

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

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

2(34)/2015

*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

Свідомство про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації Зареєстровано Міністерством юстиції України Серія КВ №13308-2192 ПП

Certificate of State Registration of printed mass media

Registered by Ministry of Juridice of Ukraine Series KB №13308-2192 PP

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 № 15 від 30 квітня 2015 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 11 від 30 червня 2015 р.).

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

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2015

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2015

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

В. М. Одинцова, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш
(Запоріжжя)

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ S-АЛКІЛПОХІДНИХ
5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4R-1,2,4-ТІАЗОЛ-3-
ТІОНУ 6

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

С. М. Марчишин, Т. М. Гонтова, Е. А. Панасюк
(Тернопіль, Харків)

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
БЕДРИНЦЮ ЛОМИКАМЕНЕВОГО (PIMPINEL-
LA SAXIFRAGA L.) 9

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

О. С. Калюжна (Харків)

РОЗРОБКА ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПРОДУКТУ ХАРЧУВАН-
НЯ КУМИСУ 17

С. Я. Белей, Т. А. Грошовий (Тернопіль)

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ УМОВ ЕКСТРА-
ГУВАННЯ ТА ОДЕРЖАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ
ПОДОРОЖНИКА ЛАНЦЕТОЛИСТОГО 22

С. М. Гурєєва (Київ)

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
ТАБЛЕТОК ВАЛАЦИКЛОВІРУ ГІДРОХЛОРИ-
ДУ 26

І. О. Ведерникова (Харків)

ВСТАНОВЛЕННЯ УМОВ СТАБІЛІЗАЦІЇ МАГ-
НІТНИХ НАНОЧАСТИНОК У СКЛАДІ СИСТЕМ
МАГНІТОКЕРОВАНОГО ТАРГЕТІНГУ ЛІКАРСЬ-
КИХ РЕЧОВИН 32

О. І. Качапут, С. М. Гурєєва (Київ)

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖ-
НИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ У ФОРМІ СУС-
ПЕНЗІЙ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА
РИНКУ УКРАЇНИ 36

В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян (Київ)

ВПЛИВ РОЗЧИННИХ НАПОВНЮВАЧІВ ІЗ
РІЗНИМ РОЗМІРОМ ЧАСТОК НА КІНЕТИКУ
ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРО-
ХЛОРИДУ IN VITRO З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК 40

Н. І. Гудзь (Львів)

РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ДЛЯ
ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ГЛЮКОЗО-
ВМІСНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ
РОЗЧИНІВ 49

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

О. Г. Фетісова (Харків)

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ КРОМОГЛІКАТУ НАТРІЮ В
ОЧНИХ КРАПЛЯХ ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ 55

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

V. M. Odyntsova, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh
(Zaporizhzhia)

ACUTE TOXICITY OF S-ALKYL DERIVATIVES OF
5-(ADAMANTANE-1-YL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-
THIONE 6

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

S. M. Marchyshyn, T. M. Hontova, E. A. Panasiuk
(Ternopil, Kharkiv)

MORPHOLOGICAL-ANATOMICAL INVESTIGA-
TION OF BURNET SAXIFRAGE (PIMPINELLA
SAXIFRAGA L.) 9

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

O. S. Kalyuzhna (Kharkiv)

DEVELOPMENT OF THE LABORATORY
TECHNOLOGY OF THE FUNCTIONAL FOOD
KOUMISS 17

S. Ya. Beley, T. A. Hroshovi (Ternopil)

DEFINITION OF OPTIMAL EXTRACTION
CONDITIONS AND OBTAINING OF PLANTAIN
LANCEOLATE DRUG EXTRACT 22

S. M. Hureyeva (Kyiv)

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND
TECHNOLOGY OF TABLETS OF VALACYCLO-
VIR HYDROCHLORIDE 26

I. O. Vedernykova (Kharkiv)

STUDYING THE CONDITIONS OF
STABILIZATION OF MAGNETIC NANOPAR-
TICLES IN A MAGNETIC TARGETING DRUG
SYSTEMS 32

O. I. Kachaput, S. M. Hureyeva (Kyiv)

THE RESEARCH OF EXCIPIENT'S
ASSORTMENT USED IN FINISHED DRUG
PRODUCTS IN SUSPENSION FORM FOR
INJECTION, WHICH ARE REGISTERED IN
UKRAINE 36

V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian (Kyiv)

EFFECT OF SOLUBLE DILUENTS
WITH DIFFERENT PARTICLE SIZE ON
DISSOLUTION PROFILE OF TRIMETAZIDINE
DIHYDROCHLORIDE FROM MATRIX TABLETS 40

N. I. Hudz (Lviv)

DEVELOPMENT OF ANALYTICAL PROCEDURES
OF QUALITY CONTROL FOR LABORATORY
BATCHES OF DEXTROSE CONTAINING SOLU-
TIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS 49

ANALYSIS OF DRUGS

O. H. Fetisova (Kharkiv)

VALIDATION STUDIES OF CROMOGLICATE
SODIUM ASSAY AT EYE DROPS WITH
ANTIALLERGIC ACTION 55

- Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк, З. Б. Моряк
(Запоріжжя) 60
РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПОСТАДІЙНОГО КОНТРОЛЮ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»
- Л. І. Кучеренко (Запоріжжя) 64
ЩОДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ СУБСТАНЦІЇ ГІПЕРТРИЛУ
- ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ**
- Я. О. Гриньків, О. Б. Блавацька, М. О. Лозинська
(Львів) 68
ІНФОРМАЦІЙНО-ОРГАНІЗАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ
- ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА**
- А. В. Волкова, А. І. Федосов, В. С. Кисличенко
(Харків) 72
ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ УКРАЇНСЬКОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ
- О. В. Літвінова (Харків) 76
АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАТЕНТНО-ІННОВАЦІЙНОЇ СТРАТЕГІЇ ПРИ СТВОРЕННІ ОРФАННИХ ПРЕПАРАТІВ
- О. С. Альбедхані, О. Б. Калушка, Т. А. Грошовий
(Тернопіль) 82
АНАЛІЗ СТАНУ ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ
- ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН**
- А. О. Очеретнюк (Вінниця) 86
ВПЛИВ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБИТОЛОМ ТА НАЕС-LX-5 % НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ФІБРОГЕНЕЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ В ЩУРІВ З ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ ШКІРИ
- Н. В. Давішня, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко
(Харків) 90
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ ГЛЮКОЗАМІНУ З КЕТОПРОФЕНОМ У ФОРМІ КРЕМ-ГЕЛЮ НА СПОНТАННУ БОЛЬОВУ РЕАКЦІЮ В ЩУРІВ
- В. Т. Підченко, І. В. Ніженковська, Н. Г. Бичкова,
Н. А. Бісько, А. Є. Родніченко (Київ) 94
ВПЛИВ ГРИБА GANODERMA LUCIDUM (CURT.:FR.) P. KARST. НА ГУМОРАЛЬНУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ У МИШЕЙ ЛІНІЇ СВА/СА З ВТОРИННИМ ІМУНОДЕФІЦИТОМ
- І. Б. Івануса (Тернопіль) 101
ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН ЗА УМОВ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ТА СУБХРОНІЧНОГО УРАЖЕННЯ АЦЕТАМІНОФЕНОМ НА ТЛІ ДОВГО-
- L. I. Kucherenko, N. V. Parnyuk, Z. B. Moryak
(Zaporizhzhia)
DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS FOR THE STEPWISE CONTROL OF "HYPERTRIL" TABLETS PRODUCTION
- L. I. Kucherenko (Zaporizhzhia)
ON THE STANDARDIZATION OF HYPERTRIL SUBSTANCE
- INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY**
- Ya. O. Hryniv, O. B. Blavatska, M. O. Lozynska
(Lviv)
INFORMATION-ORGANIZATIONAL PROVIDING OF PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH EPILEPSY
- PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS**
- A. V. Volkova, A. I. Fedosov, V. S. Kyslychenko
(Kharkiv)
THE RESEARCH OF UKRAINIAN MEDICINES MARKET STRUCTURE FOR THE TREATMENT OF HEPATOBILIARY SYSTEM DISEASES
- O. V. Litvinova (Kharkiv)
ANALYSIS OF SPECIAL ASPECTS OF PATENT-INNOVATIVE STRATEGY FOR ORPHAN DRUG CREATION
- O. S. Albedhani, O. B. Kalushka, T. A. Hroshovi
(Ternopil)
ANALYSIS OF MANUFACTURING STATE AND THE RESEARCH OF MEDICAL DEVICES ASSORTMENT IN THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET
- PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE**
- A. O. Ocheretnyuk (Vinnytsia)
INFLUENCE OF LACTOPROTEINUM WITH SORBITOL AND HAES-LX-5 % INFUSION'S SOLUTIONS ON BIOCHEMICAL MARKERS OF FIBROGENESIS LUNG TISSUE IN RATS WITH SKIN BURN TRAUMA
- N. V. Davishnia, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko
(Kharkiv)
THE RESEARCH OF INFLUENCE OF COMBINATION GLUCOSAMINE WITH KETOPROFEN IN THE FORM OF A CREAM-GEL TO SPONTANEOUS PAIN RESPONSES IN RATS
- V. T. Pidchenko, I. V. Nizhenkovska, N. H. Bychkova,
N. A. Bisko, A. Ye. Rodnichenko (Kyiv)
INFLUENCE OF MUSHROOM GANODERMA LUCIDUM (CURT.:FR.) P. KARST. ON THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN MICE LINE CBA / CA WITH SECONDARY IMMUNODEFICIENCY
- I. B. Ivanusa (Ternopil)
FEATURES OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM PARAMETERS OF ANIMALS AT ACUTE TOXIC AND SUBCHRONIC POISONING BY ACETAMINOPHEN WITH PROLONGED USAGE OF ESTROGEN AND

ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЕСТРОГЕНІВ
ТА ПРОГЕСТИНІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ ТІОТРИ-
АЗОЛІНОМ ТА ГЕПАДИФОМ

Т. В. Крутських, Н. В. Нестерова, С. Д. Загородня
(Харків, Київ)
ВИВЧЕННЯ ПРОТИГЕРПЕТИЧНОЇ АКТИВНО- 108
СТІ ТАБЛЕТОК АЛЬТАБОР

ФАРМАЕКОНОМІКА

Г. Л. Панфілова, О. В. Цурикова (Харків)
АНАЛІЗ ПРОБЛЕМ ТА РОЗРОБКА ЗАХОДІВ 111
ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАР-
МАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ
НА ЛЕЙКОЗИ В УКРАЇНІ

О. Б. Піняжко, О. М. Заліська (Львів)
ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ І НАПРЯМИ ВИКО- 119
РИСТАННЯ МУЛЬТИКРИТЕРІАЛЬНОГО АНА-
ЛІЗУ РІШЕНЬ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ
УКРАЇНИ ВІДПОВІДНО ДО ЄВРОПЕЙСЬКОГО
ВЕКТОРА РЕФОРМУВАННЯ

ОГЛЯДИ

Л. О. Перехода (Харків)
АНТИКОЇВУЛЬСАНТИ, ЩО МАЮТЬ ГАМК- 124
ЕРГІЧНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ

М. А. Ежнед, О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий
(Чернівці, Тернопіль)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТ- 130
ВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

PROGESTIN AT THE CORRECTION BY
THIOTRIAZOLINE AND HEPADIF

T. V. Krutskykh, N. V. Nesterova, S. D. Zahorodnya
(Kharkiv, Kyiv)
STUDY OF ANTIHERPETHETICAL ACTIVITY
OF TABLETS ALTABOR

PHARMACOECONOMICS

H. L. Panfilova, O. V. Tsurikova (Kharkiv)
ANALYSIS OF PROBLEMS AND DEVE-
LOPING MEASURES TO IMPROVE THE
EFFECTIVENESS OF THE PHARMACEUTICAL
PROVIDING OF PATIENTS WITH LEUKOSIS IN
UKRAINE

O. B. Piniashko, O. M. Zaliska (Lviv)
THEORETICAL FOUNDATIONS AND USE OF
MULTI-CRITERIA DECISION ANALYSIS IN THE
PHARMACEUTICAL SECTOR OF UKRAINE
ACCORDING TO THE EUROPEAN REFORMING
VECTOR

REVIEWS

L. O. Perekhoda (Kharkiv)
ANTICONVULSANTS WITH GABA-ERGIC
MECHANISM OF ACTION

M. A. Yezhned, O. V. Tryhubchak, T. A. Hroshovi
(Chernivtsi, Ternopil)
MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION
AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 615.3' 518' 792' 286.2.099

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ S-АЛКІЛПОХІДНИХ 5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

© В. М. Одинцова, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Запорізький державний медичний університет

Резюме: у статті наведено дані вивчення гострої токсичності похідних S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону. За даними дослідження, гостра токсичність речовин знаходиться в межах від 485-2090 мг/кг, що свідчить про їх низьку токсичність та належність до IV –V класу токсичності.

Найменш токсичною серед досліджуваних S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону була сполука № 7, LD_{50} якої становить 2090 ± 200 мг/кг.

Токсичність S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону залежить від хімічної структури досліджуваних речовин, так в ряду вихідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів від відсутності замісника за N_4 атомом нітрогену до введення метильного та фенільного замісників токсичність зменшувалась від 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

Також було встановлено, що в молекулі (5-(адамантан-1-іл)-4-метил-3-ілтіо)алкілпохідних при подовженні карбонового ланцюга від бутильного до гептильного спостерігається зниження токсичності від 566 до 2090 мг/кг, тоді як подальше зростання кількості атомів карбону в даному ланцюзі призводить до зростання токсичності від 2090 мг/кг до 842 мг/кг.

Ключові слова: гостра токсичність, 1,2,4-тріазол, адамантан.

Вступ. Каркасні сполуки входять до складу багатьох лікарських засобів, не належать до речовин, які синтезуються в організмі теплокровних тварин. Разом з тим, вони синтезуються рослинами [5]. Серед каркасних вуглеводнів на сьогодні найбільше вивчений ряд адамантану.

Вважають, що особливості біологічної дії похідних адамантану пов'язані з наявністю об'ємного і високоліпофільного каркасного ядра. Вірогідно, це відіграє певну роль у формуванні рис біологічної активності похідних адамантану – у багатьох випадках низька гостра токсичність [2] і широкий спектр фармакологічної дії [1, 8, 9].

Ліпофільність адамантанового ядра визначає можливість безпосередньої взаємодії молекул його заміщених похідних з біологічними мембранами, які містять ліпідний шар, а також з гідрофобними фрагментами білків, що входять у структуру рецепторних утворень [7].

Висока ліпофільність і об'ємна структура адамантанового радикала при його введенні в молекули різних біологічно активних сполук значною мірою модифікують їх фармакологічну дію. Таким чином, була модифікована структура ряду антимікробних, протипухлинних, імунодепресивних, гормональних, гіпоглікемічних, анальгетичних, протизапальних, нейротропних засобів [4].

Наведені дані свідчать про те, що похідні адамантану, як і ряд інших каркасних сполук, – це біологічно активні речовини. Що зумовлює інтерес до даних

класів органічних сполук як потенційних джерел для розробки нових лікарських засобів. Зважаючи на високу фармакологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу, поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-тріазолу може привести до утворення високоактивних фармакологічних речовин.

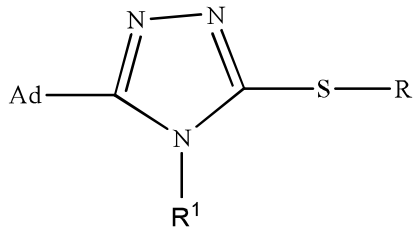
Тому на першому етапі досліджень нашою метою було вивчення гострої токсичності та встановлення деяких закономірностей відносно їх токсичності та будови досліджуваних похідних.

Методи дослідження. Вивчення гострої токсичності проводили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [6] на білих нелінійних щурах обох статей вагою 175–235 г. Використовували 4 групи тварин, по 2 спостереження в кожній, з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, з дотриманням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньочеревно, який готували в дистильованій воді з розрахунку 1 мл суспензії на 100 г ваги тварини. Спостереження проводились через 24 години [3].

Об'єктом досліджень виступали алкілпохідні 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону, які синтезовані на кафедрі токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, професор О. І. Панасенко) методом алкілювання галогеналканами (табл. 1).

Результати й обговорення. За результатами проведених досліджень гострої токсичності

Таблиця 1. Гостра токсичність алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону



№	шифр	R	R ₁	
1	ОПК-48	H	H	485±110
2	ОПК-7	H	CH ₃	898±71
3	ОПК-6	H	C ₆ H ₅	1420±110
4	ОПК-32	C ₄ H ₉	CH ₃	566±45
5	ОПК-33	C ₅ H ₁₁	CH ₃	770±175
6	ОПК-34	C ₆ H ₁₃	CH ₃	1790±220
7	ОПК-35	C ₇ H ₁₅	CH ₃	2090±200
8	ОПК-36	C ₈ H ₁₇	CH ₃	1149±371
9	ОПК-37	C ₉ H ₁₉	CH ₃	898±71
10	ОПК-38	C ₁₀ H ₂₁	CH ₃	842±142
11	ОПК-25	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	1100±214
12	ОПК-26	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	898±71
13	ОПК-27	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₅	870±170
14	ОПК-28	C ₇ H ₁₅	C ₆ H ₅	770±122
15	ОПК-29	C ₈ H ₁₇	C ₆ H ₅	1680±290
16	ОПК-30	C ₉ H ₁₉	C ₆ H ₅	776±73
17	ОПК-31	C ₁₀ H ₂₁	C ₆ H ₅	764±165

S-алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону було встановлено, що токсичність досліджуваних речовин знаходиться в межах від 485 до 2090 мг/кг. Так, найтоксичнішою сполукою виявився вихідний тіон, що не містить замісників за N₄ атомом нітрогену та його ЛД₅₀ складає 485±110 мг/кг.

Менш токсичними виявились тіони, що містять за цим же положенням метильний та фенільний замісник (спол. № 2 і № 3, що становить 898 та 1420 мг/кг, відповідно).

Не набагато токсичним був бутилтіо-4-метил-5-(адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол (спол. № 4), його ЛД₅₀ складала 566±45 мг/кг.

Література

1. Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2013. – № 3 (78). – С. 98–100.
2. Багрий Е. И. Адамтананы: получение, свойства, применение / Е. И. Багрий. – М. : Наука, 1989. – 264 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні

Найменш токсичним серед досліджуваних S-алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону була сполука № 7, ЛД₅₀ якої становить 2090±200 мг/кг.

Проаналізувавши дані отриманих експериментальних досліджень гострої токсичності та хімічної будови досліджуваних сполук, були встановлені деякі закономірності відносно хімічної будови та гострої токсичності.

Так, в ряду вихідних 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів від відсутності замісника за N₄ атомом нітрогену до введення метильного та фенільного замісників токсичність зменшувалась від 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

Також було встановлено, що в молекулі (5-(адамтан-1-іл)-4-метил-3-ілтіо)алкілпохідних при подовженні карбонового ланцюга від бутильного до гептильного супроводжується зниженням токсичності від 566 до 2090 мг/кг, тоді як подальше зростання кількості атомів карбону в даному ланцюзі призводить до зростання токсичності від 2090 мг/кг до 842 мг/кг.

Цікава залежність спостерігається в молекулі (5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-3-ілтіо)алкілпохідних. На відміну від 4-метилпохідних (5-(адамтан-1-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)алкілпохідних введення фенільного замісника за N₄ атомом нітрогену сприяє зростанню токсичності при збільшенні вуглецевого ланцюга алкілпохідних від бутильного до гептильного (від 1100 до 770 мг/кг).

Висновки. Досліджувані S-алкілпохідні 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів належать до IV та V класу токсичності та є малотоксичними або майже нетоксичними, їх ЛД₅₀ становить від 485 до 2090 мг/кг.

Найменш токсичним серед досліджуваних S-алкілпохідних був 5-(адамтан-1-іл)-3-гептилтіо-4-метил-1,2,4-тріазол, ЛД₅₀ якого становить 2090±200 мг/кг.

За результатами досліджень встановлено деякі закономірності відносно хімічної будови та гострої токсичності досліджуваних речовин, так в ряду вихідних 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів від відсутності замісника за N₄ атомом нітрогену до введення метильного та фенільного замісників токсичність зменшувалась від 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

4. Исследование иммуотропной активности некоторых адамантовых производных фенотиазина / И. Е. Ковалев, Л. И. Дуракова, М. И. Шмарьян [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 1977. – №2. – С. 3–7.
5. Морозов И. С. Фармакология адамантанов / И. С. Мо-

розов, В. И. Петров, С. А. Сергеева. – Волгоград : 2001. – 320 с.

6. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т. 7, Вып. 3-4. – С. 2090–2120.

7. Харкевич Д. А. О значении адамантильных радикалов для механизма миопаралитического действия бисчетвертичных аммониевых соединений / Д. А. Харкевич, А. П. Сколдинов, Д. Н. Ибадова // Фармакол. и

токсикол. – 1974. – № 2. – С. 166–171.

8. Odyntsova V. M. Synthesis, physico-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of alkyl derivatives 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion / V. M. Odyntsova, Ye. S. Pruglo // Запорож. мед. журн. – 2015. – № 2 (89). – С. 93–96.

9. Synthesis and study of the actoprotective activity of 4-r-5-adamantane-1-yl- 3(alkylthio)-4-h-1,2,4-triazoles,2-(4-r-5-adamantane-1-yl-4h-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / V. M. Odintsova, A. A. Safonov, Ye. S Pruh-lo [et al.] // Intellectual Arch. – 2013. – Vol. 2, № 6. – P. 17–26.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ S-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

В. Н. Одинцова, О. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в статье приведены данные изучения острой токсичности S-алкилпроизводных 5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиона. По результатам исследований острая токсичность веществ находится в пределах 485–2090 мг/кг, что свидетельствует об их низкой токсичности и принадлежности к IV–V классу токсичности.

Менее токсичным среди исследуемых S-алкилпроизводных 5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиона было соединение № 7, LD₅₀ которого составляет 2090±200 мг/кг.

Токсичность S-алкилпроизводных 5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиона зависит от химической структуры исследуемых веществ, так в ряду исходных 5-(адамантан-1-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов от отсутствия заместителя при N₄ атоме азота до введения метильного и фенильного заместителя токсичность уменьшается от 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

Также было установлено, что в молекуле (5-(адамантан-1-ил)-4-метил-3-илтио) алкилпроизводных при удлинении карбоновой цепи от бутильной до гептильной наблюдается снижение токсичности от 566 до 2090 мг/кг, тогда как дальнейшее увеличение количества атомов карбона в данной цепи, приводит к увеличению токсичности от 2090 мг/кг до 842 мг/кг.

Ключевые слова: острая токсичность, 1,2,4-триазол, адамантан.

ACUTE TOXICITY OF S-ALKYLDERIVATIVES OF 5-(ADAMANTANE-1-YL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE

V. M. Odyntsova, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

Zaporizhia State Medical University

Summary: the article presents the data of acute toxicity of S-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thione. According to the study an acute toxicity of the substances is in the range from 485-2090 mg/kg, which testifies to their low toxicity and belongs to the IV-V toxicity class.

The least toxic among the studied S-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thione was the compound № 7, which LD₅₀ is 2090±200 mg/kg.

The toxicity of S-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thione depends on the chemical structure of the investigated substances so in the row of the derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiones from the absence of the substitute on the N₄ atom of nitrogen prior to the introduction of methyl and phenyl substitutes the toxicity decreased from 485 mg/kg up to 1420 mg/kg.

It was also found that in the molecule of (5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-3-ylthio) of alkyl derivatives when lengthening of a carbon chain from butyl to heptile accompanied by a toxicity decrease from 566 to 2090 mg/kg of the carbon atoms' number in the chain leads to the toxicity increase from 2090 mg/kg to 842 mg/kg.

Key words: acute toxicity, 1,2,4-triazole, adamantane.

Отримано 03.03.2015

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою
УДК 581.4:582.794.1

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕДРИНЦЮ ЛОМИКАМЕНЕВОГО (PIMPINELLA SAXIFRAGA L.)

© С. М. Марчишин, Т. М. Гонтова, Е. А. Панасюк

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

Резюме: проведено морфолого-анатомічне дослідження трави та кореневищ бедринцю ломикаменевого. Для ідентифікації сировини встановлено основні макро- і мікроскопічні ознаки.

Ключові слова: бедринець ломикаменевого, трава, кореневища, макро- і мікроскопічні ознаки.

Вступ. Бедринець ломикаменевого (*Pimpinella saxifraga* L.) – багаторічна трав'яниста гола або короткоопушена рослина з родини селерові (*Apiaceae*) з прямими, розгалуженими, тонкоробристими стеблами з виповненою серцевиною, заввишки 30–60 см. Кореневище багатоголове, гіллясте. Прикореневі і нижні стеблові листки довгочерешкові перисторозсічені або перисті, середні стеблові – перисто-роздільні, верхні – у вигляді піхов, без пластинок. Квітки дрібні, білі, п'ятипелюсткові, зібрані в складні багатопроменеві зонтичні суцвіття. Плоди – дрібні яйцеподібні двосім'янки. Росте розсіяно на схилах, трав'янистих горбах, на лісових галявинах, серед чагарників, уздовж доріг по всій території України. Цвіте з червня по серпень [1, 2, 5, 6].

З давніх-давен бедринець ломикаменевого використовували у народній медицині як спазмолітичний, протизапальний, сечогінний, відхаркувальний, протикашльовий, фотосенсибілізуєчий засіб [3].

Рослина є офіційною в німецькій і швейцарській медицині; в Україні – неофіційна. Бедринець ломикаменевого є недостатньо вивченою рослиною, тому вважаємо доцільним провести морфолого-анатомічне і фітохімічне дослідження.

Мета нашої роботи – провести макро- і мікроскопічний аналіз трави та кореневищ бедринцю ломикаменевого. Сировину заготовляли на трав'янистих пагорбах і схилах у Гусятинському районі Тернопільської області у 2014 році (траву – у липні-серпні, кореневища – восени після відмирання надземної частини рослини).

Методи дослідження. Для вивчення морфологічної будови сировини використовували лупу та бінокулярний мікроскоп МБС-9. При мікроскопічному дослідженні для вивчення анатомічної будови бедринцю готували мікропрепарати зі свіжозібраної та фіксованої в суміші 96 % етанол – гліцерин – вода очищена (1 : 1 : 1) сировини [4, 7]. Діагностичні мікроскопічні ознаки фіксували за допомогою мікроскопу «Granum» при збільшенні ×40, ×100, ×400 разів.

Фотознімки робили за допомогою фотоапарату Sony DSC-W80.

Результати й обговорення.

Макроскопічні ознаки кореневища бедринцю ломикаменевого

Веретеноподібні, поздовжньо-зморшкуваті кореневища до 5 см завдовжки, товщиною від 2 до 5 мм. Зовні сірувато-бурого кольору, злам нерівний, жовтувато-білого кольору з жовто-бурими крапками. Запах сильний, ароматний, подразнюючий. Смак гострий, солодкувато-гіркий.

Мікроскопічні ознаки кореневища бедринцю ломикаменевого

Кореневище. Кореневище вкрите товстим шаром перидерми (рис. 1, 1). Корова паренхіма добре розвинена, складається з великих паренхімних клітин, що підстеляють покривну тканину і нижче розташовані дрібні клітини – елементи флоєми. Шар флоєми добре виражений, при додаванні розчину Люголя флоєма паренхіма забарвлюється у темно-синій колір, що доводить накопичення крохмалю (рис. 1, 2). Флоєма розділяється рівномірно широкими серцевинними променями. У верхній частині корової паренхіми містяться видовжені повітряні порожнини. У коровій паренхімі зустрічаються чисельні невеликі схизогенні вмістища округлої форми (рис. 1, 2), паренхімні клітини, що оточують їх, містять крохмаль. Центральний циліндр чітко відокремлений шаром камбію (рис. 1, 3). Судини розташовуються видовженими ланцюжками. Деревинна паренхіма накопичує крохмаль. У центрі кореневища чітко виражена порожнина.

Макроскопічні ознаки трави бедринцю ломикаменевого

Стебла тонкоробристі, розгалужені, короткоопушені. Листки перисті, довгочерешкові, край зубчастопилчастий. Квітки дрібні, п'ятипелюсткові, зібрані в складні зонтичні суцвіття. Плоди – дрібні яйцеподібні двосім'янки. Листкова пластинка зверху зелена, знизу – світло-зелена, квітки білі. Запах слабкий, приємний. Смак пряний, гіркуватий.

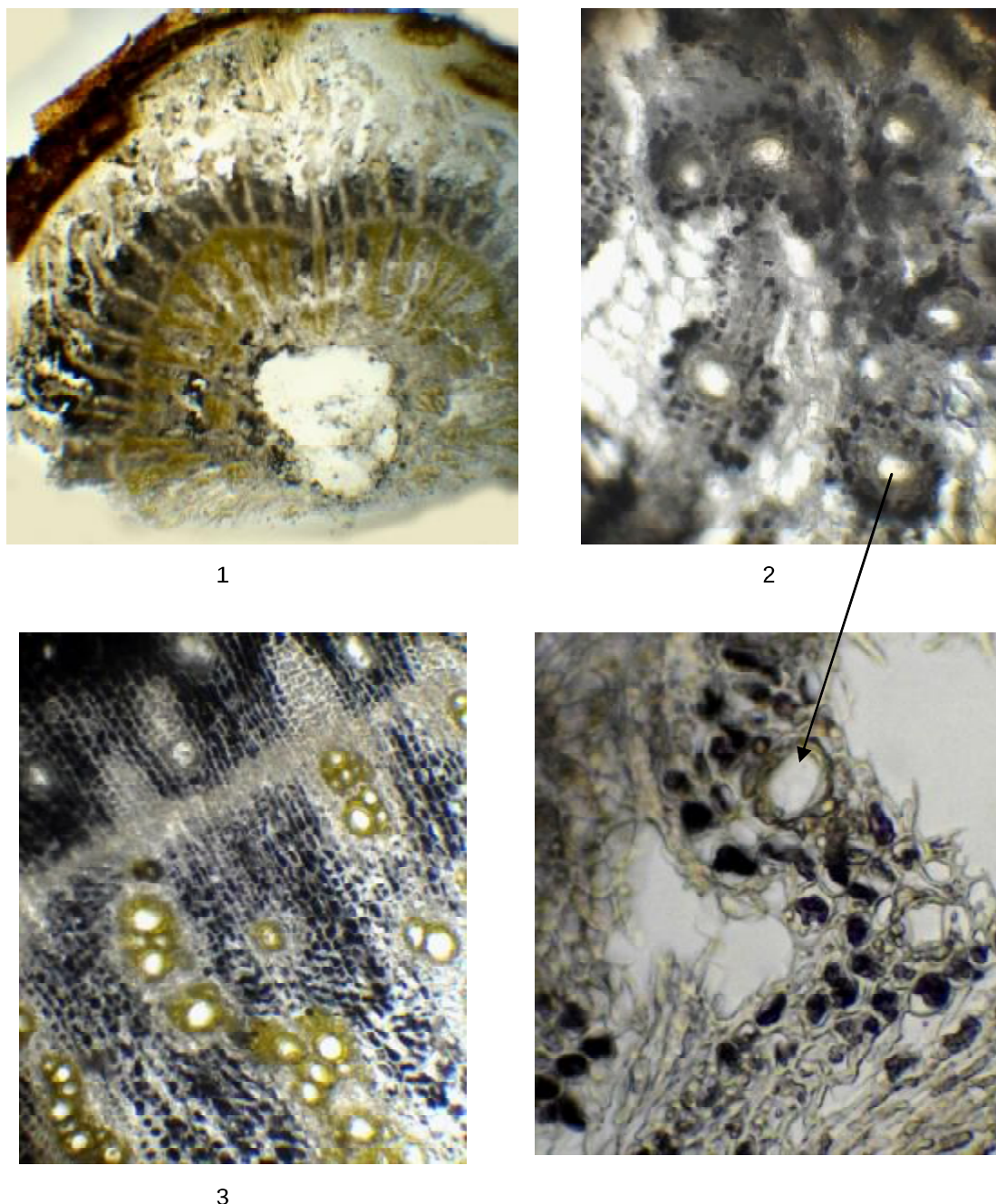


Рис. 1. Кореневище бедринцю: 1 – загальний вид, 2 – запасуюча кора паренхіма зі скізогенними вмістищами, 3 – фрагмент центрального циліндру.

Мікроскопічний аналіз трави бедринцю ломікаменевого

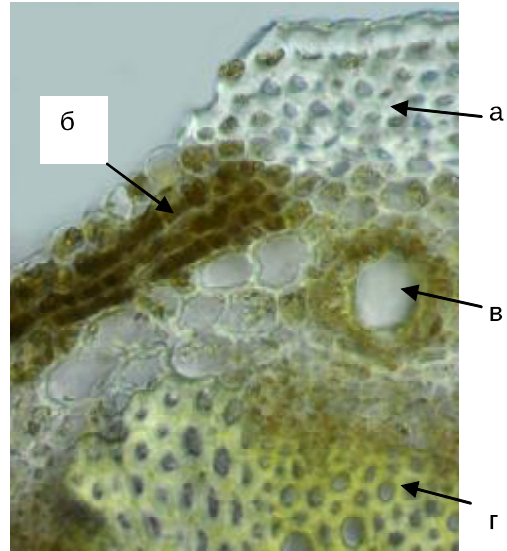
Стебло на поперечному розрізі у верхній (рис. 2, 1) та середній частині багаторебристе, з округлими широкими 8 ребрами, у нижній частині ребристість майже не виражена (рис. 2, 3). Епідерма стебла дрібноклітинна, оболонки клітин прямих, слабо потовщені (рис. 3, 1, 3, 2). Продихи овальні, великі, нечасті. Продиховий апарат аноміцитного та анізоцитного типів (рис. 3, 2 а, б). Епідерма опушена нерівномірно.

У верхній частині стебла опушені значно менше, ніж у середній і нижній. Трихоми розташовуються поодинокі між ребрами і групами по ребрах (рис. 3, 1, 3, 3, а-в, 2, 1, 2, 3). Криючі трихоми довгі, зігнуті, багатоклітинні з невеликою базальною клітиною і видовженими основними клітинами (рис. 3, а), конічні 2-клітинні короткі (рис. 3, б), довгі 3-клітинні прямостоячі з видовженою апікальною клітиною (рис. 3, в).

Анатомічна будова стебла у нижній, середній та верхній частинах стебла перехідного типу (рис. 2, 1,



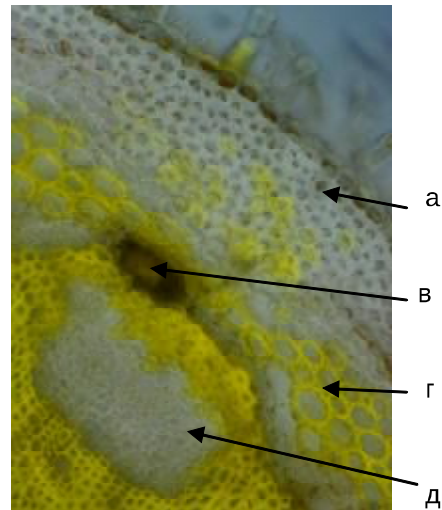
1



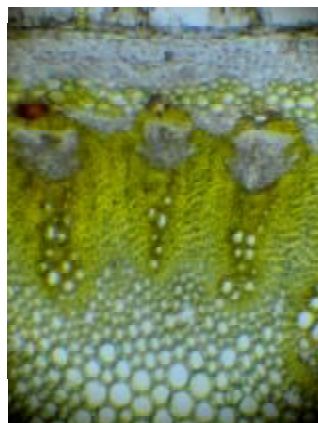
2



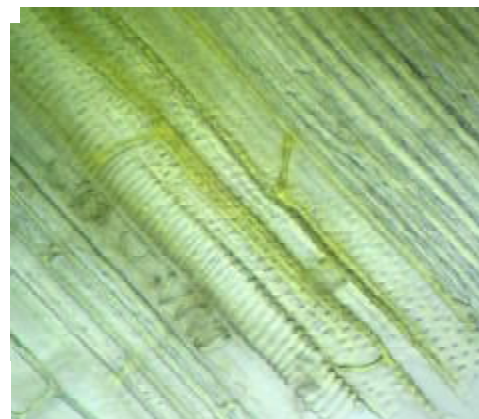
3



4



5



6

Рис. 2. Стебло бедринцю: 1 – верхня частина, 2 – фрагмент корової паренхіма (а – кутова коленхіма, б – хлоренхіма, в – схізогенне вмістище, г – склеренхіма), 3 – нижня частина, 4 – фрагмент центрального циліндру (а – кутова коленхіма, в – схізогенне вмістище, г – склеренхіма, д – флоєма), 5 – нижня частина, 6 – кільчасті, спіральні, пористі судини.

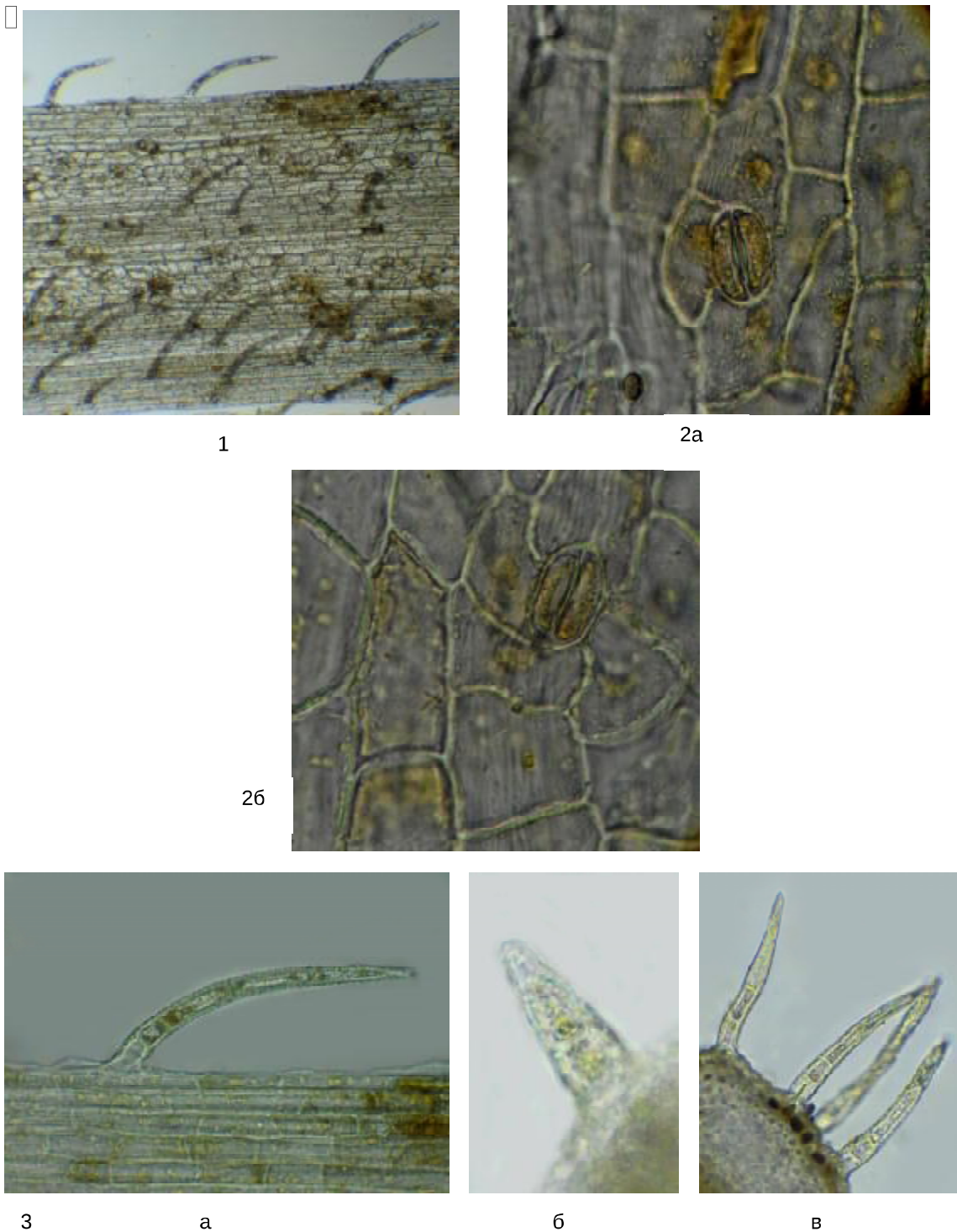


Рис. 3. Епідерма стебла бедринцю: 1 – загальний вигляд, 2 – тип продихового апарату: а – анізоцитний, б – аномоцитний, 3 – трихоми: а – довгий багатоклітинний волосок, б – 2-клітинний короткий волосок, в – 3-клітинний волосок.

2, 3). У верхній частині епідерму підстеляє добре виражений шар кутової коленхіми (рис. 2, 2 а). Між ділянками коленхіми розташовується 3-4 шари хлоренхіми (рис. 2, 2 б). Нижче розташована 1-2-шарова

корова паренхіма, клітини якої великі, тонкостінні. Ендодерма виражена. У коровій паренхімі навпроти ребер розташовані схізогенні вмістища округлої форми (рис. 2, 1, 2 в). Основні судинно-провідні пучки

овальні майже однакові за формою, між ними містяться дрібні вузькі пучки (рис. 2, 1). Флоема дрібноклітинна, шар камбію виражений, тонкий, у ксилемі переважає склерифіковані клітини лібриформу, що щільним шаром підстиляють клітини камбію. Судини ксилеми широко просвіті, нечисельні, розташовані безпорядно, за типом кільчасті, спіральні, пористі (рис. 2, 1, 2, 6). Серцевинні промені широкі, оболонки клітин склерифіковані. Перимедулярна зона представлена паренхімними невеликими клітинами, з тонкими оболонками. Серцевина складається з паренхімних клітин різного розміру.

Анатомічна будова стебла у нижній частині (рис. 2, 3) відрізняється за кількома ознаками: епідерма більше опушена, коленхіма кутовопластинчаста (рис. 2, 4 а), оболонки клітин коленхіми та корової паренхіми частково склерифікуються (рис. 2, 4 в), схізогенні вмістища мають видовжену форму (рис. 2, 4 в), флоема добре розвинена і закладається широкою ділянкою (рис. 2, 4 д), судини ксилема широкопросвіті, більш виражені, розташовуються ланцюжками, склерифікація клітин серцевинних променів більш виражена, під провідними пучками також виражений шар склеренхіми, серцевина добре виражена, клітини більш-менш однакового діаметра.

Листок дорзівентрального типу будови (рис. 4, 2). Палісадний мезофіл 2-рядний, губчастий – 4-рядний. Клітини палісадного мезофілу невеликі, слабо виражені, за формою циліндричні або овальні, клітини другого внутрішнього шару розташовані нещільно. Клітини губчастого мезофілу дрібні, округлі або видовжені горизонтально. Продихи на нижній епідермі виступаючі (рис. 4, 2 а). Головна жилка округла зі слабо виступаючою верхньою частиною і значно виступаючою нижньою (рис. 4, 1). Епідерму підстеляє шар добре розвиненої кутової коленхіми. У центрі головної жилки міститься великий провідний пучок овальної форми. З обох боків провідного пучка фло-

ему і ксилему оточує склеренхіма. Клітини паренхіми середні за розмірами.

Верхня епідерма представлена паренхімними клітинами різної форми – від багатокутових до ізодіаметричної форми (рис. 4, 3). Оболонки клітин слабо, чоткоподібно потовщені, з вираженими прямими порами. Між жилками клітини мають центричне розташування, ближче до жилки вони витягнуті, орієнтування вздовж жилок. Клітини нижньої епідерми над жилками (рис. 4, 4) витягнуті, прямостінні, з потовщеним оболонками. Між жилками клітини паренхімні, тонкостінні, з сильно звивистими оболонками (рис. 4, 5). Продихів багато, вони великі, овальної форми. Тип продихового апарату парацитний і аномоцитний.

Листок опушений нерівномірно (рис. 4, 2, б). Більше трихом з нижнього боку, вони розташовані, в основному, групами вздовж жилок. За типом трихоми криючі 1-6-клітинні, товстостінні, бородавчасті, із закругленими верхівками.

Верхня епідерма пелюсток представлена паренхімними звивистостінними клітинами (рис. 5, 1) з сочкоподібними виростами конічної форми (рис. 5, 2). На верхівках сосочків слабо виділяється складчаста кутикула. Клітини нижньої епідерми паренхімні, зі слабо звивистими тонкими оболонками, з великою кількістю продихів парацитного і аномоцитного типу (рис. 5, 3). Нижня епідерма вкрита шаром складчастої кутикули (рис. 5, 4). На верхній і нижній епідермі рідко зустрічаються криючі 1-3-клітинні трихоми з загостреними верхівками (рис. 5, 5 а, б). Пилок видовженої форми, з потовщеною оболонкою, за формою нагадує цифру 8.

Висновки. Вивчено морфолого-анатомічні ознаки бедринцю ломикаменевого та визначено основні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки кореневищ, стебел, квіток та листків, які будуть використані при стандартизації лікарської сировини – розробки МКЯ «Бедринцю трава» та «Бедринцю кореневища».

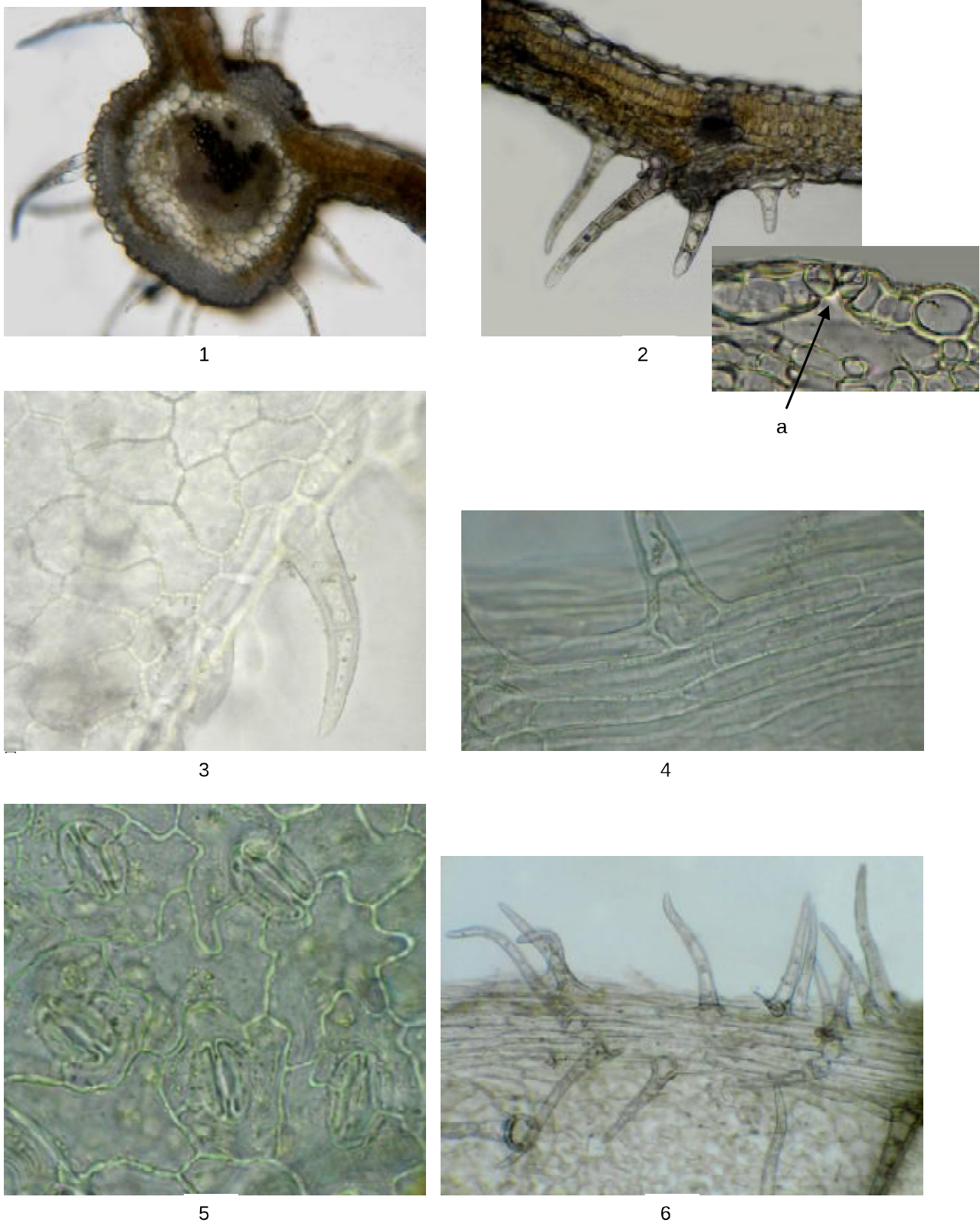
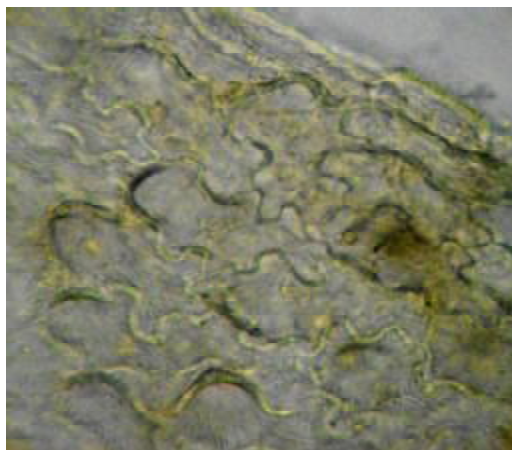
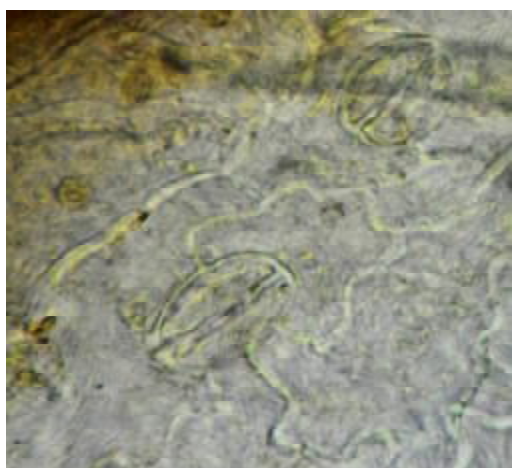


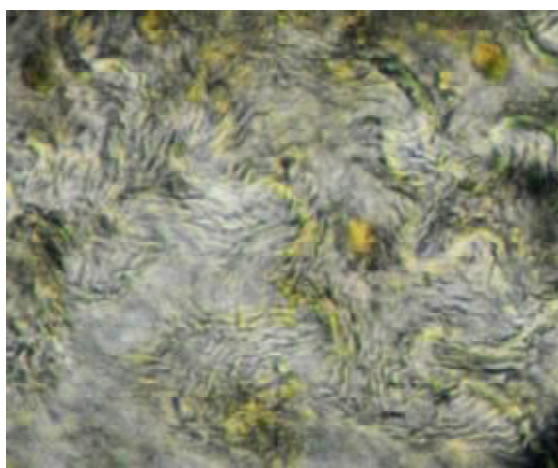
Рис. 4. Листок бедренцю: 1 – головна жилка, 2 – поперечний розріз листка, а – продих, 3 – верхня епідерма, 4 – епідерма над жилкою, 5 – нижня епідерма, 6 – опушення над жилкою.



1



3



4



5а



5б



6

Рис. 5. Пелюстка: 1 – верхня епідерма, 2 – сосочкоподібні вирости, 3 – нижня епідерма, 4 – складчаста кутикула, 5 – трихоми: а – 3-клітинний волосок, б – 1- та 4-клітинний волосок, 6 – пилок.

