіх випадках одержані за допомогою програми результати розрахунків були успішно використані при призначенні інфузійної терапії та дитячого харчування.

При наявності мережевого зв'язку між лікарнею та територіальною аптекою за аналогічною програмою провізор може здійснити фармацевтичну діагностику відповідності обраних інгредієнтів інфузійної терапії.

П'ятий блок передбачає, що сучасні вимоги НАП також вказують на доцільність інформатизації зв'язків між медичними та аптечними закладами. Відповідно до зазначеної вище постанови щодо НАП фармацевти повинні приймати та опрацьовувати всі отримані рецепти у паперовому або електронному вигляді. Відповідно ми провели експеримент щодо поступового впровадження практики електронних рецептів в Україні, в т. ч. для прискорення забезпечення хворих лікарськими засобами екстемпорального виготовлення.

Блок концептуальної моделі опрацьованої нами комп'ютерної бази даних «Інформатизація замовлень екстемпоральних ЛЗ за допомогою електронних рецептів» опрацьований на теоретичних обґрунтуваннях [1, 11]. Практичне впровадження ідеї електронного рецепта здійснено нами на базі аптеки, що має територіальну поліклініку та екстемпоральне виготовлення ЛЗ – ДКП «Аптека № 1» м. Львова. У доповнення до типових паперових рецептів за вимогами чинного наказу МОЗ України від 19.07.2005 № 360 («Порядок відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів») [2] на електронну пошту вказаної аптеки були передані два рецептурних прописи:

Рецепт № 1

Rp.: Sol. Natrii bromidi 0,5%            100 ml  
T-rae Valerianae                        1 ml  
Sol. Citrali 1 % spir.                    1 ml  
M.D.S.: По 1 ч. л. 2 рази на добу.

Рецепт № 2

Rp.: Aethacridini lactatis                0,05  
Laevomycetini                            0,5  
Vasellini                                    10,0  
M.D.S.: Змащувати 2 рази на добу.

Провізор, який одержав електронну інформацію та здійснив її фармацевтичний контроль, повідомив, що виготовлені ліки можуть бути одержані через 2 год, оскільки рецепт № 2 у технологічному плані є трудомістким. Замовлення було успішно реалізовано без додаткових труднощів у роботі аптеки («Акт впровадження на методику використання електронних рецептів для інформатизації замовлення лікарсь-

ких засобів екстемпорального виготовлення в аптеках» від 6.11.2014 р.).

Слід зазначити, що при виготовленні екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) (найчастіше порошок для дітей) використовують готові ЛЗ промислового виробництва (таблетки та капсули), із поділом їх на частини (1/2, 1/3, 1/4, 1/6 тощо), зокрема за вивченою нами рецептурою: аспаркам, біфіформ, верошпірон, дигоксин, діакарб, еналаприл, каптоприл, кларитин, мотиліум, силденафіл, флуконазол, фуросемід. На сьогоднішній такий поділ на частини готових ЛЗ дозволяє (якщо це зазначено лікарем у прописі) чинний наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. Він був прийнятий на заміну наказу МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р., що забороняв таке використання). На наш погляд, провідні фахівці технології ліків повинні дати експертну оцінку цьому процесу.

Подальшою метою нашої роботи (шостий блок) було удосконалення інформаційного забезпечення виготовлення ЕЛЗ на основі опрацьованої нами функціональної моделі реляційної бази даних (РБД) шляхом фіксації методик виготовлення ЕЛЗ із посиланням на відповідні нормативні документи, наукові та навчально-методичні матеріали.

На першому етапі ми вивчили та проаналізували:

– рецепти, які найчастіше надходять до аптек Західного регіону України, акцентуючи увагу на ЛЗ, які застосовуються у педіатричній практиці, та ЛЗ, які не виготовляє промисловість (кріпна вода, настої та відвари із ЛРС, розчини протарголу і коларголу).

– рецептурні прописи на ЕЛЗ, які рекомендовані у навчальному процесі ЛНМУ ім. Данила Галицького для використання у педіатричній практиці, зокрема для лікування дерматологічних та неврологічних захворювань;

– прописи з підручників, посібників, навчально-методичних рекомендацій, довідкової літератури, періодичних фахових видань та ін. Насамперед використовували оригінальні теоретичні та практичні рекомендації від працівників низки кафедр технологічного напрямку ВНЗ.

Попередньо ми опрацьовували реляційну базу даних з оригінальною комп'ютерною програмою, яка надає інформаційне забезпечення технології ЛЗ. Функціональне моделювання вказаної програми було здійснено на основі 10 рецептів на порошки, розчини, мікстури, краплі, мазі, пасти із вивченої сукупності рецептурних прописів на ЛЗ екстемпорального виготовлення. Структура РБД передбачає доповнення інформації про нові рецепти із різними інгредієнтами. У такому випадку за необхідності опис технологіч-

ного процесу ЛЗ може бути стандартизованим експертом з сучасної технології ЕЛЗ.

До РБД входить нормативна інформація, яка забезпечує усі вимоги щодо виготовлення ЛЗ (вимоги до виготовлення нестерильних, стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек) та табличні дані, необхідні для здійснення розрахунків (зокрема: таблиця крапель – маса-об'єм; таблиці коефіцієнтів збільшення об'єму водного та спиртового розчинів при розчиненні інгредієнтів).

Фармацевт, який виготовляє ЕЛЗ, може без особливих затрат часу одержати інформацію про: перелік інгредієнтів, необхідних для виготовлення ЕЛЗ із вже розрахованою їх кількістю; опис технології із посиланням на певні пункти нормативних джерел, що стосуються конкретного пропису. Також передбачена можливість перегляду фармацевтом знятого нами відеопроцесу виготовлення ЕЛЗ з обґрунтуванням технології. Програма забезпечує фармацевтичний контроль за рецептом на основі таблиць вищої разової та добової доз сильнодіючих та отруйних речовин для дорослих і дітей та таблиці сумісностей рецептурних інгредієнтів. Вона призначена для збору, систематизації, обробки та забезпечення інформацією з екстемпорально виготовлення ліків у довідковому та контро-

люючому режимі. Для користування програмою необхідно володіти елементарними знаннями роботи на персональному комп'ютері у Microsoft Office.

Таким чином, з шести викладених вище блоків четвертий і шостий базуються на опрацьованих комп'ютерних програмах, а їх використання забезпечується наявністю персонального комп'ютерного пристрою та його доступом до мережі «Інтернет».

**Висновки.** Відповідно до проекту «Концепції нової системи охорони здоров'я» та вимог настанови «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг» на основі одержаних із аптек рецептів на екстемпоральні ЛЗ, рецептурних прописів із спеціалізованої літератури та рекомендованих у навчальному процесі, а також на основі маркетингово-економічного аналізу арсеналу ЛЗ для лікування АГ для дітей та підлітків опрацьовано концептуальну модель типової комп'ютерної бази даних з інформаційними та контролюючими функціями щодо виписування рецептів і виготовлення ліків в умовах аптеки, яка обслуговує лікарню та амбулаторних хворих.

Запропоновано оптимізацію інформаційного забезпечення фармацевтичної допомоги аптек з використанням сучасних комп'ютерних технологій на прикладі нових ЛЗ.

## Література

1. Електронний рецепт як елемент впровадження заклад фармацевтичної діагностики / Б. Л. Парновський, Г. Ю. Яцкова, М. В. Слабий та [ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2. – С. 28-33.
2. Рев'яцький І. Ю. Інформаційне забезпечення системи виписування електронних рецептів / І. Ю. Рев'яцький // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 4. – С. 48-52.
3. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Концепції нової системи охорони здоров'я» [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro\\_20140527\\_0.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20140527_0.html).
4. Рев'яцький І. Ю. Проблеми інформаційного забезпечення при лікуванні ювенільного ревматоїдного артриту за допомогою інтернет ресурсу / І. Ю. Рев'яцький // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: міжнародна науково-практична інтернет-конференція (Харків, 17-20 березня 2014 року). – Харків, 2014. – С. 475-477.
5. Заліська О. М. Фармакоеконіміка і раціональне використання ліків: навч. посібник / МОЗ України / за ред. Б. Л. Парновського. – Львів: Афіша, 2014. – 252 с.
6. Рев'яцький І. Ю. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії у дітей та

- підлітків // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 95 – 102.
7. Рев'яцький І. Ю. Проблемні питання фармацевтичної допомоги хворим на ювенільний ревматоїдний артрит / І. Ю. Рев'яцький // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 45-47.
8. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, затверджений наказом МОЗ України від 22.10.2012 р. № 832.
9. Системний підхід до вивчення інтеграції регіональної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : [спец.] 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Прилипко Н. А. ; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів, 2012. – 26 с.
10. Рев'яцький І. Ю. Інформатизація фармацевтичної та медичної допомоги для інфузійної терапії дітей з уродженими вадами серця / І. Ю. Рев'яцький, І. Ю. Авраменко, Р. Я. Ковальський // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 2. – С. 58-62.
11. Бойко А. І. Результати експерименту з впровадження електронних рецептів на регіональному рівні / А. І. Бойко // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 1 (29). – С. 98-102.

## ОБРАБОТКА ИНФОРМАТИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ АПТЕК

И. Ю. Ревяцкий<sup>1</sup>, Б. Л. Парновский<sup>1</sup>, Н. А. Прилипко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Одесский национальный медицинский университет

**Резюме:** проработано концептуальную модель типичной компьютерной базы данных с информационными и контролирующими функциями по выписке рецептов и изготовления лекарств. Предложено оптимизацию информационного обеспечения фармацевтической помощи аптек с использованием современных компьютерных технологий на примере новых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** информатизация аптеки, электронный рецепт, фармацевтическая компьютерная база данных.

## INFORMATION PROCESSING OF PHARMACEUTICAL HELP IN PHARMACIES

I. Yu. Revyatsky<sup>1</sup>, B. L. Parnovsky<sup>1</sup>, N. A. Prylypko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Odesa State Medical University

**Summary:** a conceptual model of a typical computer database of information and control functions on prescribing and production of medicines was studied. An optimization with information provision of pharmaceutical help in pharmacies using modern computer technology was suggested using new drugs as an example.

**Key words:** pharmacy computerization, electronic prescription, pharmaceutical computerized database.

Отримано 17.11.14



Рекомендована д. фармац. наук, проф. Б. П. Громовиком, д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською  
УДК 615.21:339.138(477)

## ПРОБЛЕМНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З АДАПТОГЕННОЮ ТА ЗАГАЛЬНОТОНІЗУВАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ В УКРАЇНІ

© Л. Л. Давтян, Я. Р. Андрійчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**Резюме:** однією з провідних проблем сучасної медицини є розробка лікарських засобів (ЛЗ) для попередження розвитку патологічних змін в організмі, які викликані різними розладами адаптації, віковими змінами. Велика увага приділяється створенню нових або удосконаленню існуючих ЛЗ на природній основі, що матимуть високу біологічну активність, надійний ступінь безпечності та ефективності. Досліджували асортимент та розвиток вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуювальною активністю. Обґрунтовано доцільність розширення найменувань шляхом удосконалення складу широковідомого ЛЗ з кверцетином. Спостереження здійснювали на підставі контент-аналізу офіційних джерел інформації про ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуювальною активністю: Державний реєстр лікарських засобів України, Довідник Компендіум, Rx-Index-класифікатор ЛЗ.

Згідно з дослідженнями, на фармацевтичному ринку України станом на 2014 рік представлені 75 позицій ЛЗ з урахуванням всіх форм випуску. Результати щодо співвідношення форм випуску означених ЛЗ доводять, що рідкі лікарські форми з означеною активністю займають найбільший сегмент. Також вітчизняні ЛЗ займають меншу частину порівняно з імпортованими досліджуваної групи. Асортимент вітчизняних ЛЗ досліджуваної групи в більшості рослинного походження і випускається у рідкій формі (настойки, екстракти тощо). Це не є зручним у застосуванні та існує вірогідність помилки у дозуванні. Отже, встановлена актуальність створення ЛЗ у твердій формі з широкою фармакологічною активністю шляхом удосконалення складу відомого ЛЗ «Квертин» при поєднанні його з сухим екстрактом вівса посівного.

**Ключові слова:** маркетинговий аналіз, адаптогени, загальнотонізуювальні засоби, тверді лікарські форми.

**Вступ.** Проблема збереження та зміцнення здоров'я людини залишається вкрай гострою, тому потребує серйозного осмислення і вирішення у XXI столітті.

Однією з провідних напрямків сучасної медицини є розробка засобів та методів, зокрема за допомогою лікарських засобів (ЛЗ), попередження розвитку патологічних змін в організмі, які викликані стресорними реакціями різноманітної природи [1, 9]. На жаль, у більшості випадків усунути чинник хронічного стресу неможливо [2]. Тому провідна роль належить фармакопрофілактиці, спрямованій на гальмування переходу організму із стану «передхвороби» у хворобу та збереження можливостей для повноцінної реалізації соціальних функцій [1, 6]. Зазначена проблема особливо стосується розвинених країн. В них кількість людей практично дорівнює кількості споживачів ЛЗ, зокрема загальнотонізуювальних та адаптогенних рослинного походження [13]. Застосовуються різноманітні медикаменти поза рамками тієї чи іншої конкретної нозологічної форми як з метою фармакотерапії визначеного захворювання, так і для профілактики розвитку різних розладів адаптації, вікових змін тощо [4, 8]. Тому значну

увагу приділяють створенню нових або удосконаленню існуючих ЛЗ на природній основі, з високою біологічною активністю, високим ступенем безпеки та ефективності.

Наші дослідження присвячені удосконаленню ЛЗ Квертин (Quertin) (ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» шляхом додавання до складу сухого екстракту вівса посівного, який би мав адаптогенні та загальнотонізуювальні властивості [11, 12]. Таким чином, метою нашої роботи стало дослідження вітчизняного ринку адаптогенів та загальнотонізуювальних засобів. Це дозволить скласти уявлення про доступність фармацевтичної допомоги населенню та можливості задоволення потреб у лікуванні людей, яким необхідно застосування означених медикаментів.

**Методи дослідження.** Спостереження за ситуацією на ринку здійснювали на підставі контент-аналізу офіційних джерел інформації про лікарські засоби з адаптогенною та загальнотонізуювальною активністю: Державний реєстр лікарських засобів України (станом на вересень 2014 р.), Довідник Компендіум, Rx-Index-класифікатор ЛЗ.

**Результати й обговорення.** У наш час розробка та впровадження в практику ефективних

фармакологічних засобів для профілактики та лікування порушень діяльності організму при різних умовах є однією з найбільш актуальних не тільки медичних, але й медико-соціальних задач. Для виявлення можливості пошуку вільної ніші на фармацевтичному ринку адаптогенів та загальнотонізуювальних засобів провели маркетингові дослідження щодо номенклатури означених ЛЗ.

Для маркетингових досліджень ми використовували концепцію за такими ознаками: АТС-класифікація (анатомо-терапевтично-хімічна класифікація), лікарські форми, країна-виробник. Стратегія заснована на поетапному аналізі асортименту ЛЗ, які мають адаптогенну та загальнотонізуювальну активність [2, 3, 7, 8].

Розрізняють такі адаптогени та загальнотонізуювальні засоби: рослинного походження, корисні копалини рослинного походження, мінерального походження, тваринного походження (в тому числі препарати продуктів життєдіяльності тварин) та синтетичні.

За спектром фармакологічної дії адаптогени та загальнотонізуювальні засоби розподіляються на близько десяти груп згідно з АТС-класифікацією [9]. У дослідженні ми використовували ЛЗ, в яких у максимальному ступені виражені адаптогенні та загальнотонізуювальні властивості.

Як видно з даних, представлених в таблиці 1, на фармацевтичному ринку України станом на вересень 2014 року представлено 75 позицій ЛЗ п'яти терапевтичних/фармакологічних підгруп (третій рівень за АТХ класифікаційною системою), з урахуванням всіх форм випуску.

Результати аналізу щодо співвідношення форм випуску ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуювальною активністю на фармацевтичному ринку України представлені на рисунку 1, з якого видно, що рідкі лікарські форми з означеною активністю займають найбільший сегмент.

Вивчаючи асортимент вітчизняних ЛЗ, робимо висновок, що він у більшості випадків дублюється, чим створює сприятливі умови для розширення частки імпорту на ринку за рахунок

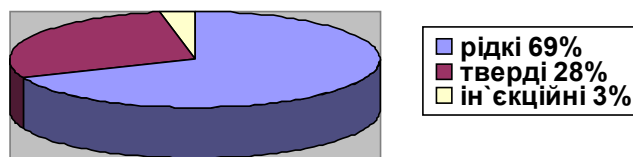
нових або вже відомих ЛЗ у різних формах випуску. Так, наприклад, рідкий екстракт елеутерококу випускають шість вітчизняних виробників, а саме ДКП «Фармацевтична фабрика», ФФ Віола, Тернофарм, Агрофірма Ян, ТОВ Євразія та Лубнифарм; настойку женьшеню виробляють чотири виробники: ДКП «Фармацевтична фабрика», Київська ФФ, Ліки Кіровоградщини та Лубнифарм.

Дані таблиці 1 свідчать, що асортимент включає 75 пропозицій від 20 вітчизняних та 19 закордонних виробників, проте недостатньо є номенклатура твердих лікарських форм, що вимагає розширення шляхом впровадження нових.

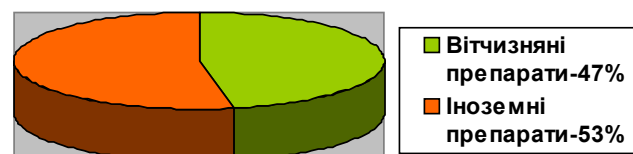
Проаналізувавши розподіл ЛЗ за країною-виробником, а саме на вітчизняні та закордонні, а далі провели порівняльний аналіз щодо їх процентного співвідношення від загальної кількості (без урахування ЛЗ, що дублюються). Дані наведено на рисунку 2.

Як видно з даних рисунка 2, вітчизняні ЛЗ займають меншу частину порівняно з імпортними досліджуваної групи.

Номенклатура імпортих ЛЗ складається з таких лікарських форм, як рідкі, тверді та



**Рис. 1.** Структура асортименту ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуювальною активністю залежно від лікарської форми.



**Рис. 2.** Аналіз щодо співвідношення ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуювальною активністю за країною-виробником.

**Таблиця 1.** Результати маркетингового дослідження ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуювальною активністю, які зареєстровані в Україні

Група АТХ -класифікації	Кількість препаратів	Вітчизняні виробники	Закордонні виробники
A13A Загальнотонізуювальні засоби	26	11	7
A16A Інші засоби, які впливають на травну систему та метаболізм	17	8	9
J05A Протівірусні засоби прямої дії	3	1	0
L03A Імуностимулятори	23	13	8
N07X Інші засоби, які діють на нервову систему	6	1	3
Всього	75	20	19

ін'єкційні. Серед номенклатури вітчизняних ЛЗ досліджуваної групи, крім твердих і рідких, присутній ЛЗ у формі супозиторіїв (Мумію) та плити (Гематоген). Також є засоби у формі лікарської рослинної сировини, яка проявляє адаптогенну та загальнотонізувальну активність.

Враховуючи нестабільність економічної ситуації, особливо важливим є розширення доступності фармацевтичної допомоги шляхом розробки нових ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю. Тому нашу увагу ми зосередили на ЛЗ вітчизняного виробництва.

Проведений нами аналіз показав, що асортимент вітчизняних ЛЗ досліджуваної групи в більшості рослинного походження і випускається у рідкій формі (настойки, екстракти та ін.). Ці лікарські форми не завжди зручні у застосуванні та існує вірогідність помилки у дозуванні. Тому актуальною є розробка нового лікарського засобу у твердій формі, яка мала б низку переваг над рідкою.

#### Література

1. Бурчинский С. Г. Седативные средства в фармакотерапии вегетативной дисфункции / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2012. – № 7. – С. 38–39.
2. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т. Г. Вознесенская // Здоров'я України. – 2006. – № 23/1. – С. 50–51.
3. Дремова Н. Б. Маркетинговые исследования лекарственного обеспечения больных доброкачественной гипертензией предстательной железы / Н. Б. Дремова, А. И. Овод // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2006. – № 3. – С. 41–54.
4. Класифікатор лікарських препаратів [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://www.rxindex.info/> (дата доступу 15.05.2012).
5. Компендиум. Лекарственные препараты on-line: специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> (дата доступу 27.08.2014).
6. Маркова М. В. Синдром менеджера: реальная угроза «цвету нации» / М. В. Маркова // *Therapia*. – 2006. – № 1. – С. 42–44.

У цьому аспекті наші дослідження спрямовані на удосконалення такого відомого ЛЗ, як «Квертин» (Quertin) (ПАТ НВЦ «Борщатівський ХФЗ») (ангіопротектор, код АТС С05СХ10) шляхом поєднання його з сухим екстрактом вівса посівного з метою розширення лінійки ЛЗ з кверцетином та створенням ЛЗ з більш широким спектром фармакологічної дії, а саме загальнотонізуючій, адаптогенній.

**Висновки.** 1. Вивчено асортимент ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю, представлених на фармацевтичному ринку України.

2. На підставі проведеного маркетингового дослідження встановлена актуальність створення ЛЗ у твердій формі з широкою фармакологічною активністю, а саме загальнотонізуючою, адаптогенною шляхом удосконалення складу відомого ЛЗ – «Квертину».

7. Мушко З. Н. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации / З. Н. Мушко, И. В. Пестун. – Х.: Изд-во НФаУ, 2008. – С. 15–22.
8. Хитров Н. К. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии / Н. К. Хитров, А. Б. Салтыков // *Клин. мед.* – 2003. – № 1. – С. 5–11.
9. Funk M. (ed.) WHO (2007). Mental Health Policy and Service Guidance Package (Advocacy for mental health (Mental Health Policy and Service Guidance Package), Geneva: WHO, 2007, p. 46. Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/policy/Advocacy%20for%20MH\\_ru.pdf](http://www.who.int/mental_health/policy/Advocacy%20for%20MH_ru.pdf) (accessed 2007).
10. Snyder S.H. *Drugs and the Brain*. – N.Y. : Sci. Amer. Libr., 1996. – P. 349 p.
11. Gregory S. Quercetin / S. Gregory, N. D. Kelly // *AMR*. – 2011. – Vol. 16(2). – P. 172–194.
12. Ross J. A. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety / J. A. Ross, C. M. Kasum // *Annu. Rev. Nutr.* – 2002. – Vol. 22. – P. 19–34.
13. Wagner H. *Plant drug analysis* / H. Wagner, S. Bladt. – Berlin : Springer, 2001. – 384 p.

## ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С АДАПТОГЕННОЙ И ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В УКРАИНЕ

Л. Л. Давтян, Я. Р. Андрейчук

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

**Резюме:** ведущей проблемой современной медицины является разработка лекарственных средств (ЛС) для предупреждения развития патологических изменений в организме, вызванных различными расстройствами адаптации, возрастными изменениями. Большое внимание уделяется созданию новых или совершенствованию

существующих ЛС на природной основе, которые будут иметь высокую биологическую активность, надежную степень безопасности и эффективности. Исследовали ассортимент и развитие отечественного фармацевтического рынка ЛС с адаптогенным и общетонизирующим активностью. Обоснована целесообразность расширения наименований путем усовершенствования состава широко известного ЛС с кверцетином. Наблюдение осуществлялось на основании контент-анализа официальных источников информации о лекарственных средствах с адаптогенной и общетонизирующей активностью: Государственный реестр лекарственных средств Украины, Справочник Компендиум, Rx-Index-классификатор ЛС.

Согласно исследованиям, на фармацевтическом рынке Украины на 2014 год представлены 75 позиций ЛС, с учетом всех форм выпуска. Результаты соотношения форм выпуска указанных ЛС показывают, что жидкие лекарственные формы с выраженной активностью занимают наибольший сегмент. Также отечественные ЛС занимают меньшую часть по сравнению с импортными в исследуемой группе. Ассортимент отечественных ЛС исследуемой группы в большинстве растительного происхождения и выпускается в жидкой форме (настойки, экстракты и т. д.). Это не является удобным в применении и существует вероятность ошибки в дозировке. Таким образом, установлена актуальность создания ЛС в твердой форме с широкой фармакологической активностью путем усовершенствования состава известного ЛС «Квертин» при сочетании его с сухим экстрактом овса посевного.

**Ключевые слова:** маркетинговый анализ, адаптогены, общетонизирующие средства, твердые лекарственные формы.

## **ASPECTS PROBLEMS OF FORMING OF MARKET DIVERSITY OF MEDICINES WITH ADAPTOGENIC AND GENERAL TONIC ACTIVITY IN UKRAINE**

**L. L. Davtyan, Ya. R. Andriichuk**

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

**Summary:** the leading problem of modern medicine is the development of means of preventing the development of pathological changes in the body caused by different of adjustment disorders, age-related changes. Much attention is paid to the creation of new or improvement of existing products on a natural basis, that will have high the biological activity, a reliable degree of safety and efficiency. Explored the assortment and the development of the domestic pharmaceutical market of drugs with adaptogenic and tonic activity. The feasibility of increasing titles by improving the composition of of a known substance with quercetin was justified. The observation was carried on the basis of the content analysis of the official sources of information on drugs with adaptogenic and tonic activity: National Register of Medicinal Products of Ukraine, the Compendium of Reference, Rx-Index-Classifer of Drugs. According to research in the pharmaceutical market of Ukraine for 2014 represented 75 products drugs, taking into account all forms of release. The results of the correlation of forms of release of these funds show that the liquid dosage forms with pronounced activity occupy the largest segment. Also the domestic preparations occupy a smaller portion compared to imports in the study group. Range of domestic products of the study group in the majority of vegetable origin and is available in liquid form (tinctures, extracts, etc.). It is not convenient to use and there is the probability of error in dosage. Thus, the relevance of the drug in a solid form with a wide variety of pharmacological activity through improvement of of a known substance Quertin in the combination with the dry oats extract was installed.

**Key words:** market analysis, adaptogens, general tonics, solid dosage forms.

Отримано 05.11.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим  
UDC 615.1:614.27]:303.442.23

## INFLUENCE OF THE MARCO ENVIROMENT ON THE ACTIVITY OF FARMACEUTICAL ORGANIZATIONS IN UKRAINE

©D. T. Hrushkovska

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

**Summary:** theoretical approaches to influence estimation of the outer factors on the marketing activity of the pharmaceutical organizations were generalized, influence of socio-cultural component was analyzed in details.  
**Key words:** macro environment factors, pharmaceutical organization, socio-cultural component.

**Introduction.** In order to select the right course and to take adequate decisions pharmaceutical organization (PhO) should avoid the state of uncertainty, thus, possess information as to the tendencies of the macro environment. Nowadays rising dynamics level of the PhO functioning environment is the question of estimation the macro environmental factors on its activity becomes more and more pressing. It is important to notice in time those changes influencing the PhO activity, define and realize measures aimed at adapting to new realities and tendencies in order to preserve and enforce its status on the market.

Complex influence of macro environmental factors on the activity of pharmaceutical organizations is being studied by different scientists, [1, 2, 3, 4], though socio-cultural component has not been studied enough in the international marketing activity of PhO.

The aim of the current work is to analyze development dynamics of macro environmental

factors, particularly socio-cultural environment and to define peculiarities of their influence on PhO.

**Research methods.** Methods of information search, questionnaire survey and data generalization were used within the research process.

**Results and discussion.** Macro environment consists of elements, which are not directly connected with PhO, but have influence on the formation of the general business atmosphere. It creates general conditions of PhO staying in the outer environment.

Economic, political, socio-cultural, scientific-technological, natural-climate, demographic etc., factors are considered as main (pic. 1) [5, 6].

We analyzed in details socio-cultural components, being the factors of influence on the PhO activity.

Socio-cultural factors include social institutions, peculiarities of popular traditions, habits, way of life, education level.

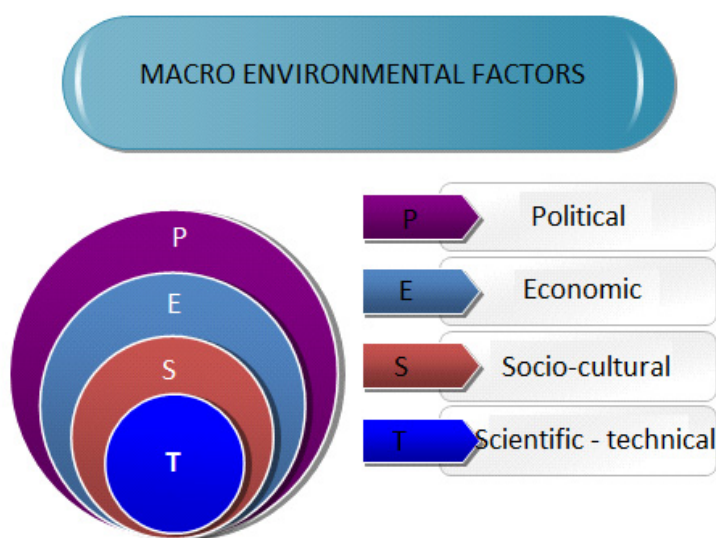


Fig. 1. Classification of macro environmental factors of pharmaceutical organization.

Taking into account that each country has its own traditions and habits, there are differences between the conditions of life, consumption preferences, communication means, it is necessary for PhO to know, which type of pharmaceutical product to choose on the current market, or which offers will be close to the target group of customers. Socio-cultural factors influence directly on all marketing instruments such as quality and components of the pharmaceutical product, their prices and distribution channels, promotion and stimulation means [3].

The deeper PhO wants to penetrate into the market of the foreign country, the more thoroughly it has to study the factors of the socio-cultural environment. In many countries it is rather difficult to perform such a survey, because traditionally different cultures have settled on one territory. For example, English speaking and French speaking population, culture and values, being drastically different, are co-existing in Canada. The same situation is in Belgium, where Flemish culture is characteristic to the North, and very different from it French one is on the South. These and other socio-cultural peculiarities are very important, as they influence on results of the marketing measures on the foreign markets. Thus, studying the peculiarities of the international socio-cultural environment is pressing and has theoretical and practical meaning.

As well, it is worth mentioning, that there is no unique approach for defining directions of socio-cultural researches on the foreign markets. Problems of socio-cultural researches on pharmaceutical markets are still studied not enough, and organization of pharmaceutical business on the foreign markets has its specificity, which is to be taken into account. [7]

Great influence on the international marketing activity of PhO has the religion. It defines the system of moral principles and values of the person, forms consumption behavior in the society and also relation to work and other people. Above this, due to the restrictions system, religion has the influence on the consumption of these or other types of products, where medical products also belong.

Taking into account the aspect provided, we executed more detailed research of socio-cultural environment of the Muslim market. This market, joined under the leadership of religion, is bigger than markets of India and China taken together. The only demographic factor already makes the Muslim market attractive for the broad spectrum of companies, pharmaceutical companies are not exception. Islamic doctrine is not an ascetic one, and does not block trading or consumerism. But from the other side it does not separate religion and authority.

Muslim market is big, perspective and unexplored. It has already caught attention of many Western companies, which involve a lot of resources, use Halal processes in manufacturing, certification and standardization, collaborate with Halal credited companies for quick distribution of their products.

The biggest potential for growth, of course, has the food market. The term 'Halal' itself is mostly associated with food. But according to forecasts of the experts pharmaceutical branch will become the new growing part of the Islamic market. Many Moslems, who adhere to Sharia law and want to use only those products, which do not contain forbidden products and want to buy only those products, which are Halal, thus do not contain forbidden animal components, will first of all choose Halal-certified medicines. If one considers Middle East as a perspective segment of the pharmaceutical market, this question requires more detailed research and definition of the main analysis objects.

We have studied the influence of the religious component on the development of pharmaceutical market. Islam and Judaism were chosen as the research objects, as they are representatives of the most contrast confessions. Questionary survey was performed among the students of the 5<sup>th</sup> course on the Pharmaceutical faculty of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University (English speaking department), selection made up 257 respondents (all respondents are Muslims). As a result of the questionnaire it was defined that 59% of the interviewed possessed the information about the division of the medical products onto Haram-pharmaceuticals and Halal-pharmaceuticals, 43% distinctly differentiated these terms and only 1,2% while choosing medical products preferred those allowed for usage in accordance with Sharia law, thus being Halal-pharmaceuticals. It was also developed that the Halal part of medical products make up 26% of the whole market, part of the kosher medical products (allowed in Judaism) make up 13% correspondingly.

**Conclusions.** Taking into account modern scientific approaches and specificity of the PhO functioning, economic, demographic, political-juridical, socio-cultural, scientific-technical and ecological components are referred to main macro environmental factors.

Influence of the socio-cultural component on the development of the pharmaceutical market was analyzed in details. Islam and Judaism were chosen as objects of the research, as the objects of the most contrast confessions. Parts of Halal and kosher medical products on the market were defined. Questionary survey of students was performed, it defined whether the students possessed information

about the division of the medical products onto Haram and Halal.

The research of the macro environmental influence reflects possibilities and risks of the outer

environment and provides basis for development of measures in order to enforce market positions and provide enough competition level of the pharmaceutical organization.

#### References

1. Dubodelova A. B. Features of influence of macrofactors of business environment are on providing of competitiveness of domestic producers of medications / A. B. Dubodelova, Kh. Yu. Malkush // Economics and quality assurance in pharmacy. – 2011. – № 4. – P. 38–42.
2. Mnyshko Z. M. Status and prospects of macroenvironment influence on the activities of pharmaceutical organizations in Ukraine / Z. M. Mnyshko // Economics and quality assurance in pharmacy. – 2008. – № 1. – P. 8–14.
3. Mnyshko Z. M. Current approaches to adaptive control pharmaceutical organizations / Z. M. Mnyshko, I. V. Bondareva // Economics and quality assurance in pharmacy. – 2008. – № 2. – P. 34–37.
4. Pestun I. V. Relationship innovative pharmacy to the assessment and response to changing macroenvironment / I. V. Pestun, I. V. Bondareva, Z. M. Mnyshko [at all.] // Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice. – 2011, XXIV. – № 3. – P. 62–66.
5. Financial Times. – 2010. – June 22. – P. 10.
6. Lehmann D., Winer R. Analysis for marketing planning. – Homewood: IRWIN, 2010. – 175 p.
7. W. Trombetta, J. Cavanagh // J. of Pharm. Marketing and Management. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 3–22.

### **ВПЛИВ МАКРООТОЧЕННЯ НА ДІЯЛЬНІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ В УКРАЇНІ**

**Д. Т. Грушковська**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** узагальнено теоретичні підходи щодо оцінки впливу зовнішніх факторів на маркетингову діяльність фармацевтичної організації, детально проаналізовано вплив соціокультурної компоненти.

**Ключові слова:** фактори макросередовища, фармацевтична організація, соціокультурна компонента.

### **ВЛИЯНИЕ МАКРООКРУЖЕНИЯ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В УКРАИНЕ**

**Д. Т. Грушковська**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** обобщены теоретические подходы к оценке влияния внешних факторов на маркетинговую деятельность фармацевтической организации, подробно проанализировано влияние социокультурной компоненты.

**Ключевые слова:** факторы макросреды, фармацевтическая организация, социокультурная компонента.

Отримана 20.11.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Б. Л. Парновським

УДК 615.15:349.3

## **ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГРОМАДСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ У СОЦІАЛЬНОМУ ЗАХИСТІ ПРАЦІВНИКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ**

© **М. В. Зарічкова**

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків*

**Резюме:** досліджено процеси реформації фармацевтичної галузі України. Встановлено необхідність у вирішенні низки галузевих питань, спрямованих на захист професійних інтересів спеціалістів фармації (СФ). Встановлено необхідні для цього етапи, окреслено особливості кожного із них та наукові дослідження, які проводили з цього напрямку. Визначено важливість створення єдиної саморегулюючої професійної громадської організації спеціалістів фармації (СПГОСФ), або Аптечної Палати (АП) в Україні, взявши до уваги досвід Польщі. З'ясовано організаційні досягнення на кожному етапі, які можуть бути враховані у сучасних умовах.

**Ключові слова:** соціальний захист спеціалістів фармації, громадські організації, фармацевтична галузь, Аптечна Палата.

**Вступ.** В умовах сьогодення навколишній світ стає все більш глобалізованим, техногенним, інформатизованим і непередбачуваним, тому здоров'я кожної людини розглядається як важливий фактор національної безпеки країни, і обов'язком СФ є питання здоров'я і безпеки людини вище особистих і комерційних інтересів. При цьому питання охорони здоров'я і соціального захисту (СЗ) є завжди актуальними і повинні вирішуватись паралельно з економічними, політичними та іншими векторами розвитку держави. У сучасних умовах відбувається процес приєднання українського суспільства до єдиного європейського простору з питань економіки, культури, СЗ тощо, в той же час чинне законодавство України іноді реформується не на користь окремих працівників, і саме громадські організації повинні заповнювати ці законодавчі пустоти з захисту працівників відповідної галузі [1, 2].

У сучасному процесі реформації фармацевтичної галузі України існує необхідність у вирішенні низки галузевих питань, спрямованих на захист професійних інтересів СФ. Насамперед це необхідність проведення реформації нормативно-правової бази фармацевтичної галузі з метою уніфікації термінології з питань соціального захисту спеціалістів фармації (СЗСФ) з сучасним європейським законодавством. Також актуальним є формування етичних норм партнерських стосунків на фармацевтичному ринку та створення банку соціальних послуг СФ і розробки на їх основі соціального Стандарту СФ. Це можливо досягти декількома шляхами, однак, на нашу думку, пріоритетними є два з них: створення СПГОСФ, або через створення АП в

Україні, взявши до уваги досвід Польщі. Також є можливість зобов'язати діючі громадські організації внести ці питання до статуту, що посилить можливості для вирішення вказаних питань, в т. ч. і питань СЗСФ. До складу засновників СПГОСФ повинні увійти некомерційні громадські фармацевтичні організації, які діють на території України.

**Методи дослідження.** Основою досліджень слугували вимоги законодавчих і нормативних актів до організації громадських організації; вітчизняні наукові досягнення з організації та економіки фармації. В роботі використано сучасні наукові методи: порівняння (узагальнення законодавчої бази з регулювання роботи громадських організації), логічний (дослідження динаміки змін у СЗСФ України), історичний (ролі вітчизняних громадських фармацевтичних організацій та європейській досвід професійних організацій та контексті зростання ролі саморегулювання на сучасному фармацевтичному ринку) тощо.

**Результати й обговорення.** Громадські організації в Україні існували ще за часів Радянського Союзу, але діяльність більшості з них була жорстко централізованою. Тому через заборону опозиційної політичної думки, діяльність таких організацій довгий час була обмежена культурними, екологічними чи економічними напрямками роботи.

Відродження політичного плюралізму наприкінці 1980-х – початку 1990-х рр. сприяло виникненню незалежних громадських організацій в Україні. Найпершими на політичній арені заявили про себе дисидентські правозахисні групи, що стежили за дотриманням гуманітарної



частини Гельсінських угод 1976 року. Влітку 1988 року Українська Гельсінська Спілка оприлюднила «Декларацію принципів» і почала діяти як політична організація.

У цей період громадські організації, започатковані творчою інтелігенцією, звертають свою діяльність переважно до політичної сфери, а згодом частина з них перетворюється на політичні партії. Зокрема у вересні 1988 року Спілка письменників України висунула ідею створення Народного руху України за перебудову, а вже у вересні того ж року на Установчому з'їзді Руху було прийнято рішення про його перетворення в альтернативну щодо КПРС політичну силу [3, 4].

Також велику роль в соціально-трудових відносинах відіграють профспілки. Історія свідчить, що в усіх країнах на певному етапі суспільного розвитку виникають професійні об'єднання трудящих. Це пов'язано з тим, що профспілка є простою, найбільш доступною формою об'єднання працівників.

Профспілки – це масове самокероване суспільне об'єднання працівників певної галузі або суміжних галузей, професійної групи для захисту і представництва своїх соціальних інтересів [5].

Виникнення профспілок викликане зростанням чисельності осіб найманої праці, концентрацією найманих працівників на великих підприємствах під знаком необхідності їх об'єднання для захисту своїх інтересів. Усвідомивши таку необхідність, працівники роблять спроби об'єднатися. Професійні спілки створюються з метою здійснення представництва та захисту трудових, соціально-економічних прав та інтересів членів профспілки. Стан профспілчанського руху слугує показником розвитку працівників держави і міри їх організованості.

Профспілки – важливий інститут громадянського суспільства, який захищає права і свободи громадян у галузі трудових відносин. Ця роль профспілок набуває особливо важливого значення в умовах становлення демократії та ринкової економіки в нашій країні. Створення потужних впливових профспілок, здатних ефективно відстоювати інтереси працівників – невід'ємний атрибут цивілізованої держави. Такою державою прагне стати Україна.

Профспілковий рух в Україні перебуває сьогодні на складному етапі становлення, пошуку свого місця в системі нових соціально-економічних, політичних відносин. Трансформуються традиційні профспілки. Разом з тим, створюються нові (вільні, альтернативні) професійні об'єднання.

Неоднозначні, часом суперечливі тенденції розвитку профспілкового руху, складний процес вироблення механізмів взаємодії профспілок, держави та роботодавців в рамках соціального

партнерства потребують вивчення та широкого громадського обговорення [3–6].

Відносно професійних спілок охорони здоров'я, зокрема фармацевтичних працівників, необхідно відмітити, що досвід їх діяльності починається з XIX ст., а в Харківській губернії і ще раніше.

На початку XX ст. було створено спілку фармацевтів для захисту їх професійних прав і інтересів, членами якої були виключно спеціалісти фармації. Через деякий час було прийнято рішення про об'єднання усіх професій охорони здоров'я в межах однієї спілки. Фармацевтичні профспілки були учасниками розробки єдиного стандарту для профспілок охорони здоров'я.

Зі здобуттям незалежності України галузеві профспілки отримали незалежність від впливу всіх ланок влади та партійних організацій. Розпочався досвід укладання угоди професійного руху в Україні з владою з питань СЗ та пошуку свого місця в системі нових соціально-економічних, політичних відносин.