Література

1. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. – К. : Наук. думка, 1987. – 548 с.
2. Марчишин С. М. Лікарські рослини Тернопільщини / С. М. Марчишин, Н. О. Сушко. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2007. – С. 48–50.
3. 100 самых популярных лечебных растений / сост. : В. Рыжская. – Донецк : Мультипресс, 2010. – 287 с.
4. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятови и др.]. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
5. Травник [Электронный ресурс] // Бедринець ломикаменевий. – Режим доступу до інф.: <http://dna.com.ua/3971-bedrines-lomikameneviy.html> Фармакогнозия.
6. Атлас: учебное пособие: в 3-х томах. – М. : ГЭОТАР-Медицина, 2010. – Т 3. – 488 с. : ил.
7. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей / Г. П. Фурст. – М. : Наука, 1979. – 154 с.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕДРЕНЦА КАМНЕЛОМКОВОГО (PIMPINELLA SAXIFRAGA L.)

С. М. Марчишин, Т. М. Гонтовая, Э. А. Панасюк

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

Резюме: проведено морфолого-анатомическое исследование травы и корневищ бедренца камнеломкового. Для идентификации сырья установлены основные макро- и микроскопические признаки.

Ключевые слова: бедринець камнеломковий, трава, корневища, макро- и микроскопические признаки.

MORPHOLOGICAL-ANATOMICAL INVESTIGATION OF BURNET SAXIFRAGE (PIMPINELLA SAXIFRAGA L.)

S. M. Marchyshyn, T. M. Hontova, E. A. Panasiuk

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

Summary: the investigation of the herb and rhizome of burnet saxifrage was conducted. The main macro and microscopic features were set for the identification of the raw material.

Key words: burnet saxifrage, herb, rhizome, macro- and microscopic features.

Отримано 11.03.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком та кан. фармац. наук, доц. Н. І. Гудзь
UDK 637.146.2 : 615.32

DEVELOPMENT OF THE LABORATORY TECHNOLOGY OF THE FUNCTIONAL FOOD KOUMISS

O. S. Kalyuzhna

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: based on the results of the experimental studies and the conducted analysis the composition of koumiss (namely pasteurized skimmed cow milk, powdered skimmed milk, honey, dry (alcohol flora) and ready biokefir (lactic acid flora), drinking water) has been selected, and the laboratory technology for its preparation have been developed. Koumiss is a functional food product. The rational method of fermentation (namely separate fermentation), which is the main stage in the process of koumiss preparation, and the amount of the fermentation starter (20 %), the proportion of lactic acid and yeast flora in the starter (2:1) have been chosen.

Key words: koumiss, functional food products, laboratory technology.

Introduction. The works on the development and research of functional foods and nutraceuticals are rapidly expanding throughout the world [1]. According to the definition of the European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FUFOSE) functional food is a food that beneficially affects one or more target functions in the body beyond adequate nutritional effects in a way that is relevant to either an improved state of health and well-being and/or reduction of risk of disease [2]. It is consumed as part of a normal food pattern. Fermented milk products (FMP) deserve special attention among the great number of functional foods [3].

In most countries of the world, particularly in Ukraine, people more often use cow milk, at least – milk of goat, sheep, mare and more rarely – milk of camel, bull, deer in their diet [4]. Based on various kinds of milk and beneficial microorganisms different types of FMP are obtained by fermentation.

For our region traditional FMP are kefir, yogurt, ryazhenka, sour cream, etc. [5]. The non-traditional FMP for our region on the basis of the traditional cow milk, as well as other types of raw milk have appeared due to the relevance of a healthy diet at the market.

In the context of this topic it should be also noted the people's desire to consume the ecologically safe products free of impurities and additives. Therefore, in recent years recipes which can help people to prepare healthy FMP at home have become very popular in Ukraine [6-8].

The new products for our market are ayran, tan, koumiss, matsun and etc. Koumiss, which is a very popular FMP for the people of Mongolia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, and some regions of Russia and Bulgaria, has been chosen as the object of this work. This beverage is made of mare milk by a joint natural fermentation of lactic acid bacteria and yeast (lactose is fermented to lactic acid and alcohol) [4, 9].

It is known that in some countries koumiss is used as a medicine to treat some diseases of the cardiovascular, digestive, and neurological systems, and to cure infections such as tuberculosis. Treatment effects of koumiss are due to the composition of mare milk, and some bioactive components, mainly antimicrobial agents, may be formed through fermentation of lactic acid bacteria and yeasts [4].

The aim of this work was to develop the technology for laboratory preparing koumiss, which is functional food product that is non-traditional for our region FMP.

Research methods. To assess efficiency of the process of fermentation, the number of yeast cells and titratable acidity were determined. The total number of yeast cells was counted by the usual method using conventional light microscopy with the Goryaev counting chamber. The titratable acidity was measured by the titrimetric method or by reacting the acids present with sodium hydroxide (0.100 M NaOH solution) to a chosen end point, close to neutrality, as indicated by an acid sensitive colour indicator (phenolphthalein) [10].

The study of the qualitative composition (the presence of lactic acid bacteria and yeast) of products was performed by the method of the Gram stain [11].

The study of the quantitative composition (the number of lactic acid bacteria and yeast cells) of products was performed by the Koch's pour-plate method [12]. This method is in making serial dilutions of the sample (1:10, 1:100, 1:1000, etc.) in sterile water and cultivation on the nutrient agar (MRS agar – for lactic acid bacteria and Sabouraud dextrose agar – for yeast) in a Petri dish that is sealed and incubated. To be effective, dilution of the sample was arranged so that on average 30–300 colonies of the microorganisms grew (for yeast – up to 100). After appropriate incubation (for 24–48 h at the temperature of 37 °C for lactic acid bacteria and at 27°C for yeast) the dishes were examined for the presence

of colonies grown on the medium. The unit of measurement is CFU/ml (colony forming units per milliliter). Calculation of this is a multiple of the counted number of colonies multiplied by the dilution used.

Results and Discussion. The first stage was the selection of ingredients for the preparation of koumiss in the laboratory conditions from the raw material available for our region. Koumiss is usually made of mare milk, but the industrial horse breeding in our country is underdeveloped [13], so this kind of the milk raw material is not economically and technologically feasible.

Mare milk contains the lower content of protein and fat and the higher content of lactose than cow. It is necessary to modify cow milk to make it suitable for preparation of koumiss because of the difference in composition between mare and cow milk because of the difference in composition between mare and cow milk, [4, 9].

In industrial conditions for production of koumiss the skimmed cow milk is used; it is pasteurized, i.e. subjected to heat treatment at a temperature of 80-82 °C for 5 min, and whey proteins precipitated in the form of suspension during pasteurization are dispersed by homogenization at a pressure of 12-14 MPa before fermentation [9, 13]. Therefore, pasteurized skimmed cow milk was selected for koumiss preparation in the laboratory conditions.

Concentrates are added for the purpose of enrichment of cow milk with whey protein. Thus, powdered skimmed milk was chosen as a rather cheap and affordable ingredient.

As koumiss is the product of a complex lactic acid and alcoholic fermentation, dry baker's yeast containing species of *Saccharomyces cerevisiae* was chosen as the yeast microflora, and ready-made biokefir containing lactic streptococci – *Streptococcus thermophilus* and lactobacilli bacteria – *Lactococcus lactis subsp. Lactis*, *Lactococcus lactis subsp. diacetylactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, *Lactobacillus casei* was used as the lactic acid flora.

Substrates (mainly lactose) that are rich in carbohydrates are necessary for the yeast growth [4]. For this purpose, producers, as a rule, add sugar in milk. We chose honey not only as a source of carbohydrates, but also as the substance, which additionally enriches the final product with healing properties.

The analysis conducted allows to choose such ingredients as the milk raw material – pasteurized skimmed cow milk and powdered skimmed milk, additional carbohydrate substrate – honey, microflora – dry baker's yeast (alcohol) and ready-made biokefir (lactic acid), drinking water to dissolve the ingredients.

The next step was to develop the koumiss preparation technology in the laboratory conditions. For this purpose it is necessary to determine such parameters as the proportion of lactic acid and the yeast flora in a fermentation starter, conditions (temperature, acidity, and time) of fermentation, the method of fermentation

(separate or joint), the total amount of the fermentation starter and the raw material.

For active growth and reproduction of yeast the initial acidity should be about (48±2) °T (pH 5.4-5.2); it can be achieved by introducing a large amount of the fermentation starter. Since we used a noncommercial fermentation starter, and the so-called "domestic" (biokefir as a source of the lactic acid flora and baker's yeast as the alcohol flora), the best volume for the starter was determined experimentally. For this purpose we made products with different concentrations of the starter (from 10 % to 30 % of the total amount of the raw material); and also varied with the proportion of lactic acid and the yeast microflora (1:1, 2:1 and 1:2).

Industrially the fermentation is carried out at a temperature of (29±1) °C, which allows maintaining the symbiosis of lactic acid bacteria (the optimum growth temperature is (35±2) °C) and yeast (the optimum growth temperature is (27±2) °C) with constant agitation until reaching acidity (75-80) °T for 1-2 h. In the laboratory conditions the achievement of this acidity during this time is doubtful.

Considering the conditions mentioned above the required parameters were determined by two methods: joint and separate fermentation. The efficiency of the process of fermentation was monitored by acidity and the number of yeast cells. The achievement of the final acidity (75-80) °T is indicative about the end of the fermentation process.

In separate fermentation at first the lactic acid microflora (kefir) in different amounts and proportions (Table 1) was added in the milk raw material, this mixture was incubated at a temperature of (37±1) °C, being the optimal growth temperature for lactic acid bacteria, for 12 h. Then the yeast prepared (diluted with warm water and kept for 10-15 min) was added in the so-called "kislyak" obtained. This mixture was incubated at a temperature of (27±2) °C, being the optimum growth temperature for yeast. The gas bubble formation on the surface of the mixture observed in 1-2 h indicated the end of this stage of fermentation (it was also confirmed by the achievement of acidity – 78 °T). Acidity and the number of yeast cells were determined after the fermentation.

In joint fermentation lactic acid and the yeast flora prepared in different amounts and proportions (Table 2) were added together and fermented at (29±1) °C. Acidity and the number of yeast cells were determined every 6 h.

It should be noted that the required value of titratable acidity ((75-80) °T) has been reached for separate fermentation in 13 h of the process and for joint fermentation in 70 h.

As seen in Tables 1 and 2, such indicator of efficiency of fermentation as the number of yeast cells depends on the proportion of lactic acid and the yeast flora in the fermentation starter, and the indicator of titratable acidity – in a lower degree. The results of the studies for determining parameters and the method of fermentation

Table 1. Indicators of efficiency of separate fermentation (M±m, n=5)

Indicators of efficiency of fermentation	The total amount of the fermentation starter (% of the raw material)									Control ¹
	10 %			20 %			30 %			
	Proportion of lactic acid and the yeast flora in the fermentation starter									
	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1	
Number of yeast cells ² , CFU/ml (× 10 ⁵)	9.0±0.4	9.7±0.2	8.8±0.2	9.0±0.2	9.8±0.1	11.0±0.2	8.6±0.3	8.8±0.4	8.9±0.3	(5.2±0.3) × 10 ³
Titrate acidity ² , °T	65±1	63±1	68±1	70±3	76±2	78±1	66±2	62±2	67±2	45±1

Notes: ¹ – indicators of the initial starter;

² – the maximum values in 13 h of fermentation.

Table 2. Indicators of efficiency of joint fermentation (M±m, n=5)

Indicators of efficiency of fermentation	The total amount of the fermentation starter (% of the raw material)									Control ¹
	10 %			20 %			30 %			
	Proportion of lactic acid and the yeast flora in the fermentation starter									
	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1	
Number of yeast cells ² , CFU/ml (× 10 ⁴)	8.8±0.2	8.8±0.5	9.1±0.2	9.0±0.4	8.7±0.1	9.2±0.1	7.9±0.4	8.3±0.2	8.2±0.2	(5.2±0.4) × 10 ³
Titrate acidity ³ , °T	73±2	72±2	74±1	73±2	73±4	74±2	73±1	72±1	73±3	40±3

Notes: ¹ – indicators of the initial starter;

² – the maximum values within all 72 h of the research (the maximum value was achieved in 48 h, then the number of cells was decreased, and it was less than in control in 72 h);

³ – the maximum values within all 72 h of the research (it was achieved only in 70 h).

showed that indicators of efficiency of fermentation were the highest for the amount of the starter of 20 % and proportion of the flora in the starter – 2:1 for both methods of fermentation, but the number of yeast cells for the separate fermentation is higher than for the joint fermentation. Considering the above and the fact that the time of the separate fermentation is (13-14) h and it is less than for the joint fermentation (70-72) h, it can be argued that the first method is more effective, at least for the koumiss preparation in the laboratory conditions. And the amount of the fermentation starter of 20 % and the proportion of lactic acid and the yeast flora in the starter of 2:1 are the most effective parameters.

Next stages of the traditional koumiss manufacture technology are cooling, maturation, packaging and storage. So, after fermentation the product was cooled to the temperature of (16-18) °C and left on the maturation period of 2-2.5 h for activation of alcoholic fermentation. Then koumiss was poured into the bottles, hermetically sealed. The ripened product in the bottle was placed in a cooling chamber. The shelf life of the product is 7 days at a temperature of (2-4) °C.

Thus, the technology for laboratory preparing koumiss has been developed on the basis of the analysis and laboratory studies conducted.

Since the therapeutic and prophylactic effect of FMP mainly depends on their qualitative and quantitative composition [4], the next step of the studies was to estimate of these parameters and compare with the control – a commercially available product (koumiss LLC “NEO Product”).

The results of the studies for determining of the qualitative composition by the Gram's method have shown the presence of gram-positive lactic acid bacilli and streptococci and large oval yeast cells, i.e. certain species of microorganisms, which are characteristic for the microflora of koumiss.

The comparative analysis of the quantitative composition at the beginning and end of the shelf life of the product proposed and the commercially available product is presented in Table 3.

According to the common criteria, the content of lactic acid bacteria in koumiss at the end of the shelf life should be not less than 10⁷ cells in 1 ml of the product, the content of yeast – not less than 10⁴ cells in 1 ml [4, 13]. As seen in Table 3, the norm was observed for both products, but the number of cells for the commercial product was at a critical level at the end of the shelf life, and the number of cells for the product proposed was almost the same as at the beginning of the shelf

Table 3. Determination of the quantitative composition ($M \pm m$, $n=5$)

The test samples of koumiss	The number of cells at the beginning of the shelf life, CFU/ml		The number of cells at the end of the shelf life, CFU/ml	
	Lactic acid bacteria	Yeast	Lactic acid bacteria	Yeast
The product proposed	$(9.2 \pm 0.3) \times 10^8$	$(2.3 \pm 0.1) \times 10^6$	$(8.5 \pm 0.4) \times 10^8$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^6$
The commercial product (koumiss LLC "NEO Product")	$(8.5 \pm 0.2) \times 10^8$	$(1.5 \pm 0.1) \times 10^5$	$(2.1 \pm 0.1) \times 10^7$	$(3.9 \pm 0.2) \times 10^4$

life. Therefore, the product proposed showed the best quantitative indicator.

Conclusions. 1. The analysis and studies conducted made it possible to choose the optimum ingredients (pasteurized skimmed cow milk, powdered skimmed milk, honey, dry yeast (alcohol flora) and ready biokefir (lactic acid flora), drinking water) and their optimum proportion in the composition of the product proposed (the amount of the fermentation starter is 20 %, the proportion of lactic acid and yeast flora in the starter is 2:1).

2. The rational method of fermentation (separate fermentation), which is the main stage in the process of koumiss preparation, has been chosen; all other stages have been analyzed and performed. Testing of the technology of koumiss developed for home use has been carried out in the laboratory conditions.

3. The research conducted has demonstrated high indicators of the qualitative and quantitative composition providing the therapeutic effect of koumiss; and it allows recommending the technology of koumiss developed for studying under conditions of industrial production.

References

1. Нутриціологія : навч. посібник [для студ. вищ. навч. закл.] / [Дуденко Н. В., Павлоцька Л. Ф., Цихановська І. В. та ін.] ; під заг. ред. Н. В. Дуденко. – Х. : Світ Книг, 2013. – 560 с.
2. Functional Foods / European Commission. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010. – 24 p.
3. Functional aspects of dairy foods in human health: An overview / S. K. Bharti, N. K. Sharma, K. Murari [et al] // Critical review in pharmaceutical sciences. – 2012. – № 1. – P. 35–42.
4. Park Y. W. Bioactive components in milk and dairy products / Y. W. Park. – Singapore : A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2009. – 426 p.
5. Производство молока и молочных продуктов в Украине за 12 месяцев 2012 года : аналитический обзор // Молокопереработка. – 2013. – № 2 (89). – С. 22-33.
6. Готовим дома кисломолочные продукты – Энциклопедия здорового питания. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://kulinar-dream.ru/zdorovoe-pitanie/gotovim-doma-kislomolochnie-produkty.html>.
7. Кефир: польза, состав, приготовление в домашних условиях. [Электронный ресурс]. – Режим доступа :

- <http://volshebnyaya-eda.ru/product/milk/kefir-polza-sostav-prigotovlenie-v-domashnix-usloviyax/>
8. Бактериальные закваски, отзывы, вопросы. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://kinder.sumy.ua/forum/index.php?topic=94110.40>.
9. Максютов Р. Р. Разработка технологии и товароведная оценка йодобогатённых кумысных напитков с инулином : дис. ... кандидата техн. наук : 05.18.15 / Максютов Руслан Ринатович. – Москва, 2014. – 136 с.
10. Молоко и молочные продукты. Титриметрические методы определения кислотности. Межгосударственный стандарт : ГОСТ 3624-92. - М. : ИПК Издательство стандартов. – 2004. – 8 с.
11. Віннікова О. І. Практикум з мікробіології : методичні рекомендації / Віннікова О. І., Моргуль І. М. – 2-ге вид., доповнене. – Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2009. – 33 с.
12. Шлегель Г. Общая микробиология / Г. Шлегель. – М. : Мир, 1987. – 567 с.
13. Technology development of kumis functional drink / R. Maksyutov, E. Solovieva, A. Mamtsev [et al.] // Ukrainian Journal of Food Science. – 2013. Vol. 1, № 2. – P. 175–180.

РОЗРОБКА ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПРОДУКТУ ХАРЧУВАННЯ КУМИСУ

О. С. Калюжна

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: на основі даних експериментальних досліджень і проведеного аналізу підібраний склад (а саме, пастеризоване знежирене коров'яче молоко, сухе знежирене молоко, мед, сухі дріжджі (спиртова флора), готовий біокефір (молочнокисла флора), питна вода) і розроблена лабораторна технологія приготування кумису,

що є функціональним продуктом харчування. Були обрані раціональний метод ферментації (а саме, роздільна ферментація), яка є однією з головних стадій процесу приготування кумису, кількість закваски (20 %) і співвідношення молочнокислої і дріжджовий флори в заквасці (2:1).

Ключові слова: кумис, функціональні продукти харчування, технологія виготовлення.

РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРОДУКТА ПИТАНИЯ КУМЫСА

О. С. Калюжная

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: на основе данных экспериментальных исследований и проведенного анализа подобран состав (а именно, пастеризованное обезжиренное коровье молоко, сухое обезжиренное молоко, мед, сухие дрожжи (спиртовая флора), готовый биокефир (молочнокислая флора), питьевая вода) и разработана лабораторная технология приготовления кумыса, являющегося функциональным продуктом питания. Были выбраны рациональный метод ферментации (а именно, раздельная ферментация), которая является одним из главных стадий процесса приготовления кумыса, количество закваски (20 %) и соотношение молочнокислой и дрожжевой флоры в закваске (2:1).

Ключевые слова: кумыс, функциональные продукты питания, технология приготовления.

Отримано 17.03.2015

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ УМОВ ЕКСТРАГУВАННЯ ТА ОДЕРЖАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПОДОРОЖНИКА ЛАНЦЕТОЛИСТОГО

© С. Я. Белей¹, Т. А. Грошовий²

¹ТОВ «Тернофарм»

²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті наведено результати дослідження впливу режимів екстрагування і виду екстрагенту на вміст екстрактивних і біологічно активних речовин подорожника ланцетолистого. Встановлено оптимальні параметри роботи розпилювальної сушарки СУМ-1,5Т для одержання сухого екстракту подорожника ланцетолистого.

Ключові слова: листя подорожника ланцетолистого, витяги біологічно активних речовин, режими екстрагування, флавоноїди, полісахариди, сухий екстракт.

Вступ. Різні види подорожника мають виражену біологічну активність. Згідно з етнофармакологічними дослідженнями, проведеним А. В. Samuelsen, ця рослина застосовувалася практично у всіх країнах світу при різних захворюваннях. Листя подорожника протягом багатьох століть використовується в народній медицині як ранозагоювальний засіб, як засіб для лікування захворювань шкіри, органів дихання, кровообігу, системи травлення, а також як протипухлинний засіб, для зняття болю та при інфекціях [1].

Подорожник ланцетолистий (*Plantago lanceolata* L.) здавна застосовують для лікування запальних захворювань органів дихання: при респіраторних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, бронхітах, туберкульозі, кашлюку. Ця область застосування визначається широким спектром фармакологічної активності даної рослини, яка включає ранозагоювальну, протизапальну, знеболювальну, антиоксидантну, легку антибактеріальну, імуномодулюючу та противиразкову види дії [2]. Екстракти подорожника мають відхаркувальну дію, містять слиз (полісахариди), який проявляє пом'якшувальну і заспокійливу дію на слизову оболонку дихальних шляхів. Муцини слизу створюють захисний шар на слизовій оболонці надгортанних відділів респіраторного тракту, тим самим зменшуючи подразнення розташованих у цій області кашльових рецепторів [3]. Пом'якшувальну і ранозагоювальну дію екстрактів подорожника було підтверджено в дослідках на щурах з моделями опікових ран [4]. Експериментально доведено, що екстракти листя подорожника має виражену протизапальну активність [5].

Листя подорожника ланцетолистого містить такий комплекс біологічно активних речовин, як: полісахариди, ліпіди, похідні кофеїнової кислоти, флавоноїди, іридоїдні глікозиди, терпеноїди, алкалоїди та деякі органічні кислоти. Всі частини рослини містять слизи (полісахариди) [6]. Стандартизацію подорожника

ланцетолистого (*Plantago lanceolata* L.), згідно з Європейською Фармакопеєю та ДФУ 2 вид., здійснюють за вмістом суми похідних орто-дигідроксикоричної кислоти в перерахунку на актеозид (вміст: не менше 1,5 % у перерахунку на суху сировину; метод УФ-спектроскопія) [7, 8].

Мета дослідження – визначення оптимальних режимів одержання сухого екстракту подорожника ланцетолистого (*Plantago lanceolata* L.) для розробки лікарського засобу, який пропонується застосовувати для лікування кашлю та простудних захворювань органів дихання. Для цього необхідно вивчити ступінь вилучення біологічно активних речовин залежно від використаного екстрагенту та умов екстрагування [8].

Методи дослідження. Для досліджень використовували листя подорожника ланцетолистого, зібраного на території західних областей України у відповідний період (червень-серпень).

Сировину подрібнювали до розміру часток (5±2) мм. При одержанні витягів біологічно активних речовин подорожника ланцетолистого співвідношення сировина – готовий продукт було 1:10.

На сьогодні відомо багато екстрагентів, з яких найбільш популярні вода очищена та водні розчини спирту етилового різної концентрації. В загальному можна відмітити, що ні один із екстрагентів, які на сьогодні використовують у фармацевтичній технології, не задовольняє за всіма параметрами одночасно. Тому в кожному випадку екстрагент підбирають індивідуально, враховуючи хімічний склад сировини, поставлену мету (вилучення відповідного спектра біологічно активних речовин), економічну доцільність і безпеку.

Враховуючи вищенаведене, як екстрагент досліджували воду очищену (екстрагування проводили в діапазоні температур: 20–100 °С), а також розчини спирту етилового в концентраціях від 10 до 90 % об/об

(екстрагування проводили при кімнатній температурі). Для одержання витягів використовували метод дробної мацерації, протягом сталого часу для всіх серій. Одержані витяжки об'єднували і фільтрували через фільтрувальний папір.

Критеріями оцінки обрали вихід вмісту екстрактивних речовин (сухого залишку), суми флавоноїдів та суми полісахаридів (як БАР, які відповідають за фармакологічну дію препарату при лікуванні кашлю та простудних захворювань органів дихання).

Вміст екстрактивних речовин (сухого залишку) визначали згідно з вимогами ДФУ 1.1 ст. 2.8.16 [9]. Кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів, в перерахунку на гіперозид, проводили спектрофотометричним методом, на основі фотометричної реакції утворення забарвленої комплексної сполуки флавоноїдів з алюміній хлоридом у спиртовому середовищі [10]. Кількісне визначення вмісту суми полісахаридів проводили гравіметричним методом [11].

Результати й обговорення. На першому етапі досліджень вивчався вплив концентрації водного розчину спирту етилового на ступінь вилучення біологічно активних речовин (екстрактивні речовини, флавоноїди, полісахариди) з листя подорожника ланцетелистого.

Залежність вмісту екстрактивних речовин (сухого залишку) у витягах від концентрації спирту етилового зображено на рисунку 1.

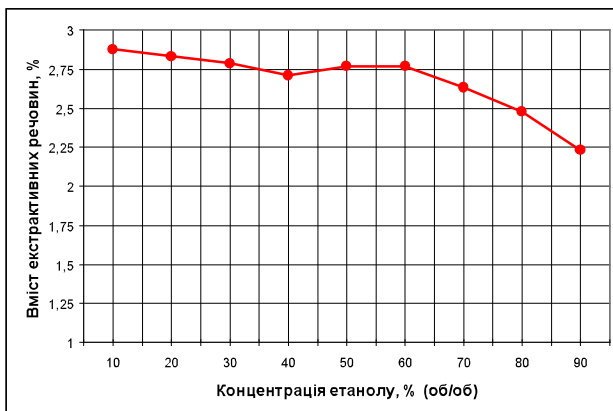


Рис. 1. Діаграма залежності вмісту екстрактивних речовин у витягах від концентрації спирту етилового.

Як видно з рисунка 1, при підвищенні концентрації спирту етилового від 10 до 90 % вміст екстрактивних речовин знижується. Максимальне значення даного показника на діаграмі – 2,88 %.

Залежність ступеня вилучення флавоноїдів із ЛРС від концентрації спирту етилового зображено на рисунку 2.

Встановлено, що оптимальним діапазоном значень концентрації розчину етилового спирту для екстрагування флавоноїдів з листя подорожника ланцетелистого є 50–60 % (об/об).

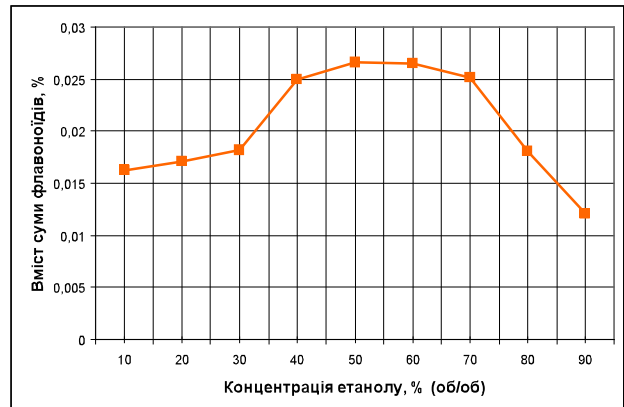


Рис. 2. Діаграма залежності вмісту суми флавоноїдів у витягах від концентрації спирту етилового.

Залежність вмісту суми полісахаридів у витягах від концентрації спирту етилового зображено на рисунку 3.

При зниженні концентрації водних розчинів спирту етилового суттєво покращується вилучення полісахаридів із листя подорожника ланцетелистого (рис. 2). Максимальний вміст суми полісахаридів (0,3175 %) отримали при використанні 10 % розчину спирту етилового.

На наступному етапі було досліджено як екстрагент – воду очищену та вплив температури екстракції на вилучення біологічно активних речовин із листя подорожника ланцетелистого.

Залежність вмісту екстрактивних речовин (сухого залишку) у витягах від температури екстракції водою очищеною зображено на рисунку 4.

Як видно з рисунка 4, при екстрагуванні водою очищеною збільшення температури суттєво покращує даний процес. Найвищі результати вмісту екстрактивних речовин у витягах (3,72 %) отримали при температурі 100 °С.

Залежність вмісту суми флавоноїдів (в перерахунку на гіперозид) від температури екстракції водою очищеною відображено на рисунку 5.

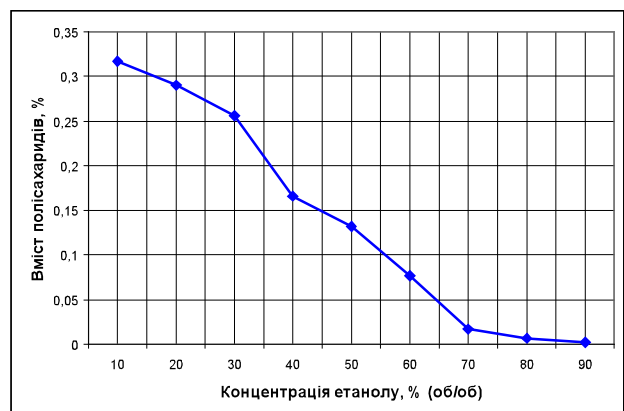


Рис. 3. Діаграма залежності вмісту суми полісахаридів у витягах від концентрації спирту етилового.

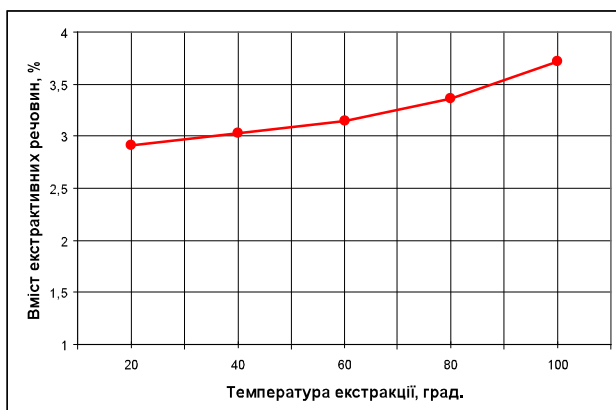


Рис. 4. Діаграма залежності вмісту екстрактивних речовин від температури екстракції водою очищеною.

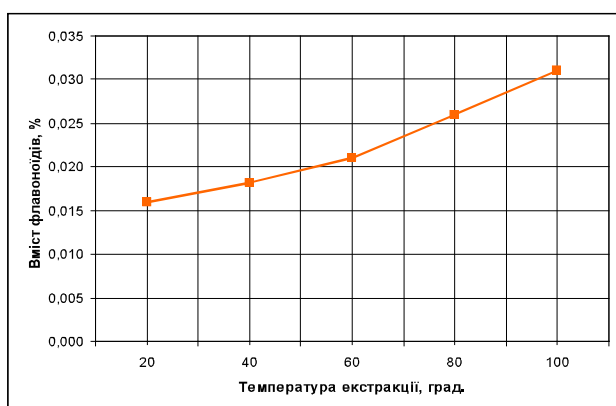


Рис. 5. Діаграма залежності вмісту суми флавоноїдів від температури екстракції водою очищеною.

Згідно з отриманими результатами, при екстрагуванні листя подорожника ланцетолистого водою очищеною збільшення температури також суттєво підвищує ступінь вилучення флавоноїдів з ЛРС. Аналогічно попередньому експерименту, найвищий вміст суми флавоноїдів (0,0312 %) у витягах отримали при температурі екстракції 100 °С.

Залежність вмісту суми полісахаридів у витягах подорожника ланцетолистого від температури при екстрагуванні водою очищеною зображено на рисунку 6.

Як зображено на рисунку 6, при екстрагуванні листя подорожника ланцетолистого водою очищеною збільшення температури суттєво покращує ефективність вилучення полісахаридів з ЛРС. Найвищі результати вмісту суми полісахаридів (0,762 %) у витягах отримали при використанні як екстрагенту води очищеної та температури екстракції 100 °С.

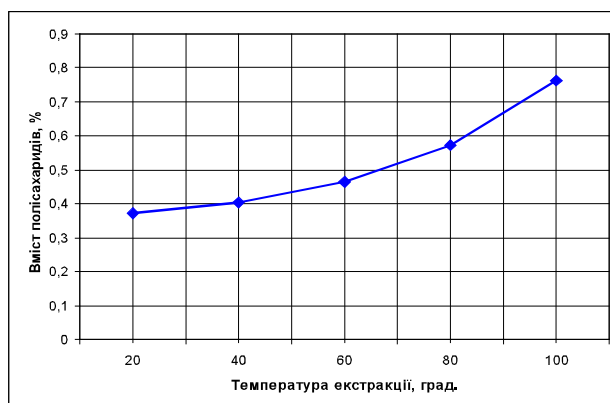


Рис. 6. Діаграма залежності вмісту суми полісахаридів від температури екстракції водою очищеною.

Таким чином, на основі отриманих результатів для одержання сухого екстракту подорожника ланцетолистого нами було вирішено як екстрагент використовувати воду очищену, а оптимальними умовами екстрагування – температура екстрагенту 100 °С.

Виготовлення сухого екстракту подорожника ланцетолистого проводили в розпилювальній сушарці СУМ-1,5Т. Попередньо перед сушінням проводили концентрування водного екстракту до вмісту сухих речовин 8–10 % на роторно-плівковому випаровувачі під вакуумом.

При сушінні концентрованого водного екстракту було встановлено оптимальні параметри роботи розпилювальної сушарки СУМ-1,5Т:

температура на вході в камеру сушарки – 200–210 °С;

температура на виході з камери сушарки – 90–100 °С.

Результати контролю якості отриманого сухого екстракту подорожника ланцетолистого:

вміст води – 4,4%;

вміст суми флавоноїдів (в перерахунку на гіперозид і суху речовину) – 1,25 %;

вміст суми полісахаридів (в перерахунку на суху речовину) – 26,9 %.

Висновки. Визначено оптимальний екстрагент та режими екстрагування для максимального вилучення БАР з листя подорожника ланцетолистого, а саме вода очищена, а оптимальні умови екстрагування – температура 100 °С. Одержано сухий екстракт подорожника ланцетолистого з відповідними показниками якості за вмістом біологічно активних речовин та відповідно встановлено оптимальні параметри роботи розпилювальної сушарки СУМ-1,5Т.

Література

1. Носаль І. Від рослини – до людини. Розповіді про лікувальні та лікарські рослини України / І. Носаль. – Київ.: Видавництво «Веселка», 1995. – 606 с.
2. Samuelsen A. B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review / A. B. Samuelsen // J. Ethnopharmacol. – 2000. – Vol. 71, № 1-2. – P. 1–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904143>.
3. *Plantago lanceolata* L. // <http://www.uicnmed.org/nabp/database/HTML/PDF/p98.pdf>.
4. Effect of *Plantago major* on Burn Wound Healing in Rat / M. Amini, M. Kherad, D. Mehrabani [et al.] // Journal of Applied Animal Research. – 2010. – Vol. 37, – № 1. <http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:jaar&volume=37&issue=1&article=008>.
5. Hepatoprotective and anti-inflammatory activities of *Plantago major* L / I. Turel, H. Ozbek, R. Erten [et al.] // Indian J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 120–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861812/>
6. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова; за ред. проф. В. М. Ковальова. – Харків : «Прапор» Видавництво НФАУ, 2000. – 704 с.
7. Ribwort Plantain (*Plantaginis lanceolata* folium). In: European Pharmacopoeia 5.0. – 2005. – P. 2368-2369.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
10. Маційчук О. П. Кількісне визначення флавоноїдів, дубильних речовин, похідних орто-дигідроксикоричної кислоти у листках, квітках, насінні та коренях подорожника великого та подорожника ланцетолистого / О. П. Маційчук // Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності: зб. матеріалів між нар. наук.-практ. конференції, 18-19 січ. 2013 р. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 91-92.
11. Маційчук О. П. Кількісне визначення полісахаридів листя, насіння, квіток та коренів подорожника великого та подорожника ланцетолистого / О. П. Маційчук // Фармаком. – 2012. – № 4. – С. 30-33.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПОДРОЖНИКА ЛАНЦЕТОЛИСТНОГО

С. Я. Белей¹, Т. А. Грошовый²

¹ООО «Тернофарм»

²Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье приведены результаты исследования влияния режимов экстрагирования и вида экстрагента на состав биологических веществ подорожника ланцетолистого. Установлены оптимальные параметры работы распылительной сушилки СУМ-1,5 Т для получения сухого экстракта подорожника ланцетолистого.

Ключевые слова: листья подорожника ланцетолистого, вытяжки биологически активных веществ, режимы экстрагирования, флавоноиды, полисахариды, сухой экстракт.

DEFINITION OF OPTIMAL EXTRACTION CONDITIONS AND OBTAINING OF PLANTAIN LANCEOLATE DRU EXTRACT

S. Ya. Beley¹, T. A. Hroshovyi²

¹ LLC «Ternofarm»

²Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article adduces the results of the research the influence of regimes of extraction and extragent type on the content of extractive substances and biological active substances of the Plantain lanceolate. Optimal working operations of spray drier СУМ-1,5Т for obtaining of the Plantain lanceolate dry extract are defined.

Key words: leaves of Plantain lanceolate, infusions of biological active substances, regimes of extraction, flavonoids, polysaccharides, dry extract.

Отримано 21.04.2015

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ВАЛАЦИКЛОВІРУ ГІДРОХЛОРИДУ

© С. М. Гурєва

ПАТ Фармак, Київ

Резюме: розроблено склад і технологію таблеток Валацикловіру з використанням математичного планування експерименту і багатофакторного дисперсійного аналізу. За результатами проведених досліджень вибрано оптимальні допоміжні речовини для таблеток – ядер Валацикловіру гідрохлориду.

Ключові слова: тверда лікарська форма, таблетки, вкриті оболонкою; Валацикловіру гідрохлориду, якісний склад, математичне планування, фармацевтичні фактори, допоміжні речовини, експерименту, дисперсійний аналіз.

Вступ. Валацикловір являє собою L-валіновий ефір ацикловіру. Механізм дії препарату полягає в утворенні активного метаболіту – ацикловіру трифосфату, що інгібує фермент вірусів – ДНК-полімеразу – та гальмує синтез вірусної ДНК. До препарату чутливими є вірус герпесу людини, цитомегаловірус, вірус вітряної віспи, вірус Епштейна–Барр [4, 5, 6, 8].

Субстанція валацикловіру гідрохлориду – порошок білого або майже білого кольору. Валацикловіру гідрохлорид є гігроскопічною кристалічною субстанцією, що зумовило вибір методу виготовлення – волюте гранулювання для створення твердої лікарської форми – таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г, вкритих оболонкою [11].

Мета роботи – розробка складу та технології таблеток з полімерною оболонкою з субстанцією Валацикловіру гідрохлорид.

Методи дослідження. Для реалізації мети досліджень було використано математичне планування експерименту за схемою гіпер-греко-латинського квадрату. Було реалізовано 25 дослідів і вивчено вплив 25 допоміжних речовин. [2, 3]. Результати досліджень оброблено за допомогою дисперсійного аналізу та ілюстровано стовпчиковими діаграмами [7]. Таблетки готували методом вологої грануляції. Модельні суміші досліджували за основними фармако-технологічними показниками згідно з методиками ДФУ [1].

Результати й обговорення. Фармацевтичні фактори та їх рівні, які було вивчено з метою реалізації плану експерименту, наведено у таблиці 1.

Для вивчення 5-ти факторів, кожен з яких взятий на 5-ти рівнях, використовували гіпер-греко-латинський квадрат третього порядку.

Таблетки Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г виготовляли класичним методом вологої грануляції. При проведенні експериментальних досліджень змішували попередньо відважені і просіяні інгредієнти: валацикловіру гідрохлорид, наповнювач (фактор А) і

Таблиця 1. Фармацевтичні фактори та їх рівні

Фактори	Рівні факторів
А – наповнювачі	a ₁ – лактоза 200 a ₂ – МКЦ101 a ₃ – магнію карбонат основний a ₄ – сахароза a ₅ – кальцію гідрофосфат
В – розпушувачі	b ₁ – натрію кроскармелоза b ₂ – крохмаль картопляний b ₃ – кросповідон ХЛ b ₄ – крохмаль кукурудзяний b ₅ – натрію крохмалю гліколят
С – зв'язуючі речовини	c ₁ – вода очищена c ₂ – 10 % розчин ПВП 17 ПФ c ₃ – 3 % розчин ГПМЦ 15 c ₄ – 5 % розчин повідону К90 c ₅ – 3 % крохмальний клейстер
Д – змащувальні речовини	d ₁ – натрію стеарилфумарат d ₂ – кальцію стеарат d ₃ – магнію стеарат d ₄ – кислота стеаринова d ₅ – гліцеролдистеарат
Е – ковзкі речовини	e ₁ – аеросил e ₂ – олія рицинова гідрогенізована e ₃ – тальк e ₄ – неуселін US 2 e ₅ – ПЕО 4000

розпушувач (фактор В). Суміш порошоків зволожували розчином зв'язувального інгредієнта (фактор С) і проводили вологу грануляцію.

Вологу масу сушили. Після цього проводили регрануляцію, опудрювали змащувальними (фактор Д) і ковзкими (фактор Е) речовинами [11]. Досліджували основні технологічні властивості отриманих гранул і пресували двоопуклі таблетки продовгуватої форми.

Гранули модельних сумішей з валацикловіру гідрохлоридом було вивчено за основними показника-

ми якості – насипна густина до усадки, насипна густина після усадки, плинність, кут природного укусу, а таблетки – стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання [1].

Матриця планування експерименту за схемою гіпер-греко-латинського квадрату з метою вибору виду допоміжних речовин для складу ядра таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г та результати експерименту наведено в таблиці 2.

Результати досліджень за кожним показником (відгуком) якості гранул та таблеток підлягали обрахунку методом дисперсійного аналізу. На підставі отриманих даних для значущих факторів здійснювали оцінку впливу їх рівнів за допомогою критерію Дункана і для наглядності такого порівняння будували стовпчикові діаграми [7].

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявились статистично значущими і суттєво впливають на вісім вивчених показників якості гранул і таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г. Зауважимо, що для всіх показників якості поряд із значимістю вивчених п'яти факторів, проявляється значимість залишку ($res \neq 0$). Це вказує на те, що між рівнями п'яти факторів проявляється суттєва взаємодія, фізичний зміст якої полягає в тому, що залежно від того, які поєднання рівнів вивчаються, отримуємо дещо різні результати. Однак встановити міру цієї взаємодії між рівнями вивчених факторів неможливо. Можна тільки висунути деякі гіпотези з урахуванням фізичних і технологічних властивостей допоміжних речовин та діючої речовини.

Вплив якісних факторів на насипну густина до усадки можна представити наступним рядом переваг: $V > A > D > C > E$. Тобто найбільш значимими за впливом на цей показник якості є розпушувачі, а найменш значимими змащувальні речовини.

Ряд переваг для фактора С має наступний вигляд: $c_2 > c_3 > c_4 > c_1 > c_5$, і демонструє аналогічну залежність, тобто найбільшу величину насипної густини до усадки мають суміші з ПВП як зв'язувальної речовини, а найменшу – крохмального клейстеру. Серед наповнювачів найкращі результати має лактоза 200, на другому місці МКЦ 101, потім знаходиться кальцію гідрофосфат, магнію карбонат основний і на останньому – сахароза.

Вивчення в ряду змащувальних речовин (фактор D) дозволило побудувати наступний ряд переваг: $d_3 > d_5 > d_4 > d_2 > d_1$, тобто найбільшу густина мають модельні суміші з магнію стеаратом, а найменшу – з натрію стеарилфумаратом. Найбільш ефективним серед впливу ковзних речовин на насипну густина до усадки виявився аеросил, а найменш ефективною олія рицинова гідрогенізована.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів статистично значущі та суттєво впливають на насипну густина після усадки гранул валацикловіру гідрохлориду: $A > B > C > E > D$. Величи-

на цього показника якості коливалась від 0,596 до 0,805 г/мл.

Вплив зразків із групи наповнювачів на насипну густина після усадки можна розмістити в наступній послідовності: $a_1 > a_2 > a_5 > a_4 > a_3$, тобто найбільша насипна густина після усадки у модельних сумішей, які містять у складі лактозу 200 або МКЦ 101, а найменша – з магнію карбонатом основним.

Вивчення в ряду зв'язувальних речовин дозволило побудувати наступний ряд переваг: $c_2 > c_4 > c_5 > c_3 > c_1$, тобто найбільша густина після усадки у сумішей з ПВП 17 ПФ у складі, всі інші допоміжні речовини з цієї групи суттєво поступаються за цим показником якості.

Вплив ефектів ковзних речовин на насипну густина після усадки ілюструє наступний ряд переваг: $e_1 > e_3 > e_5 > e_4 > e_2$. При аналізі ряду переваг для фактора E встановлено, що серед ковзних речовин найкраще для показника насипна густина після усадки проявляє вплив аеросил, а найгірше – олія рицинова гідрогенізована. Вплив змащувальних речовин на насипну густина після усадки ілюструє наступний ряд переваг: $d_3 > d_5 > d_2 > d_4 > d_1$. Найкращий результат мають модельні суміші валацикловіру гідрохлориду, які містять у складі магнію стеарат, а найгірший – натрію стеарилфумарат.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявились статистично значущими: $E > C > B > A > D$ за впливом на показник плинності. Найбільший вплив на значення плинності мають фактори з групи ковзних та зв'язувальних речовин, а найменший – наповнювачі та змащувальні речовини.

У групі ковзних речовин найкращу плинність мають таблеткові маси з аеросилом, а найгіршу – з олією рициновою гідрогенізованою.

За результатами дисперсійного аналізу найкращу плинність мають таблеткові маси, зволожені розчином ПВП 17 ПФ або ГПМЦ, а найгіршу з розчином повідону К 90.

Для показника якості кут природного укусу результати дисперсійного аналізу показали, що всі 5 факторів виявились статистично значущими: $V > E > C > D > A$. На першому місці за впливом на кут природного укусу знаходиться група розпушувачів, а на останньому – група наповнювачів.

Вивчені види розпушувачів за їх впливом на кут природного укусу можна розташувати в наступний ряд переваг: $b_1 > b_3 > b_5 > b_2 > b_4$. Натрію кроскармеллоза та кросповідон XL 10 мають істотну перевагу над 3-ма іншими допоміжними речовинами з цієї групи. Величина кута природного укусу у вивчених серіях дослідів знаходилась в межах від 28,9 до 38,4°.

Аналіз ряду переваг для фактора E встановив наступне: $e_1 > e_4 > e_2 > e_3 > e_5$ тобто використання аеросилу як ковзної речовини дає найкращий результат за відгуком u_4 , а ПЕО 4000 – найгірший результат.

Таблиця 2. П'ятифакторний експеримент за схемою гіпер-греко-латинського квадрату 5x5 та результатів дослідження гранул та таблеток Валацікловіру гідрохлориду 0,5 г

№ з/п	A	B	C	D	E	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0,572	0,733	10,0	29,8	2,26	231	0,24	9,1
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	0,630	0,801	7,7	31,7	0,75	248	0,24	9,3
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	0,602	0,734	8,9	31,9	0,59	194	0,40	10,5
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	0,585	0,731	6,2	31,8	2,27	200	0,30	16,5
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	0,552	0,721	7,5	34,0	0,97	195	0,32	18,1
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	0,624	0,731	10,3	28,9	0,49	176	0,29	31,0
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	0,656	0,717	10,4	33,8	1,79	241	0,26	24,3
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	0,591	0,714	9,6	33,7	1,10	194	0,25	16,0
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	0,520	0,678	7,4	38,1	0,53	200	0,25	7,0
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	0,515	0,685	3,7	36,6	1,61	189	0,32	12,4
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	0,534	0,638	7,1	35,3	2,71	176	0,26	34,0
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	0,582	0,676	9,0	34,5	1,27	151	0,22	32,0
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	0,513	0,605	6,4	35,4	3,50	160	0,31	33,0
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	0,561	0,655	8,3	34,5	1,05	100	0,31	35,0
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	0,551	0,654	7,2	32,4	1,21	80	0,40	32,0
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	0,511	0,670	3,0	37,5	1,16	211	0,25	15,5
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	0,601	0,720	8,0	35,4	1,04	163	0,30	20,5
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	0,512	0,605	7,4	32,4	1,96	244	0,27	11,5
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	0,593	0,712	7,8	36,6	0,74	180	0,30	12,0
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	0,495	0,596	7,8	35,9	1,63	221	0,32	13,5
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	0,538	0,701	5,2	35,4	1,48	200	0,21	7,5
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	0,577	0,701	6,9	38,4	0,75	185	0,58	30,5
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	0,530	0,681	6,9	37,2	0,97	209	0,36	12,0
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	0,571	0,719	5,4	36,2	0,62	182	0,36	34,0
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	0,541	0,685	4,8	34,1	0,63	159	0,46	32,0

Примітки: Y₁ – насипна густина гранул до усадки першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;

Y₂ – насипна густина гранул після усадки першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;

Y₃ – плинність гранул першої і другої серії дослідів відповідно, г/с;

Y₄ – кут природного укосу гранул першої і другої серії дослідів відповідно, °;

Y₅ – однорідність дозування таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, %;

Y₆ – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії дослідів відповідно, Н;

Y₇ – стиранистія таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, %;

Y₈ – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв.

Вивчені зразки зв'язувальних речовин за їх впливом на кут природного укусу модельних сумішей можна розташувати у наступний ряд переваг:

$c_2 > c_1 > c_4 > c_3 > c_5$. Тобто кут природного укусу має найменше значення для сумішей, до складу яких входить ПВП 17 ПФ, а найбільше з 3 % крохмальним клейстером.

Вплив змащувальних речовин на кут природного укусу модельних сумішей валацикловіру показує, що магнію стеарат та кислота стеаринова мають найкращі показники u_4 .

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі вивчені фактори виявились статистично значущими за впливом на однорідність дозування таблеток Валацикловіру гідрохлориду 0,5 г: $E > B > C > D > A$.

Аналіз ряду переваг для факторів групи С має наступний вигляд: $c_2 > c_4 > c_3 > c_5 > c_1$, тобто використання ПВП 17 ПФ порівняно з водою очищеною має суттєву перевагу перед повідоном К 90, ГПМЦ Е 15, крохмальним клейстером та водою очищеною.

Вплив змащувальних речовин на однорідність дозування таблеток Валацикловіру гідрохлориду ілюструє наступний ряд переваг: $d_3 > d_5 > d_1 > d_2 > d_4$. Найменше відхилення в масі таблеток Валацикловіру гідрохлориду отримували при використанні магнію стеарату, застосування якого є дещо кращим від гліцеролдистеарату та натрію стеарилфумарату, які використовуються не дуже часто порівняно з кальцію стеаратом та стеариновою кислотою.

Стійкість до роздавлювання значимо залежить від всіх п'яти вивчених факторів: $A > D > B > E > C$. Оскільки цей показник характеризувався дуже високою величиною – від 80 до 248 Н, а при дуже високій міцності таблетки мали погане розпадання, то найкращими визнано ті фактори, присутність

яких у таблетці давала величину стійкості в межах від 100 до 150 Н. У групі наповнювачів це такі фактори, як магнію карбонат основний, кальцію гідрофосфат та МКЦ.

У групі змащувальних речовин, як видно з рисунка 1, стійкість до роздавлювання в межах від 100 до 150 Н мають таблетки Валацикловіру гідрохлориду з магнію стеаратом.