Після проголошення незалежності України створено Федерацію незалежних профспілок України, яку підписали галузеві профспілки і регіональні міжсоюзні професійні об'єднання. Така Федерація стала найбільш представницьким профспілковим центром [4, 7].

Сьогодні діяльність громадських організацій регулюється Законом України «Про громадські об'єднання» № 4572-VI від 22.03.2012 р., який визначає правові та організаційні засади реалізації права на свободу об'єднання, гарантованого Конституцією України та міжнародними договорами України, згоду на обов'язковість яких надана Верховною Радою України, порядок утворення, реєстрації, діяльності та припинення громадських об'єднань.

У профспілковому русі України сьогодні спостерігається таке становище:

Існують традиційні (офіційні) профспілки, число яких становить біля 40 галузевих профспілок. Вони найбільш масові. Створювались масово в 30-ті роки як підтримка радянського адміністративного управління.

Є альтернативні профспілки демократичної орієнтації, що виникли на хвилі масових страйків на початку 90-х років. В загальній масі можуть з часом стати рівноцінними за чисельністю з традиційними.

Також є місцеві профспілки, що не ввійшли в жодне з об'єднань. Малочисельні, відособлені, як правило, в межах одного міста, регіону.

Є профспілки працівників недержавного сектору економіки. Це швидше профспілки підприємців, що не стільки захищають інтереси найманих працівників, скільки інтереси підприємців.

Незважаючи на відсутність єдності в профспілковому русі, їх роль в суспільному розвитку повинна зростати. Ріст безробіття, інфляція та майнова диференціація підвищують зацікавленість широких мас працівників України в збереженні та укріпленні профспілок [3–7].

Необхідно зазначити, що в Україні громадські організації представлені насамперед галузевими професіональними спілками, асоціаціями, радами трудових колективів тощо. Пріоритетними завданнями усіх цих організацій, безумовно, є СЗ інтересів робітників відповідних галузей.

На сьогодні до Реєстру професійних спілок та їх об'єднань входить близько 200 спілок та їх об'єднань. До переліку громадських формувань необхідно віднести:

- політичні партії;
- постійно діючі третейські суди;
- творчі спілки;
- торгово-промислові палати;
- місцеві громадські формування;
- організації роботодавців та їх об'єднання;
- професійні спілки та їх об'єднання.

Кожна з цих громадських організацій бере участь в удосконаленні організаційних, економічних, політичних, культурних складових нашої держави, в тому числі й фармацевтичної галузі.

На сьогодні створення СПГОСФ є актуальним саме у фармацевтичній галузі, через те, що СФ відчувають свою незахищеність в багатьох напрямках своєї діяльності. Наприклад, нормування робочого часу для аптечних працівників повинно враховувати те, що протягом усього робочого часу такі працівники знаходяться у середовищі, де зберігаються лікарські засоби (ЛЗ) різних категорій (наркотичні, отруйні, сильнодіючі, радіоактивні речовини, рослинна лікарська сировина тощо), які можуть становити загрозу їх здоров'ю. Також СФ шкодить постійний контакт з хворими відвідувачами, що, в свою чергу, призводить до професійного вигорання. Тому працівники фармацевтичної галузі потребують спеціального захисту з боку держави і роботодавців і насамперед це стосується їх СЗ [8, 9].

Наприклад, згідно з положеннями КЗпП України для окремих категорій працівників встановлюється скорочена тривалість робочого часу. Це означає, що час, протягом якого працівник повинен виконувати свої трудові обов'язки, скорочується, проте працівник має право на оплату праці в розмірі повної тарифної ставки, повного окладу. Як зазначено в ст. 51 КЗпП України, скорочена тривалість робочого часу, встановлена в тому числі для працівників, зайнятих на роботах зі шкідливими умовами праці, становить не більш ніж 36 год на тиждень [8].

Така норма дублюється наказом МОЗ України від 25.05.2006 р. № 319 «Про затвердження норм робочого часу для працівників закладів та установ охорони здоров'я», яким встановлено 40-годинний робочий тиждень для провізорів, фармацевтів аптек, зайнятих тільки відпуском ліків та інших товарів аптечного асортименту. Слід звернути увагу на те, що це положення не уточнює, відпуск яких ЛЗ мається на увазі – рецептурних чи безрецептурних. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що скорочений робочий тиждень не встановлюється для зазначеної категорії СФ [9].

Тобто у випадку з аптечними працівниками, для того, щоб довести право на скорочений робочий тиждень, необхідно провести атестацію робочого місця. Ця процедура платна, як правило, проводиться за узгодженням з адміністрацією, тому часто є проблемною для їх вирішення [10].

Цей приклад вказує на неузгодженість деяких положень чинного законодавства, що призводить до нестабільності і невпевненості СФ в своїх правах. На жаль, окремим аптечним працівникам для вирішення багатьох питань, прав і можливостей не достатньо, а на рівні громадських організацій, згідно з їх статутами, це можливо, але гальмується відсутністю їх узгодженості на рівні законодавства.

В умовах сьогодення таких прикладів неузгодженості положень чинного законодавства чимало. Серед них слід зазначити деякі суттєві:

– норми видачі спеціального одягу регулюються законодавством СРСР, окрім цього, це питання ніякі органи не контролюють, тому у більшості випадків СФ купують цей одяг за власні кошти;

– оплата праці залежно від стажу роботи здійснюється тільки в аптечних закладах із бюджетним фінансуванням;

– відпустки не в повному обсязі враховують усю напруженість діяльності СФ;

– видача молочних продуктів чи їх замінників для аптечних працівників у сучасних умовах майже знівельована, бо це питання ніким не контролюється та ін.

В європейських країнах професії, пов'язані із задоволенням потреб людини та використанням інформації про її особисте життя, належать до так званих професій публічної довіри. Серед інших до таких відносять професії лікаря, фармацевта, адвоката, нотаріуса тощо [11].

Досвід діяльності громадських організацій в інших країнах є авторитетною та підтримується законодавчо. Прикладом може слугувати Польща.

В Польщі існує АП, яка передбачена Конституцією Республіки Польща. Згідно зі ст. 17 Консти-

туції з допомогою прийняття відповідного закону можна створювати організації професійного самоуправління, що представляють осіб, зайнятих у професіях, які потребують публічної довіри та проявлять турботу про належне функціонування цих професій в межах громадської довіри та для їх охорони.

До основних законодавчих актів, які регулюють питання самоуправління фармацевтами, відносять: Закон «Про Аптечні Палати» від 19.04.1991 р., Кодекс аптекаря Республіки Польща (вносить на розгляд зміни у фармації на Загальному з'їзді аптекарів), Фармацевтичний закон від 06.09.2001 р.

Згідно з польським законодавством професія громадської довіри – це професія, яка обслуговує особисті потреби людини, для виконання яких необхідно використовувати інформацію про особисте життя.

У Польщі існує понад 15 професій громадської довіри, і на сьогодні у правовій системі діють відповідні закони, котрі встановлюють для них професійне самоуправління. Серед них – працівники охорони здоров'я, в тому числі працівники фармацевтичної галузі.

Важливим аспектом є те, що для усіх професій громадської довіри членство в АП (саморегулюючої організації) є обов'язковим. Тобто можливість виконання професійних обов'язків залежить, крім дотримання необхідних кваліфікаційних вимог, від членства в АП.

У завдання АП входить представлення інтересів професії перед державними органами, які здійснюють контроль за належною практикою професійної діяльності, в тому числі урегулювання питань, пов'язаних з отриманням права на виконання видів професійної діяльності. Організація професійного самоуправління встановлює етичні норми, а також координує їх виконання. В компетенцію АП входить здійснення заходів, пов'язаних з дисциплінарною юрисдикцією підвищення рівня кваліфікації членів АП, їх атестації, а також затвердження навчальних професійних програм. Таким чином, польське законодавство на рівні держави передбачає участь громадських організацій у вирішенні багатьох професійних проблем [11–13].

На жаль, роль участі громадських організацій України у вирішенні професійних галузевих питань на сьогодні є недостатньою. Тому потрібно зробити аналіз форм їх взаємодії в умовах зростаючої конкуренції за доступ до різних соціальних ресурсів в рамках національного простору. Значущим також є питання, якою мірою громадські організації виступають джерелом зміни ціннісних орієнтацій фармацевтичної галузі, шляхом посередництва між СФ та владою.

Відносно фармацевтичної галузі України необхідно відмітити, що і за її межами, СФ безпосередньо працюють з пацієнтами, які звертаються за фармацевтичною допомогою для себе особисто чи для своїх близьких, тому їх психологічний стан може бути напруженим. Отже, СФ, окрім фахових знань, повинен мати навички з психології спілкування, тому що така діяльність потребує як фізичних витрат, так і емоційного навантаження. Знаходження на протязі усього свого робочого часу у середовищі, де зберігаються антибіотики, спиртові розчини та інші активні речовини і де не виключається їх часткове випарування, також створює певні навантаження на організм СФ [8–10].

Вищенаведене вказує на те, що СФ потребують не тільки оплати за свою працю, а й соціального захисту у вигляді пільг щодо умов праці і відпочинку, з профілактики захворювань тощо.

За останні роки в Україні відзначають зростання активності громадських об'єднань практично у всіх областях діяльності. Але на фоні високої потреби у допомозі громадських організацій з вирішення найважливіших соціальних проблем, ступінь їх активності все ще істотно нижча, ніж ступінь їх необхідності [5].

Безпосередньо соціальними питаннями СФ піклуються галузеві професійні спілки робітників охорони здоров'я. На рівні професійних спілок укладається генеральна угода з владою, на її основі укладаються галузеві угоди. Такі угоди переглядаються, підводяться підсумки їх виконання двома сторонами. Та, на жаль, їх роль останнім часом звужується, можливості зменшуються. Тому активізують свою діяльність фармацевтичні асоціації. На рівні діяльності асоціацій питання СЗСФ закладені в їх статутах, а проблеми, які виникають, виносяться для обговорення на з'їзди окремої асоціації чи їх об'єднання. Серед об'єднуючих організацій є Всеукраїнська громадська організація «Аптечна професійна асоціація України», в яку входять більшість великих дистриб'юторів та аптечних мереж. Створено громадську раду при Державній службі України з лікарських засобів. Крім цього, існує Асоціація роботодавців та інші. Як у випадку діяльності профспілок, так і асоціацій членство в них є добровільним, на відміну від діяльності АП в Польщі, що створює ряд проблем, тобто існує розмежування прав для членів асоціації та при відсутності членства [12].

Як правило, громадські організації створюються для вирішення проблем, пов'язаних з підтримкою соціально вразливих верств населення, захистом прав та інтересів різних груп населення, освітою, організацією дозвілля, оздоровчих заходів, поліпшенням екології регіо-

ну тощо. Цей обсяг проблем громадські організації намагаються вирішувати у співпраці з державою і комерційними організаціями, іншими громадськими об'єднаннями. Зокрема, в фармації – це питання тривалості робочого часу, відпусток, перерв, виявлення шкідливих умов праці тощо. Але згідно з чинним законодавством участь громадських організацій у законотворчих процесах, вирішенні питань атестації робочих місць, у засіданні атестаційних комісій за фахом тощо є рекомендованою, що є однією з причин їх результативної діяльності [7].

Проведений нами аналіз значення громадських організацій у здійсненні СЗСФ дозволив виявити декілька важливих аспектів:

**1. Виражена соціальна спрямованість діяльності.** Громадські організації надають допомогу частині СФ з низьким рівнем доходу, що підвищує загальний рівень добробуту робітників фармацевтичної галузі. Крім того, громадські об'єднання вивчають можливість надання додаткових робочих місць.

**2. Масовість.** До громадських організацій звертається за допомогою чимало працівників фармацевтичної галузі. Для вирішення поставлених проблем громадські організації створюють власну інфраструктуру: засоби масової інформації, бібліотеки, навчальні центри, громадські приймальні, бази даних тощо.

**3. Високий інтелектуальний потенціал організаторів та учасників.** Як правило, до керівництва асоціацій, профспілок обираються спеціалісти з досвідом роботи в фармацевтичній галузі, авторитетні організатори, які знають проблеми фармацевтичної галузі, шляхи їх вирішення, можуть знаходити ефективні варіанти рішень поставлених завдань, мають безпосереднє відношення до аналізу такого складного і багатоаспектного процесу, як інституціоналізація громадських рухів [6].

Таким чином, актуальність дослідження функціонування громадських організацій в Україні визначається безліччю факторів. Створення СПГОСФ дозволить поліпшити ефективність діяльності зі соціалізації особистості та включенню СФ в процес демократизації. На підставі вищевикладеного нами вважається за необхідне:

1. Виявити особливості соціологічного підходу до діяльності сучасних громадських організацій.

2. Розкрити тенденції формування соціального захисту спеціалістів фармації сучасними громадськими організаціями.

3. Визначити шляхи оптимізації ефективної діяльності громадських організацій в Україні із соціального захисту спеціалістів фармації.

4. Зобов'язати на законодавчому рівні професійні саморегульовані громадські організації фармацевтичних працівників вирішувати низку галузевих питань та встановити контроль за їх виконанням:

– представлення інтересів професії і окремих СФ перед органами державної влади;

– активна участь у громадському обговоренні проєктів нормативно-правових актів з галузевих питань;

– проведення актуалізації нормативно-правової бази з усіх напрямків фармацевтичної діяльності з метою уніфікації термінології та усунення протиріч з її використання;

– внесення пропозицій щодо коригування змісту освітніх і професійних стандартів;

– участь в акредитації фармацевтичних працівників та розробці умов безперервної професійної освіти;

– внесення до МОЗ України пропозицій щодо формування етичних норм конкуренції на фармацевтичному ринку;

– активізація роботи професійної і науково-педагогічної спільноти щодо створення банку даних соціальних послуг СФ та соціального Стандарту [1, 2, 9–13].

**Висновки.** 1. Проведене дослідження свідчить про недостатнє вивчення діяльності та ефективного функціонування громадських організацій і про необхідність подальшого наукового розвитку цього питання.

2. Є потреба у розробці законопроекту щодо професійного самоврядування провізорів і фармацевтів, який має відповідати європейському законодавству.

3. Вивчена необхідність впровадження в Україні міжнародного досвіду самоврядування провізорів і фармацевтів, створення умов для розвитку такої системи, а також прохання підтримати ініціативу щодо створення вітчизняної саморегульованої організації – АП України.

#### Література

1. Толочко В. М. Проблемные аспекты социальной защиты специалистов фармации в современных условиях / В. М. Толочко, М. В. Заричкова // Современный научный вестник. – 2012. – № 2(114)2012. – С. 67–72.
2. Толочко В. М. Проблемні аспекти соціального захисту спеціалістів фармації у сучасних умовах /

В. М. Толочко, М. В. Заричкова // Вісник фармації. – 2012. – № 2(70)2012. – С. 37–39.

3. Бут М. Профспілки незалежної України: реалії та перспективи / М. Бут // Національна безпека і оборона. – 2001. – № 8. – С. 73–77.

4. Стоян О. Профспілковий рух в умовах утвердження незалежності України / О. Стоян // Профспілки

- України. – 2002. – № 5. – С. 10–17.
5. Осовий Г. Профспілковий рух в Україні : нова соціальна роль, стан та перспективи розвитку України: аспекти праці / Г. Осовий // Національна безпека і оборона. – 2002. – № 1. – С. 3–9.
6. Профспілковий рух в Україні: стан, проблеми, перспективи: аналітична доповідь УЦЕПД // Національна безпека і оборона. – 2001. – № 8. – С. 2–61.
7. Коліушко І. Перспективи профспілкового руху в Україні в нових економічних умовах / І. Коліушко // Національна безпека і оборона. – 2001. – № 8. – С. 69–72.
8. Заричкова М. В. Развитие социальной политики в Украине, акцент на социальную защиту специалистов фармации / М. В. Заричкова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2013. – № 11. – С. 234 – 236.
9. Толочко В. М. Фармацевтичне право: Аналіз сучасного переліку соціальних послуг в Україні та їх застосування в фармацевтичній галузі / В. М. Толочко, М. В. Заричкова // Український вісник психоневрології. – Том 21, Вип. 2(75), додаток – 2013. – С. 136 – 137.
10. Заричкова М. В. Теоретичне обґрунтування необхід-

ності удосконалення системи соціального захисту спеціалістів фармації в Україні / М. В. Заричкова // Фармаком. – 2013. – № 3. – С. 76–86.

11. Zarichkova M. V. Research of primary directions of the pharmacy specialists social protection in ukraine on the basis of social protection in the european union / M. V. Zarichkova // Вісник фармації. – 2014. – № 2(78). – С. 73–78.

12. Research of priorities of social protection of population in some countries and possibility of their use in pharmaceutical sector [Online resource] / V. Tolochko, M. Zarichkova, Y. Medvedyeva, K. Tolochko // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – Vol. 18, Iss. 1, January – February 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.globalresearchonline.net/pharmajournal/vol18iss1.aspx>.

13. Internet-pharmacies – analysis of the world experience [Online resource] / V. Tolochko, Y. Medvedyeva, M. Zarichkova, K. Tolochko // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – Vol. 13, Iss. 2, March – April 2012. – Режим доступу до журн.: [www.globalresearchonline.net/pharmajournal/vol13iss2.aspx](http://www.globalresearchonline.net/pharmajournal/vol13iss2.aspx).

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ В СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЕ РАБОТНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ УКРАИНЫ

**М. В. Заричкова**

*Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Харьков*

**Резюме:** исследованы процессы реформации фармацевтической отрасли Украины. Установлена необходимость в решении ряда отраслевых вопросов, направленных на защиту профессиональных интересов специалистов фармации (СФ). Установлены необходимые для этого этапы, очерчены особенности каждого из них и научные исследования, которые проводили в этом направлении. Определена важность создания единой саморегулирующейся профессиональной общественной организации специалистов фармации (СПОСОФ), или Аптечной палаты (АП) в Украине, приняв во внимание опыт Польши. Выявлено организационные достижения на каждом этапе, которые могут быть учтены в современных условиях.

**Ключевые слова:** социальная защита специалистов фармации, общественные организации, фармацевтическая отрасль, Аптечная палата.

## INVESTIGATION OF THE ROLE OF PUBLIC ORGANIZATIONS IN SOCIAL PROTECTION OF WORKERS OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY OF UKRAINE

**M. V. Zarichkova**

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

**Summary:** the processes of reformation of the pharmaceutical industry in Ukraine was studied. The necessary in solving a number of industry issues to protect the professional interests of specialists in pharmacy (SP) was founded. The necessary steps was established, the characteristics of each of them was delineated and the scientific research which was carried out in this direction. The importance of creating a unified self-regulatory organization of professional public specialists in pharmacy (SROPPSP) or the Pharmacy Chamber (PC) in Ukraine was determined taking into account the experience of Poland. The organizational achievement at each stage, which can be taken into consideration in the present conditions, was established.

**Key words:** social protection of pharmacy specialists, public organizations, pharmaceutical industry, Pharmacy Chamber.

Отримано 26.11.14

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МІСЬКОГО ТА СІЛЬСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

© А. А. Котвіцька, І. В. Кубарева, К. О. Демянік

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті проаналізовано основні тенденції розвитку системи фармацевтичного забезпечення міських та сільських аптечних закладів України. Проведено порівняльний аналіз територіального розподілу аптечних закладів сільської місцевості по 24 областях України та АР Крим. За результатами анкетного опитування визначено основні проблемні питання фармацевтичного забезпечення жителів сільської місцевості. З'ясовано основні фактори у виборі лікарських засобів споживачами міської та сільської місцевості та здійснено оцінку задоволення потреб у фармацевтичному забезпеченні. Обґрунтовано заходи з підвищення соціально-економічної ефективності організації системи фармацевтичного забезпечення населення у сільській місцевості.

**Ключові слова:** фармацевтичне забезпечення, сільська місцевість, аптечний заклад, лікарські засоби, сучасні тенденції, доступність.

**Вступ.** На сьогодні головним завданням у соціальній політиці держави є забезпечення населення якісною та доступною медичною й фармацевтичною допомогою. Особливо гостро вказана проблема постає у сільській місцевості. Ліквідація сільських аптек та аптечних кіосків у складі фельдшерсько-акушерських пунктів, економічна недоцільність відкриття аптечних закладів в сільській місцевості призвели до того, що система фармацевтичного забезпечення стала практично недоступною для жителів сіл і селищ [1, 6]. Вплив комплексу таких факторів, як територіальна доступність, низька щільність населення в сільській місцевості, скорочення показників соціальної інфраструктури, несприятлива соціально-демографічна ситуація, низький рівень доходів сільських жителів у сукупності з високими показниками захворюваності призводять до зниження ефективності вітчизняної системи охорони здоров'я й фармацевтичного сектора в сільській місцевості у середньостроковому та довгостроковому періодах [5, 7].

З огляду на вищезазначене, **метою** нашого дослідження стало проведення порівняльного аналізу сучасного стану фармацевтичного забезпечення міського та сільського населення України з визначенням основних проблемних питань організації системи фармацевтичного забезпечення в селі.

Відповідно до визначеної мети сформульовано основні **завдання** дослідження:

- проаналізувати тенденції розвитку системи фармацевтичного забезпечення аптечних закладів міської та сільської місцевості України;

- провести порівняльний аналіз раціональності територіального розподілу аптечних закладів у сільській місцевості 24 областей України та АР Крим;

- визначити головні фактори у виборі лікарських засобів (ЛЗ) споживачами міської й сільської місцевості та здійснити оцінку задоволення потреб жителів сільської місцевості у фармацевтичному забезпеченні;

- визначити основні напрямки поліпшення сучасного стану фармацевтичного забезпечення населення сільської місцевості.

**Методи дослідження.** Під час дослідження використано наступні наукові методи аналізу: соціологічний, медико-демографічний, інформаційно-аналітичний, зокрема його прийоми групування та порівняння, а також графічний метод для наочного представлення результатів.

**Результати й обговорення.** З метою вивчення думки споживачів щодо зазначених питань застосовано метод анкетного опитування міських та сільських жителів 24 областей України та АР Крим. На першому етапі дослідження розроблено анкету, яка містила 18 запитань й передбачала обрання одного чи декількох варіантів відповідей. В опитуванні взяли участь 380 респондентів з різних областей України віком від 21 до 60 років. Структура анкети, відповідно до змісту питань, складалася з чотирьох блоків, зокрема:

**I блок** висвітлював питання щодо соціально-демографічних характеристик респондентів (вік, стать, освіта, регіон проживання, вид трудової зайнятості, розмір середнього доходу);

**II блок** питань присвячено вивченню соціально-епідеміологічних показників (структура

захворюваності, ступінь задоволення потреб споживачів сільської місцевості у фармацевтичному забезпеченні);

**III блок** питань відображав соціально-економічну складову фармацевтичного забезпечення за думкою респондентів (раціональність розміщення аптечних закладів та головних факторів у виборі ЛЗ респондентами);

**IV блок** питань окреслював проблемні питання сучасної системи фармацевтичного забезпечення населення на думку опитаних.

Відповідно до першого блоку питань визначено статус респондентів за віком, статтю, освітою, місцем проживання, зайнятістю, соціальним статусом та рівнем доходів. Виходячи з отриманих даних, середньостатистичний портрет респондента виглядає так: жінка віком від 25 до 50 років, яка мешкає у сільській місцевості або у місті, за соціальним статусом «робітник» і має середній щомісячний дохід від 2218 до 3261 грн.

Необхідно зазначити, що вибірку сформовано відповідно до демографічних характеристик 24 областей України та АР Крим. Таким чином, перевага сільського населення над міським спостерігалась у Вінницькій, Волинській, Закарпатській, Рівненській, Тернопільській, Хмельницькій, Чернівецькій та Івано-Франківській областях, частка міського населення переважала у Дніпропетровській, Донецькій, Луганській, Харківській, Сумській, Львівській, Київській, Житомирській областях.

Наступним етапом нашого дослідження стало визначення структури захворюваності у сільській місцевості з подальшою оцінкою задоволення потреб споживачів сільської місцевості у фармацевтичному забезпеченні, широти та глибини асортименту ЛЗ в аптечних закладах за місцем мешкання, що зумовлює доступність фармацевтичного забезпечення населення сільської місцевості [2, 3].

Так, серед опитаних, що проживають у сільській місцевості, 62 % респондентів найчас-

тіше звертаються до аптечних закладів із серцево-судинними захворюваннями, 24 % опитаних – із шлунково-кишковими розладами, 14 % опитаних мають інші підстави для відвідування аптечних закладів.

Стосовно частоти використання ЛЗ міськими та сільськими жителями за результатами анкетування встановлено, що більшість респондентів, які проживають у місті, вдаються до прийому 1–2 найменувань ЛЗ постійно, на це вказали 56 % опитаних, 24 % опитаних відповіли, що приймають різні ЛЗ за потреби, а 20 % взагалі вдаються до прийому ЛЗ дуже рідко (рис. 1). Разом з тим, 68 % опитаних сільських мешканців відповіли, що приймають різні ЛЗ за потреби й лише 25 % опитаних жителів сільської місцевості вказали, що приймають 3–4 найменувань ЛЗ постійно, що свідчить про різницю у задоволенні потреб споживачів міської та сільської місцевості у фармацевтичному забезпеченні.

Така різниця, на нашу думку, перш за все пов'язана з недоліками асортименту ЛЗ в аптечних закладах сільської місцевості порівняно з міськими і свідчить також про недостатню територіальну доступність аптечних закладів мешканцям сільської місцевості.

Наступний етап нашого дослідження передбачав здійснення аналізу раціональності розподілу аптечних закладів між містом і селом у розрізі областей України. У рамках опитування респондентам запропоновано оцінити стан забезпечення населення аптечними закладами як: *задовільний, незадовільний і вкрай незадовільний*. Результати оцінки стану забезпечення аптечними закладами як міського, так і сільського населення у середньому по Україні, на думку респондентів, представлено на рисунку 2.

Стосовно забезпечення окремих областей України аптечними закладами, за результатами опитування визначено, що вкрай незадовільний стан забезпечення аптечними закладами у

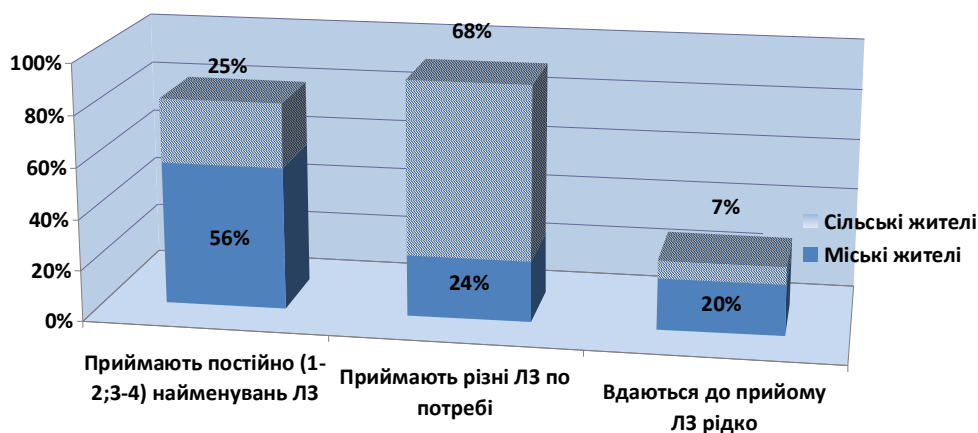


Рис. 1. Аналіз споживання лікарських засобів у міській та сільській місцевості (%).

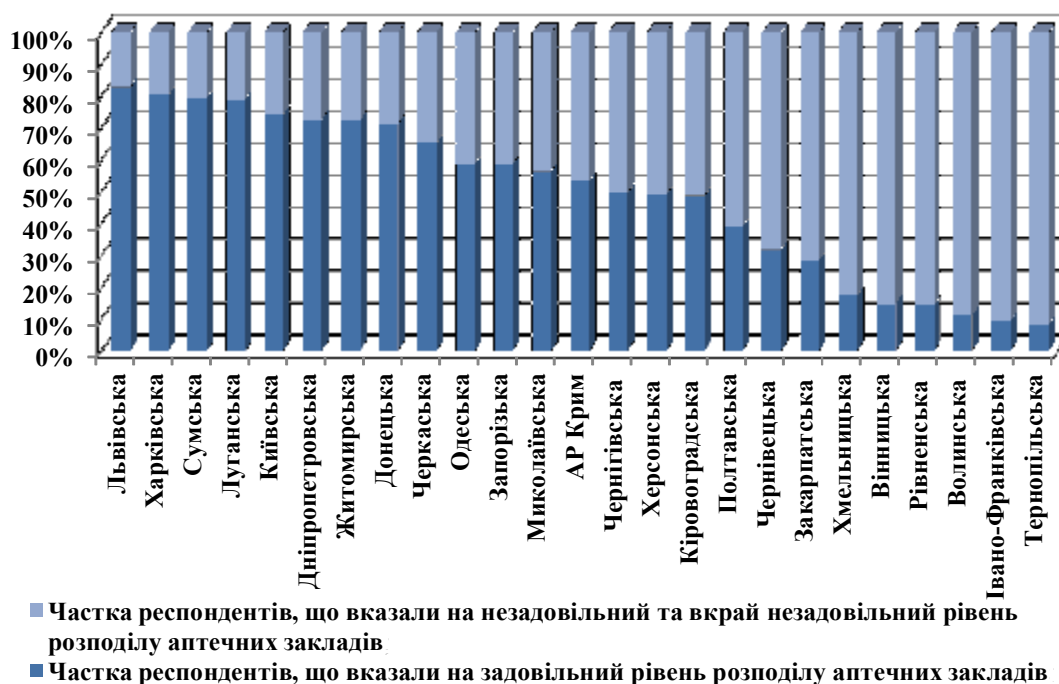


Рис. 2. Оцінка сучасного стану забезпечення населення аптечними закладами сільського та міського населення (сукупно) на думку респондентів.

Вінницькій, Волинській, Закарпатській, Рівненській, Тернопільській, Хмельницькій, Чернівецькій та Івано-Франківській областях, в яких, як зазначали раніше, переважає сільське населення над міським, на що вказали 80% опитаних.

Задовільний рівень розподілу аптечних закладів, на думку від 73 до 79 % опитаних, спостерігався у Дніпропетровській, Донецькій, Луганській, Харківській, Сумській, Львівській, Київській, Житомирській областях, в яких переважає міське населення над сільським.

В інших 12 областях України респонденти вказали на незадовільний стан розподілу аптечних закладів між містом та селом, де переважно враховували відповіді жителів сіл та селищ міського типу.

У подальшому, на підставі статистичних даних щодо навантаження на один аптечний заклад у місті та у сільській місцевості станом на 2013 рік, нами визначено, що у місті показник навантаження на 1 аптечний заклад у середньому склав 2058 осіб, у той же час навантаження на сільський аптечний заклад становило 2729 осіб, що на 33 % вище, ніж у місті. Щодо динаміки кількості міських та сільських аптечних закладів, за даними Держстату, у 2013 році порівняно з попереднім роком збільшилася, відповідно, на 3 та 10 %, у 2014 році кількість міських аптечних закладів порівняно з 2013 роком збільшилася на 4 %, а сільських, навпаки, зменшилася на 8 % (рис. 3) [4, 8, 9].

На підтвердження вказаних фактів більшість респондентів, яка мешкає у сільській місцевості (68 %), вказали на незадовільний стан забезпечення аптечними закладами, що свідчить про неможливість придбати ЛЗ за місцем проживання й необхідність купувати ліки в обласних та районних центрах.

Відповідно, 32 % опитаних, які проживають у місті, вказали на задовільний рівень забезпечення аптечними закладами, що вказує на своєчасне та якісне фармацевтичне забезпечення.

Виходячи з вищезазначеного, можна стверджувати, що на сьогодні, на жаль, спостерігається негативна тенденція скорочення кількості сільських аптечних закладів, що призводить до зниження доступності фармацевтичного забезпечення за територіальним принципом.

Заключним етапом нашого дослідження стало визначення основних проблемних питань у системі фармацевтичного забезпечення сільського населення на думку споживачів. За результатами опитування встановлено, що 45 % усіх опитаних вважають недостатнім асортимент ЛЗ у сільських аптечних закладах, за територіальним розміщенням аптечних закладів за місцем проживання не задоволені 35 % респондентів. Основною проблемою сільських аптечних закладів, на думку 20 % опитаних, є проблема кадрового забезпечення та цінової політики на ЛЗ. Крім того, лише третина опитаних вважає основним фактором впливу у виборі



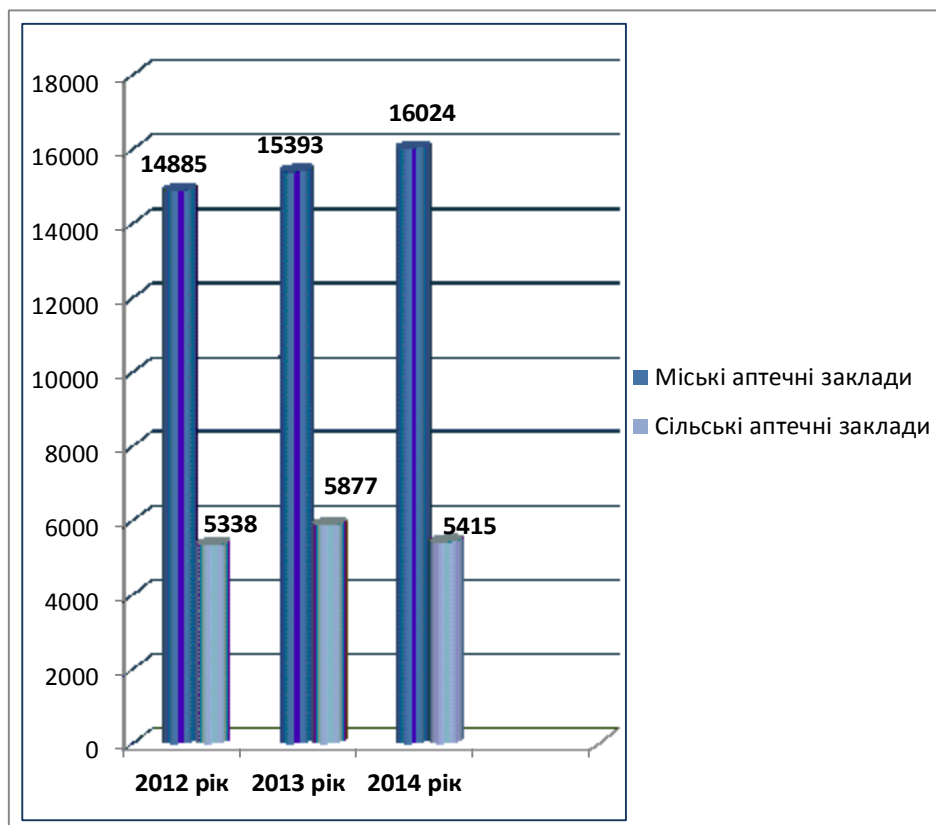


Рис. 3. Розподіл міських та сільських аптечних закладів в Україні (за даними Держстату).

ліків призначення лікаря. Консультацію фахівця аптеки та власний досвід як фактори впливу визначають головними у виборі ЛЗ 35 % респондентів.

Таким чином, результати здійсненого нами порівняльного аналізу сучасного стану фармацевтичного забезпечення міського та сільського населення дозволяють стверджувати, що аптечні заклади сільської місцевості порівняно з міськими мають негативні тенденції розвитку та потребують реформування асортименту ЛЗ сільських аптек, ретельного аналізу та перегляду цінової політики сільських аптечних закладів й створення основних напрямків поліпшення стану фармацевтичного забезпечення населення сільської місцевості у всіх областях України.

**Висновки.** 1. Проаналізовано сучасні тенденції розвитку системи фармацевтичного забезпечення аптечних закладів міської та сільської місцевості з використанням методу анкетного опитування й застосуванням анкети, яка відповідно до завдань дослідження містила чотири блоки запитань. З'ясовано статус респондентів за віком, статтю, освітою, місцем проживання, зайнятістю, соціальним статусом та рівнем доходів. Визначено структуру захворюваності у сільській місцевості з подальшою оці-

нкою задоволення потреб споживачів у фармацевтичному забезпеченні.

2. За результатами анкетного опитування респондентів з урахуванням демографічних характеристик регіонів встановлено, що в таких областях, як *Вінницька, Волинська, Закарпатська, Рівненська, Тернопільська, Хмельницька, Чернівецька, Івано-Франківська*, переважає сільське населення над міським та виявлено вкрай незадовільний стан розподілу аптечних закладів, на що вказали 80 % опитаних. Задовільний рівень розподілу аптечних закладів спостерігали у *Дніпропетровській, Донецькій, Луганській, Харківській, Сумській, Львівській, Київській, Житомирській* областях, де міське населення переважає над сільським. З'ясовано, що у решті 8 областей України та АР Крим респонденти вказали на незадовільний стан розподілу аптечних закладів між містом та селом, де переважно враховували відповіді жителів сіл та селищ міського типу.

4. Встановлено, що показник навантаження на один аптечний заклад у місті становить 2058 осіб, у той же час навантаження на сільський аптечний заклад, відповідно, становив 2729 осіб, що на 33 % вище. Таким чином, спостерігається негативна тенденція у фармацевтичному забез-

печенні за принципом територіального розміщення аптечних закладів.

4. Визначено основні проблемні питання системи фармацевтичного забезпечення населення на думку споживачів, до яких належать: недостатній асортимент ЛЗ у сільських аптечних закладах, на що вказали 45 % опитаних, незадовільний територіальний розподіл аптечних закладів сільської місцевості порівняно з міськими (зазначили 35 % респондентів), проблема кадрового забезпечен-

ня та цінової політики на ЛЗ є актуальною для 20 % опитаних.

5. Сформульовано сучасні завдання щодо поліпшення стану фармацевтичного забезпечення населення міської та сільської місцевості України, а саме розробка та наукове обґрунтування заходів щодо підвищення соціально-економічної ефективності організації системи фармацевтичного забезпечення населення у сільській місцевості, що є актуальним напрямком подальших наукових досліджень.

### Література

1. Закон України від 16.03.2012 р. № 10225 «Про внесення змін до податкового кодексу України щодо торгівлі лікарськими засобами у сільській місцевості» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rada.ua>.
2. Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII-ВР «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rada.ua>.
3. Котвіцька А. А. Методологія соціально-ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення : автореф. дис. на здоб. наук. ступеня д. фармацев. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / А. А. Котвіцька – Х., 2008. – 10 с.
4. Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги в регіональному аспекті: підсумки діяльності у 2013 році. – К. : МОЗ України. – 2013. – 192 с.
5. Немченко А. С. Наукове обґрунтування принципів

- функціонування системи лікарського забезпечення населення та визначення її соціальної ефективності / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 94–99.
6. Немченко А. С. Оцінка соціальних аспектів організації лікарського забезпечення населення згідно з міжнародними нормами та стандартами / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Фармац. журн. – 2007. – № 5. – С. 11–19.
7. Організація фармацевтичного забезпечення населення: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька, Г. Л. Панфілова та ін.; за ред. А. С. Немченко. – Х. : Авіста-ВЛТ, 2007. – С. 239–444.
8. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации: монография // З. Н. Мнушко, И. В. Пестун. – Х. : Изд-во НФаУ, 2008. – 308 с.
9. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я України 2013 р. : статистично-аналітичний довідник / МОЗ України. – Київ, 2013. – С. 165–177.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

**А. А. Котвицкая, И. В. Кубарева, К. О. Демьяник**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** статья посвящена анализу основных тенденций развития системы фармацевтического обеспечения городских и сельских аптечных учреждений Украины. Проведен сравнительный анализ территориального распределения аптечных учреждений сельской местности по 24 областям Украины и АР Крым. По результатам анкетирования установлены основные проблемные вопросы фармацевтического обеспечения жителей сельской местности. Определены основные факторы, которые влияют на выбор лекарственных средств потребителями городской и сельской местности, а также проведена оценка удовлетворения потребностей в фармацевтическом обеспечении. Обоснованы методы по увеличению социально-экономической эффективности организации системы фармацевтического обеспечения населения в сельской местности.

**Ключевые слова:** фармацевтическое обеспечение, сельская местность, аптечное учреждение, лекарственные средства, современные тенденции, доступность.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF MODERN CONDITION OF PHARMACEUTICAL PROVISION TO URBAN AND RURAL POPULATION OF UKRAINE

A. A. Kotvitska, I. V. Kubarieva, K. O. Demianik

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** article researched and analyzed trends in the development of pharmaceutical provision of urban and rural pharmacy institutions of Ukraine. The features of the territorial distribution of pharmaceutical institutions in rural areas in 24 regions of Ukraine and AR Crimea were determined. From the results of the survey are set the major issues of pharmaceutical provision in rural areas. The main factors that influence the choice of medicines consumers of urban and rural areas, as well as an assessment meet the needs of the pharmaceutical provision was found. The method on increase socio-economic efficiency of the organization of pharmaceutical provision in rural areas was substantiated.

**Key words:** pharmaceutical provision, rural area, pharmacy institution, medicines, current trends, availability.

Отримано 03.12.14

## КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ ТА СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ТЕНДЕРНИХ ЗАКУПІВЕЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ

© Г. Л. Панфілова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** у статті представлено результати клініко-економічного та структурного аналізів тендерних закупівель лікарських препаратів, що здійснювалися протягом 2009–2013 рр. у рамках виконання державних гарантій з організації фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих за програмою «Онкологія». За результатами інтегрованого ABC/VEN-аналізу доведено домінування у структурі закупівель за вартісним показником препаратів з групи E («важливі») та ліків зі статусом A/E. Встановлено відсутність у закупівлях препаратів з групи N («неважливі»), що вказує на дотримання норм діючого законодавства, яке регулює питання організації фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих за держані кошти. Характер структурних зрушень у тендерних закупівлях ліків та наявність на перших позиціях за вартісним показником високовартісних оригінальних препаратів протипухлинної дії зумовлює необхідність впровадження оцінки технологій охорони здоров'я як сучасного інструментарію задля прийняття раціональних управлінських рішень в організації фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих за державними цільовими програмами.

**Ключові слова:** державні цільові програми, клініко-економічний аналіз, онкологічні хворі, тендерні закупівлі препаратів.

**Вступ.** У червні 2014 р. на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) було оприлюднене розпорядження Кабінету Міністрів України (КМУ) «Про схвалення Концепції побудови нової національної системи охорони здоров'я України». Розробка та подальше, після громадського обговорення, впровадження ключових елементів зазначеної Концепції є важливим кроком у розбудові вітчизняної системи охорони здоров'я (ОЗ). Протягом останніх десяти років про необхідність кардинальних змін у правових, управлінських, фінансово-економічних, структурних, кадрових, міжсекторальних, інформаційних, морально-етичних сферах функціонування вітчизняної системи ОЗ постійно наголошувалось у суспільстві та у науковій спільноті. В умовах переходу від архаїчних принципів функціонування існуючої бюджетної моделі до сучасної гуманоцентричної державно-громадської моделі ОЗ важливого значення набувають роботи, в яких розглядаються питання раціонального використання бюджетних коштів, які спрямовані на виконання державних гарантій, перш за все перед соціально незахищеними верствами населення. До останніх з повною мірою відповідальності можна віднести хворих на онкологічні захворювання.

За життєвими показниками онкологічні хворі потребують проведення своєчасної та ефективної хіміотерапії протягом тривалого часу з використанням у більшості високовартісних пре-

паратів. Одним з сучасних інструментаріїв у проведенні досліджень показників, що характеризують обсяг наданої медичної допомоги або стан фармацевтичного забезпечення населення, є клініко-економічний аналіз (КЕА) [11]. За умов хронічного дефіциту коштів у вітчизняній ОЗ, і як наслідок соціально-економічної напруги у суспільстві, КЕА набуває все більшого поширення. Перш за все, це стосується робіт вітчизняних вчених, у яких представлені результати досліджень з розробки та впровадження раціональних моделей фінансового забезпечення державних цільових програм (ДЦП) у ОЗ [1, 5, 6, 8–10]. У наслідок перманентного зростання вартості застосування медичних технологій не втрачають свої актуальності також й методи фармакоеконічного аналізу. Так, у роботах закордонних науковців питання впровадження результатів фармакоеконічного аналізу розглядаються як важлива складова у побудові соціально орієнтованих відносин у системі ОЗ та фармацевтичному забезпеченні населення [12, 13, 15–17]. Як свідчать дані спеціальної літератури, особлива увага раціональності застосування протипухлинних препаратів у практичній онкології приділялась у роботах представників львівської (проф. О. М. Заліська) та харківської наукових шкіл (проф. А. С. Немченко) [2–4, 7, 9, 14, 17]. У 2010 р. співробітник Львівського національного університету ім. Д. Галицького (О. Р. Левицька у співав.) вже проводили клініко-

економічні дослідження тендерних закупівель ЛЗ, що здійснювалися у 2009–2010 рр. [10]. Слід зазначити, що результати, які представлені у статті, є фрагментом ґрунтовних теоретико-прикладних досліджень, які проводяться на кафедрі ОЕФ НФаУ вже протягом останніх десятиріч [6, 8, 9]. Незважаючи на вищесказане, на даний час у вітчизняному інформаційному просторі відсутні роботи, в яких наводилися б дані клініко-економічного та структурного аналізів стану фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих у динаміці років (2009–2013 рр.) за комплексом напрямків. Зазначене зумовило мету дослідження та дозволило обґрунтувати основні напрямки роботи.

**Методи дослідження** полягали в аналізі стану фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих за ДЦП «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на 2007–2016 рр.» (розпорядження КМУ 10.07.2006 р. № 393-р «Онкологія» далі) та науковому обґрунтуванні заходів щодо раціонального використання бюджетних коштів за умов дефіциту ресурсів у системі ОЗ. Результати проведених досліджень можуть бути використані у процесі впровадження загальнообов'язкового соціального медичного страхування, яке повинно здійснюватись відповідно до основних цілей Концепції побудови нової національної системи ОЗ.

Для ефективного досягнення мети дослідження необхідно було вирішити такі завдання: провести КЕА тендерних закупівель лікарських препаратів (ЛП), що здійснювалися протягом 2009–2013 рр. за ДЦП «Онкологія»; за результатами інтегрованого АВС/VEN-аналізу закупівель ЛП у динаміці років побудувати відповідні матричні проєкції; провести структурний аналіз закупівель ЛП за різними рівнями АТС-класифікаційної системи; за результатами проведених досліджень окреслені основні характеристики тендерних закупівель ЛП та напрямки щодо раціонального використання ресурсів, які спрямовуються на фінансування державних гарантій у наданні якісної фармацевтичної допомоги онкологічним хворим.

Об'єктами досліджень були обрані річні плани та реєстри державних закупівель ЛП МОЗ України. Слід зазначити, що у 2009 р. облік тендерних закупівель ЛП здійснювався для всіх груп онкологічних хворих у загальному сумовому значенні, а з 2010 р. окремими рядками за хворими на онкологічні та онкогематологічні патології. Зазначена особливість обліку сум тендерних закупівель ліків також була нами врахована під час обробки статистичних даних.

У дослідженнях використовувалися матеріали клінічних протоколів з надання медичної допомоги онкологічним хворим за різними нозологіями, дані Державного формуляру (ДФ) лікарських засобів (ЛЗ) 2–5 випуску та державного підприємства «Державний експертний центр» МОЗ України. Крім цього, застосовували дані Національного переліку ОЛЗ та ВМП, що затверджені Постановою КМУ від 25.03.2009 р. № 333 так званого «Бюджетного переліку лікарських засобів» (Постанова КМУ від 5.09.1996 р. № 1071 «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» зі змінами, внесеними відповідно до наказів МОЗ України від 27.08.2010 р. № 631, 26.04.2011 р. № 170, 5.03.2012 р. № 79, 7.03.2013 р. № 105).

КЕА складу тендерних закупівель ЛП здійснювався за методикою, що розроблена та апробована вітчизняними науковцями [8, 9]. Інтегрований АВС/VEN-аналіз тендерних закупівель ЛП здійснювався як за вартісними показниками, так й за кількістю придбаних препаратів за міжнародними непатентованими назвами (МНН) та торговими найменуваннями ЛП. За результатами досліджень було побудовано декілька матричних проєкцій інтегрованого АВС/VEN-аналізу закупівель ЛП.

Згідно з існуючими підходами у проведенні АВС-аналізу до групи А увійшли препарати, на які було витрачено 80 % коштів, до групи В – 15 % коштів, а до групи С – лише 5 % від загальної суми тендерних закупівель ЛП. Розподіл препаратів на групи «V» – «Vital» – життєво необхідні, найважливіші; «E» – «Essential» – необхідні, важливі та «N» – «NonEssential» – неважливі, другорядні здійснювався за формальним підходом, сутність якого полягає у наступному [11]. До групи «V» були віднесені ті найменування ЛП за МНН, що входять до складу Національного переліку ОЛЗ, Бюджетного переліку ЛП, ДФ та клінічних протоколів одночасно, до групи «E» – ті, що представлені лише у складі клінічних протоколів, Бюджетного переліку ЛЗ, ДФ ЛЗ випусків, чинних на момент проведення торгів. Всі інші ЛП автоматично отримували статус «N». У VEN-аналізі використовувалися дані діючих на момент проведення тендерних закупівель ліків редакції Бюджетного переліку ЛП та випусків ДФ ЛЗ [8–9]. За результатами інтегрованого АВС/VEN-аналізу кожен препарат отримував статус, а саме А/V, А/Е, А/N, В/V, В/Е, С/V, С/Е.

Структурний аналіз складу тендерних закупівель ЛП здійснювався за першим (I), третім (III) та четвертим (IV) рівнями класифікаційної системи АТС, яка рекомендована ВООЗ для про-

ведення організаційно-економічних та маркетингових досліджень у фармації.

В обробці статистичних даних, побудові матричних проєкцій застосовувалися табличний процесор Microsoft Office Excel 2010 та стандартна програма прикладного статистичного аналізу Statistica 6.0 (ліцензія програмного продукту V.7. English – V.6 Russia K 892818).

**Результати й обговорення.** За результатами проведених досліджень встановлені такі характеристики динаміки та структури тендерних закупівель ЛП. У структурі тендерних закупівель ЛП відсутні препарати з групи N, що вказує на дотримання норми діючого законодавства під час проведення процедури тендерних торгів. На фоні перманентного зростання сум витрат держави, що спрямовані за фармацевтичне забезпечення хворих за ДЦП «Онкологія» (рис. 1), домінуючі позиції у структурі тендерних закупівель як за вартісним показником, так й за кількістю придбаних асортиментних позицій займали препарати з групи E. Так, питома вага препаратів, що є «необхідними» у вартісному показнику, складала від 77 % (2011 р.) до 86,3 % (2013 р.), а кількість придбаних препаратів за МНН коливалась у діапазоні значень від 34 (2011 р.) до 69 ЛП (2009 р.), що % від загальної кількості придбаних асортиментних позицій складало від 79,1 до 81,2 %.

За даними 2009 р. найбільша кількість ЛП спостерігалась за групою С впродовж 2010–2013 р. у структурі закупівель лідируючі позиції займали ліки з групи А (від 17 ЛП у 2011 р. до 21 найменування за даними 2010 р.).

Більш інформативними, з позиції оцінки раціональності використання ресурсів, є, на нашу думку, результати інтегрованого ABC/VEN-аналізу закупівель ЛП. Результати досліджень наведені у таблицях 1 та 2.

Впродовж 2009–2011 рр. лідируючі позиції за кількістю придбаних асортиментних позицій займали препарати зі статусом С/Е. У 2012–2013 рр. державою у найбільшій кількості закуповувалися препарати зі статусом А/Е. Цікавим є той факт, що у 2011 р. у складі закупівель були відсутні препарати зі статусом С/В. У наступному ж році державою було придбано вже ліків із статусом С/В вже на 4971752,94 грн, що дорівнює 3,1% від загальної суми закупівель ЛП або 18,4 % від вартості препаратів за групою V.

Встановлено, що значна частка фінансових ресурсів, що виділялася державою на фармацевтичне забезпечення онкологічних хворих, була витрачена на придбання препаратів із статусом А/Е. За показником питомої ваги у загальній сумі закупівель препарати зі статусом А/Е стабільно займали перші позиції. Так, зазначений показник коливався у діапазоні значень від 61,1 (2011 р.) до 68,8 % (2009 р.).

Другу позицію за питомою вагою у загальних витратах по різних роках досліджень займали препарати із статусом В/Е (12,1 % – 2009 р.; 14,4 % – 2012 р.; 2013 р. – 13,7 %) та А/В (2010 р. – 13,8 %; 2011 р. – 17 %). Найменше у вартісному показнику державою закуповувалося препаратів зі статусом С/В.

За даними аналізу структурних зрушень за матрицею інтегрованого ABC/VEN-аналізу встановлено таке. За даними 2012 р. спостерігали суттєве зниження питомої ваги у загальних закупівлях вартості препаратів зі статусом А/В (із 17 % у 2011 р. до 12,8 %), В/В (від 6,1 % до 1,0 %) та С/Е (із 5,4 % до 2 %). У наступному 2013 р. питома вага вартості придбаних препаратів зі статусом А/В у загальній сумі закупівель ЛП продовжувала знижуватись (10,6 %), а по ліках зі

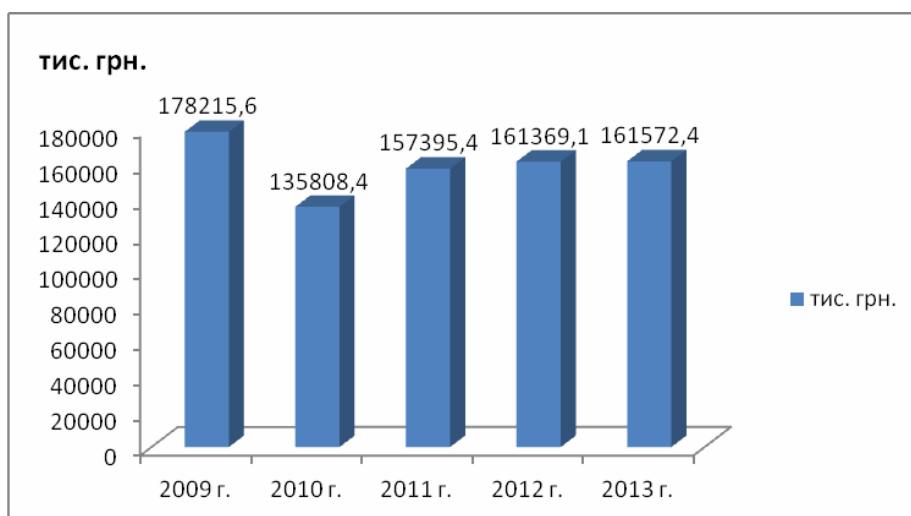


Рис. 1. Динаміка тендерних закупівель ЛП за ДЦП «Онкологія» протягом 2009–2013 рр.

**Таблиця 1.** Матриця інтегрованого ABC/VEN-аналізу закупівель ЛП для онкологічних хворих за ДЦП «Онкологія»

Група за ABC-аналізом	V (життєво необхідні) ЛП			E (необхідні) ЛП			Співвідношення у закупівлі ЛП за групами V:E
	кількість препаратів	сума закупівель ЛП (грн)	питома вага (%) у закупівлях	кількість препаратів	сума закупівель ЛП (грн)	питома вага (%) у закупівлях	
2009* рік							
A	5	18062075,02	67,93	19	122679655,70	80,91	12,8:87,2
B	5	6978478,76	26,24	18	21496263,30	14,18	24,5:75,5
C	6	1550214,65	5,83	32	7448912,58	4,91	17,2:82,8
Всього	16	26590768,43	100,0	69	151624831,6	100,0	14,9:85,1
<i>РАЗОМ: Σ закупівель 178215,6 тис. грн по 85 ЛП за МНН</i>							
2010 рік							
A	5	18767488,71	81,79	16	89753522,29	79,53	17,3:82,7
B	3	3746343,68	16,32	11	16334281,17	14,47	18,7:81,3
C	2	432576,6	1,89	18	6774203,74	6,00	6,00:94,00
Всього	10	22946408,99	100,00	45	112862007,2	100,00	16,9:83,1
<i>РАЗОМ: Σ закупівель 135808,4 тис. грн по 55 ЛП за МНН</i>							
2011 рік							
A	4	26707020,23	73,69	13	96222996,65	79,42	21,7:78,3
B	5	9534337,8	26,31	7	16388028,75	13,53	36,8:63,2
C	–	–	–	14	8542974,45	7,05	0,0:100,0
Всього	9	36241358,03	100,00	34	121153999,8	100,00	23,0:77,0
<i>РАЗОМ: Σ закупівель 157395,4 тис. грн по 43 ЛП за МНН</i>							
2012 рік							
A	4	20541305,3	75,9	15	107897215,5	80,34	16,0:84,0
B	1	1549644,0	5,73	12	23235616,01	17,30	6,3:93,7
C	7	4971752,94	18,37	8	3173525,9	2,36	61,0:39,0
Всього	12	27062702,24	100,00	35	134306357,4	100,00	16,8:83,2
<i>РАЗОМ: Σ закупівель 161369,1 тис. грн по 47 ЛП за МНН</i>							
2013 рік							
A	5	17133193,4	77,3	13	110321695,7	79,1	13,4:86,6
B	2	3565798,0	16,1	11	22100212,33	15,9	13,9:86,1
C	4	1476848,92	6,6	12	6974690,27	5,0	17,5:82,5
Всього	11	22175840,32	100,0	36	139396598,3	100,00	13,7:86,3
<i>РАЗОМ: Σ закупівель 161572,4 тис. грн по 47 ЛП за МНН</i>							

Примітка: \* – з урахуванням препаратів, що закуповували для онкогематологічних хворих.

**Таблиця 2.** Матрична проекція результатів структурного аналізу вартості придбання ліків у загальній сумі закупівель препаратів

Роки	Питома вага сум закупівлі препаратів (%) за їх статусом						Всього
	група А		група В		група С		
	A/V	A/E	B/V	B/E	C/V	C/E	
2009	10,1	68,8	3,9	12,1	0,9	4,2	100,0
2010	13,8	66,1	2,8	12,0	0,3	5,0	100,0
2011	17,0	61,1	6,1	10,4	0,0	5,4	100,0
2012	12,8	66,7	1,0	14,4	3,1	2,0	100,0
2013	10,6	68,3	2,2	13,7	0,9	4,3	100,0

статусом В/В та С/Е, навпаки, збільшилась до 2,2 % та 4,3 % відповідно.

З метою деталізації фармакотерапевтичних підходів, що мали місце у формуванні якісного складу державних закупівель ЛП, далі був проведений структурний аналіз тендерних закупівель ЛП. Як бачимо за даними таблиці 3, всього протягом п'яти років закуповувалися препарати за сімома фармакотерапевтичними групами за I рівнем класифікаційної системи АТС.

Логічним є безумовне домінування як за сумою, так й за кількістю придбаних асортиментних позицій ЛП з групи L – Антинеопластичні засоби та імуномодельючі засоби. На препарати з інших груп припадало в різні роки дослідження від 8,9 до 11,5 % від загальної суми закупівель ЛП. Як свідчить аналіз структури закупівель за III рівнем АТС-класифікації, за державні кошти закуповували препарати, які застосовуються, перш за все у патогенетичному лікуванні злоякісних новоутворень, а також для усунення побічних дій хіміотерапії, симптомів розвитку патологічного процесу різної локалізації або для проведення рентгеноскопії.

За III рівнем класифікації суми закупівель ЛП представлені нерівномірно (табл. 4). У 2009, 2012 та 2013 рр. перші позиції за сумою закуплених препаратів займали протипухлинні препарати з групи L01 X – Інші антинеопластичні засоби, а у 2010 та 2011 рр. з групи L01 C –

Алкалоїди рослинного походження та інші препарати рослинного походження. Слід зазначити, що від 43,1 (2011 р.) до 54,6 % (2009 р.) коштів, що спрямовувалися на виконання державних гарантій за ДЦП «Онкологія», були витрачені на закупівлю ліків з вище зазначених фармакотерапевтичних груп ЛП. Порівнюючи дані 2009 та 2013 рр., суттєві структурні зрушення за показником питомої ваги вартості придбаних препаратів спостерігались за такими групами: L01 B – Антиметаболіти (зростання значень у 1,7 раза).

L02 A – Гормони та споріднені речовини (збільшення росту у 2 рази); L02 B – Антагоністи гормонів та аналогічні засоби (збільшення значень у 2,4 раза). Зворотна за характером тенденція, тобто зменшення показників питомої ваги вартості придбання у загальних витратах, спостерігалась за такими групами, як L01 A – Алкілюючі сполуки, L01 D – Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати, L01 X – Інші антинеопластичні засоби, L03 A – Імуностимулятори, M05 B – Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток.

За результатами обробки даних структури закупівель за IV рівнем класифікації АТС встановлено, що у 2009 р. безумовним лідером за сумою закупівель є препарати імаїнібу (40229,3 тис. грн або 22,6 % від загальної суми придбаних препаратів). Держава закуповувала

**Таблиця 3.** Аналіз структури закупівель за питомою вагою препаратів різних груп АТС-класифікаційної системи

Питома вага (%) сум придбаних препаратів та кількість асортиментних позицій препаратів за МНН по роках дослідження									
2009		2010		2011		2012		2013	
%	N*	%	N	%	N	%	N	%	N
А – Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм									
–		0,1		0,4	1	0,7	1	0,2	1
В - Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез									
1,9		0,1		0,6	1	0,8	1	0,4	1
G – Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони									
1,6		1,4		0,9	2	0,7	2	0,9	2
H – Препарати гормонів для системного застосування (окрім полових гормонів та інсулінів)									
0,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
L – Антинеопластичні засоби та імуномодельючі засоби									
88,8		91,1		89,7	34	88,5	37	89,9	37
M – Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат									
4,9		5,4		4,2	2	6,1	3	3,6	2
V – Різні засоби									
2,7		1,9		4,2	3	3,2	3	5,0	4
РАЗОМ									
100,0	59	100,0	55	100,0	43	100,0	47	100,0	47

Примітка: \* – кількість асортиментних позицій за МНН.



**Таблиця 4.** Результати структурного аналізу тендерних закупівель за першими десятима позиціями (%) за ДЦП «Онкологія» (III рівень класифікації АТС)

Код препарату за АТС-класифікацією (третій рівень)	Питома вага (%) та рейтинг груп				
	2009	2010	2011	2012	2013
<b>В – Засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз</b>					
V 03 X – Інші антианемічні препарати	1,7 (X)	*	*	*	*
<b>L – Антинеопластичні та імуномодельючі засоби</b>					
L01 A – Алкілюючі сполуки	5,6 (VI)	4,9 (VII)	5,6 (VII)	3,4 (X)	4,4 (VII)
L01 B – Антиметаболіти	7,8 (III)	13,5 (III)	12,4 (III)	11,9 (III)	13,2 (III)
L01 C – Алкалоїди рослинного походження та інші препарати рослинного походження	15,7 (II)	29,0 (I)	21,8 (I)	19,5 (II)	19,0 (II)
L01 D – Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати	6,2 (V)	7,5 (IV)	8,5 (V)	7,7 (V)	5,6 (VI)
L01 X – Інші антинеопластичні засоби	38,9 (I)	21,8 (II)	21,3 (II)	29,6 (I)	26,3 (I)
L02 A – Гормони та споріднені речовини	6,3 (IV)	4,4 (VIII)	7,6 (VI)	7,0 (VI)	12,5 (IV)
L02 B – Антагоністи гормонів та аналогічні засоби	2,9 (IX)	6,8 (V)	8,6 (IV)	6,9 (VII)	6,8 (V)
L03 A – Імуностимулятори	5,3 (VII)	3,2 (IX)	3,9 (IX)	*	*
<b>M – Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат</b>					
M05 B – Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток	4,9 (VIII)	5,4 (VI)	4,2 (VIII)	6,1 (IX)	3,6 (VIII)
<b>V – Різні засоби</b>					
V03 A – Всі інші лікарські засоби	*	*	*	*	2,9 (IX)
V08 A – Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби	*	1,8 (X)	2,5 (X)	2,1 (X)	2,1 (X)
РАЗОМ	95,3	98,3	96,4	94,2	96,4

Примітка \* – групи не входять до складу перших десяти позицій за сумою придбаних ліків.

оригінальний препарат Глівек® табл. 100 мг № 10 по 6 блістерів в упаковці на суму 6102,8 тис. грн та по 400 мг № 10 по 3 блістери – загальною вартістю 34126,5 тис. грн виробництва компанії «Новартіс Фарма Штейн АГ» (Швейцарія). У 2010 р. препарати іматинібу втрачають перші позиції, поступившись препаратам доцетакселу. Показовим є той факт, що препарати доцетакселу знаходилися на перших сходинках рейтингу закупівель ЛП протягом 2011–2012 рр. та середнє значення питомої ваги вартості їх закупівель у загальних витратах була у 2 рази нижчою, ніж у препаратів іматинібу у 2009 р. Зазначене підкреслює особливий статус іматинібу та необхідність розробки та впровадження відносно зазначеного препарату окремих механізмів фінансового забезпечення їх закупівель. Наприклад, закупівлі за окремою ДЦП «Гематологія» або за програмами з фармацевтичного забезпечення хворих препаратами для лікування рідкісних захворювань.

За даними 2013 р., на першій позиції за питомою вагою вартості придбаних ЛП був представлений трастузумаб, який займає монопольне положення на сегменті фармацевтичного ринку, де представлені похідними рекомбінантних гуманізованих моноклональних антитіл. У рамках виконання державних гарантій за ДЦП «Онкологія» було придбано препарат Герцептин 150 мг № 1 фл. компанії «F.Hoffmann La-Roche» (США) на суму 18118,8 тис. грн, що складало 11,21 % від загальної суми придбання тендерних закупівель. За умов дефіциту коштів у вітчизняній системі охорони здоров'я наявність на перших позиціях у складі закупівель за вартісним показником оригінальних препаратів потребує ґрунтовних досліджень, насамперед з використанням методик оцінки технологій охорони здоров'я (Health Technology Assessment HTA). Зазначене й зумовило основний напрямок та завдання перспективних досліджень з означеної тематики.

**Висновки.** 1. На тлі перманентного збільшення сум тендерних закупівель за ДЦП «Онкологія» протягом 2009-2013 рр. у структурі придбаних препаратів домінуючі позиції як за вартісним показником (від 77 до 86,3 % від суми закупівель ЛП), так й за кількістю придбаних асортиментних позицій за МНН (від 79,1 до 81,2 % від загальної кількості придбаних ліків) займали препарати з групи Е («важливі»).

2. Встановлена відсутність у структурі закупівель ЛП з групи N («неважливі»), що вказує на дотримання норм діючого законодавства стосовно використання бюджетних коштів, які спрямовувалися державою на закупівлю ліків за ДЦП «Онкологія».

3. За результатами інтегрованого ABC/VEN-аналізу доведено, що значна частка фінансових ресурсів, що виділялася державою на фармацевтичне забезпечення онкологічних хворих, була витрачена на придбання препаратів зі статусом А/Е (від 61,1 до 68,8 % від загальної суми закупівель ЛП), а найменша на препарати зі статусом С/У (від 0,0 до 0,9 %).

4. Впродовж 2009–2013 рр. спостерігалась зміна тактичних підходів у формуванні складу тендерних закупівель ліків для онкологічних хворих. Так, протягом 2009–2011 рр. лідируючі позиції за кількістю придбаних асортиментних позицій займали препарати зі статусом С/Е, а за даними 2012-2013 рр. зі статусом А/У.

5. Відсутність системного підходу у формуванні тендерних закупівель підкреслює факт відсутності за даними 2011 р. препаратів зі статусом С/У, яких у наступному 2013 р. було придбано вже на 4971752,94 грн, що дорівнює 3,1 % від загальної суми закупівель ЛП або 18,4 % від суми ліків за групою V.

6. За даними структурного аналізу закупівель ЛП за I рівнем класифікації АТС, встановлено,

що від 88,5 до 91,1 % коштів, що були витрачені на фармацевтичне забезпечення хворих на ДЦП «Онкологія», припадало на препарати з групи L – Антинеопластичні засоби та імуномодуючі засоби.

7. За різними роками дослідження лідируючі позиції (від 43,1 до 54,6 %) за сумою придбаних препаратів займали ліки з груп L01 X – Інші антинеопластичні засоби (2009 р., 2012 р., 2013 р.) та L01 C – Алкалоїди рослинного походження та інші препарати рослинного походження (2010 р., 2011 р.).

8. За даними порівняльного аналізу (2013 р. до 2009 р.) закупівель ЛП значні структурні зрушення за показником питомої ваги сум придбаних ліків спостерігались за групами: L01 B – Антиметаболіти; L02 A – Гормони та споріднені речовини; L02 B – Антагоністи гормонів та аналогічні засоби; L01 X – Інші антинеопластичні засоби; L03 A – Імуностимулятори.

9. Безумовними лідерами у структурі закупівель ЛП (IV рівень АТС) стали оригінальні препарати, що належать до групи високовартісних препаратів, а саме такі, як Глівек® (імаїніб) компанії «Новартіс Фарма Штейн АГ» (Швейцарія), Герцептин (трастузумаб) «F.Hoffmann La-Roche», (США).

10. Встановлені характеристики, структурні зрушення у вартісних та кількісних показниках закупівель ЛП, а також результати структурного аналізу придбаних препаратів за різними рівнями АТС-класифікації дозволяють стверджувати про необхідність впровадження методик оцінки технологій охорони здоров'я як сучасного інструментарію у прийнятті раціональних управлінських рішень за умов дефіциту коштів у вітчизняній системі надання населенню медичної та фармацевтичної допомоги.

#### **Література**

1. Євтушенко О. М. Вивчення ризиків у сфері державних закупівель лікарських засобів та виробів медичного призначення / О. М. Євтушенко, З. М. Мнушко, В. Д. Немцова // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації.* – 2010. – № 4. – С. 50 – 56.  
2. Мендрік О. А. Оцінка фармакоеконімічних аспектів лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії в Україні / О. А. Мендрік, О. З. Заліська // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації.* – 2012. – № 3 (23). – С. 62 – 67.  
3. Мендрік О. А. Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів, які використовуються в онкогематології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : [спец.] 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фар-

мація» / Мендрік Олена Анатоліївна ; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів, 2013. – 24 с.

4. Методи фармакоеконімічних досліджень, що використовуються в онкології / О. А. Мендрік, Ю. Й. Михайлович, А. В. Гайсенко, О. М. Заліська // *Клінічна онкологія.* – 2011. – № 4 (4). – С. 4 – 7.

5. Мнушко З. М. Оцінка економічної доступності лікарських препаратів, що закуповуються за бюджетні кошти / З. М. Мнушко, Н. В. Шолойко // *Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями : матеріали наук.-практ. конф. – Х. : Вид-во НФАУ, 2008. – С. 31.*

6. Немченко А. С. Дослідження стану організації фармацевтичної допомоги хворим за державними цільовими програмами «Туберкульоз», «СНІД», «Онкологія» та «Дитяча онкологія» / А. С. Немченко, Г. Л. Пан-

філова, Ю. В. Корж // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. – 2009. – № 3(5). – С. 65–71.

7. Немченко А. С. Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на рак молочної залози / А. С. Немченко, М. В. Подгайна // Вісник фармації. – 2009. – № 1 (59). – С. 50–53.

8. Немченко А.С. Методика проведення клініко-економічного аналізу тендерних закупівель ЛЗ за державними цільовими програмами: метод. рек. / А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, Г. Л. Панфілова. – Х. : НФАУ, 2011. – 26 с.

9. Панфілова Г. Л. Результати дослідження тендерних закупівель лікарських засобів для онкогематологічних хворих / Г. Л. Панфілова, О. В. Цурикова // Запорізький медичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 35 – 39.

10. Рационалізація використання бюджетних коштів, призначених для закупівлі лікарських засобів / О. Р. Левицька, О. Б. Борецька, М. М. Заяць, М. Я. Сех // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 127–133.

11. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / [М. В. Авксентьева, П. А. Воробьев, В. Б. Герасимов и др.]; под ред. проф. П. А. Воробьева. – М. : «Ньюдиамед», 2000. – 80 с.

12. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry / F. Mols, S. Oerlemans, A. H. Vos [et al.] // Eur. J. Haematol. – 2012. – № 89 (4). – P. 311–319.

13. Kanavos P. What is wrong with orphan drug policies? Suggestions for ways forward / P. Kanavos, E. Nicod // Value Health. – 2012. – № 15 (8). – P. 1182–1184.

14. Nemchenko A. S. Pharmacoeconomic estimation of the standard treatment regimens of patients with cancer of the stomach and rectal cancer / A. S. Nemchenko, M. V. Podgaina, S. A. Zharkova // Вісник фармації. – 2013. – № 4 – С. 9–11.

15. Nicod E. Commonalities and differences in HTA outcomes: a comparative analysis of five countries and implications for coverage decisions / E. Nicod, P. Kanavos // Health Policy. – 2012. – № 108 (2-3). – P. 167–177.

16. Real-world health care costs of relapsed/refractory multiple myeloma during the era of novel cancer agents / J. G. Gaultney, M. G. Franken, S. S. Tan [et al.] // Clin. Pharm. Ther. – 2013. – № 38 (1). – P. 41–47.

17. Use of Pharmacoeconomics Information Report of the ISPOR Task Force on Use of Pharmacoeconomic. Health Economic Information in Health-Care Decision Making / M. Drummond, R. Brown, A. M. Fendrick [et al.] // Value in Health. – 2003. – Vol. 6, № 4. – P. 407–415.

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ И СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ТЕНДЕРНЫХ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УКРАИНЕ

**А. Л. Панфилова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье представлены результаты клиничко-економического и структурного анализа тендерных закупок лекарственных препаратов, которые осуществлялись в течение 2009–2013 гг. в рамках выполнения государственных гарантий по организации фармацевтического обеспечения онкологических больных по программе «Онкология». По результатам интегрированного ABC/VEN-анализа доказано доминирование в структуре закупок в стоимостном показателе препаратов по группе E («важные») и лекарств со статусом A/E. Установлено отсутствие в закупках препаратов по группе N («неважные»). Это указывает на соблюдение норм действующего законодательства, которое регулирует вопросы организации фармацевтического обеспечения онкологических больных за государственные средства. Характер структурных сдвигов в тендерных закупках лекарств и наличие на первых позициях в стоимостном показателе высокостоймых оригинальных препаратов противоопухолевого действия обуславливают необходимость введения оценки медицинских технологий как современного инструментария для принятия рациональных управленческих решений в организации фармацевтического обеспечения онкологических больных по государственным целевым программам.

**Ключевые слова:** государственные целевые программы, клиничко-економический анализ, онкологические больные, тендерные закупки препаратов.

## **CLINICAL, ECONOMIC AND STRUCTURAL ANALYSIS OF TENDER FOR PURCHASE OF DRUGS FOR PATIENTS WITH CANCER IN UKRAINE**

**H. L. Panfilova**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the article presents the results of clinical, economic and structural analysis of tender procurement of drugs, which were carried out during the years 2009-2013. These purchases were made in the framework of the government guarantees on the organization of pharmaceutical ensure cancer patients on the program «Oncology». According to the results intergraded ABC / VEN-analysis brought dominance in the structure of the procurement in value exponent drugs from the group «E» («essential») and drugs with the status of A/E. It was established that in the procurement of drugs out of the group «N» («non-essential»). This point to compliance with the applicable legislation, which regulates the organization of pharmaceutical ensure cancer patients for public funds. The character structural changes in the tender purchases of drugs and the presence on the first positions in the high-value exponent value of original drugs antitumor action necessitated the introduction of health technology assessment. Health technology assessment is a modern tool in making management decisions in the rational organization of the pharmaceutical provision cancer patients on government programs.

**Key words:** state programs, clinical and economic analysis, cancer patients, tender purchases drugs.

Отримано 05.12.14

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Б. Л. Парновським

UDK 615.2: 614.27] –053.2.007.62

## EXPERT EVALUATION OF THE NECESSITY OF EXTEMPORANEOUS MEDICINE PRODUCTION FOR CHILDREN

©Yu. V. Kacheray

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

**Summary:** problematic aspects of extemporal medicines production in Ukraine were overviewed. A practical survey of pharmacists and pharmacy heads was held to evaluate the need of extemporal medicine production in pharmacies. The main reasons are established that affect the reduction in the number of pharmacy extemporaneous manufacturing and identified the essential factors was set.

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

According to WHO requirements the preparations appointed in pediatric practice, can not contain substances that are lowering immunity toxic preservatives or colorants [1]. Only medications which are made in the pharmacy allow to exclude excipients such as preservatives, dyes, stabilizers, flavors, taste improvers et al., which can reveal undesirable properties especially in children. According to the Conception of Pharmaceutical Health Sector of Ukraine for 2011–2020, the rational medicine use is the creation conditions for the use of drugs when patients receive drugs according to their clinical needs in doses that meet their individual requirements [2], which is provided in the conditions of extemporal manufacturing, especially for children.

According to the license registry as for December 1, 2013 the production of medicines is carried by 426 pharmacies, representing about 3% of the total number of pharmacies in Ukraine. During 11 months in 2013 the number of pharmacies that are engaged in manufacturing medicines in pharmacies decreased by 2% [3]. Unfortunately the tendency towards a gradual reduction of pharmacy production is continuing. It is positive that the initiative State Drug Service of Ukraine in January 2015 will be held a National meeting (Kharkiv) for the medicine manufacturing in pharmacies. In this forum will be attended the heads of pharmacies, academics, industry experts, and so on. The purpose of this forum is to preserve the achievements of the medicine production in pharmacies and solve the issue of how to implement European practice in Ukraine [4].

Generalization of positive features and problematic aspects of modern extemporal medicine production in the European context of health care development and ensure to good pharmaceutical care were considered by O.Zalis'ka and B.Parnovskyy et al. [5].

The complex of activities to harmonize the pharmaceutical legislation in Ukraine with international standards, including the implementation of recommendations of Good Pharmacy Practice – GPP and EU requirements for mandatory production of extemporaneous medicines in pharmacies were described by K. Kosyachenko and A. Nemchenko and analysis of organizational and economic problems making extemporaneous preparations was held [6].

The issue of technological aspects of extemporal medicines are studied by prof. O.P.Hudzenko, L.L.Davtyan, T.H.Kalynyuk, A.S.Nemchenko, M.L.Syatynya, T.H.Yarnyh [7–13].

The aim of our study was held an expert evaluation by practical pharmacists expedient is preserving of pharmacy extemporaneous production of medicines.

**The reseach methods.** The study used methods of content analysis d expert evaluation. A survey practicing pharmacists, the heads of pharmacy which were on postgraduate training in Lviv during 2014.

**Results and discussion.** We conducted a survey of 149 pharmacists in specialties “General pharmacy” (30.0%) or “Organization and management of pharmacy” (70.0%) to study their opinions about what should be the modern ideal pharmacy.

Most of the surveyed people 78% were employees of private pharmacies, only 22% were from state. 77.8% of employees worked in cities, and 22.2% were in villages. Interestingly, 93.2% were confident that modern pharmacy must produce their own medicines, and only 13.3% of them worked in a pharmacies which have the manufacturing. Experts estimated the number of pharmacies of extemporal production was as follows: 41.3% were sure that is necessary 2–4 following pharmacies in the one area, 39.1% of them more than 5, and

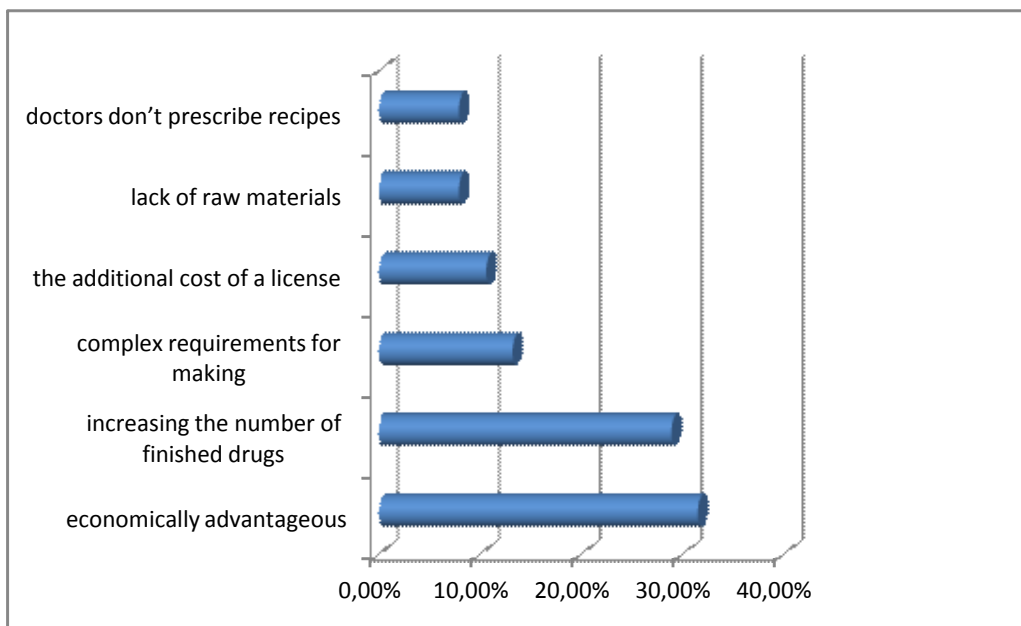
19.6% believed that the need only 1 is enough in the one area.

We offered to pharmacists to express an opinion why it reduces the number of pharmacies of extemporaneous production. Our results are presented on Figure 1.

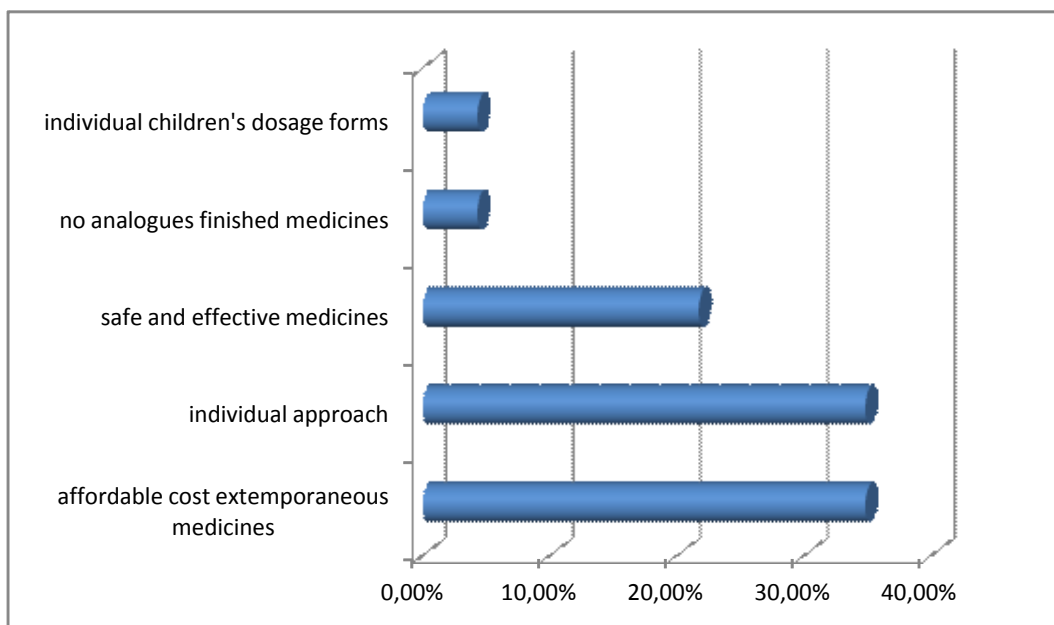
Pharmacists noted the main factors that don't contribute to the production of medicines, on the pharmaceutical market is rapidly increasing the number of medicines (32.0%) and unfortunately, doctors don't prescribe the recipes for extemporaneous medicines, especially for children (32.0%). Among other

unfavorable factors were noted the low income of extemporaneous medicine dispensing (13.7%), their short expiration date (9.1%), high cost for providing of special equipments in pharmacy and registration of license (9.1%) and the lack of proposals for appropriate substances and auxiliary materials for the medicine manufacturing (4.5%).