Стиранисть є дуже важливим показником якості для таблеток, які будуть в результаті технологічного процесу покриті оболонкою. Серед вивчених факторів маємо наступний ряд переваг для цього показника якості: $C > E > D > B > A$. Тобто найбільш значущим був вплив зв'язуючих речовин, а найменш значущим – наповнювачів.

На рисунку 2 представлено діаграму впливу вивчених факторів із групи наповнювачів на показник стиранисті. Вміст МКЦ 101 дає найміцніші за стиранистію таблетки, а кальцію гідрофосфат – найслабші до стиранисті таблетки.

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі п'ять факторів виявились статистично значущими: $B > C > E > D > A$ для показника якості розпадання.

На рисунку 3 показано вплив розпушувачів на розпадання таблеток, з якого видно, що кросповідон ХЛ 10 дає найкращі результати з розпадання таблеток Валацикловіру гідрохлориду, а крохмаль картопляний найгірші.

Вивчення кінетики вивільнення діючої речовини валацикловіру гідрохлориду з таблеток вкритих оболонкою в 3-х середовищах показало, що найближчі результати за кінетикою вивільнення до референтного препарату мають досліджувані таблетки з тих серій, де розпадання має величину 22-25 хв, тому цей факт взято за основу при проведенні подальших досліджень.

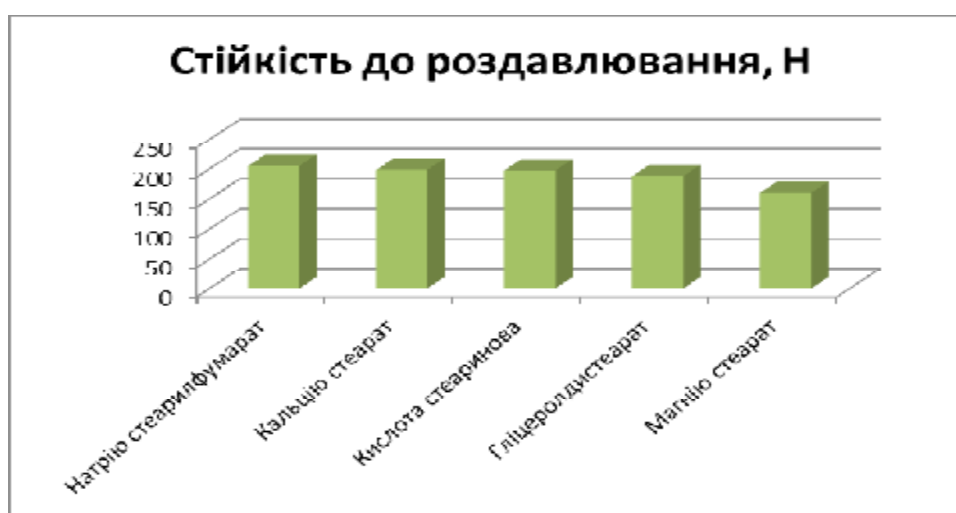


Рис. 1. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи змащувальних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання.



Рис. 2. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи наповнювачів на стираність таблеток.

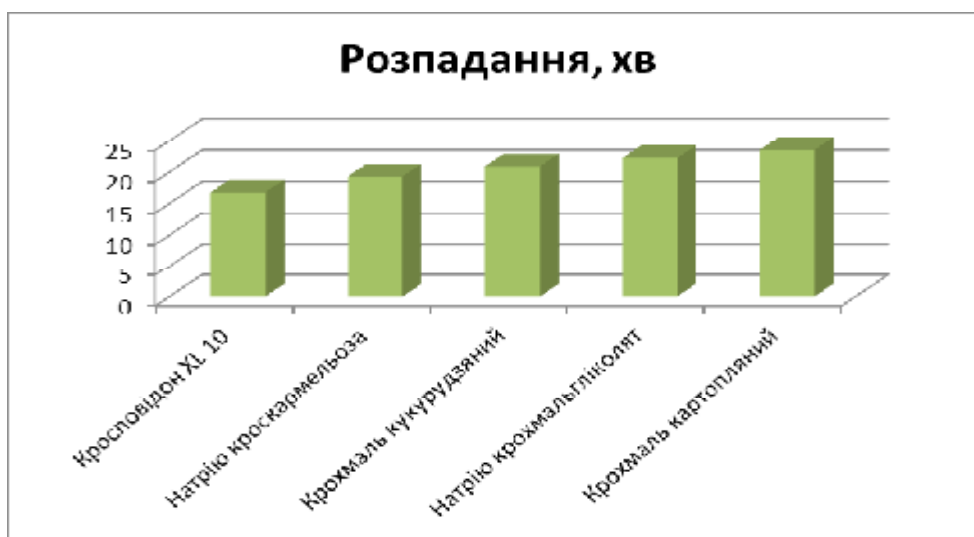


Рис. 3. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи розпушувачів на розпадання таблеток.

Висновки. За результатами проведених досліджень для наступного етапу було обрано оптимальні допоміжні речовини для створення ядер таблеток Валацикловіру гідрохлориду: з групи – наповнювачів

– МКЦ 101(a_2), розпушувачів – кросповідон ХІ 10(b_3), зв'язувальних речовин – ПВП 17 ПФ (c_2), змащувальних речовин – магній стеарат (d_3), з групи ковзних речовин – аеросил (e_1).

Література

1. Государственная фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е изд. – Харьков : РИРЕГ. –2001. –556 с.
2. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою / С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1(25). – С. 63–68.

3. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 3. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток, вкритих оболонкою / С. М. Гуреєва, Т. А. Грошовий, М. Б. Демчук // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2(26). – С. 34–40.
4. Зайченко Л. А. Використання валацикловіру для лікування генітального герпесу (огляд літератури) / Л. А. Зайченко // Український науково-медичний

молодіжний журнал. – 2012. – № 3. – С. 56–58.

5. Казмирчук В. Е. Рекомендации по лечению герпес-вирусных инфекций человека / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 5 (91). – С. 94–106.

6. Короленко В. В. Застосування валацикловіру в лікуванні хворих на лабільний герпес / В. В. Короленко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 2(37). – С. 80-82.

7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / за заг. ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.

8. Міхеєв О. Г. Оперізувальний герпес та постгерпетична невралгія: мета лікування та раціональна фармакотерапія / О. Г. Міхеєв // Ліки України. – 2014. – № 2 (178). – С. 55-59.

9. Пат. 87771 Україна А61К 9/20, А61К 31/522 (2009.01),

А61К 47/04 (2009.01), А61Р 31/12 (2009.01) Лікувальний засіб у формі таблетки на основі валацикловіру гідрохлориду моногідрату / Жебровська Ф. І., Костюк Г. В., Літка В. В., Гуреєва С. М.; заявл. 10.08.2009; опубл. 10.08.2009, бюл. № 15/2009

10. Пат. 90325 Україна С07D 473/00, А61К 31/52 (2006.01) Спосіб отримання валацикловіру гідрохлориду / Жебровська Ф. І., Костюк Г. В., Літка В. В., Гуреєва С. М.; заявл. 26.04.2010; опубл. 26.04.2010, бюл. № 8/2010.

11. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / Белей Н. М., Васенда М. М., Грошовий Т. А., Гуреєва С. М. // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4(12). – С. 77–80.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ВАЛАЦИКЛОВИРА ГИДРОХЛОРИДА

С. Н. Гуреєва

ПАО «Фармак», Київ

Резюме: разработаны состав и технология таблеток Валацикловира с использованием математического планирования эксперимента и многофакторного дисперсионного анализа. За результатами проведенных исследований выбраны оптимальные вспомогательные вещества для таблеток – ядер Валацикловира гидрохлорида.

Ключевые слова: твердая лекарственная форма, таблетки, покрытые оболочкой; Валацикловира гидрохлорид, качественный состав, математическое планирование, фармацевтические факторы, вспомогательные вещества, эксперимента, дисперсионный анализ.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS OF VALACYCLOVIR HYDROCHLORIDE

S. M. Hureyeva

JSC "Farmak", Kyiv

Summary: composition and technology of tablets of Valacyclovir hydrochloride were worked out with the use of the mathematical planning of experiment and multivariable analysis of variance. As a result of undertaken studies optimal auxiliary substances were chosen for the tablets-kemels Valacyclovir of hydrochloride.

Key words: hard medicinal form, pills tunicate, Valacyclovir hydrochloride, quality composition, mathematical planning, pharmaceutical factors, auxiliary substances, experiment, dispersible analysis.

Отримано 11.03.2015

ВСТАНОВЛЕННЯ УМОВ СТАБІЛІЗАЦІЇ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК У СКЛАДІ СИСТЕМ МАГНІТОКЕРОВАНОГО ТАРГЕТІНГУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

© **І. О. Ведерникова**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: досліджено агрегативну та седиментаційну стійкість магнетитових дисперсних систем на водній основі. Розроблено стійку дисперсну систему ПЕО/магнетит без застосування ПАР. Модифікація поверхні магнітних частинок із використанням розчину HCl та поліелектролітів (пектину, натрій олеату) збільшує стійкість систем на 60 %. Методом ІЧ-спектроскопії встановлено хімічну взаємодію молекул стабілізатора з приповерхневими катіонами феруму магнетиту.

Ключові слова: наночастинки магнетиту, стабілізація, магнітокеровані системи доставки ліків.

Вступ. Останнім часом поширені роботи із розробки та аналізу магнітокерованих систем доставки ліків до «органу-мішені» (магнітний таргетінг) під дією зовнішнього магнітного поля [1–4]. Умови стабілізації магнітних наночастинок таких систем можуть визначатися структурно-реологічними властивостями дисперсійного середовища. У разі використання полярного дисперсійного безструктурного середовища (такого, як вода) стійкість систем може бути досягнута використанням електростатичних та стеричних факторів стабілізації. У пластично-пружнов'язкому середовищі стабілізація частинок магнетиту можлива без використання поверхнево-активної речовини (ПАР), через силу в'язкого опору дисперсійного середовища.

Для подібних систем слід оцінювати характер взаємодії адсорбент – адсорбат між частинками магнітної фази та молекулами стабілізатора (або середовища), який впливає на стан поверхні та приповерхневих шарів магнітних наночастинок, а отже, на їх магнітні властивості та на величину міжчастинкової магнітної взаємодії [5–8].

На даний час нанотехнології з використанням частинок магнетитів у складі фармацевтичних засобів тільки набувають свого розвитку. Встановлення умов одержання стабільних дисперсних систем, які за своїм складом та функціональними характеристиками можуть бути використані як магнітокеровані системи доставки ліків є актуальним завданням, що відповідає тенденціям сучасної світової науки.

Мета роботи: вивчити агрегаційну та седиментаційну стійкість синтезованих частинок магнетиту у різних за структурно-реологічними властивостями дисперсійних середовищах. Для розроблених систем провести оцінку зв'язку «адсорбент – адсорбат» між частинками магнітної фази та молекулами стабілізатора.

Методи дослідження. Досліджували зразки суспензій наночастинок магнетиту на водній основі (як

стабілізатор використовували натрій олеат, 0,5 % водний розчин хлоридної кислоти, 3 % водний розчин пектину) та на основі сплаву поліетиленоксидів (ПЕО1500:ПЕО400 8:2). Синтез частинок магнетиту проводили методом хімічного співосадження – середній діаметр частинок $\langle d \rangle = 20$ нм, рентгенівська густина $\rho = 5,2$ г/см³.

Величину ξ -потенціалу визначали експериментально методом рухомої межі. Седиментаційну стійкість дисперсій вивчали за зміною оптичної густини суспензій – фотоколориметр ЛМФ-72М. Для встановлення характеру адсорбційної взаємодії молекул натрій олеату з магнетитом були проведені ІЧ-спектроскопічні дослідження у діапазоні 400–4000 см⁻¹ (у таблетках KBr).

Результати й обговорення. Одержані значення електрокінетичного потенціалу дослідних систем та результати седиментаційних досліджень наведено в таблиці 1. Було встановлено досить високі значення електрокінетичних ξ -потенціалів усіх дослідних систем. Додавання стабілізаторів призводило до збільшення потенціалу в середньому на 45 % та константи седиментаційної стійкості на 60 %. Ефективність використання електролітів пояснюється утворенням подвійного електричного шару на поверхні частинок магнетиту.

Найкращі показники мають суспензії з використанням розчину пектину (аніонний поліелектроліт). На поверхні міцелярного ядра (частинки магнетиту) адсорбуються аніони D – галактуронової кислоти (основна складова речовина пектину). При цьому молекули стабілізатора розміщені на межі розподілу фаз таким чином, що своєю полярною (зарядженою) частиною вони зорієнтовані до полярної фази, а неполярною – до неполярної, утворюючи мономолекулярний сольватний шар. Це призводить до збільшення стійкості дисперсійної системи, сприяє просторовому структуруванню колоїдних частинок (гранул).

Таблиця 1. Електрокінетичні потенціали дисперсних систем, середній розмір та ступінь агрегації частинок магнітної фази

№ зразку	Склад дисперсної системи	Величина ξ -потенціалу, 10^2 В	Середній розмір частинок, нм / ступінь агрегації, %		
			1 доба	7 днів	60 днів
1	магнетит/вода	4,28	120/40	120/40	120/40
2	магнетит/5 % розчин HCl/вода	6,28	60/10	60/10	60/10
3	магнетит/натрій олеат/вода	6,95	80/20	80/20	80/20
4	магнетит/3 % розчин пектину/вода	7,08	80/20	80/20	80/20

Окремого розгляду, на наш погляд, заслуговує розробка дисперсної системи наночастинок магнетиту у пластично-пружнов'язкому середовищі (без застосування ПАР), яка може бути використана у складі м'яких лікарських форм як основа з магнітокерованими властивостями. Введення магнітного компоненту до складу мазі розширює можливості місцевого лікування, призводить до появи нових прийомів застосування мазевих композицій з використанням дії зовнішнього магнітного поля.

Розроблено алгоритм одержання дисперсної системи частинок магнетиту у ПЕО з застосуванням ефекту П. О. Ребіндера та правила Б. В. Дерягіна. Одержана мазеподібна композиція вже при 29 °С перетворюється на густу рідину і може бути скерована та утримана зовнішнім магнітним полем, при цьому не розшаровується і поводить себе як єдина крапля. Встановлено, що розроблена дисперсна система ПЕО/магнетит відповідає умовам седиментаційної стійкості: мала швидкість осідання магнітної фази ($2,15 \cdot 10^{-9}$ см/с) та високі значення міри кінетичної седиментаційної стійкості ($4,5 \cdot 10^5$). Величини зумовлені високими значеннями структурно-реологічних показників дисперсійного середовища та високодисперсним розміром магнітної фази. Це дозволяє одержати стійку систему без застосування стабілізаторів, використовуючи структурно-механічний фактор стійкості.

Характер адсорбційної взаємодії молекул стабілізатора з магнетитом визначали аналізом ІЧ-спектрів співвідношенням характеристичних смуг експериментальних зразків порівняно зі смугами вихідних речовин (рис. 1).

На одержаних спектрах дослідних зразків (рис. 1 а, б), спостерігається широка смуга середньої інтенсивності у діапазоні 3200 – 3600 cm^{-1} , пов'язана з характеристичними коливаннями ОН-груп. Смуги поглинання, що реєструються у спектрі зразку магнітокерованої системи (рис. 1, б), зумовлені наявністю в молекулах води та солі олеїнової кислоти гідроксильних груп (область 2950 – 2850 cm^{-1}), валентними коливаннями карбонільного зв'язку С=О (1712 cm^{-1}), зв'язку С=C (інтенсивна смуга при 1457 cm^{-1} та 1377 cm^{-1}). Піки при 2953 та 2854 cm^{-1} відповідають коливанням груп $-\text{CH}_2$ та $-\text{CH}_3$. Сигнали при 1457 cm^{-1} та 1377 cm^{-1} – деформаційні коливання $-\text{CH}$ груп молекул натрій олеату.

У спектрі зразка наночастинок магнетиту (рис. 1, а) відмічається наявність смуги зв'язку Fe–O з максимумом при значенні 570 cm^{-1} , що добре узгоджується з відомими даними [5–10]. Гіпсохромний ефект відповідної смуги поглинання у зразку магнітної системи (рис. 1, б) та її роздвоєння (587 cm^{-1} та 634 cm^{-1}) можна пояснити впливом молекул стабілізатора, зокрема їх взаємодією з приповерхневими катіонами ферума магнітних наночастинок. Сигнали при 890 cm^{-1} – 790 cm^{-1} , відповідають деформаційним коливанням гідроксогруп, що асоційовані з катіонами ферума магнетиту. Вони присутні в обох спектрах, але у зразку магнітної системи (рис. 1, б) вони помітно збільшуються за інтенсивністю. Одержані результати демонструють утворення зв'язку між молекулами натрій олеату та частинками магнетиту. Можна припустити, що йде утворення водневих зв'язків та взаємодія з утворенням $\text{Fe}_3\text{O}_3\text{OCO}$ – груп.

Хімічна взаємодія з молекулами стабілізатора атомів поверхні магнітних частинок призводить до змен-

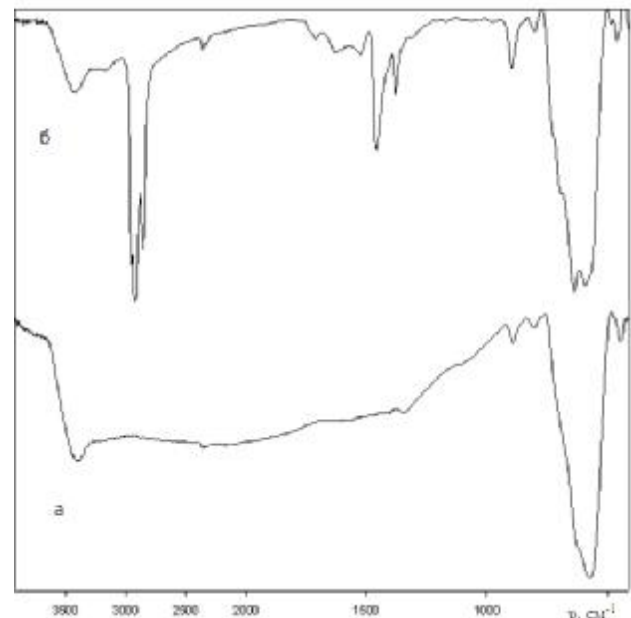


Рис. 1. ІЧ-спектри поглинання синтетичних наночастинок магнетиту (а), магнітокерованої системи магнетит/натрій олеат/вода (б).

шення «магнітного розміру» частинки. До того ж, надмірна локальна концентрація молекул стабілізатора на поверхні частинки утворює щільний парамагнітний шар. Таким чином, з одного боку, необхідність присутності ПАР зумовлена перешкоджанням агрегації частинок у середовищі з невисокими показниками структурно-механічного опору, з іншого, використання стабілізатора (олеїнової кислоти та її солей) призводить до зниження магнітних властивостей такої системи, що треба враховувати.

Висновки. При дослідженні електроповерхневих властивостей магнетитових дисперсних систем на водній основі встановлено, що використання розчинної хлоридної кислоти, натрій олеату та пектину як

стабілізаторів призводить до збільшення стійкості дисперсної системи (та ζ -потенціалу) і сприяє просторовому структуруванню колоїдних частинок. Додавання стабілізатора сприяє збільшенню кінетичної седиментаційної стійкості магнетитової фази у воді в середньому на 60 %.

Методом ІЧ-спектроскопії визначений характер зв'язку в системі адсорбент-адсорбат для системи частинок магнетиту в складі суспензії на водній основі. При співвідношенні характеристичних смуг експериментального зразка магнітної системи з натрій олеатом до спектральної картини магнетиту зафіксовано хімічну взаємодію молекул стабілізатора з приповерхневими катіонами ферума магнетиту.

Література

1. Vizirianakis I. Nanomedicine and personalized medicine toward the application of pharmacotyping in clinical practice to improve drug-delivery outcomes / I. Vizirianakis // *Nanomedicine*. – 2011. – №7. – P. 11–17.
2. Zahn M. Magnetic fluid and nanoparticle applications to nanotechnology / M. Zahn // *Journal of nanoparticle research*. – 2001. – №3. – P. 73–78.
3. Indira T. K. Magnetic nanoparticles / T. K. Indira, P. K. Lakshmi // *International J. of Pharm. Sci. and Nanotech.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 1035–1042.
4. Saiyed Z. Application of magnetic techniques in the fields of drug discovery and biomedicine / Z. Saiyed, S. Telang, C. amchand // *Biomagnetic Res. and Tech.* – 2003. – Vol.1, №2. – P. 1021–1030.
5. Preparation and properties of poly(acrylic acid) oligomer stabilized superparamagnetic ferrofluid / C. Lin, C. Lee, W. Chiu [et al.] // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2005. – Vol. 291. – P. 411–420.
6. Chang H. A study on dynamic stability of the Fe_3O_4 magnetorheological fluid / H. Chang, K. Tsai, T. Tsung // *Materials Science Forum*. – 2007. – Vol. 561. – P. 2175–2178.
7. Pegnology: a review of PEG-ylated system / D. Bhadra, S. Bhad-ra, P. Jan, N. Jain // *Pharmazie*. – 2002. – № 57. – P. 5–27.
8. Synthesis and characterization of biocompatible Fe_3O_4 nanoparticles / J. Sun, S. Zhou, P. Hou [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2006. – № 10. – P. 333–341.
9. Magnetic field synthesis of Fe_3O_4 nanoparticles used as a precursor of ferrofluids / R. Y. Hong, T. T. Pan, Y. P. Han [et al.] // *JMMM*. – 2007. – № 310. – P. 37–47.
10. Wang L.S. Synthesis, surface modification and characterisation of nanoparticles / L. S. Wang, R. Y. Hong // *Advances in Nanocomposites*. – 2008. – № 34. – P. 289–322.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСЛОВИЙ СТАБИЛИЗАЦИИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В СОСТАВЕ СИСТЕМ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОГО ТАРГЕТИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

И. А. Ведерникова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучены седиментационная и агрегативная устойчивость магнетитовых дисперсных систем на водной основе. Разработана устойчивая дисперсная система ПЭО/магнетит без использования ПАВ. Модификация поверхности магнитных частиц с использованием раствора HCl и полиэлектролитов (пектина, олеата натрия) увеличивает устойчивость систем на 60 %. Методом ИК-спектроскопии установлено химическое взаимодействие молекул стабилизатора с приповерхностными катионами железа магнетита.

Ключевые слова: наночастицы магнетита, стабилизация, магнитоуправляемые системы доставки лекарств.

STUDYING THE CONDITIONS OF STABILIZATION OF MAGNETIC NANOPARTICLES IN A MAGNETIC TARGETING DRUG SYSTEMS

I. O. Vedernykova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: aggregation and sedimentation stability of magnetite dispersed water-based systems were studied. Stable dispersion system PEO/magnetite without the use of surfactants was developed. Surface modification of the magnetic particles using a solution of HCl and polyelectrolytes (pectin, sodium oleate) increases the stability of the systems by 60 %. Using IR-spectroscopy the chemical interaction of SAR molecules with the surface layer of magnetite iron cations was determined.

Key words: magnetite nanoparticles, stabilization, magnetically drug delivery systems.

Отримано 18.03.2015

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ У ФОРМІ СУСПЕНЗІЙ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА РИНКУ УКРАЇНИ

© О. І. Качапут, С. М. Гуреєва

*Центральна лабораторія фармацевтичної розробки
ПАТ «Фармак»*

Резюме: вивчено асортимент допоміжних речовин, які використовують у лікарських препаратах у формі суспензій для ін'єкцій, що зареєстровані на ринку України. Встановлено, що у складі суспензійних лікарських препаратів для парентерального застосування фармацевтичні виробники використовують допоміжні речовини з таких основних груп, як сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспендуючі агенти та стабілізатори.

Ключові слова: суспензія для ін'єкцій, допоміжні речовини, сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспендуючі агенти, стабілізатори.

Вступ. Суспензія – рідка лікарська форма, що містить як дисперсну фазу одну або декілька подрібнених порошкоподібних речовин, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі. Межу поділу фаз у таких системах видно неозброєним оком [1]. Дані дисперсійні системи нестійкі та згодом розшаровуються. Швидкість седиментації часток твердої фази залежить від ступеня їх дисперсності та описується законом Стокса [2, 3].

У зв'язку з відкриттям багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів, не розчинних у воді та фізіологічних розчинах, та необхідністю створення пролонгованих лікарських форм, у фармацевтичній промисловості все більша увага починає приділятися розробці лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій.

Суспензійна форма лікарського засобу дає змогу вирішити ряд задач. Перевагами таких лікарських форм є можливість пролонгування терапевтичного ефекту, підвищення біодоступності малорозчинних субстанцій діючих речовин та одночасне використання несумісних активних фармацевтичних інгредієнтів [3].

Лікарські препарати у формі суспензій для ін'єкцій в основному містять наступні групи допоміжних речовин: сурфактанти (забезпечення змочування гідрофобних сполук та стабілізація суспензій), компоненти буферної системи (регуляція рН середовища), антимікробні консерванти (забезпечення захисту від мікробного забруднення), антиоксиданти (забезпечення захисту від оксидативної деградації), суспендуючі агенти (стабілізація суспензій) та інші [3, 4].

Відповідно до інформації на електронному сайті «Нормативно-директивні документи МОЗ України» станом на 01.05.2015 року серед усіх лікарських пре-

паратів, зареєстрованих на ринку України, суспензії для ін'єкцій складають 158 найменувань [5]. Варто також зазначити, що для 123 із них термін дії реєстраційного посвідчення закінчився.

Мета дослідження – вивчення асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських препаратах у формі суспензій для ін'єкцій. Аналіз новітніх тенденцій щодо використання ексципієнтів при розробці нових суспензійних лікарських препаратів для парентерального застосування.

Методи дослідження. При дослідженні застосували методи системного і статистичного аналізу електронної та паперової інформації. Завершальним етапом досліджень та обґрунтуванням висновків був логічний аналіз.

Результати й обговорення. Провівши теоретичний аналіз 158 найменувань лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій, зареєстрованих на ринку України (згідно з інформацією на електронному сайті «Нормативно-директивні документи МОЗ України» станом на 01.05.2015 року), насамперед було встановлено:

1. Лише 35 лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій мають актуальний термін дії реєстраційного посвідчення.

2. Більшість лікарських препаратів мають подібний терапевтичний напрямок застосування, а саме, подібний активний фармацевтичний інгредієнт, що представлений в готових лікарських формах різною концентрацією чи первинною упаковкою.

3. Досить велика кількість лікарських препаратів є генеричними.

4. Більшість лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій представлені закордонними фірмами-

виробниками (кількість вітчизняних препаратів даної лікарської форми є обмежена).

На наш погляд, обмеженість номенклатури вітчизняних суспензійних ін'єкційних лікарських препаратів на ринку України не тільки пов'язана зі складністю фармацевтичної розробки даної лікарської форми, а й високою специфічністю технологічного обладнання (яке не всі фармацевтичні заводи України мають у себе) та наявністю асептичних умов для промислового виробництва.

На наступному етапі дослідження було детально проаналізовано склад допоміжних речовин кожного із 158 лікарських препаратів. Для отримання статистичних даних кожен допоміжний компонент був оцінений та віднесений до тієї чи іншої групи залежно від своїх функціональних та технологічних властивостей. У випадку, коли допоміжні речовини за своїми властивостями належали до декількох груп, то при групуванні за ознаками їх відносили до переважаючих.

Відповідно до отриманих результатів дослідження всі допоміжні речовини були розподілені на такі основні групи, як сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспензуючі агенти та специфічні компоненти, що виконують роль стабілізаторів (включно осморегулятори).

Сурфактанти знижують поверхневий натяг та забезпечують змочування твердого компоненту у суспензійному середовищі. Розрізняють: катіонні сурфактанти (солі четвертинних амонієвих та піридинових сполук – бензалконію хлорид, цетилпіридиній хлорид), аніонні сурфактанти (натрію лаурилсульфат), амфотерні сурфактанти (бетаїни), неіонні сурфактанти (полісорбати, спани, тилоксапол) [3, 4].

Результати дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у суспензійних ін'єкційних лікарських препаратах та відносяться до групи сурфактантів, наведено в таблиці 1.

Для забезпечення стабільного рівня рН суспензійного середовища до складу лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій вводять компоненти буферної системи. Найбільш розповсюдженими є наступні буферні компоненти: натрію гідроксид / кислота хлористоводнева, натрію гідрофосфат / натрію дигідрофосфат, натрію ацетат / оцтова кислота та інші [3].

У таблиці 2 наведено результати дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у суспензійних ін'єкційних лікарських препаратах зареєстрованих на ринку України та відносяться до групи буферних компонентів.

Враховуючи, що суспензії для ін'єкцій не підлягають кінцевій термічній стерилізації у первинній упаковці, а виробництво препарату проходить в асептичних умовах, тому для забезпечення показника «Стерильність» до складу препарату включають антимікробні консерванти. Дані допоміжні речовини запобігають мікробній контамінації лікарського препарату в процесі виробництва та при застосуванні його пацієнтом у випадку багатодозових контейнерів. За своїм ефектом антимікробні консерванти можуть бути мікробіцидні (їх застосовують для ін'єкційних та офтальмологічних препаратів) чи мікробостатичні (застосовують для нестерильних лікарських форм) [3]. Препарат, що не містить антимікробних консервантів чи допоміжних компонентів з антимікробними властивостями, повинен випускатися в однодозовому контейнері [6].

Таблиця 1. Перелік допоміжних речовин із групи сурфактантів

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Полісорбат 80	9
2	Полісорбат 20	2
3	Міристил – гамма – піколінію хлорид (також виконує роль антимікробного консерванту)	1

Таблиця 2. Перелік допоміжних речовин із групи компонентів буферної системи

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Кислота хлористоводнева	62
2	Натрію гідроксид	47
3	Натрію гідрофосфат дигідрат	22
4	Натрію дигідрофосфат дигідрат	14
5	Натрію гідрофосфат безводний	12
6	Натрію дигідрофосфат моногідрат	7
7	Натрію гідрофосфат гептагідрат	6
8	Натрію гідрофосфат додекагідрат	5
9	Калію дигідрофосфат	4
10	Кислоти лимонної моногідрат	1

Під час проведення дослідження було встановлено, що майже всі суспензійні лікарські препарати для парентерального застосування мають у своєму складі антимікробні консерванти. Результати наведено в таблиці 3.

Під впливом світла чи температури на лікарський засіб, а також при наявності металів чи інших чинників може відбутися оксидативна деградація діючих або допоміжних речовин, що призводить до появи вільних радикалів та утворення домішок. З метою зниження оксидативної деградації до складу лікарських препаратів вводять антиоксиданти. Необхідність використання антиоксидантів має бути додатково обґрунтованою. Використання антиоксидантів як допоміжних речовин є лімітованим та, в основному, не рекомендованим. Їх застосування не має залежати від не оптимальності складу, розробленого технологічного процесу та вибраної первинної упаковки [6].

Результати дослідження наявності допоміжних речовин даної групи показали, що вони були застосовані лише в деяких фармацевтичних композиціях у формі суспензій для ін'єкцій. У тих лікарських препаратах, де все ж, їх було ідентифіковано, вони були представлені подібним хімічним компонентом – динатрієм едетатом.

З метою забезпечення однорідності дозування суспензійних препаратів та впливу на швидкість осідання нерозчинених часточок дисперсійної фази до складу лікарських препаратів даної форми вводять суспендуючі агенти. Дані суспендуючі агенти збільшують в'язкість дисперсійного середовища для підтримки нерозчинених часточок активного фармацевтичного інгредієнта в однорідному стані. Найбільш поширеними суспендуючими допоміжними речовинами є полімерні сполуки [3]. Для збільшення в'язкості дисперсійного

середовища у суспензійних лікарських препаратах використовують наступні допоміжні речовини: натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, поліетиленгліколь, гліцерин, повідон, різні типи карбомерів, полівініловий спирт, поліакрилова кислота та інші.

Результати дослідження асортименту суспендуючих допоміжних речовин, які використовуються у суспензійних ін'єкційних лікарських препаратах, зареєстрованих на ринку України, наведено в таблиці 4.

Для загальної стабільності лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій є важлива седиментаційна та агрегативна стабільність, що характеризується швидкістю осідання та стійкістю проти злипання нерозчинених часточок дисперсійної фази. В основному, для забезпечення даної стабільності проводять посилене диспергування твердих часточок під час технологічного процесу, збільшують в'язкість дисперсійного середовища, застосовують поверхнево-активні речовини, полімери та в'язкі рідини. Також до складу препаратів вводять електроліти (наприклад, натрію хлорид), які створюють на часточках дисперсійної фази дзета – потенціал певного заряду та величини [7].

За результатами проведених досліджень було встановлено, що майже кожен із препаратів містив у своєму складі натрію хлорид – допоміжну речовину, що не тільки є осморегулятором дисперсійного середовища, а виконує роль стабілізатора, створюючи на часточках дисперсійної фази дзета-потенціал необхідного заряду та величини.

Також було виявлено, що для деяких препаратів як стабілізатор застосовували такі допоміжні компоненти, як сорбіт, цинку оксид, цинку хлорид та

Таблиця 3. Перелік допоміжних речовин із групи антимікробних консервантів

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Метакрезол	60
2	Фенол	57
3	Спирт бензиловий	10
4	Метилпарагідроксибензоат	9
5	Пропілпарагідроксибензоат	6

Таблиця 4. Перелік допоміжних речовин із групи суспендуючих агентів

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Гліцерин	57
2	Натрію карбоксиметилцелюлоза	6
3	Поліетиленгліколь 3350	5
4	Поліетиленгліколь 4000	2
5	Повідон	2
6	Поліетиленгліколь 3000	1
7	Пропіленгліколь	1
8	Колідон PF 12	1

N,N – диметилацетамід, використання яких не було масовим і характеризувалось специфічністю певних активних фармацевтичних інгредієнтів у готовій суспензійній лікарській формі.

Висновки. Вивчено асортимент допоміжних речовин, які використовують у лікарських препаратах у формі

суспензій для ін'єкцій, що зареєстровані на ринку України. Досліджено різноманіття таких груп допоміжних речовин, як сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспензуючі агенти та специфічні компоненти, що виконують роль стабілізаторів (включно осморегулятори).

Література

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів. вищ. мед. навч. закл. / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; за ред. В. І. Чуєшова – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
2. Бударин В. А. Анализ скрытых свойств системы Навье – Стокса / В. А. Бударин // Тез. докл. 6 Минск. межд. форум. – Минск : ИТМО, 2008. – Т. 1. – с. 75 – 76
3. Kulshreshtha Alok K. Pharmaceutical suspensions From Formulation Development to Manufacturing / K. Kulshreshtha Alok, N. Onkar Singh, G. Wall – London: Michael Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2010. – 327 p.
4. Завалько І. В. Сучасний стан створення суспензій для

- застосування в офтальмологічній та отологічній практиці // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4 (24). – С. 184–188
5. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – [Електронний ресурс]. <http://www.mozdocs.kiev.ua>
 6. Note for Guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal products [Електронний ресурс]. <http://www.ema.europa.eu>
 7. Jose L. Arias, Margarita Lopes-Viota, Beatriz Clares, Adolfinia Ruiz Stability of fenbendazole suspensions for veterinary use: Correlation between zeta potential and sedimentation / European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 34, №4 – 5. – P. 257–262.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ В ФОРМЕ СУСПЕНЗИЙ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА РЫНКЕ УКРАИНЫ

А. И. Качапут, С. Н. Гуреева

*Центральная лаборатория фармацевтической разработки
ПАО «Фармак»*

Резюме: изучено ассортимент вспомогательных веществ, которые используют в лекарственных препаратах в форме суспензий для инъекций, зарегистрированных на рынке Украины. Установлено, что в составе суспензионных лекарственных препаратов для парентерального использования фармацевтические производители используют вспомогательные вещества с таких основных групп, как сурфактанты, компоненты буферной системы, антимикробные консерванты, антиоксиданты, суспендирующие агенты и стабилизаторы.

Ключевые слова: суспензия для инъекций, вспомогательные вещества, сурфактанты, компоненты буферной системы, антимикробные консерванты, антиоксиданты, суспендирующие агенты и стабилизаторы.

THE RESEARCH OF EXCIPIENT'S ASSORTMENT USED IN FINISHED DRUG PRODUCTS IN SUSPENSION FORM FOR INJECTION, WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE

О. І. Качапут, S. M. Hureyeva

*Central Laboratory of Pharmaceutical Development
JSC "Farmak"*

Summary: the assortment of excipients used in the finished drug products in suspension form for injection, which are registered in Ukraine was studied. It is established, that the pharmaceutical manufacturers use the excipients from such main groups as surfactants, buffering system components, antimicrobial preservatives, antioxidants, suspending agents and stabilizers in the composition of drug suspension products for parenteral use.

Key words: suspension for injection, excipients, surfactants, buffering system components, antimicrobial preservatives, antioxidants, suspending agents, stabilizers.

Отримано 23.04.2015

ВПЛИВ РОЗЧИННИХ НАПОВНЮВАЧІВ ІЗ РІЗНИМ РОЗМІРОМ ЧАСТОК НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ IN VITRO З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК

© **В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: досліджено вплив наповнювача лактози моногідрату та сорбітолу з середнім розміром 11, 17, 251 та 110, 299, 531 мкм, відповідно, на кінетику вивільнення модельної субстанції триметазидину дигідрохлориду in vitro з матричних таблеток з нерозчинним ненабухаючим Ethocel 10, нерозчинним набухаючим Kollidon SR та розчинним набухаючим Methocel K4M як матриксоутворювача. Встановлено, що зі збільшенням розміру часток сорбітолу та лактози зменшується кінетика вивільнення триметазидину дигідрохлориду із матричних таблеток з Ethocel 10. Збільшення розміру часток розчинних наповнювачів від 17 до 110 мкм уповільнювало кінетику вивільнення із матричних таблеток з Kollidon SR, а збільшення розміру часток сорбітолу від 110 до 513 мкм – суттєво не вплинуло. Розмір часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення із матричних таблеток з Methocel K4M суттєвого впливу не мав. Для таблеток з матриксоутворювачами Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4 кінетика вивільнення уповільнювалась зі зменшенням розчинності наповнювача.

Ключові слова: матричні таблетки, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, сорбітол, лактоза.

Вступ. Пероральні матричні таблетки є сучасною лікарською формою, за допомогою якої можна досягти бажаної кінетики вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) in vitro та відповідного рівня терапевтичної концентрації АФІ in vivo. Тому дослідження факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ in vitro, є актуальним завданням, а розчинність та розмір часток розчинних наповнювачів є такими факторами впливу.

Розрізняють два основних типи матричних систем, що мають відмінний механізм вивільнення розчинних компонентів: розчинні гідрофільні, що утворюють на поверхні матриці шар гелю, та нерозчинні гідрофобні.

Вплив розчинності компонентів на кінетику вивільнення з нерозчинних гідрофобних матриць. Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому нерозчинні матричні системи не придатні для нерозчинних АФІ. Дифузія води у матрицю залежить від властивостей полімеру, а дифузія розчинних компонентів з матриці, відповідно до рівняння Фіка, прямо залежна від градієнта концентрації, який, в свою чергу, залежить від розчинності компонентів. Раніше було продемонстровано близьку до лінійної залежність логарифму початкової швидкості вивільнення АФІ від логарифму розчинності АФІ при дослідженні кінетики вивільнення кофеїну, парацетамолу, пропіомазину maleату, теофіліну, індометацину та оксазепаму зі сферичних пористих целюлозних матриць у фосфатному буфері рН 6,8 [1, 2].

Під час дослідження впливу розчинності неелектролітів подібних за структурою похідних ксантину:

дифіліну, кофеїну та теофіліну на кінетику їх вивільнення з етилцелюлозної матриці у водному середовищі було встановлено, що зі збільшенням розчинності похідних ксантину, кінетика вивільнення прискорюється. При співвідношенні 1:10 похідних ксантину до ЕЦ спостерігалось дифузійне вивільнення, а при співвідношенні 1:1 – релаксація полімеру була зазначена як додатковий механізм вивільнення [3].

Вплив розміру часток розчинних компонентів на кінетику вивільнення з нерозчинних гідрофобних матриць. Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому рівняння Хігучі, яке було виведене з закону Фіка про дифузію, може бути використане для нерозчинних матричних таблеток [4, 5], а для відображення впливу структури матриці (пористості та звивистості) Лапідусом та Лорді це рівняння було модифіковано [6]:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau}} \cdot C_s \cdot (2C_0 - C_s) \cdot t \quad , \text{ (Рівняння 1)}$$

де M_t – загальна кількість АФІ що вивільнилась за час t ; A – загальна площа таблетки; D – коефіцієнт дифузії; ε – пористість матричної системи; τ – звивистість пор; C_0 та C_s відповідають початковій концентрації АФІ в матриці та розчинності АФІ у матриці.

В експериментальному дослідженні на матричних таблетках з нерозчинним матриксоутворювачем Eudragit RS-PM та розчинним компонентом КСІ визначили, що при зменшенні розміру часток КСІ кінетика вивільнення КСІ уповільнювалась. Уповільнення вивільнення КСІ пояснили тим, що при використанні менших часток КСІ утворювалися більш дрібні

однорідні та регулярні кластери [7]. Дослідники також звернули увагу на ділянки кінетики вивільнення нульового порядку (лінійна залежність кількості АФІ, що вивільнилась від часу), що йдуть після першого етапу вивільнення КСІ з поверхні таблетки («burst effect»). Встановлення вивільнення з кінетикою нульового порядку було пов'язано із встановленням насиченої концентрації КСІ у порах матриці та зазначено, що таблетки з кластерами сформованими більшими частками швидше виснажуються та мають короткий відрізок вивільнення з кінетикою нульового порядку [8].

В іншому дослідженні було експериментально продемонстровано, що в умовах близьких до перколяційного порогу рівняння Хігучі не виконується, бо знижується доступність АФІ за рахунок блокування деяких часток у «закритих» нерозчинним матриксотворювачем кластерах та спостерігається неповне вивільнення АФІ [9].

Було показано, що в нерозчинних матрицях при зменшенні часток зменшується ймовірність утворення «закритих» кластерів, з яких розчинні компоненти не вивільняються [10].

У іншому експерименті було з'ясовано, що перколяційний поріг NaCl у нерозчинній матриці Eudragit RS 100 знаходиться між 30 та 40 % NaCl, що відповідало значному зниженню електропровідності матриці та неповному вивільненню NaCl [11]. Після чого для нерозчинних матричних таблеток було показано лінійну залежність між розміром часток АФІ та відповідним перколяційним порогом [12].

Варіюючи розмірами часток ЕЦ та ніфлумової кислоти, зроблено висновок, що на кінетику вивільнення з матриці найбільший ефект справляють фізичні зв'язки ексципієнт-ексципієнт та АФІ-ексципієнт [13].

Під час пресування розмір часток розчинних компонентів впливає на формування певної структури таблеток, що зумовлює формування дифузійних каналів, які, в свою чергу, впливають на швидкість проникнення води у матрицю та дифузію АФІ з матриці [14, 15].

Вплив розчинності компонентів на кінетику вивільнення з гідрофільних матриць. Присутність АФІ у шарі гелю є вирішальним фактором, що впливає на кінетику вивільнення з гідрофільної матриці як для добре розчинних, так і для помірно розчинних (0,03-0,01 г/мл) компонентів. З огляду на те, що добре розчинні компоненти вивільняються з матричної системи за рахунок дифузії крізь шар гелю, то зменшення розчинності АФІ призводить до уповільнення кінетики вивільнення. Під час дослідження впливу розчинності парацетамолу (20 мг/мл) та ібупрофену (3 мг/мл) на швидкість гідратації та кінетику вивільнення з матричних таблеток поліетиленоксиду (Polyox WSR301) було встановлено, що зі збільшенням розчинності прискорюється гідратація полімеру та кінетика вивільнення АФІ [16, 17].

Вплив розміру часток розчинних компонентів на кінетику вивільнення з гідрофільних матриць. Відповідно до рівняння Лапідуса і Лорді, будь-який чинник, який змінює ступінь звивистості гелю, в т. ч. розмір часток АФІ, може впливати на систему з'єднання полімерних молекул у шарі гідратованого полімеру і, отже, на швидкість вивільнення [18, 19]:

$$D^* = \frac{D}{\tau}, \text{ (Рівняння 2)}$$

де τ – відображає звивистість дифузійних шляхів гелю, D^* – уявний коефіцієнт дифузії АФІ крізь шар гелю; D – реальний коефіцієнт дифузії АФІ.

Зі збільшенням звивистості дифузійних шляхів шару гелю кінетика вивільнення АФІ уповільнюється. В деяких зазначали відзначалось, що вплив розміру часток на вивільнення з ГПМЦ-матриць мав місце тільки при низькій концентрації ГПМЦ [20].

У випадку високо розчинних АФІ, розмір часток впливає на кінетику вивільнення, формуючи систему каналів крізь шар гелю, що призводить до утворення пористої системи. Чим більший розмір часток, тим більший розмір пор. Чим вища процентна концентрація АФІ інкорпорованого у матриці, тим вища пористість [21–24].

Якщо АФІ помірно розчинний, то головним механізмом вивільнення буде ерозія, тому в цьому випадку більший розмір часток буде призводити до більш швидкої ерозії [25].

Методи дослідження. Як сировину використано: триметазидину дигідрохлорид (TMZ·2HCl; Sochinaz SA, Швейцарія); сорбітол (Neosorb P100T; Roquette, Франція); кальцію гідрофосфат дигідрат (Emcompress; JRS Pharma, Німеччина), мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH-101; FMC Corp., США), етилцелюлозу зі ступенем заміщення на -CH₂CH₃ радикал 48,0–49,5 % (Ethocel Std. 10 FP; The Dow Chemical Company, США), гідроксипропілметилцелюлоза зі ступенем заміщення на -CH₃ радикал 19–24 %, та на -CH₂CH(OH)CH₃ радикал 7–12 % (тип 2208 за USP; Methocel K4M; Colorcon, Англія); фізична суміш нерозчинного полівінілацетату та розчинного повідону у співвідношенні 8:2, отримана методом розпилювальної сушки (Kollidon SR; BASF SE, Німеччина), кремнію діоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph., Evonik AG, Німеччина); стеарил фумарат натрію (Pruv; JRS Pharma, Німеччина).

Визначення розміру часток. Визначення проводили методом розсіювання лазерного світла (Coulter LS 230, Coulter Electronic, Німеччина). Прилад фіксував проекційну площу часток та відображав її у значенні діаметра проекційної площі (діаметр часток). В результаті отримано розподілення часток за розмірами та диференційним об'ємом у відсотках від загального об'єму часток зразка.

Виготовлення матричних таблеток. Використовували однаково процедуру виготовлення таблеток:

змішування модельної субстанції, наповнювача та полімеру у міксері (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) протягом 15 хв, просіювання отриманої суміші через сито з розміром отворів 0,7 мм, змішування з глідантом та лубрикантом, попередньо просіяними через сито з розміром отворів 0,5 мм, у тому ж міксері протягом 5 хв. Для виготовлення таблеток двоопуклої форми з діаметром 8 мм з радіусом кривизни 6 мм та середньою вагою 200 мг було використано метод прямого пресування та застосовано однопозиційний ексцентриковий прес (Korsch ЕКО, Korsch AG, Німеччина). Склад таблеток наведено в таблиці 1.

Тест «Розчинення». Проводили тест «розчинення» (ДФУ) у Apparatus II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за наступних умов: 900 мл фосфатного буфер рН 6,8 з температурою $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ як середовища; швидкість обертання лопаті 100 об/хв. Зразки відбиралися через фільтри 0,35 мкм та після вимірювання оптичної густини поверталися до ємності. Оптичну густину вимірювали методом УФ-спектрофотометрії (UV-2101 PC, Shimadzu Scientific Instruments Inc., США) при довжині хвилі 269 нм. Концентрацію TMZ•2HCl розраховували за допомогою попередньо побудованої калібрувальної кривої ($y=0,0022x+0,0276$, $R^2=0,9993$). Вивільнення TMZ•2HCl за певний час розраховували у відсотках відносно загальної кількості TMZ•2HCl, яку приймали за 100 %.

Результати й обговорення. На більш деталізованому рівні компоненти таблетки утворюють кластери. Залежно від кількості, розміру, форми, об'ємного співвідношення компонентів та методу виробництва таблеток ці кластери мають специфічну структуру.

Для вивчення впливу розміру часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток з нерозчинним ненабухаючим Ethocel 10, нерозчинним набухаючим Kollidon SR та розчинним набухаючим Methocel K4M як матрикоутворювач було застосовано розчинний сорбітол та відносно менш розчинну лактозу з різним розміром (табл. 2, рис. 1) та морфологією (рис. 2) часток, а для отримання більш передбачуваної структури матричних таблеток використано метод прямого пресування.

Відповідно до експериментальних даних збільшення розміру часток лактози моногідрату від 11 до 17 та 251 мкм (Sorbolac-400, Granulac-200 та Capsulac-60) та сорбіту від 110 до 299 та 513 мкм (Neosorb P100T, P60W та P30/60) уповільнює кінетику вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Ethocel 10 (рис. 3).

Збільшення розміру часток від 17 мкм лактози моногідрату до 110 мкм сорбітолу уповільнює кінетику вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Kollidon SR (рис. 4). Натомість збільшення розміру

Таблиця 1. Склад таблеток для вивчення впливу типу наповнювача та розміру часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток

Інгредієнти	Номер рецептури та вміст компонентів, %																
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17
TMZ•2HCl	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	48,8	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7
Наповнювачі																	
Sorbolac 400	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Granulac 200	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	31,1	-	-	-
Capsulac 60	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	-
Neosorb P100T	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	31,1	-	-
Neosorb P60W	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	31,1	-
Neosorb P30/60	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	31,1
Полімери																	
Ethocel St.10 FP	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kollidon SR	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-	-
Methocel K 4M CR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0	50,0
Глідант і лубрикант																	
Aerosil 200	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Pruv	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Таблиця 2. Розмір діаметру часток (мкм) компонентів таблеток

	Інгредієнти	Середній розмір часток	S.D.	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
1	Ethocel 10	5,8	4,7	0,9	4,9	11,7
2	Kollidon SR	86,6	45,1	29,1	83,1	150,0
3	Methocel K4M	87,0	59,9	17,2	74,3	176,5
4	TMZ·2HCl	20,9	12,5	6,1	19,2	38,4
5	Sorbolac 400	10,5	7,7	1,24	9,3	21,4
6	Granulac 200	16,7	12,2	2,6	14,1	35,7
7	Capsulac 60	250,7	88,0	144,7	245,2	368,7
8	Neosorb P60 W	299,0	183,0	72,1	281,0	553,0
9	Neosorb P30/60	513,0	158,0	331,0	509,0	715,0

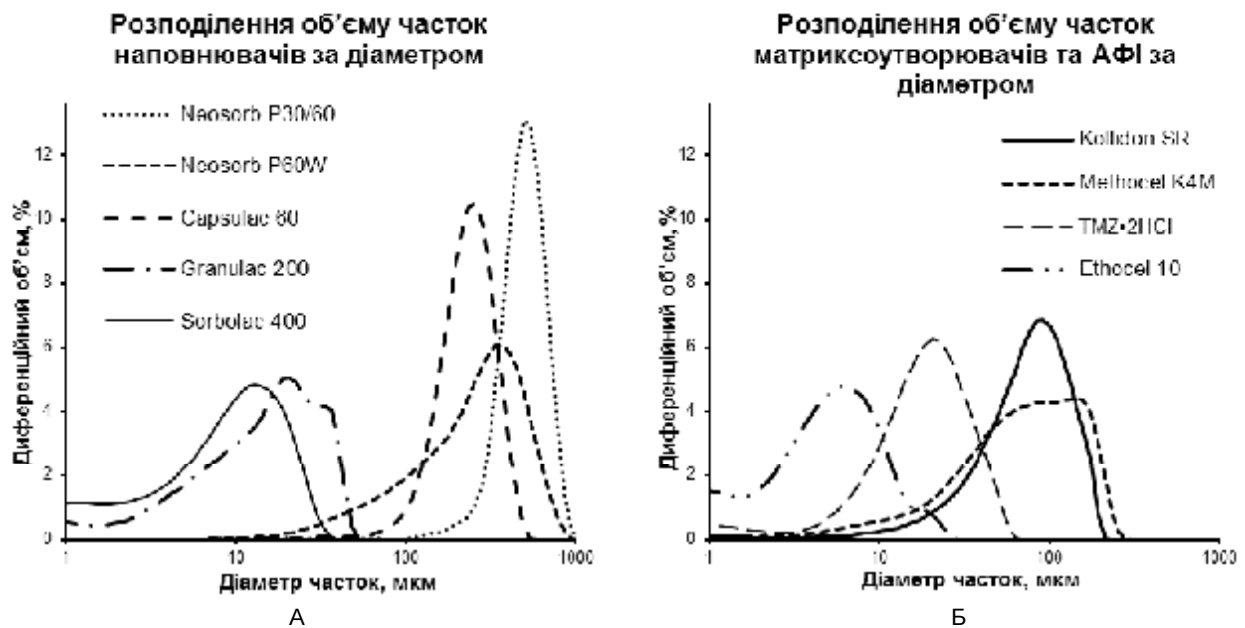


Рис. 1. Розподіл об'єму часток наповнювачів за їх діаметром.

часток сорбітолу від 110 до 299 та 513 мкм майже не впливає на кінетику. Здатність до уповільнення кінетики вивільнення розташовується у послідовності: Neosorb P100T ≈ P60W ≈ P30/60 > Granulac-200 > TMZ·2HCl.

Збільшення розміру часток сорбіту від 110 до 299 та 513 мкм (Neosorb P100T, P60W та P30/60) майже не впливає на кінетику вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток Methocel K4M (рис. 5). Здатність до уповільнення кінетики вивільнення розташовується у послідовності: Granulac-200 > Neosorb P100T ≈ P60W ≈ P30/60.

Як відомо, розчинні компоненти з нерозчинних матричних таблеток вивільняються за рахунок дифузії крізь пори нерозчинної матриці утворені розчинними компонентами. Збільшення розміру часток призводить до зменшення їх кількості на одиницю маси. Збільшення відношення ϵ/τ , тобто збільшення розміру часток, що призводить до зменшення звивистість

пор, має прискорювати кінетику вивільнення, але результати експерименту свідчать про інше. Збільшення розміру часток уповільнило кінетику вивільнення з нерозчинної ненабухаючої матриці Ethocel 10 (рис. 3) та нерозчинної набухаючої матриці Kollidon SR (рис. 4).

Такий результат може бути пояснено з позиції перколяційної теорії. На прикладі мікроскопії поперечні та поперечного розрізу матричних таблеток Kollidon SR після тесту розчинення (рис. 6) можна спостерігати структуру нерозчинних матричних таблеток, яка узгоджується з результатами аналізу розміру морфології Kollidon SR та наповнювачів. Мікроскопія структури нерозчинних матричних таблеток дозволяє зробити висновок, що збільшення розміру часток лактози та сорбітолу призводить до збільшення їх ізоляції – зменшення частоти контакту між частками зів'язаного розміру. Таким чином, знижується ймовірність утворення перко-

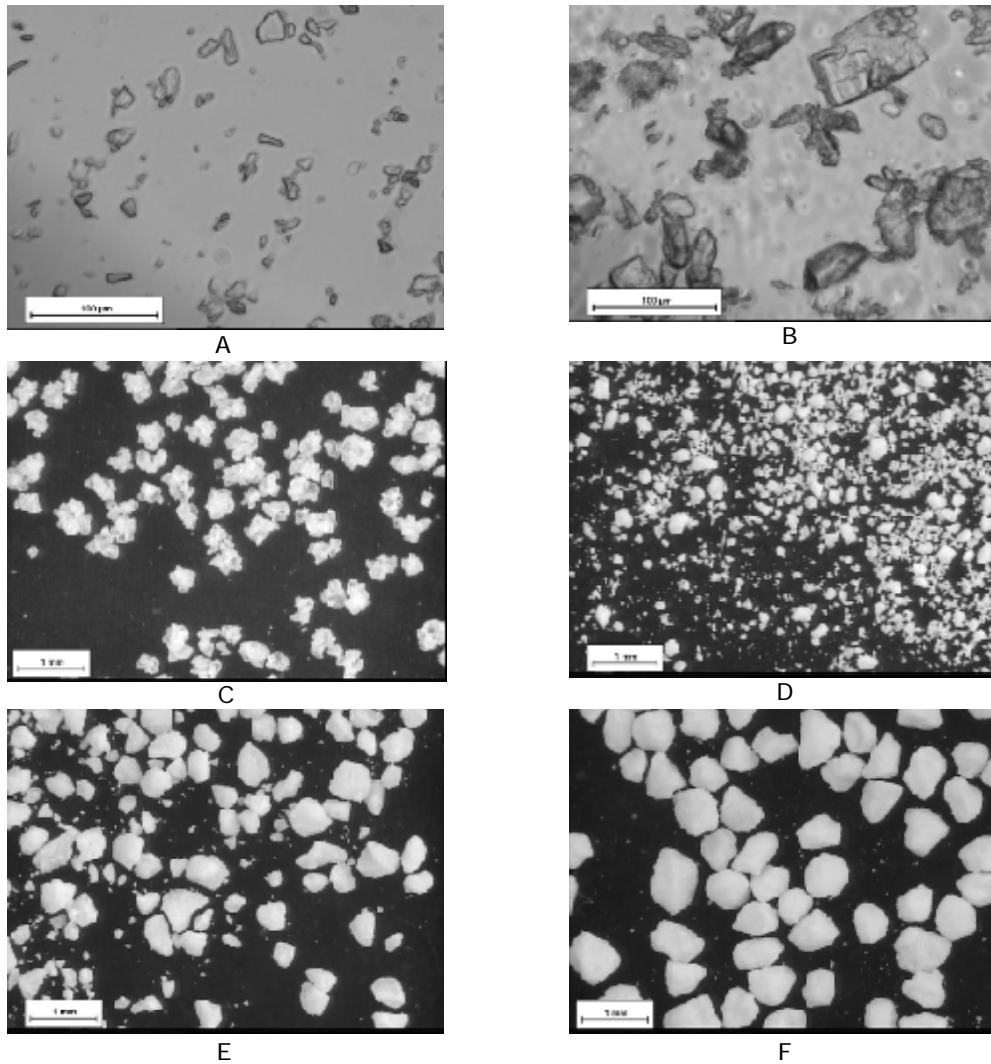


Рис. 2. Мікроскопія наповнювачів: лактози моногідрату: А) Sorbolac 400; В) Granulac 200; С) Capsulac 60; сорбітолу: D) Neosorb P100T; E) Neosorb P60; F) Neosorb 60/30.

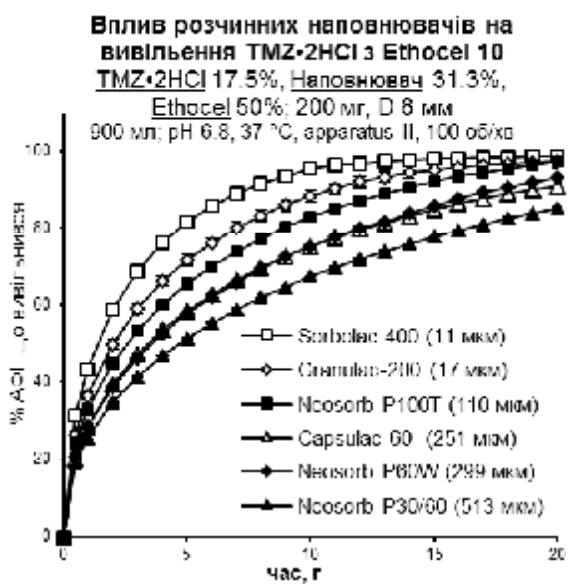


Рис. 3. Вплив розчинних наповнювачів із різним розміром часток на вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток Ethocel 10: Sorbolac 400 (P 1), Granulac 200 (P 2), Capsulac 60 (P 3), Neosorb P100T (P 4), Neosorb P60W (P 5), Neosorb P30/60 (P 6).

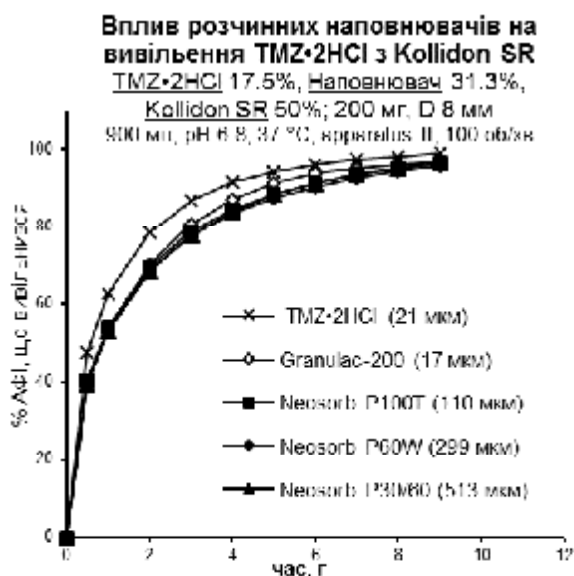


Рис. 4. Вплив розчинних наповнювачів із різним розміром часток на вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток Kollidon SR: TMZ·2HCl (P 7), Granulac 200 (P 9), Neosorb P100T (P 11), Neosorb P60W (P 12), Neosorb P30/60 (P 13).

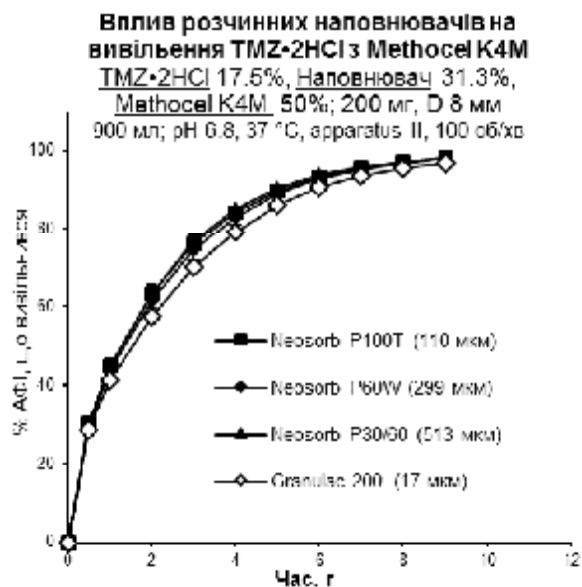


Рис. 5. Вплив розчинних наповнювачів на вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток Methocel K4M: Neosorb P100T (P 15), Neosorb P60W (P 16), Neosorb P30/60 (P 17), Granulac 200 (P 14).

ляційних шляхів частками наповнювача, тоді як вивільнення TMZ·2HCl лімітується порами утвореними частками TMZ·2HCl. Таким чином, відсутність суттєвого впливу розміру часток сорбітолу із розміром 110, 299 та 513 мкм на кінетику вивільнення TMZ·2HCl із таблеток з матриксотворювачем Kollidon SR можна пояснити ізоляцією часток починаючи з 110 мкм.

На відміну від нерозчинних матричних таблеток, кінетика вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток Methocel K4M (рис. 5) практично не залежала від розміру часток сорбітолу. Цей результат пояснюється відмінністю механізмів вивільнення розчинних компонентів з нерозчинних та розчинних матричних таблеток. У випадку розчинних гідрофільних ма-

тричних таблеток як Methocel K4M після контакту з водним середовищем на поверхні таблетки формується шар гідрогелю, який лімітує проникнення води у таблетку та розчину АФІ та інших розчинних компонентів із таблетки у середовище. На відміну від нерозчинних матриць, де розчинні компоненти відповідають за формування пор та пористої структури, яка відповідає за кінетику вивільнення АФІ, у розчинних матрицях Methocel K4M розмір часток розчинного наповнювача не вплинув на кінетику вивільнення TMZ·2HCl. Проте вона була повільнішою для лактози моногідрату порівняно із сорбітолом. Такий результат узгоджується із більшою розчинністю сорбітолу (>4000 мг/мл) за лактози моногідрат (210 мг/мл) (табл. 3).

Таблиця 3. Розчинність АФІ та наповнювачів матричних таблеток

Компоненти	У середовищі подібному до кишечника	
	pH	розчинність, г/мл
Триметазидину дигідрохлорид	6,7	340
Лактози моногідрат	6,5	210
Сорбітол	NA*	>4000

Примітка: * – pH насиченого розчину не визначено через високу концентрацію.

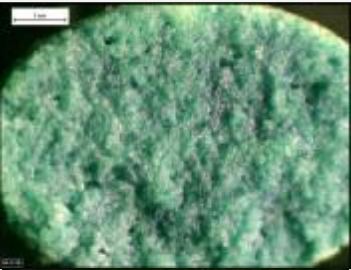
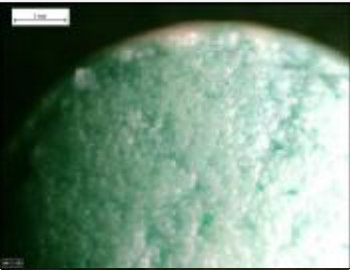

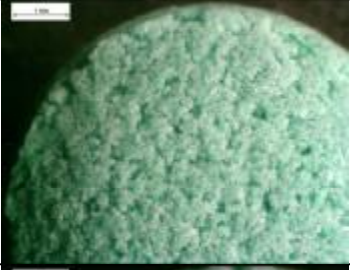
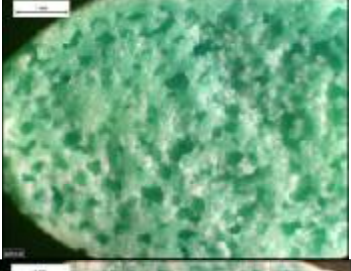
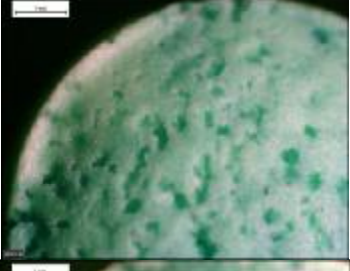
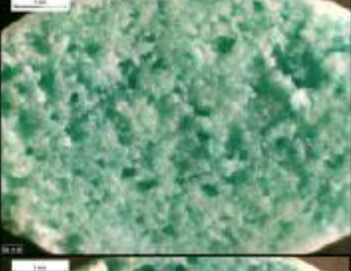

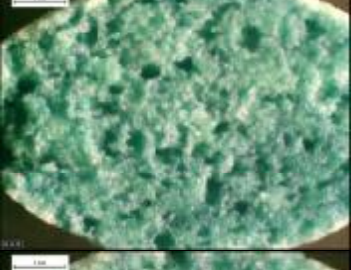


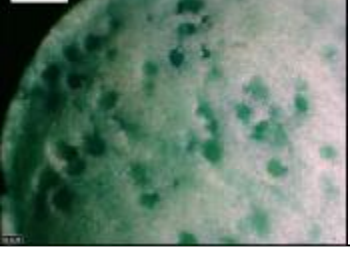
Наповнювачі		Розріз	Поверхня
Лактози моногідрат	Sorbolac 400 (11 мкм; P 8)		
	Granulac 200 (17 мкм; P 9)		
	Capsulac 60 (251 мкм; P 10)		
Сорбітол	Neosorb P 100 T (110 мкм; P 11)		
	Neosorb P 60 W (299 мкм; P 12)		
	Neosorb P 30/60 (513 мкм; P 13)		

Рис. 6. Мікроскопія матричних таблеток Kollidon SR після тесту «розчинення», що містили лактози моногідрат та сорбітол.

Висновки. Встановлено, що збільшення розміру часток розчинних наповнювачів лактози моногідрату (від 11 до 251 мкм) та сорбіту (від 110 до 513 мкм) уповільнює вивільнення АФІ з нерозчинних матричних таблеток Ethocel 10, що узгоджується з перколяційною теорією.

Встановлено, що збільшення розміру часток розчинних наповнювачів від 17 до до 110 мкм уповільнювало кінетику вивільнення із матричних таблеток з нерозчинним набухаючим Kollidon SR, а збільшення

розміру часток сорбітолу від 110 до 513 мкм – суттєвого впливу не мало.

Встановлено, що збільшення розміру часток сорбітолу суттєво не вплинуло на кінетику вивільнення із матричних таблеток з розчинним гідрофільним матриксотворювачем Methocel K4M.

Встановлено, що кінетика вивільнення АФІ з матричних таблеток уповільнюється зі зменшенням розчинності наповнювачів.

Література

- Green T. In vitro drug release from porous cellulose matrices / T. Green, C. Bjerre, O. Camber, G. Ragnarsson // *Int. J. Pharm.* – 1996. – Vol. 141. – P. 53–62.
- Grund J. Predictability of drug release from water-insoluble polymeric matrix tablets / J. Grund, M. Korber, R. Bodmeier // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – Vol. 85. – P. 650–655.
- The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets / S. H. Neau, M. A. Howard, J. S. Claudius, D. R. Howard // *Int. J. Pharm.* – 1999. – Vol. 179. – P. 97–105.
- Wesselingh J. A. Controlling diffusion / J. A. Wesselingh // *J. of Controlled Release.* – 1993. – Vol. 24. – P. 47–60.
- Khan G. M. Evaluation of Ethocel Premium ethylcellulose ether derivatives with different molecular weights as controlled-release matrix forming functional polymer for ibuprofen / G. M. Khan, J.-B. Zhu // *Asian Network for Sci Information.* – 2001. – Vol. 1, № 6. – P. 361–367.
- Lapidus H. Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices / H. Lapidus, N. G. Lordi // *J. Pharm. Sci.* – 1968. – Vol. 57, № 8. – P. 1292–1301.
- Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems / I. Caraballo, M. Fernández-Arévalo, M. A. Holgado, A. M. Rabasco // *Int. J. of Pharm.* – 1993. – Vol. 96. – P. 175–181.
- Zero-order release periods in inert matrices. Influence of the distance to the percolation threshold / I. Caraballo, M. Millán, A. M. Rabasco, H. Leuenberger // *Pharm. Acta. Helvetiae.* – 1996. – Vol. 76. P. 335–339.
- Zhang F. Properties of hot-melt extruded theophylline tablets containing poly(vinyl acetate) / F. Zhang, J. W. McGinity // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – Vol. 26. – P. 931–942.
- Bonny J. D. Matrix type controlled release systems II. Percolation effects in non-swellable matrices / J. D. Bonny, H. Leuenberger // *Pharm. Acta. Helvetiae.* – 1993. – Vol. 68. – P. 25–33.
- Determination of percolation thresholds in matrix-type controlled release systems: Application of a resistance analysis technique / M. J. Fernández-Hervás, M. T. Vela, M. A. Holgado [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 1995. – Vol. 113. – P. 39–45.
- Caraballo I. Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets/ I. Caraballo, M. Millan, A. M. Rabasco // *Pharm. Res.* – 1996. – Vol. 13. – P. 387–390.
- Barra J. Modified drug release from inert matrix tablets prepared from formulations of identical composition but different organisations / J. Barra, F. Falson-Rieg, E. Doelker // *J. of Controlled Release.* – 2000. – Vol. 65. – P. 419–428.
- Caraballo I. Study of the release mechanism of caroteolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory / I. Caraballo // *Int. J. Pharm.* – 1994. – Vol. 109. – P. 229–236.
- Caraballo I. Study of percolation thresholds in ternary tablets / I. Caraballo // *Int. J. Pharm.* – 1996. – Vol. 139. – P. 177–186.
- Li H. Effect of drug solubility on Polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets / H. Li, R. J. Hardy, X. Gu // *AAPS PharmSciTech.* – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 437–443.
- Chakraborty S. Effects of drug solubility on the release kinetics of water soluble and insoluble drugs from HPMC based matrix formulations / S. Chakraborty // *Acta. Pharm.* – 2009. – Vol. 59. – P. 313–323.
- Maderuelo C. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices / C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao // *J. of Controlled Release.* – 2011. – Vol. 154. – P. 2–19.
- Lapidus H. Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices / H. Lapidus, N. G. Lordi // *J. Pharm. Sci.* – 1968. – Vol. 57, № 8. – P. 1292–1301.
- The use of hypromellose in oral drug delivery / C. L. Li, L. G. Martini, J. L. Ford, M. Roberts // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 57. – P. 533–546.
- Mitchell S. A. Investigation of hypromellose particle size effects on drug release from sustained release hydrophilic matrix tablets / S. A. Mitchell, K. M. Balwinski // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2007. – Vol. 33, № 9. – P. 952–958.
- Heng P. W. S. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets / P. W. S. Heng, L. W. Chan, M. G. Easterbrook, X. Li // *Journal of Controlled Release.* – 2001. – Vol. 76. – P. 39–49.
- Narasimhan B. Zero-order release of micro- and macromolecules from polymeric devices: the role of the burst effect / B. Narasimhan, R. Langer // *J. of Controlled Release.* – 1997. – Vol. 47. – P. 13–20.
- Kim H. A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem hydrochloride / H. Kim, R. Fassih // *Pharm. Res.* – 1997. – Vol. 14. – P. 141514–141521.
- Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets / J. L. Ford, M. H. Rubinstein, F. McCaul [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 1987. – Vol. 40. – P. 223–234.

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИМЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ РАЗМЕРОМ ЧАСТИЦ НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА IN VITRO ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК

В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: исследовано влияние наполнителя лактозы моногидрата и сорбитола со средним размером частиц 11, 17, 251 и 110, 299, 531 мкм, соответственно, на кинетику высвобождения модельной субстанции триметазидина дигидрохлорида in vitro из матричных таблеток с нерастворимым ненабухающим Ethocel 10, нерастворимым набухающим Kollidon SR и растворимым набухающим Methocel K4M в качестве матрицеобразователя. Установлено, что с увеличением размера частиц сорбитола и лактозы замедляется кинетика высвобождения триметазидина дигидрохлорида из матричных таблеток Ethocel 10. Увеличение размера частиц растворимых наполнителей от 17 до 110 мкм замедляло кинетику высвобождения из матричных таблеток с Kollidon SR, а увеличение размера частиц сорбитола от 110 до 513 мкм – существенно не повлияло. Размер частиц растворимых наполнителей на кинетику высвобождения из матричных таблеток с Methocel K4M существенного влияния не имел. Для таблеток с матрицеобразователями Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4 кинетика высвобождения замедлялась с уменьшением растворимости наполнителя.

Ключевые слова: матричные таблетки, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, сорбитол, лактоза.

EFFECT OF SOLUBLE DILUENTS WITH DIFFERENT PARTICLE SIZE ON DISSOLUTION PROFILE OF TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE FROM MATRIX TABLETS

V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian

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

Summary: the effect of soluble diluent lactose monohydrate and sorbitol with average particle size 11, 17, 251 and 110, 299, 531 μm , respectively, on dissolution profile of trimetazidine dihydrochloride model substance from matrix tablets with insoluble and unswellable Ethocel 10, insoluble and swellable Kollidon SR, soluble and swellable Methocel K4M as matrix formers was investigated. Decreasing of trimetazidine dihydrochloride dissolution kinetics from Ethocel 10 matrix tablets with lactose and sorbitol particle size increasing was established. The dissolution kinetics from Kollidon SR matrix tablets was decreased with soluble diluent particle size increasing from 17 to 110 μm , but sorbitol particle size increasing from 110 to 513 μm had no effect on dissolution profile. Particle size of soluble diluents had no significant effect on dissolution kinetics from Methocel K4M matrix tablets. The dissolution kinetics from tablets with Ethocel 10, Kollidon SR and Methocel K4 as matrix formers was decreased with diluent solubility decreasing.

Key words: matrix tablet, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, sorbitol, lactose.

Отримано 11.03.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Л. Л. Давтян
УДК 615.014.24:542.64

РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ГЛЮКОЗОВІСНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ РОЗЧИНІВ

© Н. І. Гудзь

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: на початкових етапах фармацевтичної розробки використовують лабораторні серії для апробації запропонованого складу та методик контролю якості, вивчення технологічних особливостей лікарського засобу, впливу допоміжних речовин на його фізико-хімічні характеристики тощо. Виконання методик монографії Європейської фармакопеї на «Розчини для перитонеального діалізу» не завжди можливе на початкових етапах у зв'язку з недоступністю в місці розробки дорогого аналітичного обладнання чи реактивів. Розроблено методику прямого спектрофотометричного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу як основного продукту дегідратації глюкози на основі показника питомого світлопоглинання у розчинах для перитонеального діалізу. Ця методика дає можливість на ранніх етапах фармацевтичної розробки оцінювати вплив рН, концентрації глюкози, натрію лактату і режиму стерилізації на ступінь деградації глюкози в перитонеальних діалізних розчинах. Прямий аргентометричний метод дає можливість швидко визначити вміст хлорид-іонів та встановити взаємозв'язок між кількістю стабілізатора, рН та вмістом хлорид-іонів.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, аргентометрія, 5-гідроксиметилфурфурол.

Вступ. На початкових етапах фармацевтичної розробки використовують лабораторні серії для апробації запропонованого складу та методик контролю якості, вивчення технологічних особливостей лікарського засобу (ЛЗ), впливу допоміжних речовин на його фізико-хімічні характеристики (рН, колірність тощо). Лабораторні серії переважно невеликого об'єму – відповідно до Настанови 42-3.5:2004 їх об'єм становить 1/100-1/1000 об'єму майбутньої промислової серії [7, 8]. Перитонеальні діалізні розчини (ПДР) належать до багатокомпонентних ЛЗ, які, з позицій фармацевтичної технології, містять несумісну композицію: глюкозу й натрію лактат. У присутності останнього глюкоза піддається деградації, ступінь якої залежить насамперед від рН, концентрації натрію лактату і глюкози моногідрату. Попередні дослідження з розробки ПДР свідчать про те, що особливою складу та технології є підбір кількостей хлористоводневої кислоти для досягнення оптимального значення рН до стерилізації для мінімізації утворення продуктів деградації глюкози (ПДГ) під час стерилізації, вивчення впливу режиму стерилізації на утворення ПДГ [1-5].

Виконання фармакопейних методик монографії Європейської фармакопеї на «Розчини для перитонеального діалізу» не завжди можливе на початкових етапах у зв'язку з недоступністю в місці розробки дорогого аналітичного обладнання чи реактивів [17].

Тому метою даного дослідження є опрацювання доступних методик контролю для розробки лабораторної технології розчинів для перитонеального діалізу (ПД).

Методи дослідження. У роботі використовували методи аналізу, узагальнення, систематизації, порівняння, аргентометричний, інструментальні (потенціометричний, спектрофотометричний). Ці методи використовували для систематизації даних технологічних та аналітичних експериментів, а також висновків про вплив рН на стабільність об'єктів дослідження. Аргентометричний метод використовували для кількісного визначення хлоридів у ПДР. Інструментальні методи аналізу використовували для вимірювання рН розчинів до і після стерилізації, а також для знімання спектрів поглинання в ультрафіолетовій і видимій ділянці спектра, визначення максимумів поглинання, значення оптичної густини в максимумах поглинання і при певних довжинах хвиль. Процес деградації глюкози оцінювали за зміною значення рН після стерилізації та за значеннями оптичної густини при довжинах хвиль 228–230 нм і в діапазоні 278–286 нм.

Спектрофотометричні дослідження розчинів до і після стерилізації проводили на спектрофотометрах «Cary 50» та «Cary 100» виробництва фірми «Varian» (США), а також «Lambda 20» виробництва фірми «Perkin Elmer» (США) і «Specord 210 Plus». Спектри поглинання розчинів без розведення вимірювали в інтервалі довжин хвиль 220-500 нм з використанням кювети з товщиною шару 1 см. Як компенсаційний розчин використовували воду очищену. Значення рН випробовуваних розчинів (без розведення) до і після стерилізації вимірювали на рН-метрах «MP-220» (Швейцарія), «рН-150 М» (Білорусь), «Sartorius AG» (Німеччина) при одній і тій же температурі в інтервалі від 20 °С до 25 °С. Перед вимірюваннями рН-метри

калібрували за допомогою буферного розчину з рН 4,01 і одного-двох буферних розчинів зі значеннями рН 6,87; 7,0; 9,18; 10,01. Електроди занурювали у випробуваний розчин і вимірювали рН в тих же умовах, що і для буферних розчинів.

Результати й обговорення. Хлорид-іони є одним з ключових компонентів ПДР, знання кількісного вмісту про які дає можливість припустити про вміст натрію хлориду як основного хлоридовмісного компоненту в розчині на стадії його виготовлення. Європейська фармакопея для кількісного визначення хлорид-іонів у розчинах для ПД пропонує метод Фольгарда. Ця методика вимагає наявності двох титрованих розчинів (аргентум нітрату і амоній тіоціанату) та розчинника дибутілфталату, який покриває осад аргентум хлориду і захищає його від контакту з розчином [17]. Таким чином, виконання цієї методики на початкових стадіях розробки ЛЗ є трудомістким та часозатратним.

Для кількісного визначення хлорид-іонів та вивчення впливу хлористоводневої кислоти на їх вміст запропоновано методику прямого аргентометричного методу. Першочерговими завданнями при розробці цієї методики було підібрати об'єм проби для аналізу, розрахувати об'єм індикатора, який необхідний для чіткої зміни забарвлення, та оцінити її придатність для рутинного аналізу та потенційної валідації.

У прямому аргентометричному методі індикатор калію хромат у точці кінця титрування утворює осад аргентум хромату, який забарвлений в оранжевий

колір [9]. Знаючи добуток розчинності аргентум хлориду ($DP_{AgCl} = 1,2 \cdot 10^{-10}$ моль²·дм⁻⁶), можна розрахувати концентрацію іонів аргентуму в точці еквівалентності: $[Ag^+] = 1,1 \cdot 10^{-5}$ моль·дм⁻³. Концентрацію хромат-іонів, необхідних для осадження іонів аргентуму зазначеної концентрації, можна знайти зі значення добутку розчинності аргентуму хромату:

$$[Ag^+]^2 \cdot [CrO_4^{2-}] = 2,4 \cdot 10^{-12} \text{ моль}^3 \cdot \text{дм}^{-9}; \text{ звідси } [CrO_4^{2-}] = 2,1 \cdot 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}.$$

Знаючи цю концентрацію, можна обчислити об'єм індикатора, який необхідно додати до проби для титрування [10]. Для отримання 10 мл розчину (об'єм проби, яка титрується) з концентрацією хромат-іонів $2,1 \cdot 10^{-2}$ моль·дм⁻³ потрібно до початку титрування додати в пробу 0,8 мл 5 % розчину хромату калію. Відповідно, для отримання 5 мл проби з такою ж концентрацією хромат-іонів потрібно до початку титрування додати 0,4 мл розчину індикатора.

Методика прямого аргентометричного методу апробувалась на кількох лабораторних серіях розчинів для ПД різного складу, в тому числі за вмістом хлорид-іонів. Взаємозв'язок між рН розчину, кількістю доданого 1 М розчину хлористоводневої кислоти, об'ємом проби та кількісним вмістом хлорид-іонів наведено у таблиці 1. Як свідчать дані таблиці 1, додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти до 1 л розчину суттєво впливає на рН розчину та незначно впливає на вміст хлорид-іонів. У серії 20415 спостерігаються незначні зміни вмісту хлорид-іонів після стерилізації. Однак такі зміни (0,1 % - 0,5 %) вважаються

Таблиця 1. Взаємозв'язок між рН розчину, кількістю доданого 1 М розчину хлористоводневої кислоти і кількісним вмістом хлорид-іонів для розчинів з вмістом глюкози моногідрату 2,5 %

Серія 10112*, номінальний вміст хлорид-іонів 103,5 ммоль/л (100 %), об'єм проби 5 мл				Серія 20415**, номінальний вміст хлорид-іонів 100 ммоль/л (100 %), об'єм проби 10 мл				
рН		Об'єм доданого 1 М р-ну НСІ	Кількісний вміст хлорид-іонів після стерилізації, ммоль/л	рН		Об'єм доданого 1 М р-ну НСІ на 1 л розчину	Кількісний вміст хлорид-іонів, ммоль/л	
до стерилізації	після стерилізації, зміна рН			до стерилізації	після стерилізації, зміна рН		до стерилізації	після стерилізації
6,48	5,99; 0,49	0	102,1	6,44	5,72; 0,72	0	98,99	99,24
6,28	6,02; 0,26	0,2	103,2					
6,17	5,86; 0,31	0,4	103,8	6,05	5,65; 0,40	0,2	99,29	99,19
5,74	5,66; 0,08	0,6	103,2	5,72	5,57; 0,15	0,49	99,59	99,49
5,35	5,33; 0,02	1,2	103,5	5,42	5,39; 0,03	1,0	100,29	99,79
				5,21	5,21; 0	1,6	100,64	100,54
Різниця вмісту хлорид-іонів***		Δ=1,2 мл	Δ = 1,1 - 1,7 ммоль/л (1,1-1,7 %)			Δ=1,6 мл	Δ=0,3-1,65 ммоль/л (0,3-1,65%)	Δ=-0,05-1,3 ммоль/л (0,05-1,3%)

Примітки: * – склад: іони в ммоль/л: натрію 134, кальцію 1,75, магнію 0,5, хлорид 103,5, лактат 35; глюкози моногідрат 2,5 %;

** – склад: іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 100, лактат 35; глюкози моногідрат 2,5 %;

*** – під різницею розуміють значення, яке отримується відніманням вмісту хлоридів при рН 6,44-6,48 від вмісту хлорид-іонів при інших значеннях рН.

незначущими відповідно до принципу незначущості, оскільки виконується умова $\Delta \leq 0,32 \cdot \Delta_{As} \leq 0,32 \cdot 1,6 \leq 0,51$ %, де 1,6 – повна невизначеність аналізу (Δ_{As}) у відсотках, яка обчислюється наступним чином при вмісті компонента 95–105 % від заявленого вмісту: $\Delta_{As} \leq (105 \% - 95 \%):2 \cdot 0,32 \leq 1,6$ % [6].

При проведенні теоретичних розрахунків встановлено, що додавання 0,2–1,6 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти до розчину з номінальним вмістом хлорид-іонів 100–103,5 ммоль/л збільшує вміст хлорид-іонів на 0,2–1,6 ммоль або на 0,2–1,6 %. Експериментальні дані підтвердили, що різниця вмісту хлорид-іонів при інших значеннях рН та рН 6,4 практично у всіх випадках знаходилася в межах повної невизначеності аналізу ($\Delta_{As}=1,6$ %). Проте експериментальні дані щодо визначення вмісту хлорид-іонів у серії 10112 свідчать про порушення залежності між кількістю доданої хлористоводневої кислоти та визначеним вмістом хлорид-іонів, а також про більшу різницю у вмісті хлорид-іонів порівняно з серією 20415, що пояснюється похибкою, спричиненою меншим об'ємом проби для методики (5 мл) [6].

У результаті проведених аналітичних досліджень для рутинного контролю та валідації запропонована кінцева методика у наступній редакції: 10 мл ЛЗ поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 0,8 мл розчину калію хромату (індикатора) і титрують 0,1 М розчином аргентум нітрату до появи червоно-коричневого осаду. 1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 3,545 мг Cl⁻ (хлорид-іонів), яких в 1 мл ЛЗ повинно бути від 95 до 105 % від заявленого складу.

Спектрофотометричне визначення 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) та споріднених йому сполук. Ряд зарубіжних фармакопей нормує кількість 5-ГМФ в розчинах для парентерального застосування по-різному. Але спільним для всіх фармакопей є спектрофотометричне визначення цієї сполуки і нормування її за оптичною густиною розчину [17, 18]. У хімічній промисловості для швидкого аналізу визначення вмісту 5-ГМФ в реакційних середовищах використовують прямий спектрофотометричний метод із використанням молярного показника поглинання, який дещо відрізняється в різних публікаціях (16600 л·моль⁻¹·см⁻¹, 16830, 22700). Дана речовина як продукт побічного синтезу кількісно визначається в полідекстрозі відповідно до Фармакопеї США за допомогою цього показника, який становить 16830 [14, 15, 18, 19]. Тому для порівняльних досліджень впливу рН та різних чинників на вміст 5-ГМФ ми використо-

ували значення питомого показника молярного поглинання 16830 л·моль⁻¹·см⁻¹.

Основні ПДГ (3,4-дидезоксиглюкозон-3-ен (3,4 ДГЕ) та 5-ГМФ), ми визначали методом прямої спектрофотометрії при 228–230 і 278–286 нм, відповідно, шляхом вимірювання оптичної густини ПДР без розведення. Враховуючи те, що в розчинах для ПД вміст 5-ГМФ залежить від концентрації глюкози і не повинен перевищувати 10 мкг із розрахунку на кожні 25 мг глюкози, ми розраховували допустиму концентрацію 5-ГМФ у досліджуваних розчинах для ПД у відсотках: $C=0,544 \cdot 10^{-3}$ % при вмісті глюкози моногідрату 1,5 %; $0,920 \cdot 10^{-3}$ % - 2,5 %; $1,560 \cdot 10^{-3}$ % - 4,25 %.

Знаючи допустиму концентрацію 5-ГМФ і значення його питомого показника поглинання, ми розраховували допустиму оптичну густину глюкозовмісних розчинів для ПД. Результати залежності допустимого значення абсорбції розчину для ПД від вмісту глюкози моногідрату представлені в таблиці 2.

Як свідчать експериментальні дані, представлені в таблиці 3, найбільша зміна рН відбувається у розчинах, які мали рН до стерилізації 6,05–6,64. Різниця рН відповідно становить 0,40–1,33 і залежить від концентрації глюкози моногідрату та натрію лактату, рН розчину до стерилізації й режиму стерилізації. Зменшення рН розчинів вказує на термодеструкцію глюкози з утворенням низькомолекулярних органічних кислот: левулінова, мурашина, 5-гідроксиметилфурфанкарбонова та інші [11, 12, 14]. Однак зменшення різниці рН в розчинах з рН від 6,44 до 5,21 не дає підстави стверджувати про зменшення ступеня деградації глюкози, оскільки в міру додавання хлористоводневої кислоти зростає буферна ємність системи лактат натрію – молочна кислота, яка протидіє зміні рН системи. Згідно з літературними даними, буферна ємність тим вища, чим більші концентрації компонентів буферної системи і чим менші ці концентрації відрізняються між собою [13]. У міру додавання хлористоводневої кислоти концентрація молочної кислоти наростає, що сприяє зближенню концентрацій натрію лактату і молочної кислоти в системі. Зміна рН у розчинах повністю узгоджується з попередніми дослідженнями, представленими у публікаціях [1, 2, 3, 4]. УФ-спектри до стерилізації свідчать про відсутність ПДГ до стерилізації та підтверджують утворення 3,4-ДГЕ (збільшення оптичної густини при 228–230 нм), 5-ГМФ і споріднених сполук (збільшення оптичної густини

Таблиця 2. Взаємозв'язок допустимого значення абсорбції розчинів від вмісту глюкози моногідрату

Вміст глюкози моногідрату, (глюкози безводної), %	Допустимий вміст 5-ГМФ, %	Допустиме значення оптичної густини (А)
1,5 (1,36)	$0,544 \cdot 10^{-3}$	0,727
2,5 (2,3)	$0,920 \cdot 10^{-3}$	1,229
4,25 (3,9)	$1,560 \cdot 10^{-3}$	2,084

при 274-283 нм) у всіх серіях після стерилізації. Згідно з літературними даними, для 5-ГМФ характерний максимум поглинання від 278 до 286 нм, для 3,4-ДГЕ 228-230 нм [11, 16]. Як свідчать експериментальні дані, положення максимуму залежить від рН розчину: чим менше значення рН, тим положення максимуму зміщено вправо. Однак при рН 6,05-6,21 спостерігається незначне зменшення довжини хвилі в максимумі (1-2 нм), що очевидно пояснюється дещо іншим механізмом утворення 5-ГМФ саме в цьому діапазоні рН. При зростанні рН від 5,2 до 6,6 оптична густина в діапазоні 228-230 нм поступово наростає, що узгоджується з літературними даними: при рН вище 3,5 домінує процес деградації до

3,4-ДГЕ [16], а також власними експериментальними дослідженнями [2, 3]. Однак при зростанні рН від 5,2 до 6,6 абсорбція в максимумі поглинання також поступово наростає. Незначне відхилення від даної залежності спостерігається для серії 20415.

Розроблена методика прямого спектрофотометричного методу кількісного визначення ПДГ дала можливість оцінити вплив режиму стерилізації на їх концентрацію у серіях 20413 і 40513. Збільшення часу нагрівання до досягнення температури стерилізації в серії 40513 не значно відобразилося на зміні рН, однак суттєво відобразилося на значеннях оптичних густин за довжин хвилі 228-230 нм і абсорбції в максимумі поглинання.

Таблиця 3. Фізико-хімічні показники розчинів для перитонеального діалізу з різним вмістом натрію лактату й глюкози моногідрату

рН		Δ рН	Оптична густина розчину			
до стерилізації	після стерилізації		до стерилізації		після стерилізації	
			за λ 228 нм	за λ 284 нм	за λ 228-230 нм	у λ _{max} (не більше 2,084 для 20413, 40513; 1,229 для 10415); максимум поглинання
серія 20413, склад іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 95, лактат 40; глюкози моногідрат 4,25 %						
6,54	5,48	1,06	0,3046	0,0236	1,509-1,390	0,854 (275 нм)
6,12	5,50	0,62	0,2839	0,0144	1,375-1,261	0,706 (274 нм)
5,73	5,43	0,3	0,3351	0,0339	1,283-1,172	0,621 (275 нм)
5,42	5,3	0,12	0,3402	0,0326	1,147-1,042	0,541 (278 нм)
5,24	5,24	0	0,3306	0,0250	0,354-0,268	максимум не виявлений 0,040-0,036 в діапазоні 278-286 нм
серія 40513, склад: іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 95, лактат 40; глюкози моногідрат 4,25 %						
6,64	5,31	1,33	0,267-0,186	0,016	3,107-2,947	2,335 (278 нм)
6,20	5,36	0,84	0,270-0,189	0,016	2,628-2,484	1,662 (277 нм)
5,68	5,31	0,37	0,283-0,200	0,015	2,465-2,327	1,621 (278 нм)
5,43	5,25	0,18	0,295-0,211	0,020	2,194-2,066	1,357 (280 нм)
5,20	5,15	0,05	0,317-0,229	0,043	1,995-1,872	1,282 (281 нм)
серія 20415, склад іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 100, лактат 35; глюкози моногідрат 2,5						
6,44	5,72	0,72	0,253-0,174	0,0082	1,4280-1,3240	0,565 (278 нм)
6,05	5,65	0,40	0,259-0,179	0,0083	1,4216-1,3191	0,527 (276 нм)
5,72	5,57	0,15	0,258-0,178	0,0069	1,2489-1,1516	0,385 (278 нм)
5,42	5,39	0,03	0,263-0,181	0,0029	1,1899-1,0953	0,382 (281 нм)
5,21	5,21	0	0,272-0,189	0,0046	1,1394-1,0445	0,418 (283 нм)

Висновки. Розроблена методика спектрофотометричного визначення 5-ГМФ, як основного ПДГ, у розчинах для ПД на основі показника питомого молярного світлопоглинання дає можливість на ранніх етапах фармацевтичної розробки оцінювати вплив рН, концентрації глюкози, натрію лактату і режиму стерилізації на ступінь деградації глюкози в ПДР. Прямий аргентометричний метод дає можливість швидко визначити вміст хлорид-іонів.

Література

1. Гудзь Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату / Н. І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 71–76.
2. Гудзь Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів / Н. І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 68–74.
3. Гудзь Н. І. Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 % / Н. І. Гудзь // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. Випуск XXIV. – С. 85–86.
4. Гудзь Н. І. Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. наук.-практ. конференція з міжнародною участю, Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 94–98.
5. Гудзь Н. І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замісній нирковій терапії / Н. І. Гудзь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376-384.
6. Державна фармакопея України. Доповнення 2 / Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004. – 672 с.
7. Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2004. – 15 с.
8. Настанова 42-3.5:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів. – Київ, 2004. – 24 с.
9. Основы аналитической химии: В 2 кн. Кн. 2. Методы химического анализа / под ред. Ю. А. Золотова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Высшая школа, 1999. – 494 с.
10. Рэмстен Э. Н. Начала современной химии: справ. изд. ; пер с англ. ; под ред. В. И. Барановского, А. А. Белюстина, А. И. Ефимова, А. А. Потехина – Л. : Химия, 1989. –784 с.
11. Терешкина О. И. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах / О. И. Терешкина, И. В. Исаева // Фармация. – 1991. – № 6. – С. 24–28.
12. Терешкина О. И. Новые аспекты контроля и стандартизации растворов глюкозы для инъекций: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 1990. – 24 с.
13. Физическая и коллоидная химия : учеб. для фарм. вузов и факультетов / под ред. К. И. Евстратовой. – М. : Высш. шк., 1990. – 487 с.
14. Черняк М. Ю. Кислотно-каталитические превращения углеводов в присутствии спиртов при умеренных температурах // Дис. на соискание ученой степени канд. хим. наук // Красноярск, 2013. – Режим доступу: http://chemfiles.narod.ru/met_ka/dissert.pdf
15. Biopolymer templated porous TiO₂: An efficient catalyst for the conversion of unutilized sugars derived from hemicelluloses / Sudipta De, Saikat Dutta, Astam K. Patra [et al.] // Applied Catalysis A: General. – 2012. – P.197–203. Режим доступу: http://www.academia.edu/2473566/Biopolymer_templated_Porous_TiO2_An_Efficient_Catalyst_for_the_Conversion_of_Unutilized_Sugars_Derived_from_Hemicellulose
16. Erixon M. How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids / M. Erixon // Perit. Dial. Int. – 2006. – №4. – P. 490–497. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881345>.
17. European Pharmacopeia 8.0 Режим доступу: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>
18. Polydextrose. Режим доступу: <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/uspr35/PDF/1896-1898%20Polydextrose.pdf>
19. Rapid Method for the Determination of 5-Hydroxymethylfurfural and Levulinic Acid Using a Double-Wavelength UV Spectroscopy / Junhua Zhang, Junke Li, Yanjun Tang, and Guoxin Xue // The scientific World Journal. – 2013, article ID 506329. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/506329>

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ГЛЮКОЗОСОДЕРЖАЩИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ДИАЛИЗНЫХ РАСТВОРОВ

Н. И. Гудзь

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: на начальных этапах фармацевтической разработки используются лабораторные серии для апробации предложенного состава и методик контроля качества, изучение технологических особенностей лекарственного средства, влияния вспомогательных веществ на его физико-химические характеристики и тому подобное. Выполнение методик монографии Европейской фармакопеи на «Растворы для перитонеального диализа» не всегда возможно на начальных этапах в связи с недоступностью в месте разработки дорогостоящего аналитического оборудования или реактивов. Разработана методика прямого спектрофотометрического определения 5-гидроксиметилфурфуrolа как основного продукта дегидратации глюкозы на основе показателя удельного светопоглощения в растворах для перитонеального диализа. Эта методика дает возможность на ранних этапах фармацевтической разработки оценивать влияние pH, концентрации глюкозы, натрия лактата и режима стерилизации на степень деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. Прямой argentometricкий метод дает возможность быстро определить содержание хлорид-ионов и установить взаимосвязь между количеством стабилизатора, pH и содержанием хлорид-ионов.

Ключевые слова: перитонеальный диализ, argentometry, 5-гидроксиметилфурфуrol.

DEVELOPMENT OF ANALITICAL PROCEDURES OF QUALITY CONTROL FOR LABORATORY BATCHES OF DEXTROSE CONTAINING SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS

N. I. Hudz

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: laboratory batches are used in the initial stages of pharmaceutical development for the purpose of testing the proposed composition, techniques of quality control, studying features of a medicinal product, excipients impact on its physical and chemical characteristics etc. Implementation methods of pharmacopoeia monographs of the European Pharmacopoeia for "Solutions for peritoneal dialysis" may be impossible in early stages due to unavailability of expensive analytical equipment or reagents at the site of the development. 5-hydroxymethylfurfural is a product of irreversible dextrose dehydration. The method of direct spectrophotometric determination of 5-hydroxymethylfurfural is offered for dextrose containing solutions for peritoneal dialysis. Its concentration is calculated on the basis of molar absorption coefficient ($16830 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). This technique enables in the early stages of pharmaceutical development to assess the effect of pH, dextrose, sodium lactate and sterilization on the degree of degradation of dextrose in solutions for peritoneal dialysis. Direct argentometric method makes possible to identify quickly the content of chloride ions and establish the relationship between the amount of hydrochloric acid as stabilizer, pH, and content of chloride ions.

Key words: peritoneal dialysis, argentometry, 5-hydroxymethylfurfural.

Отримано 27.04.2015

Рекомендована д. фармац. наук проф. С. О. Васюк
УДК 615.457.07

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КРОМОГЛІКАТУ НАТРІЮ В ОЧНИХ КРАПЛЯХ ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ

© О. Г. Фетісова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті розглянуто результати валідації методики кількісного визначення кромоглікату натрію методом абсорбції спектрофотометрії в УФ-області відповідно до вимог ДФУ. Встановлено відповідність методики критеріям прийнятності для допусків змісту $\pm 5\%$ за валідаційними характеристиками: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. За результатами проведення валідації методики кількісного визначення кромоглікату натрію обґрунтовано і експериментально доведено, що ця методика дає достовірні результати, може бути коректно відтворена і придатна для контролю якості препарату «Кромоглікат», 2 % очних краплі на різних етапах його життєвого циклу.

Ключові слова: кромоглікат натрію, очні краплі, кількісне визначення, спектрофотометрія в УФ-області, валідація.

Вступ. На даний час у процесі фармацевтичної розробки лікарських засобів (ЛЗ), а також на усіх етапах їх життєвого циклу важливіше значення набуває аналітичний супровід експериментів і оцінка аналітичних методик, необхідних для контролю процесу і продукції. Розробка і валідація методик аналізу конкретних ЛЗ у формі очних крапель має свою специфіку, що пов'язано з наявністю в їх складі комбінації АФІ і допоміжних речовин, які розрізняються за фізико-хімічними властивостями та виконують різні функції для забезпечення необхідних показників якості. Для отримання відтворюваних результатів потрібна стандартизація методів аналізу, умов їх проведення, реактивів і стандартних зразків, що обов'язково при виконанні фармацевтичної розробки і складанні реєстраційного досяє на ЛЗ. Відповідно до вимог ДФУ усі методики контролю якості ЛЗ, використовувані для офіційного аналізу, мають бути валідовані, тобто експериментально доведено, що методика придатна для вирішення передбачуваних завдань [1]. Нами розроблені очні краплі протиалергійної дії на основі кромоглікату натрію (КН) та методика кількісного визначення КН в лікарському препараті (ЛП) методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області. Мета роботи полягала у визначенні валідаційних параметрів розробленої методики і експериментальному доказі того, що ця методика даватиме відтворювані та достовірні результати при проведенні тесту «Кількісне визначення».

Методи дослідження. Об'єкт дослідження: ЛП у формі очних крапель на основі КН в терапевтичній концентрації 2 %. Для приготування використовували КН, якій відповідає вимогам Європейської фармакопеї [2] виробництва фірми «Ferring» (Фінляндія). Методи дослідження: абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області (ДФУ, 2.2.25) [3]. Аналітичне обладнання: спектрофотометр UV-VIS HP 8453 фірми «Hewlett Packard» (США), лабораторні електронні ваги BA-210S фірми «Sartorius» (Німеччина), мірний посуд класу точності А. Статистичну обробку результатів хімічного експерименту проводили відповідно до вимог ДФУ [1].