The second part of the questionnaire was included the questions to identify the most important factors that according to the expert assessment of pharmacists an extemporaneous production. The results are presented on Figure 2.



**Figure 1.** The factors which influence on reduction of the pharmacy number with extemporaneous production



**Figure 2.** Factors that influence on the medicine extemporaneous production

We surveyed the heads of pharmacy that indicate which must be the ideal pharmacy in nowadays. 70.5% of experts considered that the pharmacy should make medicines, 18.1% of them indicated that a network pharmacy with a wide range of drugs and the possibility of individual approach to each patient. Only 11.4% indicated that the pharmacy must be modern, in the form of market. It should be noted that this opinion had the young professionals with experience less than 10 years.

Another problem is the issue of setting prices for «taxa laborum», that were indicated by pharmacists working in pharmacies with extemporaneous manufacturing. There is no unified approach to the methodology for determining «taxa laborum» in the pharmacies of various dosage forms, as well as payment labor costs of pharmacists engaged in production of medicines for individual prescription specifications.

For comparison, in many countries, the definition of «taxa laborum» in the manufacture of various dosage forms were approved at the state level. So in the Czech Republic despite constant changes in legislation (regulations pricing,

payment) rates are prices, in addition to the individual components prepared in the price of the drug is expressed as «taxa laborum» – the amount that reflects the work in the preparation of individual medicines [15]. In Slovakia, the relevant parameters (taxa laborum) for professional pharmacies are approved by the Ministry of Health [16]. In Poland, the same for all pharmacies the value «taxa laborum» is 2 euros [17]. In Ukraine, the current study is methodological approaches to the definition of «taxa laborum» taking into account the specific characteristics by each regional pharmacy.

**Conclusions.** 1. A survey of pharmacists and pharmacy heads, on issues of extemporal production of medicines were conducted. The main reasons are established that influence a reducing the number of pharmacy of extemporaneous manufacturing.

2. The analysis showed that in Ukraine there is a need on particular methodical materials concerning the formation of tariffs for «taxa laborum» depending on dosage forms based on the working costs by pharmacists.

#### Literature

1. [Electronic resource]. – Access: <http://www.who.int>
2. Order of the Ministry of Health of Ukraine I 13.09.2010 r. №769 [electronic resource]. – Access: <http://moz.gov.ua>
3. Extemporaneous production of medicines in Ukraine: Current State and Prospects // [electronic resource]. – Access: <http://www.diklz.gov.ua/control/chv/uk/publish/article/481041;jsessionid=0ADB8C5FA7E4C89D232E53A6B3AEF96>
4. [Electronic resource]. – Access: <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/650236;jsessionid=3FD19759C01BEBDBA038363AD7DE9628>
5. Extemporaneous production of drugs, traditions and problematic aspects / O. Zaliska, B. Parnovskyy, N. Buk, I. Hudzik // [electronic resource]. – Access: <http://www.apteka.ua/article/293675>
6. Kosyachenko K. L. Analysis of modern organizational and economic problems of manufacturing medicines in Pharmacies / K. L. Kosyachenko, A. S. Nemchenko // Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy. – 2011. – № 2. – P. 34–39.
7. The level of modern pediatrics extemporaneous drugs in the regional market / O. P. Hudzenko, O. D. Nemyatyh, I. H. Kozlova, K. V. Kulydyrkayeva // Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine. – 2008. – Vol. 3. – № 3. – P. 9–14.
8. Vlasenko I. O. Production of medicines in pharmacies / I. O. Vlasenko, L. L. Davtyan, R. S. Korytnyuk // Pharmaceutical Courier. – 2012. – № 7–8. – P. 42–43.
9. Bilous S. Methodological approaches to the study of pharmaceutical medicine development of nanoscale ingredients / S. B. Bilous, T. H. Kalynyuk, I. S. Chekman // Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization. – 2012. – № 1–2 (14–15). – P. 95–101.
10. Bilous S. B. Current Issues pharmaceutical development of soft medicines for external use / S. B. Bilous, T. G. Kalyniuk, N. I. Guz // Pharmaceutical Journal. – 2010. – № 2 – P. 17–27.
11. Nemchenko A. Analysis of the current state of manufacturing drugs in conditions of pharmacies in Ukraine / A. Nemchenko, A. Glushchenko, V. Sobolewsky // Pharmaceutical Journal. – 2006. – № 5. – P. 32–39.
12. Current the market pediatric facilities. Estemporalni medicines for children / M. Syatynya, V. Popovich, A. Gluschenko [et al.] // Zaporizkyy Medical Journal. – 2011. – Vol. 13. – № 5. – P. 130–133.
13. Yarnyh T. H. Development of technology extemporal emulsion chlorophyllipt / T. H. Yarnyh, A. Dankevych // Journal of Pharmacy. – 2011. – № 1. – P. 13–15.
14. [Electronic resource]. – Access: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3160/oplata-praci>
15. [Electronic resource]. – Access: <https://cz.fagron.com/cs/target-group-cs/lekari/cena-iplp-taxa-laborum>
16. [Electronic resource]. – Access: <http://www.health.gov.sk>
17. [Electronic resource]. – Access: [http://www.meduniv.lviv.ua/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2381:n2805142&catid=1:latestnews&Itemid=50&lang=uk](http://www.meduniv.lviv.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=2381:n2805142&catid=1:latestnews&Itemid=50&lang=uk)

## **ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА НЕОБХІДНОСТІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ ДЛЯ ДІТЕЙ**

**Ю. В. Качерай**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** узагальнено проблемні аспекти екстемпорального виготовлення ліків в Україні. Проведено анкетування практичних провізорів та завідувачів аптек щодо оцінки необхідності екстемпорального виготовлення ліків в аптеках. Встановлено основні причини, які впливають на зменшення кількості аптек з екстемпоральним виготовленням та виявлено фактори.

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

## **ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА НЕОБХОДИМОСТИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ**

**Ю. В. Качерай**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** обобщенно проблемные аспекты экстемпорального изготовления лекарств в Украине. Проведено анкетирование практических провизоров и заведующих аптек по оценке необходимости экстемпорального изготовления лекарств в аптеках. Установлены основные причины, которые влияют на уменьшение количества аптек с экстемпоральным изготовлением и выявлены факторы.

**Ключевые слова:** экстемпоральные лекарства для детей.

Отримано 02.12.14



Рекомендована д. фармац. наук, проф. А. С. Немченко

УДК 615.03+616-0025

## ОЦІНКА ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ В УКРАЇНІ

© І. О. Федяк

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме:** у статті представлено аналіз сучасних проблем фармацевтичного забезпечення профілактики туберкульозу за допомогою вакцини БЦЖ і терапії туберкульозу препаратами 1 ряду шляхом вивчення їх реєстраційного статусу, наявності на ринку і в лікарських призначеннях, а також проблем тендерних закупівель ліків у 2014 році. Для БЦЖ-вакцинації новонароджених в Україні було зареєстровано 3 препарати, однак від березня до листопада 2014 р. вона була призупинена. Аналіз реєстраційного статусу протитуберкульозних препаратів 1 ряду встановив, що станом на 01.08.2014 р. в Україні було зареєстровано 48 торгових найменувань монопрепаратів: 11 – ізоніазиду, 15 – рифампіцину, 10 – піразинаміду, 10 – етамбутолу, 2 – стрептоміцину, 50 % серед них – українських виробників. Клініко-економічний аналіз цих препаратів у листках призначень підтвердив необхідність їх безперервної наявності на фармацевтичному ринку, як і своєчасного фінансування державної цільової програми «Туберкульоз».

**Ключові слова:** туберкульоз, протитуберкульозні препарати 1 ряду, вакцина БЦЖ, реєстраційний статус лікарського засобу, клініко-економічний аналіз.

**Вступ.** Реалії сьогодення у суспільно-політичному житті України дозволяють віднести питання доступності медико-фармацевтичної допомоги для населення до питань національної безпеки. В умовах дорожчання ліків внаслідок девальвації гривні, запровадження ПДВ на лікарські засоби (ЛЗ) та виробів медичного призначення (ВМП), зниження купівельної спроможності громадян доступність ЛЗ для населення зменшилася. У госпітальному сегменті стан справ ще гірший, ніж у роздрібному, адже централізовані державні закупівлі ліків хоча й відбуваються, але з суттєвим запізненням, а за деякими програмами тендери у 2014 році взагалі не проведено [12]. Особливо негативно це може відбитися на стані захворюваності і смертності від інфекційних соціально небезпечних хвороб, до яких насамперед належать туберкульоз (ТБ) [11].

В Україні захворюваність на ТБ у 1995 р. перевищила епідемічний поріг – 50 випадків на 100 тис. населення, тому цього ж року у нашій державі була проголошена епідемія ТБ; найвищі рівні захворюваності та смертності від ТБ були зафіксовані у нас у 2005 р., які становили 84,1 і 25, а у 2013 році вони були на рівні 67,9 та 14,2 випадки на 100 тис. населення відповідно [6, 9, 14].

Водночас якісне проведення імунізації зменшує захворюваність ТБ у 7–10 разів, а інфікованість – у 1–3 рази. Для її проведення передбачено використання вакцини БЦЖ. На даний

час вакцинація від ТБ є обов'язковою у 64 країнах світу, в Україні щеплення БЦЖ включено до Календаря профілактичних щеплень. Вакцина БЦЖ має достатньо високу профілактичну активність, яка при вакцинації новонароджених становить 70–85 %: дитина практично цілком захищена від поширених або ускладнених форм ТБ, які без лікування зазвичай закінчуються летально [3]. Вакцинації підлягають усі новонароджені малюки без протипоказань на 3–6 добу життя у пологовому будинку. Ревакцинації вакциною БЦЖ підлягають діти у віці 7 та 14 років [3, 11, 14].

Вакцина БЦЖ і протитуберкульозні препарати (ПТП) для фармацевтичного забезпечення як профілактики населення від ТБ, так і лікування пацієнтів із ТБ закуповує МОЗ за кошти державного бюджету шляхом проведення тендерних закупівель імунобіологічних та лікарських засобів за державною цільовою програмою «Туберкульоз» [1, 8].

Одним із шляхів подолання кризи доступності медико-фармацевтичної допомоги для населення України є впровадження обов'язкового медичного страхування (ОМС). Провідними вченими харківської фармацевтичної наукової школи під керівництвом професора А. С. Немченко було запропоновано відносити хворих на туберкульоз до окремої D-категорії об'єктів управління в системі реімбурсації ОМС – «Хворі на соціально небезпечні хвороби» [4, 7, 8]. До початку законодавчого впровадження ОМС, яке в

Україні розтягнулося на десятиліття, актуальним є проведення моніторингу національних проблем фармацевтичного забезпечення хворих на ТБ шляхом опрацювання літературних джерел та державного реєстру ЛЗ у сегменті ПТП. У 2014 р. виконання цього завдання було розпочато у дослідженні М. В. Подгайної [13]. Крім аналізу реєстраційного статусу ПТП, які рекомендовано для терапії ТБ у дітей і підлітків відповідно до Клінічного протоколу [10], метою роботи стало здійснення оцінки наявності цих ЛЗ у медичних картках стаціонарних хворих, а також вивчення стану БЦЖ-вакцинації у проблемному 2014 році.

**Методи дослідження:** бібліографічний, аналітичний, системно-логічний, клініко-економічний (частотний, ABC-, VEN-аналізи).

**Результати й обговорення.** Упродовж 2014 р. були значні проблеми із проведенням тендерних закупівель ЛЗ, в т. ч. і вакцини БЦЖ та ПТП. За аналізом літературних джерел можна виділити 3 основні складові цієї ситуації (рис. 1) [12].

Вихід із ситуації, яка склалася, необхідно шукати у 4-х площинах (рис. 2).

За різними даними тільки 40 % дітей у віці до року отримали щеплення від ТБ у 2014 році, а з березня вакцинація взагалі не проводилася, бо із закінченням 12.03.2014 р. терміну реєстрації вакцини БЦЖ виробництва Російської Федерації використання всіх її серій було тимчасово призупинено [5].

Однак аналіз бази даних Державного реєстру ЛЗ (<http://www.drhz.kiev.ua/>) виявив, що на 01.11.2014 р. було зареєстровано три вакцини БЦЖ: вакцина для профілактики туберкульозна жива, суха БЦЖ 10, БЦЖ 20, «Біомед-Люблін», Польща; вакцина для профілактики туберкульозу (БЦЖ) і вакцина для профілактики туберкульозу зі зменшеним вмістом антигену (БЦЖ-М) – обидві «Медгамал» НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалеї РАМН, РФ. Аналіз оптових пропозицій за ресурсом <http://pharmbase.com.ua> на ту ж дату показав, що на ринку присутні: вакцина БЦЖ для профілактики туберкульозу культуральна ліофілізована жива (пор. 10 і 20 доз амп. 0,5 мг, з розч. в амп. 1 мл, №20), «ІнтерВакс», Канада; вакцина туберкульозна (БЦЖ) (ліофіл. д/пр сусп. для в/шк. введ 10 і 20 доз амп. 0,5 мг, з розч. в амп. 1 мл, №5), «Мікроген», РФ; вакцина туберкульозна (БЦЖ) суха для в/шк. введення (сух. реч. амп. 0,05 мг, з розч., №5) і вакцина туберкульозна (БЦЖ-М) суха (ліофіл. амп. 0,025 мг, з розч.) – обидві «Медгамал» НДІЕМ ім. М. Ф. Гамалеї РАМН, РФ.

Але до пацієнтів вони вчасно не надійшли, оскільки були значні залишки у ЛПЗ незареєстрованої вакцини БЦЖ, купленої у 2013 р., а тендери у МОЗ були провалені як за найменуваннями, термінами, так і за коштами.

Однак 05.11.2014 р. набув чинності Закон України від 20.10.2014 р. «Про внесення змін до

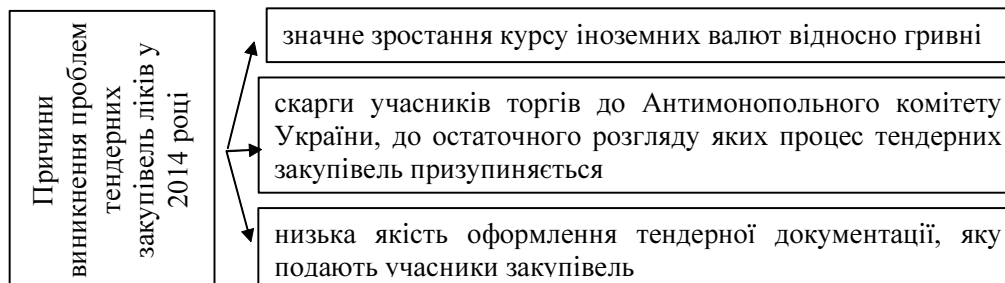


Рис. 1. Характеристика проблем тендерних закупівель ЛЗ в Україні у 2014 р.

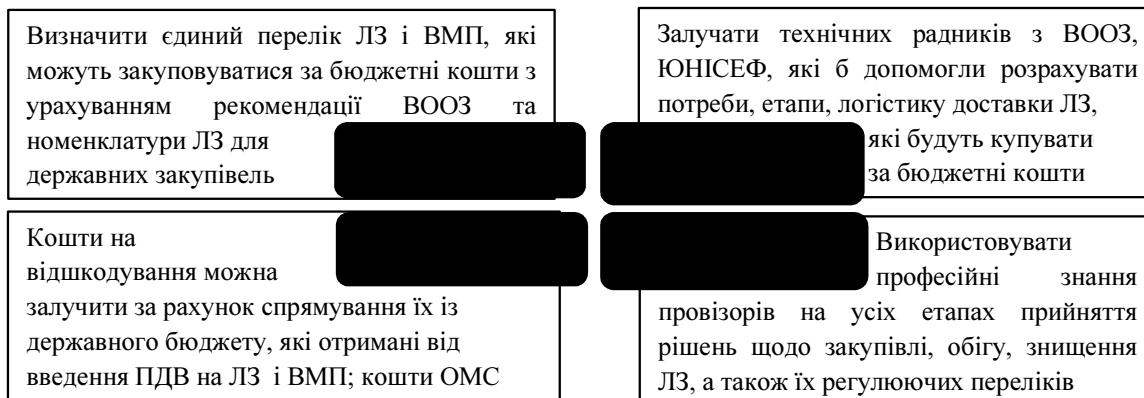


Рис. 2. Пошук шляхів вирішення проблем тендерних закупівель ЛЗ в Україні.

Закону України «Про лікарські засоби» щодо обігу ЛЗ та державного контролю якості ввезених на територію України ЛЗ» [2]. Закон передбачає можливість застосування залишків ЛЗ, що вже були закуплені, пройшли державний контроль і розподілені у лікувальні заклади упродовж дії реєстраційного посвідчення до закінчення терміну їх придатності, що дозволить у подальшому використовувати закуплені раніше ЛЗ, у тому числі понад 500 тис. доз вакцини БЦЖ, термін дії реєстраційних посвідчень яких скінчився [5].

Отже, проблема із забезпеченням ЛПЗ вакциною БЦЖ на деякий час була усунута поправкою до закону. Але часовий відрізок її обговорення і прийняття неспівмірний із фактом не проведення вакцинації, що вказує на необхідність залучення до вирішення проблем лікарського забезпечення передовсім провізорів – науковців і практиків, які віддавна пропонували усунути норму Закону України «Про лікарські засоби», яка забороняла застосовувати ЛЗ після закінчення терміну реєстрації до закінчення терміну придатності препарату.

Паралельно із вивченням проблем фармацевтичного забезпечення профілактики ТБ було вивчено можливість надання фармацевтичної допомоги хворим дітям із ТБ ПТП 1 ряду [9]. Аналіз виявив, що до Державного реєстру ЛЗ

України (<http://www.drلز.kiev.ua/>), станом на 01.08.2014 р. увійшли:

- 11 торгових найменувань **ізоніазиду** монопрепарату: 8 вітчизняні (ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ; ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», м. Луганськ; ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ; ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») і 3 імпортних (індійських фірм – «Амсал Хем Прайвіт Лімітед» і «Джи. Амфрей Лабораториз»).

Розподіл зареєстрованих ЛЗ ізоніазиду за лікарськими формами (ЛФ) представлено на рисунку 3.

Крім того, ізоніазид входить у склад 18 комбінованих від дво- до чотирьохкомпонентних складних ЛФ, які зареєстровані в Україні. З них 61 % індійських препаратів, 28 % – вітчизняних і 11% – російських виробників.

- 15 торгових найменувань **рифампіцину** монопрепарату: 9 препаратів індійських фірм (4 ЛЗ «Люпін Лімітед», 4 ЛЗ «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед», 1 ЛЗ «СТРАЙДС АРКОЛАБ ЛТД»), 4 ЛЗ вітчизняні (ТОВ «Люм'єр Фарма», м. Київ; ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ; ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ) та по 1 білоруському (РУП «Белмедпрепарати») і китайському («Шеньянг Антибіотик Мануфактурер») ЛЗ.

Розподіл зареєстрованих ЛЗ рифампіцину за ЛФ подано на рисунку 4.

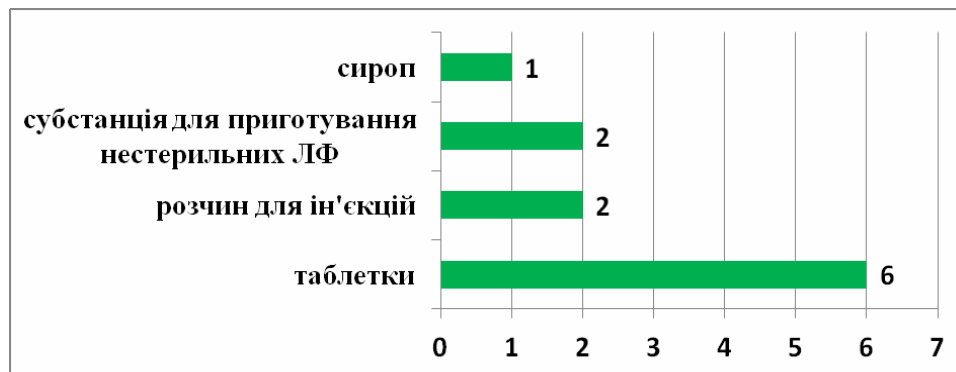


Рис. 3. Розподіл зареєстрованих в Україні ЛЗ ізоніазиду за ЛФ (01.08.2014).

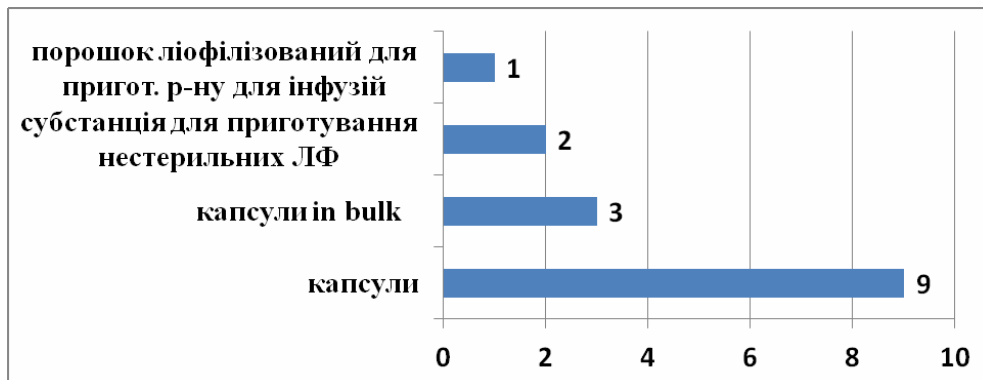


Рис. 4. Розподіл зареєстрованих в Україні ЛЗ рифампіцину за ЛФ (01.08.2014).

Рифампіцин входить також до складу 12 зареєстрованих комбінованих препаратів, з яких усі (100 %) виготовлені індійськими виробниками.

- 10 торгових найменувань **піразинаміду** монопрепарату: 5 вітчизняні (ПАТ «НВЦ «Борщівський ХФЗ», Київ; ПАТ «Луганський ХФЗ», Луганськ; ПрАТ «ФФ «Дарниця», м. Київ; ТОВ «Люм'єр Фарма» м. Київ), 4 індійські («Люпін Лімітед», «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед») та 1 тайландський препарат («Лінарія Кемікалз (Thailand)» ЛТД).

Розподіл зареєстрованих ЛЗ піразинаміду за ЛФ показано на рисунку 5.

Крім того, піразинамід входить у склад 10 комбінованих від 2- до 4-компонентних складних ЛФ, з яких 100 % – індійські препарати.

- 10 торгових найменувань **етамбутолу** монопрепарату: 5 вітчизняних ЛЗ (виробництва ПАТ «НВЦ «Борщівський ХФЗ», Київ; ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», Луганськ; ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Київ; ТОВ «Люм'єр Фарма», Київ; ТОВ «Юрія-Фарм», Черкаси) та 5 індійських ЛЗ (виробництва фірм «Люпін Лімітед», «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед», «Теміс Медікар Лімітед»).

Поділ зареєстрованих ЛЗ етамбутолу за ЛФ представлено на рисунку 6.

Крім того, етамбутол входить у склад 12 комбінованих складних ЛФ, які зареєстровані в Україні. Всі вони виробництва індійських фірм.

- **Стрептоміцин** зареєстрований в Україні у вигляді 2 вітчизняних препаратів виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», (Київ) – порошку для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г і по 1,0 г у флаконах № 10 в пачці. Стрептоміцин не входить у склад комбінованих препаратів.

Отже, загалом в Україні 5 ПТП I ряду за МНН представлено у Державному реєстрі ЛЗ у вигляді 48 монопрепаратів, серед яких 50 % виробляється вітчизняними заводами, 44 % – індійськими та по 2 % – фірмами з Китаю, Тайланду, Республіки Білорусь (рис. 7).

Серед українських виробників найбільшу кількість ПТП I ряду, а саме 29 %, виробляє київський завод ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (рис. 8).

Аналіз ЛФ зареєстрованих ПТП першого ряду дозволяє стверджувати, що серед них переважають тверді форми для орального використання. А саме: 48 % займають таблетки, 25 % – капсули, 13 % – субстанції для приготування нестерильних ЛФ, по 6 % – порошок для приготування інфузійних / ін'єкційних розчинів і розчин для ін'єкцій, 2 % – сироп (рис. 9).

Серед зареєстрованих комбінованих ПТП I ряду переважають препарати індійських фірм-виробників, з вітчизняних комплексних засобів наявна лише комбінація натрію аміносаліцилату дигідрату та ізоніазиду у формі гранул.

Подальший маркетинговий аналіз ЛЗ I ряду ПТП виявив, що із 48 зареєстрованих монопрепаратів 5 МНН на оптовому сегменті фарма-

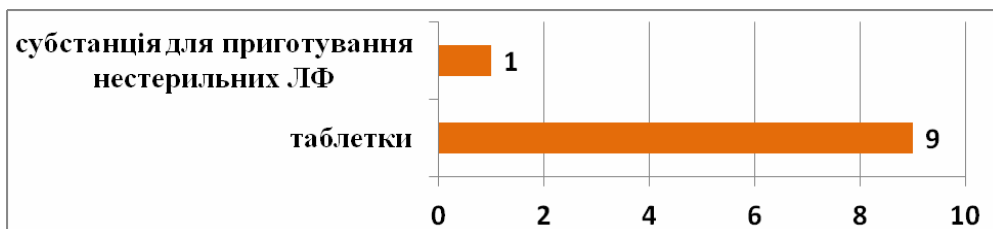


Рис. 5. Розподіл зареєстрованих в Україні ЛЗ піразинаміду за ЛФ (01.08.2014).



Рис. 6. Розподіл зареєстрованих ЛЗ етамбутолу за ЛФ (01.08.2014).

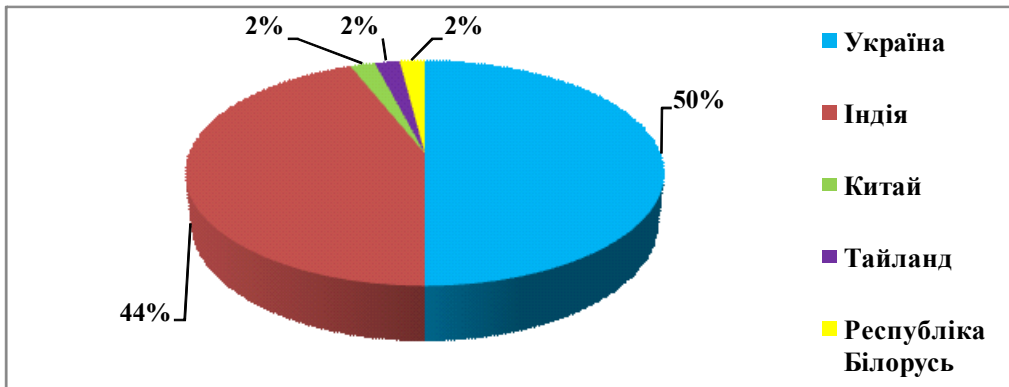


Рис. 7. Розподіл зареєстрованих монопротитуберкульозних препаратів першого ряду за країнами-виробниками станом на 01.08.2014.

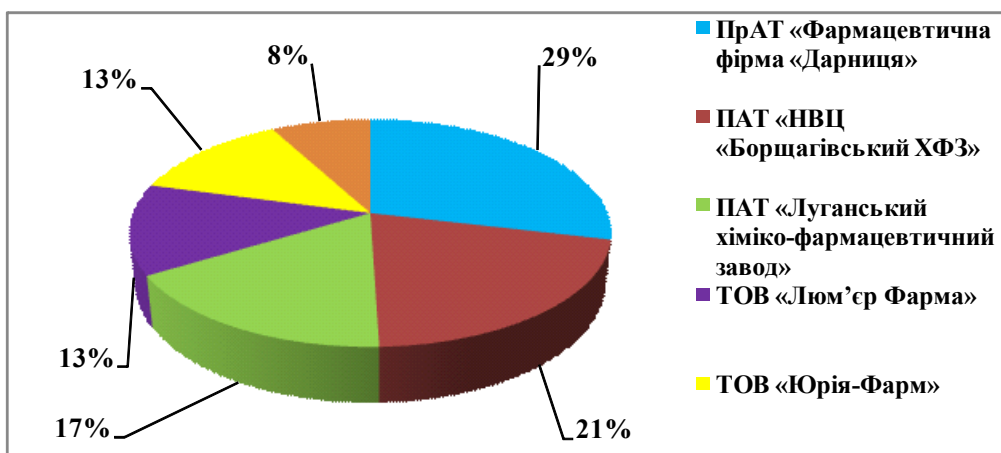


Рис. 8. Розподіл вітчизняних ПТП 1 ряду за заводами-виробниками.



Рис. 9. Розподіл зареєстрованих в Україні монопрепаратів 1 ряду для лікування хворих із ТБ за ЛФ (станом на 01.08.2014).

цвітничого ринку станом на 01.09.2014 р. було усього 11, а на роздрібному – 17 препаратів.

Наступним етапом дослідження стала клініко-економічна оцінка листків призначень

дітей і підлітків із активним ТБ легень на предмет визначення особливостей використання на практиці проаналізованих вище ПТП 1 ряду.

Було вивчено 137 медичних карток стаціонарних хворих. Аналіз показує, що найчастіше для лікування дітей і підлітків із ТБ був використаний препарат «Ізоніазид» табл. 300 мг, № 100 («Луганський ХФЗ»), його отримали 85 % хворих (116 із 137), але враховуючи велику кількість призначень різних ЛЗ, ізоніазид займав у загальній сукупності лише 7,8 % призначень. На 3-му місці за частотою призначень опинився ще один ПТП 1 ряду – «Рифампіцин» (капс. 150 мг, № 20, «Борщагівський ХФЗ»). Він був прописа-

ний 65 % пацієнтів. Усі ПТП 1 ряду увійшли у TOP-15 найпопулярніших ЛЗ: ізоніазид зайняв 1 рейтингове місце, рифампіцин – 3, піразинамід – 5, етамбутол – 6, стрептоміцин – 14.

Методом АВС-розподілу (методом Паретто) було визначено перелік ЛЗ, вартість яких у сумі становила близько 80 % загальної вартості терапії (група А). Таких препаратів виявилось 21, а їх частка в сукупності найменувань ЛЗ становила 18 %. Усі ПТП 1 ряду, яким було присвоєно індекс V за доцільністю, увійшли до групи А (табл. 1).

Таблиця 1. Результат спільного АВС/VEN-аналізу аналізованої терапії хворих на ТБ

Рейтингове місце у групі	Назва препарату	Вартість (грн)	VEN-аналіз
<b>Група А</b>			
4	Стрептоміцин, пор. для пригот. ін. р-ну 1 г фл., №1, Київмедпрепарат, Україна	6291,51	V
6	Етамбутол, табл. 400 мг блістер, № 20, Борщагівський ХФЗ, Україна	4990,94	V
10	Рифампіцин, капс. 150 мг блістер, № 20, Борщагівський ХФЗ, Україна	3210,91	V
11	Піразинамід, табл. 500 мг блістер, № 50, Борщагівський ХФЗ, Україна	3129,60	V
19	Ізоніазид, табл. 300 мг, № 100 Луганський ХФЗ, Україна	1619,10	V

**Висновки.** Стаття присвячена розробці теоретико-наукових підходів до удосконалення фармацевтичної допомоги хворим із соціально небезпечними хворобами в Україні на прикладі туберкульозу. За результатами дослідження встановлено, що якість фармацевтичного забезпечення пацієнтів певної клініко-статистичної групи доцільно розглядати з позицій юридичної, фізичної та економічної доступності ЛЗ. Був проведений аналіз стану фармацевтичного забезпечення профілактики і терапії хворих на ТБ у сегменті ПТП 1 ряду, який виявив наявність їх юридичної доступності. Оскільки станом на 01.08.2014 було зареєстровано 48 торгових найменувань монопрепаратів ППТ 1 ряду: 50 % – вітчизняних, 44 % – індійських, по 2 % – китайських, тайландських і білоруських. На оптовому сегменті з них були присутні 11 ЛЗ, роздрібному – 17. Вітчизняним виробникам доцільно об'єднати зусилля із імпортозаміщення комбінованих ПТП, до складу яких входять усі або більшість ПТП 1 ряду.

Результати клініко-економічного аналізу терапії дітей, хворих на ТБ легень, виявили, що сумарно 5 ПТП 1 ряду за МНН у сукупності призначень зайняли 25,5 %, усі вони увійшли до групи А за витратністю, що є позитивним фактом.

Однак аналіз стану фізичної та фінансової доступності цих ЛЗ за рахунок коштів державного бюджету шляхом тендерних закупівель у 2014 р. виявив ряд проблем, які вказують на відсутність пріоритету щодо окресленого кола питань у центральному органі виконавчої влади та недооцінення ним значення проблем. Про це свідчить непроведена у повній мірі ВЦЖ-вакцинація новонароджених у березні-листопаді 2014 р. Розв'язок проблем тендерних закупівель ЛЗ слід шукати у площині удосконалення виконання законодавчої, фінансової, інформаційної, професійної складових процесу відповідно до вимог ООН, ВООЗ, ЮНІСЕФ.

#### Література

1. Державні закупівлі МОЗ України: які причини зірваних тендерів? Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/307518>. Назва з екрану.  
2. Закон України № 1707-18 від 20.10.2014 «Про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби» щодо обігу ЛЗ та державного контролю якості ввезе-

них на митну територію України ЛЗ». Режим доступу до закону: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1707-18> – Назва з екрану.

3. Костроміна В. П. БЦЖ-вакцинація у дітей та її можливі ускладнення / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // Здоров'я України – 2008. – № 4/1. – С. 54–55.

4. Котвіцька А. А. Методологічні підходи до визначення складових формування систем реімбурсації вартості лікарських засобів та фармацевтичної допомоги за умов упровадження в Україні медичного страхування / А. А. Котвіцька, А. С. Немченко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – № 1 (3). – С. 64–70.
5. Лікарям дозволено використовувати вакцину БЦЖ, термін реєстрації якої закінчився у березні. Режим доступу: <http://health.unian.ua/country/1005558-likaryam-dozvoleno-vikoristovuvati-vaktsinu-btsj-termin-reestratsiji-yakoji-zakinchivysya-u-berezni>. – Назва з екрану.
6. МОЗ України. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2001–2012 роки). – Київ, 2013. – 128 с.
7. Немченко А. С. Діалектика та методологія організації фармацевтичної допомоги населенню за умов впровадження обов'язкового медичного страхування / А. С. Немченко, Г. Л. Панфілова, В. В. Пропіснова // Клінічна фармація. – 2009. – № 1. – С. 31–36.
8. Немченко А. С. Дослідження стану надання фармацевтичної допомоги хворим за державними цільовими програмами «Туберкульоз», «СНІД», «Онкологія» та «Дитяча онкологія» / А. С. Немченко, Г. Л. Панфілова, Ю. В. Корж // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – № 3 (5). – С. 65–71.

9. Основні показники захворюваності на туберкульоз за 2013 р. Дані з форми звітності № 33-здоров «Звіт про хворих на туберкульоз» – Київ, 2014. – 13 с.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз [Текст]: наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». – Київ, 2012. – 166 с.
11. Фещенко Ю. І. Організація протитуберкульозної допомоги населенню / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – Київ : Здоров'я, 2012. – 656 с.
12. Шляхи удосконалення забезпечення населення лікарськими засобами: пропозиції ООРММПУ. Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/311543> - Назва з екрану.
13. Podgaina M. V. Results of retrospective analysis of registration of antituberculosis drugs and their presence in state formulary list in Ukraine / M. V. Podgaina // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – № 1 (36). – С. 60–65.
14. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. 2014. WHO – [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/245326/Tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-Europe-2014.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/245326/Tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-Europe-2014.pdf?ua=1)

## ОЦЕНКА ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УКРАИНЕ

**И. О. Федяк**

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет*

**Резюме:** в статье представлен анализ современных проблем фармацевтического обеспечения профилактики туберкулеза с помощью вакцины БЦЖ и терапии туберкулеза препаратами 1 ряда путем изучения их регистрационного статуса, наличия на рынке и в назначениях врачей, а также проблем тендерных закупок лекарств в 2014 году. Для БЦЖ-вакцинации новорожденных в Украине было зарегистрировано 3 препараты, однако с марта по ноябрь 2014 г. она была приостановлена. Анализ регистрационного статуса противотуберкулезных препаратов 1 ряда подтвердил, что по состоянию на 01.08.2014 г. в Украине было зарегистрировано 48 торговых наименований монопрепаратов: 11 – изониазида, 15 – рифампицина, 10 – пиперазинамида, 10 – этамбутола, 2 – стрептомицина, 50 % среди них – украинских производителей. Клинико-экономический анализ этих препаратов в листах назначений подтвердил необходимость как их бесперебойного наличия на фармацевтическом рынке, так и своевременного финансирования государственной целевой программы «Туберкулез».

**Ключевые слова:** туберкулез, противотуберкулезные препараты 1 ряда, вакцина БЦЖ, регистрационный статус лекарственного средства, клинико-экономический анализ.

## EVALUATION OF PROBLEMS IN PHARMACEUTICAL SUPPLYING PREVENTION AND TREATMENT OF TB PATIENTS IN UKRAINE

**I. O. Fedyak**

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Summary:** the article presents the analysis of contemporary problems of the pharmaceutical prevention of tuberculosis with BCG vaccine and therapy of the first range anti-tuberculosis drugs by studying their registration status, availability on

the market for medicinal purposes, as well as problems of tender procurement of drugs in 2014. For BCG vaccination of newborns in Ukraine was registered 3 drugs, but from March to November 2014, BCG vaccination was suspended. Analysis of the registration status of the first range anti-TB drugs found that on the 1<sup>st</sup> August 2014, there were 48 registered trade names of medicines in Ukraine: 11 – isoniazid, 15 – rifampicin, 10 – pyrazinamide, 10 – ethambutol, 2 – streptomycin, 50 % among them are produced by Ukrainian manufacturers. Clinical-economic analysis of these drugs in prescriptions confirm the necessity of their availability in the pharmaceutical market, as well as timely financing of the state target programme “Tuberculosis”.

**Key words:** tuberculosis, first range anti-TB drugs, BCG vaccine, registration status of medicines, clinical-economic analysis.

Отримано 15.12.14



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

## ВПЛИВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ) НА ЗМІНИ М'ЯЗОВОГО ТОНУСУ

© М. В. Матюшкіна

Одеський національний медичний університет

**Резюме:** в роботі досліджували вплив нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) – на зміну м'язового тонусу щурів в тестах «стрижня, що обертається» та підведеної під кутом 80° сітки. Отримані дані свідчать, що м'язовий тонус щурів був змінений під впливом усіх досліджуваних біологічно активних речовин. Міорелаксантий ефект тривав протягом усього терміну спостереження, найефективнішим виявився кобальт біс(цитрато)германат. Решта сполук розташувалися в такій послідовності: магній біс(цитрато)германат > кобальт біс(цитрато)станат > магній біс(цитрато)станат. Дослідження показали, що сполуки впливають на активність утворень довгастого та спинного мозку, які визначають функціональну активність м'язів, а також моторних відділів кори мозку, що детермінують складно-орієнтовані рефлекторні реакції.

**Ключові слова:** різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати), міорелаксантий вплив, ГАМК-ергічні механізми.

**Вступ.** Судомний синдром, психомоторне збудження, симптоматична епілепсія та інші порушення тону скелетних м'язів часто є проявами ускладнень нейроінфекцій [1]. Інфекційні захворювання нервової системи – одна з частих форм неврологічної патології, їх питома вага в структурі загальної патології нервової системи складає близько 40 %. Спільними рисами всіх нейроінфекцій є тяжкість їх перебігу, високий рівень летальності та інвалідності, виникнення ускладнень. У боротьбі з цими інфекціями вже є значні успіхи, проте проблема залишається актуальною. Розширення спектра етіопатогенів, почастишання змішаних, атипичних форм, зростання резистентності основних бактеріальних збудників до найбільш поширених антибіотиків створює істотні труднощі в лікуванні інфекційних уражень нервової системи та їх наслідків [1]. Тому найважливішим завданням є пошук, вивчення і впровадження в клінічну практику відносно нешкідливих засобів з високою біологічною активністю.

Триває пошук нових ефективних протимікробних засобів, які чинили б фармакотерапевтичну дію і на ускладнення нейроінфекції. Оптимальний пошук нових лікарських засобів повинен базуватися на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь в процесах життєдіяльності [2]. Одним із підходів до скринінгових досліджень є спрямований синтез речовин з поліпшеними властивостями і передбачуваною активністю. Такими є нові БАР, синтезовані співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом професора І. Й. Сейфулліної.

Попередніми дослідженнями встановлено, що нові БАР, до складу яких входять германій, магній та олово з лимонною кислотою – різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) – спричиняють протівірусну та протимікробну дію, мають нейротропні ефекти, що виражаються розвитком протисудомної дії за умов гострої епілептиформної активності, гіполокомоторної дії (депримуючих ефектів) в тесті «відкритого поля», пригніченням збудливої дії амфетаміну та посиленням депримуючих ефектів діазепаму [3–6]. При цьому за токсичністю магнієвісні БАР належать до V класу (практично нетоксичні), а кобальтовмісні – до IV класу (малотоксичні сполуки).