Результати й обговорення. Експериментально встановлено, що КН у фосфатному буферному розчині рН 7,4 в області від 290 до 370 нм має максимум поглинання при довжині хвилі (327+2) нм. На підставі цих даних для кількісного визначення КН в очних краплях вибраний метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області (ДФУ, 2.2.25) [3]. Відповідно до розробленої методики на спектрофотометрі паралельно вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння при довжині хвилі 327 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин фосфатний буферний розчин рН 7,4 Р. Як розчин порівняння використовують розчин РСО КН у фосфатному буферному розчині рН 7,4 Р. Ґрунтуючись на результатах аналізу і відповідно до вимог, які висувають до вмісту діючих речовин у ЛП [4], вміст КН в 1 мл регламентований в межах від 0,018 г до 0,022 г. Спектри поглинання випробовуваного розчину, розчину порівняння і розчину «плацебо» наведено на рисунку 1.

Валідація розробленої методики кількісного визначення КН проведена відповідно до вимог ДФУ за основними валідаційними характеристиками: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність), лінійність, діапазон застосування, внутрішньолaboratorна прецизійність. Також проведений розрахунок прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу.

Валідація розробленої методики кількісного визначення КН проведена відповідно до вимог ДФУ за основними валідаційними характеристиками: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність), лінійність, діапазон застосування, внутрішньолaboratorна прецизійність. Також проведений розрахунок прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу.

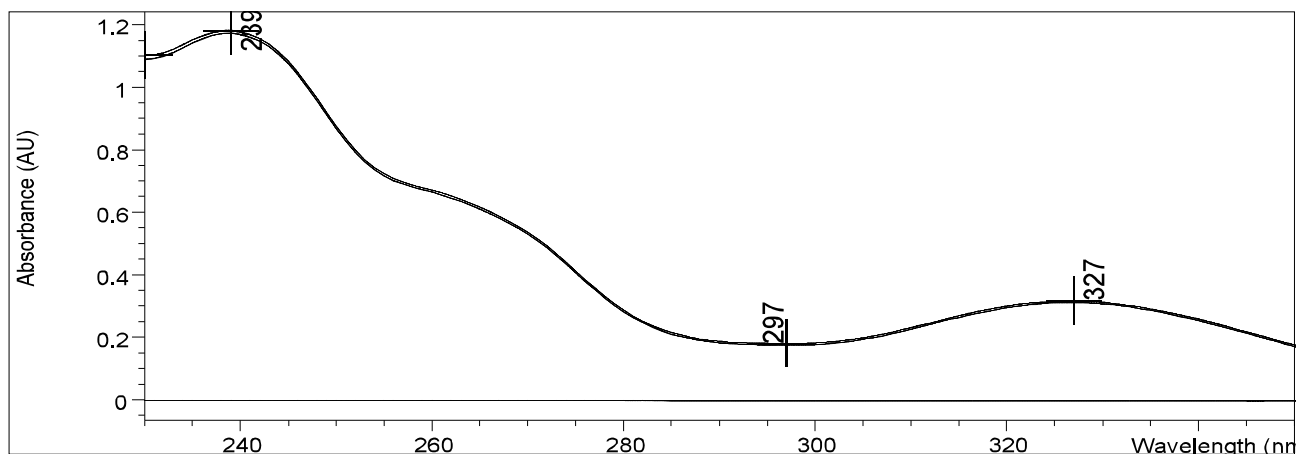


Рис. 1. УФ-спектри розчину порівняння, випробовуваного розчину і розчину «плацебо» для визначення КН.

Перевірка лінійності, правильності і збіжності методики проведена методом «введено-знайдено». Враховуючи, що допустима концентрація ЛВ при виробництві знаходиться в межах $\pm 5\%$ від номінальних значень, а в процесі зберігання ЛП – $\pm 10\%$ [4], згідно з вимогами ДФУ діапазон концентрацій для дослідження лінійності, правильності і збіжності склав від 80 до 120 %, з кроком в 5 % [1]. Критерії прийнятності розраховані для $V=5$, отже, максимальна невизначеність аналізу не повинна перевищувати 1,6 % [5]. Результати визначення КН в модельних розчинах в області ~ 16–24 мкг/мл, представлені в таблиці 1. На рисунку 2 наведено залежність оптичної густини від концентрації КН в нормалізованих координатах, яка має лінійний характер.

З даних таблиці 1 видно, що методика характеризується достатньою збіжністю та правильністю в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій. Знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ($\Delta_z = 1,23\%$) менше критичного значення для збіжності результатів (1,6 %). Систематична погрішність методики $\delta = 0,04\% < 0,41$ є практично незначущою, тобто виконується критерій незначущості систематичної погрішності методики.

У таблиці 2 наведено результати розрахунків параметрів лінійної залежності $Y_i = b \cdot X_i + a$ для КН, проведені методом найменших квадратів за даними таблиці 1.

З таблиці 2 видно, що виконання вимог до параметрів лінійної залежності підтверджує лінійність методики визначення КН в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій. Високе значення коефіцієнта кореляції $r = 0,99918$ задовольняє вимоги критерію прийнятності ($r = 0,99810$). Таким чином, підтверджена лінійність залежності між взятою і знайденою кількістю КН в усьому діапазоні концентрацій від 80 до 120 % відносно номінальної кількості КН в ЛП, що беруть для аналізу відповідно до методів контролю якості (МКЯ) на ЛП.

Специфічність методики підтверджується відсутністю впливу фонового поглинання і незначною від-

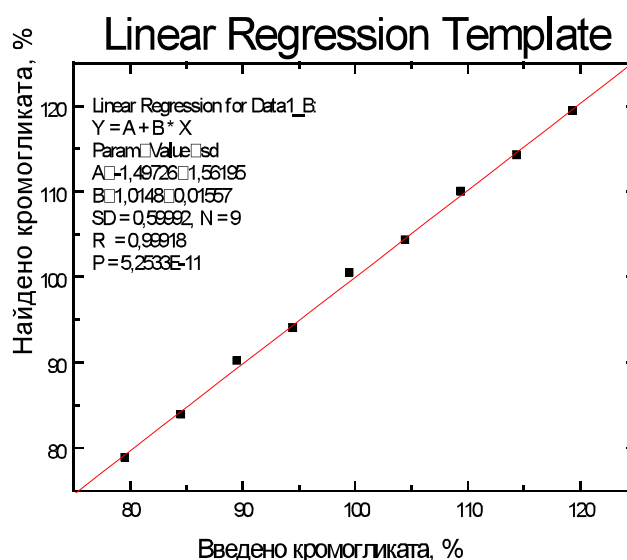


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної щільності від концентрації КН в нормалізованих координатах.

ною систематичною похибкою ($\delta_{\text{noise}} = 0,12\%$), яка вноситься допоміжними речовинами і можливими продуктами розкладання. Дослідження показали, що у випадку $V=5\%$ не виконується співвідношення $\delta_{\text{noise}} = \delta_{\text{imp}} + \delta_{\text{placebo}}$ ($0,12\% + 0,5\%$) $\leq \delta_{\text{noise теор}}$ ($0,51\%$), але виконується у випадку $V=10\%$. Співвідношення $\delta_{\text{placebo}} \leq 0,033 \cdot V = 0,165\%$ виконується. Таким чином, фонове поглинання «плацебо» є незначимим, методика характеризується достатньою специфічністю, модельні розчини можливо готувати без використання «плацебо».

Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності проводили на 6 пробах одного зразка ЛП в 3 різні дні різними аналітиками з використанням різного мірного посуду. Результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності кількісного визначення КН, наведені в таблиці 3, показують, що величина

Таблиця 1. Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка для кількісного визначення КН

№ модельного розчину	Введено в % до концентрації розчину порівняння (Xi= Ci/Cst, %)	Середні оптичні густини (Ai) (Ast=0,315229)	Знайдено в % до концентрації розчину порівняння (Yi= Ai/Ast, %)	Знайдено в % до введеного (Zi = Yi/Xi, %)
1	79,60	0,248579	78,86	99,10
2	84,58	0,264529	83,92	99,20
3	89,55	0,284260	90,18	100,70
4	94,53	0,296418	94,03	99,50
5	99,55	0,316745	100,48	101,00
6	104,48	0,328749	104,29	99,80
7	109,45	0,346671	109,97	100,50
8	114,43	0,360011	114,21	99,80
9	119,40	0,376409	119,41	100,00
Середнє, Zcp, %				99,96
Відносне стандартне відхилення, RSDz, % $RSD_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_i (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$				0,66
Відносний довірчий інтервал, $\Delta\% = t(95\%, n-1) \times RSD_z = 1,860 \times RSD_z, \%$				1,23
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As'}$ % (гранична невизначеність)				1,6
Систематична погрішність $\delta = Zcp - 100 $				0,04
Критерій незначущості систематичної помилки Статистична незначущість: $\delta\% \leq \Delta_{\bar{Z}} = \frac{\Delta_{\bar{Z}}}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_{\bar{Z}}}{3} \quad 1,23/3 = 0,41 \quad (0,04 < 0,41)$ якщо не виконується вимога до критерію 1, то: Практична незначущість: $\delta \leq 0,32 \times 1,6 = 0,512\% \quad (0,04 < 0,512)$				Виконується Виконується
Загальний висновок про точність методики				Коректна

Таблиця 2. Метрологічні характеристики лінійної залежності для КН

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95,0 – 105,0 %, g = 9)	Висновок
b	1,0148	-	-
S _b	0,01557	-	-
a	-1,49726	1) $\leq 1,895 \times S_a = 2,96$ 2) якщо не виконується 1), то $\leq 2,56$	Відповідає
S _a	1,56195	-	-
S _r	0,59992	-	-
r	0,99918	$\geq 0,99810$	Відповідає

Таблиця 3. Результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності визначення КН

Величина	Значення Zi, %		
	1 дослід	2 дослід	3 дослід
Середнє $\bar{Z}(\%)$, $\bar{Z}(\%) = \frac{1}{6} \sum Z_i$	100,71	100,19	100,99
Об'єднане середнє	100,63		
Відносне стандартне відхилення, $RSD_z(\%)$, $RSD_z = \sqrt{\frac{\sum (Z_i - \bar{Z})^2}{8}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$	0,87		
Відносний довірчий інтервал $\Delta_{\bar{z}} = t(95\%, 17) \times \frac{RSD_z}{\sqrt{6}}$	$1.74 \times 0.87 / \sqrt{6} = 0,62 \leq 1,6$		
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % (гранична невизначеність)	1,6		

відносного довірчого інтервалу для шести паралельних вимірів 18 проб однієї серії очних крапель ($\Delta_z = 0,62\%$) задовольняє критерію прийнятності при $V = 5,0\%$ ($\leq 1,6\%$).

Для підтвердження коректності методики при відтворенні в інших лабораторіях проведений прогноз повної невизначеності методики (Δ_{As}), яка включає невизначеність пробопідготовки (Δ_{Sp}) і невизначеність кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}) та не повинна перевищувати максимально допустиму невизначеність результатів аналізу для допусків вмісту $\pm 5\%$ – $\max \Delta_{As} \leq 1,6\%$.

Розрахунок сумарної невизначеності пробопідготовки для тесту «Кількісне визначення» проведений з розрахункових формул МКЯ з використанням підходу до допустимої невизначеності мірного посуду [1], $\Delta_{Sp} = 1,18\%$. Для прогнозу невизначеності кінцевої аналітичної операції використовували відносне стандартне відхилення вимірів оптичної густини з рандомізацією положення кювет, отримане в міжлабораторному експерименті, $\Delta_{FAO} = 0,52\%$ [1, 6].

Сумарна невизначеність аналізу з урахуванням $\delta_{noise} = 0,62\%$ склала:

$$\Delta_{As}, \% = \sqrt{0,62^2 + 1,18^2 + 0,52^2} = 1,42\% \leq \Delta_{Asteop} = 1,6\%.$$

Таким чином, повна прогнозована невизначеність результатів для тесту «Кількісне визначення» КН не більше критичнішого значення (1,6%), тобто методика даватиме коректні результати в інших лабораторіях за цим показником.

Висновки. 1. Проведена валідація методики кількісного визначення КН методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області відповідно до вимог ДФУ.

2. Встановлена відповідність критеріям прийнятності для допусків вмісту $\pm 5\%$ для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність і лінійність.

3. Для підтвердження коректності методики при відтворенні в інших лабораторіях встановлено, що повна прогнозована невизначеність результатів аналізів не перевищує критичне значення невизначеності методик.

4. За результатами проведення валідації методики кількісного визначення КН обґрунтовано і експериментально доведено, що ця методика дає достовірні результати, може бути коректно відтворена і придатна для контролю якості ЛП у формі очних крапель на основі КН на різних етапах його життєвого циклу.

Література

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – Х., 2008. – 620 с.
2. European Pharmacopoeia. – 7-th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2009. – 3357 p.
3. Державна фармакопея України. / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Руководство 42-3.4:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств / [Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др.]. – Киев : Морион, 2004. – 12 с.
5. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под ред. член-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Харьков : Изд. «НТМТ», 2011 г. Т. 3. – 520 с.
6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / под ред. Н. В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А. В. Бурдейна и др.; разработчики В. Л. Багирова, А. И. Гризодуб, Т. Х. Чибилев и др. – М. : Фармацевтическая промышленность, 2007. – 58 с.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРОМОГЛИКАТА НАТРИЯ В ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Е. Г. Фетисова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье рассмотрены результаты валидации методики количественного определения КН методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области в соответствии с требованиями ГФУ. Установлено соответствие методики критериям приемлемости для допусков содержания $\pm 5\%$ по валидационным характеристикам: специфичность, правильность, прецизионность (сходимость) и линейность. По результатам проведения валидации методики количественного определения КН обосновано и экспериментально доказано, что данная методика даёт достоверные результаты, может быть корректно воспроизведена и пригодна для контроля качества препарата Кромогликат, 2 % глазные капли на различных этапах его жизненного цикла.

Ключевые слова: кромогликат натрия, глазные капли, количественное определение, спектрофотометрия в УФ-области, валидация.

VALIDATION STUDIES OF CROMOGLICATE SODIUM ASSAY AT EYE DROPS WITH ANTIALLERGIC ACTION

О. Н. Fetisova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the article adduces the results of validation studies of cromoglicate sodium assay by the spectrophotometric method in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. For the test it has been established accordance to specified acceptance criteria for the assay limits $\pm 5\%$ by the validation parameters: specificity, linearity, precision (precision), accuracy within the using range (80–120 % of the nominal contents). Based on the results of validation studies it has been substantiated and verified experimentally that the test can make reliable results, can be correctly reproduced and be suitable for quality control of Cromoglicate, 2 % eye drops during differing stage of product lifecycle.

Key words: cromoglicate sodium, eye drops, assay, absorption spectrophotometry at ultraviolet, validation.

Отримано 09.02.2015

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПОСТАДІЙНОГО КОНТРОЛЮ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»

©Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк, З. Б. Моряк

Запорізький державний медичний університет

НВО «Фарматрон», Запоріжжя

Резюме: погіршення здоров'я населення України найчастіше зумовлене серцево-судинними захворюваннями. Велику увагу приділяють розробці нових лікарських засобів для лікування цих захворювань, а також контролю їх якості. Більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовують у вигляді таблеток. Тому для нового лікарського засобу «Гіпертрил» обрано раціональну лікарську форму – таблетки. Відомо, що при виробництві таблеток велику увагу приділяють постадійному контролю якості. Метою нашого дослідження стала розробка методів стандартизації гіпертрилу в таблетковій масі методом спектрофотометрії. В ході роботи було досліджено 6 серій таблеткової маси гіпертрилу. Таким чином, встановлено, що всі серії за вмістом діючої речовини відповідають вимогам Державної Фармакопеї України. В результаті досліджень розробили чутливий, об'єктивний, надійний, відтворюваний метод спектрофотометричного визначення гіпертрилу у таблетковій масі.

Ключові слова: гіпертрил, таблеткова маса, таблетки, спектрофотометрія.

Вступ. Останні 20–25 років в Україні характеризуються несприятливою демографічною ситуацією, значним зростанням захворюваності та смертності, скороченням середньої очікуваної тривалості життя. Погіршення здоров'я населення України найчастіше зумовлене серцево-судинними захворюваннями, що більш ніж на 60 % визначають рівень загальної смертності. Артеріальну гіпертензію іноді називають «тихим вбивцею», оскільки вона часто перебігає безсимптомно, але відіграє важливу роль у розвитку різних захворювань. Підвищений артеріальний тиск є основною причиною розвитку серцевих, церебральних і судинних ускладнень, зокрема ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, порушень мозкового кровообігу [7].

Тому розробка засобів лікування патологій серцево-судинної системи є актуальною задачею сучасної медицини і фармації. Згідно з рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів важливими компонентами комплексної терапії серцевої недостатності, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, є β-адреноблокатори, інгібітори АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент) та діуретики. Найбільш ефективним вважається застосування β-адреноблокаторів останнього покоління [10].

Вищезазначене спонукало до створення принципу нового антиангінального та антигіпертензивного препарату оригінальної структури, який матиме мінімум побічних ефектів. Враховуючи важливу роль оксиду азоту (NO) в патогенезі серцево-судинних захворювань, механізм багатьох антиангінальних та антигіпертензивних препаратів розглядають через призму NO-модулюючої дії [7]. На кафедрі фарма-

цевтичної хімії Запорізького державного медичного університету в співробітництві з НВО «Фарматрон» під керівництвом професора І. А. Мазура отримано нову оригінальну сполуку – бромід 1-β-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію (гіпертрил), яка проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості [1, 5, 6]. Відомо, що препарати для лікування артеріальної гіпертензії в більшості випадків потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, а іноді й усього життя. Більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовуються у вигляді таблеток. Тому для нового лікарського засобу обрано раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета дослідження. Розробка методики кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі фізико-хімічним методом.

Методи дослідження. Протягом технологічних досліджень розроблено лікарський засіб (таблетки середньою масою 0,15 г), що містить діючої речовини 0,02 г. Під час постадійного контролю виробництва таблеток найбільшу увагу приділяють контролю якості таблеткової маси [4]. Одними з найсучасніших методів фармацевтичного аналізу є інструментальні методи, зокрема, спектральні. До переваг спектральних методів аналізу можна віднести об'єктивність, високу чутливість та точність вимірювань, селективність. Також спектральні методи характеризуються невеликою тривалістю проведення аналізу та можливістю їх автоматизації та комп'ютеризації, що значно спрощує процес аналізу [2, 3, 8, 9]. У попередніх наукових дослідженнях ми довели можливість спектрофотометричного визначення для субстанції гіпертрилу, тому наш вибір ми зупинили саме на даному методі аналізу. Також,

беручи до уваги фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості допоміжних речовин, які входять до складу таблеткової маси, припустили і надалі підтвердили, що допоміжні речовини не мають впливу на результати аналізу. Для цього в лабораторних умовах нами було виготовлено 6 серій таблеткової маси гіпертрилу із вмістом діючої речовини 0,02 г та допоміжних речовин 0,13 г у перерахунку на одну таблетку.

Вимірювання оптичної густини розчинів проводили на скануючому спектрофотометрі Optizen POP.

Результати й обговорення. Протягом попередніх досліджень ми розробили методику спектрофотометричного визначення субстанції гіпертрилу. Для цього були підбрані оптимальні умови здійснення аналізу. Концентрацію випробовуваного розчину підбирали з таким розрахунком, щоб оптична густина була в оптимальному діапазоні (0,2-1). Паралельно, за тих же умов, проводили вимірювання оптичної густини робочого стандартного зразка (РСЗ) броміду 1-β-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію, отриманого з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків).

Результати проведених досліджень показали, що крива поглинання в УФ-ділянці Фармакопейного стандартного зразка броміду 1-β-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію має три максимуми поглинання, а саме: $\lambda_1 = 252$ нм, $\lambda_2 = 258$ нм, $\lambda_3 = 263$ нм. Для аналітичних досліджень доцільно використовувати вимірювання оптичної густини при довжині хвилі 258 нм. Криву поглинання в УФ-ділянці ФСЗ броміду 1-β-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію наведено на рисунку 1.

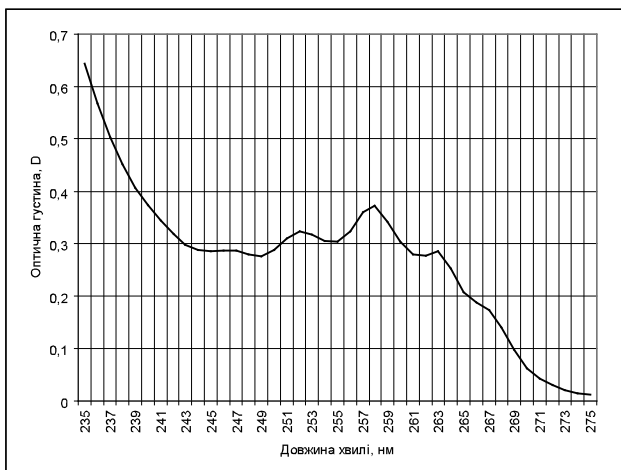


Рис. 1. УФ-спектр ФСЗ броміду 1-β-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію у воді.

Спектр поглинання в УФ-області водного вилучення з таблеткової маси гіпертрилу наведено на рисунку 2. З кривої поглинання видно, що максимуми поглинання таблеткової маси гіпертрилу та ФСЗ броміду 1-β-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію збігаються. Це доводить, що допоміжні речовини у складі таблеткової маси не впливають на результати аналізу.

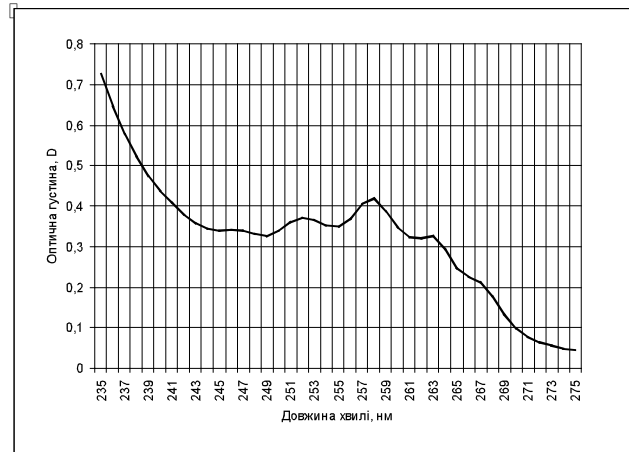


Рис. 2. УФ-спектр таблеткової маси гіпертрилу у воді.

Для кількісного визначення гіпертрилу у таблетковій масі апробували методику спектрофотометричного визначення, яку розробили та використовували для стандартизації субстанції гіпертрилу.

Методика визначення гіпертрилу у таблетковій масі методом спектрофотометрії.

Вихідний розчин. Близько 0,4 (точна наважка) таблеткової маси гіпертрилу вносять у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм.

Розчин порівняння. 0,05 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) гіпертрилу (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна) поміщають у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять до мітки тим же розчинником, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм.

Вимірюють оптичну густина випробовуваного розчину і розчину порівняння одразу після приготування в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі $\lambda = 258$ нм, застосовуючи як компенсаційний розчин воду очищену.

Вміст гіпертрилу в таблетковій масі у перерахунку на одну таблетку розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_x \times m_0 \times b \times P}{A_0 \times m_x \times 100}$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину;

m_0 – наважка стандартного зразка гіпертрилу, г;

b – середня маса таблетки, г;

P – вміст гіпертрилу в стандартному зразку, %;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_x – наважка таблеткової маси, г.

Результати аналізу шести серій таблеткової маси наведено в таблиці 1.

За результатами, наведеними в таблиці 1, можна зробити висновок, що розроблена нами методика ви-

Таблиця 1. Результати спектрофотометричного визначення гіпертрилу в модельних зразках таблеткової маси

Серія	Маса наважки, г	Оптична густина, А	Вміст в таблетці, г	Метрологічні характеристики
Таблеткова маса 1	0,3971	0,417	0,02046	$X = 0,0202067$ $S^2 = 3,663 \cdot 10^{-8}$ $S = 0,0001914$ $DX = 0,0001914$
Таблеткова маса 2	0,4052	0,425	0,02041	
Таблеткова маса 3	0,3996	0,414	0,02018	
Таблеткова маса 4	0,4001	0,414	0,02016	
Таблеткова маса 5	0,3985	0,409	0,01999	
Таблеткова маса 6	0,4004	0,412	0,02004	
РСЗ гіпертрилу	0,0500	0,385		

значення кількісного вмісту гіпертрилу в таблетковій масі методом спектрофотометрії є зручною та простою у виконанні, точною, відтворюваною та відповідає всім вимогам Державної Фармакопеї та міжнародним стандартам [3].

Висновки. В ході проведених досліджень нами розроблено методику кількісного визначення гіпер-

трилу в таблетковій масі методом спектрофотометрії, яка є чутливою, об'єктивною, надійною та відтворюваною.

У подальших дослідженнях планується застосувати розроблену нами методику спектрофотометричного визначення гіпертрилу в таблетковій масі при стандартизації таблеток гіпертрилу.

Література

1. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового β -адреноблокатора с NO -миметическим эффектом «Гипертрил» на модели инфаркта миокарда / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Ю. А. Волчик [и др.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 4–5 (40) – С. 11–16.
2. Георгиевский Г. В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола / Г. В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–69.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.
4. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 31–34.
5. Патент 2532394 Российская Федерация. МПК А61К31/4196 (2006.01) А61Р9/10 (2006.01) А61Р43/00 (2006.01). Применение бромида 1-(бета-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидагической системы органов-мишеней при гомоцистеинемии и острых

- нарушения мозгового кровообращения / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Чекман И. С. и др.; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2013148306. Заявл. 29.10.2013; опубл. 10.11.2014.
6. Патент 84351 Україна. МПК А61К 31/41 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01). Застосування броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітросидергічної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Чекман І. С. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № 201212500; заявл. 02.11.2012, опубл. 25.10.2013.
7. Метаболитотропные препараты / [Мазур И. А., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. и др.]. – Запорожье, 2007. – 304 с.
8. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857
9. Sevgi T. U. Spectrophotometric method for the determination, validation, spectroscopic and thermal analysis of diphenhydramine in pharmaceutical preparation / T. U. Sevgi, T. E. Fikriye // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2010. – Vol. 77. – P. 324–329.
10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / White W. – New Jersey: Humana Press, 2011. – 308 p.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ПОСТАДИЙНОГО КОНТРОЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК «ГИПЕРТРИЛ»

Л. И. Кучеренко, Н. В. Парнюк, З. Б. Моряк

*Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон», Запорожье*

Резюме: ухудшение здоровья населения Украины чаще всего обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большое внимание уделяется разработке новых лекарственных средств для лечения этих заболеваний, а также их контролю качества. Большинство препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний применяются в виде таблеток. Поэтому для нового лекарственного средства «Гипертрил» выбрана рациональная лекарственная форма – таблетки. Известно, что при производстве таблеток большое внимание уделяют постадийному контролю качества. Поэтому целью нашего исследования стала разработка методов стандартизации гипертрила в таблеточной массе методом спектрофотометрии. В ходе работы было исследовано 6 серий таблеточной массы гипертрила. Таким образом, установлено, что все серии по содержанию действующего вещества соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Украины. В результате исследований разработали чувствительный, объективный, надежный, воспроизводимый метод спектрофотометрического определения гипертрила в таблеточной массе.

Ключевые слова: гипертрил, таблеточная масса, таблетки, спектрофотометрия.

DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS FOR THE STEPWISE CONTROL OF «HYPERTRIL» TABLETS PRODUCTION

L. I. Kucherenko, N. V. Parnyuk, Z. B. Moryak

*Zaporizhian State Medical University
Scientific Production Association "Pharmatron"*

Summary: the deterioration of Ukrainian population health is often caused by cardiovascular diseases. Much attention is paid to the development of new drugs to treat these diseases and to their quality control. Most drugs for the treatment of cardiovascular diseases are used in the form of tablets. Therefore, rational dosage form – tablet – is chosen for new drug "Hypertril". It is known that stepwise quality control is paid great attention in the manufacture of tablets. Therefore, the aim of our study was the development of methods of standardization of hypertril in the tablet mass by spectrophotometry. During the work 6 series of hypertril tablet mass were studied. We established that all series meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine concerning the contents of active substance. Our research resulted in the development of a sensitive, objective, reliable and reproducible method of the spectrophotometric determination of hypertril in the tablet mass.

Key words: hypertril, tablet mass, tablets, spectrophotometry.

Отримано 02.04.2015

ЩОДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ СУБСТАНЦІЇ ГІПЕРТРИЛУ

©Л. І. Кучеренко

Запорізький державний медичний університет

НВО «Фарматрон»

Резюме: від наявності високоєфективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судинної системи. Вищезазначене спонукало до створення принципово нового антиангінального та антигіпертензивного препарату оригінальної структури – гіпертрилу. Тому метою нашої роботи стала розробка методів стандартизації отриманої субстанції. На сьогодні велику увагу приділяють новим сучасним методам стандартизації субстанцій. В ході проведених досліджень розроблено методики стандартизації, а саме – ідентифікації та кількісного визначення вмісту субстанції гіпертрилу, які є чутливими, об'єктивними, надійними та відтворюваними. В подальшому розроблені методики якісного та кількісного визначення плануються ввести в МКЯ на субстанцію гіпертрилу.

Ключові слова: субстанція, гіпертрил, стандартизація, ідентифікація, неводне титрування.

Вступ. Зростання смертності та інвалідності від серцево-судинних захворювань – проблема не лише закладів охорони здоров'я, це – соціальна проблема всього суспільства. Відповідно, і шляхи вирішення цієї проблеми повинні бути загальнодержавними. Від наявності високоєфективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судинної системи, а саме, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності. Тому розробка засобів лікування цих патологій серцево-судинної системи є актуальною задачею сучасної медицини і фармації [8, 10, 11, 12]. Згідно з рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів, важливими компонентами комплексної терапії серцевої недостатності, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, є наступні групи препаратів: β-адреноблокатори, інгібітори АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент) та діуретики. Найбільш ефективним вважається застосування β-адреноблокаторів останнього покоління [8, 10]. У зв'язку з вищесказаним, першочерговою задачею фармацевтичної і медичної науки є створення та удосконалення нових високоєфективних і безпечних лікарських засобів, застосування яких сприяло б зменшенню ускладнень, а також покращенню якості та продовженню життя людини. Вищезазначене спонукало до створення принципово нового антиангінального та антигіпертензивного препарату оригінальної структури, який матиме мінімум побічних ефектів [1, 6, 7]. Співробітники кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» отримали

нову оригінальну сполуку – похідне 4-аміно-1,2,4-триазолу (препарат Гіпертрил). Гіпертрил – бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію – лікарський засіб, який проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості [6, 7]. З огляду на вищесказане, вважаємо необхідним та своєчасним розробити методики контролю якості (МКЯ) на отриману субстанцію. Тому метою нашої роботи стала розробка методів стандартизації субстанції гіпертрилу.

Методи дослідження. На сьогодні велику увагу приділяють новим сучасним методам стандартизації субстанцій [2, 3, 9]. З огляду на хімічну будову гіпертрилу (рис. 1) та методи її отримання було розроблено проект методики контролю якості (МКЯ) на субстанцію [5].

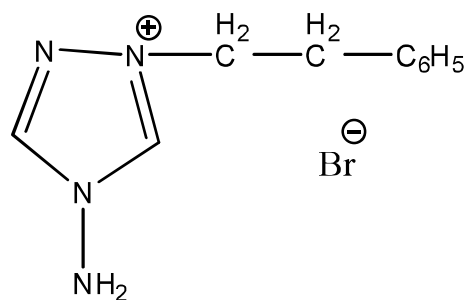


Рис. 1. Структурна формула гіпертрилу.

При розробці МКЯ ми спиралися на новітні та сучасні методи стандартизації, запропоновані Державною Фармакопеею України (ДФУ) та міжнародною Європейською Фармакопеею [3,9]. Згідно з їх вимогами до специфікації на субстанцію гіпертрилу вне-

сено такі показники: опис, розчинність, температура плавлення, прозорість розчину, кольоровість, рН, супровідні домішки, залишкова кількість органічних розчинників (2-пропанол), важкі метали, сульфатна зола, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. В даній роботі ми розглянемо деякі з них, а саме ідентифікацію та кількісне визначення гіпертрилу.

Результати й обговорення. З огляду на хімічну будову гіпертрилу (рис. 1), для ідентифікації субстанції запропоновано провести характерну реакцію (С) на бромід-іон, а саме – з розчином хлораміну, у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу (хлороформний шар забарвлюється у жовто-бурий колір) [3]. Крім того, з огляду на сучасні методи стандартизації, зокрема ідентифікації, запропоновано визначати відповідність ІЧ-спектра субстанції ІЧ-спектра фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) та внести до МКЯ у розділ «Ідентифікація» наступне: інфрачервоний спектр поглинання субстанції, попередньо висушеної до постійної маси, в умовах, вказаних у розділі «Втрата в масі при висушванні», одержаний у дисках з *калію бромідом* (1 мг субстанції в 200 мг *калію броміду*) в ділянці від 4000 до 400 cm^{-1} має відповідати спектру фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ), що додається [3]. Зразок спектра ФСЗ броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-

триазолія (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна) наведено на рисунку 2.

Наступним завданням стала розробка методів кількісного визначення субстанції гіпертрилу. З огляду на вимоги діючої ДФУ, більшість субстанцій органічної природи, які мають лужні або кислотні властивості, кількісно визначають методом неводного титрування, що і було нами запропоновано [4, 3, 9]. По-перше, вивчено можливість титрування субстанції гіпертрилу 0,1 М розчином кислоти хлорної з використанням внутрішнього індикатора та визначенням точки еквівалентності потенціометрично. Як розчинник ми використовували оцтову кислоту безводну. В результаті дослідження було встановлено, що субстанція розчинна в оцтовій кислоті безводній тільки при тривалому нагріванні. Отримувані результати були задовільними і коливалися в межах від 98,5 до 101 %. Але, спираючись на кількість часу, який потрібно на проведення одного аналізу, вважаємо, що ця методика є недоцільною. Щоб зменшити тривалість часу аналізу субстанції гіпертрилу запропоновано попередньо розчинити наважку в мурашиній кислоті безводній, а далі – додавати оцтову кислоту безводну. В ході аналізу субстанції гіпертрилу за цією методикою отримано нестабільні результати в

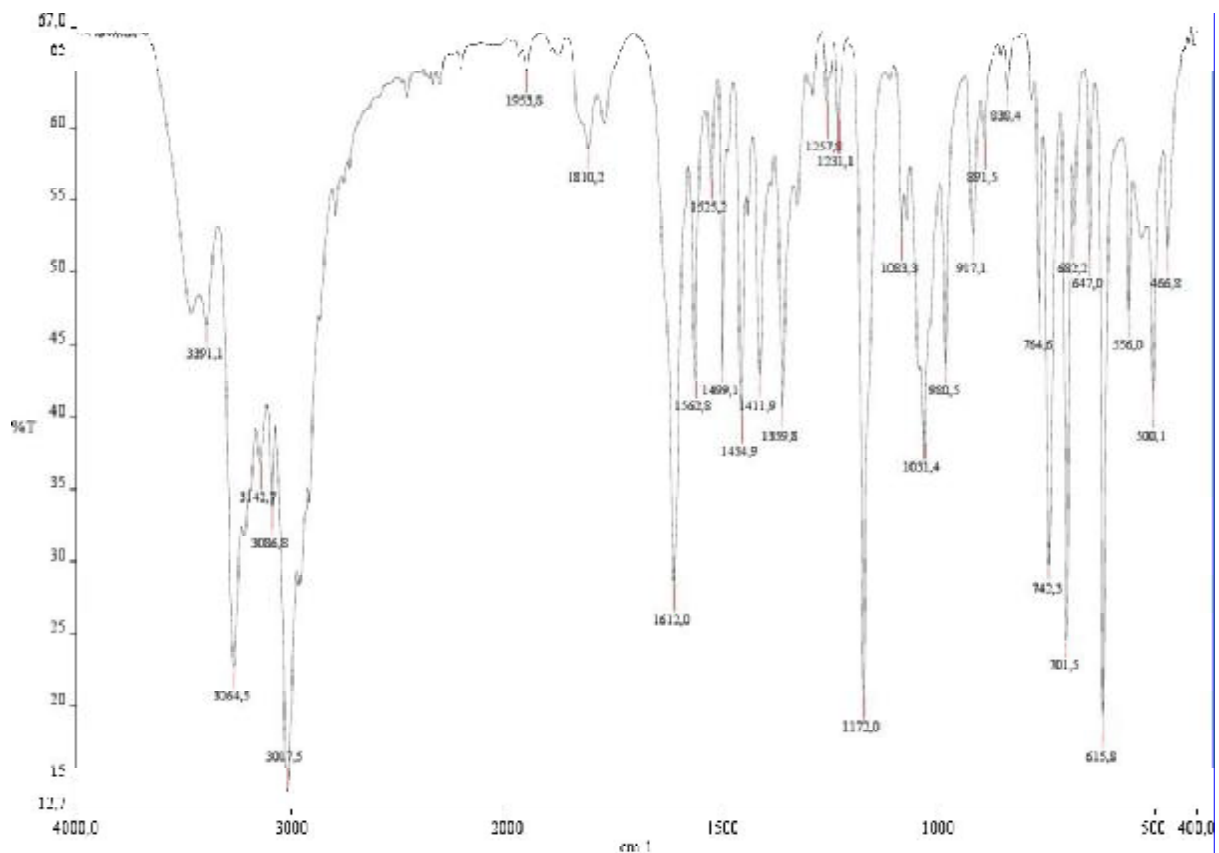


Рис. 2. Зразок спектра фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія.

Аналіз лікарських препаратів

Analysis of drugs

межах від 94 до 99,5 %. В подальших дослідженнях ми як розчинник застосували суміш мурашиної кислоти безводної з оцтовим ангідридом. Як індикатор використовували кристалічний фіолетовий, а також випробували можливість встановлення точки еквівалентності потенціометричним методом [4]. При використанні внутрішнього індикатора виникали труднощі, в зв'язку з тим, що перехід забарвлення був нечітким. Тому запропоновано встановлювати точку еквівалентності потенціометрично. В ході аналізу отримано стабільні результати, а час аналізу було скорочено майже втричі.

Методика кількісного визначення. Близько 0,2000 г субстанції (точна наважка), попередньо висушеної до постійної маси, розчиняють у 2 мл мурашиної кислоти безводної, додають 40 мл оцтового ангідриду і титрують 0,1 М розчином кислоти хлорної, кінець титрування визначають потенціометрично.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної відповідає 26,92 мг $C_{10}H_{13}BrN_4$.

Вміст гіпертрилу у відсотках розраховують за формулою:

$$X\% = \frac{(V_1 - V_k) \times T \times K_n \times 100\%}{m}$$

де V_1 – об'єм титранта, витраченого на титрування наважки, мл;

V_k – об'єм титранта, витраченого на контрольний дослід, мл;

T – титр 0,1 М розчину кислоти хлорної по гіпертрилу;

K_n – коефіцієнт поправки кислоти хлорної;

m – наважка гіпертрилу, г.

Результати аналізу шести серій субстанції гіпертрилу методом неводного титрування наведено в таблиці 1.

Згідно з результатами, наведеними в таблиці 1, можна зробити висновок, що розроблена нами методика визначення кількісного вмісту субстанції гіпертрилу методом неводного титрування є зручною та простою у виконанні, точною, відтворюваною та відповідає всім вимогам Державної фармакопеї та міжнародним стандартам.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення субстанції гіпертрилу методом неводного титрування

Сполука	Серія	Наважка, г	V, мл	V _k , мл	K _n	Вміст, %	Статистична обробка
Гіпертрил	010213	0,1967	7,90	0,60	1,0000	99,90	– X = 99,93333 S ² = 0,015667 S = 0,125167 ΔX = 0,125193
Гіпертрил	020213	0,2016	8,10	0,60	1,0000	100,15	
Гіпертрил	010713	0,1995	8,00	0,60	1,0000	99,85	
Гіпертрил	020713	0,1992	8,00	0,60	1,0000	100,00	
Гіпертрил	030713	0,2048	8,20	0,60	1,0000	99,90	
Гіпертрил	CZLGip-010614	0,1996	8,00	0,60	1,0000	99,80	

Висновки. В ході проведених досліджень розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення вмісту субстанції гіпертрилу методом неводного титрування, які є чутливими, об'єктивними, надійними та відтворюваними.

У подальшому розроблені нами методики якісного та кількісного визначення субстанції гіпертрилу планується ввести в МКЯ на субстанцію гіпертрилу.

Література

1. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового β-адреноблокатора с NO-миметическим эффектом «Гипертрил» на модели инфаркта миокарда / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Ю. А. Волчик [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 4–5 (40) – С. 11–16.
2. Георгиевский Г. В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола / Г. В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–69.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-

експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х., 2001. – 672 с.

4. Розробка оптимальної методики визначення кількісного вмісту тіотриазоліну / Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк, Л. І. Шаповалова [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 48–50.

5. Взаимодействия анион-π-система в кристаллах бромида 4-амино-1-(β-фенилэтил)-1,2,4-триазолия / С. В. Шишкина, Р. И. Зубатюк, Л. И. Кучеренко [и др.] // Известия академии наук. Серия Химическая. – 2013. – № 8. – С. 1900–1906.

6. Патент 2532394 Российская Федерация. МПК

A61K31/4196 (2006.01) A61P9/10 (2006.01) A61P43/00 (2006.01). Применение бромиды 1-(бета-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидагической системы органов-мишеней при гемоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения / И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, И. С. Чекман и др. ; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2013148306; заявл. 29.10.2013, опубл. 10.11.2014.
7. Патент 84351 Україна. МПКА61К 31/41 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01). Застосування бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидагичної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Чекман І. С. та ін.;

заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а201212500. Заяв. 02.11.2012, опубл. 25.10.2013.
8. Метаболитотропные препараты / [И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др.]. – Запорожье, 2007. – 304 с.
9. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857
10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey: Humana Press, 2011. – 308 p.
11. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletchers [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 358. – P. 1887–1888.
12. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease / A. Coca // Eur. Heart J. – 2010. 5 (Suppl). – P. 19–25.

О СТАНДАРТИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ ГИПЕРТРИЛА

Л. И. Кучеренко

*Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон»*

Резюме: от наличия высокоэффективных конкурентоспособных лекарственных средств отечественного производства зависит эффективность оказания медицинской помощи населению Украины. Особенно это касается лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вышеупомянутое побудило к созданию принципиально нового антиангинального и антигипертензивного препарата оригинальной структуры – гипертрила. Поэтому целью нашей работы стала разработка методов стандартизации полученной субстанции. В настоящее время большое внимание уделяют новым, современным методам стандартизации субстанций. В ходе проведенных исследований нами разработаны методики стандартизации, а именно – идентификации и количественного определения субстанции гипертрила, которые являются чувствительными, объективными, надежными и воспроизводимыми. В дальнейшем разработанные методики качественного и количественного определения планируется ввести в МКК на субстанцию гипертрила.

Ключевые слова: субстанция, гипертрил, стандартизация, идентификация, неводное титрование.

ON THE STANDARDIZATION OF HYPERTRIL SUBSTANCE

L. I. Kucherenko

*Zaporizhian State Medical University
SPC «Pharmatron»*

Summary: efficiency of health care service in Ukraine depends on the presence of highly effective competitive drugs of domestic production. Especially it concerns drugs used for treating of cardiovascular diseases. All about mentioned urge to develop perfectly new antianginal and antihypertensive remedy of original structure – Hypertril. Thus, the aim of this investigation is the development of standardization methods for received substance. At present time much attention is paid to new modern methods of standardization of substances. During performed investigation we worked out standardization methods namely identification and quantitative determination of Hypertril substance which are sensitive, objective, reliable and reproducible. Further worked out methods of qualitative and quantitative determination are planned to introduce into QCM for Hypertril substance

Key words: substance, Hypertril, standardization, identification, nonaqueous titration.

Отримано 08.04.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком
УДК 614.274:34:616.853

ІНФОРМАЦІЙНО-ОРГАНІЗАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

©Я. О. Гриньків, О. Б. Блавацька, М. О. Лозинська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено аналіз інформації про протиепілептичні препарати у Державному Формулярі України 6-го та проєкті 7-го видання, а також проведено порівняння інформації про ПЕП у вказаних джерелах з Державним реєстром лікарських засобів. Опрацьовано уніфікований клінічний протокол медичної допомоги хворим епілепсією. Встановлено, що арсенал зареєстрованих на даний час ПЕП (14) в основному збігається з перерахованими джерелами інформації.

Ключові слова: протиепілептичні препарати (ПЕП), Державний Формуляр лікарських засобів (ДФЛЗ), Державний реєстр лікарських засобів (ДРЛЗ).

Вступ. У всьому світі близько 50 мільйонів людей страждають від епілепсії, майже 80 % з них проживають в країнах, що розвиваються. Епілепсія піддається лікуванню приблизно в 70 % випадків, разом з тим, три чверті людей, які страждають від цієї недуги в країнах, що розвиваються, не отримують лікування, якого вони потребують [1]. Епілепсія та епілептичні синдроми є одними з найбільш поширених і соціально значущих захворювань нервової системи. Поширеність епілепсії в загальній популяції більшості країн Європи становить 80–230 випадків на 100 тис. населення. В Україні від неї страждають у середньому 50–73 особи на 100 тис. населення. Згідно з даними більшості епідеміологічних досліджень, проведених у нашій країні та за кордоном, на сьогодні спостерігається зростання питомої ваги епілепсії в загальній структурі захворювань нервової системи з 0,5 до 0,8–1,2 % [2].

Метою даного дослідження є проведення порівняльного аналізу ДФЛЗ 6-го видання (затвердженого наказом МОЗ України № 252 від 08.04.2014р.), проєкту 7-го видання ДФЛЗ та інформації про ПЕП у вказаних джерелах ДРЛЗ, а також опрацювання уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги хворим на епілепсію (наказ МОЗ України № 276 від 17.04.2014 р.).

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та виконання завдань використано методи інформаційного пошуку, порівняльного аналізу, узагальнення, системний, програмно-цільовий.

Результати й обговорення. В Україні, за останніми офіційними даними МОЗ (2012р.), налічується близько 100 000 хворих на епілепсію, але ця цифра з врахуванням середньостатистичного світового показника поширеності захворювання, швидше за все, занижена. У зв'язку з наданням допомоги хворим на епілепсію неврологами та психіатрами і, відповідно,

завдяки подвійному кодуванню та реєстрації клінічної і експертної епідеміології, статистичні дані принципово некоректні і потребують нового регламентування [3].

МОЗ України від 17.04.2014 р. ухвалено наказ № 276 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях» [3]. Даним наказом затверджено уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» та уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей», які розроблені на основі адаптованої клінічної настанови «Епілепсії», заснованої на доказах, що додаються як джерела доказової інформації до вказаного наказу. Даний наказ передбачає перегляд та оновлення вказаних протоколів не пізніше березня 2017р., а також визнає таким, що втратив чинність, наказ МОЗ України від 13.07.2005 р. № 350 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча неврологія».

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» (УКП) містить перелік з 18 ПЕП за міжнародними непатентованими назвами (МНН) із зазначенням їх добових доз, які доцільно використовувати для лікування різних форм епілепсії. 12 з них зареєстровано в Україні, це – бензобарбітал, габапентин, карбамазепін, кислота вальпроєва, клоназепам, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, прегаблін, топірамат, фенітоїн, фенобарбітал; а препарати вігабатрин, етосуксимід, зонісамід, клобазам, руфінамід, тіагабін на даний час в Україні не зареєстровано. Натомість 2 ПЕП, які зареєстровані в Україні, не включено в УКП, це – еслікарбазепін та лакосамід.

У таблиці 1 подано частоту рекомендованого застосування як препарат першої лінії вибору ПЕП при різних типах епілептичних нападів: 1) генералізовані, тоніко-клонічні, тонічні, клонічні; 2) міоклонічні; 3) абсанси; 4) парціальні; 5) вторинно-генералізовані; 6) недиференційовані.

Таблиця 1. Частота рекомендацій до застосування ПЕП 1-ї лінії вибору для різних типів нападів згідно з УКП

ПЕП за МНН	Частота рекомендацій за УКП
Вальпроєва кислота	для 6 типів з 6
Топірамат	для 4 типів з 6
Ламотриджин	для 3 типів з 6
Леветирацетам	для 3 типів з 6

При всіх видах нападів препаратом першої лінії вибору є вальпроєва кислота.

Препарати другої лінії для лікування усіх 6 типів епілептичних нападів можна ранжувати так (табл. 2).

Таблиця 2. Частота рекомендацій до застосування ПЕП 2-ї лінії вибору для різних типів нападів згідно з УКП

ПЕП за МНН	Частота рекомендацій за УКП
Леветирацетам	для 3 типів з 6
Ламотриджин	для 2 типів з 6
Фенітоїн	для 2 типів з 6
Лакосамід	для 2 типів з 6
Клоназепам	для 2 типів з 6

При недиференційованому (6-му) типі нападу препаратами 1-ї лінії вибору затверджені вальпроєва кислота і топірамат, а препаратами 2-ї лінії вибору – ламотриджин і леветирацетам.

Препаратом додаткового вибору або для комбінованої терапії у 4-х випадках з 6 є фенобарбітал. Окрім того, фенобарбітал переважно застосовують для лікування епілептичних нападів у дітей. Субстанція фенобарбіталу зареєстрована в Україні, проте фактично для аптек з екстемпоральним виготовленням вона відсутня, що створює проблеми при виготовленні порошків для дітей.

У додатку до вищенаведеного наказу МОЗ, яким є «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» [4], вказано, що препаратами першої лінії вибору для лікування абсансів (вид епілептичного нападу, відповідно до Міжнародної класифікації епілептичних нападів, 1981 р. [3]) у дітей, підлітків та дорослих є етосуксимід та вальпроєва кислота. Термін дії реєстраційного посвідчення на етосуксимід (торгова марка, зареєстрована в Україні «Суксилеп») закінчився у лютому 2009 року і не продовжувався.

05.09.1996 р. Постановою Кабінету Міністрів України № 1071 затверджено «Порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету», наказом МОЗ України № 31 від 15.01.2014 р. [5] внесено додаткові зміни до даної постанови. У таблиці 3 зазначено ПЕП, які можна закуповувати за державні кошти. У постанові знову ж вказаний етосуксимід, який не зареєстровано в Україні.

Наказом МОЗ України № 252 від 08.04.2014 р. затверджено випуск 6-го ДФЛЗ [6]. В даному формулярі ПЕП віднесено до розділу 5 «Психіатрія, наркологія. Лікарські засоби», підрозділ «Засоби, що застосовують в психіатрії». У даній підгрупі нараховується 10 ПЕП за МНН та 172 торгові назви ПЕП, враховуючи лікарські форми та дозування діючих речовин.

У проекті 7-го випуску ДФЛЗ ПЕП віднесено до розділу 5 «Лікарські засоби, що застосовують у лікуванні розладів психіки та поведінки», а саме – лікарські засоби, що застосовують у лікуванні епілепсії, а також в розділі 6 «Неврологія. Лікарські засоби» – лікарські засоби для лікування епілептичного статусу, для лікування епілепсії між нападами [7]. Подано 142 торгові назви ПЕП за 10 МНН з урахуванням лікарських форм та дозування діючої речовини.

Наявний у 6-му випуску ДФЛЗ бензобарбітал не включено у проект 7-го випуску ДФЛЗ України. Решта (9) препаратів залишаються незмінними.

Відповідно до міжнародної класифікації хвороб (МКХ) 10 перегляду «Епілепсії» належать до класу G «Хвороби нервової системи», а саме «Епізодичні та параксизмальні порушення G 40 – G 47» [8].

На наш погляд, проект 7-го видання Державного Формуляру краще (відповідніше до АТХ, МКХ, ДРЛЗ) класифікує ПЕП, ніж попередні видання. У Державному реєстрі лікарських засобів України, відповідно до АТХ – класифікації, ПЕП належать до групи N – нервова система [9].

Нами проведено аналіз інформації про ПЕП на основі 6-го та проекту 7-го випусків Державного Формуляру лікарських засобів, Державного реєстру лікарських засобів України, а також Постанови КМУ № 1071 від 05.09.1996 р. з доповненнями, внесеними наказом МОЗ № 31 від 15.01.2014 р. Нами також опрацьовано УКП як протокольний перелік ПЕП. Вказані інформаційні та нормативні джерела надають перелік лікарських засобів для лікування епілепсії, що представлено у таблиці 3.

Відповідно до проаналізованих джерел інформації можна констатувати, що УКП містить найбільшу кількість ПЕП, які можна застосовувати, проте не всі з них зареєстровані в Україні та входять до Державних Формулярів. Еслікарбазепін (зареєстрований в Україні під торговою маркою «Ексалісф» від липня 2012 р.) єдиний з зареєстрованих в Україні на даний час ПЕП не входить до переліку препаратів, які можна закуповувати за державні кошти.

Таблиця 3. ПЕП у різних інформаційних джерелах

ПЕП за МНН	6 ДФЛЗ (2014р.)	Проект 7 ДФЛЗ (2015р.)	ДРЛЗ (2015р.)	Постанова КМУ № 1071	УКП (2014р.)
Бензобарбітал	+		+	+	+
Вігабатрин					+
Габапентин	+	+	+	+	+
Еслікарбазепін			+		
Етосуксимід				+	+
Зонісамід					+
Карбамазепін	+	+	+	+	+
Кислота вальпроєва та її солі	+	+	+	+	+
Клобазам					+
Клоназепам	+	+	+	+	+
Лакосамід			+	+	
Ламотриджин	+	+	+	+	+
Леветирацетам			+	+	+
Оскарбазепін			+	+	+
Прегабалін	+	+	+	+	+
Руфінамід					+
Тіагабін					+
Топірамат	+	+	+	+	+
Фенітоїн	+	+	+	+	+
Фенобарбітал	+	+	+	+	+
Всього	10	9	14	14	18

Практично всі зазначені ЛЗ виписують на звичайному рецептурному бланку Ф-1 і не стоять на предметно-кількісному обліку (крім фенобарбіталу: на Ф-3, ПКО), що збільшує фізичну доступність протиепілептичних ліків.

Висновки. Арсенал зареєстрованих в Україні на даний час ПЕП включає 14 МНН. Державний Формуляр 6-го видання містить 10 з 14 зареєстрованих препаратів, а проект 7-го видання 9 з 14.

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на епілепсію та адаптована клінічна настанова з епілепсії містять стандартно найбільший перелік ПЕП, включно з незареєстрованими на даний час в Україні.

93 % ПЕП, які зареєстровано на даний час в Україні, можна закуповувати за державні кошти, що надає пацієнтам можливість отримувати адекватне і належне лікування.

Література

1. Эпилепсия. Информационный бюллетень № 999. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/>
2. Стан неврологічної служби України у 2009 році / М. К. Хобзей, О. М. Зінченко, М. В. Голубчиков [та ін.] . [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14683>
3. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях: наказ Міністерства охорони здоров'я України № 276 від 17.04.2014 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140417_0276.html
4. Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я

України від 17.04.2014 р. № 276. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod276_akn_2014.pdf

5. Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів: Постанова КМУ № 1071 від 5.09.1996. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1071-96-p>

6. Про затвердження шостого випуску Державного Формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності : наказ МОЗ України № 252 від 08.04.2014 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

7. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140408_0252.html
8. Повідомлення про оприлюднення «Проект наказу МОЗ України Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/>

dn_20150123_0.html
9. Список кодів МКХ-10. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://uk.wikipedia.org/wiki/Список_кодів_МКХ-10
10. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua/>

ИНФОРМАЦИОННО-ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Я. О. Гринькив, О. Б. Блавацкая, М. О. Лозинская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведен анализ информации о противоэпилептических препаратах в Государственном Формуляре Украины 6-го и проекте 7-го издания, а также проведено сравнение информации о ПЭП в указанных источниках с Государственным реестром лекарственных средств. Обработано унифицированный клинический протокол медицинской помощи больным эпилепсией. Установлено, что арсенал зарегистрированных в настоящее время ПЭП (14) в основном совпадает с перечисленными источниками информации.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты (ПЭП), Государственный Формуляр лекарственных средств (ГФЛС), Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС).

INFORMATION-ORGANIZATIONAL PROVIDING OF PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH EPILEPSY

Ya. O. Hrynkyv, O. B. Blavatska, M. O. Lozynska

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: there was conducted the analysis of information on antiepileptic medicines (AEM) in the State Medicinal Formulary (SMF) of Ukraine of 6th and 7th draft editions and comparison of information about AEM in these sources with the State Register of Medicines. Standardized clinical protocol of medical care for patients with epilepsy was processed. It was found out that currently registered AEM arsenal (14) is mentioned in the main text of these sources of information

Key words: Antiepileptic Medicines (AEM), State Medicinal Formulary (SMF), State Register of Medicines (SRM).

Отримано 10.04.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком
УДК 615.244:339.13

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ УКРАЇНСЬКОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

© А. В. Волкова, А. І. Федосов, В. С. Кисличенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено аналіз українського ринку лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи та встановлено його основні особливості. За результатами дослідження визначено, що загальна чисельність препаратів становить 113 найменувань, які поставляють з 19 країн-виробників. Проведено структурний аналіз підгруп лікарських засобів за АТС-класифікацією II рівня і встановлено кількість найменувань препаратів та представленість різними лікарськими формами у кожній підгрупі.

Ключові слова: захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, ринок лікарських засобів, маркетинговий аналіз.

Вступ. У сучасній гастроентерології значна увага приділяється питанням лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, оскільки за поширеністю та хронічним характером вони поступаються лише патології серцево-судинної системи [1-3]. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від хронічних захворювань печінки страждають близько 29 млн мешканців європейських країн [4]. Сукупність факторів впливу навколишнього середовища, особливості способу життя сучасної людини, токсичність лікарських засобів (ЛЗ), які застосовують при терапії чисельних хвороб, формують не повний перелік пускових факторів розвитку хвороб печінки та жовчовивідних шляхів. Патогенез даної патології, в свою чергу, призводить до розвитку деструктивних процесів і зумовлює хронічний перебіг [1, 5]. За таких умов актуальним є питання ефективного, своєчасного, нетоксичного і доступного лікування для хворого.

Метою нашого дослідження стало вивчення ринку ЛЗ для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів та визначення особливостей його структури.

Методи дослідження. У роботі використано дані Державного реєстру ЛЗ, дослідницьких компаній і виробничих підприємств, які узагальнено за допомогою методів маркетингового, структурного, статистичного та графічного аналізів.

Результати й обговорення. За результатами госпітальних закупівель у 2014 р. у розрізі груп I рівня АТС-класифікації препарати групи А «Засоби, які впливають на травну систему і метаболізм» у загальному обсязі реалізованих ЛЗ займають 19,2 % у грошовому виразі та 11,4 % у натуральному, і знаходяться на другому місці серед усіх фармакологічних груп [6]. Поведений нами аналіз ринкових обсягів реалізації у підгрупах даного сегмента ЛЗ свідчить про переважну кількість препаратів групи А07 «Антидіарейні засоби;

засоби, які застосовуються при інфекційно-запальних захворювань кишківника» (майже 20,3 % сегменту). Препарати групи А05 «Засоби для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів» складають 6,39 % сегмента від загальної ємності (рис. 1).

Наступним етапом нашого дослідження стало проведення аналізу сегмента ЛЗ для лікування гепатобіліарної патології, який включає наступні підгрупи:

А05А Засоби, що застосовуються при біліарній патології:

А05А А02 Кислота урсодезоксихолева;

А05А Х10** Різні препарати, включно комбінації;

А05В Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини:

А05В А01 Аргініну глутамат;

А05В А03 Силімарин;

А05В А06 Орнітину оксоглурат;

А05В А50** Різні препарати;

А05В А53** Силімарин, комбінації.

За результатами аналізу співвідношення виробників у даному сегменті встановлено переважну представленість ЛЗ вітчизняного виробництва у групі А05А та закордонного у групі А05В (рис. 2).

Слід відзначити, що серед 7 підгруп аналізованого сегмента найбільшими є групи А05А Х10** та А05В А50**, кількість ЛЗ у яких за торговельними назвами з урахування лікарських форм та без урахування дозувань становить 37 та 34 відповідно. До того ж, переважна кількість препаратів (25 найменувань) у групі А05А Х10** вітчизняного виробництва.

Також нами проаналізовано представленість різних країн-виробників ЛЗ для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів (рис. 3). Встановлено, що на український ринок ЛЗ даної групи поставляються 34 виробниками з 18 країн. Сегмент українського виробництва представлений ЛЗ 26 виробників загальною чисельністю 55 препаратів.

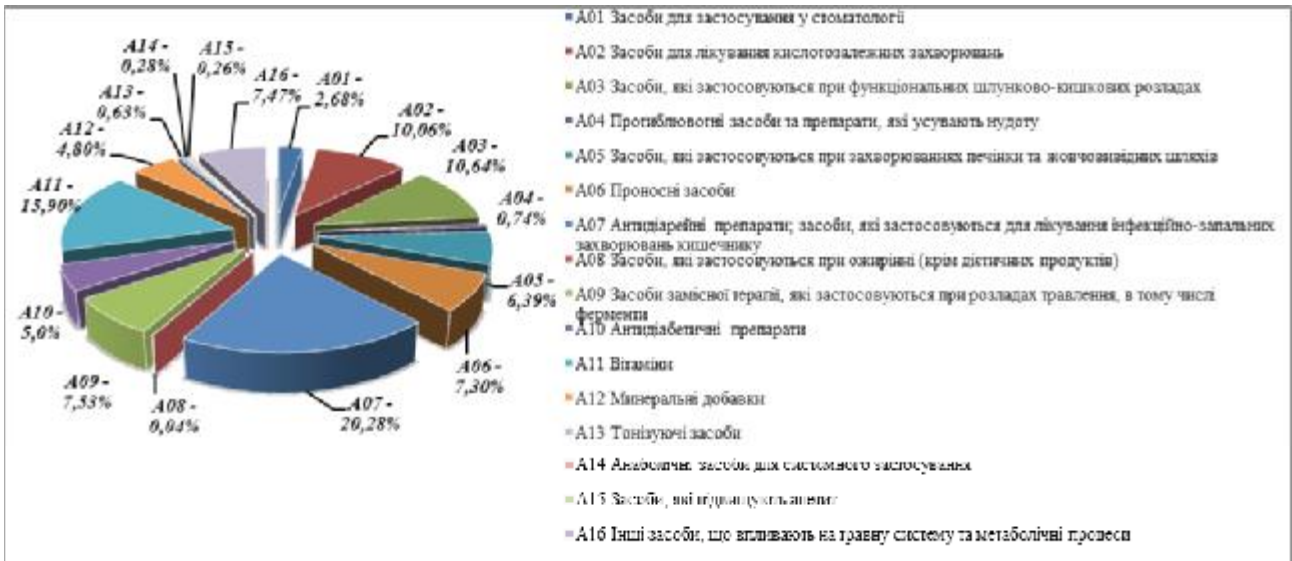


Рис. 1. Структура сегмента ЛЗ, які впливають на травну систему і метаболізм.

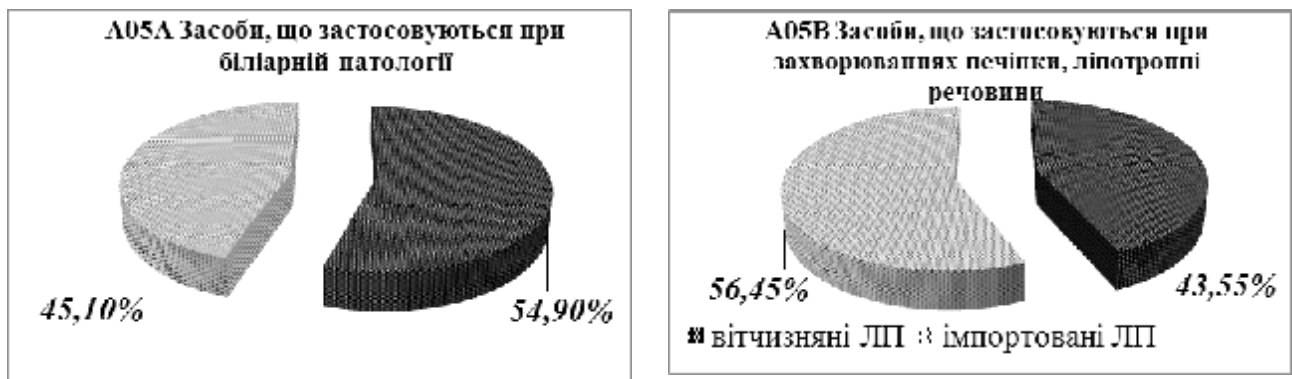


Рис. 2. Співвідношення вітчизняних та імпортованих ЛП на ринку України.

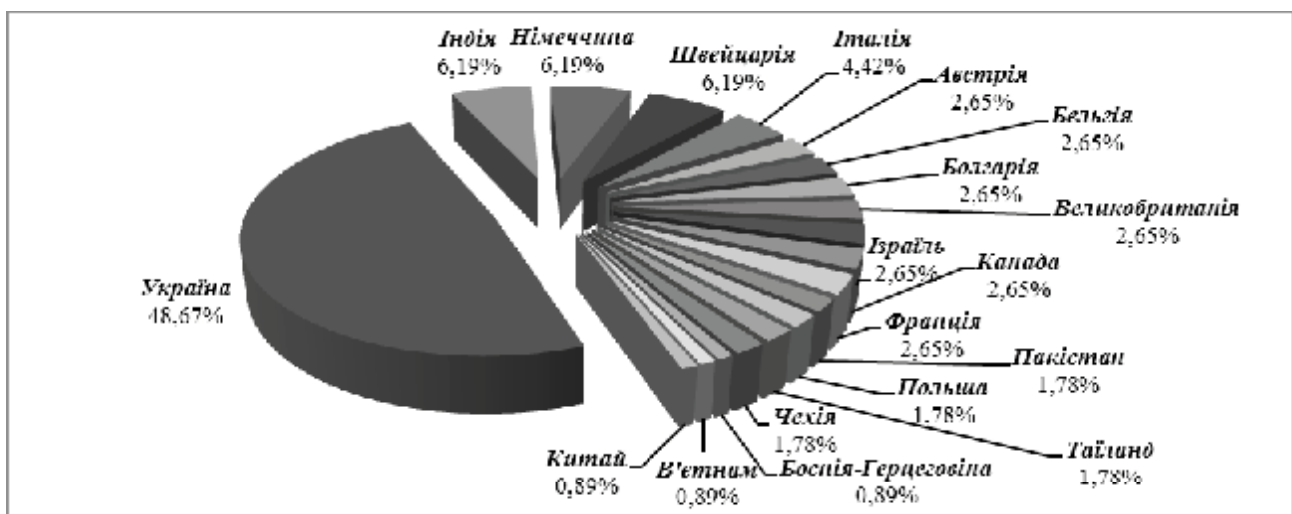


Рис. 3. Розподіл країн-виробників ЛЗ для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

Наступний етап нашого дослідження передбачав проведення структурного аналізу представленості різних лікарських форм у сегментах аналізованого ринку ЛЗ, за результатами якого встановлено, що препарати для лікування гепатобілярної патології виробляються у 14 лікарських формах. Найбільша кількість ЛЗ представлена на ринку у формі капсул

(53 найменування) і таблеток (46 найменувань), найменш чисельними є гранули, концентрати для приготування розчинів для інфузій та рідкі лікарські форми (суспензія оральна, розчин перооральний), які представлені по 3 найменуванням ЛЗ. Загальний розподіл лікарських форм серед підгруп сегмента, що аналізується, наведено на рисунку 4.

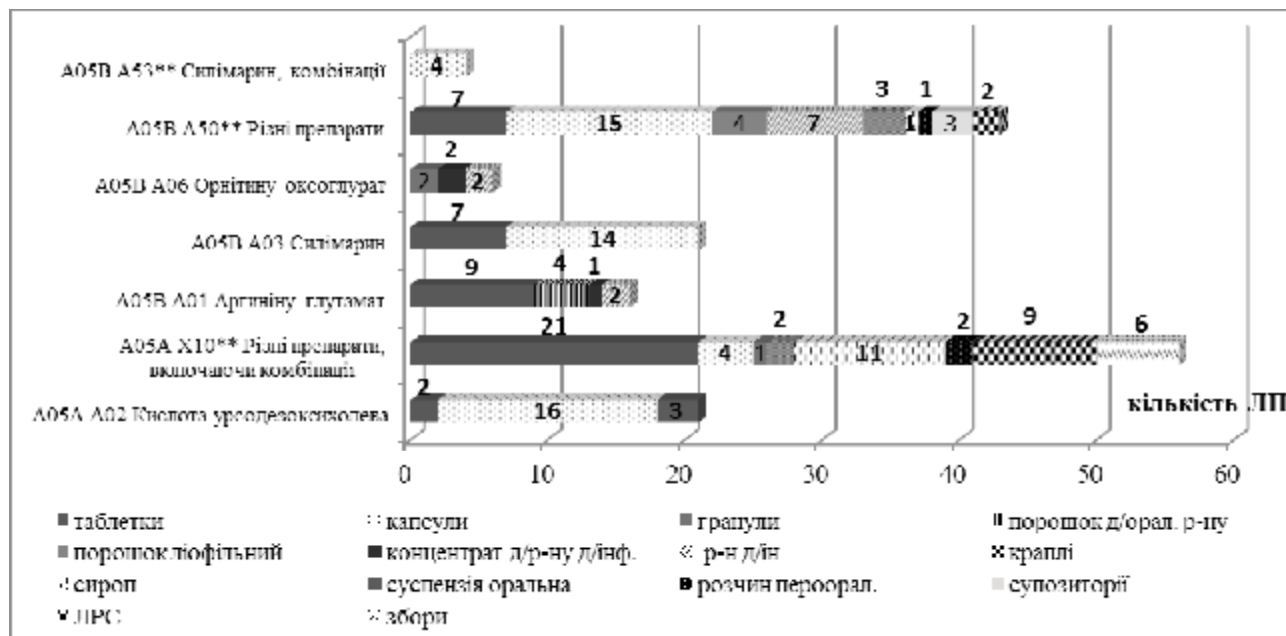


Рис. 4. Розподіл ЛЗ для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів за формами випуску.

Висновки. Таким чином, можна стверджувати, що український ринок ЛЗ для лікування гепатобілярної патології характеризується широким асортиментом і представлений 7 групами II рівня АТС-класифікації.

Встановлено, що препарати поставляються від 60 виробників з 19 країн і майже рівномірно представлені українськими та закордонними підприємствами. Структурний аналіз підгруп ЛЗ для лікування захворювань

печінки та жовчовивідних шляхів свідчить про переважну кількість лікарських форм і чисельності найменувань у сегментах комбінованих засобів.

Слід вказати, що формування сегментів препаратів і тенденція їх розвитку залежить від чисельності факторів ринкового середовища прямого і опосередкованого впливу, які вважаємо за доцільне розглянути у подальших дослідженнях.

Література

1. Некоторые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с экстрактами растений в лечении заболеваний гепатобилиарной системы / Г. А. Анохина, В. В. Харченко, Н. Д. Опанасюк [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - № 1 (75). – С. 49–54.
2. Шипулин В. П. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при хронических диффузных заболеваниях печени / В. П. Шипулин, В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2 (64). – С. 122–127.
3. Hepatobiliary cystadenoma of the liver prolapsing into the extrahepatic bile duct / Y. Abe, K. Kasuya, T. Itoi [et

- al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2012. – Vol. 75 (5). – P. 1099–1100.
4. Бабак О. Я. Современная гепатология: достижения, проблемы и перспективы / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 2 (70). – С. 12-20.
5. Gundermann K. J. Activity of essential phospholipids (EPL) form soybean in liver disease / K. J. Gundermann, A. Kuenker // Pharmacological Report. – 2011. – Vol. 63. – P. 643–659.
6. Кирсанов Д. Госпитальные закупки в Украине по итогам 2014 г. Helicopter view / Д. Кирсанов // Щотижневик «Аптека». – 2014. – № 9 (980). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.apteka.ua/article/326079>.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ УКРАИНСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

А. В. Волкова, А. И. Федосов, В. С. Кисличенко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведен анализ украинского рынка лекарственных средств для лечения заболеваний гепатобилиарной системы и установлены его основные особенности. По результатам исследования определено, что общая численность препаратов составляет 113 наименований, которые поставляются из 19 стран-производителей. Проведен структурный анализ подгрупп лекарственных средств в соответствии с АТС-классификацией II уровня и установлено количество наименований препаратов и представленность различными лекарственными формами в каждой подгруппе.

Ключевые слова: заболевания печени и желчевыводящих путей, рынок лекарственных средств, маркетинговый анализ.

THE RESEARCH OF UKRAINIAN MEDICINES MARKET STRUCTURE FOR THE TREATMENT OF HEPATOBILIARY SYSTEM DISEASES

A. V. Volkova, A. I. Fedosov, V. S. Kyslychenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the analysis of the Ukrainian medicines market for treatment of hepatobiliary system diseases is carried out and its main features are established. By results of research it is defined that the total number of preparations makes 113 names which are delivered from 19 manufacturing countries. The structural analysis of medicines subgroups according to ATC-classification of the II level is carried out and the number of names of preparations and representation by various dosage forms in each subgroup is established.

Key words: diseases of the liver and biliary tract, the market of medicines, marketing analysis.

Отримано 17.04.2015

АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАТЕНТНО-ІННОВАЦІЙНОЇ СТРАТЕГІЇ ПРИ СТВОРЕННІ ОРФАННИХ ПРЕПАРАТІВ

© **О. В. Літвінова**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проаналізовано питання, які пов'язані зі створенням, фінансуванням, використанням орфанних препаратів та їх вартістю. Охарактеризовано правові норми зарубіжних регулюючих органів, які спрямовані на розвиток лікарських засобів для лікування рідкісних захворювань. Продемонстровано, що державна підтримка, патенти на винаходи і положення щодо ексклюзивності даних клінічних випробувань є основними підходами до надання стимулів для інноваційних біофармацевтичних досліджень і розробок при створенні орфанних препаратів. Запропоновано алгоритм патентно-інноваційної стратегії при створенні орфанних препаратів.

Ключові слова: орфанні препарати, патент, інновації, ексклюзивність, інтелектуальні ресурси.

Вступ. Однією з проблем вітчизняної фармації, яка розглядається сьогодні, є створення препаратів для лікування рідкісних захворювань (так званих орфанних препаратів), їх фінансування, особливості державної реєстрації та патентування.

Вперше термін орфанні («сирітські») захворювання і орфанні препарати з'явився в 1983 р. в законодавчому акті США «Orphan Drug Act». Зазначеним актом до таких захворювань віднесено близько 1600 захворювань і синдромів. Через 17 років подібний закон був розроблений і підписаний в Європейському Союзі. Американські та Європейські законодавці легалізували статус «орфанного» препарату і визначили параметри для його присвоєння. Так, в Європейському Союзі до таких захворювань відносять захворювання, які зустрічаються не більше 5 випадків на 1000 населення [1].

За даними міжнародних експертів, у світі існує 5–7 тисяч небезпечних для життя рідкісних захворювань. Більше 80 % захворювань-сиріт є генетично зумовленими [2]. За статистичними даними в Україні, як і в усьому світі, також реєструються орфанні захворювання: 1 випадок муковісцидозу реєструється на 2300 новонароджених; 1 випадок гемофілії – на 6500 новонароджених хлопчиків та ін. Однак в Україні не ведуться розробки орфанних препаратів, і до недавня їх державна реєстрація була утруднена.

На сьогодні для більшості країн, у тому числі і для України, проблема виявлення захворювань-сиріт та їх лікування залишається гострим і складним питанням. Серед них слід підкреслити недостатню кількість інформації за поширеністю цих захворювань, обмежені можливості діагностики, відсутність ліків або їх високу вартість. Перед фармацевтичними компаніями стоїть питання про те, що ліки, які отримані за новітніми технологіями, використовуватиме мала кількість пацієнтів, і в результаті їх виробництво буде

нерентабельним. Але за даними звіту «Orphan Drug Report 2014», частка орфанних препаратів у загальному обсязі продажів рецептурних лікарських засобів (за винятком генериків) до 2020 р. складе 19,1 % (близько 176 млрд дол. США), при цьому середньорічний приріст в період 2014–2020 рр. в грошовому вираженні складе 10,5 % [3].

Мета роботи – аналіз особливостей патентно-інноваційної стратегії при створенні орфанних препаратів.

Методи дослідження Дослідження проводили з використанням баз даних у мережі Інтернет: Українського патентного відомства, патентного відомства Російської Федерації, Європейської патентної організації, патентного відомства США, Адміністрації по контролю за ліками і харчовими продуктами, Європейського агентства лікарських засобів (ЕМЕА), ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, сайту МОЗ України.

Результати й обговорення. Завдяки державному регулюванню інноваційних процесів за кордоном щодо стимулюванню R&D-розробок орфанних препаратів вдається поступово підвищити доступність та ефективність таких препаратів для пацієнтів з рідкісними захворюваннями. Так, за даними аналітичної компанії «Evaluate Pharma», обсяг продажів орфанних препаратів в США, ЄС та Японії буде впевнено збільшуватися до 2020 р. У топ-10 фармацевтичних компаній за обсягом продажів орфанних препаратів в грошовому вираженні на світовому ринку в 2020 увійдуть компанії «Bristol-Myers Squibb», «Novartis», «Celgene», «Roche», «Pfizer», «Alexion Pharmaceuticals», «Sanofi», «Vertex Pharmaceuticals», «GlaxoSmithKline», «Merck & Co» [3].

Як показав проведений аналіз, такий прорив щодо впровадження орфанних препаратів зумовлений тим, що у світовій практиці використовуються різні

види пільг, які стимулюють інноваційну діяльність при їх створенні. Наприклад, у США, Японії, Тайвані, Сінгапурі, Австралії та країнах Євросоюзу прийняті законодавчі акти для стимулювання науки та бізнесу щодо розробок і виробництва препаратів для лікування пацієнтів з рідкісними захворюваннями. Зокрема, фармацевтичним компаніям-розробникам таких інноваційних препаратів надають повні пільги: можливість отримання фінансової підтримки з державних фондів для проведення досліджень у сфері рідкісних захворювань, інформаційна та організаційна підтримка у створенні протоколів клінічних випробувань, включно маркетингову підтримку на строк від 5 до 10 років, повна або часткова оплата процедур отримання офіційного дозволу на застосування у медичній практиці препаратів-сиріт [2, 5].

Слід вказати на позитивний зарубіжний досвід у сфері реалізації спільних проектів, що фінансуються за рахунок різних джерел, в результаті чого знижується ступінь інтелектуального ризику для кожного окремого інвестора. З метою розподілу інтелектуальних ризиків фармацевтичні та біотехнологічні компанії використовують угоди зі злиття і поглинання.

В Україні проблеми зі створення, виробництва і лікування орфаними препаратами більш складні, ніж у зарубіжних країнах. Проведений аналіз показав, що до недавня такі препарати взагалі були відсутні на фармацевтичному ринку України, тому що вітчизняні виробники їх не розробляли з ряду причин: через високу вартість розробки, високу вартість препарату, низьку потребу, нерентабельність їх виробництва, складність проведення доклінічного вивчення та клінічних випробувань, відсутність законодавчої бази з реєстрації таких препаратів. Все зазначене не стимулювало вітчизняні фармацевтичні компанії їх виробляти, а Європейські країни їх реєструвати в Україні.

Враховуючи, що на території України орфанні препарати не виробляють та їх поставки здійснюють по-

вністю з-за кордону, створено порядок пільгової та прискореної реєстрації таких лікарських засобів (ЛЗ). Внесено зміни до закону України «Про лікарські засоби» (від 12 серпня 2014 р. № 1637-VII) щодо удосконалення порядку забезпечення населення ЛЗ, які призначені для лікування соціально небезпечних і тяжких захворювань. Передбачена спрощена реєстрація в Україні протягом 7 діб ЛЗ, що зареєстровані компетентним органом США, ЄС, а саме ЛЗ, які призначені для лікування таких соціально небезпечних хвороб, як туберкульоз, ВІЛ/СНІД, вірусні гепатити, онкологічні, рідкісні (орфанні) захворювання.

Не підлягає сумніву той факт, що запорукою успіху створення і виробництва орфанних препаратів є наявність дієвої системи патентного захисту. Слід зазначити, що крім 25 років дії майнових прав патенту на ЛЗ, існує режим «ексклюзивності даних», який визначається з дати першого маркетингового дозволу (ліцензія, що надається регулюючим органом, перед виведенням на ринок будь-якого медичного продукту). Якщо термін дії ексклюзивності даних знаходиться в межах 20 років патентної охорони, то це не стосується термінів виведення генеричних ЛЗ на ринок. Проте якщо перший маркетинговий дозвіл на реалізацію отриманий в кінці 20-річного терміну дії патенту, то при цьому термін охорони ЛЗ подовжується на термін дії «ексклюзивності». Таким чином, патентний захист та ексклюзивність даних незалежні один від одного і можуть не збігатися в часі. Режим «ексклюзивності» компенсує компанії-розробнику величезні витрати на клінічні випробування оригінальних ЛЗ, тоді як генеричні компанії виконують тільки дослідження з біоеквівалентності. Режими ексклюзивності в США та ЄС наведені в таблиці 1 [4].

Слід зазначити, що у даний час в Україні режим ексклюзивності не враховує особливості лікарських препаратів для лікування рідкісних захворювань. Термін дії охорони клінічних даних однаковий для всіх

Таблиця 1. Режими ексклюзивності в США та ЄС

США	ЄС
<ul style="list-style-type: none"> - для препаратів, які містять як діючу речовину, новий АФІ, – 5 років; - для препаратів для лікування рідкісних захворювань – 7 років; - для відомих препаратів при повідомленні про нові клінічні дослідження (нові дозування, способи введення і показання) – 3-річний період; - для препаратів для педіатрії – 6 місяців; - компанія, яка першою отримала дозвіл на маркетинг генеричного препарату – 180 днів після закінчення дії терміну патентного захисту. 	<ul style="list-style-type: none"> - 10-річний період для високотехнологічних препаратів; - мінімальний 6-річний період для всіх інших препаратів; - 6-річний період, який припиняється після закінчення терміну патентного захисту: деякі країни-члени вважали за краще поширювати ринкову ексклюзивність тільки відносно запатентованих препаратів; - необов'язковий 10-річний період, який можуть використовувати країни-члени на користь охорони здоров'я для всіх препаратів, які зареєстровані на їх території; для препаратів для педіатрії – 6 місяців; - для препаратів для лікування рідкісних захворювань термін ексклюзивності даних подовжується на 2 роки зверху звичайних 10 років.

груп препаратів і становить 5 років, що відображене в статті 9 Закону України "Про лікарські засоби".

Проведено аналіз патентної стратегії на прикладі ряду зарубіжних фармацевтичних компаній, які за даними Державного експертного центру МОЗ України зареєстрували орфанні препарати на підставі заяви на реєстрацію ЛЗ обмеженого застосування (препарату-сироти) (станом на 30.10.2014) (табл. 2).

Проведений аналіз виявив потужну патентну охорону орфанних препаратів, які часто захищаються декількома патентами на території ряду країн. Так, у ряді випадків виявлено подачу до 52 патентних заявок на один препарат. Закінчення строку дії ряду патентів на орфанні препарати припадає на 2025 р. Слід враховувати використання режиму ексклюзивності для вказаних препаратів за кордоном. Зазна-

Таблиця 2. Дані про патентну охорону деяких зареєстрованих зарубіжних орфанних препаратів в Україні

№	Торговельне найменування, МНН, лік. форма	N патенту США; кількість патентів-аналогів	Дата закінчення терміну дії патенту	Клініко-фармакологічна група АТС	Задеклар. оптово-відп. ціна упаковки ¹ , грн	Виробник, країна
1	2	3	4	5	6	7
1	Адцетрис brentuximab, vedotin, пор. д/ін.	US7829531; 39 US7090843; 39	31.12.2029 15.08.2026	Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. L01XC12	55902,26*	БСП Фарма-сьютікалз, Такеда Італія/Франція
2	Гліолан, aminolevulinic acid, пор. д/ор. р-ну	US5954703; 18 US6709446; 32 US7723910; 32 US8216289; 32 US8758418; 32	31.10.2017 01.05.2018 17.06.2019 01.05.2018 01.05.2018	Сенсibiliзуючі засоби для застосування у фотодинамічній/променевої терапії. L01XD04	Дані не виявлені	Медак Гмбх, Німеччина
3	Джакаві, gadoxolitinib, табл.	US7598257; 52 US8415362; 52 US8722693; 35 US8822481; 35 US8829013; 35	24.12.2027 24.12.2027 12.06.2028 12.06.2028 12.06.2028	Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. L01XE18	67452,66*	Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцарія
4	Елапраза, idursulfase, конц. д/інф.	US5932211; 5	28.11.2015	Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. A16AB09	46603,87	Шайер Хьюмен Дженетик Терапіс АБ, Швеція/США
5	Куван, sapropterin, табл. розчин.	US7566462; 17 US7566714; 14 US7612073; 34 US7727987; 15 US7947681; 34 US8003126; 17 US8067416; 14 US8318745; 15	16.05.2026 17.05.2025 17.05.2025 17.05.2025 17.05.2025 17.05.2025 17.05.2025	Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. A16AX07	17946,90	Екселла ГмбХ/Мерк, Німеччина/Австрія
6	Мепакт, mifamurtide, пор. д/сусп. д/інф.	US4971802; 22	20.11.2010	Антинеопластичні та імунomodуючі засоби. Інші імунo-стимулятори. L03A X15	Дані не виявлені	БСП Фарма-сьютікалз, Такеда Італія/Франція
7	Міозим, alglucosidase alfa, пор. д/п конц. д/р-ну д/інф.	US6118045; 42 US7351410; 42 US7655226; 42	18.08.2018 29.10.2020 16.12.2019	Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. A16AB07	Дані не виявлені	Джензайм Фландерс бвба Бельгія/США/Ірландія/Велика Британія
8	Наглазим, galsulfase, конц. д/р-ну д/інф.	US6866844; 23	07.11.2022	Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. A16AB08	22575,13	Джубілант ХоллістерСтер США/Німеччина/Велика Британія
9	Орфадин, nitisinone, капс.	US5550165; 10	27.08.2013	Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. A16AX04	Дані не виявлені	Апотек Продакшн & Леборетріер АБ Швеція

1	2	3	4	5	6	7
10	Пульмозим, dornase alfa (desoxyribo- nuclease), р-н д/інг.	US6383788	28.02.2015	Муколітичні засоби. R05CB13	1905,94	Дженентек Інк. /Ф. Хоффманн- Ля Рош Лтд/ Кетелент Фарма Солюшнз США/Швейцарія/ Німеччина
11	Сигніфор, pasireotide, р-н д/інг.	US6225284; 32 US7473761; 39	28.06.2016 27.12.2025	Гіпофізарні, гіпоталамічні гормони та їх аналоги. H01CB05	38035,80 *	Новартіс Фарма Штейн АГ Швейцарія
12	Сурванта beractant, сусп. д/інтра- трахеал. введ.	US4397839; 3	05.07.2001	Легеневі сурфактанти. Комбінації. R07AA30	7141,66	Еббві Інк. США
13	Треосульфам медак, treosulfan, пор. д/п інф. р-ну	US7199162; 17	05.11.2019	Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. L01AB02	2678,66	Медак гмбХ, Німеччина
14	Фабразим, agalsidase beta, пор. д/п конц. д/р-ну д/інф.	US5356804; 38	27.09.2015	Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. A16AB04	Дані не виявлені	Джензайм Лтд/ Хоспіра Інк. Сполучене Королівство/США

Примітки: 1 – задекларована оптово-відпускна ціна упаковки (грн) станом на 13.02.2015 р.

* – оптова ціна.

чене дозволяє закордонним компаніям-розробникам ексклюзивний продаж протягом тривалого періоду, що покращує їх комерційні перспективи. Великі фармацевтичні фірми розглядають розробку орфанних препаратів ще й як свого роду можливість виявлення нових інноваційних розробок у суміжних областях.

Основними об'єктами для патентування орфанних препаратів є: активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ), фармацевтична композиція, способи отримання АФІ або фармацевтичної композиції, способи лікування.

Як наслідок, в умовах конкуренції патенти на орфанні препарати забезпечують монополізне право фармацевтичним компаніям на виробництво інноваційних препаратів.

Проведений аналіз також виявив, що задекларована оптово-відпускна ціна упаковки орфанних препаратів знаходиться у діапазоні 1905,94–67452,66 грн. Зазначені препарати застосовуються для лікування онкозахворювань, порушеного метаболізму, які, як правило, вимагають тривалої підтримуючої терапії. Крім того, застосування препаратів-сиріт є єдиною можливістю корекції патології у хворих з орфанними хворобами. Але така вартість курсу лікування недоступна хворим із рідкісними захворюваннями, їм потрібна державна підтримка. Слід зазначити, що в Іспанії, Італії, Португалії, Голландії з бюджетів країн виділяється понад 100 млрд євро на ліки для лікування даної категорії хворих.

В Україні створюється нормативно-правова база щодо забезпечення профілактики та лікування

орфанних захворювань. Згідно з законом України (від 15 квітня 2014 р. №1213-VII) «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», громадяни, які хворіють на рідкісні (орфанні) захворювання, безперечно та безоплатно забезпечуватимуться необхідними для терапії цих захворювань ліками та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання.

З метою оцінки економічних витрат на лікування таких хворих необхідне створення персоналізованих реєстрів рідкісних захворювань. Зазначеним вище законом України регламентується забезпечити створення та ведення державного реєстру громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання.

Проведений аналіз, систематизація даних літературних джерел дозволили запропонувати авторський алгоритм здійснення патентно-інноваційної стратегії при створенні орфанних препаратів (рис. 1).

Раціональна патентно-інноваційна стратегія при створенні орфанних препаратів зарубіжними компаніями дозволяє досягти значного прогресу у вирішенні проблеми лікування рідкісних захворювань та їх доступності для пацієнтів. Так, у 2014 р. ЕМЕА рекомендувало до схвалення 82 орфанних препаратів. Серед них 17 призначені для терапії хворих з рідкісними патологіями, забезпечуючи можливість лікування для пацієнтів, які не мають зовсім або мають тільки кілька варіантів терапії [6].

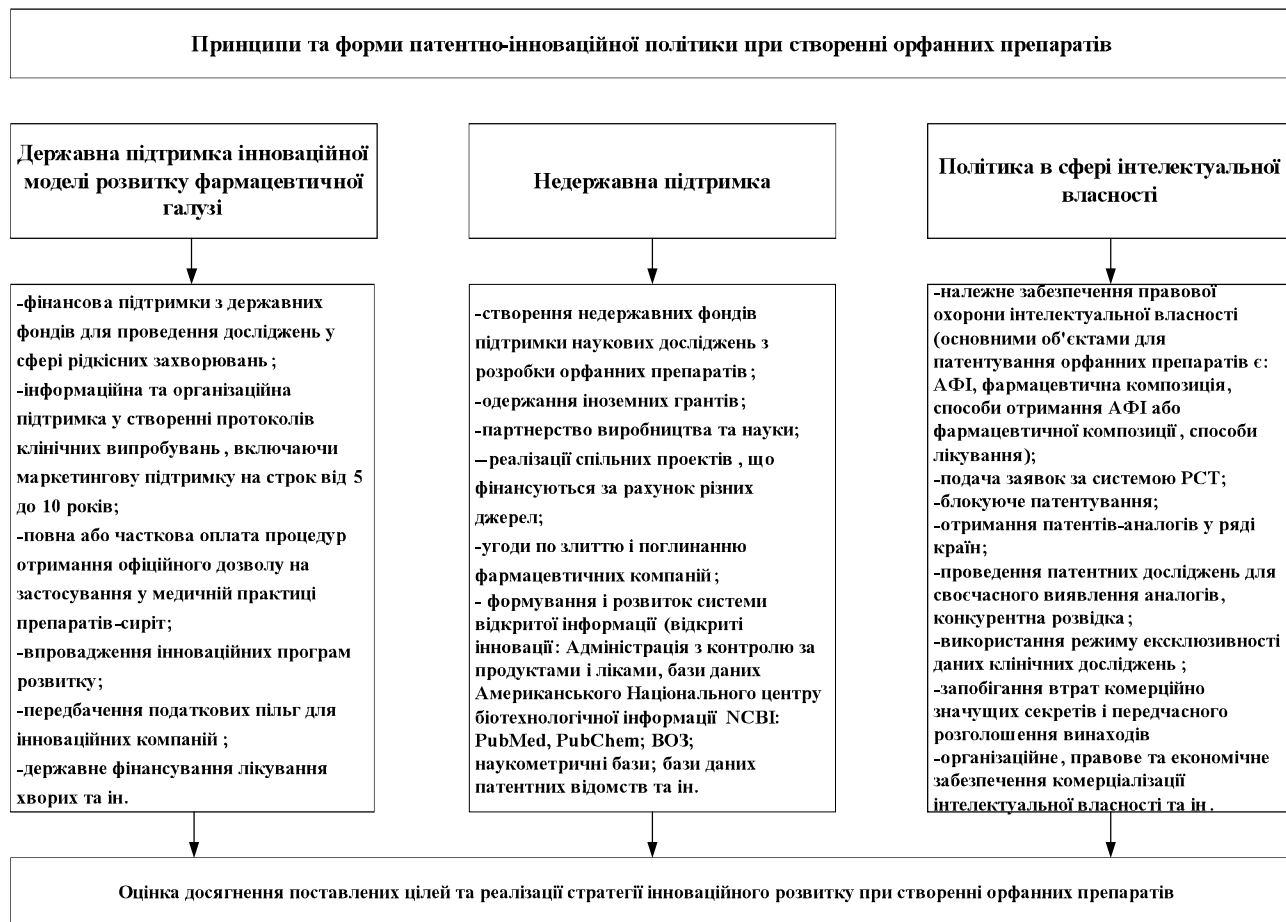


Рис. 1. Алгоритм здійснення патентно-інноваційної стратегії при створенні орфанних препаратів.

Тим не менш, до остаточного вирішення даної проблеми навіть у світовому масштабі ще далеко. Сьогодні налічується близько 5–7 тис. різних рідкісних захворювань, з яких всього лише для 1% в ЄС схвалені лікарські засоби. Тому робота за стимулювання створення нових орфанних препаратів ще далека від завершення, отже, ринок лікарських засобів володіє значними резервами для росту і розвитку, у тому числі і для фармацевтичного ринку України, оскільки поки вітчизняні підприємства не виробляють препаратів для лікування рідкісних захворювань.

Висновки. 1. Регулювання інноваційних процесів за кордоном щодо стимулювання створення орфанних препаратів дозволило підвищити їх доступність та ефективність в країнах Європи, США, Японії та ін.

2. Законодавча база України прийняла прискорену і спрощену процедуру реєстрації орфанних препаратів, що відповідає Європейським вимогам. Зазначене

дозволить збільшити кількість зареєстрованих зарубіжних препаратів для лікування рідкісних захворювань в Україні. Однак вартість курсу лікування недоступна хворим, потрібна державна підтримка.

3. Створення орфанних препаратів належить до найбільш наукомістких галузей фармації, які активно розвиваються, що вимагає раціонального управління інтелектуальними ресурсами і наявності дієвої системи патентного захисту. Патентно-інноваційна стратегія при створенні орфанних препаратів передбачає: формування патентного портфеля для їх розробки у ряді країн, використання режиму ексклюзивності, надання державної підтримки при проведенні їх наукових досліджень.

4. Запропоновано алгоритм патентно-інноваційної стратегії при створенні орфанних препаратів, який враховує державну та недержавну підтримку інноваційної моделі розвитку фармацевтичної галузі, особливості політики щодо інтелектуальної власності.

Література

1. Ченцова М. Мировой рынок орфанных препаратов / М. Ченцова // Ремедиум – 2007. – № 9. – С. 11–15.

2. Tiwari J. Navigating through orphan medicinal product regulations in EU and US / Tiwari J. // Similarities and

differences. Regul Toxicol Pharmacol. – 2015. – № 71(1). – P. 63–67.

3. Шелепко С. Мировой рынок орфанных препаратов: что имеем и каков прогноз? / С. Шелепко // Аптека – 2015. – № 9. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.apteka.ua – Заголовок з екрану.

4. Літвінова, О. В. Актуальні проблеми захисту даних клінічних випробувань як об'єкту інтелектуальної власності у фармацевтичній галузі / О. В. Літвінова, Н. Ф. Маслова // Фармаком – 2011. – № 1-2. – С. 93–96.

5. Grabowski H. G. The roles of patents and research and development incentives in biopharmaceutical innovation / H. G. Grabowski, J. A. DiMasi, G. Long // Health Aff (Millwood). – 2015 – № 34 (2). – P. 302–310.

6. В 2014г. ЕМА рекомендовано к одобрению рекордное количество лекарственных средств для терапии пациентов с редкими заболеваниями // Аптека – 2015. – № 1 (972). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.apteka.ua – Заголовок з екрану.

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАТЕНТНО-ИННОВАЦИОННОЙ СТРАТЕГИИ ПРИ СОЗДАНИИ ОРФАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е. В. Литвинова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проанализированы вопросы, связанные с созданием, финансированием, использованием орфанных препаратов и их стоимостью. Охарактеризованы правовые нормы зарубежных регулирующих органов, направленные на развитие лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Продемонстрировано, что государственная поддержка, патенты на изобретения и положение об эксклюзивности данных клинических испытаний являются основными подходами к предоставлению стимулов для инновационных биофармацевтических исследований и разработок при создании орфанных препаратов. Предложен алгоритм патентно-инновационной стратегии при создании орфанных препаратов.

Ключевые слова: орфанные препараты, патент, инновации, эксклюзивность, интеллектуальные ресурсы.

ANALYSIS OF SPECIAL ASPECTS OF PATENT-INNOVATIVE STRATEGY FOR ORPHAN DRUG CREATION

O. V. Litvinova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: there were analyzed the issues related to the creation, funding, use of orphan drugs and their cost. There were characterized the legal norms of foreign regulators to develop drugs for treatment of rare diseases. It was demonstrated that the state support, patents and exclusivity of clinical trials are the main approaches to the provision of incentives for innovative biopharmaceutical research and development in the field of orphan drugs. It has established the algorithm of patent innovation strategy for orphan drug creating.

Key words: orphan drugs, patent, innovation, exclusivity, intellectual resources.

Отримано 23.04.2015

АНАЛІЗ СТАНУ ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ

© О. С. Альбедхані, О. Б. Калущка, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проаналізовано стан виробництва та асортимент виробів медичного призначення (а саме термометрів, глюкометрів, тонометрів, перев'язувальних матеріалів, гумових виробів, а також шприців ін'єкційних та інсулінових) на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Ключові слова: медична техніка, вироби медичного призначення, фармацевтичний ринок, термометри, глюкометри, тонометри, перев'язувальні матеріали, гумові вироби, шприци ін'єкційні, шприци інсулінові.

Вступ. Значення виробів медичного призначення в охороні здоров'я є суттєвим. Медичні прилади є невід'ємними при діагностиці, профілактиці, моніторингу та лікуванні захворювань. Різноманітність і новаторство сектора виробів медичного призначення значною мірою сприятиме підвищенню якості та ефективності медичної допомоги [2,5].

В останні роки спостерігається значне розширення асортименту вітчизняних та закордонних медичних виробів.

Близько 90 % вітчизняного ринку медичного обладнання поставляють через імпорт. У 2014 році Україна імпортувала медичних виробів на суму 665,2 млн доларів. Внутрішнє виробництво виробів медичного призначення оцінюється в більш ніж 100 млн доларів [3, 4, 5].

Методи дослідження. Аналіз Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення станом на лютий 2015 року. Використано методи інформаційного пошуку, порівняння та системного аналізу.

Результати й обговорення. Станом на лютий 2015 р. в Україні зареєстровано 6490 позицій медичної техніки та виробів медичного призначення, з них 996 (15,35 %) – вітчизняного та 5494 (84,65 %) – закордонного виробництва [1].

Як видно з рисунка 1, обсяг виробництва вітчизняних медичних виробів, що склався в Україні, можна

оцінити як незадовільний. Наслідок – погане забезпечення закладів охорони здоров'я медичною технікою та виробами медичного призначення. Сьогодні в медичних закладах медичні прилади в середньому на 60–70 % фізично зношені та застарілі й потребують повного переоснащення.

Особливістю медичних приладів, порівняно з іншими виробами, є складність виготовлення та необхідність проведення додаткових випробувань (доклінічних, клінічних) для забезпечення насамперед безпеки використання, а це потребує значних додаткових коштів. Тому сьогодні вітчизняний виробник потребує підтримки з боку держави.

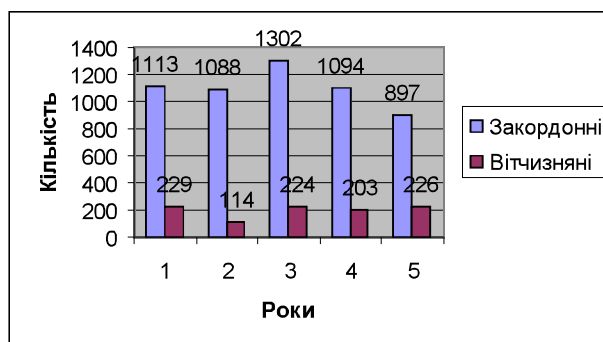


Рис. 1. Порівняльні показники ринку зареєстрованих медичних виробів в Україні.

Таблиця 1. Зареєстрована в Україні медична техніка та вироби медичного призначення

Рік	Вітчизняні	Закордонні	Разом
2014	226	897	1123
2013	203	1094	1297
2012	224	1302	1526
2011	114	1088	1202
2010	229	1113	1348
Разом	996	5494	6490

Перев'язувальні засоби. Найбільшу кількість перев'язувальних засобів за торговими назвами налічують пластирі, питома вага від загальної кількості перев'язувальних засобів становить 27 % (рис. 2).

Частина вітчизняного ринку, що займають пластирі, майже повністю складається з продукції закордонного виробництва – 32 виробники (89 %) та лише 4 (11 %) вітчизняних. Китай має найбільшу кількість виробників пластирів медичних на фармацевтичному ринку України – 19 % від загальної кількості всіх виробників, друге місце займає Україна – 11 % виробників та Німеччина – 8 % виробників.

Сегмент ринку бинтів складається з 27 (62 %) вітчизняних виробників та 15 (38 %) закордонних. Отже, найбільшу частку виробників бинтів складає Україна – 62 % від загальної кількості всіх виробників бинтів, Російська Федерація – 8 % виробників та 5 % виробників складають наступні країни: Республіка Узбекистан, Латвія, Німеччина та Корея.