Мета роботи – дослідження впливу різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на динаміку зміни м'язового тонусу тварин із застосуванням «стрижня, що обертається» та визначення здатності нових БАР впливати на координовану рефлекторну м'язово-рухову активність щурів в тесті «підведеної сітки».

**Методи дослідження.** Досліди проведено за умов хронічного експерименту протягом осіннього періоду на 128 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) масою 180–220 г. Тварин утримували в стандартних пластмасових клітках по 6 особин у кожній в умовах віварію з вільним доступом до води та їжі, з природною зміною світла і темряви, при температурі (21±1) °C згідно з біоетичними нормами.

Досліджували ефекти гермациту (ГМ; магнію біс(цитрато)германат), станмациту (СМ; магнію

біс(цитрато)станат), геркоциту (ГК; кобальту біс(цитрато)германат) і станкоциту (СК; кобальту біс(цитрато)станат) дозами, які становлять 1/80, 1/110 і 1/135 LD<sub>50</sub> для кожної сполуки (табл. 1). Вибір доз БАР пояснюється їх фармакологічною активністю та токсичністю. Зазначені сполуки вводили за 30 хв до початку спостереження. В кожній дослідній групі було по 10 щурів. Контролем були інтактні тварини, яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин натрію хлориду у еквівалентному об'ємі (розчин для ін'єкцій 0,9 % по 5 мл в ампулах ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Київ, Україна).

М'язову активність визначали за здатністю щурів утримуватися на горизонтальному «стрижні, що обертається» (ротароді) діаметром 25 мм, завдовжки 60 см, який було розділено за допомогою 5 дисків на 6 частин [7, 8]. Критерієм м'язової активності обирали кількість тварин, які здатні були утримуватися на стрижні, що обертався з частотою 15 обертів за хв протягом 120 с. Для визначення здатності щурів до складнокоординуваних рухів користувалися розташованою під кутом 80° «підведеною сіткою» [9].

Отримані результати обробляли статистично з використанням непараметричного критерію

Крушквал–Валлісу. Як критерій вірогідності приймали розбіжності при  $p < 0,05$  [10].

**Результати й обговорення.** Результати дослідів із визначення впливу нових БАР на вираженість м'язового тонусу в тесті «стрижня, що обертається» наведено в таблиці 2.

Всіх інтактних щурів утримували на поверхні ротароду протягом 6 год дослідю. Після введення магнієвмісного похідного з германієм дозами 1/135 LD<sub>50</sub> (23,0 мг/кг) та 1/110 LD<sub>50</sub> (28,0 мг/кг) лише 3–5 тварин здатні були утриматися на поверхні ротароду протягом 2 год дослідю, що було достовірно менше відповідних показників в контрольних спостереженнях ( $p < 0,05$ , див. табл. 2). До 6-ї год спостереження в цих групах максимально 1 тварина утримувалася на поверхні «стрижня, що обертається» ( $p < 0,05$ ). При введенні ГМ дозою 1/80 LD<sub>50</sub> (38 мг/кг) протягом усього терміну спостереження на поверхні «стрижня, що обертається» утримувалися 8 та 9 щурів: отримані дані не відрізнялися суттєво від показників щурів контрольної групи ( $p > 0,05$ , див. табл. 2).

Аналогічні дані були зареєстровані в тесті з «підведеною сіткою»: при введенні сполуки дозами 1/135 і 1/110 LD<sub>50</sub> щури падали з поверхні підведеної під кутом 80° сітки ( $p < 0,05$ , табл. 3).

Таблиця 1. Розрахунок доз досліджуваних координаційних сполук

БАР	Дози (мг/кг)		
	1/80 LD <sub>50</sub>	1/110 LD <sub>50</sub>	1/135 LD <sub>50</sub>
Гермацит	38,00	28,00	23,00
Станмацит	29,00	21,50	18,00
Геркоцит	2,25	1,70	1,50
Станкоцит	2,60	1,90	1,60

Таблиця 2. Вплив гермациту, станмациту, геркоциту та станкоциту на м'язовий тонус щурів в тесті «стрижня, що обертається» ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

БАР, دوزи (мг/кг)	Кількість щурів, яких утримували на «стрижні, що обертається» упродовж інтервалу часу				
	30 хв	60 хв	2 год	3 год	6 год
Контроль, $n=8$	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10
ГМ (23,0)	4/10*	3/10*	1/10*	0/10*	0/10*
ГМ (28,0)	5/10*	4/10*	3/10*	1/10*	0/10*
ГМ (38,0)	9/10	9/10	8/10	8/10	8/10
СМ (18,0)	4/10*	2/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (21,5)	3/10*	3/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (29,0)	5/10*	3/10*	2/10*	0/10*	0/10*
ГК (1,5)	5/10*	2/10*	1/10*	0/10*	0/10*
ГК (1,7)	10/10	9/10	9/10	8/10	7/10
ГК (2,25)	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10
СК (1,6)	5/10*	3/10*	2/10*	1/10*	0/10*
СК (1,9)	4/10*	2/10*	0/10*	0/10*	0/10*
СК (2,6)	9/10	9/10	8/10	8/10	7/10

Примітки: у таблиці 2 і 3: \* –  $p < 0,05$  – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин (статистичний критерій Крушквал–Валліс).

**Таблиця 3.** Вплив гермациту, станмациту, геркоциту та станкоциту на м'язовий тонус щурів в тесті з «підведеною сіткою» ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

БАР, доза (мг/кг)	Кількість щурів, яких утримували на поверхні «підведеної сітки» упродовж інтервалу часу				
	30 хв	60 хв	2 год	3 год	6 год
Контроль, n=8	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10
ГМ (23,0)	3/10*	3/10*	1/10*	1/10*	1/10*
ГМ (28,0)	5/10*	5/10*	4/10*	2/10*	1/10*
ГМ (38,0)	8/10	8/10	8/10	7/10	5/10
СМ (18,0)	2/10*	1/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (21,5)	3/10*	2/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (29,0)	8/10	7/10	6/10	6/10	2/10
ГК (1,5)	3/10*	3/10*	1/10*	1/10*	1/10*
ГК (1,7)	5/10*	5/10*	4/10*	2/10*	1/10*
ГК (2,25)	8/10	8/10	8/10	7/10	5/10
СК (1,6)	3/10*	3/10*	2/10*	1/10*	0/10*
СК (1,9)	3/10*	2/10*	1/10*	1/10*	0/10*
СК (2,6)	9/10	9/10	7/10	7/10	7/10

Відзначений ефект зникав при введенні сполуки дозою  $1/80 LD_{50}$  ( $p > 0,05$ ).

Станмацит, введений в діапазоні доз від  $1/135 LD_{50}$  (18,0 мг/кг) до  $1/80 LD_{50}$  (29,0 мг/кг), суттєво зменшував кількість щурів, які були здатні утриматися на поверхні ротароду ( $p < 0,05$ ). При цьому починаючи з 3-х год досліджу і до кінця спостереження, під впливом СМ жодна з тварин не змогла утриматися на поверхні «стрижня, що обертається», що також було менше, ніж в контролі ( $p < 0,05$ ; див. табл. 2).

Максимум 2–3 щури із 10 були здатні утриматися на поверхні «підведеної сітки» протягом 6 год спостереження при введенні магнієвмісного похідного з оловом дозами  $1/135 LD_{50}$  (18,0 мг/кг) та  $1/110 LD_{50}$  (21,5 мг/кг), що було менше, ніж в контролі ( $p < 0,05$ ). Показники дослідної та контрольної груп не розрізнялися при введенні СМ дозою  $1/80 LD_{50}$  (29 мг/кг;  $p > 0,05$ , див. табл. 3).

Кобальтовмісне похідне з германієм дозою  $1/135 LD_{50}$  (1,5 мг/кг) суттєво збільшувало кількість щурів, які падали з поверхні «стрижня, що обертається» протягом усього терміну досліджу ( $p < 0,05$ ). При введенні БАР дозами  $1/110 LD_{50}$  (1,7 мг/кг) та  $1/80 LD_{50}$  (2,25 мг/кг) показники в дослідній та контрольній групах не відрізнялися ( $p > 0,05$ , див. табл. 2).

Під впливом ГК дозами  $1/135$  та  $1/110 LD_{50}$  більшість щурів падали з поверхні підведеної під кутом  $80^\circ$  сітки ( $p < 0,05$ ), але за умов його застосування дозою  $1/80 LD_{50}$  досліджувані показники в групі порівняно з контролем не відрізнялися ( $p > 0,05$ , див. табл. 3).

Більшість щурів в групах впали з поверхні ротароду після введення кобальтовмісного похідного з оловом дозами  $1/135 LD_{50}$  (1,6 мг/кг) та  $1/110 LD_{50}$  (1,9 мг/кг), що мало розбіжності з такими ж

показниками в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При введенні СК дозою  $1/80 LD_{50}$  (2,6 мг/кг, див. табл. 2) показники значимо не різнилися ( $p > 0,05$ ) з контрольними. Приблизно таку ж вираженість мали результати, які були отримані при вивченні впливу сполуки на здатність щурів утримуватися на поверхні «підведеної сітки» (див. табл. 3).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що м'язовий тонус щурів був змінений під впливом усіх досліджуваних БАР. ГМ, СМ та СК при введенні дозами  $1/135$  та  $1/110 LD_{50}$  спричиняли розвиток виразної міорелаксантаї дії за умов обох тестів. Відмінність в реалізації міорелаксантаї дії була зареєстрована у ГК: в обох тестах БАР була активною дозою  $1/135 LD_{50}$ .

Отже, за умов обох застосованих в роботі тестів дози ГМ, ГК та СК, які спричиняли міорелаксантаї дію, не різнилися суттєво (рис. 1). Проте СМ виявляв міорелаксантаї дію в тесті «стрижня, що обертається» усіма досліджуваними дозами, тоді як в тесті «підведеної сітки» тільки дозами  $1/135$  та  $1/110 LD_{50}$ .

Міорелаксантаї ефект різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) тривав протягом усього терміну спостереження та функціонально був приблизно однаково виражений.

Важливим також є розуміння провідної ролі ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи в розвитку міорелаксантаї ефекту [11–14]. Раніше ми виявили розвиток депримууючої дії біс(цитрато)германатів (станатів), яка проявлялася депресією горизонтальної та вертикальної рухової активності щурів в тесті «відкритого поля», а також залучення ГАМК-ергічних механізмів в реалізацію депримууючого ефекту [4–6]. Отримані в цій роботі дані підтверджують результати стосовно розвитку гіполокомоторних ефектів БАР

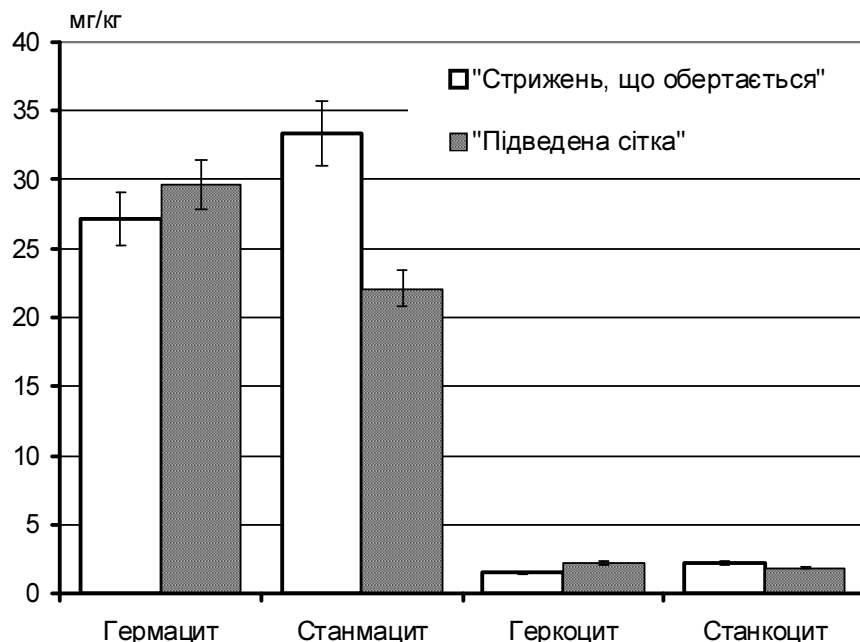


Рис. 1. Обраховані показники ED<sub>50</sub> міорелаксантиї дії БАР в тестах «стрижня, що обертається» та «підведеної сітки».

та висвітлюють їх достатньо широкий профіль нейротропних властивостей (ноотропна активність та покращення умовно-рефлекторної функції мозку) [15]. Таким чином, проведені дослідження підтверджують реалізацію нейротропної активності за ГАМК-ергічними механізмами.

Результати досліджень свідчать, що різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) впливають на функціональну активність утворень довгастого та спинного мозку, які детермінують функціональну активність м'язів, а також моторних відділів кори мозку, які зумовлюють складноорієнтовані рефлекторні реакції (наприкладі здатності щурів утриматися на поверхні підведеної під кутом 80° сітки).

**Висновки.** Різнometальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) різними дозами виявляли міорелаксантию дію в тестах «стрижня, що обертається» та «підведеної сітки» протягом усього терміну спостереження. Магній біс(цитрато)герма-

нат та кобальт біс(цитрато)станат дозами 1/135 та 1/110 LD<sub>50</sub> виявляли міорелаксантию дію в обох тестах. Магній біс(цитрато)станат в тесті «стрижня, що обертається» чинив виразну міорелаксантию дію дозами 1/135 – 1/80 LD<sub>50</sub>, а в тесті «підведеної сітки» тільки 1/135 та 1/110 LD<sub>50</sub>. Кобальт біс(цитрато)германат зменшував тонус м'язів в тесті «стрижня, що обертається» дозою 1/135 LD<sub>50</sub>, а в тесті «підведеної сітки» – 1/135 та 1/110 LD<sub>50</sub>. Отримані дані підтверджують реалізацію нейротропної активності за ГАМК-ергічними механізмами, БАР впливають на функціональну активність утворень довгастого та спинного мозку, які визначають функціональну активність м'язів, а також моторних відділів кори мозку, що детермінують складноорієнтовані рефлекторні реакції.

Зважаючи на низьку токсичність та широкий спектр фармакологічної активності, сполуки є перспективними для подальшого дослідження з метою впровадження в медичну практику.

#### Література

1. Нейроинфекции: проблемы диагностики и лечения / [Гуляева С. Е., Гуляев С. А., Овчинникова А. А., Короткова М. А.]. – Владивосток : Медицина ДВ, 2012. – 203 с.
2. Шилов Г. Н. Основы разработки новых лекарственных средств / Г. Н. Шилов, А. И. Хоменко, В. В. Евстигнев // Медицинские новости. – 2009. – № 2. – С. 23–28.
3. Антимікробні властивості нових координаційних сполук металів з лимонною кислотою / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Л. М. Мудрик [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 4. – С. 13–18.

4. Годован В. В. Модуляція генералізованої судомної активності під впливом нових координаційних сполук германію, олова та магнію / В. В. Годован, М. В. Матюшкіна // Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 359–362.
5. Матюшкіна М. В. Вплив нових координаційних сполук германію, олова та магнію на гостру генералізовану судомну активність / М. В. Матюшкіна // Тез. доп. VI Міжнар. конгр. Укр. товариства нейронаук, присв.

- 90-річчю академіка НАН України та НАМН України П. Г. Костюка, 4-6 квіт. 2014 р. – К., 2014. – С. 90-91.
6. Матюшкіна М. В. Розвиток депримируючих ефектів різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станнатів) / М. В. Матюшкіна // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, №4 (61). – С. 103.
7. Нейрофармакологічний аналіз активності нових координаційних сполук германію з біолігандами / І. Й. Сейфулліна, В. І. Кресюн, П. Б. Антоненко [та ін.] // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. – 2002. – № 2. – С. 28–34.
8. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук / І. Й. Сейфулліна, О. Д. Немятих, В. Д. Лук'яничук [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 6. – С. 110–114.
9. Шандра О. А. Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому / О. А. Шандра, Д. Б. Волошенков, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 22–25.
10. Герасимов А. Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов. – М. : МИА, 2007. – 480 с.
11. Андронати С. А. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский. – К. : Наукова думка, 1982. – 283 с.
12. Фармакология антидепрессантов / под ред. Д. А. Харкевича. – М. : Медицина, 1989. – 261 с.
13. Schmitt D. E. The spinal GABAergic system is a strong modulator of burst frequency in the lamprey locomotor network / D. E. Schmitt, R. H. Hill, S. Grillner // J. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 92, № 4. – P. 2357–2367.
14. Selective effects of baclofen on use-dependent modulation of GABA<sub>B</sub> inhibition after tetraplegia / M. D. Barry, K. L. Bunday, R. Chen [et al.] // J. Neurosci. – 2013. – Vol. 33, № 31. – P. 12898–12907.
15. Годован В. В. Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станнатів) / В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, Р. С. Вастьянов // Запорізький медичний журнал. – 2014. – № 5 (86). – С. 41–46.

## ВЛИЯНИЕ РАЗНОМЕТАЛЛЬНЫХ (Mg, Co) БИС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТОВ (СТАННАТОВ) НА ИЗМЕНЕНИЯ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА

**М. В. Матюшкіна**

*Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** в работе исследовали влияние новых координационных соединений – разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) – на изменения мышечного тонуса крыс в тестах «вращающегося стержня» и расположенной под углом 80° сетки. Полученные данные свидетельствуют о том, что мышечный тонус крыс изменялся под влиянием всех исследуемых биологически активных веществ. Миорелаксанта́ный эффект продолжался в течение всего времени наблюдения, однако самым эффективным оказался кобальт бис(цитрато)германат. Остальные исследуемые вещества расположились в такой последовательности: магний бис(цитрато)германат > кобальт бис(цитрато)станнат > магний бис(цитрато)станнат. Соединения влияют на активность образований продолговатого и спинного мозга, которые определяют функциональную активность мышц, а также моторных отделов коры мозга, детерминирующих сложноориентированные рефлексорные реакции.

**Ключевые слова:** разнометалльные (Mg, Co) бис(цитрато)германаты (станнаты), миорелаксанта́ный эффект, ГАМК-ергические механизмы.

## INFLUENCE OF DIFFERENT METALS (Mg, Co) BIS(CITRATE)GERMANATES (STANNATES) ON MUSCLE TONE

**M. V. Matyushkina**

*Odesa National Medical University*

**Summary:** new coordination compounds – different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates) – influences on rats' muscle tone were investigated using two tests – «rotating rod» and angled on 80° grid. The data obtained indicate that rats' muscle tone did change under the influence of investigated biologically active substances. Different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates) myorelaxing effects lasted throughout the whole period of observation and, however, was the most effective in case of cobalt bis(citrate)germanates administration. Others investigated substances settled in the following row: of magnesium bis(citrate)germanates > cobalt bis(citrate)stannates > magnesium bis(citrate) stannates. The compounds affect the functional activity of the medulla oblongata and spinal cord, which regulate the functional activity of the muscles and motor cortex of the brain, that determine the complex-oriented reflex reactions.

**Key words:** different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates), myorelaxing effect, GABA-ergic mechanisms.

Отримано 17.12.14

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА ПРОЦЕСИ ОБМІНУ РЕЧОВИН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

© Я. С. Гудивок<sup>1</sup>, Л. М. Шеремета<sup>1</sup>, М. Г. Аравіцька<sup>2</sup>, Н. І. Кукурудз<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup>ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»

**Резюме:** стаття присвячена дослідженню порівняльної фармакотерапевтичної ефективності сучасних препаратів із гепатопротекторною активністю (амізону, силібору,  $\alpha$ -токоферолу ацетату і тіотріазоліну) для лікування експериментальних токсичних гепатитів. Дослідження проведено на трьох моделях токсичних гепатитів (гострого тетрахлорметанового, алкогольного тетрахлорметанового, медикаментозного ізоніазид-рифампіцинового). Встановлено, що препарати проявили гепатопротекторний ефект за рахунок корекції порушених процесів білкового, жирового й вуглеводного обмінів. Встановлена різниця в дії гепатопротекторів забезпечує їх диференційоване призначення в клініці внутрішніх захворювань.

**Ключові слова:** гепатопротектори, токсичні гепатити, лікування.

**Вступ.** Захворювання гепатобіліарної системи займають значне місце у клініці внутрішніх хвороб. Печінка як орган, що відіграє провідну роль у регуляції обміну речовин, цілісності організму, підтримці гомеостазу, знешкодженні ксенобіотиків, є об'єктом масованого впливу сторонніх сполук, значний відсоток яких володіє вибірковою гепатотоксичністю. Серед них одне з значних місць займають промислові отрути та медикаменти. За сучасними даними, в Україні 70–80 % хронічних захворювань печінки є наслідком перенесеного вірусного гепатиту, 20–30 % складають токсичні ураження [1–4]. Частота хронічних уражень печінки невірусної етіології неоднакова в різних країнах і залежить від епідеміологічної картини та структури вживання лікарських препаратів. Медичне та соціальне значення хронічних гепатитів визначається не тільки їх значним поширенням, втратою працездатності серед осіб молодого віку, але й надзвичайно несприятливими наслідками – формуванням цирозу печінки і 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, 5, 6]. Це пов'язано з тим, що механізм та локалізація пошкоджуючого впливу ксенобіотиків в ацинусі різні [7, 8].

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, тіотріазолін, антраль, ліпін, ліолів, глютаргін), створених на основі оригінальних ідей українських вчених з використанням нових технологій. Їм притаманний широкий спектр фармакологічної дії та висока протективна активність при патології печінки.

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз гепатопротекторної ефективності амізона,  $\alpha$ -токоферолу ацетату, силібору та тіотріазоліну при експериментальних токсичних гепатитах.

**Методи дослідження.** Досліди проведені на 217 статевозрілих білих щурах масою 180–220 г. Відтворювались 3 моделі токсичного ураження печінки: гострий тетрахлорметановий (ТХМ) гепатит (ГГ), алкогольно-тетрахлорметановий хронічний гепатит (ХГ), медикаментозний ізоніазид-рифампіциновий гепатит (МГ) [9].

Об'єктами дослідження були таблетки амізону по 0,25 г (10 мг/кг перорально), 10 % олійний ін'єкційний розчин  $\alpha$ -токоферолу ацетату (50 мг/кг підшкірно), таблетки силібору по 0,04 г (внутрішньошлунково по 25 мг/кг), тіотріазолін у вигляді 2,5 % розчину (100 мг/кг внутрішньом'язово) [5,10,11,12]. Досліджувані препарати вводили один раз на день впродовж 7 діб після закінчення моделювання гепатиту. Отриманий ефект порівнювали із станом здорових і контрольних нелікованих тварин.

Зменшення в сироватці крові та гомогенаті вмісту продуктів метаболізму, що синтезуються в печінці, свідчить про погіршення її функцій. Тому з параметрів загального метаболізму визначали вміст глікогену в гомогенаті печінки,

показники білкового обміну в сироватці крові – концентрацію загального білку, альбумінів, глобулінів, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, показники жирового обміну – вміст загальних ліпідів, холестерину (ХС),  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\beta$ -ЛП).

**Результати й обговорення.** Оскільки печінка відіграє важливу роль в білковому, ліпідному, вуглеводневому обмінах, негативна динаміка показників метаболізму характеризує тяжкий перебіг ураження цього органа. В нашому дослідженні про це свідчать результати спостереження при всіх моделях гепатитів. Хоч вміст загальних білків і загальних ліпідів суттєво не змінювався, в усіх групах нелікованих тварин спостерігалось зменшення вмісту ХС, альбуміну сироватки крові, глікогену в печінці. Так, при гострому ТХМ гепатиті вміст альбуміну зменшився на 28,5 % ( $p < 0,05$ ), ХС – на 23,3 % ( $p < 0,05$ ). При алкогольно-ТХМ ураженні печінки зниження концентрацій складало відповідно 22 % ( $p < 0,05$ ) та 24,6 % ( $p < 0,05$ ). При МГ зменшення вмісту відповідно склало 14,1 % ( $p < 0,05$ ) та 24,5 % ( $p < 0,05$ ). Вміст  $\beta$ -ЛП не змінювався при ГГ і зменшувався при ХГ на 31 % ( $p < 0,05$ ) та МГ на 23 % ( $p < 0,05$ ).

Дані літератури про концентрацію ХС в крові хворих з різними формами гепатитів, а також при експериментальній патології печінки неоднозначні. З одного боку, гіперхолестеринемія розглядається як прояв печінкового холестазу. З іншого боку, зниження вмісту ХС може бути проявом порушення його синтезу, що свідчить про настання ендогенної печінкової недостатності. Зменшення вмісту ХС сироватки крові у тварин з експериментальними гепатитами можна розглядати як негативний сигнал, що свідчить про тяжкість перебігу уражень печінки.

Порушення білкового обміну проявлялось в основному зменшенням вмісту альбумінів при всіх моделях гепатитів. Вміст глобулінів компенсаторно зростав, але в більшості випадків статистично недостовірно. Характерним було зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта при всіх моделях токсичних гепатитів. Зменшення концентрації альбумінів, що утворюються в печінці, свідчить про пригнічення білковосинтезуючої функції. Вважається, що продукти ліпопероксидації через свою високу прооксидантну активність посилюють розпад білків, викликають жирову дистрофію паренхіматозних органів, особливо печінки, яка найбільш чутлива до дії токсичних продуктів ПОЛ, зменшують синтез білків.

Проявом токсичного ураження печінки було також зменшення концентрації глікогену в паренхімі органа, яке складало при гострому гепатиті 25,5 % ( $p < 0,05$ ), при хронічному – 36,7 %

( $p < 0,05$ ), медикаментозному – 30 % ( $p < 0,05$ ) від його вмісту у здорових тварин. Характерно, що зменшення вмісту було більш виражено при хронічному ураженні печінки. Клінічні дослідження показують, що порушення синтезу білків більш виражені при алкогольних гепатитах і свідчать про тяжкість перебігу захворювання.

В умовах ГГ амізон проявляв нормалізуючий вплив на параметри обміну речовин: вміст альбуміну, ХС сироватки крові, глікогену печінки наблизились до відповідних показників здорових тварин (табл. 1). За ступенем впливу на процеси метаболізму терапевтичний ефект амізону був зіставний із тіотріазоліном й за деякими показниками (вміст ХС, глікогену) перевищував дію силібору і токоферолу (див. табл. 1). Так, під впливом лікування силібором вміст альбуміну був нижчим, ніж під дією амізону ( $p > 0,05$ ), концентрація ХС в порівнянні з цією групою зростала на 19 % ( $p < 0,05$ ), а глікогену печінки – на 22,3 % ( $p < 0,05$ ). Ці показники статистично достовірно не відрізнялись від впливу амізону. Токоферол збільшував вміст альбуміну в сироватці крові на 22 % ( $p < 0,05$ ), глікогену в паренхімі органа – на 24 % ( $p < 0,05$ ), проте ці показники були нижчими, ніж при дії амізону ( $p < 0,05$ ), вміст ХС не відрізнявся від групи контролю. Тіотріазолін за впливом на вміст альбумінів, ХС, глікогену статистично достовірно не відрізнявся від амізону.

Введення амізону тваринам з ХГ також сприяло відновленню параметрів метаболізму: концентрацій альбумінів, глобулінів,  $\beta$ -ЛП, ХС (див. табл. 1), синтез яких був пригнічений у нелікованих тварин. Вміст глікогену в печінці зростав на 43,8 % ( $p < 0,05$ ) і практично досягав відповідних величин у здорових щурів.

Серед препаратів порівняння нормалізуючим виводом на вміст глобулінів та альбумінів характеризувались силібор і тіотріазолін. Концентрація ХС та  $\beta$ -ЛП відновлювалась при дії всіх досліджуваних препаратів. На вміст глікогену в печінці найменше вплив токоферолу ацетат.

При веденні амізону в умовах МГ вміст альбуміну, ХС,  $\beta$ -ЛП в сироватці крові, глікогену в паренхімі печінки зросли і практично досягали відповідних величин здорових тварин (див. табл. 1). Зіставлення характеристик метаболічних препаратів з гепатопротекторним ефектом свідчить, що нормалізуючий вплив на вміст альбумінів, глобулінів, альбуміно-глобулінового коефіцієнту мають амізон, а також тіотріазолін, якому притаманний анаболічний вплив. Оптимальний вплив на вміст ХС,  $\beta$ -ЛП та глікогену мають амізон і тіотріазолін. Вплив токоферолу на показники вмісту глікогену печінки найменш виражений ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. Вплив препаратів із гепатопротекторною активністю на показники загального обміну в щурів із токсичними гепатитами

Показник	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	Силібор	Токоферол	Тіотриазолін
Гострий токсичний гепатит						
Загальний білок, г/л	64,4±2,2	60,2±1,4	62,5±3,1	63,1±2,4	60,0±2,1	62,4±3,6
Альбуміни, %	19,6±0,8	14,1±0,7 <sup>1</sup>	18,4±0,9 <sup>2</sup>	14,5±0,6 <sup>1,3</sup>	16,5±0,6 <sup>1,2,3</sup>	18,5±0,1 <sup>2</sup>
Глобуліни, %	80,3±0,8	85,9±0,6 <sup>1</sup>	81,9±0,9 <sup>2</sup>	85,5±0,4 <sup>1,3</sup>	83,5±0,4 <sup>1</sup>	81,5±0,6 <sup>2</sup>
Загальні ліпіди, г/л	2,82±0,14	2,90±0,25	2,77±0,17	2,58±0,19	2,52±0,14	2,48±0,20
β-ЛП, г/л	1,42±0,08	1,39±0,13	1,59±0,07	1,24±0,105	1,28±0,05	1,40±0,05
ХС, ммоль/л	2,46±0,11	1,90±0,16 <sup>1</sup>	2,42±0,18 <sup>2</sup>	2,26±0,19 <sup>2</sup>	1,85±0,09 <sup>1,3</sup>	2,37±0,04 <sup>2</sup>
Глікоген, г/кг	18,04±1,57	13,84±0,43 <sup>1</sup>	18,64±0,42 <sup>2</sup>	17,19±0,50 <sup>1,2</sup>	16,94±0,51 <sup>1,2,3</sup>	17,68±0,46 <sup>2</sup>
Хронічний токсичний гепатит						
Загальний білок, г/л	61,4±2,8	64,6±3,5	70,5±1,4	62,3±2,7	59,9±3,1	68,8±4,3
Альбуміни, %	22,2±0,9	17,4±0,8 <sup>1</sup>	20,8±0,5 <sup>2</sup>	21,2±0,2 <sup>2</sup>	11,5±0,7 <sup>1,2,3</sup>	22,6±0,9 <sup>1,2</sup>
Глобуліни, %	77,8±0,7	82,6±0,6 <sup>1</sup>	79,2±0,4 <sup>2</sup>	78,8±0,2 <sup>2</sup>	88,5±0,7 <sup>1,2,3</sup>	77,4±0,9 <sup>1,2</sup>
Загальні ліпіди, г/л	4,64±0,18	4,10±0,31	4,60±0,23	4,60±0,21	3,95±0,18	4,38±0,08
β-ЛП, г/л	1,45±0,09	1,00±0,09 <sup>1</sup>	1,62±0,10 <sup>1,2</sup>	1,44±0,09 <sup>2</sup>	1,47±0,06 <sup>2</sup>	1,36±0,05 <sup>1,2</sup>
ХС, ммоль/л	2,68±0,12	2,02±0,11 <sup>1</sup>	2,88±0,14 <sup>1,2</sup>	2,95±0,13 <sup>1,2</sup>	2,80±0,16 <sup>2</sup>	2,64±0,07 <sup>2</sup>
Глікоген, г/кг	36,10±2,36	22,84±1,71 <sup>1</sup>	32,84±2,30 <sup>2</sup>	30,44±1,82 <sup>1,2</sup>	28,24±1,61 <sup>1,3</sup>	32,62±0,55 <sup>1,2</sup>
Медикаментозний токсичний гепатит						
Загальний білок, г/л	64,2±6,8	60,2±4,1	63,7±6,1	68,3±5,7	69,0±3,9	63,6±3,6
Альбуміни, %	25,5±2,2	21,9±0,8 <sup>1</sup>	23,4±1,6 <sup>1,2</sup>	20,6±1,5 <sup>1</sup>	22,9±1,4 <sup>1,2</sup>	23,6±2,3 <sup>1,2</sup>
Глобуліни, %	74,5±2,1	78,1±0,8 <sup>1</sup>	76,6±1,6 <sup>1,2</sup>	79,4±1,5 <sup>1,2</sup>	77,1±1,4 <sup>1,2</sup>	76,4±2,3 <sup>1,2</sup>
Загальні ліпіди, г/л	2,68±0,17	2,34±0,20	2,78±0,16	2,57±0,30	2,34±0,41	2,50±0,07
ХС, ммоль/л	2,41±0,12	1,82±0,09 <sup>1</sup>	2,37±0,20 <sup>2</sup>	1,91±0,18 <sup>1,3</sup>	2,69±0,23 <sup>2</sup>	2,44±0,06 <sup>2</sup>
β-ЛП, г/л	1,48±0,11	1,15±0,07 <sup>1</sup>	1,34±0,12 <sup>2</sup>	1,11±0,06 <sup>1,3</sup>	1,36±0,05 <sup>2</sup>	1,36±0,04 <sup>1,2</sup>
Глікоген, г/кг	32,80±2,36	22,84±3,71 <sup>1</sup>	32,81±2,24 <sup>2</sup>	31,46±0,82 <sup>2</sup>	24,24±1,61 <sup>1,3</sup>	32,68±1,26 <sup>2</sup>

Примітки: 1. <sup>1</sup> – *p* < 0,05 відносно інтактних тварин;

2. <sup>2</sup> – *p* < 0,05 відносно контролю.

**Висновки.** Виявлена терапевтична різниця у впливі препаратів із гепатопротекторною дією є підставою для їх диференційованого призначення при корекції токсичних гепатитів. Перс-

пективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у проведенні порівняльного аналізу впливу препаратів з гепатопротекторною дією на секреторну функцію печінки.

**Література**

1. Вірусні гепатити і рак печінки / Андрейчин М. А., Дрижак В. І., Рябокони О. В., Копча В. С. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – 320 с.  
 2. 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.  
 3. Moseley R. Liver and biliary tract / Moseley R. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – P. 181–184.  
 4. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84.  
 5. Дроговоз С. М. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородинна, Л. В. Деримедвідь // Ліки. –

1998. – № 5. – С. 32–35.  
 6. 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.  
 7. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G.J. Gores, A. I. Cederbaum // Toxicol. Sci. – 2002. – Vol. 66. – P. 166–176.  
 8. Kleiner D. E. The pathology of drug-induced liver injury / D. E. Kleiner // Semin. Liver Dis. – 2009. – № 29(4). – P. 364–372.  
 9. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 538 с.  
 10. Скакун Н. П. Использование антиоксидантов для лечения больных туберкулёзом / Н. П. Скакун // Фармакол. и токсикол. – 1991. – № 1. – С. 80–84.



11. Стец В. Р. Експериментальна терапія тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном / Стец В. Р., Мазур І. А., Книш Є. Г. // Ліки. – 1995. – № 1. – С. 80–82.  
 12. Ефективність нового українського препарату «Амі-

зон» при хронічному токсичному гепатиті та його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту / В. М. Фролов, В. О. Терьошин, Т. А. Бухтіарова [та ін.] // Ліки. – 2000. – № 5. – С. 3–6.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Я. С. Гудивок<sup>1</sup>, Л. Н. Шеремета<sup>1</sup>, М. Г. Аравицкая<sup>2</sup>, Н. И. Кукурудз<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ивано-Франковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>ГВУЗ «Прикарпатский национальный университет имени Василия Стефаника»

**Резюме:** статья посвящена исследованию сравнительной фармакотерапевтической эффективности современных препаратов с гепатопротекторной активностью (амизона, силибора, б-токоферола ацетата и тиотриазолина) для лечения экспериментальных токсических гепатитов. Исследование проведено на трех моделях токсических гепатитов (острого тетрахлорметанового, алкогольного тетрахлорметанового, медикаментозного изониазид-рифампицинового). Установлено, что препараты проявили гепатопротекторный эффект за счет коррекции нарушенных процессов белкового, жирового и углеводного обмена. Установленная разница в действии гепатопротекторов обеспечивает их дифференцированное назначение в клинике внутренних болезней.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, токсические гепатиты, лечение.

## INFLUENCE OF MEDICATIONS WITH HEPATOPROTECTIVE ACTION ON THE STATE OF METABOLISM IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Ya. S. Hudyvok<sup>1</sup>, L. M. Sheremeta<sup>1</sup>, M. H. Aravitska<sup>2</sup>, N. I. Kukurudz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University

<sup>2</sup>SHEI «PreCarpathian National University by Vasyl Stefanyk»

**Summary:** to research the comparative pharmacotherapeutic efficacy of modern drugs with hepatoprotective activity (amizon, silibora, б-tocopherol acetate and tioriazolin) for the treatment of experimental toxic hepatitis was dedicated in the article. The study was conducted in three models toxic hepatitis (acute carbon tetrachloride hepatitis, alcohol-carbon tetrachloride chronic hepatitis, drug-induced isoniazid-rifampicine hepatitis). It was established that drugs showed hepatoprotective effect by correcting disturbed processes of protein, fat and carbohydrate metabolism. Installed difference in action hepatoprotectors provides differentiated their appointment in the clinic of internal diseases.

**Key words:** hepatoprotectors, toxic hepatitis, treatment.

Отримано 17.12.14

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО

© Е. М. Вашкеба-Бітлер

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**Резюме:** на моделі карагенінового набряку лапи щурів доведено протизапальну активність екстракту з надземної частини хрину звичайного, ефективність застосування якого проявляється уже на першій годині запалення. Виявлено бактеріостатичну активність екстракту, яка зумовлює пригнічення росту *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Salmonella enterica*.

**Ключові слова:** екстракт із надземної частини хрину звичайного, протизапальна активність, антимікробні властивості, карагеніновий набряк.

**Вступ.** Останнім часом у цілому світі помітно зросла зацікавленість до рослинних лікарських засобів. Це зрозуміло, оскільки фітопрепарати мають багато переваг порівняно з синтетичними: вони впливають одразу на кілька патогенетичних ланок захворювання, безпечні, мають м'яку дію, добру переносимість, характеризуються вигідними фармакоекономічними показниками [6,7,10].

Враховуючи вищезазначене, як перспективну сировину було вибрано надземну частину хрину звичайного, яка містить поліфенольні сполуки, вітаміни та інші біологічно активні речовини (БАР). Фенольні сполуки входять до складу багатьох лікарських препаратів [11], які використовують як жовчогінні, протизапальні, антиспастичні, протиалергічні, судинорозширювальні, антимікробні, діуретичні, седативні, цитостатичні, антиоксидантні, анаболічні, адаптогенні, імуномодельючі, тонізуючі засоби [3,5,12,13].

Хімічний склад хрину звичайного представлений різними класами органічних сполук, кожна з яких має широкий спектр фармакологічної дії. Крім органічних сполук, хрін звичайний містить життєво важливі макро- та мікроелементи, які збагачують рослину лікувальними властивостями та необхідні для життєдіяльності людського організму. Такі фармакологічні ефекти, як антимікробний, протизапальний, відхаркувальний, літолітичний, протираковий, гепатопротекторний, гіпоглікемічний, зумовлені наявністю в ньому пероксидази, флавоноїдів, кумаринів, алкалоїдів, ефірних олій, полісахаридів, селену [1, 2, 9].

Мета роботи – вивчити протизапальну активність екстракту з надземної частини хрину на моделі карагенінового набряку лапи щурів та

дослідження його антимікробної активності на різних штаммах мікроорганізмів.

**Методи дослідження.** Досліди з вивчення протизапальної активності екстракту з хрину звичайного проводили на білих щурах, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Вивчення протизапального ефекту екстракту з хрину проводили порівняно з таблетками натрію диклофенаку. Екстракт вводили у встановленій мінімально діючій дозі – 150 мг/кг, таблетки диклофенаку натрію – у дозі 8 мг/кг. Препарати вводили інтрагастрально за 1 год до введення карагеніну. За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 1, 3, 6 і 24 години. Об'єм лап вимірювали за допомогою механічного онкометра [4].

Вивчення антимікробної дії екстракту проводили на шести видах мікроорганізмів (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Salmonella enterica*), які мають різні біологічні властивості (морфологію, будову, ступінь патогенності, відношення до різних біотопів).

Статистичну обробку отриманих даних проводили на ПК за допомогою програм «Microsoft Excel» та «STATISTICA 6,0» з розрахунку середніх величин, їхніх похибок, критерію Стьюдента [8]. Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Протизапальна активність хрину звичайного може проявлятися за рахунок наявності у його складі дубильних речовин [8].

Ми визначали здатність досліджуваного препарату впливати на інтенсивність запальної реакції та інгібувати гістамін, серотонін, кініни.

Дослідження протизапальної дії досліджуваного екстракту проводили порівняно з таблет-

ками натрію диклофенаку. Препарати вводили перорально за 1 годину до ін'єкції карагеніну. Одна з груп тварин замість досліджуваних чинників отримувала еквівалентну кількість води.

Результати дослідження показали (табл. 1), що у контрольній групі розвиток запальної реакції спостерігали уже на 1-й годині від початку

щоб у всіх пробірках був однаковий об'єм. Сьома пробірка не містила екстракту, вона служила контролем росту мікроорганізмів. Таку процедуру повторювали 5 разів.

Після цього у кожен із шести рядів пробірок вносили відповідні добові культури мікроорганізмів і поміщали на добу в термостат, де при

**Таблиця 1.** Протизапальна активність екстракту з надземної частини хрину ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Групи тварин		Динаміка розвитку запалення, год			
		1	3	6	24
Контрольні тварини	$\Delta V$	12,00 $\pm$ 0,56	18,25 $\pm$ 0,75	16,72 $\pm$ 0,95	6,13 $\pm$ 0,25
	активність, %	62,50	52,10	57,20	51,10
Екстракт, 150 мг/кг	$\Delta V$	4,50 $\pm$ 0,37*	8,75 $\pm$ 0,50*	7,15 $\pm$ 0,20*	3,00 $\pm$ 0,12*
	активність, %	62,50	52,10	57,20	51,10
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	$\Delta V$	4,00 $\pm$ 0,17*	9,30 $\pm$ 0,42*	7,85 $\pm$ 0,15*	3,20 $\pm$ 0,11*
	активність, %	66,70	49,00	53,10	47,80

Примітка:  $\Delta V$  – величина набряку;

\* – відхилення показника вірогідно щодо контрольної групи,  $p < 0,05$ .

введення карагеніну і досягав максимуму на 3-й годині. До 24-ї години експерименту набряк зменшувався.

У групі тварин, які отримували екстракт з надземної частини хрину, вже на 1-й годині від початку запалення спостерігався максимальний корегуючий ефект, який тривав протягом всього експерименту. Аналогічну тенденцію проявив диклофенак натрію при одноразовому введенні в організм щурів.

Через 24 год від початку розвитку запалення протизапальна активність екстракту становила 51,1 %, диклофенаку натрію – 47,8 %. Найефективнішим виявилось застосування екстракту на першій годині розвитку запалення і його активність становила 62, 5 %.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про виразну протизапальну дію екстракту з надземної частини хрину звичайного, яка може бути зумовлена пригніченням синтезу простагландинів.

Дослідження антимікробної активності екстракту з надземної частини хрину проводили методом двократних серійних розведень шляхом посіву в м'ясо-пептонний бульйон, до якого в першу пробірку додавали 1 мл екстракту з надземної частини хрину звичайного визначеної концентрації (10 % на 40° та 70° етиловому спирті, а також на воді). Після ретельного перемішування із даної пробірки мірною піпеткою відбирали 1 мл і поміщали в другу. Дану процедуру проводили до шостої пробірки, із якої 1 мл відливали,

температурі 37 °С відбувалось культивування бактерій.

На другу добу із всіх пробірок робили посів петлею на щільне поживне середовище (для кожного мікроорганізму оптимальне для росту) і проводили знову ж таки культивування бактерій в термостаті.

На третю добу відмічено, що екстракт з хрину проявляє вибірково антимікробну активність. У чашках Петрі, де культивувались *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans* порівняно з контролем відмінностей не виявлено, а там, де культивувалися *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Salmonella enterica* у найменших розведеннях (екстракт водний 1:10) спостерігався обмежений ріст.

Дані результати свідчать про бактеріостатичну дію екстракту з надземної частини хрину відносно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Salmonella enterica*. На всі інші штами екстракт з хрину звичайного не вплинув.

**Висновки.** Проведені дослідження дали можливість констатувати, що екстрактові з надземної частини хрину звичайного притаманні протизапальні властивості, які підтверджуються зменшенням набряку лапи щурів уже на першу годину розвитку запалення. Вивчення антимікробної активності екстракту з хрину довело його бактеріостатичні властивості, які можуть бути використані в практичній медицині при лікуванні захворювань, викликаних різними мікроорганізмами.

### Література

1. Александрова Е. Ю. Фитохимическое изучение хрена обыкновенного : дис. ... канд. хим. наук : 15.00.02 / Е. Ю. Александрова. – М., 2004. – 131 с.
2. Большая энциклопедия лекарственных растений / Г. А. Непокойчицкий, Е. М. Казина, Г. В. Балакирев [и др.]. – М. : Изд. дом АНС, 2006. – С. 328–331.
3. Громовая В. Ф. Антиоксидантные свойства лекарственных растений / В. Ф. Громовая, Г. С. Шаповал, И. Е. Миронюк, Н. В. Нестюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 1. – С 26–29.
4. Доклинические исследования лекарственных средств : методические рекомендации / под. ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
5. Энциклопедія народної медицини / відп. ред. О. Михайлевський. – Львів : Сполом, 2005. – 1284 с.
6. Перспективные направления в области изучения лекарственных растений и создания отечественных фитопрепаратов / В. Н. Ковалев, В. С. Кисличенко, И. А. Журавель [и др.] // Провизор. – 1999. – № 12. – С. 39–40.
7. Корсун В. Ф. Энциклопедия фитотерапии: травы жизни проф. Корсуна / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун. – М. : ЗАО Центрполиграф, 2008. – 443 с.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
9. Вивчення хімічного складу надземної частини хрена звичайного / Л. В. Мельник, Е. М. Вашкеба, П. Г. Лишацький [та ін.]// Фармац. часопис. – 2009. – № 1. – С. 10 – 12.
10. Сур С. Проблеми та перспективи розробки і впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження / С. Сур, О. Гриценко// Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 47–49.
11. Чернов Ю. Н. Полифенольные соединения структура, свойства и прикладные аспекты применения / Ю. Н. Чернов, А. В. Бузлама, Ю. М. Дронова // Фарматека. – 2004. – № 8. – С. 43–48.
12. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / A. Pengelly – 2-nd ed. Wallingford : CABI Publishing, 2004. – 184 p.
13. Wiart C. Ethnopharmacology of medicinal plants : Asia and Pacific / C. Wiart. – Totowa, New Jersey : Humana Press, 2006. – 228 p.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО

Э. М. Вашкеба-Битлер

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

**Резюме:** на модели карагенинового отека лапы крыс доказана противовоспалительная активность экстракта из надземной части хрена обыкновенного, эффективность применения которого проявляется уже на первом часу воспаления. Обнаружена бактериостатическая активность экстракта, которая обуславливает угнетение роста *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Salmonella enterica*.

**Ключевые слова:** экстракт из надземной части хрена обыкновенного, противовоспалительная активность, антимикробные свойства, карагениновый отек.

## STUDY OF INFLAMMATORY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE EXTRACT OF THE AERIAL PARTS OF HORSERADISH

E. M. Vashkeba-Bitler

SHEI «Uzhhorod National University»

**Summary:** on the model of carrageenan-induced paw edema in rats the anti-inflammatory activity of the extract of the aerial parts of horseradish was proven, the efficiency of which becomes already apparent during the first hour of inflammation. There was discovered bacteriostatic activity of the extract, which causes the growth inhibition of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*.

**Key words:** extract of the aerial parts of horseradish, anti-inflammatory activity, anti-microbial properties, carrageenan-induced edema.

Отримано 19.12.14

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

УДК 614.274:616.33/.342-002.44-085.242].003.1

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

© Д. Т. Грушковська

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** проведено фармакоеконічний аналіз терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки із використанням методу «вартість-ефективність» для оптимізації медикаментозної допомоги пацієнтам вказаної нозології.

**Ключові слова:** виразкова хвороба шлунка, фармакоеконічний аналіз, метод «вартість-ефективність».

**Вступ.** Актуальність фармакоеконічного аналізу фармакотерапії виразкової хвороби шлунка (ВХШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) визначається її клінічними та епідеміологічними характеристиками. ВХШ і ДПК – хронічне захворювання з поліциклічним перебігом, яке характеризується секреторними, моторними і трофічними змінами шлунка чи ДПК з утворенням виразкових дефектів їх слизових оболонок. Висока частота захворювання, втрата працездатності у зв'язку із його частими загостреннями, інвалідація людей працездатного віку, летальність від тяжких ускладнень (кровотеча, перфорація тощо) роблять проблему лікування виразкової хвороби важливим соціальним завданням [4].

Останнім часом інтерес науковців до вказаної проблеми відображено у наукових дослідженнях щодо опрацювання формулярних списків та аналізу ринку гастроентерологічних препаратів [1, 2].

Мета роботи – проведення фармакоеконічного аналізу фармакотерапії ВХШ і ДПК для оптимізації медикаментозної допомоги пацієнтам вказаної нозології.

**Методи дослідження.** У процесі дослідження використано такі методи: інформаційний пошук, аналіз ефективності витрат методом «вартість-ефективність» та узагальнення даних.

**Результати й обговорення.** Для проведення фармакоеконічного аналізу терапії ВХШ і ДПК ми опрацювали спеціалізовану літературу гастроентерологічного профілю та офіційні протоколи лікування вказаної нозології [3, 4, 6, 7].

У результаті аналізу інформаційних потоків було виділено 11 основних схем, залежно від стратегії противиразкового антихелікобактерного лікування, а також проаналізовано вартість і вказано їх ефективність.

Порівняльну оцінку ефективності застосування різних схем проводили за такими критеріями:

- терміни зникнення клінічних симптомів захворювання;
- частоту загоєння виразки;
- частота ерадикації Hр;
- переносимість використовуваних препаратів та частоту розвитку побічних реакцій.

Порівняльний аналіз антихелікобактерної ефективності різних схем комбінованої терапії показав, що найбільший відсоток ерадикації Hр, що перевищував ефективність інших схем терапії, спостерігали після застосування схем, які містили ІПП (інгібітори протонної помпи), кларитроміцин та амоксицилін. При застосуванні в цій схемі різних ІПП антихелікобактерна ефективність також була різною: при призначенні у складі схеми контролю – 92,7 %, а при застосуванні омезу – тільки 87 %. Таку ж тенденцію спостерігали і при поєднанні амоксициліну та метронідазолу з різними ІПП: при використанні контролю відсоток ерадикації складав 83,8 %, а при застосуванні омезу – тільки 76,3 %.

При поєднанні кларитроміцину і метронідазолу з різними ІПП: при використанні контролю відсоток ерадикації склав 89,3 %, а при застосуванні омезу 81,8 %. Найменш ефективними виявились **схема 1** (омез + амоксицилін + метронідазол) 76,3 % та **схема 5** (омез + кларитроміцин + метронідазол) 81,8 %. Клінічні ознаки прояву хвороби швидше купірувались за допомогою схем, які містять контролок, ніж омепразол, хоча швидкість загоєння виразок і частота рубцювання у всіх схемах не відрізнялись між собою.

Проаналізовано антихелікобактерну **квadro-терапію**, яка була представлена 5 варіантами і включала: препарат із групи інгібіторів протонної помпи (омепразол або пантопризол двічі на добу), вісмута субцитрат (двічі на добу) та сполучення двох антибактеріальних препаратів.

При оцінюванні ефективності різних варіантів терапії брали до уваги частоту загоєння вираз-

ки. Результати лікування оцінювали через 4 тижні після закінчення АХТ.

Найбільш ефективною за результатами аналізу виявилася **схема 9**: знищення бактерії досягнуто у 95,7 % хворих. На другому місці була **схема 11**: ефективність терапії відзначено у 93,75 % випадків. Найменш ефективними виявилися результати при використанні **схеми терапії 7 і 8**. Ерадикацію було досягнуто у 63,6 % пацієнтів та 77,8 % хворих відповідно.

Таким чином, використання усіх варіантів лікування, незалежно від їх ерадикаційної терапії, сприяло усуненню основних клінічних симптомів захворювання. Різні варіанти проведеної терапії мали однаково достатньо високий ефект щодо загоєння виразок. Проте частота їх рубцювання була вища у хворих при використанні **схеми 10**.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що з наведених вище схем лікування найбільш ефективним виявився варіант терапії з використанням пантопрозолу (контролок), вісмуту субцитрат (де-нол), метронідазолу та тетрацикліну (**схема 10**). Ефективність склала 95,7 %.

Найменш ефективним виявився варіант терапії з використанням омепразолу (омез), вісмуту субцитрат (де-нол), метронідазолу та амоксициліну. Ефективність склала 63,6 %.

Очевидно, що для проведення фармакоекономічного аналізу необхідні як наявність доказаної ефективності, так і точні дані стосовно вартості лікування.

Результати проведеного фармакоекономічного аналізу методом «вартість-ефективність» [5] представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати фармакоекономічного аналізу методом «вартість-ефективність» різних схем антихелікобактерної терапії

Схема лікування	Лікарські засоби	Разова доза	Призначення	Вартість курсу ф. т., грн	Ефективність, %	Вартість/еф.	Кδ
1	2	3	4	5	6	7	8
АХТ першої лінії (потрійна терапія)							
Схема 1 [3,7]	омепразол (омез) амоксицилін метронідазол	20 мг 1000 мг 500 мг	2 р/д 7 днів	70,90	76,3	0,93	0,94
Схема 2 [7]	пантопрозол (контролок) амоксицилін метронідазол	40 мг 1000 мг 500 мг	2 р/д 7 днів	173,20	83,8	2,07	0,85
Схема 3 [7]	омепразол (омез) амоксицилін кларитроміцин	20 мг 1000 мг 500 мг	2 р/д 7 днів	149,20	87	1,71	0,88
Схема 4 [7]	пантопрозол (контролок) амоксицилін кларитроміцин	40 мг 1000 мг 500 мг	2 р/д 7 днів	215,50	92,7	2,71	0,82
Схема 5 [3]	омепразол (омез) кларитроміцин метронідазол	20 мг 500 мг 500 мг	2 р/д 7 днів	129,40	81,8	1,58	0,89
Схема 6 [4]	пантопрозол (контролок) кларитроміцин метронідазол	40 мг 500 мг 500 мг	2 р/д 7 днів	231,70	89,3	2,60	0,81
АХТ другої лінії (квадротерапія)							
Схема 7 [4]	омепразол (омез) вісмуту субцитрат (де-нол) метронідазол амоксицилін	20 мг 240 мг 400 мг 1000 мг	2 р/д 2 р/д 3 р/д 2 р/д	128,80	63,6	2,01	0,89
Схема 8 [4]	омепразол (омез) вісмуту субцитрат (де-нол) метронідазол тетрациклін	20 мг 240 мг 400 мг 250 мг	2 р/д 2 р/д 3 р/д 4 р/д	125,40	77,8	1,61	0,90
Схема 9 [3]	омепразол (омез) вісмуту субцитрат (де-нол) фуразолідон кларитроміцин	20 мг 240 мг 200 мг 500 мг	2 р/д 2 р/д 3 р/д 2 р/д	183,25	91,7	2,01	0,85

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Схема 10 [7]	пантопразол (контролок) вісмуту субцитрат (де-нол) метронідазол тетрациклін	40 мг 120 мг 400 мг 200 мг	2 р/д 4 р/д 3 р/д 4 р/д	182,70	95,7	1,91	0,85
Схема 11 [4]	пантопразол (контролок) вісмуту субцитрат (де-нол) фуразолідон кларитроміцин	40 мг 240 мг 100 мг 500 мг	2 р/д 2 р/д 3 р/д 2 р/д	277,50	93,7	2,96	0,77

Вартість фармакотерапії розраховували виходячи з задекларованих оптово-відпускних цін станом на 1 грудня 2013 року.

Можемо зробити висновки, що з наведених в таблиці 1 схем лікування, найбільш дорогим виявився варіант терапії з використанням пантопразолу (контролок), вісмуту субцитрату (де-нол), фуразолідону та кларитроміцину (схема 11). Ефективність склала 93,7 %. Вартість цієї схеми лікування склала 277,50 грн.

Найдешевшим виявився варіант терапії з використанням омепразолу (омез), амоксициліну, метронідазолу (схема 1). Ефективність склала 76,3 %. Вартість цієї схеми лікування склала 70,90 грн. Вартість розрахована на курс лікування 7 днів.

Також ми розраховали коефіцієнт доступності Кд для даних схем лікування виходячи із відношення вартості курсу фармакотерапії до мінімальної заробітної плати станом на 1 грудня 2013 р. (див. табл. 1). Модуль зазначеного коефіцієнта свідчить про відносно однаковий рівень доступності аналізованих схем лікування. Що вищий коефіцієнт, до доступнішою для споживача є схема лікування. Найвищі Кд мають схеми 1, 5, 7 і 8.

**Висновки.** Проведено порівняльну оцінку вартості та терапевтичної ефективності стандартизованих схем противиразкової антихелікобактерної терапії і встановлено, що найбільш ефек-

тивним виявився варіант терапії з використанням пантопразолу (контролок), вісмуту субцитрату (де-нол), метронідазолу та тетрацикліну (схема 10). Ефективність склала 95,7 %. Найбільш вартісним виявився варіант терапії з використанням пантопразолу (контролок), вісмуту субцитрату (де-нол), фуразолідону та кларитроміцину (схема 11). Ефективність 93,7 %. Вартість 277,50 грн. Найдешевшим виявився варіант терапії з використанням омепразолу (омез), амоксициліну, метронідазолу – вартість 70,90 грн (схема 1). Проте ефективність цієї схеми значно нижча від інших – 76,3 %, а це означає, що у кожного четвертого пацієнта будуть виникати рецидиви хвороби і необхідно буде повторне лікування із застосуванням квадротерапій, що у кілька разів здорошує загальну вартість і тривалість лікування. Тому значно ефективніше з медичної та економічної точки зору застосовувати ефективніші схеми лікування (схеми 4, 9, 10, 11), хоча вини і дорожчі, з метою зменшення кількості рецидивів і покращення якості життя пацієнтів.

У результаті проведеного фармакоеконімічного аналізу фармацевтичної складової противиразкових схем антихелікобактерної терапії методом «вартість-ефективність» встановлено, що схема 1, а також схеми 3, 5 і 8, мають менші витрати, що припадають на одиницю ефективності, порівняно з іншими проаналізованими схемами антихелікобактерної терапії.

### Література

1. Гром О. Л. Комплексне маркетингове вивчення ринку гастроентерологічних лікарських засобів / О. Л. Гром, В. Я. Сятиня, Я. О. Гром // Фарм. журнал. – № 4. – С. 71–75.
2. Немченко А. С. Основні принципи впливу на випускання та раціональне використання лікарських засобів згідно із стандартами GPP (на прикладі фармакотерапії гастроентерологічних захворювань) / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька, О. О. Суриков // Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 4. – С. 76–82.
3. Кляритська І. Л. Ефективність лікувальних стратегій в лікуванні виразкової хвороби: автореф. дис. ...

д-ра. мед. наук: 14.01.02 / Кляритська І. Л.; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2001.

4. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. д-ра мед. наук, проф. Ю. М. Мостового. – вид. сьоме, доп. і перероб. – Вінниця : ДП ДКФ, 2005. – 480 с.
5. Заліська О. М. Фармакоеконіміка: підручник / О. М. Заліська. – Львів : Афіша, 2007. – 374 с.
6. Протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або дванадцятипалої кишки, затвердженого 13.06.2005 наказ № 271: [Електронний

ресурс]. – Режим доступа : //http://zakon.rada.gov.ua.  
7. Ткач С. М. Порівняльна ефективність сучасних  
методів амбулаторного лікування виразкової хво-

роби: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.02/  
Ткач С. М.; нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. –  
К., 2001.

## **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

**Д. Т. Грушковская**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** проведено фармакоэкономический анализ терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием метода «стоимость-эффективность» для оптимизации медикаментозной помощи пациентам указанной нозологии.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, фармакоэкономический анализ, метод «стоимость-эффективность».

## **PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF DRUG PROVISION FOR PATIENTS WITH STOMACH ULCER AND DUODENUM**

**D. T. Hrushkovska**

*Lviv National Medical University by Danylo Halysky*

**Summary:** an analysis pharmacoeconomical treatment of stomach ulcer and duodenum using the method of “cost-effectiveness” to optimize patient care drug indicated disease was held.

**Key words:** stomach ulcer, pharmacoeconomical analysis, the method of “cost-effectiveness”.

Отримано 28.10.14



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

УДК [615.45:339.13] : [619 :618.1]

## **АНАЛІЗ РИНКУ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ**

©**Ж. М. Полова**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

**Резюме:** на основі аналізу переліку ветеринарних препаратів, зареєстрованих в Україні, встановлено структуру асортименту засобів, які використовують в акушерстві та гінекології для лікування великої рогатої худоби; досліджено шляхи введення препаратів в організм тварин, вид лікарської форми та їх виробники.

**Ключові слова:** аналіз ринку, ветеринарні препарати, лікарська форма, мастит, ендометрит.

**Вступ.** Однією з головних проблем ветеринарної медицини є захворювання репродуктивних органів та молочної залози, що знижують темпи відтворення й продуктивності молочної худоби, а також мають широке поширення і в багатьох випадках виявляються одночасно або одна змінює іншу. Ці хвороби пов'язані з величезними втратами молока за рахунок зменшення молочної продуктивності, скорочення терміну господарського використання корів, недоотримання приплоду [8].

У більшості індустріально розвинених країн мастити у корів займають друге місце серед причин вибраковки тварин. Вітчизняні та зарубіжні вчені схиляються до думки, що мастит є поліетіологічним захворюванням. І головними чинниками, які викликають розвиток маститу, виступають: механічні, термічні, хімічні та біологічні фактори [11].

Вчені вважають, що вища молочна продуктивність корів сприяє розвитку хвороб статевих органів. Доведено зв'язок між плодovitістю корів та рівнем молочної продуктивності [7,8]. Зв'язок між патологією статевих органів та появою маститу зумовлений їх спільною кровоносною і лімфатичною системами. При запальних процесах матки патогенна мікрофлора може гематогенним і лімфогенним шляхами заноситися до молочної залози, де і провокує запальний процес.

Деякі автори пов'язують гінекологічні захворювання і мастит не тільки з тим, що у корів молочна залоза і статеві органи мають загальну кровоносну і лімфатичну системи, але і рефлекторним зв'язком між ними за допомогою нервових провідних шляхів, опосередкованих через гіпоталамо-гіпофізарну систему. Згідно з даними, у 50,33 % корів субклінічну форму маститу реєструють одночасно з гінекологічними хворобами. Субклінічний мастит у 42,85 % випадків відмічено на тлі гіпофункції яєчників, в 10,2 % – на тлі ендометриту, в 9,8 – на тлі кісти яєчників,

рідше – на тлі персистентного жовтого тіла, сальпінгіту, фіброми матки та субінволюції матки. Російські вчені у 67 % корів, що захворіли на мастит на початку лактації, діагностувала захворювання матки. При цьому у 60,4 % тварин з патологією матки та вим'я висівалася ідентична мікрофлора як з ексудату матки, так і з ексудату вим'я. А виділені мікроорганізми мали аналогічні патогенні властивості, що свідчить про етіологічний зв'язок між акушерсько-гінекологічними захворюваннями та маститом [6,7].

Патогенетична терапія акушерсько-гінекологічних захворювань ґрунтується на використанні лікарських засобів, що впливають на регуляторно-трофічну функції нервової системи, зумовлюючи сприятливі зміни в перебігу патологічних, насамперед запальних процесів.

Етіотропна терапія базується на застосуванні антимікробних засобів – антибіотиків, сульфаніламідів та інших хіміотерапевтичних препаратів окремо або в різних поєднаннях, а також препаратів на основі ферментів мікробних клітин, пробіотиків, фітонцидів та ін. [10,11].

Незважаючи на очевидні досягнення вітчизняної та зарубіжної ветеринарної науки в розробці лікувальних і профілактичних прийомів при лікуванні вищезазначених патологій, у великої рогатої худоби (ВРХ) спостерігається тенденція зростання.

Тому своєчасним питанням є вивчення асортименту ветеринарних препаратів (ВП) для лікування акушерсько-гінекологічних захворювань, представлених на ринку України. Фармако-економічні дослідження ветеринарних препаратів в нашій країні проводили вчені: Бушуєва І. В. (Запоріжжя), Грошовий Т. А. (Тернопіль), Гаврилюк О. Г. (Львів), Пономаренко М. С. (Київ), Ярних Т. Г. (Харків) [1, 4, 9]. Враховуючи актуальність розширення ринку ветеринарних препаратів, вважаємо доцільним проведення аналізу

асортименту ветеринарних лікарських форм, зареєстрованих в Україні.

**Методи дослідження.** Використано методи інформаційного пошуку, порівняння та системного аналізу. Об'єктом дослідження постав перелік зареєстрованих в Україні ветеринарних препаратів [2, 5, 6].

**Результати й обговорення.** Аналіз даних свідчить, що на ринку України станом на 2009–2013 рр. зареєстровано 97 ветеринарних препаратів для застосування в гінекології для лікування різних видів тварин. З них 32 – для інтрацистерального / інтрамамарного застосування для ВРХ, 40 – для ВРХ, 25 – для котів, собак, свиней.

Зареєстровані ВП для застосування в гінекології представлені 5 групами за АТС vet-класифікацією: найбільша частка належить групі QJ51-антибактеріальні ветеринарні препарати для інтрацистерального / інтрамамарного введення (33 найменування), а також групі QG01- антибактеріальні та антисептичні ветеринарні препарати для застосування в гінекології (22). Групу QG02 складають інші гінекологічні ветеринарні препарати (12 найменувань), групу QG03- гормони статевих залоз (4). І лише одним найменуванням представлені препарати по догляду за вим'ям та дійками (QG52) (рис. 1).

Подальший аналіз зареєстрованих ВП для застосування в акушерсько-гінекологічній прак-

тиці показав, що на ринку існують різноманітні лікарські форми, більшість з яких складають суспензії для внутрішньоцистерального введення (30 найменувань) та розчини для ін'єкцій (18 найменувань).

*Тверді* лікарські форми представлені таблетками для внутрішньоматкового введення (2), піноутворюючими лікарськими формами (4), паличками для внутрішньоматкового введення (2), порошком для ін'єкцій (1); асортимент *рідких* форм складається з: розчинів для внутрішньоматкового введення (2) та інтрацистерального застосування (1), суспензії для внутрішньоматкового застосування (1) та для ін'єкцій (2), також є суспензія для внутрішньоматкового та інтрацистерального введення (1), що віднесена до класу GG01; емульсій для зовнішнього застосування (1) та інтрацистерального застосування (1), перелік *м'яких* лікарських форм представлений лише однією позицією – гелем для інтрацистерального застосування (1). Існують також на ринку лікарські засоби у формі супозиторіїв для внутрішньоматкового введення (4) та 1 інтравагінальна система (рис. 2).

Шляхи введення ліків в організм тварини можуть бути різними і визначаються залежно від мети їх призначення, типу лікарської форми, властивостей складових компонентів, а також стану фізіологічних і фармакодинамічних особливостей тваринного організму, характеру основного і наяв-

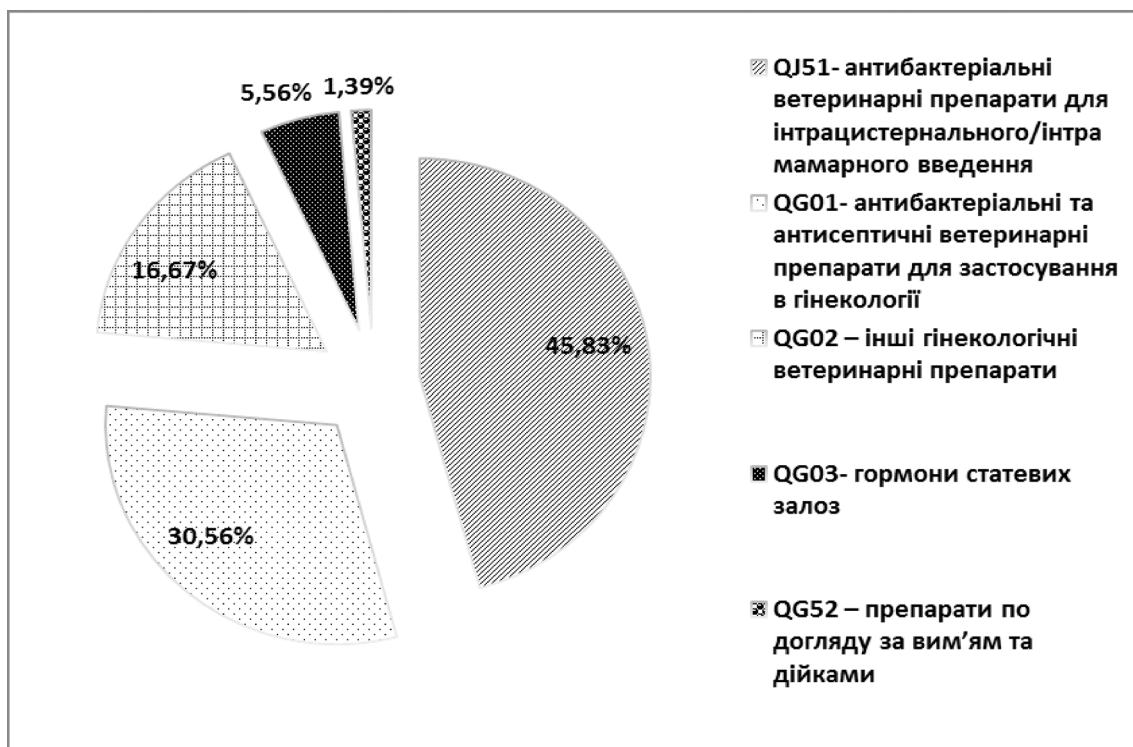


Рис. 1. Співвідношення ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань ВРХ за АТС vet класифікацією.

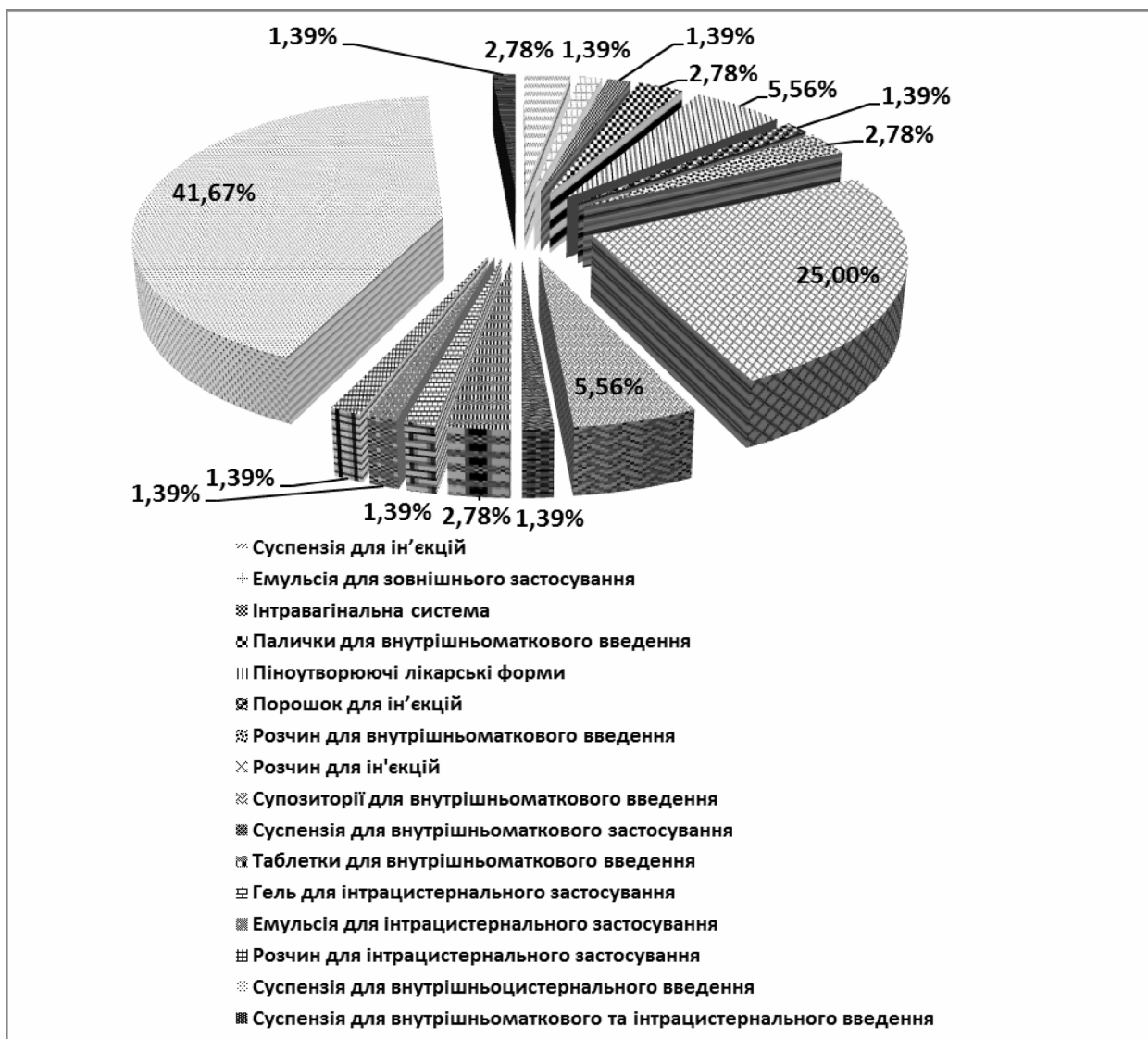


Рис. 2. Розподіл ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань ВРХ за лікарськими формами.

ності супутніх захворювань та інших показників. Згідно з отриманими даними, більшість досліджуваних ВП вводяться *інтрацистерально/інтраматково* (33), *внутрішньоматково* (16); *парентерально*: *внутрішньом'язово* (13), *внутрішньом'язово та підшкірно* (3), *внутрішньом'язово або в міжканинний простір тазової порожнини* (2), у *паравагінальну клітковину* (2). Невелика частка препаратів застосовується *зовнішньо* (1), *інтравагінально* (1), а також є один препарат, можливість застосування якого включає два шляхи введення: *внутрішньо* або *перорально* (рис. 3).

.Сучасний ринок ветеринарних препаратів для терапії акушерсько-гінекологічних захворювань у майже однаково представлений як іноземними – 37 (51,4%), так і вітчизняними – 36 (48,6 %) виробниками. Закордонними лідерами постачання є компанії Ірландії, Нідерландів,

Італії, Польщі, Франції, Іспанії. Таким чином, на вітчизняному ринку ВП немає великої залежності від імпорту у відношенні препаратів, що застосовуються у гінекології.

Незважаючи на однакову частку вітчизняного ринку ветеринарних препаратів, його державне регулювання на сучасному етапі є недостатньо ефективним, що, зокрема, виявляється у відсутності виробництва в Україні багатьох важливих для епізоотичного благополуччя біологічних препаратів та абсолютної більшості субстанцій для виготовлення хіміотерапевтичних препаратів; у низьких обсягах експорту вітчизняних ветеринарних препаратів [3].

Лідерами постачання вітчизняного ринку ВП для лікування гінекологічних захворювань ВРХ є ТОВ "Зооветеринарний центр" та ТзОВ НВФ "Бровафарма" (рис. 4).

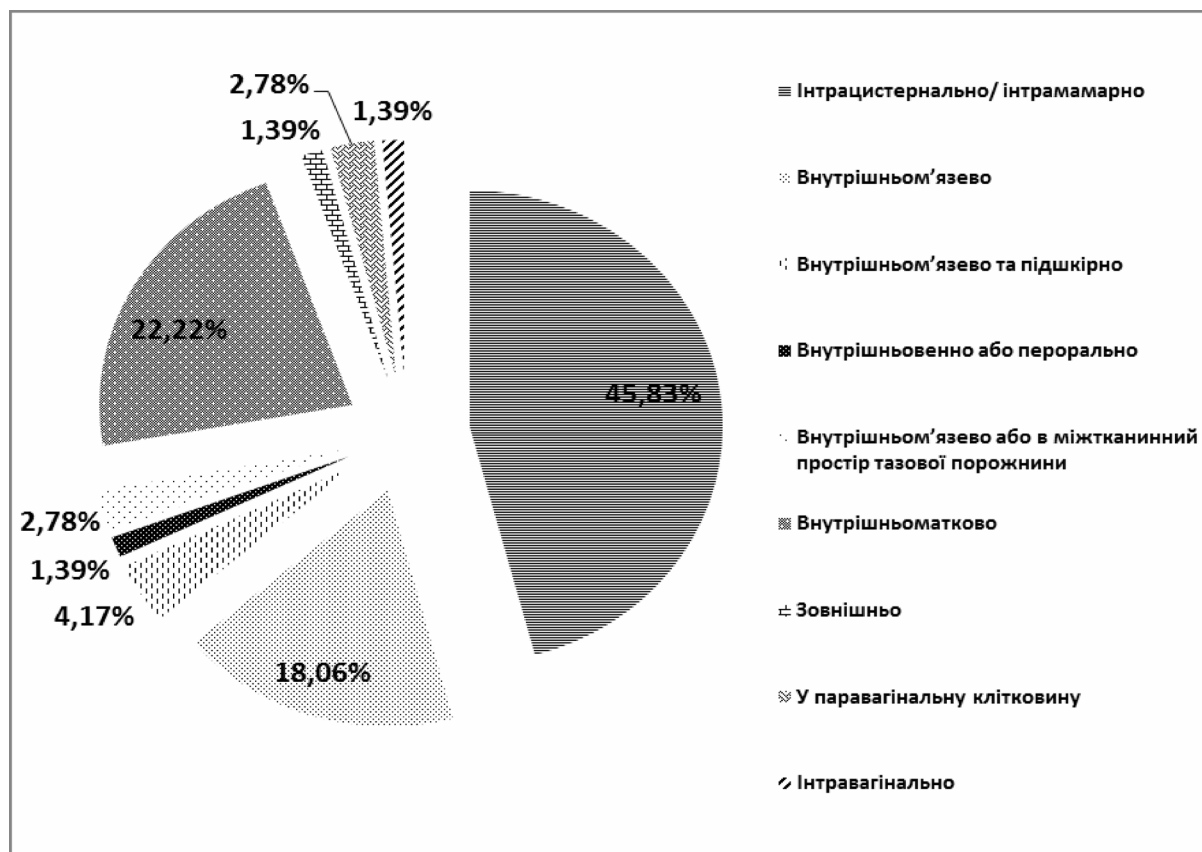


Рис. 3. Розподіл ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань ВРХ за шляхами введення.

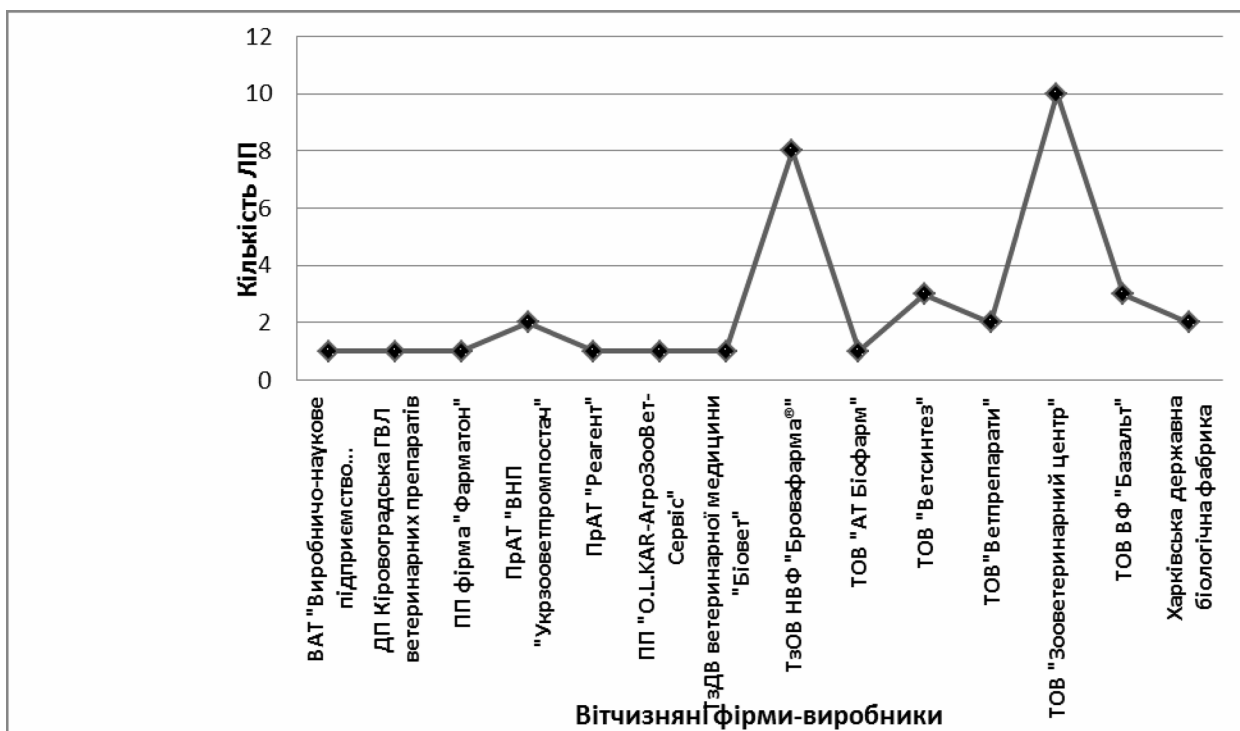


Рис. 4. Розподіл асортименту ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань ВРХ за вітчизняними виробниками.

Специфіка ринку ветеринарних препаратів та умов його розвитку в Україні вимагає особливих підходів до проведення маркетингових досліджень. Значні труднощі становить сьогодні визначення місткості та прогнозування попиту на цьому ринку, що пов'язано з відсутністю офіційної статистичної інформації щодо обсягів виробництва, імпорту та експорту ветеринарних препаратів.

Необхідною умовою аналізу ринку ветеринарних препаратів є виокремлення критеріїв його сегментації, застосування яких у діяльності підприємств галузі ветеринарної фармації дасть їм можливість максимально пристосувати елементи комплексу маркетингу до потреб і вимог ринку ветеринарних препаратів [4].

**Висновки.** 1. Згідно з переліком зареєстрованих в Україні ветеринарних препаратів станом на 2009–2013 рр. зареєстровано 97 найменувань для застосування в гінекології для лікування різних видів тварин, з них для молочної худоби зареєстровано 72 препарати.