Вітчизняний фармацевтичний ринок вати медичної складається з 7 (58 %) вітчизняних виробників та 5 (42 %) закордонних виробників. Закордонні виробники вати медичної представлені наступними країнами: Російська Федерація – 17 %, частка, яку займають виробники на вітчизняному фармацевтичному ринку, Республіка Узбекистан, Республіка Білорусь, Польща – приблизно по 8 %.

Переважну кількість серветок та відрізів марлевих пропонують вітчизняні виробники – 15 (68 %) та 7 (32 %) іноземних виробників. Отже, лідером за кількістю виробників серветок та відрізів марлевих стала Україна – 68 % від загальної кількості виробників серветок та відрізів марлевих на вітчизняному фармацевтичному ринку, Російська Федерація та Китай – 13 % виробників.

Гумові вироби. Серед гумових виробів лідером за кількістю торгових назв є рукавички медичні – 87,10 % від загальної кількості досліджуваних гумових виробів (рис. 3).

Лідерами серед виробників рукавичок медичних, що зареєстровані на території України, є іноземні виробники. Їх частка складає – 78 % (21 виробник) та 22 % – вітчизняні (6 виробників). Найбільшу частку виробників рукавичок медичних займають виробники з Малайзії та України – 22 % від загальної кількості рукавичок медичних, що зареєстровані в Україні. Друге місце за кількістю виробників рукавичок медичних займає Німеччина – 15 % виробників.

Спринцівки гумові на вітчизняний фармацевтичний ринок надходять від вітчизняного виробника – ТОВ «Альберт – Київгума Лтд». ТОВ «Київгума» виробляє зареєстровані в Україні наступні гумові медичні вироби: трубки медичні гумові, міхури гумові для льоду, напальчники медичні гумові, соски гумові та латексні дитячі, кухоль Есмарха гумовий, рукавички медичні. Грілки гумові, що реалізуються на вітчизняному фармацевтичному ринку надходять від двох виробників: вітчизняного виробника – ТОВ «Київгума» та іноземного виробника – ВАТ «Об'єднання Альфапластик» (Російська Федерація).

Прилади для діагностики. На фармацевтичному ринку України серед діагностичних приладів найбільшим попитом користуються термометри, тонометри та глюкометри. Найбільшу кількість досліджуваних діагностичних приладів за торговими назвами складають термометри – 56,16 % від їх загальної кількості (рис. 4).

Тонометри, що зареєстровані на території України, закордонного виробництва – 6 іноземних виробників: Японія – 33 % виробників тонометрів, Корея, США,

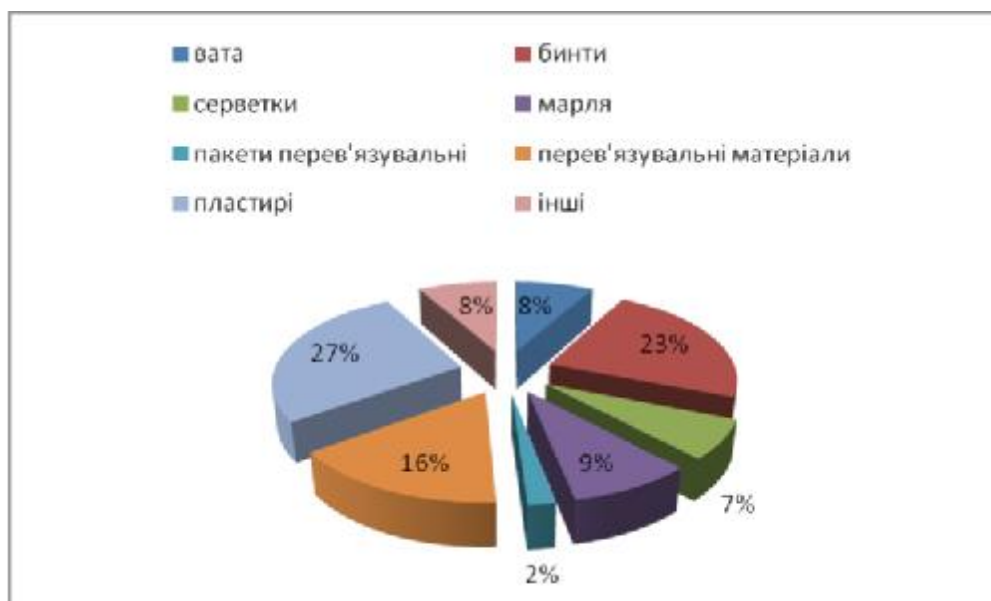


Рис. 2. Структура перев'язувальних засобів на фармацевтичному ринку України.

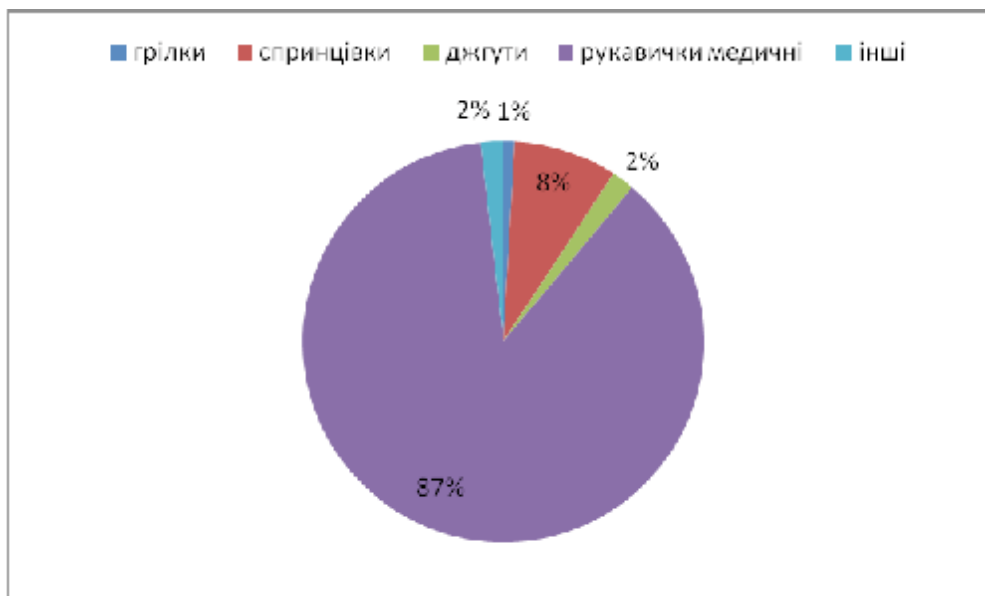


Рис. 3. Структура асортименту гумових виробів на вітчизняному фармацевтичному ринку.

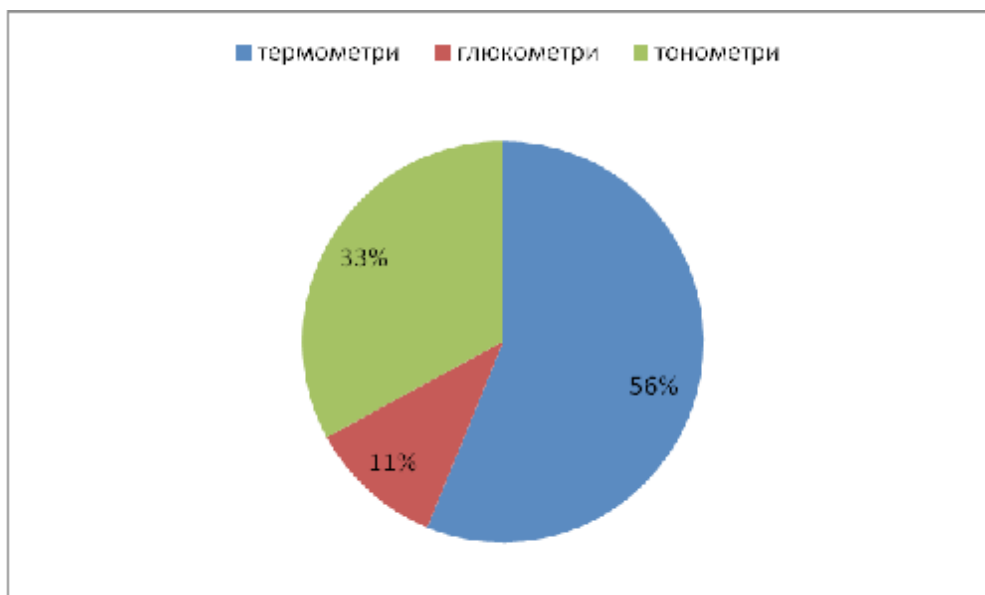


Рис. 4. Структура асортименту досліджуваних діагностичних приладів на фармацевтичному ринку України.

Російська Федерація та Великобританія – 17 % виробників.

Сегмент вітчизняного фармацевтичного ринку термометрів майже повністю складається з продукції іноземного виробництва – 22 (96 %) закордонних виробники та лише один (4 %) вітчизняний виробник – ПАТ «Склоприлад». Лідером за кількістю виробників термометрів, що реалізуються на території України, є Китай – 39 % виробників. Меншу частку ринку займають виробники Німеччини, Швейцарії та Тайвані – 9 % виробників.

Системи для визначення рівня глюкози в крові (гліскометри) представлені продукцією лише закордонного виробництва, а саме сім іноземних виробни-

ків постачають свою продукцію на територію України. Сегмент фармацевтичного ринку, який займають виробники гліскометрів з Кореї та США, складає 20 %, 15 % виробників з Німеччини та Тайваню.

Шприци ін'єкційні та інсулінові. На сьогодні на фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент шприців одноразового використання та інсулінових шприців як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва: 38 (88 %) іноземних виробників та 5 (12 %) вітчизняних.

Висновки. Проведений аналіз ринку досліджуваних виробів медичного призначення дозволив встановити, що незважаючи на широкий асортимент

мент торгових назв вітчизняного виробництва, в Україні не проводяться ґрунтовні наукові дослідження із розробки та впровадження в медичну практику сучасних виробів медичного призначення. Даний період економічних змін та майбутні перспективи гармонізації законодавства з Євро-

пейським Союзом дають можливості для створення і розвитку національного виробництва. Створення національного виробництва, навіть шляхом переобладнання з існуючих складських або офісних приміщень, відкриває нові можливості і перспективи.

Література

1. Державний реєстр медичної техніки і виробів медичного призначення України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register-medicaltechnics/>
2. Шелепко С. Якість та безпека виробів в Україні: в очікуванні змін / С. Шелепко // Щотижневик аптека. – 2014. – № 2 (962). – С. 2–3.
3. World Preview 2013, Outlook to 2018: The Future of Medtech, EvaluateMedTech™, September 2013 [Електронний ресурс] – Режим доступу до інформації: www.evaluategroup.com/MedTechWP2013
4. Outlook for the medical device industry in 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.emergogroup.com/resources/research/annual-medical-device-industry-survey
5. Електронний ресурс: www.edma-ivd.eu/uploads/Market%20Intelligence/2011_EU_IVD_Market_Statistics_Report-2.pdf

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

О. С. Альбедхани, Е. Б. Калушка, Т. А. Groshoviy

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: проанализированный ассортимент изделий медицинского назначения (а именно термометров, глюкометров, тонометров, перевязочных материалов, резиновых изделий, а также шприцов инъекционных и инсулиновых) на отечественном фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: медицинская техника, изделия медицинского назначения, фармацевтический рынок, термометры, глюкометры, тонометры, перевязочные материалы, резиновые изделия, шприцы инъекционные, шприцы инсулиновые.

ANALYSIS OF MANUFACTURING STATE AND THE RESEARCH OF MEDICAL DEVICES ASSORTMENT IN THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET

O. S. Albedhani, O. B. Kalushka, T. A. Hroshovyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article analyzes the range of medical devices (such as thermometers, glucometers, tonometers, dressing materials, rubber products, injecting and insulin syringes) in the domestic pharmaceutical market.

Key words: medical equipment, medical products, pharmaceutical market, thermometers, glucometers, tonometers, dressing materials, rubber products, injection syringes, insulin syringes.

Отримано 15.04.2015

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою
УДК 541.49; 615.015:615.05; 616.24; 616-0.01.17.0.01.08

ВПЛИВ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБИТОЛОМ ТА НАЕС-LX-5 % НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ФІБРОГЕНЕЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ В ЩУРІВ З ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ ШКІРИ

© А. О. Очеретнюк

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: в роботі показано, що за умов опікової хвороби, особливо на 3-тю добу, проходить ремоделювання сполучної тканини та активуються процеси окисного пошкодження фосфоліпідного бішару легень. Введення колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5 % та розчину лактопротеїну з сорбітолом щурам з опіковою травмою шкіри чинить антифіброгенну дію, а також зменшує виразність окисної деградації мембранних фосфоліпідів, при чому їх протекторна дія найбільш виразна на 7-му добу експерименту.

Ключові слова: інфузійна терапія, фіброгенез, фосфоліпіди, НАЕС-LX-5 %, лактопротеїн із сорбітолом.

Вступ. Опікова травма шкіри є важливою проблемою сьогодення через велику розповсюдженість, високу летальність, складність патогенезу та лікування [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, термічні ураження займають третє місце в загальній структурі травматизму. Щорічно в розвинених країнах реєструють 290–300 опіків на 100 тис. населення. Загальна летальність від опіків у світі коливається в межах 0,6–5 % [2].

Тригерними механізмами альтерації легеневої тканини за умов опікової травми шкіри є розвиток оксидативного стресу, який супроводжується накопиченням продуктів окисної модифікації ліпідів та руйнуванням клітинних мембран [3, 4]. Поряд з цим реєструють ремоделювання сполучної тканини, активуються процеси фіброгенезу в тканинах легень. Цілком очевидно, що ефективність потенційних коректорів функціонального стану легень значною мірою визначається їх здатністю стримувати накопичення реакційноздатних вільних радикалів, зменшувати ураження біліпідного шару клітинних мембран, а також виявляти депримууючий вплив щодо процесів фіброгенезу в тканині легень.

Метою дослідження було оцінити вплив інфузійних розчинів НАЕС-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом (референс-препарат) на маркери фіброгенезу, деструкції сполучної тканини та фосфоліпідний спектр клітин легень у щурів з опіковою травмою шкіри.

Методи дослідження. Експериментальні дослідження виконано на 32 білих нелінійних щурах-самцях масою 160–180 г, які було отримано із віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України. Дослідження проводили в лабораторії кафедри фармакології ВНМУ, сертифікованої ДФЦ МОЗУ (посвідчення № 000679 від 11.01.2008 р.). Тварини розподілили на групи по 8 щурів у кожній: 1-ша група –

щурі, яким проводили катетеризацію стегнової вени без опіку (тварини без опіку); 2-га – щури з опіком та встановленим катетером у стегновій вені, яким проводили внутрішньовенну інфузію 0,9 % розчином NaCl протягом 5-6 хв у дозі 10 мл/кг. Опіковий шок викликали шляхом прикладання 4-х мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом 6 хв у воді з постійною температурою 100 °С. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складає 21–23 % при експозиції 10 с, що є достатнім для формування опіку III ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня тяжкості [5]; 3-тя – щури з опіком та встановленим катетером у стегновій вені, яким проводили внутрішньовенну інфузію розчином лактопротеїну з сорбітолом протягом 5–6 в у дозі 10 л/кг/добу або IV – розчином НАЕС-LX-5 % у тій же дозі у нижню порожнисту вену. Введення інфузійних розчинів здійснювали через 1 год після моделювання патологічного стану, а потім 1 раз на добу протягом 7 іб. Катетеризацію магістральних судин здійснювали в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/в). Тварин виводили із досліду (на 1-шу, 3-тю та 7-му доби експерименту) шляхом декапітації в результаті передозування ефіру.

Біохімічні дослідження виконано в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ імені М. І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію № 002/10 від 11 січня 2010 р.). Сироватку крові виділяли за стандартною методикою [6]. Гомогенати легень отримували після відокремлення крупних бронхів та трахеї, тканини гомогенізували в скляному гомогенізаторі з тефлоновим пестиком при 3000 об/хв 5 хвилин в 0,154 М розчині хлориду калію у ваговому співвідношенні 1:3, центрифугували при 600 г протягом 30 хвилин, супернатанат використовували для біохімічних досліджень.

У сироватці крові визначали вміст маркерів де-струкції сполучної тканини та фіброгенезу (вільного оксипроліну, трансформуючого фактора росту – $\beta 1$). В гомогенаті легень визначали вміст фосфатидилхоліну та лізофосфатидилхоліну.

Вміст трансформуючого фактора росту – $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) визначали за набором «TGF- $\beta 1$ » (Biosource, Eugene S.A.), рівень вільного оксипроліну – за реакцією з пара-диметиламінобензальдегідом [7].

Фосфоліпідний спектр визначали методом тонкошарової хроматографії на силікагелі Л5/40 (Сhemarol, Чехія). Фракції фосфоліпідів розділяли в системі хлороформ-метанол-вода у співвідношенні 65:30:5 (за об'ємом). Ідентифікацію окремих фосфоліпідів (фосфатидилхоліну, лізофосфатидилхоліну) проводили методом свідків після їх хроматографічного розділення [8]. Кількісне визначення фракцій фосфоліпідів після хроматографії проводили за реакцією з фосфорнованіліновим реактивом.

Результати й обговорення. Опікова травма шкіри супроводжувалась зміною фосфоліпідного спектра клітинних мембран легеневої тканини, порушення мембранної проникності та транспорту речовин (табл. 1). Встановлено, що в легенях щурів зменшувался вміст фосфатидилхоліну (на 35,4 % – на 1-шу добу; на 46,9 % – на 3-тю добу; на 40,1 % – на 7-му добу) на тлі зростання рівня його окисненої форми – лізофосфатидилхоліну (на 33,8 % – на 1-шу добу; на 65,5 % – на 3-тю добу; на 50,8 % – на 7-му добу), відносно інтактних щурів. За цих умов спостерігали

падіння співвідношення рівнів фосфатидилхоліну до лізофосфатидилхоліну (на 51,9 % – на 1-шу добу; на 68,0 % – на 3-тю добу; на 60,4 % – на 7-му добу), порівняно з таким у групі тварин без опікової хвороби шкіри.

Інфузійна терапія розчинами досліджуваних речовин зменшувала дисбаланс між окремими фосфоліпідами, індукований опіковою травмою шкіри (табл. 1). Так, застосування розчинів HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом протягом 1-ї доби не справляло достовірного впливу на вказані показники, тоді як з 3-ї доби супроводжувалось, відповідно, зростанням вмісту фосфатидилхоліну (відповідно на 16,2 та 14,1 %), зменшенням рівня лізофосфатидилхоліну (відповідно на 17,0 та 15,1 %) та збільшенням співвідношення цих фосфоліпідів (відповідно на 40,6 та 35,5 %), порівняно з контролем. Введення вказаних препаратів протягом 7-ми діб мало найбільший коригуючий вплив щодо порушень фосфоліпідного спектра: зростання вмісту фосфатидилхоліну становило відповідно 23,1 та 18,7 %, зменшення рівня лізофосфатидилхоліну – відповідно 21,2 та 19,9 %, а збільшення співвідношення вказаних фосфоліпідів – відповідно 61,4 та 52,1 %, відносно таких показників у контрольній групі тварин.

Аналіз маркерів ремоделювання сполучної тканини та фіброгенезу показав, що опікова травма шкіри спричиняла істотні зміни в складі легневих біополімерів (табл. 2). В сироватці крові спостерігали статистично вірогідне зростання вмісту вільного оксипроліну (на 59,5 % – на 1-шу добу; на 97,4 % – на

Таблиця 1. Вміст фосфатидилхоліну, лізофосфатидилхоліну та їх співвідношення в постядерному супернатанті гомогенату легень у щурів з опіковою травмою шкіри і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=8$)

Характеристика груп тварин		ФХ, мкмоль/г сухої тка- нини	ЛФХ, мкмоль/г сухої тка- нини	ФХ/ЛФХ
Інтактні тварини (без опікової травми шкіри)		17,9 \pm 0,44	0,813 \pm 0,021	22,1 \pm 0,80
Опікова травма+0,9 % NaCl (контроль)	1-ша доба	11,5 \pm 0,42*	1,09 \pm 0,02*	10,6 \pm 0,37*
	3-тя доба	9,49 \pm 0,32*°	1,35 \pm 0,03*°	7,06 \pm 0,22*°
	7-ма доба	10,7 \pm 0,36*&	1,20 \pm 0,03*&	8,70 \pm 0,24*&
Опікова травма+ HAES- LX-5 %	1-ша доба	12,1 \pm 0,60*	0,960 \pm 0,020*	12,6 \pm 0,59*#
	3-тя доба	11,0 \pm 0,42*#	1,10 \pm 0,04*#°	9,90 \pm 0,35*#°
	7-ма доба	13,2 \pm 0,56*#&	0,970 \pm 0,060*#&	14,1 \pm 1,20*#&
Опікова травма+ лактопротеїн з сорбітолом	1-ша доба	12,1 \pm 0,49*	0,970 \pm 0,030*	12,6 \pm 0,70*
	3-тя доба	10,8 \pm 0,34*#°	1,14 \pm 0,050*#°	9,60 \pm 0,44*#°
	7-ма доба	12,7 \pm 0,66*#&	0,980 \pm 0,060*#&	13,3 \pm 1,14*#&

Примітки: 1) * – $p < 0,05$ відносно показників в інтактних тварин;

2) # – $p < 0,05$ відносно показників у контрольній групі;

3) ° – $p < 0,05$ між показниками на 1-шу та 3-тю доби експерименту в межах однієї групи;

4) ° – $p < 0,05$ між показниками на 3-тю та 7-му доби експерименту в межах однієї групи.

5) ФХ – фосфатидилхолін;

6) ЛФХ – лізофосфатидилхолін.

Таблиця 2. Вміст маркерів деструкції сполучної тканини та фіброгенезу в сироватці крові щурів з опіковою травмою шкіри і на тлі фармакотерапії (M±m, n=8)

Характеристика груп тварин		Вільний оксипролін, мкмоль/л	ТФР-β1, пг/мл
Інтактні тварини (без опікової травми шкіри)		25,2±2,42	121±4,82
Опікова травма+0,9 % NaCl (контроль)	1-ша доба	40,2±1,06*	191±11,5*
	3-тя доба	49,8±1,49*°	287±9,64*°
	7-ма доба	42,9±1,74*&	261±6,24*&
Опікова травма+ HAES- LX-5 %	1-ша доба	37,0±2,04*	165±9,15*
	3-тя доба	41,8±2,38*#	220±5,62*#°
	7-ма доба	32,3±1,35*#&	169±9,10*#&
Опікова травма+ лактопротеїн із сорбітолом	1-ша доба	36,4±2,04*	167±3,82*
	3-тя доба	42,9±2,18*#°	231±2,49*#°
	7-ма доба	33,7±1,16*#&	172±7,12*#&

Примітки: 1) * – p<0,05 відносно показників в інтактних тварин;
 2) # – p<0,05 відносно показників у контрольній групі;
 3) ° – p<0,05 між показниками на 1-шу та 3-тю доби експерименту в межах однієї групи;
 4) ° – p<0,05 між показниками на 3-тю та 7-му доби експерименту в межах однієї групи.

3-тю добу; на 70,0 % – на 7-му добу) та трансформуючого фактора росту ТФР-β1 (на 57,8 % – на 1-шу добу; на 137 % – на 3 добу; на 116 % – на 7-му добу) відносно інтактної групи тварин.

Фармакотерапія опікової травми шкіри розчинами HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом до певної міри попереджало ремоделювання сполучної тканини та фіброгенез (табл. 2). Зокрема, станом на 3-тю добу введення досліджуваних препаратів супроводжувалось зменшенням в сироватці крові вмісту вільного оксипроліну (відповідно на 16,2 та 13,9 %) та трансформуючого фактора росту ТФР-β1 (відповідно на 23,5 та 19,3 %), порівняно з контролем. На 7-му добу експерименту антифіброгенна активність розчинів HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом була найбільшою: зменшення вмісту в сироватці крові вільного оксипроліну становило відповідно 24,7 та 21,4 %, а трансформуючого фактора росту ТФР-β1 – відповідно 35,2 та 34,0 % порівняно з контрольною групою тварин.

Таким чином, опікова травма шкіри викликає різноманітні біохімічні та патофізіологічні зрушення в організмі щурів в цілому та легеневої тканині зокрема. Наші дослідження показали, що опікова хвороба супроводжується порушенням фосфоліпідного спектра тканин легень, що проявлялось зменшенням вмісту фосфатидилхоліну та зростанням продукту його окиснення – лізофосфатидилхоліну. Ковалентна модифікація фосфоліпідів мембран за опікової хвороби призводить до порушення проникності клітинних мембран та розладів у роботі клітинних насосів, які необхідні для транспорту речовин та створення градієнту кон-

центрації йонів по обидві сторони від мембрани клітин. Поряд з вказаними змінами за опікової хвороби проходить ремоделювання сполучної тканини та активуються процеси фіброгенезу, про що доказово свідчило зростання в сироватці крові вільного оксипроліну та трансформуючого фактора росту ТФР-β1.

Фармакологічна корекція опікової хвороби за допомогою розчинів HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом певною мірою нормалізувало співвідношення фосфатидилхоліну / лізофосфатидилхоліну в клітинних мембранах легеневої тканини та запобігало ремоделюванню сполучної тканини та активації фіброгенезу. За вказаними ефектами HAES-LX-5 % не поступався референс-препарату – лактопротеїну з сорбітолом.

Висновки. 1. Опікова травма шкіри в щурів супроводжується розвитком дисбалансу фосфоліпідів легень (вміст фосфатидилхоліну зменшується на 35–47 %, а рівень лізофосфатидилхоліну зростає на 34–66 %), зростанням вмісту в сироватці крові маркерів деструкції сполучної тканини (вільного оксипроліну – на 60–97 %) та фіброгенезу (ТФР-β1 – на 58–137 %).

2. Застосування колоїдно-осмотичного розчину HAES-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом стримує розвиток ремоделювання сполучної тканини, процеси фіброгенезу та окисного пошкодження фосфоліпідного бішару легень.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять поглибити існуючі уявлення щодо механізмів пульмопротекторної дії розчинів HAES-LX-5 % за умов опікової хвороби.

Література

1. Козинець Г. П. Опікова хвороба / Г. П. Козинець, О. Н. Коваленко, С. В. Слесаренко // Журн. сучасного лікаря. Мистецтво лікування. – 2006. – № 12. – С. 9–12.
2. Disturbances of electrolytes in severe thermal burns / M. L. Nahouat Attoungbre, W. C. Mian, N. A. Edjeme [et al.] // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2005. – Vol. 63, № 4. – P. 417–421.
3. Придруга С. М. Патогенетичні механізми пошкодження органів у різні періоди травматичної хвороби / С. М. Придруга, Н. В. Гасюк // Світ медицини та біології. – 2012. – № 2 (8). – С. 194–200
4. Сухомлин Т. А. Процеси перекисного окиснення ліпідів у легенях щурів за умов опікової хвороби та їх корекція препаратом «Ліпін» / Т. А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – № 4 (44). – С. 187–190.
5. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.
6. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
7. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев, Е. П. Сахабутдинова, О. И. Лекомцева, С. В. Кошикова // Клин. лабор. диагностика. – 2009. – № 1. – С. 7–9.
8. Кейтс М. Техника липидологии / М. Кейтс. – М. : Мир, 1975. – 126–135 с.

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ЛАКТОПРОТЕИН С СОРБИТОЛОМ И HAES-LX-5 % НА БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У КРЫС С ОЖГОВОЙ ТРАВМОЙ КОЖИ

А. А. Очеретнюк

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Резюме: в работе показано, что при ожоговой болезни, особенно на 3 сутки, происходит ремоделирование соединительной ткани и активируются процессы окислительного повреждения фосфолипидного бислоя легких. Введение крысам с ожоговой травмой кожи коллоидно-гиперосмолярного раствора – HAES-LX-5 % и раствора лактопротеина с сорбитолом оказывает антифиброгенное действие, а также уменьшают выраженность окислительной дегградации мембранных фосфолипидов, причем их протекторное действие максимально на 7 сутки эксперимента.

Ключевые слова: инфузионная терапия, фиброгенез, фосфолипиды, HAES-LX -5 %, лактопротеин с сорбитолом.

INFLUENCE OF LACTOPROTEINUM WITH SORBITOL AND HAES-LX-5 % INFUSION'S SOLUTIONS ON BIOCHEMICAL MARKERS OF FIBROGENESIS LUNG TISSUE IN RATS WITH SKIN BURN TRAUMA

А. О. Ocheretnyuk

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: it is shown that in a case of burn disease, especially on the third day, remodeling of connective tissue and oxidative damage phospholipid lungs takes place. Infusion of colloidal hyperosmolar solution – HAES-LX- 5 % and lactoproteinum solution with sorbitol equally causes antifibrogenic effect and reduces the severity of oxidative degradation of membrane phospholipids in rats with skin burns. Their protective effect is the most expressive on the seventh day of the experiment.

Key words: infusion therapy, fibrogenesis, phospholipids, HAES-LX-5 %, lactoproteinum with sorbitol.

Отримано 03.04.2015

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ ГЛЮКОЗАМІНУ З КЕТОПРОФЕНОМ У ФОРМІ КРЕМ-ГЕЛЮ НА СПОНТАННУ БОЛЬОВУ РЕАКЦІЮ В ЩУРІВ

© Н. В. Давішня, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: дослідження анальгетичної активності комбінації глюкозаміну з кетопрофеном у формі крем-гелю було проведено на моделі гострого експериментального артриту в щурів. За отриманими даними, досліджуваний препарат чинить позитивний вплив на перебіг спонтанної больової реакції в щурів та має виражену анальгетичну активність.

Ключові слова: глюкозамін, кетопрофен, крем-гель, спонтанна больова реакція, анальгетична активність.

Вступ. Остеоартроз (ОА) – хронічне дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, що характеризується прогресуючою деструкцією суглобового хряща, проліферативною реакцією хрящової і кісткової тканин і супроводжується реактивним синовіітом [4, 8]. Дане захворювання є одним з найпоширеніших у структурі патології опорно-рухової системи: розповсюдженість ОА в популяції складає до 14 % дорослого населення [11]. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду, дану патологію розділяють на: поліартроз (включає артроз більше як одного суглоба), коксартроз (артроз кульшового або тазостегнового суглоба), гонартроз (артроз колінного суглоба), артроз першого зап'ястково-п'ясткового суглоба та ін. Частота уражень окремих суглобів при ОА не однакова [5]. Суглобовий синдром при ОА характеризується наявністю больового синдрому – біль посилюється в другій половині дня, до вечора, після фізичного навантаження [8]. З метою покращення якості життя пацієнта раціонально використовувати препарати, що могли б корегувати больовий синдром, такі як ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [4]. Але усувати тільки больовий синдром при остеоартрозі недостатньо, оскільки захворювання полягає в порушенні метаболізму хрящової тканини. Тому на сьогодні, за рекомендацією «Європейської антиревматичної ліги» (EULAR), у схеми лікування пацієнтів з ОА включено симптоматичні препарати уповільненої дії (глюкозамін (ГА), хондроїтину сульфат (ХС), діацереїн, неомілювані сполуки авокадо/сої, гіалуронова кислота) [13]. А комбінування двох вищеописаних груп дозволяє впливати як на больовий синдром при даній патології, так і на метаболізм суглобового хряща [1, 2]. Біль при остеоартрозі є постійним і може турбувати хворого навіть вночі, тому необхідна лікарська форма, що мала б зручне використання та високу швидкість знеболювання в ділянці нанесення [1].

Такі топічні лікарські форми, як гель, крем та крем-гель мають зазначені властивості [1]. Метою даного дослідження стало встановлення анальгетичних властивостей нового комбінованого протиартрозного препарату – комбінації глюкозаміну з кетопрофеном, співвідношенням 2,5:1, в формі крем гелю (Г/К крем-гель), при відтворенні спонтанної больової реакції у щурів, на тлі розвитку гострого артриту колінного суглоба.

Методи дослідження. Дослідження впливу препарату Г/К крем-гель на перебіг спонтанної больової реакції за умов розвитку гострого експериментального артриту проводили на 40 білих нелінійних щурах, яких розподіляли на 4 дослідні групи по 10 тварин:

1 група – тварини з артритом, що нашкірно отримували Г/К крем-гель в умовно-терапевтичній дозі 50 г;

2 група – тварини з артритом, що нашкірно отримували Фастум гель в еквівалентній дозі;

3 група – тварини з артритом, що нашкірно отримували Глюкозамін крем-гель в еквівалентній дозі;

4 група – тварини з артритом, що нашкірно отримували препарат Хондроксид в еквівалентній дозі.

Всі піддослідні тварини утримувались у віварії ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету, згідно із стандартними санітарними нормами, на необхідному харчовому раціоні [7]. Усі дослідження проводились у відповідності з директивою Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [14]. На початку експерименту всіх тварин піддавали наркозу, шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину фенобарбіталу у дозі 40 мг/кг, при цьому орієнтовна тривалість наркозного сну складала 1,0-1,5 години [12].

Після втрати свідомості у всіх тварин проводили видалення волоссяних покривів на площі приблизно

2 см² на ділянках шкіри в області колінних суглобів на обох задніх лапах. Далі негайно проводили відтворення гострого артриту колінного суглоба на правій задній лапі шляхом внутрішньосуглобового введення 25 мкл 2% розчину λ-карагеніну (Sigma, США), виготовленого асептично на фізіологічному розчині. У колінний суглоб лівої задньої лапи вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину [6, 10, 12].

Через 5 годин після відтворення патології і далі щоденно протягом 5 діб у всіх тварин проводили одноразове нанесення дослідних м'яких форм на обидві задні лапи, шляхом нашкірних аплікацій в еквівалентних умовно-терапевтичних дозах по 50 мг. Препарати наносили на площу приблизно 2 см² в ділянці колінних суглобів на обох задніх лапах при ретельному втиранні та виключенні можливості їх злизування з поверхні шкіри тваринами. Вимірювання інтенсивності спонтанної больової реакції проводили станом на 1, 3 та 5 добу дослідження за 30 хвилин та через 1 годину після нанесення дослідних засобів. Для цього кожну тварину поміщали до фіксуючої камери «тестера інвалідності» – Incapacitance Tester MkV («Linton Instrumentation», Великобританія) та витримували там протягом 5 хвилин для акліматизації, поки тварина не адаптується та прийме зручне положення. При цьому задні кінцівки щура повинні були знаходитись на навантажувальних пластинах приладу, кожна окремо, а передні кінцівки – на похилій передній стінці камери [6, 15, 16]. Таким чином, вся маса тварини перерозподілялась через задні кінцівки на вагові датчики «тестеру інвалідності». Вимірювання перерозподілу маси тіла тварини проводили тричі з інтервалом у 5 секунд та фіксували середнє значення маси тіла, що приходиться на праву та ліву кінцівку окремо. Далі розраховували індекс інвалідності (II) [16, 17]:

$$II = \frac{M_{пк}}{M_{пк} + M_{лк}}$$

де II – індекс інвалідності (у.о.);

M_{пк} – маса тіла тварини, що розподіляється на праву (пошкоджену) кінцівку;

M_{лк} – маса тіла тварини, що розподіляється на ліву (здорову) кінцівку.

Анальгетичну активність визначали за здатністю досліджуваних засобів зменшувати інтенсивність спонтанної больової реакції у тварин [12], що проявлялось у збільшенні II у порівнянні з вихідними даними та виражали у відсотках:

$$AA = \frac{II_2 - II_1}{II_1} \times 100\%$$

де AA – анальгетична активність у %;

II₁ – значення індексу інвалідності у групі дослідних тварин до введення лікарського засобу;

II₂ – значення індексу інвалідності у групі дослідних тварин після введення лікарського засобу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента й непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0 та MS Excel 2007 [9] і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

Результати й обговорення. Результати дослідження впливу Г/К крем-гелю на інтенсивність спонтанної больової реакції у щурів з гострим карагеніновим артритом, наведені у таблиці 1, свідчать, що досліджувана комбінація чинить виражену анальгетичну дію, оскільки значно збільшує II протягом всього періоду спостережень.

Найвищими в представленому дослідженні були такі показники AA: станом на 1 добу досліджень – 41,79 %, на 3 добу – 47,92 % та на 5 добу 62,23 %, котрі за виразністю дії, починаючи з 3 доби, достовірно перевищували препарати порівняння.

Високий рівень AA досліджуваного препарату пояснюється тим, що комбінація глюкозаміну з кетопрофеном має як анальгетичну і протизапальну дію, так і здатність поліпшувати метаболізм суглобового хряща, за рахунок усунення недостатності глюкозаміногліканів [2]. Слід відмітити, що збільшення рівня AA дослідного препарату пояснюється не тільки потенційним впливом його повторних нанесень, але й зниженням рівня II у процесі експерименту, що говорить про зменшення спонтанних больових відчуттів тварин внаслідок згасання патофізіологічних проявів гострого артриту.

Аналогічна картина, але при меншому ступені виразності, спостерігалась під впливом референс-препарату Фастум гель. Так, рівень його AA на 1 добу спостережень склав 36,73 %, на 2 добу – 35,34 % і на 5 добу – 42,05 %. Слід відмітити, що за рівнем AA на 3 та 5 добу дослідження Фастум гель вірогідно поступався активності досліджуваної комбінації. Дана ситуація пояснюється явищем синергізму при застосуванні НПЗП та хондропротекторів [2].

При застосуванні препарату порівняння Глюкозамін крем-гель з 1 по 5 добу спостерігався мінімальний рівень анальгетичної активності, який наприкінці експерименту склав 17,06 %. Низький рівень анальгетичної активності даного препарату порівняння є очікуваним, оскільки монопрепарати хондропротекторів не володіють прямою анальгетичною активністю.

Щодо препарату порівняння Хондроксид, його анальгетична активність є трохи вищою і достовірно відрізняється від Глюкозамін крем-гелю. На 5 добу вона становить 21,07 %. Вірогідно, така ситуація пояснюється наявністю допоміжної речовини диметилсульфоксиду у складі препарату, який має протизапальну та місцевоанестезуючу дію [3].

Таблиця 1. Вплив препарату Г/К крем-гель та референтних об'єктів на інтенсивність спонтанної больової реакції в щурів з гострим карагеніновим артритом ($M \pm m$, $n=40$)

Об'єкт дослідження	Індекс інвалідності, ум. од.		Анальгетична активність, %
	вихідні дані	2 години після введення препарату	
1 доба			
Г/К крем-гель	0,251±0,007	0,354±0,009 ^{1) #}	41,79±3,62 ^{1) #}
Фастум гель	0,247±0,006	0,337±0,007 ^{1) #}	36,73±1,60 ^{1) #}
Глюкозамін крем-гель	0,253±0,006	0,277±0,005	9,88±1,29
Хондроксид	0,248±0,005	0,277±0,005	11,92±1,37
3 доба			
Г/К крем-гель	0,189±0,005	0,279±0,007 ^{1) #}	47,92±3,12 ^{1) #}
Фастум гель	0,183±0,004	0,247±0,006 ^{1) #}	35,34±1,46 ^{1) #}
Глюкозамін крем-гель	0,185±0,004	0,210±0,005	13,43±1,14 [*]
Хондроксид	0,187±0,005	0,224±0,006	19,65±0,83
5 доба			
Г/К крем-гель	0,295±0,005	0,478±0,005 ^{1) #}	62,23±2,61 ^{1) #}
Фастум гель	0,293±0,005	0,416±0,007 ^{1) #}	42,05±2,00 ^{1) #}
Глюкозамін крем-гель	0,295±0,007	0,344±0,005	17,06±1,67
Хондроксид	0,289±0,005	0,350±0,006	21,07±1,16 [*]

Примітки:

- 1) ^{*} – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували препарат порівняння Фастум гель ($p \leq 0,05$);
- 2) ^{*} – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували препарат порівняння Глюкозамін крем-гель ($p \leq 0,05$).
- 3) [#] – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували препарат порівняння Хондроксид ($p \leq 0,05$).

Висновки. 1. Комбінація глюкозаміну з кетопрофеном в формі крем-гелю при нашкодженні проявляє виражений анальгетичний вплив за умов розвитку спонтанної больової реакції у щурів з гострим карагеніновим артритом.

2. За ступенем анальгетичного впливу досліджувана комбінація глюкозаміну з кетопрофеном вірогідно перевершує активність препарату порівняння Фастум гель на 3 та 5 добу, а також інших референс зразків протягом всього дослідження.

Література

1. Алексеева Л. И. Применение локальных средств в лечении остеоартроза / Л. И. Алексеева, Н. Г. Кашеварова // РМЖ. – 2008, № 24. – С. 1622-1628.
2. Зупанец И. А. Клинико-фармацевтические аспекты современных комбинированных хондропротекторов / И. А. Зупанец, С. К. Шебеко // Consilium medicum – 2010. – Том 4 № 4. – С. 3–7.
3. Інструкція для медичного застосування препарату „Хондроксид” [Електронний ресурс]. – Наказ МОЗ України № 159 від 05.03.2014 – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=34324>
4. Коваленко В. Н. Остеоартроз. Практична настанова. / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – 3-тє вид., допов., зі змінами – К. : МОПОН., 2010. – 608 с.
5. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mkb-10.com/>
6. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов. – 2012. – 944 с.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко [та ін.] – К. : Моріон, 2009. – С. 37-68.
8. Остеоартроз: консервативная терапия : монография / под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. – Х. : Золотые страницы, 2007. – 424 с.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
10. Anti-inflammatory synergy of MEN16132, a kinin B2-receptor antagonist, and dexamethasone in carrageenan-induced knee joint arthritis in rats / C. Valenti, S. Giuliani, C. Cialdai [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2010. – Vol. 161. – P. 1616-1627.
11. Data and statistics - Geneva, World Health Organization 2011 (<http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/data-and-statistics/10-facts-on-healthy-ageing-in-europe>)

12. Effect of intra-articular 4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dichloro-3-(2,4-dimethyl-8-quinolyloxymethyl)phenylsulfonamido]-tetrahydro-2H-4-pyran-2-yl} carbonyl) piperazine-5-oxopentyl] (trimethyl)ammonium chloride hydrochloride (MEN16132), a kinin B2 receptor antagonist, on nociceptive response in monosodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats / C. Cialdai, S. Giuliani, C. Valenti [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2009. – Vol. 331 (3). – P. 1025-1032.
13. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 13. – P. 141.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
15. Kissin E. Y. The effects of intraarticular resiniferatoxin in experimental knee-joint arthritis / E. Y. Kissin, F. C. Freitas, I. Kissin // *Anesthesia & Analgesia*. – 2005. – Vol. 101. – P. 1433–1439.
16. McDougall J. Vasoactive intestinal peptide (VIP) is a modulator of joint pain in a rat model of osteoarthritis / J. J. McDougall, L. Watkins, Z. Li // *Pain*. – 2006. – Vol. 123 – P. 98–105.
17. Regulation of pain sensitivity in experimental osteoarthritis by the endogenous peripheral opioid system / J. J. Inglis, K. E. McNamee, Sh.-L. Chia [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58, No. 10. – P. 3110–3119.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИИ ГЛЮКОЗАМИНА С КЕТОПРОФЕНОМ В ФОРМЕ КРЕМ-ГЕЛЯ НА СПОНТАННУЮ БОЛЕВУЮ РЕАКЦИЮ У КРЫС

Н. В. Давишня, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: исследование анальгетической активности комбинации глюкозамина с кетопрофеном в форме крем-геля было проведено на модели острого экспериментального артрита у крыс. По полученным данным, исследуемый препарат оказывает положительное влияние на течение спонтанной болевой реакции у крыс и имеет выраженную анальгетическую активность.

Ключевые слова: глюкозамин, кетопрофен, крем-гель, спонтанная болевая реакция, анальгетическая активность.

THE RESEARCH OF INFLUENCE OF COMBINATION GLUCOSAMINE WITH KETOPROFEN IN THE FORM OF A CREAM-GEL TO SPONTANEOUS PAIN RESPONSES IN RATS

N. V. Davishnia, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the study of analgesic activity of combination of glucosamine with ketoprofen in the form of a cream-gel was conducted on the model of acute experimental arthritis in rats. According to received information the studied drug has a positive effect on the course of spontaneous pain response in rats and has a pronounced analgesic activity.

Key words: glucosamine, ketoprofen, cream-gel, spontaneous reaction of pain, analgesic activity.

Отримано 24.03.2015

ВПЛИВ ГРИБА *GANODERMA LUCIDUM* (CURT.:FR.) P. KARST. НА ГУМОРАЛЬНУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ У МИШЕЙ ЛІНІЇ СВА/СА З ВТОРИННИМ ІМУНОДЕФІЦИТОМ

© **В. Т. Підченко¹, І. В. Ніженковська¹, Н. Г. Бичкова¹, Н. А. Бісько², А. Є. Родніченко³**

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

²Інститут ботаніки імені Н. Г. Холодного НАН України, Київ

³ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Резюме: у статті представлені результати досліджень впливу порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на показники гуморальної імунної відповіді в мишей лінії СВА/Са в умовах модельованого вторинного імунодефіциту. Для моделювання імунодефіциту використовували імуносупресант циклофосфамід, який вводили одноразово в дозі 150 мг/кг, внутрішньочеревно, в перший день експерименту. Результати проведеного дослідження показують, що застосування порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* мишам лінії СВА/Са з індукованою імунною недостатністю викликає достовірне зростання кількості антитілоутворювальних клітин у селезінці та рівня антитіл у сироватці крові.

Ключові слова: гриб *Ganoderma lucidum*, гуморальна імунна відповідь, циклофосфамід, імунодефіцит.

Вступ. Пошук та розробка лікувально-профілактичних засобів природного походження є актуальною проблемою сьогодення. В останні десятиріччя базидіальні гриби та біологічно активні речовини, виділені з них, привертають велику увагу вчених країн Азії та Північної Америки. *Ganoderma lucidum* (трутовик лакований) – відомий базидіальний гриб, який використовується протягом майже 2 тисяч років у Китаї, Японії та Кореї для запобігання та лікування бронхіту, хронічного гепатиту, гіпертензії, атеросклерозу, онкологічних захворювань та імунологічних порушень. Вченими були виділені біологічно активні речовини з гриба *Ganoderma lucidum*, зокрема тритерпеноїди, полісахариди, стероїди, алкалоїди та амінокислоти, які розглядаються як перспективні речовини для створення лікувально-профілактичних засобів для лікування різних захворювань [8, 16]. Як діючу субстанцію при дослідженні фармакологічних властивостей гриба *Ganoderma lucidum* зазвичай використовуються екстракти з плодових тіл гриба, рідше – міцелію та спор. На сьогодні майже все світове виробництво *Ganoderma lucidum* базується на екстенсивному методі культивування. Його проводять на свіжозрубаних обрубках різних видів твердих порід дерев. Вирощування плодових тіл таким способом займає від 3 до 5 місяців. Переваги глибинного культивування полягають у скороченні виробничого циклу до 2-3 тижнів, більш високій та стабільній урожайності, вирощуванні протягом всього року, завдяки створенню оптимальних умов, необхідних для отримання біомаси, можливості застосування механізації й автоматизації технологічних процесів [6]. Не вивченим залишається вплив біомаси гриба *Ganoderma lucidum*, вирощеної методом глибинного культивування на різ-

ні ланки імунітету при імунодефіцитних станах. Тому метою нашого дослідження було визначення впливу порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на гуморальну імунну відповідь у мишей в умовах модельованого вторинного імунодефіциту *in vivo*.

Методи дослідження. Біомаса гриба *Ganoderma lucidum* була вирощена методом глибинного культивування на базі Інституту ботаніки імені Н. Г. Холодного НАН України (м. Київ) під керівництвом доктора біологічних наук відділу мікології Н. А. Бісько. Біомаса гриба була висушена та подрібнена до порошкового стану.

Для моделювання імунодефіциту використовували імуносупресант циклофосфамід (ЕНДОКСАН® – «Baxter Oncology GmbH», Німеччина), який вводили одноразово дозою 150 мг/кг, внутрішньочеревно, в перший день експерименту. Циклофосфамід належить до антинеопластичних засобів та має цитотоксичну, протипухлинну та імуносупресивну активність. Після ін'єкції циклофосфаміду мишам протягом 10 днів вводили порошок біомаси гриба *Ganoderma lucidum* перорально у дозі з розрахунку 0,01 мг на 20 гр маси тіла (0,5мг/кг). У попередній серії наших досліджень при застосуванні цієї дози спостерігався найбільш виразний стимулюючий ефект на імунну відповідь [13]. Як референтний препарат використовували імунотропний препарат ехінацея (Ехінацея-Астрафарм, Україна). Дозу референтного препарату розраховували з використанням коефіцієнта, який визначає співвідношення між дозами лікарських засобів для людини і різних видів експериментальних тварин. Для миші він дорівнює 387,9.

Дослідження проводили на статевозрілих (віком 3–5 міс.) мишах-самцях лінії СВА/Са. Тварини були розподілені на 4 групи: 1 – контрольні миші;

2 – миші, яким вводили циклофосфамід;

3 – миші, які після введення циклофосфаміду отримували порошок біомаси гриба *Ganoderma lucidum*;

4 – миші, які після введення циклофосфаміду отримували референтний препарат ехінацея.

Вплив біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на гуморальну імунну відповідь вивчали шляхом визначення числа антитілоутворювальних клітин (АУК) і титрів антитіл у сироватці крові. Тварин імунізували еритроцитами барана внутрішньочеревно в дозі $2,5 \cdot 10^8$ клітин на мишу (0,2 мл 3 % завису еритроцитів барана на фізіологічному розчині). Дослідних тварин забивали на 5-у добу після ін'єкції. Для евтаназії мишей застосовували передозування ефіру медичного для наркозу [4]. Результати представляли у вигляді кількості антитілоутворювальних клітин на 10^6 клітин або абсолютної кількості АУК в перерахунку на загальну кількість клітин в органі [9]. Для визначення титрів гемолізину і гемаглютиніну в сироватці крові після проведення процедури евтаназії тварин проводили процедуру забору крові з орбітального синусу шляхом енуклеації. Результати визначення гемолізину і гемаглютиніну представляли в одиницях – \log_2 [12]. Підрахунок загальної кількості клітин проводили у камері Горяєва з використанням 3 % оцтової кислоти, що дозволяє вилучити з обліку еритроцити [2]. Відносну масу тимуса та селезінки розраховували як відсоток співвідношення маси тимуса або селезінки до маси тіла. Індекс заселення лімфоїдними клітинами тимуса та селезінки розраховували як співвідношення кількості клітин в органі до маси органа.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента [1, 3].

Результати й обговорення. Як видно з даних таблиці 1, введення циклофосфаміду призвело до вірогідного зниження маси тіла мишей, різкого зниження маси тимуса, відносної маси тимуса, індексу заселення лімфоїдними клітинами тимуса, кількості лімфоїдних клітин в тимусі, кількості ядровмісних клітин в стегновій кістці та індексу заселення лімфоїдними клітинами селезінки. Імунодепресанти першого покоління, до яких належить циклофосфамід, пошкоджують всі клітини, які діляться, у тому числі лімфоцити. Вони порушують процеси гемопоєзу, оновлення тканин, спричиняють спустошення лімфоїдної тканини, пригнічують всі форми імунної відповіді.

Слід зазначити, що в наших дослідженнях на фоні застосування циклофосфаміду маса селезінки, відносна маса селезінки та кількість лімфоїдних клітин в органі вірогідно зростала порівняно з контрольними мишами (табл. 1). Рівень первинної імунної відповіді різко знижувався в умовах введення циклофосфаміду. Показник, який найбільшою мірою відображає активність гуморального імунітету – здатність до продукції АУК в селезінці у відповідь на введення антигену. Так, відносна та абсолютна кількість АУК в селезінці знижувалася в 4,7 та 3,5 рази, відповідно (рис. 1

та 2). Як видно з даних рисунків 3 та 4, рівень антитіл в сироватці крові знижувався порівняно з даними в групі контрольних мишей в 9,3 раза (титр гемолізину) та в 2,5 рази (титр гемаглютиніну). Циклофосфамід виступає інгібітором антитілопродукції у мишей, імунізованих еритроцитами барана – тимусзалежним антигеном.