#### Література

1. Бушуєва І. В. Маркетингові дослідження розвитку ринку ветеринарних препаратів та області ветеринарної фармації / І. В. Бушуєва // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 90-93.
2. Ветеринарний інформаційний ресурс України [Електронний Ресурс] Режим доступу: <http://vet.in.ua/menu/drugs.php>.
3. Гаврилюк О. Г. Інструменти державного регулювання галузі виробництва ветеринарних препаратів в сучасних умовах / О. Г. Гаврилюк // Актуальні проблеми економіки. – 2005. – № 12. – С. 33-40.
4. Гаврилюк О. Г. Особливості ринку ветеринарних препаратів / О. Г. Гаврилюк // Актуальні проблеми економіки. – 2007. – № 9. – С. 9-27.
5. Державна ветеринарна та фітосанітарна служба України [Електронний Ресурс] Режим доступу: <http://old.vet.gov.ua/db/drugs>.
6. Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок [Електронний Ресурс] Режим доступу: <http://www.scivp.lviv.ua/>

2. Зареєстровані ВП для застосування в гінекології представлені 5 групами за АТС vet-класифікацією: найбільша частка належить групі QJ51– антибактеріальні ветеринарні препарати для інтрацистернального /інтраамарного введення (33 найменування), а також групі QG01– антибактеріальні та антисептичні ветеринарні препарати для застосування в гінекології (22).

3. Встановлено, що асортимент вітчизняних високоефективних малотоксичних та економічно вигідних ВП для застосування в акушерстві та гінекології для лікування ВРХ є невеликим, тому актуальним є пошук нових лікарських форм та удосконалення вже існуючих із застосуванням екологічно безпечних речовин, адже одним з найважливіших завдань ветеринарної фармації для забезпечення ефективного функціонування ринку ветеринарних препаратів є розвиток наукових досліджень у галузі створення нових високоефективних засобів.

7. Понамарев В. К. Взаимосвязь маститов и гинекологических болезней у коров / В. К. Понамарев // Материалы международной научно-практической конференции ВНИВИПФит. – В., 2002. – С. 496–497.
8. Скомарова М. Н. Снижение потерь и повышение качества сельскохозяйственной продукции при мастите у коров / М. Н. Скомарова, Л. В. Макаренко // Современные технологии производства и переработки сельскохозяйственной продукции: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2009. – С. 155-160.
9. Тоцька Н. В. Вивчення асортименту ветеринарних препаратів для лікування маститів у корів / Н. В. Тоцька, Т. Г. Ярних // Фармац. журн. – 2008. – № 2. – С. 34-39.
10. Feldmann M. Treatment of chronic bovine endometritis and factors for treatment success / M. Feldmann, S. Tenhagen, M. Hoedemaker // Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. – 2005. – № 112. – P. 10-16.
11. Valde J. P. Cumulative risk of bovine mastitis treatments in Denmark, Finland, Norway and Sweden / J. P. Valde, L. G. Lawson, A. Lindberg // Acta veter. Scand. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 201–210.

## АНАЛИЗ РЫНКА ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

**Ж. Н. Полова**

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

**Резюме:** на основании анализа перечня ветеринарных препаратов, зарегистрированных в Украине, установлена структура ассортимента средств, которые применяют в акушерстве и гинекологии для лечения крупного рогатого скота; исследованы пути введения препаратов в организм животных, вид лекарственной формы, а также их производители.

**Ключевые слова:** анализ рынка, ветеринарные препараты, лекарственная форма, мастит, эндометрит.

## **MARKET ANALYSIS OF VETERINARY MEDICINAL FORM FOR USE IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**Zh. N. Polova**

*National Medical University by O. O. Bohomolets*

**Summary:** the structure of the range of medicine that is used in obstetrics and gynecology for the treatment of cattle; investigated by means of rout of administration into the body animals, the type of dosage form and their manufacturers, was analyzed using the list of veterinary preparations registered in Ukraine.

**Key words:** market analysis, veterinary medicines, dosage form, mastitis, endometritis.

Отримано 18.11.14

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

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

©Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко<sup>1</sup>, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

<sup>1</sup>Чортківський державний медичний коледж

**Резюме:** ородисперсні таблетки набувають все більшої популярності порівняно з іншими швидкими системами доставки ліків, оскільки для їхнього виробництва можливе використання стандартного обладнання, традиційних допоміжних речовин і пакувальних матеріалів. У роботі розглянуто найвідоміші запатентовані технології та приклади їх застосування, наведено фармако-технологічні характеристики мас/сумішей для виробництва таблеток і показники їх якості.

**Ключові слова:** ородисперсні таблетки, запатентовані технології, показники якості.

### Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток

Запатентовані технології ородисперсних таблеток (ОДТ) базуються на різних традиційних методах отримання, огляд яких наводили в [1]. Кожна розроблена лікарська форма, отримана за різними технологіями, дуже відрізняється механічною міцністю (стійкість до роздавлювання), стабільністю, відчуттям в роті після диспергування, смаком, швидкістю розчинення в слині, здатністю до проковтування, швидкістю поглинання з розчину слини і загалом – біодоступністю [2].

**AdvaTab®-технологія.** Компанія Eurand є власником AdvaTab® системи доставки лікарського засобу [3, 4]. AdvaTab®-технологія дозволяє отримувати ОДТ, які розпадаються протягом 15–30 с в порожнині рота без води. Технологія була запатентована Kuowa Nakko Kogyo Co., Ltd. (Токуо, Япон) [4] і полягає у прямому пресуванні мікрокапсул, але додатково передбачає зовнішню систему змащування, згідно з якою спреєм лубриканта обробляється тільки поверхня таблетки, в результаті чого отримувані таблетки є більш твердими (вища стійкість до роздавлювання) і менш пухкими (нижча стиранисть) та можуть бути виготовлені на типовому обладнанні й упаковані в пляшки або звичайні блістери [3–7]. Особливістю застосовуваних змащувальних речовин є їхня у 10–30 разів менша, порівняно з традиційно використовуваними у таблетному виробництві, гідрофобність, що дозволяє хорошу когезію при поміщенні ОДТ у рот та її швидке диспергування.

Особливістю AdvaTab®-технології є мікрокапсулювання із застосуванням техніки коацервації/поділу фаз для створення міцного захисного полімерного покриття навколо препарату, внаслідок чого забезпечується маскування смаку АФІ та створення бар'єру між ним та склад-

ною композицією допоміжних речовин (ДР) в таблетці. Таким чином, технологія AdvaTab® включає Microcaps® і/або Diffucaps® технології [5]. Включення у склад даної ОДТ мікрокапсул, отриманих за технологією Diffucaps®, дозволяє при швидкому диспергуванні таблетки забезпечувати контрольовано уповільнене вивільнення, завдяки різній природі полімерних плівок, і навіть впливати на здатність АФІ абсорбуватись – завдяки включенню у склад таблетки кислотних/лужних буферів, що підбираються оптимально відповідно до фізико-хімічної природи АФІ і діють локально на часточку АФІ, включеного у мікрокапсулу [8].

Авторами [9] запропоновано розробку і проведено дослідження біодоступності мелперону у вигляді ОДТ з мікрокапсулами Diffucaps® технології. На цукрові сфери (NF, Paulaur Corporation (Cranbury, NJ)) розміром 60–80 меш (0,251–0,178 мм) або 45–60 меш (0,354–0,251 мм) наносили АФІ (25 % масових до маси сфер) і вкривали шаром гідроксипропілцелюлози (2 % від маси сфер) марки Klucel LF, внаслідок чого отримані кульки мелперону вивільняли АФІ негайно. Далі кулькам надавали властивості контрольовано сповільненого вивільнення – покривали лужним буфером, що містив натрій гідрогенфосфат безводний, після чого наносили фінішне покриття з водонерозчинної етилцелюлози (Ethocel Standard 10 Premium) з дибутилсебацінатом або тріетилцитратом як пластифікаторами. Підготовлені за технологією Diffucaps® кульки мелперону з контрольованим профілем вивільнення змішували з мікрогранулами швидкого диспергування (AdvaTab® base granules), виготовленими як детально описано в [10, 11], у співвідношенні близько 2:3, мікророзчинною целюлозою, кросповідомом, сукралозою (трихлоргалактосахароза), ароматизато-

ром (олія м'яти або грушева есенція) та піддавали прямому пресуванню (з обробкою поверхні таблетки магній стеаратом) на роторно-му таблетному пресі, оснащеному зовнішньою системою змащення (Hata Tablet Press-Matsui ExLub System). Отримували таблетки діаметром 15 мм і масою 1 г з стійкістю до роздавлювання більше 30 Н і стираністю менше 0,6 %, часом диспергування менше 30 с та контрольованим профілем розчинності, який вказував на можливість дозування раз на день, що дуже важливо для певних категорій хворих. Серед можливих груп засобів – знеболювальні, протиблювотні, антигістамінні, ліки від мігрені.

Ця технологія дозволяє збільшити дозу активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), що є обмеженням в деяких інших технологіях. Високою є і продуктивність цієї технології – 60 тисяч таблеток на годину, великою перевагою є можливість застосування традиційного обладнання в процесі виробництва та упакування. Разом технології AdvaTab<sup>®</sup>, Microcaps<sup>®</sup> і/або Diffucaps<sup>®</sup> можуть підвищити прихильність пацієнтів до такої лікарської форми, шляхом надання продукту приємного смаку й зручного – без води, одноразового застосування.

**Fast melt-технологія.** Технологія також запроваджена компанією Elan Corporation (зараз Perrigo) і практично відповідає **Efvdas-технології** [12]. Отримувані згідно з даною технологією таблетки є дуже пористими, після поміщення у ротovu порожнину розпадаються (тане у роті – звідси назва) за 15–30 с.

Таблетки формуються способом пресування суміші сферичних гранул (внутрішня фаза) і порошкоподібних інгредієнтів (зовнішня фаза). Внутрішня фаза – гранули, отримані вологим гранулюванням АФІ з речовинами основної природи з шипучої пари, крохмалю кукурудзяного як дезінтегратора і ароматизатора (олія м'яти). Зовнішня фаза – порошкоподібна суміш тальку, кислоти яблучної, аспартату (корегент смаку) і ароматизатора (олія м'яти) [13]. Як АФІ в [13] запропоновано антацидну суміш кальцій карбонату з магній гідроксидом. Отримана на звичайному гідравлічному пресі таблетка має достатню стійкість до роздавлювання, низьку стираність і може упакуватись у блістери, а завдяки наявності шипучої системи, швидко дезінтегрується – 20 с і залишає приємний м'ятний смак і запах з рота.

Фірмою Fuji Chemical Industry Co., Ltd (Японія) для отримання ОДТ запропоновано нову готову суміш допоміжних речовин F-MELTT. Суміш АФІ з лубрикантами і F-MELTT піддають прямому пресуванню або ж таблетуванню передуюче попереднє вологе гранулювання [14, 15]. Таблетки

ацетамінофену, отримані прямим пресуванням АФІ з двома типами F-MELTT М і F-MELTT С та магній стеаратом як лубрикантом, мають стійкість до роздавлювання 30–60 Н і стираність менше 1 % при часі розпаданя 20–60 с та приємний смак у роті [14].

**Flash Dose-технологія.** Технологія запатентована Fuisz Technologies (USA) [2, 16, 17], зараз належить Biovail [16]. Flash Dose-технологія використовує унікальний спосіб отримання волокон розплавленого сахариду (декстроза, лактоза або сахароза) або полісахариду за структурою подібних до цукрової вати. АФІ змішується з нитками сахаридів, іншими допоміжними речовинами та прямо пресується у таблетки [2].

Biovail належить винахід «цукрово-шовковистої» системи. В основі цієї технології лежить отримання і застосування матриці Shearform. Матриця Shearform є системою, що містить значну кількість волокнистих полісахаридів, які стискаються при незначних тисках при формуванні у таблетку. Таблетки, отримані на основі Shearform, є дуже пористими, мають дуже приємний смак і розпадаються до 10 с [17]. Shearform-матриці виготовляються двох типів [2, 17]:

- «простий шовк» або «Unifloss», що складається з носія, і двох або більше цукрових спиртів, з яких один є ксилітом;

- «подвійний шовк» складається з першого shearform-носія (називається базовим шовком, що містить носій і, принаймні, один цукровий спирт, як правило, – сорбіт) і другу shearform-сполучну матрицю («сполучний шовк» містить носій і ксиліт).

Цікаво, що при зміні температури та інших умов у процесі виробництва, характеристики продукту «цукрово-шовковистого» можуть бути значно змінені. Замість вата-подібного матеріалу можуть бути виготовлені маленькі кульки з сахаридів, що включають АФІ. Процес виготовлення мікросфер був запатентований Fuisz (сьогодні відомий як Ceform гранули) і служить як альтернативний методу маскуваня смаку. Суть процесу у наступному: при продавлюванні порошку (чистий АФІ або його суміш з низкою інших ДР) через отвір матеріал зазнає миттєвого «сплахоподібного» впливу тепла, через що один з інгредієнтів плавиться і утворює мікросфери з вузьким гранулометричним розподілом (150–180 мкм, наприклад), включно інші компоненти (АФІ і ДР) у середину сфери. Згладжування поверхні мікросфер відбувається внаслідок падіння у спеціальному циліндрі. Перевагою такої технології є відсутність будь-яких розчинників. Вміст АФІ може змінюватись від 100 до мінімального 2–5 %. Можливість одночасної обробки теплом АФІ і наповнювачів дозволяє змінювати



характеристики лікарської речовини: розчинність, стабільність тощо. Якщо необхідне контролюване вивільнення або додаткове маскування смаку, мікросфери можуть бути легко покриті полімерним матеріалом з використанням стандартного апарату з псевдозрідженим шаром. Кращими добавками для сфероїдизації цукрів запропоновано тверді поліетиленгліколи з середньою молекулярною масою 4400–4800 і середнім числом гідроксietiленових груп до 13. Детальний опис процесів, обладнання і приклади запатентовані Fuisz Technologies Ltd. й описані [18–22].

Flash Dose таблетки є високопористими і гідрофільними, пресуються при низькому тиску, внаслідок чого при контакті зі слиною, завдяки великій площі дотику, розпадаються за лічені секунди. Отримувані за цією технологією таблетки м'які й пухкі і дуже чутливі до вологи, тому потребують спеціальних пакувальних матеріалів і процесу, щоб запобігти зовнішнім механічним впливам і волозі. Обмеження Ceform-технології полягає у застосуванні сфероїдизації тільки до термостійких і чутливих до вологи АФІ.

Nurofen meltlet – нова форма ібупрофену, як ОДТ, виготовлена з використанням технології Flash Dose стала першим комерційним продуктом, запущеним Biovail Corporation, комерційно доступними є ще Relivia Flashdose® (трамадолу гідрохлорид), Fluoxetine ODT, Zolpidem ODT [23]. Інші розробки ібупрофену з використанням різних цукрових мікросфер описано [24, 25].

**Frosta®-технологія** належить Akina, поєднує дві важливі властивості ОДТ – високу стійкість таблеток до роздавлювання та низьку стиранисть з коротким часом дезінтеграції – 15–40 с залежно від розміру таблетки [2, 16, 17, 26–28]. Технологія передбачає вологе гранулювання і пресування із застосуванням звичайного обладнання, можливість пакування у флакони, завдяки чому є економічною.

Суть технології полягає в отриманні і стисненні при низькому тиску гранул з високою пластичністю. Гранули містять три основні компоненти: пластичний матеріал, підсилювач проникнення води і вологий зв'язуючий компонент. Наприклад, як пластичний матеріал і одночасно підсилювач проникнення води застосовують суміш Maltrin® QD 580 (Grain Processing Corp., мальтодекстин високої пористості, отриманий швидким диспергуванням, насипна густина 0,40 г/см<sup>3</sup>) і Mannogem EZ spray (SPI Pharma., Inc., New Castle, DE, манітол, висушений розпилювальною сушкою). Досліджено, що перший компонент відіграє більшу роль, як власне, високопористий матеріал, що забезпечує міцність і пористість виготовлених таблеток, тоді як другий сприяє

швидкому змочуванню і потраплянню води. Важливим є встановлення кращого їх співвідношення, оскільки збільшення вмісту останнього, пропорційно збільшує час розпадання. Вологим зв'язуючим компонентом обрано розчин сахарози (10–70 %). При застосуванні вищих концентрацій зв'язуючої речовини отримувані таблетки є більш міцними, що, очевидно, відбувається за рахунок міцнішого склеювання частинок і збереження пористості пластичного матеріалу. Застосування інших полімерних зв'язуючих речовин, як от полівінілпіролідону, гідроксипропілметилцелюлози, є недоцільним – шар гелю полімера, який утворюється в перший момент контакту таблетки зі слиною, блокує проникнення вологи у ядро таблетки, чим збільшує час розпадання.

Пластичний матеріал змішують у грануляторі з підсилювачем проникнення води, перистальтичним насосом подають розчин сахарози, змішують і вологу масу гранулюють. Гранули висушують, змішують з лубрикантами і пресують. Встановлено, що при збільшенні тиску пресування лінійно зростає стійкість таблеток до роздавлювання і експотенціально знижуються пористість, при тиску пресування 2 МПа, пористість становила 30 %, а час змочування – 2 с. АФІ можуть бути включені у Frosta-технології у будь-якій стадії процесу: як під час змішування сухих пластичного матеріалу і підсилювача проникнення води перед формуванням високопластичних гранул, так і безпосередньо перед гранулюванням шляхом додавання до вже готових високопластичних гранул. За бажанням, АФІ може додаватись у вигляді мікрочастинок, наприклад, для маскування смаку.

Досліджено і описано *in vitro* модель вивільнення декстрометорфану з Frosta-таблеток [26], у процесі розробки аспірину, лоратадину, фолієвої кислоти, біологічно активних добавок і вітамінів [28].

**Flashtab-технологія** належить Prographarm laboratories [2, 16, 29]. Дана технологія передбачає отримання швидкорозчинних таблеток методом прямого пресування і полягає у застосуванні двох типів дезінтегрантів – першого з великою здатністю до набухання (модифіковані целюлози, кросповідон, кроскармелоза) і другого з низьким набуханням (крохмаль, мікрористалічна целюлоза, кросповідон). При необхідності можуть бути додані високорозчинні у воді поліоли (як зв'язуючі речовини) – маніт, сорбіт, мальтит, ксиліт. Смак АФІ може бути замаскований прямим покриттям. Мікрогранули АФІ можуть бути приготовлені з використанням деяких технік – коацервація, екструзія-сфероїдизація, мікроінкапсулювання, просте покриття

частинок АФІ. Спочатку суміш допоміжних речовин піддається сухій або вологій грануляції, потім покриті частинки АФІ змішуються з гранулами ексципієнтів і пресуються в таблетки, які можуть пакуватись на звичайному обладнанні [16]. Таблетки, що містять гігроскопічні матеріали, можуть бути упаковані у блістери, за допомогою якісного полівінілхлориду або алюмінієвої фольги, які забезпечують більш високий ступінь захисту від вологи, ніж звичайні поліпропіленові плівки.

Prographarm laboratories запатентовано технологію швидкорозчинних у роті таблеток на основі покритих кристалів парацетамолу, циметидину, ібупрофену, покритих або без покриття мікрогранул АФІ [29]. Розробка ОДТ парацетамолу, лопераміду, кетопрофену, ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену з використанням покриття мікрочастин даних АФІ Eudragit E 100, Eudragit NE 30D, гідроксипропілметилцелюлозою, поліетиленгліколем 6000, етилцелюлозою запатентовані Prographarm laboratories [30].

**Lyos™-технологія** запатентована Farmlyos [2, 16, 31–33] і належить Cephalon Corporation. Технологія передбачає ліофілізацію розчину/емulsії олія-вода/суспензії, що включають безпосередньо частинки АФІ або покриті мікрочастинки, поміщених безпосередньо в альвеолу блістера. Щоб запобігти осіданню і порушенню однорідності структури при ліофілізації розчин/емulsія/суспензія містить згущувачі, поверхнево активні речовини, наповнювачі, нелеткі ароматизатори, підсолоджувачі. Вміст цих ексципієнтів значний – так що ліофілізації піддають суміші пастоподібної консистенції. Останнє негативно позначається на процесі сублімації, оскільки робить його тривалішим, зменшує пористість отримуваної таблетки і збільшує час її розпаду.

Farmlyos запропоновано формули складів для Lyos-препаратів з АФІ: мікросферами спіраміцину, наносферами акридину, мікрогранулами парацетамолу, покритими оболонками [33].

До переваг технології відносять відсутність у складі лікарської форми консервантів, до недоліків – недостатню механічну міцність, завдяки пористій структурі.

**Orasolv-технологія** належить Cima Labs. Inc. (дочірня компанія від Cephalon Corporation) [2, 16, 34]. Система Orasolv включає мікрочастинки АФІ, слабку шипучу пару, дезінтегрант, коригент смаку, підсолоджувач, змашувальні речовини, поліоли як наповнювачі. Вміст АФІ може бути від 1 мг до 750 мг, смак може маскуватись спеціально через застосування покриття, яке до того ж дозволятиме моделювання вивільнення. Також смак АФІ може приховуватись через виділення вуглекислого газу, який утворюється внаслідок контакту зі слиною і ство-

рює приємне відчуття у роті та стимулює наступне виділення слини для покращення розпаданя таблетки і розчинення АФІ.

Як приклад, розглянуто технологію таблеток фентанілу [35] із застосуванням цієї технології. До складу таблетки включено 20–200 мг АФІ, в еквівалентних кількостях компоненти шипучої системи натрій гідрокарбонат та кислота лимонна у кількостях 15–60 %, наповнювач – манітол, рН-регулююча речовина – натрій карбонат, натрій крохмаль гліколят, магній стеарат і барвник. У даній системі роль шипучої системи – не тільки забезпечення розпаданя, але й посилення проникнення АФІ.

Таблетки за даною технологією отримують прямим пресуванням суміші АФІ з обраними ДР при низьких тисках, щоб забезпечити швидке розпаданя таблеток, але одночасно отримують низьку стійкість до роздавлювання. З цієї причини було розроблено Cima Labs. компанією і запатентоване PakSolv-пакування в алюмінієвій фользі зі спеціальною формою заглиблень для запобігання фізичній деструкції ОДТ і впливу вологи до якої чутлива шипуча система [36].

**Durasolv-технологія** належить Cima Labs. Inc. (дочірня компанія від Cephalon Corporation) [2, 16, 37]. Технологія передбачає пряме пресування суміші АФІ, наповнювача (Nu-Tab Compressible Sugar (sucrose), FINLAC DC (direct compression Lactitol), Sorbitol Instant Pharma (direct compression sorbitol), Powdered Mannitol (non-direct compression sugar), Powdered Mannitol, Compressible Sugar) і відносно значних кількостей лубрикантів. Отримувана при високому тиску пресування таблетка має відносно високу механічну стійкість (15–50 Н), стираність менше 2 %, може пресуватись на звичайному обладнанні та упаковуватись у пляшки, флакони, блістери, на відміну Orasolv-таблеткам. Дана технологія не заперечує застосування шипучих систем, тому в разі їх присутності вимагається пакування, що запобігатиме впливові вологи (алюмінієві блістери). У разі необхідності можливе маскування смаку, застосування підсолоджувачів, недоліком технології є низькі дози АФІ і більший час розпаданя [2, 16, 38].

**OraVescent-технологія** належить Cima Labs. Inc. (дочірня компанія від Cephalon Corporation) [2, 39] і передбачає розміщення ОДТ у порожнині рота під язик, букально або аплікуючи на ясна з метою трансмукозної абсорбції АФІ. За рахунок кислотно-основної пари у шипучій системі локально створюються спеціальні рН-умови, що регулюють форму існування АФІ (іонізована/неіонізована), яка забезпечує, як і виділення бульбашок вуглекислого газу, більш швидко і повнішу абсорбцію активного компонента, що, у

свою чергу, дозволяє знижувати дозу і в короткий час досягати пікових концентрацій. Таблетки виготовляють методом прямого пресування, упаковка пропонується та ж, що і для Orasolv-таблеток – PakSolv-пакування в алюмінієвій фользі зі спеціальною формою заглиблень.

**Pharmaburst™-технологія** належить SPI Pharma Inc. (New Castle, DE) [2, 16, 38, 40] і є швидкорозчинною системою доставки. Вона передбачає використання попередньо підготовлених ексципієнтів, їхнє сухе змішування з АФІ, ароматизаторами, лубрикантами. Таблетки отримують прямим пресуванням з високою механічною міцністю, низькою стираністю і коротким часом розпадання. Для даної технології характерне застосування звичайного обладнання для пресування і пакування.

Компанія Jrs. Pharma запатентувала готову суміш ДР [41]. Винахід стосується наповнювача, що містять такий целюлозний матеріал, як мікрокристалічна целюлоза, в поєднанні з діоксидом кремнію, розпушувачем і поліолом, цукром або поліол/цукровою сумішшю. Частинки запропонованого наповнювача можуть використовуватись в готових пресованих твердих лікарських формах, які мають високу здатність до дезінтеграції (менш ніж 60 с) при розміщенні їх у ротовій порожнині, в той же час забезпечують прийнятне відчуття в роті. Фірмою SPI Pharma Inc. запропоновано спеціально підготовлену систему вуглеводів на основі сорбіту/маніту та їх композицій, придатну для отримання твердих лікарських форм методом прямого пресування, які повинні швидко і повністю розчинятись або розпадатись у ротовій порожнині протягом 60 с. Винахід також включає тверді лікарські форми, отримані на їх основі з таким же способом застосування [42].

**Quicksolv-технологія** належить Janseen Pharmaceutica (Janssen, дочірня компанія Johnson & Johnson) [2, 16, 43, 44, 45]. Quicksolv є пористою твердою формою, отриманою на основі технології ліофілізації, шляхом заморожування водного розчину/суспензії лікарського засобу з подальшою ліофільною сушкою або заморожений продукт поміщають в органічний розчинник (наприклад, спирт) для видалення надлишку вологи. Екстракцію органічним розчинником здійснюють аж до отримання сухого продукту. У цілому технологія подібна до Zydix-технології. Quicksolv-таблетка є дуже пористою і розпадається дуже швидко. АФІ, який застосовують у цій технології, повинен мати низьку розчинність у воді і обраному органічному розчиннику, мати дрібні розміри частинок (< 50 мкм) і добру водну стабільність суспензії, максимальний вміст АФІ для не розчинних у воді і розчин-

них препаратів 400 мг і 60 мг відповідно [44]. Проблеми, які виникають при заморожуванні (евтектичні суміші, формування склоподібних матриць) та заходи із їх подолання, розглядалися в [1] і характерні для всіх ліофілізаційних технік. Додавання у розчин/суспензію наповнювачів (полімерів, полісахаридів), кріопротекторів (амінокислоти), флокулянтів, регуляторів проникності, консервантів, стабілізаторів (pH-регулятори), ароматизаторів, підсолоджувачів є властивим і цій технології.

Авторами [45] запатентовано швидкорозчинну тверду лікарську форму у вигляді матриці, що містить желатин, пектин та/або соєвий білок і одну або більше аліфатичну амінокислоту, що має від 2 до 12 атомів Карбону.

Перевагою є дуже короткий час розпаду і хороше смакове відчуття за рахунок швидкого ефекту плавлення. Недоліком є тривалість і відносно висока вартість виробництва, необхідність спеціального пакування.

**OraQuick-технологія** належить KV Pharmaceuticals Co. Inc. [2, 46, 47]. Вона передбачає отримання ОДТ методом прямого пресування мікросфер, які виготовляють з використанням технології маскування смаку MicroMask.

KV Pharmaceuticals володіє декількома технологіями маскування смаку [46, 47]. Micromask-технологія передбачає дуже тонке подрібнення частинок АФІ – так званий microparticulate-підхід, внаслідок чого небажаний смак зменшується. Інша MicroMask®-технологія передбачає покриття мікрочастинок АФІ, яке отримується без застосування яких-небудь розчинників і здійснюється при низьких температурах, що дозволяє покривати термочутливі АФІ. Отримані покриті мікросфери мають хороші характеристики плинності і здатності до пресування при низьких тисках, що особливо важливо для прямого пресування і запобігання зношеності обладнання. Матриця покриття, яке оточує мікрочастинки АФІ, вирізняється пластичністю, що дозволяє зберігати механічну цілісність покриття під час пресування. Крім того, такий спосіб дозволяє отримувати мікросфери, які розпадаються протягом декількох секунд і мають добрі органолептичні характеристики [47].

Наразі немає продуктів, отриманих згідно з технологією OraQuick на ринку, але KV Pharmaceutical має продукти на такі стадії розробки, як анальгетики, психотропні і наркотичні препарати, протикашльові, протизастудні і антибактеріальні засоби [2].

**RapiTab-технологія** належить Schwarz Pharma Inc. [2, 48] і передбачає застосування технології DuraSolv, особливості, переваги і недоліки якої розглянуто вище. Компанією Schwarz

Pharma Inc. розроблено новий ЛЗ – ОДТ PARCOPA® (carbidopa-levodopa).

**Wowtab-технологія** належить Yamanouchi Pharmaceutical Technologies, Inc. [2, 46, 49–52] і її назва «без води» вказує на головну властивість цієї ОДТ – швидкий розпад без води у порожнині рота (15 с). Технологія має численні впровадження і готові Wowtab-продукти присутні багато років на ринку Японії і віднедавна й у США.

В основі WowTab-технології є поєднання АФІ і двох типів цукрів, один з яких (А) має низьку здатність до пресування і виконує завдання розчинності ОДТ, другий має високу здатність до пресування (В). Вся технологія складається з чотирьох стадій: грануляції, таблетування, зволоження таблеток, висушування таблеток. Спершу кристалічний цукор (В), здатний переходити в аморфну форму, розчиняють у фармацевтично прийнятному розчиннику, після чого його розчином обробляють/покривають у грануляторі з псевдорозрідженим шаром суміш АФІ з цукром (А), отримуючи гранули, в яких після висушування цукор (В) перебуватиме в аморфній формі. З отриманих гранул формують таблетки, які потім витримують визначений час, «зволужуючи», у термогідростатах (25–35 °С, 85 % відносна вологість), після чого протягом декількох годин висушують. При цьому висушуванні аморфний цукор набуває кристалічності, що збільшує твердість таблетки і стійкість до дії вологи під час зберігання та може підтримувати постійну стабільність таблетки. WowTab-таблетки є більш стійкими до навколишнього середовища, ніж Zydis- або OraSolv-продукти [49–52].

Зокрема, дана технологія описана (як один

із наведених прикладів) у винаході [51] так: суміш фамотидину з еритритолом пропускають через сито, поміщають у гранулятор з псевдорозрідженим шаром і гранулюють за допомогою водного розчину лактиолу. До отриманих гранул додають кальцій стеарат і таблетують. Таблетки зберігають у гідротермостаті 12 год при 25 °С і 80 % відносної вологості, після чого висушують 2 години при 30 °С (вологість 40 %). Отримана таблетка має стійкість до роздавлювання 6,2 кПа і час розпадання 20 с.

Wowtab-продукти мають хороші смакові якості завдяки запатентованій Smoothmelt-технології маскування смаку [53]. Суть маскування полягає у модифікації першого кроку технології Wowtab: як зв'язуючу речовину застосовують розчин суміші цукру (В) із водорозчинним полімером, наприклад, суміш мальтози і полівінілпіролідону з молекулярною масою близько тридцяти тисяч дальтон (повідон Kollidon® 30, BASF, Японія). Внаслідок цього на першому етапі технології утворюються гранули АФІ з цукром (А), покриті водорозчинним полімером і цукром (В) в аморфній формі.

**Zydis® -технологія** була розроблена і запатентована R.P. Scherer, Inc. (зараз нею володіє Catalent Pharma Solutions) [2, 38]. Zydis-композицію – таблетки, практично миттєво (3 секунди) розчинні у ротовій порожнині, отримують ліофілізацією. Ліофілізацію як технологію ОДТ було детально розглянуто [1]. Таблетки представлені Zydis-матрицею складаються з швидкорозчинного матеріалу-носія (наприклад, желатин), у яку включено діючу речовину. Матриця може містити низку ексципієнтів, призначення яких наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Ексципієнти, які формують матрицю Zydis

Ексципієнт	Призначення	Приклади
Полімери	Створюють аморфну структуру, що забезпечує міцність та твердість матриці	Желатин, альгінат, декстран, гідролізований декстрин, ПВС, ПВП
Полісахариди	Забезпечують кристалічність, твердість, покращують смакові характеристики	Маніт та сорбіт
Кріопротектори	Забезпечують кристалічність, твердість, запобігають механічному розсипанню матриці таблетки внаслідок виникнення напруг під час ліофілізації	Гліцин
Речовини для запобігання осадженню діючих речовин	Запобігають седиментації часточок АФІ	Гліцерин
Флокулянти	Забезпечують рівномірність дисперсії	Ксантанова та акацієва камеді
Консерванти	Запобігають мікробному забрудненню	Парабени
Підсилювачі проникності	Підсилюють трансмукозну проникність	Натрію лаурилсульфат
Регулятори рН	Забезпечують хімічну стабільність	Лимонна кислота та натрію гідрооксид
Ароматизатори та підсолоджувачі	Корекція смаку	Аспартам

Технологія Zydys передбачає 4 етапи: змішування рідкого водного розчину/суспензії АФІ і низки ДР, в тому числі полімерної структури (желатин) з сахаридом (маніт); заповнення альвеол у спеціальних блістерах отриманим розчином/суспензією і заморожування у рідким азотом; ліофілізація; упаковка на спеціальному обладнанні і в спеціальне пакування для захисту від впливу навколишнього середовища і забезпечення стабільності продукту [2].

Вигідними для цієї технології є нерозчинні АФІ – вони не утворюють евтектичних сумішей, які потенційно могли б знижувати температуру замерзання, тому верхня межа вмісту для таких АФІ знаходиться достатньо високо – 400 мг, пересторогою для них є розмір часточок, ідеально – якщо вони не перевищують 200 мкм і є не меншими 50 мкм. Розчинного АФІ можна помістити в Zydys-одиницю не більше 60 мг [54].

До переваг технології належить зручність застосування, короткий час розпаду і можливість миттєвого старту абсорбції АФІ, починаючи вже з ротової порожнини, оминання, в зв'язку з цим, традиційного шляху метаболізму, що забезпечує швидке досягнення високого рівня біологічно активної речовини в крові і навіть дозволяє знижувати дозу АФІ, що позитивно позначається на зниженні частоти і рівня побічних реакцій. До недоліків відносять тривалість процесу, складність обладнання як для виробництва, так і для пакування, нетрадиційність пакувального матеріалу, в зв'язку з чим спричинена висока вартість виробництва, низька механічна стійкість готового продукту, лабільність ЛФ щодо впливу вологи і температури. Zydys-технологія вважається кращою для ОДТ. Незважаючи на вищевказані недоліки, номенклатура ЛЗ, виготовлених на її основі значна – більше 20 продуктів виведено на ринок у 50 країнах.

**Ziplets®-технологія** запатентована Pessano con Bornago (Italy) і належить Eurand [2, 16, 38, 55, 56]. Технологія полягає у включенні водонерозчинного АФІ (або покритих часточок АФІ) методом формування/прямого пресування у таблетку з використанням як допоміжних речовин водонерозчинної ДР неорганічного походження і одного або декількох найбільш ефективних дезінтегрантів. Виявилось, що застосування не розчинних у воді неорганічних солей підвищує дезінтеграційні характеристики порівняно з водорозчинними цукрами [2]. Це пояснюється тим, що якщо компонент розчиняється, то рівень дифузії води у таблетку зменшується через формування в'язкого концентрованого розчину в порах. Включення неорганічних наповнювачів, не розчинних у воді, забезпечує отримання, при низькому тиску пресування, таб-

леток з хорошою механічною стійкістю і коротким часом (30–40 с) розпаданню при вмісті АФІ 450 мг і великій середній масі (850 мг). Ziplets®-технологія не вимагає застосування спеціального пакування.

Описано технологію таблеток ібупрофену (Ibuprofen, Cibalgina Due Fast) з наступним складом: 70–95 % водонерозчинних ексципієнтів, з яких 25–40 % складає неорганічна ДР, наприклад, сіль кальцію (гідрогенфосфат, фосфат гідрат або безводний, сульфат), 2–15 % одного або більше супердезінтеграторів (різні марки полівінілпіролідон, модифіковані марки целюлози, різні марки мікрористалічної целюлози) та 4–16 % розчинних наповнювачів (цукор для прямого пресування, лактоза, декстроза, маніт), включно у цей відсоток ароматизатори й підсолджувачі, рН-стабілізатори, зв'язуючі, підсилювачі проникності, розчинні неорганічні солі [55].

**NanoCrystal-технологія** запатентована Elan Corporation і була запропонована для швидко-розчинних таблеток [2, 16, 57]. Технологія полягає у дуже тонкому подрібненні частинок АФІ, яке приводить до збільшення площі поверхні, що, у свою чергу, збільшує розчинність АФІ. Типовий розмір часточок АФІ менше 1000 нм, його досягають шляхом застосування техніки вологого розмелювання. Отримані наночастинки у вигляді водної суспензії з іншими ДР поміщають у спеціальні блістери і піддають ліофілізуванню.

Цю технологію спеціально застосовують для виробництва ОДТ з сильнодіючими і високонебезпечними АФІ, щоб уникнути численних виробничих операцій: змішування, гранулювання й таблетування порошкових мас, які можуть становити небезпеку.

Для контролю процесу нанонізації застосовують різноманітні аналітичні методи – інфрачервону спектроскопію з Фур'є перетворенням, рентгенівську порошкову дифрактометрію, диференціальну скануючу калориметрію, фотонкореляційну спектроскопію.

Як зазначалось в [1], нанонізацію застосовують з метою підвищення розчинності гідрофобних/ліпофільних нерозчинних і малорозчинних АФІ.

Фармако-технологічні характеристики мас/сумішей для таблетування включають визначення кута природного укосу, насипної густини, насипної густини після усадки, індекса Карра, співвідношення Гауснера, об'єм пустот, пористість. Сумісність АФІ з наповнювачами визначають за допомогою інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням. Це визначення має на меті виявлення будь-яких змін у хімічній

будові АФІ після того, як він змішується з наповнювачами [16].

Для ОДТ визначають такі фармако-технологічні показники: зовнішній вигляд, розмір і форма, смакові випробування *in vivo*, товщина таблетки, морфологія, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, час змочування, вологопоглинання, коефіцієнт абсорбції води, розпадання *in vitro/in vivo*, однорідність дисперсії, розчинення, профіль вивільнення, стабільність [16, 54, 58].

### Література

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання / Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 47–51.
2. Fast Disintegrating Drug Delivery Systems: A Review with Special Emphasis on Fast Disintegrating Tablets / Rajendra Awasthi, Gaurav Sharma, Kamal Dua [et al.] // J. of Chronotherapy and Drug Delivery. – 2013. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 16-30. режим доступу: <http://www.chronotherapyjournal.net>
3. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system / Ved Parkash, Saurabh Maan, Deepika [et al.] // J. Adv. Pharm. Technol. Res. – 2011. – Vol. 2 (4). – P. 223–235. режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255350/?report=classic>
4. Coppola Doreen Dissolvable Oral Delivery Technology: No Water or Chewing Necessary / Doreen Coppola // Pharmaceutical Science & Technology News <http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard//pharmtech/372003/69275/article.pdf>
5. AdvaTab® Orally Disintegrating Tablets (ODT) <http://www.aptalisphearmaceuticaltechnologies.com/content/advatab%C2%AE-orally-disintegrating-tablets-odt>
6. Troy Harmon AdvaTab® – A Novel ODT Technology // 12th Annual DDP, San Diego, CA – 22 January 2008. режим доступу: [http://www.iirusa.com/upload/wysiwyg/2008-P-Div/P1295/IIR\\_P1295\\_Harmon.pdf](http://www.iirusa.com/upload/wysiwyg/2008-P-Div/P1295/IIR_P1295_Harmon.pdf)
7. AdvaTab Orally Disintegrating Tablet Technology from Aptalis Pharmaceutical Technologies <http://www.pharmacompare.com/6431-Pharmaceutical-Drug-Delivery-Technologies/58325-AdvaTab-Orally-Disintegrating-Tablet-Technology/>
8. Technology: Diffucaps® <http://www.aptalisphearmaceuticaltechnologies.com/content/technology-diffucaps>
9. Venkatesh M. Gopi. Development of orally disintegrating tablets comprising controlled-release multiparticulate beads / Gopi M. Venkatesh, Phillip J. Stevens, Jin-Wang Lai // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2012. – Vol. 38(12). – P. 1428–1440.
10. Venkatesh G. M., Qian K. K., Vangala S., Clevenger J. M., Guenther D., 2005. Orally disintegrating tablets and methods of manufacture. US patent # «20050232988 A1».
11. Venkatesh G. Granulation approaches for orally disintegrating formulations, in: Parikh, D.M. (ed), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Third Edition. Informa Healthcare, Inc., New York, 2010. – P. 401–434.
12. Rajan K. Verma Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions / Rajan K. Verma, Sanjay Garg // Pharmaceutical Technology On-Line, . – 2001. – Vol. 25 (2). – P. 1–14.
13. US 5807577 A. United States Patent A61K 9/46 Fast-melt tablet and method of making same / Aomar Ouali : Applicant : LAB Pharmaceutical Research International Inc., Quebec, Canada. – Date of filing : 22.11.1992; Date of publ. of appl. : 15.09.1998; Bull. № 562057.
14. F-MELTT Application Date. [http://www.f-melt.com/library/application\\_data.php?id=1](http://www.f-melt.com/library/application_data.php?id=1)
15. F-MELTT Long-nurtured inorganic synthesis technology for achieving rapid oral disintegration. – <http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/f-melt/index.html>
16. Pooja Arora Orodispersible tablets: a comprehensive review / Pooja Arora, Vandana Arora Sethi // Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. – 2013. – Vol. 2(2). – P. 270–284.
17. Orodispersible tablets – an overview / A. Khairnar Dhiraj, P. Anantwar Sanjay, S. Chaudhari Chetan [et al.] // Int. J. of Pharmac. Research and Bio-Science. – 2013. – Vol. 2, № 6. – P. 305–331. [www.ijprbs.com](http://www.ijprbs.com)
18. US 5709876 Saccharide-based matrix / Fuisz; Richard C. : Applicant : Fuisz Technologies Ltd. (Chantilly, VA). – Date of filing : June 7, 1995; Date of publ. of appl. : January 20, 1998; Bull. № 08/482778.
19. US 7815937 Quick dissolve compositions and tablets based thereon / Mezaache; Naima, Frisbee [et al.] : Applicant : Biovail Laboratories International SRL. – Date of filing : October 27, 1998; Date of publ. of appl. : October 19, 2010; Bull. № 10/176135.
20. US 5458823 A Method and apparatus for spinning feedstock material / James H. Perkins, William F. Rutkowski, Michael L. Love [et al.] : Applicant : Fuisz Technologies Ltd. – Date of filing : October 28, 1994; Date of publ. of appl. : October 17, 1995.
21. US 5683720 A Liquiflash particles and method of making same / Garry L. Myers, Robert K. Yang, Mark R. Herman : Applicant : Fuisz Technologies Ltd. – Date of filing : October 28, 1994; Date of publ. of appl. : December 4, 1997.
22. US 5851454 A Spinner head having flow restricting inserts / William F. Rutkowski, Steven E. Frisbee, Mesfin

- B. Abdi: Applicant : Fuisz Technologies Ltd. – Date of filing : June 13, 1997; Date of publ. of appl. : December 22, 1998.
23. Alay Prashanth Kumar Formulation and evaluation of orodispersible tablets of lamivudine / Alay Prashanth Kumar // *Int. J. of Universal Pharmacy and Bio Sciences.* – 2014. Vol. 3, № 1. – P. 30-44. [www.ijupbs.com](http://www.ijupbs.com)
24. Hoda Tayebi Formulation and Evaluation of a Novel Matrix-Type Orally Disintegrating Ibuprofen Tablet / Hoda Tayebi, Seyed Alireza Mortazavi // *Iran J. Pharm. Res.* – 2011. – Vol. 10 (3). – P. 469–479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813047/?report=classic>
25. A Review on Fast Dissolving Drug Delivery Systems – A Pioneering Drug Delivery Technology / Y. A. Chowdary, M. Soumya, M. Madhu Babu [et al.] // *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* – 2013. – Vol. 2 (2). – P. 64–75.
26. Jeong S. H. Frosta: a new technology for making fast-melting tablets / S. H. Jeong, Y. Fu, K. Park // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2005. – Vol. 2, № 6. – P. 1107–1116.
27. Rangasamy Manivannan. Oral disintegrating tablets: a future compaction / Manivannan Rangasamy // *Intern. J. of Pharma Res. and Develop.* – Online [www.ijprd.com](http://www.ijprd.com)
28. Frosta® tablet technology // <http://akinainc.com/frosta.html>
29. US 5464632 A Rapidly disintegratable multiparticular tablet / Gerard Cousin, Etienne Bruna, Edouard Gendrot: Applicant : Laboratoires Prographarm. – Date of filing : December 29, 1994; Date of publ. of appl. : December 7, 1995.
30. US 6106861 A Tablets that disintegrate in the mouth / Charles Chauveau, Edouard Gendrot, Alain Gilles Demichelis, Nouredine Nouri: Applicant : Laboratoires Prographarm. – Date of filing : December 5, 1997; Date of publ. of appl. : August 22, 2000.
31. McLaughlin R., Banbury S., Crowley K. Orally disintegrating tablets the effect of recent FDA guidance on ODT technologies and applications. [database on the Internet]: *Pharmaceutical Technology. Supplement to the September 2009 Issue, API Synthesis and Formulation.* [cited Sep 1, 2009]. Available from: <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=623097&sk=&date=&pageID=4>
32. US 6106861 A Tablets that disintegrate in the mouth / Charles Chauveau, Edouard Gendrot, Alain Gilles Demichelis, Nouredine Nouri: Applicant : Laboratoires Prographarm. – Date of filing : December 5, 1997; Date of publ. of appl. : August 22, 2000.
33. US 5384124 A Solid porous unitary form comprising micro-particles and/or nano-particles, and its preparation / Frederic Courteille, Anne Coutel, Guy Lebreton, Michel Veillard: Applicant : Farmalyoc. – Date of filing : February 12, 1992; Date of publ. of appl. : January 24, 1995.
34. Drug delivery technologies. Cima-Technologies <http://www.cimalabs.com/technology/orasolv.aspx>
35. US7862833 B2 Tablet for buccal, gingival and/or sublingual administration; effervescence acts as a penetration enhancer; pH adjusting substances / Derek Moe : Applicant : Cima Labs Inc. – Date of filing : December 30, 2004; Date of publ. of appl. : January 4, 2011.
36. US 6155423 A Blister package and packaged tablet / Leo D. Katzner, Brian Jones, Jack Khattar, John Kosewick: Applicant : Cima Labs Inc. – Date of filing : April 1, 1998; Date of publ. of appl. : December 5, 2000.
37. US 6024981 A Rapidly dissolving robust dosage form / Rajendra K. Khankari, John Hontz, Sara J. Chastain, Leo Katzner: Applicant : Cima Labs Inc. – Date of filing : April 9, 1998; Date of publ. of appl. : February 15, 2000.
38. Abdul Sayeed. 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](http://www.ijrbsonline.com)
39. OraVescent technology <http://www.cimalabs.com/technology/oravescent.aspx>
40. The power of Pharmaburst ODT technology <http://pharmaburst.com/orally-disintegrating-tablets>, <http://pharmaburst.com/orally-disintegrating-tablets/odt-technology>
41. US 20100285164 A1 Orally Disintegrating Excipient / David Schaible, Louis Mejias: Applicant : Jrs Pharma – Date of filing : May 11, 1998; Date of publ. of appl. : November 11, 1999.
42. US 7118765 B2 Co-processed carbohydrate system as a quick-dissolve matrix for solid dosage forms / Gary Telfer Norman, Kalyan S. Nuguru, Arun F. Amin, Sarath Chandar : Applicant : Spi Pharma, Inc. – Date of filing : October 18, 2002; Date of publ. of appl. : October, 10 2006.
43. Rosie McLaughlin Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications / Rosie McLaughlin, Susan Banbury, Kieran Crowley // *Pharmaceutical Technology.* – 2009. – <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=623097&sk=&date=&pageID=7>
44. 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/>
45. US 5648093 A fast dissolving, solid dosage form defined by a matrix containing gelatin, pectin and/or soy fiber protein and one or more amino acids having from about 2 to 12 carbon atoms is disclosed / Gole; Dilip J., Levinson; R. Saul, Wilkinson; Paul K., Davies; J. Desmond: Applicant : Janssen Pharmaceutica Inc. – Application number 08/447253.
46. 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.
47. Shet N. Taste Masking: A Pathfinder for Bitter Drugs / N. Shet, I. Vaidya // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 1–12. [www.globalresearchonline.net](http://www.globalresearchonline.net)
48. Parcopa Dosage <http://www.drugs.com/dosage/parcopa.html>
49. EP 1072256 A4 Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process for producing the same / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharma Co Ltd, Yamanouchi Pharma Tech Inc. – Date of filing :

- October 13, 1998; Date of publ. of appl. : Marz 31, 2004.
50. WO 1999047124 A1 Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process for producing the same / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharma Co Ltd, Shaklee Corp, Takao Mizumoto, Yoshinori Masuda, Atsushi Kajiyama, Masahiro Yanagisawa, Janaki Ram Nyshadham. – Date of filing : October 13, 1998; Date of publ. of appl. : September 23, 1999.
51. US 6589554 B1 Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process for producing the same / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Yamanouchi Pharma Technologies, Inc. – Date of filing : October 13, 1998; Date of publ. of appl. : July 8, 2003.
52. US 6803054 B2 Forming tablets from mixture of drug and sugar; dissolving in mouth / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Yamanouchi Pharma Technologies, Inc. – Date of filing : June 2, 2003; Date of publ. of appl. : October 12, 2004.
53. US 6465009 B1 Water soluble polymer-based rapidly dissolving tablets and production processes thereof / Fang-Yu Liu [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. – Date of filing : Marz 18, 1998; Date of publ. of appl. : October 15, 2002.
54. Panigrahi R. A Review on Fast Dissolving Tablets / R. Panigrahi, S. Behera // Quality and patient safety. – 2010. – Vol. 1, № 9. [http://www.webmedcentral.com/article\\_view/809](http://www.webmedcentral.com/article_view/809)
55. EP 1058538 B9 Fast disintegrating tablets / Luca Dobetti : Applicant : Aptalis Pharma S.r.l. – Date of filing : Marz 4, 1999; Date of publ. of appl. : January 2, 2013.
56. Arijit Gandhi Mouth Dissolving Tablets: A New Venture in Modern Formulation Technology / Gandhi Arijit // The Pharma J. – 2012. – Vol. 1, № 8. – P. 14–31.
57. 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.
58. 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](http://www.ijupbs.com)

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. В. Вронска, М. Б. Демчук, О. И. Гордиенко<sup>1</sup>, Т. А. Грошовый

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

<sup>1</sup>*Чертковский государственный медицинский колледж*

**Резюме:** ородисперсные таблетки приобретают все большую популярность по сравнению с другими быстрыми системами доставки лекарств, поскольку для их производства возможно использование стандартного оборудования, традиционных вспомогательных веществ и упаковочных материалов. В работе рассмотрены известные запатентованные технологии и примеры их применения, приведены фармако-технологические характеристики масс / смесей для производства таблеток и показатели их качества.

**Ключевые слова:** ородисперсные таблетки, запатентованные технологии, показатели качества.

## MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

L. V. Vronska, M. B. Demchuk, O. I. Hordiyenko<sup>1</sup>, T. A. Hroshovi

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

<sup>1</sup>*Chortkiv State Medical College*

**Summary:** in comparing with other drug fast delivery systems, orodispersible tablets become more popular through the possibility to use standard equipment, traditional excipients and packaging materials for their manufacture. This article examines the most famous patented technologies and examples of their application, presents pharmaco-technological characteristics of mass / mixtures for tablets production and the quality indicators.

**Key words:** orodispersible tablets, patented technologies, indexes of quality.

Отримано 16.12.14



Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком  
УДК 615.015.4:547.79].07

## АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТІАЗОЛУ

©Р. О. Щербина

Запорізький державний медичний університет

**Резюме:** проведено огляд літератури, а саме наукових публікацій вітчизняних та закордонних фахівців, присвячених проблемам та перспективам дослідження фармакологічної активності серед похідних 1,2,4-тріазолу. Узагальнено результати та вказано найбільш перспективні шляхи подальших досліджень.

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-тріазолу, фармакологічна дія, біологічна дія.

**Вступ.** У своїх роботах вчені неодноразово обговорювали біологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу [2, 3, 5, 15]. Так, серед гетероциклічних лікарських препаратів відомі похідні 1,2,4-тріазолу, які зарекомендували себе як високоефективні транквілізатори (тразадон, альпрозолам), протигрибкові (флуконазол, ітраконазол), противірусні (рибавірин), протипухлинні (летрозол) та інші засоби. Впроваджені в світову практику нові, сучасні препарати – Dapiprazole, Sitagliptin, які застосовуються в офтальмологічній та ендокринологічній галузях [4]. Результатом багатаспектних досліджень стало впровадження у ветеринарну медицину нового вітчизняного противірусного лікарського засобу Трифузол® (2-[5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетат) (номер посвідчення: АВ-05486-01-14 від 01.10.14 р.) [7]. Список нових препаратів на основі 1,2,4-тріазолу постійно поповнюється новими лікарськими засобами, адже ця гетероциклічна система малотоксична та фармакологічно активна [3, 5, 15].

Зважаючи на досить широку сферу застосування похідних 1,2,4-тріазолу, узагальнено останні досягнення у вивченні біологічної дії, адже дане дослідження допоможе в подальшому цілеспрямованому створенні нових препаратів.

**Методи дослідження.** У роботі використано бібліосемантичний метод, метод системного підходу, результати власних досліджень.

### Результати й обговорення.

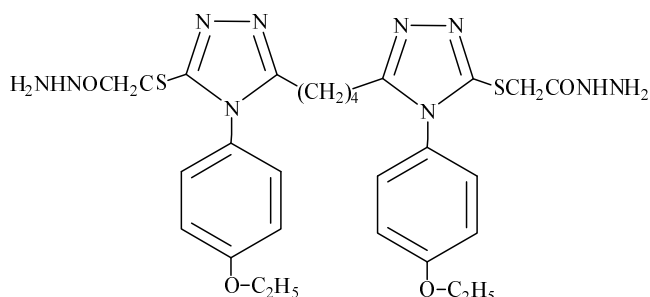
1. **Протимікробна, протигрибкова та протитуберкульозна дія.** Загальновідомо, що похідні 1,2,4-тріазолу проявляють досить високі показники протимікробної та протигрибкової дії [2, 4, 32]. Аналіз даних останніх років показує, що в даному контексті проведено найбільшу кількість досліджень. Дослідженню протимікробної дії присвячено праці [6, 33, 36–38, 40, 41]. Аналіз літературних даних доводить, що похідні 1,2,4-тріазолу по-різному здатні інгібувати ріст патогенної мікрофлори. Так, в роботі [37] відзначена спо-

лука 5-амінобензил-2-[[4,5-дифеніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)сульфаніл]метил]-1,3,4-тіадіазол, яка проявляє досить високу активність відносно штамів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *B. subtilis* та *B. cereus*.

У роботі Rohit Singhi та співавторів приведено результати дослідження антимікробної дії нових асиметричних біс-1,2,4-тріазолів. За результатами досліджень можна зазначити, що досліджені сполуки володіють помірною бактеріостатичною дією відносно штамів *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* [40].

У наступній науковій статті Madhusudan Purohit спільно з Yergeri C. Mayur [33] проводили дослідження бактерицидної дії 1,4-біс(4-заміщених-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)бутанів. Автори встановили мінімальні бактеріостатичні концентрації відносно штамів *B. Subtilis* (6,25-100µg/ml), *S. Aureus* (12,5-100µg/ml), *E. coli* (12,5-100µg/ml), *P. Aeruginosa* (12,5-100µg/ml). Також вчені встановили, що введення в молекулу п-етоксифенільного замісника (рис. 1) значно збільшує протимікробну активність синтезованих речовин (*B. Subtilis* – 6,25µg/ml, *S. Aureus* – 12,5µg/ml, *E. Coli* – 12,5µg/ml, *P. Aeruginosa* – 12,5µg/ml).

Продовжуючи дослідження протигрибкової дії похідних 1,2,4-тріазолу варто згадати такі робо-



**Рис. 1.** Структура 1,4-біс(5[гідразинокарбонілметилтіо]-4-п-етоксифеніл-1,2,4-тріазол-3-іл)бутану, який проявляє протимікробну дію.

ти [17, 43] та патенти [8, 29]. У патенті на корисну модель наші колеги займаючись проблемою пошуку протигрибкових засобів, вказують на досить активну сполуку ([1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілсульфаніл)оцтову кислоту, яка перевищує еталони порівняння ітраконазолу та ністатину в контексті протигрибкової дії відносно *Candida albicans* [8].

У своїй статті Yang X.-D. та Yu Y.-Y. розглянули протигрибкову дію 1-(4-хлорфеніл)-2-(5-((3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанону. Встановлено, що досліджувана сполука помірно інгібує ріст штамів *G. zeae* Petch, *P. infestans* (Mont), *B. berrengeriana* f. sp. *cucumerinum* та *C. arachidicola* [43].

У закордонному патенті містяться дані стосовно дослідження впливу 1,2,4-тріазол-1-іл-пропан-2-олів на *C. albicans*, *Aspergillus* та *Fusarium*. З досліджень видно, що при наявності в молекулі стерильного радикала ( $C_6H_5-CH=CH-$ ) МБцК (мінімальна бактерицидна концентрація) встановлюється на рівні 3,125-6,25 мкг/мл [29].

Проблему пошуку протитуберкульозних препаратів висвітлено в працях [11, 35, 39]. Nuray Ulusoy з колегами дослідили 4-[[2-[[5-(2-фуранил)-4-циклогексил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-пропіоніл]-аміно]-1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-піразол на наявність атимікобактеріальної дії відносно штаму *Mycobacterium tuberculosis* (*H<sub>37</sub>Rv*). Отримані результати показують, що сполука в МБцК 6,25 мкг/мл здатна затримувати зону росту на рівні 66 % [39].

У патенті вітчизняних вчених також відображено результати протитуберкульозної дії похідних 1,2,4-тріазолу. В результаті досліджень вивчено сполуку N'-(2-(5-(4-нітрофеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)бензгідразид, яка за антимікотичною дією перевищує еталон порівняння ізоназид на 20 %. Як і в попередній роботі, використано штам *Mycobacterium tuberculosis* (*H<sub>37</sub>Rv*) [11].

**2. Похідні 1,2,4-тріазолів як потенційні протиракові засоби.** В закордонних патентах міститься інформація стосовно використання похідних 1,2,4-тріазолу при лікуванні ракових захворювань [18, 19, 23, 26, 28]. В роботі Peter J. Connolly зі співавторами вказує на можливість використання 1,2,4-тріазоламіноарил(гетерил)сульфонамідів як речовин, що зменшують проліферацію клітин та інгібіторів активності клітинного циклу [26].

У роботах [19, 23, 28] приведено приклади використання похідних 1,2,4-тріазолу як інгібіторів протеїнкінази. Даний вид фармакологічної активності наявний при введенні в молекулу 1,2,4-тріазолу залишку заміщеного піримідину [28], піридину [19] та бензоксоzepіну [23].

У своїй роботі Lawrence Wai Lok Woo зі співавторами вказують, що похідні 1,2,4-тріазол-1-ілбісфенілу можуть з успіхом бути застосовані в лікуванні ендокриннозалежних пухлин. Науковці стверджують, що дані сполуки можуть бути використані як ефективні інгібітори стероїд-сульфатази та ароматази [18].

**3. Противірусна активність.** У наступних працях [24, 25, 30] розглянуто противірусну активність аналізованих сполук. У роботі [25] розглянуто можливість застосування S-тріазоліл-меркапто ацетанілідів для лікування ВІЛ-інфекції, а саме пригніченням зворотної транскриптази ВІЛ.

Досить перспективна робота Omar D. Lopez та співавторів [24]. Науковцям вдалося відкрити сполуки похідні 1,2,4-тріазолу, які здатні інгібувати функцію білка NS5A, які кодуються вірусом гепатиту С (HCV).

Fedichev P. O., Vinnik A. A. та Kholin M. N., займаючись проблемою пошуку противірусних препаратів, досягли значних успіхів в даному плані. Науковцями знайдена сполука (3-бром-4-метоксифеніл)метиліднегідрозид 5-(4-хлорфеніл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіогліколієвої кислоти, який на підставі порівняльних досліджень з озельтамівіром (торгова марка – Таміфлю®) проявляє кращу активність відносно чотирьох сучасних вірусів грипу. При цьому в експериментах *in vivo* не проявляється токсичний ефект щодо культури клітин [30].

**4. Кардіопротекторна дія похідних 1,2,4-тріазолу.** З літературних джерел відомо [14, 22], що досліджувані нітрогеновмісні гетероциклічні системи проявляють кардіопротекторну дію. У патенті на винахід [14] заявлено сполуку лізінній 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат, який зменшує ділянку некрозу міокарда на 54,5 %, електрофізіологічні прояви ішемії – сумарного ступеня зсуву сегмента ST на 77,7 % і активність маркерного фермента КФК-МВ (серцевий ізофермент) на 60 %. У праці [22] розглянуто таку ж фармакологічну дію, але досліджувані сполуки належать до заміщених 2-ацетамідо-5-арил-1,2,4-тріазолонів. Встановлено сполуки, які проявляють досить перспективні результати та в майбутньому можуть бути застосовані в кардіологічній практиці.

**5. Антикоагулянтна дія.** У роботах [21] розглянуто здатність похідних 1,2,4-тріазолу впливати на фактори згортання крові. Запатентована сполука 1-(5-((R)-(4-{аміно[бензоіліміно]метил}феніламіно)-[2-фтор-3-(2-гідроксіетил)-5-метоксифеніл]метил}-2-піримідин-2-іл-2Н-[1,2,4]тріазол-3-ілокси)етил)овий естер 4-піридинкарбонової кислоти при пероральному введенні має виражену антикоагулянтну дію та може бути корисний як терапевтичний і профілактичний засіб

при захворюваннях, спричинених тромбоембологенезом.

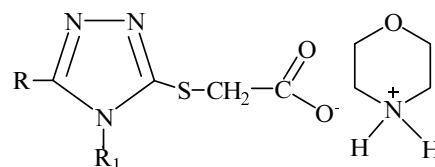
**6. Протизапальна та анальгетична дія.** Продовжуючи огляд літератури відмічено, що похідні 1,2,4-тріазолу проявляють протизапальну [1, 34] та анальгетичну [1, 12] дію. Так, велика кількість робіт, в яких висвітлено протизапальну активність, присвячено саме тіпохідним 1,2,4-тріазол-3-тіонів [12, 34]. Вчені Radwan A. A. та Eltahir K. E. синтезували похідні 4-феніл-5-піридин-4-іл-2,3-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які за показниками інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2 наближаються до еталону целекоксибу [34]. Стосовно анальгетичної активності важливо відмітити роботу вітчизняних вчених [12]. Заявлений амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатної кислоти разом із протизапальною дією володіє анальгетичним ефектом, що за силою дії наближається до еталонів порівняння анальгіну та диклофенаку. Сполука 3-метил-5-[(5-нітрофурфурил-2)тіо]-1,2,4-тріазол гідрохлорид, синтезована Г. Д. Крапивіним зі співавторами, також володіє двома вищезгаданими видами фармакологічної дії, проте анальгезуючий ефект даної сполуки виражений дещо сильніше [1].

Досить цікавий метод використання похідних 1,2,4-тріазолу висвітлено в роботі Jeff Miner та колег. Автори пропонують використовувати 2-(5-бром-4-(4-циклопропілнафталін-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат в поєднанні з колхіцином для лікування подагри (для зменшення болю) [20].

**7. Гіпоглікемічні та гіпохолестеринемічні властивості.** Дослідженням гіпоглікемічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу присвячено декілька робіт [10, 16]. У всіх випадках як цукрознижувальні агенти запропоновано використовувати саме солі 1,2,4-тріазоловмісних кислот. У роботі [16] відмічено сполуку N,N-діетил-2-гідроксіетанамін 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який за силою дії перевищує еталон порівняння метформін на 35,5 %. Науковцями [10] знайдена інша сіль, піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, проте гіпоглікемічна дія даної сполуки дещо нижча від попередньої речовини.

Гіпохолестеринемічну дію обговорено в роботі [9]. Науковці відмічають морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(4-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат та морфоліній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який знижуючи вміст загаль-

ного холестерину в сироватці крові, перевищує прототип кислоти нікотину (рис. 2).



R = 4-піридил, фуран-2-іл; R<sub>1</sub> = етил, 2-метоксифеніл, 4-бромфеніл.

**Рис. 2.** Структура морфоліній 2-(R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів, які проявляють гіпохолестеринемічну дію.

Згадана сполука морфоліній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат виявляє гіпо-β-ліпопротеїнемічну активність. Дані дослідження показують, що рівень β-ліпопротеїдів знижується на 19,63 % порівняно з контролем, а перевищення сили дії еталону порівняння (кислоти нікотину) відбувається на рівні 7,97 % [9].

**8. Вплив похідних 1,2,4-тріазолу на ЦНС.** Здатність згаданих сполук виступати як антидепресанти [27] та препарати для лікування шизофренії [31] описали закордонні науковці. Nadine Jagerovic відмічає здатність похідних 1,2,4-тріазолу до інгібування сігма-1 рецепторів [27]. Thomas Allen Charpie та співавтори вказує на можливість використання похідних імідазо-[5,1-f][1,2,4]-тріазинів як ліків при нервових розладах. Дана мета реалізується тим, що дані сполуки є селективними інгібіторами PDE-2 (фосфодіестераза-2) [31].

Результати протисудомної активності наведено в роботах [13, 42]. Так, автори пропонують N-(4-фторфеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід, N-(4-метоксифеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід та N-{4-[(дифторметил)тіо]феніл}-2-(6,8-диметил[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід як препарати для лікування епілепсії, оскільки вони мають переваги в пригніченні аудіогенних судом порівняно з прототипом – ламотриджином.

**Висновки.** Результати інформаційного аналізу свідчать про широкий спектр фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. Одержані дані зумовлюють актуальність подальших досліджень відмічених гетероциклічних систем на протимікробну, протигрибкову, протитуберкульозну, противірусну, протиракову, протизапальну та анальгетичну дії з метою створення нових високоактивних препаратів.

## Література

1. А.с. 1299112 СССР, МПК<sup>7</sup>С 07 D 405/12, А 61 К 31/41. 3-Метил-5-[(5-нитрофурфурил-2)-тио]-1,2,4-триазол или его гидрохлорид, обладающие антимикробной, анальгетической и противовоспалительной активностью / Крапивин Г. Д., Усова У. Б., Кульневич В. Г. [и др.] ; Пермский гос. ун-т им. А. М. Горького. – № 3766845/04 ; заявл. 05.07.84 ; опубл. 20.12.06.
2. Британова Т. С. Синтез, хімічні та біологічні властивості похідних 4-бензиліденаміно- та 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-*R*-4*H*-1,2,4-триазолію галогенідів : дис. ... канд. фарм. наук / Т. С. Британова. – Запоріжжя, 2012. – 207 с.
3. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-заміщених 4-(2-метокси-феніл)-5-алкіл(арил)-2*H*-1,2,4-триазол-3(4*H*)-тіонів : дис. ... канд. фарм. наук / А. С. Гоцуля. – Запоріжжя, 2011. – 231 с.
4. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2012. – 2320 с.
5. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазоліл-3-тіону : дис. ... канд. фарм. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с.
6. Парченко В. В. Гістологічні дослідження м'яких тканин овець з експериментальним гнійно-запальним процесом на фоні використання похідних 5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіонів / В. В. Парченко // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 84–89.
7. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук / В. В. Парченко. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
8. Пат. 40918 Україна, МПК (2009) C07D 235/00. ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-ілсульфаніл)карбонік кислоти, що проявляють антирадикальну, антиоксидантну, гепатопротекторну та протигрибкову дію / Антипенко Л. М., Коваленко С. І., Карпенко О. В. [та ін.] ; Запорізький держ. мед. ун-т. – № u200814448. – заявл. 15.12.08 ; опубл. 27.04.09, Бюл. № 8.
9. Пат. 44692 Україна, C07D 249/00, A61K 31/41. Солі похідних 2-(5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, які виявляють гіпо- $\beta$ -ліпопротеїнемічну активність / Білай І. М., Пругло Є. С., Книш Є. Г. [та ін.]. – № u200904683. – заявл. 12.05.09 ; опубл. 12.10.09, Бюл. № 19.
10. Пат. 49481 Україна, МПК 2009 C07D 231/00 A61K 31/41. 2-(5-гетерил-4-арил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету I типу / Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Панасенко О. І. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2009 12705 ; заявл. 07.12.09 ; опубл. 26.04.10, Бюл. № 8.
11. Пат. 50129 Україна, МПК 2009 C07D 249/08 (2006.01) A61K31/41. Похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють протитуберкульозну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Парченко В.В. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2009 12672 ; заявл. 07.12.09 ; опубл. 25.05.10, Бюл. № 10.
12. Пат. 61715 Україна, МПК (2011.01) C07D 473/00. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, проти-запальну та анальгетичну дії / Юрченко Д. М., Александрова К. В., Романенко М. І. [та ін.] ; власник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u201100457. – заявл. 17.01.11 ; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14.
13. Пат. 78048 Україна, МПК (2013.01) C07D 251/00. 6,8-заміщені *N*-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіоацетаміди, що проявляють проти-судомну активність / Деміденко А. М., Янченко В. О., Георгіяц В. А. [та ін.] ; власник ДУ «Ін-т фармакології та токсикології НАМН України». – № u 2012 08923 ; заявл. 19.07.12 ; опубл. 11.03.13, Бюл. № 5.
14. Пат. 86668 Україна, МПК (2009) C07D 249/08(2009.01) A61K 31/496 A61P 9/10 (2009.01) A61P 25/28 (2009.01). Лізній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Колесник Ю. М. [та ін.] ; власник НВО «Фарматрон». – № a200705865. – заявл. 25.05.07 ; опубл. 12.05.09, Бюл. № 9.
15. Пругло Є. С. Гіполіпідемічна активність солей 2-(4-*R*-5-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцетових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії : дис. ... канд. фарм. наук / Є. С. Пругло. – Х., 2012. – 184 с.
16. Синтез амідів і гідразидів 2-(5-*R*-4-*R*<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. часопис. – 2008. – № 4 (8). – С. 6–9.
17. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives / R. H. Udipi, Sudheendra, Bheemachari [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 2235–2240.
18. Pat. EP 1966166B1. CA2632437A1, EP1966166A1, US8022224, US20080319037, WO2007068905A1. 1,2,4-triazol-1-yl-bisphenil derivatives for use in the treatment of endocrine-dependent tumours / Lawrence Wai Lok Woo, Toby Jackson, Atul Purohit [et al.] ; Sterix Limited. – № EP20060820490 ; заявл. 12.12.06 ; опубл. 23.01.13.
19. Pat. EP 2322176 A1. МКИ C07D471/04, A61K31/4375, A61P19/00. New 7-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3(2*H*)-one derivatives / Jose Aiguade Bosch, Ines Carranco Moruno. – № EP20090382243 ; заявл. 11.11.09 ; опубл. 18.05.11, приор. 11.11.09.
20. Pat. EP 2560642 A2. МКИ A61K31/4196, A61P19/06, A61P19/00, A61K31/41. Treatment of gout / Jeff Miner, D. Barry Quart, Jean-Luc Girardet. – № EP20110766470 ; заявл. 29.03.11 ; опубл. 27.02.13, приор. 30.03.10.
21. Pat. EP 2571862 A1. МКИ C07D403/04, C07D401/14, A61P7/02, A61K31/506. Prodrug of triazolone compound / R. Clark, F. Matsuura, M. Shinoda [et al.]. – № EP20110725827 ; заявл. 18.05.11 ; опубл. 27.03.13, приор. 20.05.10.
22. Pat. US 20120238607 A1. МКИ A61K31/4166, A61K31/422, A61P9/00, A61P1/16, C07D413/12, A61P7/10, C07D249/12, A61K31/4196 C07D249/12, A61K9/0095, A61K45/06, A61K9/2054, C07D409/04. Substituted 2-acetamido-5-aryl-1,2,4-triazolones and use thereof / Ulf Bruggemeier, Chantal Furstner, Volker Geiss [et al.]. –

- № 13/426,444 ; заявл. 21.03.12 ; опубл. 20.09.12 , приор. 18.03.09.
23. Pat. US 20130079331 A1. МКИ C07D498/04. Benzoxazepin pi3k inhibitor compounds and methods of use / Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley [et al.]. – № 13/681,763 ; заявл. 20.11.12 ; опубл. 28.03.13, приор. 28.09.09.
24. Pat. US 20130085147 A1. МКИ C07D403/14, C07D263/32, C07D413/14, C07D417/14, C07D249/12, C07D471/04. Hepatitis C Virus Inhibitors / Omar D. Lopez, Denis R. St. Laurent, Jason Goodrich [et al.]. – № 13/670,691 ; заявл. 07.11.12 ; опубл. 04.04.13, приор. 30.12.09.
25. Pat. US 8252828 B2. МКИ A61K31/4196, C07D249/08. S-triazolyl б-mercapto acetanilides as inhibitors of HIV reverse transcriptase / Jean-Luc Girardet, Yung Hyo Koh, Martha de la Rosa [et al.]. – № 13/174,538 ; заявл. 30.06.11 ; опубл. 28.08.12, приор. 25.08.04.
26. Pat. US 8299082 B2. МКИ C07D249/14, C07D401/12, C07D403/12, A61K31/497, A61K31/4439. 1,2,4-triazolylaminoaryl (heteroaryl) sulfonamide derivatives / Peter J. Connolly, Stuart L. Emanuel, Robert H. Gruninger [et al.]. – № 12/893,925 ; заявл. 29.09.10 ; опубл. 30.10.12, приор. 08.10.04.
27. Pat. US 8349878 B2. МКИ A61K31/44, C07D249/00. 1,2,4-triazole derivatives as sigma receptor inhibitors / Nadine Jagerovic, Jose Maria Cumella-Montanchez, Maria Pilar Goya-Laza [et al.]. – № 13/229,917 ; заявл. 12.09.11 ; опубл. 08.01.13, приор. 10.11.06.
28. Pat. US 8426397 B2. МКИ A61K31/33. 3-(3-pyrimidin-2-ylbenzyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine derivatives / Dieter Dorsch, Oliver Schadt, Frank Stieber, Andree Blaukat. – № 13/141,447 ; заявл. 26.11.09 ; опубл. 23.04.13, приор. 23.12.08.
29. Pat. WO 2003068142A2. МКИ A61P31/00 C07D403/06. 1,2,4-triazol-1-yl-propan-2-ol derivatives as anti-fungal agents / Rajaram Uday Bapat, A. Mohan Charndavarkar, Madhavadi Vihal Kulkarni [et al.]. – № PCT/IN2003/000024 ; заявл. 11.02.03 ; опубл. 21.08.03.
30. Pat. WO 2012108794 A3. МКИ A61P31/16, C07D249/12, A61K31/41. 1,2,4-triazol-3-ylthioglycolic acid derivatives for use in therapy / P. O. Fedichev, A. A. Vinnik, M. N. Kholin. – № PCT/RU2012/000085 ; заявл. 10.02.12 ; опубл. 26.10.12, приор. 10.02.11.
31. Pat. WO 2012114222 A1. МКИ A61K31/53, A61P25/18, C07D487/04. Imidazo[5,1-f][1,2,4]triazines for the treatment of neurological disorders / Th. A. Chappie, Ch. J. Helal, J. M. Humphrey [et al.]. – № PCT/IB2012/050589 ; заявл. 09.02.12 ; опубл. 30.08.12, приор. 23.02.11.
32. Pat. WO 2013024080 A1. МКИ C07D249/08, A01N43/653. Fungicidal substituted 1-{2-[2-halo-4-(4-halogenphenoxy)-phenyl]-2-alkoxy-2-cyclyl-ethyl}-1h[1,2,4]triazole compounds / J. Dietz, R. Riggs, N. Boudet [et al.]. – № PCT/EP2012/065847 ; заявл. 14.08.12 ; опубл. 21.02.13, приор. 15.08.11.
33. Purohit M. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antimicrobial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes / M. Purohit, Y. C. Mayur // *Med. Chem. Research*. – 2010. – Vol. 11. – P. 170–175.
34. Radwan A. A. Synthesis and in-silico studies of some diaryltriazole derivatives as potential cyclooxygenase inhibitors / A. A. Radwan, K. E. Eltahir // *Arch. Pharm. Res.* – 2013. – Vol. 36 (5). – P. 553–563.
35. Suresh Kumar G. V. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents / G. V. Suresh Kumar, Y. Rajendra Prasad, S. M. Chandrashekar // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, Issue 2. – P. 938–948.
36. Syntesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities / Bayrak Haser, Demirbas Ahmet, Karaoglu Sengul Alpay, Demirbas Neslihan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 1057–1066.
37. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / Lukasz Popielek, Urszula Kosikowska, Liliana Mazur [et al.]. // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, Issue 7. – P. 3134–3147.
38. Synthesis and evaluation of 4-(substituted)-acetylaminio-3-mercapto-5-(4-substituted)phenyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents / Neeraj Upmanyu, Sanjay Kumar, Pawan Porwal [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21, Issue 8. – P. 1967–1976.
39. Synthesis, Characterization, and Evaluation of Antimicrobial Activity of Some 1,2,4-Triazole Derivatives Bearing an Antipyryl Moiety / Nuray Ulusov, Ozgur Ates, Omer Kucukbasmaci [et al.] // *Monatshefte fur Chemie.* – 2003. – Bd. 134. – S. 465–474.
40. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antibacterial studies of new asymmetric bis-1,2,4-triazoles / Rohit Singh, Gurubasavaraj V. Pujar, Madhusudan N. Purohit [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, Issue 5. – P. 2163–2173.
41. Synthesis, radioiodination and biological evaluation of novel dipeptide attached to triazole-pyridine moiety / I. Y. Abdel-Ghany, K. A. Moustafa, H. M. Abdel-Bary, H. A. Shamsel-Din // *J. of Radioanalytical and Nuclear Chem.* – 2013. – Vol. 295, Issue 2. – P. 1273–1281.
42. Vijaya Raj K. K. The one step synresis of 2-(2-bromo-5-metroxyphenyl)-5-(3-arylidene)-1,3-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-6-(5H)-ones and the evaluation of the anticolvunsant activity / K. K. Vijaya Raj, B. Narayana // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2006. – Vol. 181, № 9. – P. 1971–1981.
43. Yang X.-D. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone / X.-D. Yang, Y.-Y. Yu // *Struct Chem.* – 2008. – Vol. 19. – P. 693–696.

## **АНАЛИЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА**

**Р. А. Щербина**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** проведен обзор литературы, а именно научных публикаций отечественных и зарубежных специалистов, посвященных проблемам и перспективам исследования фармакологической активности среди производных 1,2,4-триазола. Обобщены результаты и указаны наиболее перспективные пути дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола, фармакологическое действие, биологическое действие.

## **ANALYSIS OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 1.2.4-TRIAZOLE DERIVATIVES**

**R. O. Shcherbyna**

*Zaporizhzhya State Medical University*

**Summary:** the literature review, namely scientific publications domestic and foreign experts on the problems and perspectives studies of pharmacological activity among the 1.2.4-triazole derivatives are carried out. Based on summarized results the most perspective ways for the further research were proposed.

**Key words:** derivatives of 1.2.4-triazole, a pharmacological effect, biological activity.

Отримано 18.12.14

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

**1.** До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

**2. Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

**3.** Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файла в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

**4. Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

**Таблиця 1.** Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

**5. Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

**Рис. 1.** Підпис до рисунка (по центру).

**6. Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, вбудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

**7.** При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

**8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:**

УДК

**НАЗВА СТАТТІ** (великими літерами, напівжирний шрифт)

**Ініціали та прізвища авторів українською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (українською мовою)

**Ключові слова:** (українською мовою)

**Вступ.** (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

**Методи дослідження.** (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

**Результати й обговорення.** (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

**Висновки.** (з абзацу) Формуються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

**Література** (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

**НАЗВА СТАТТІ російською мовою** (великими літерами, напівжирний шрифт)

**Ініціали та прізвища авторів російською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (російською мовою)

**Ключові слова:** (російською мовою)

**НАЗВА СТАТТІ англійською мовою** (великими літерами, напівжирний шрифт)

**Ініціали та прізвища авторів англійською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (англійською мовою)

**Ключові слова:** (англійською мовою)

**9.** Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование HE-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61.

**(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олегович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з 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, МКИ<sup>3</sup> ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплан» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– книги:

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с.

**(1 автор)**

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. **(2 автори)**

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням ЕКСЕЛ / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ “Укragenпромпродуктивність”, 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психологія менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялуцихина І. М. и др.]; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. **(5 і більше авторів)**

– матеріали конференцій, з'їздів:

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

**10.** Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

**11.** Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

**12.** Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 27 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

**13.** Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу “Фармацевтичний часопис”, видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: [journaltdmy@gmail.com](mailto:journaltdmy@gmail.com), вказуючи назву журналу.

**14.** Окремим електронним файлом (для розміщення на сайті журналу) потрібно надсилати розширене резюме англійською мовою об'ємом до 2 сторінок, яке повинно містити ті ж структурні елементи, що й стаття (вступ, методи дослідження, результати й обговорення і висновки).



## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**Головний редактор** – д. фармац. наук, професор *Грошовий Т. А.* Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Заступники головного редактора** – д. фармац. наук, професор *Гриценко І. С.* Національний фармацевтичний університет, Харків

д. фармац. наук, професор *Марчишин С. М.* Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Відповідальний секретар** – канд. хім. наук, доцент *Вронська Л. В.* Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

## ЧЛЕНИ РЕДКОЛЕГІЇ:

чл.-кор. НАМН України, професор **Ковальчук Л. Я.** – науковий консультант

чл.-кор. НАН України проф. **Черних В. П.** – науковий консультант

проф. Башура О. Г.

проф. Волков К. С.

проф. Георгіянець В. А.

проф. Гладух Є. В.

чл.-кор. НАМН України, проф. Зіменковський Б. С.

проф. Кисличенко В. С.

проф. Кліщ І. М.

проф. Колесник Ю. М.

доц. Коробко Д. Б.

проф. Малоштан Л. М.

проф. Марценюк В. П.

проф. Мисула І. Р.

проф. Немченко А. С.

проф. Посохова К. А.

проф. Соколова Л. В.

проф. Тихонов О. І.

проф. Яковлева Л. В.

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д. С. (Київ)

Грицик А. Р. (Івано-Франківськ)

Громовик Б. П. (Львів)

Гудзенко О. П. (Луганськ)

Доля В. С. (Запоріжжя)

Загорій В. А. (Київ)

Калинюк Т. Г. (Львів)

Климнюк С. І. (Тернопіль)

Коваленко С. М. (Харків)

Комісаренко А. М. (Харків)

Коритнюк Р. С. (Київ)

Криницька Г. Г. (Тернопіль)

Лесик Р. Б. (Львів)

Мазур І. А. (Запоріжжя)

Мамчур В. Й. (Дніпропетровськ)

Новіков В. П. (Львів)

Олещук О. М. (Тернопіль)

Парновський Б. Л. (Львів)

Пономаренко М. С. (Київ)

Самогальська О. Є. (Тернопіль)

Сур С. В. (Київ)

Сятиня М. Л. (Київ)

Трохимчук В. В. (Київ)

Фіра Л. С. (Тернопіль)

Хоменко В. М. (Донецьк)

Чекман І. С. (Київ)

Шманько В. В. (Тернопіль)

Підписано до друку 28.11.2014. Формат 60x84/8.

Гарнітура *Pragmatica*. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 17,90. Обл.-вид. арк. 17,85.

Тираж 600. Зам. № 284.

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