Як показали проведені нами дослідження щодо характеристики лімфоїдних органів (табл. 1), відновлення, причому на застосування як досліджуваного засобу, так і референтного препарату, спостерігалось тільки для такого показника, як кількість ядровмісних клітин у стегновій кістці. Значення цього показника після застосування обох препаратів було вірогідно вище порівняно з даними в групі мишей, які отримували циклофосфамід, та вище, ніж в групі контрольних мишей (табл. 1). Відновлення показників маси тимуса, відносної маси тимуса, індексу заселення тимуса та кількості лімфоїдних клітин в органі до рівня даних в групі контрольних мишей після застосування обох препаратів в умовах введення імуносупресанту циклофосфаміду виявлено не було. Можливо, це пов'язано з тим, що відновлення Т-лімфоцитів відбувається повільніше або/та курсове застосування протягом 10 діб порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* та контрольного препарату є недостатнім для відновлення порушень, викликаних циклофосфамідом у центральному органі імунної системи – тимусі.

Збільшення кількості ядровмісних клітин вірогідно можна пояснити тим, що вченими Zhang et al., 2002 [5], було виділено протеоглікан з плодів тіл гриба *Ganoderma lucidum*, який стимулював проліферацію, диференціацію та активацію В-лімфоцитів у мишей. Було встановлено, що при взаємодії з цим протеогліканом В-клітини мишей збільшувалися в розмірах, на їх поверхні збільшувалась кількість маркерів активації лімфоцитів CD71 та CD25, а також збільшувався рівень секреції імуноглобулінів. Протеоглікан збільшував експресію протеїназ α та γ в В-клітинах. Також відмічалось незначне збільшення продукції інтерлейкіна-2 в лімфоцитах, при цьому продукція інтерлейкіну-4 та рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} не змінювались [5].

В інших дослідах було показано, що полісахаридна фракція *Ganoderma lucidum* спричиняє активацію В-клітин селезінки мишей, а також їх диференціацію в плазматичні клітини, які секретують імуноглобулін М. Ця полісахаридна фракція індукує білок – регулятор плазмо-клітинного диференціювання [10,11].

Як відомо, В-лімфоцити відіграють важливу роль у гуморальній імунній відповіді, продукуючи антитіла проти антигенів. Вони також виступають в ролі антигенпрезентуючих клітин, а також перетворюються в клітини пам'яті після взаємодії з антигеном [5, 7]. Дослідження впливу порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на гуморальну імунну відповідь мишей лінії СВА на еритроцити барана в умовах введення ци-

Таблиця 1. Характеристика лімфоїдних органів після застосування порошку біомаси гриба Ganoderma lucidum в умовах введення імуносупресанту, (M ± m)

Експериментальні групи	Показники імунної системи									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	маса миші, г	маса тимуса, мг	відносна маса тимуса, %	індекс заселення лімфоїдними клітинами тимуса	маса селезінки, мг	відносна маса селезінки, %	індекс заселення лімфоїдними клітинами селезінки	кількість лімфоїдних клітин у селезінці, x 10 ⁶	кількість лімфоїдних клітин в тимусі, x 10 ⁶	кількість ядровмісних клітин у стегновій кістці, x 10 ⁶
Контрольні миші (n = 6)	24,5 ± 0,1	41,3 ± 4,5	0,16 ± 0,02	2,8 ± 0,3	154,0 ± 11,8	0,6 ± 0,04	1,7 ± 0,2	258,7 ± 5,12	113,3 ± 15,2	21,0 ± 1,7
Циклофосфамід 150 мг/кг (n = 12)	22,7 ± 0,3*	13,7 ± 1,8*	0,06 ± 0,01*	2,03 ± 0,2*	266,8 ± 12,5*	1,1 ± 0,1*	1,3 ± 0,1*	335,3 ± 21,8*	28,0 ± 4,4*	15,7 ± 0,8*
Циклофосфамід+ Ganoderma lucidum 0,5 мг/кг (n = 6)	23,5 ± 0,9	12,7 ± 1,8*	0,05 ± 0,01*	2,2 ± 0,1	262,0 ± 25,2*	1,1 ± 0,1*	1,4 ± 0,1	378,7 ± 55,5	29,0 ± 4,8*	30,7 ± 3,4*#
Циклофосфамід+ Ехінацея 12,85 мг/кг (n = 6)	23,3 ± 0,4*	11,3 ± 2,1*	0,05 ± 0,01*	1,8 ± 0,2*	254,3 ± 12,2*	1,0 ± 0,05*	1,2 ± 0,1*	294,7 ± 14,9*	22,3 ± 6,5*	26,0 ± 0,4*#

Примітки: * – P < 0,05 порівняно з даними в групі контрольних мишей;

– P < 0,05 порівняно з даними в групі мишей, які отримували циклофосфамід.

клофосфаміду виявило, що він здатний відновлювати відносну кількість АУК клітин в селезінці на рівні референтного препарату, про що свідчить статистично достовірне збільшення відносної кількості АУК в селезінці у 2 рази порівняно з групою мишей, які отримували циклофосфамід. Проте відновлення до показників контрольної групи мишей не спостерігалось (рис. 1).

Застосування порошку біомаси гриба в умовах введення циклофосфаміду також спричиняло статистично достовірне збільшення абсолютної кількості АУК в селезінці в 2,1 раза порівняно з групою мишей, які отримували циклофосфамід, причому референтний препарат збільшував абсолютну кількість АУК в селезінці лише в 1,6 раза (рис. 2). Дані результати

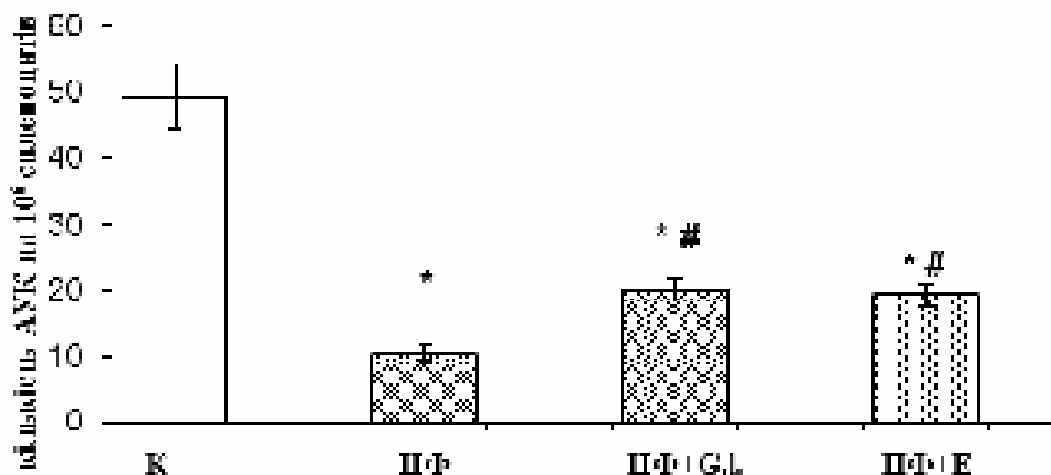


Рис. 1. Відносна кількість АУК в селезінці у відповідь на застосування порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* в умовах введення імуносупресанту: К – контрольна група мишей; ЦФ – група мишей, які отримували внутрішньочеревно імуносупресант у дозі 150 мг/кг; ЦФ+G.I. – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували гриб *Ganoderma lucidum*; ЦФ+E – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували референтний препарат ехінацеї.

Примітки:

* – $P < 0,05$ порівняно з даними в групі контрольних мишей;

– $P < 0,05$ порівняно з даними в групі мишей, які отримували циклофосфамід.

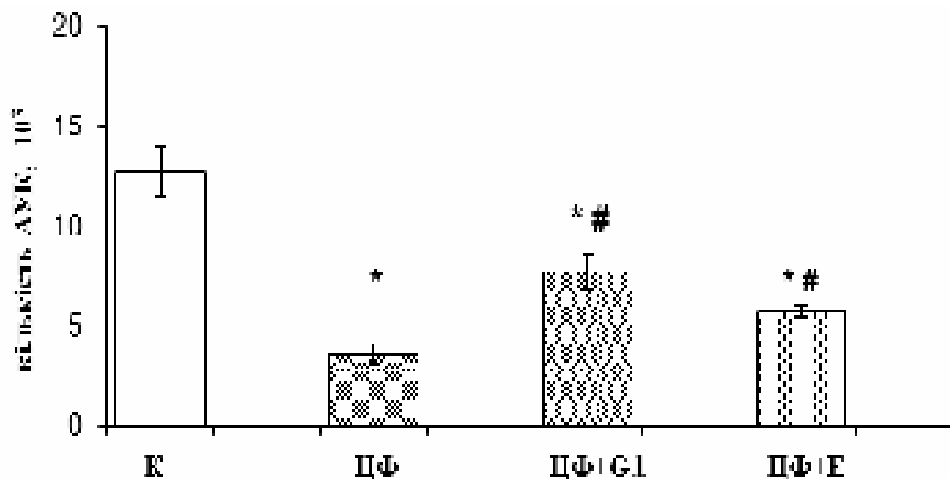


Рис. 2. Абсолютна кількість АУК в селезінці у відповідь на застосування порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* в умовах введення імуносупресанту: К – контрольна група мишей; ЦФ – група мишей, які отримували внутрішньочеревно імуносупресант у дозі 150 мг/кг; ЦФ+G.I. – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували гриб *Ganoderma lucidum*; ЦФ+E – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували контрольний препарат ехінацеї.

Примітки:

1. * – $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою мишей;

– $P < 0,05$ порівняно з даними в групі мишей, які отримували циклофосфамід.

можуть свідчити про імуномодулювальний вплив біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на гуморальний імунітет у мишей в умовах введення імуносупресанта.

Введення порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на фоні циклофосфаміду підвищувало рівень антитіл в сироватці крові порівняно з групою мишей, які отримували циклофосфамід. При цьому титр гемолізину збільшився на рівні референтного

препарату в 6,7 раза, відновившись майже до рівня контрольної групи мишей. Титр гемаглютинінів збільшився у 2,4 раза, відновившись до рівня контрольної групи мишей, при цьому препарат ехінацеї показав збільшення цього показника в 2,2 раза (рис. 3, 4). В роботі Bao et al. методом іонного обміну та гел'фільтраційної хроматографії з плодівих тіл гриба *Ganoderma lucidum* було виділено 3 полісахариди,

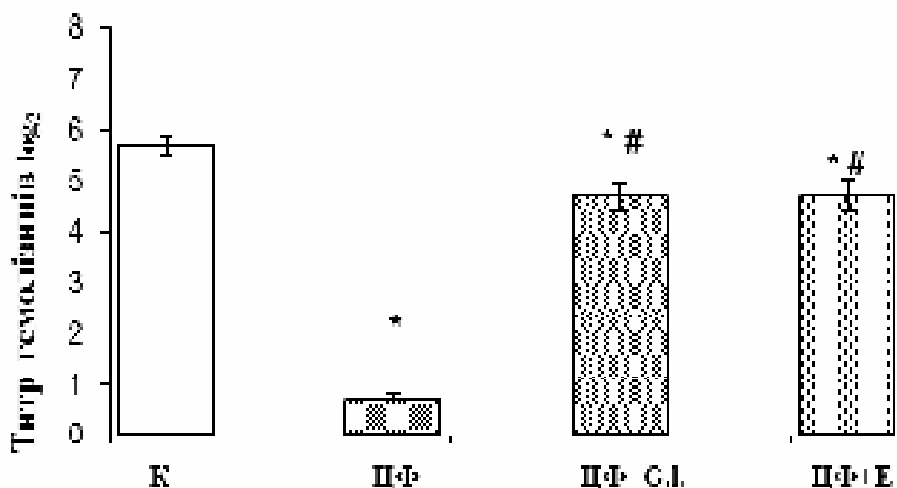


Рис. 3. Титр гемолізину в сироватці крові мишей у відповідь на застосування порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* в умовах введення імуносупресанту: К – контрольна група мишей; ЦФ – група мишей, які отримували внутрішньочеревно імуносупресант у дозі 150 мг/кг; ЦФ+G.L. – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували гриб *Ganoderma lucidum*; ЦФ+E – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували референтний препарат ехінацеї.

Примітки:

* – $P < 0,05$ порівняно з даними в групі контрольних мишей;

– $P < 0,05$ порівняно з даними в групі мишей, які отримували циклофосфамід.

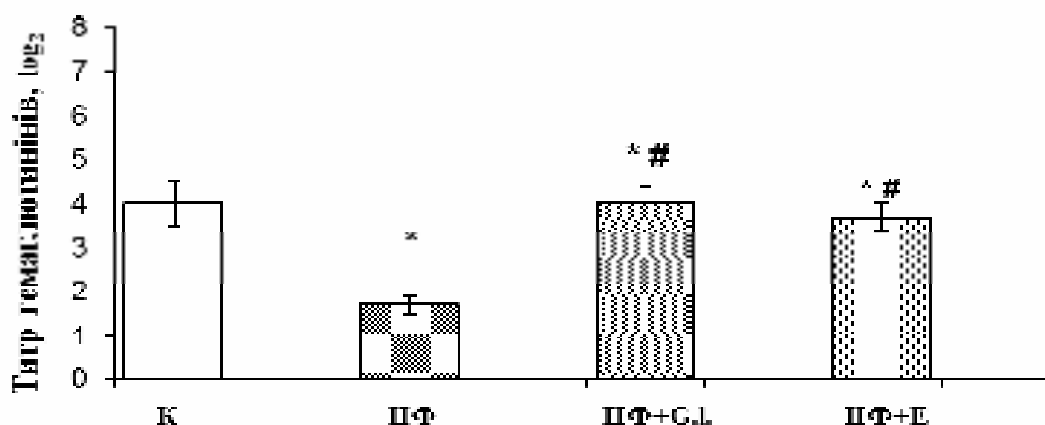


Рис. 4. Титр гемаглютинінів у сироватці крові мишей у відповідь на застосування порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* в умовах введення імуносупресанту: К – контрольна група мишей; ЦФ – група мишей, які отримували внутрішньочеревно імуносупресант у дозі 150 мг/кг; ЦФ+G.L. – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували гриб *Ganoderma lucidum*; ЦФ+E – група мишей, які після ін'єкції імуносупресанту отримували референтний препарат ехінацеї.

Примітки:

* – $P < 0,05$ порівняно з даними в групі контрольних мишей;

– $P < 0,05$ порівняно з даними в групі мишей, які отримували циклофосфамід.

2 гетероглікани (PL-1 та PL-4) та 1 глюкан (PL-3), які збільшували проліферацію T- і B-лімфоцитів *in vitro*. Подальші дослідження показали, що полісахарид PL-1 також здатний стимулювати продукування антитіл у мишей [16]. Збільшення рівня антитіл в нашому експерименті може бути пояснене саме вмістом цих біологічно активних речовин і в біомасі гриба *Ganoderma lucidum*, вирощеної методом глибинного культивування.

Збільшення абсолютної та відносної кількості АУК у селезінці та рівня антитіл в сироватці крові, ймовірно, пов'язане з тим, що біомаса гриба *Ganoderma lucidum* також містить полісахариди, зокрема β -D-глюкани, які нещодавно були виділені з плодкових тіл гриба [7, 8, 14, 16]. Ці полісахариди розглядаються як перспективні імуномодулятори, оскільки в результаті досліджень останніх років було відкрито рецептори β -D-глюкану на поверхні білих кров'яних клітин (лейкоцитів, моноцитів, макрофагів та інших лімфоцитів) у тварин і людей, а саме toll-like рецептори. Полісахарид, виділений з водного екстракту плодкових тіл *Ganoderma lucidum*, проявляв здатність зв'язуватися з поверхнею клітин імунної системи (макрофагів та B-лімфоцитів) за допомогою toll-like рецептора TLR-4, що може призводити до каскаду реакцій, в тому числі до підвищення експресії іРНК *Vlmp-1* та подальшого дозрівання B-лімфоцитів. Полісахаридна фракція також здатна підвищувати рівень секреції антитіл в периферичних B-лімфоцитах, пов'язаної з індукцією іРНК головного регулятора плазматичного диференціювання *Vlmp-1* [14].

Низька цитотоксичність гриба *Ganoderma lucidum* та його можлива ефективність в лікуванні імуноло-

гічних порушень робить його перспективною сировиною для розробки лікувальних засобів для лікування онкологічних хворих, які проходять курс хіміотерапії та / або променевої терапії, шляхом підвищення стану імунної системи та функціональних і кількісних параметрів імунної системи та зменшення токсичності [8, 15, 17].

Таким чином, результати проведеного дослідження показують, що застосування порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* мишам лінії СВА/Са з індукованою імунною недостатністю викликає достовірне зростання кількості АУК у селезінці та рівня антитіл в сироватці крові, що може свідчити про імуномодулювальний вплив порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на гуморальну імунну відповідь.

Висновки. 1. При експериментальному імунодефіциті введення порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* протягом 10 днів мишам лінії СВА/Са викликає достовірне збільшення кількості ядровмісних клітин в стегновій кістці. Відновлення показників маси тимуса, відносної маси тимуса, індексу заселення тимуса та кількості лімфоїдних клітин в органі до рівня даних у групі контрольних мишей після застосування як біомаси гриба, так і референтного препарату в умовах введення імуносупресанту циклофосфаміду виявлено не було.

2. Застосування порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* мишам лінії СВА/Са з індукованою імунною недостатністю викликає достовірне зростання кількості АУК в селезінці та рівня антитіл в сироватці крові, що може свідчити про імуномодулювальний вплив порошку біомаси гриба *Ganoderma lucidum* на гуморальну імунну відповідь.

Література

1. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 141 с.,
2. Лимфоциты. Методы / под. ред. Дж. Клауса; пер. с англ.. – М. : Мир, 1990. – 395 с.
3. Минцер О. П. Методы обработки медицинской информации / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – К. : Вища школа, 1991. – 271 с.
4. Эвтаназия экспериментальных животных / Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. – М. : МЗ СССР, 1985. – 13 с.
5. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum* / J. Zhang, Q. Tang, M. Zimmerman-Kordmann [et al.] // *Life Sciences* – 2002. – Vol.71. – P. 623–638.
6. Current techniques for the cultivation of *Ganoderma lucidum* for the product of biomass, ganoderic acid and polysaccharides / R. Wagner, D. A. Mitchell, G. L. Sasaki [et al.] // *Food Technology and Biotechnology*. – 2003. – Vol.41, №4. – P. 371-382.
7. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides: Immunomo-

dulation and Potential Anti-Tumor Activities / Z. Xu, X. Chen, Z. Zhong [et al.] // *The American Journal of Chinese Medicine*. – 2011. – Vol. 39, №1. – P. 15-27.

8. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds / B. Boh, M. Berovic, J. Zhang [et al.] // *Biotechnology Annual Review*. – 2007. – Vol. 13. – P. 265–301.

9. Jerne N. K. Cell-bound antibodies / N. K. Jerne, A. A. Nordin, C. Henry. – Wistar Institute Press. – 1963. – 109 p.

10. Lin, Z. B. Cellular and molecular mechanisms of immuno-modulation by *Ganoderma lucidum* / Z. B. Lin // *Journal of Pharmacological Sciences* – 2005. – Vol. 99. – P. 144–153.

11. Lin, Z. B. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms / Z. B. Lin, H. N. Zhang, // *Acta Pharmacologica Sinica* – 2004. – Vol. 25, № 11. – P. 1387–1395.

12. McGregor D. D. The antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct / D. D. McGregor, J. L. Gowas // *Journal of Experimental Medicine* – 1963. – Vol. 118. – № 2. – P. 303–320.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

13. Pidchenko V. T. The effect of different doses of biomass powder of *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. on humoral immune response in mice line CBA/Ca / V. T. Pidchenko // Proceedings of the 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences: Vienna, 28 October, 2014. P. 211–219.
14. Reishi polysaccharides induce immunoglobulin production through the TLR4/TLR2 mediated induction of transcription factor Blimp-1 / K. I. Lin, Y. Y. Kao, H. K. Kuo [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 281. № 34. – P. 2411–2423.
15. Safety and tolerability of *Ganoderma lucidum* in healthy subjects: a double-blind randomized placebo-controlled trial / S. M. Wicks, R. Tong, C. Z. Wang, [et. Al] American Journal of Chinese Medicine. – 2007. – Vol. 35. – P. 407–414.
16. Structural features of immunologically active polysaccharides from *Ganoderma lucidum* / X. F. Bao, X. S. Wang, Q. Dong, [et al.] // Phytochemistry. – 2002. – Vol. 59. – P. 175–181.
17. Yuen J. W. Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: a review of scientific evidence / J. W. Yuen, M. D. Gohel // Nutrition and Cancer – 2005. – Vol. 53 – P. 11–17.

ВЛИЯНИЕ ГРИБА GANODERMA LUCIDUM (CURT.:FR.) P. KARST. НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИМУННЫЙ ОТВЕТ У МЫШЕЙ ЛИНИИ CBA/CA С ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

В.Т. Пидченко¹, И. В. Ниженковская¹, Н. Г. Бычкова¹, Н. А. Бисько², А. Е. Родниченко³

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

²Институт ботаники имени Н. Г. Холодного НАН Украины, Киев

³ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Резюме: в статье представлены результаты исследований влияния порошка биомассы гриба *Ganoderma lucidum* на показатели гуморального иммунного ответа у мышей линии CBA/Ca в условиях моделированного вторичного иммунодефицита. Для моделирования иммунодефицита использовали иммуносупрессант циклофосфамид, который вводили однократно в дозировке 150 мг/кг, внутривенно, в первый день эксперимента. Результаты проведенного исследования показывают, что применение порошка биомассы гриба *Ganoderma Lucidum* мышам линии CBA/Ca с индуцированной иммунной недостаточностью вызывает достоверное увеличение количества антителообразующих клеток в селезенке и уровня антител в сыворотке крови.

Ключевые слова: гриб *Ganoderma lucidum*, гуморальный иммунный ответ, циклофосфамид, иммунодефицит.

INFLUENCE OF MUSHROOM GANODERMA LUCIDUM (CURT.: FR.) P. KARST. ON THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN MICE LINE CBA / CA WITH SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

V. T. Pidchenko¹, I. V. Nizhenkovska¹, N. H. Bychkova¹, N. A. Bisko², A. Ye. Rodnichenko³

¹National Medical University by O. O. Bohomolets

²Institute of Botany by M. H. Kholodnyi of NASU, Kyiv

³State Institute of Gerontology by D. F. Chebotariov of NAMS of Ukraine, Kyiv

Summary: the article shows the results of the investigation of the influence of biomass powder of mushroom *Ganoderma lucidum* on the humoral immune response in mice line CBA / Ca in terms of the simulated secondary immunodeficiency. To simulate immunodeficiency was used the immunosuppressant cyclophosphamide, which was administered once a dose of 150 mg / kg, intraperitoneally, the first day of the experiment. Results of the study show that the application of *Ganoderma Lucidum* biomass powder in mice line CBA / Ca with induced immune deficiency, causes a significant increase in the number of antibody-producing cells in the spleen and antibody levels in serum.

Key words: *Ganoderma lucidum*, humoral immune response, cyclophosphamide, immunodeficiency.

Отримано 07.04.2015

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

УДК 612.015.11-02:615.212-099:615.256.3-06:616.36-085.244]-092.9

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН ЗА УМОВ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ТА СУБХРОНІЧНОГО УРАЖЕННЯ АЦЕТАМІНОФЕНОМ НА ТЛІ ДОВГОТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЕСТРОГЕНІВ ТА ПРОГЕСТИНІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ ТА ГЕПАДИФОМ

© І. Б. Івануса

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: зважаючи на результати досліджень, можна стверджувати про активацію ПОЛ у тварин, уражених ацетамінофеном на тлі довготривалого введення естрогенів та прогестинів, свідченням чого є підвищення продукції активних форм кисню мононуклеарними лейкоцитами, вмісту продуктів ліпопероксидації: малонового альдегіду, дієнових та трієнових кон'югатів. Здатність коригуючих чинників гальмувати утворення цих продуктів у плазмі та гомогенаті може опосередковано свідчити про антиокиснювальні властивості препаратів, тому становило інтерес дослідити вплив тіотриазоліну та гепадифу на активність цих процесів у щурів, уражених ацетамінофеном на фоні довготривалого введення естрогенів та прогестинів.

Ключові слова: ацетамінофен, тіотриазолін, гепадиф, вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків, антиоксидантна система.

Вступ. Ацетамінофен входить до складу більш 200 лікарських засобів під різними торговими марками. Практично всі вони застосовуються як анальгетичні та жарознижувальні засоби [1, 2, 3]. Отруєння відбувається після одноразового приймання великої дози чистого препарату або комбінованих складів, що містять ацетамінофен [4, 5]. До гострого тяжкого ураження печінки призводить 150–250 мг/кг речовини. Токсичність препарату може наступати в інших випадках навіть при менших дозуваннях. Це зустрічається, якщо організм хворої людини ослаблений або спостерігається дефіцит ваги. Зазвичай це стосується осіб, які дотримуються різних дієтах, страждають від алкоголізму, а також при поєднанні з іншими лікарськими засобами [6–10].

Одними з найбільш часто застосовуваних препаратів для лікування захворювань печінки є гепатопротектори. Незважаючи на те, що в більшості країн світу не використовується термін «гепатопротектори», вони широко застосовуються в лікуванні хворих із патологією печінки. Перш за все це речовини, дія яких спрямована на нормалізацію метаболізму, підвищення стійкості до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності і стимуляцію репаративно-регенеративних процесів у печінці [11–16].

Зважаючи на це, ми поставили перед собою мету дослідити вплив ацетамінофену на показники вільнорадикального окиснення і антиоксидантної системи у тварин на тлі довготривалого застосування естрогенів та прогестинів при корекції тіотриазоліном та гепадифом.

Методи дослідження. Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самках масою (200±20) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію та вільному доступі до води.

Нами було проведено 3 серії експериментів. У першій токсичне ураження викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового уведення тваринам суспензії ацетамінофену у 2 % розчині крохмалю у дозі 1250 мг/кг маси тіла (1/2 LD₅₀), у другій – суспензію ацетамінофену у 2 % розчині крохмалю у дозі 55 мг/кг, що відповідає вищій терапевтичній дозі, вводили протягом 7-ми діб. Левоноргестрел у 2 % розчині крохмалю тваринам обох серій вводили внутрішньошлунково у дозі 1,17 мг/кг маси тіла, а етинілестрадіол – в дозі 0,23 мг/кг маси тіла протягом 40 діб. Тіотриазолін тваринам вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг. Гепадиф – внутрішньоочеревинно в дозі 8,6 мг/кг

У 1 серії експерименту піддослідних щурів поділили на 3 групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – уражені ацетамінофеном після 40-добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу, 3-тя – уражені ацетамінофеном після 40-добового уведення левоноргестрелу, етинілестрадіолу, добового введення тіотриазоліну.

У 2 серії експерименту піддослідних щурів поділили на 3 групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – тварини, яким вводили ацетамінофен протягом 7-ми діб після 40-ка денного уведення левоноргестрелу та етинілестрадіолу, 3-тя – уражені ацетамінофеном після 40 добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу, 7 добового введення тіотриазоліну.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

У 3 серії експерименту піддослідних щурів поділили на 3 групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – тварини, яким вводили ацетамінофен протягом 7-ми діб після 40-добового уведення левоноргестрелу та етинілестрадіолу, 3-тя – уражені ацетамінофеном після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу, 7 добового введення гепадифу.

Тварин виводили з експерименту з моменту припинення ураження шляхом евтаназії за умов тіопенталового наркозу. Всі експерименти на щурах проводили відповідно до «Науково-практичних рекомендацій з утриманням лабораторних тварин та роботи з ними» [17].

Досліджували цілну кров, сироватку крові й гомогенат печінки. Концентрацію дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів визначали методом [18], Вміст МА визначали в плазмі або 10 % гомогенаті печінки [19]. Глутатіонпероксидазну активність визначали методом, описаним у роботі [20]. Глутатіонредуктазну активність визначали за кількістю NADPH, що витрачається у ферментативній реакції відновлення окисненого глутатіону [20]. Вміст відновленого глутатіону (Г-SH) досліджували згідно з методикою G. L. Ellman [21]. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків визначали виходячи з того, що в результаті цього

процесу утворюються альдегідні і кетонні групи, які взаємодіють з 2,4-дифенілгідразином з утворенням 2,4-дифенілгідразонів, що мають характерний спектр поглинання [22]. Альдегідо- і кетопохідні нейтрального характеру реєстрували при $\lambda=370$ нм (ОМБ₃₇₀), а основного при $\lambda=430$ нм (ОМБ₄₃₀). Активність СОД визначали за загально визначаним методом [23] у модифікації [24]. Активність каталази визначали методом [25]. Рівень церулоплазміну визначали методом [26]. Загальну пероксидазну активність крові (ПАК) визначали за методом Т. Попова (1972) [27]. Активні форми кисню, що продукуються мононуклеарними лейкоцитами печінки, проводили методом проточної лазерної цитофлуориметрії [28]. Кількісні показники обробляли статистично. Достовірність різниці між порівнювальними величинами визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та обговорення. Як видно із даних таблиці 1, за дії тіотриазоліну достовірно знижувалась продукція АФК мононуклеарними лейкоцитами, виділеними із печінки уражених щурів. Зокрема, у групі тварин, яким моделювали гостре отруєння ацетамінофеном, зниження відбулося на 29 % ($p<0,05$) та у групі тварин, яким ацетамінофен вводили впродовж 7 діб у вищій тепапевтичній дозі – на 36 % ($p<0,05$).

Таблиця 1. Продукція активних форм кисню, вміст дієнових та трієнових кон'югатів у щурів за умов гострого токсичного та субхронічного ураження ацетамінофеном після 40-добового застосування етинілестрадіолу і левоноргестрелу та при корекції тіотриазоліном та гепадифом, ($M \pm m$)

Показник	Досліджуваний матеріал	Група тварин							
		Контроль n = 6	ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції тіотриазоліном		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції гепадифом		
			одно-разово n = 6	7 діб n = 6	одно-разово n = 6	7 діб n = 6	одно-разово n = 6	7 діб n = 6	
Активні форми кисню, ум. од.	Мононуклеарні лейкоцити	0,32± 0,01	0,92± 0,02*	0,80± 0,02*	0,65± 0,02**	0,51± 0,01**	0,44± 0,02**	0,34± 0,01#	
Дієнові кон'югати, ум.од./л	Сироватка крові	1,11± 0,03	4,43± 0,51*	3,19± 0,64*	1,94± 0,23#	1,69± 0,37	1,56± 0,09#	1,22± 0,11	
Дієнові кон'югати, ум.од./кг	Гомогенат печінки	6,24± 0,24	17,67± 1,48*	10,76± 0,96*	9,44± 1,31**	7,49± 0,91#	8,32± 0,43**	6,76± 0,38#	
Трієнові кон'югати, ум.од./л	Сироватка крові	0,61± 0,01	4,16± 0,85*	2,73± 0,70*	1,69± 0,34**	1,04± 0,08**	1,11± 0,08**	0,84± 0,05**	
Трієнові кон'югати, ум.од./кг	Гомогенат печінки	3,75± 0,09	8,27± 0,87*	5,29± 0,63*	4,62± 0,83#	4,25± 0,54	4,23± 0,47#	3,66± 0,38#	

Примітка:

* – різниця вірогідна щодо контрольних тварин;

– різниця вірогідна щодо тварин, уражених ацетамінофеном після 40- добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу.

Аналогічно змінювались і показники вмісту дієнових та трієнових кон'югатів у плазмі крові і печінці тварин.

У плазмі крові тварин, яким після одноразового введення ацетамінофену на фоні 40-добового введення естрогенів і прогестинів вводили тіотриазолін, концентрація дієнових кон'югатів вірогідно зменшилась у плазмі крові на 174,8 %, у печінці – на 151,3 %, порівняно з ураженими тваринами, яким корекцію не проводили, а вміст трієнових кон'югатів – відповідно, на 277 та 123 %. У плазмі крові тварин, яким після введення ацетамінофену впродовж 7 діб на фоні 40-добового застосування левоноргестрелу і етинілестрадіолу та корекції тіотриазоліном виявлено зниження вмісту дієнових і трієнових кон'югатів, відповідно, на 53 і 38 %, порівняно з ураженими тваринами, яким корекцію не проводили, а у гомогенаті печінки – 69 і 80 %. При дії гепадифу також відмічено достовірне зниження інтенсивності генерування активних форм кисню мононуклеарними лейкоцитами крові, причому за семиразового введення терапевтичної дози ацетамінофену гепадиф практично нейтралізував його токсичну дію. Достовірно знижувалась концентрація дієнових (відповідно у 2,8 і 2,6 раза), і трієнових (у 3,7 і 3,2 раза у плазмі крові уражених тварин. Аналогічну тенденцію зафіксовано нами і у гомогенаті печінки.

У таблиці 2 наведено результати впливу тіотриазоліну на вміст малонового альдегіду в плазмі крові і печінці шурів, уражених ацетамінофеном та комбінованими контрацептивами.

Показано, що введення коригуючих чинників зумовило зниження вмісту малонового альдегіду у плазмі крові і печінці уражених тварин. При одноразовому введенні ацетамінофену і корекції тіотриазоліном вміст малонового альдегіду у плазмі крові тварин зменшився в 1,8 раза, при 7-добовому введенні – в

1,5 раза. Аналогічні зміни виявлено в печінці тварин – при корекції тіотриазоліном показники нормалізувались і майже не відрізнялись від рівня показників контрольної групи тварин. Ефективність гепадифу була ще вищою – досліджувані показники практично не відрізнялись від контрольних значень.

Корекція тіотриазоліном і гепадифом призвела до вірогідного зменшення вмісту окиснено модифікованих білків у плазмі крові і печінці уражених тварин (табл. 3). Зокрема, при одноразовому введенні ацетамінофену і корекції тіотриазоліном показник $ОМБ_{370}$ у плазмі крові знизився у 2,5 раза, порівняно з ураженими тваринами, а у печінці – у 1,5 раза. У групі тварин, яким ацетамінофен вводили 7 діб, встановлено зниження, відповідно, в 1,8 і 1,4 раза, цих показників у тварин контрольної групи. Уведення гепадифу мало ще більший позитивний ефект, що посприяло майже повній нормалізації вмісту окиснено модифікованих білків.

Стосовно вмісту $ОМБ_{430}$, то зміни були аналогічними – при одноразовому введенні у плазмі крові і печінці тварин цей показник вірогідно знизився в 1,8 раза, за семиразового введення терапевтичної дози – відповідно, в 1,9 і в 1,6 раза, порівняно з тваринами, яким корекцію не проводили.

Наступним етапом нашого дослідження було виявлення впливу тіотриазоліну на стан антиоксидантної системи. Як було показано вище, введення ацетамінофену та комбінованих контрацептивів пригнічувало функціональну активність більшості ферментних компонентів антиоксидантної системи. Уведення тіотриазоліну і гепадифу значною мірою нормалізувало їх стан.

Активність СОД у крові та печінці за дії ацетамінофену на тлі естрогенів та прогестинів зазнала зниження. Введення тіотриазоліну призвело до зрос-

Таблиця 2. Вміст малонового альдегіду в крові і печінці шурів за умов гострого токсичного та субхронічного ураження ацетамінофеном після 40-добового застосування етинілестрадіолу і левоноргестрелу та при корекції тіотриазоліном ($M \pm m$)

Показник	Досліджуваний матеріал	Група тварин						
		Контроль n = 6	ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції тіотриазоліном		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції гепадифом	
			Одноразово n = 6	7 діб n = 6	Одноразово n = 6	7 діб n = 6	Одноразово n = 6	7 діб n = 6
Малоновий альдегід, мкмоль/л	Плазма крові	7,55± 0,36	16,08± 0,81*	11,47± 0,74*	8,93± 0,68#	7,64± 0,74#	8,22± 0,37#	7,57± 0,43#
Малоновий альдегід, мкмоль/кг	Гомогенат печінки	15,92± 3,33	28,03± 3,78*	39,00± 2,71*	17,25± 3,63#	16,7± 2,01#	16,68± 1,14#	16,15± 0,86#

Таблиця 3. Вміст окиснено-модифікованих білків в крові і печінці щурів за умов гострого токсичного та субхронічного ураження ацетамінофеном після 40-добового застосування етинілестрадіолу і левоноргестрелу та при корекції тіотриазоліном (M±m)

Показник	Досліджуваний матеріал	Група тварин						
		Контроль n = 6	ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції тіотриазоліном		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції гепадифом	
			одноразово n = 6	7 діб n = 6	одноразово n = 6	7 діб n = 6	одноразово n = 6	7 діб n = 6
ОМБ ₃₇₀ ммоль/г білка	плазма крові	0,77± 0,02	2,45± 0,09*	1,45± 0,03*	0,98± 0,04*#	0,81± 0,01#	0,83± 0,05#	0,80± 0,02#
ОМБ ₄₃₀ ммоль/г білка	плазма крові	0,48± 0,04	1,88± 0,06*	1,13± 0,05*	1,04± 0,06*#	0,59± 0,02#	0,84± 0,04*#	0,52± 0,03#
ОМБ ₃₇₀ ммоль/г білка	гомогенат печінки	1,39± 0,02	2,96± 0,07*	2,04± 0,05*	1,92± 0,03*#	1,46± 0,07#	1,55± 0,06#	1,42± 0,04#
ОМБ ₄₃₀ ммоль/г білка	гомогенат печінки	0,74± 0,03	2,82± 0,08*	1,56± 0,07*	1,58± 0,08*#	0,96± 0,06*#	1,07± 0,05#	0,83± 0,04#

тання супероксиддисмутазної активності у сироватці крові у 2,7 раза, а печінки – у 3 раза порівняно з ураженими тваринами. За умов семидобового введення супероксиддисмутаза активність сироватки крові підвищувалась в 1,84 рази, а в печінці – в 1,91 раза порівняно з показником в уражених тварин. Ще ефективнішим був гепадиф, при дії якого показники наближались до рівня інтактних тварин.

Із таблиці 4 видно, що активність каталази у плазмі крові тварин при ураженні зростала, а у гомогенаті печінки знижувалась, тоді як при застосуванні коригуючих чинників наближалась до рівня тварин контрольної групи.

Вміст основного антиоксиданта плазми – церулоплазміну у плазмі крові тварин з гострим токсичним ураженням ацетамінофеном після 40-добового ве-

Таблиця 4. Активність супероксиддисмутази і каталази у плазмі крові та гомогенаті печінки щурів за умов гострого токсичного та субхронічного ураження ацетамінофеном після 40-добового застосування етинілестрадіолу і левоноргестрелу та при корекції тіотриазоліном і гепадифом (M±m)

Показник	Досліджуваний матеріал	Група тварин						
		Контроль n = 6	ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції тіотриазоліном		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції гепадифом	
			одно-разово n = 6	7 діб n = 6	одно-разово n = 6	7 діб n = 6	одно-разово n = 6	7 діб n = 6
Супероксид-дисмутаза, ум.од./л	сироватка крові	1,24± 0,02	0,36± 0,04*	0,64± 0,09*	0,96± 0,06	1,18± 0,05#	0,98± 0,05	1,21± 0,07#
Супероксид-дисмутаза, ум.од./кг	гомогенат печінки	4,27± 0,07	1,26± 0,19*	2,16± 0,34*	3,83± 0,11#	4,12± 0,09#	3,88± 0,11#	4,16± 0,05#
Каталаза, мкат/л	сироватка крові	0,19± 0,01	0,96± 0,05*	0,79± 0,03*	0,45± 0,02*#	0,38± 0,02*#	0,27± 0,05#	0,21± 0,02#
Каталаза, мкат/кг	гомогенат печінки	58,79± 2,38	19,76± 0,82*	26,63± 1,07*	58,38± 2,14#	58,16± 2,20#	56,23± 1,34#	57,31± 1,56#

дення естрогенів і прогестинів зменшився на 59 %, а корекція тіотриазоліном супроводжувалась збільшенням концентрації мідьоксидази в 2,2 раза, відносно уражених щурів, причому показник лише на 12 % відрізнявся від рівня тварин контрольної групи (табл. 5). Аналогічна тенденція до нормалізації, проте дещо менш виражена, зафіксована і у групі тварин, яким АФ вводили 7 діб.

Пероксидазна активність крові при корекції тіотриазоліном знизилась, відповідно, на 159 і 162 % порівняно з показниками уражених тварин. Ще більший ефект проявив гепадиф, введення якого супроводжувалось нормалізацією пероксидазної активності крові і концентрації церулоплазміну.

Щодо стану глутатіонової системи, то вона також зазнавала істотних змін. При дії ацетамінофену після введення естрогенів і прогестинів активність глута-

тійпероксидази вірогідно знижувалась порівняно з тваринами контрольної групи у 3,6 раза, а введення тіотриазоліну призвело до підвищення активності у 3,1 раза, порівняно з ураженими тваринами.

Показник активності глутатіонредуктази зріс у 2,4 раза відносно уражених тварин і становив 82 % від норми. Виявлено, що концентрація відновленого глутатіону, яка зменшувалась при дії ацетамінофену, за корекції тіотриазоліном збільшилась у 3,2 раза і становила 79 % від рівня тварин контрольної групи (табл. 6).

При дії ацетамінофену у вищій тепапевтичній дозі впродовж 7 діб на фоні 40-добового введення комбінованих контрацептивів також констатовано у крові тварин пригнічення глутатіонової ланки антиоксидантного захисту. Активність глутатіонпероксидази становила 54,7 % від рівня тварин контрольної гру-

Таблиця 5. Пероксидазна активність крові та вміст церулоплазміну у плазмі крові щурів за умов гострого токсичного та субхронічного ураження ацетамінофеном після 40-добового застосування етинілестрадіолу і левоноргестрелу та при корекції тіотриазоліном і гепадифом, (M±m)

Показник	Досліджуваний матеріал	Група тварин						
		Контроль n = 6	ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції тіотриазоліном		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції гепадифом	
			Одно-разово n = 6	7 діб n = 6	Одно-разово n = 6	7 діб n = 6	Одно-разово n = 6	7 діб n = 6
Пероксидазна активність крові, мкмоль·л	кров	282,60± 6,32	615,05± 18,9*	512,5± 2,19*	386,95± 17,06**	316,59± 14,54**	318,66± 8,14#	296,72± 11,09#
Церулоплазмін, мг/л	плазма крові	251,92± 2,68	103,33± 2,01*	136,9± 1,76*	221,90± 5,57**	174,86± 5,65**	233,64± 2,77#	224,07± 3,11#

Таблиця 6. Активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та вміст відновленого глутатіону щурів за умов гострого токсичного та субхронічного ураження ацетамінофеном після 40-добового застосування етинілестрадіолу і левоноргестрелу та при корекції тіотриазоліном і гепадифом, (M±m)

Показник	Досліджуваний матеріал	Група тварин						
		Контроль n = 6	ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу і корекції тіотриазоліном		ацетамінофен після 40-добового введення левоноргестрелу, етинілестрадіолу, і корекції гепадифом	
			Одно-разово n = 6	7 діб n = 6	Одно-разово n = 6	7 діб n = 6	Одно-разово n = 6	7 діб n = 6
Глутатіонпероксидаза, ммоль/ хв·кг	гомогенат печінки	0,242± 0,011	0,066± 0,007*	0,132± 0,01*	0,208± 0,02#	0,220± 0,021#	0,196± 0,013#	0,211± 0,012#
Глутатіонредуктаза, ммоль/ кг·хв	гомогенат печінки	77,44± 3,42	26,54± 2,18*	48,26± 0,53*	63,14± 2,75**	71,27± 3,38#	60,11± 1,05**	69,78± 1,56#
Відновлений глутатіон, ммоль/ кг	гомогенат печінки	4,27± 0,04	1,48± 0,28*	3,11± 0,015*	3,36± 0,10**	3,72± 0,08#	3,11± 0,12**	3,66± 0,07#

пи, активність глутатіонредуктази – 62,4 %, а концентрація відновленого глутатіону – 72,8 % від норми. Введення тіотриазоліну виявило протекторний вплив на досліджувані показники у крові щурів: активність глутатіонпероксидази підвищилась у 1,7 раза, глутатіонредуктази – у 1,48 раза, а концентрація відновленого глутатіону – в 1,2 раза, що може бути наслідком зв'язування реактивних метаболітів ацетаминофену з вільними сульфгідрильними групами тіотриазоліну, а отже, збереження резерву відновленого глутатіону. Корекція гепатидифом також привела до позитивних

результатів, однак він був менш ефективним, ніж тіотриазолін, що, очевидно, пов'язане з механізмом дії цих препаратів.

Висновки. Використання тіотриазоліну та гепатидифу в тварин з токсичним ураженням ацетаминофеном після тривалого уведення естрогенів і прогестинів супроводжується пригніченням утворення активних форм кисню мононуклеарними лейкоцитами, зниженням інтенсивності процесів ліпідної і білкової пероксидації, нормалізацією ферментної і неферментної ланок антиоксидантної системи.

Література

1. Kehlet H. Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short term? / H. Kehlet, J. B. Dahl // *Drugs*. – 1992. – № 44. – P. 38–41.
2. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Marret, O. Kurdi, P. Zufferey, F. Bonnet // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102, № 6. – P. 1249–1260.
3. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy / T. F. Cobby, I. M. Crighton, K. Kyriakides, G. J. Hobbs // *Br. J. Anaesth.* – 1999. – № 83. – P. 253–256.
4. Delbos A. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain / A. Delbos, E. Boccard // *J. Pain Symptom Manage.* – 1995. – № 10. – P. 279–286.
5. Peduto V. A. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol / V. A. Peduto, M. Ballabio, S. Stefanini // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1998. – № 42. – P. 293–298.
6. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery / J. Hernandez-Palazon, J. A. Tortosa, J. F. Martinez-Lage [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2001. – № 92. – P. 1473–1476.
7. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine / S. M. Siddik, M. T. Aouad, M. I. Jalbout [et al.] // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2001. – № 26. – P. 310–315.
8. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning / L. F. Prescott, R. N. Illingworth, J. A. Critchley, A. T. Proudfoot // *B. M. J.* – 1979. – № 2. – P. 1097–1100.
9. Dargan P. I. Measuring paracetamol concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: does it change outcome? / P. I. Dargan, S. L. Ladhani, A. L. Jones // *Emerg. Med. J.* – 2001. – № 18. – P. 178–182.
10. Gyamlani G. G. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental / G. G. Gyamlani, C. R. Parikh // *Crit. Care.* – 2002. – № 6. – P. 155–159.
11. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : методические рекомендации / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Ю. О. Шульпекова. – М. : М-Вести, 2009. – 20 с.
12. Минушкин О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени / О. Н. Минушкин // *Лечащий врач*. – 2002. – № 6. – С. 55–58.
13. Садыков К. Б. Опыт применения гепатопротектора Гепатидиф при хронических вирусных гепатитах В и С / К. Б. Садыков // *Медицина*. – 2003. – № 5. – С. 46–50.
14. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К. : Тов. Рада, 2006. – 628 с.
15. J. A. Ibdah, P. Perlegas, Y. Zhao [et al.] Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance / J. A. Ibdah, P. Perlegas, Y. Zhao [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 1381–1390.
16. The role of adenosylmethionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis / S. Nei, S. Signorelli, D. Sterna [et al.] // *Clin. drug Invest.* – 2002. – Vol. 22. – P. 191–195.
17. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
18. Сопоставление различных подходов к определению перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лившиц // *Вопросы мед. химии*. – 1989. – № 1. – С. 127.
19. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М., 1972. – 252 с.
20. Кругликова Г. О. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію / Г. О. Кругликова, Ц. М. Штутман // *Укр. біохім. журн.* – 1976. – Т. 48, № 2. – С. 227–233.
21. Ellman George L. Tissue sulfhydryl groups / L. Ellman George // *Arch. of Biochem. and Biophys.* – 1959. – Vol. 82, № 1. – P. 70–77.
22. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // *Буковинський мед. вісн.* – 1998. – 2, № 1. – С. 156–158.
23. Beachamp C. Superoxide dismutase: improved assay and assay applicable to acrilamide gels / C. Beachamp, J. Fridovich // *Analyt. Biochem.* – 1974. – Vol. 44, № 7. – P. 276–279.

24. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
25. Определение активности каталазы / М. А. Корольюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
26. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск, 1982. – 311 с.
27. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковска // Гигиена и санитария. – 1971. – № 10. – С. 89–93.
28. Чечина О. Е. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза / О. Е. Чечина, А. К. Биктасова, Е. В. Сазонова, О. Б. Жукова, Т. С. Прохоренко, И. В. Крат, Н. Ю. Часовских, В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 67–72.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО И СУБХРОНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АЦЕТАМИНОФЕНОМ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ ТИОТРИАЗОЛИНОМ И ГЕПАДИФОМ

И. Б. Ивануса

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: судя по результатам исследований, можно утверждать о активации ПОЛ у животных, пораженных ацетаминофеном на фоне длительного введения эстрогенов и прогестинов. Об этом свидетельствует повышение концентрации активных форм кислорода, которые продуцируются мононуклеарными лейкоцитами, содержания продуктов липопероксидации: малонового альдегида, диеновых и триеновых конъюгатов. Способность корректирующих факторов тормозить образование этих продуктов в плазме и гомогенате может косвенно свидетельствовать о антиокислительных свойствах препаратов, поэтому представляло интерес исследовать влияние тиотриазолина и гепадифа на активность этих процессов у крыс, пораженных ацетаминофеном на фоне длительного введения эстрогенов и прогестинов.

Ключевые слова: ацетаминофен, тиотриазолин, гепадиф, свободнорадикальное окисление липидов и белков, антиоксидантная система.

FEATURES OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM PARAMETERS OF ANIMALS AT ACUTE TOXIC AND SUBCHRONIC POISONING BY ACETAMINOPHEN WITH PROLONGED USAGE OF ESTROGEN AND PROGESTIN AT THE CORRECTION BY THIOTRIAZOLINE AND HEPADIF

I. B. Ivanusa

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: activation of lipid peroxidation of animals at poisoning by acetaminophen with prolonged usage of estrogen and progestin are investigated. This is evidenced by increased concentration of reactive oxygen species by mononuclear leukocytes, the content of lipid peroxidation products: malondialdehyde, diene and triene conjugates. The ability of the corrective factors inhibits the formation of these products in the plasma and homogenate can indirectly evidenced about the antioxidant properties of the drug. So it is interested to investigate the influence of thiotriazoline and hepadif on activity of these processes in rats, which are poisoned by acetaminophen with prolonged usage of estrogen and progestin.

Key words: acetaminophen, thiotriazoline, hepadif, free radical oxidation of lipids and proteins, antioxidant system.

Отримано 15.04.2015

ВИВЧЕННЯ ПРОТИГЕРПЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК АЛЬТАБОР

©Т. В. Крутських¹, Н. В. Нестерова², С. Д. Загородня²

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

²Інститут мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України, Київ

Резюме: вивчено протівірусну активність таблеток Альтабор. Визначено, що препарат володіє протигерпетичною активністю як в лікувальних, так і в профілактичних схемах застосування.

Ключові слова: альтабор, протигерпетична активність, герпес, таблетки.

Вступ. Загальноприйнята класифікація гострих та рецидивуючих герпесвірусних захворювань людини на сьогодні все ще не прийнята. Це пов'язано з тим, що поки що хворі з даними захворюваннями звертаються не до одного спеціаліста, а до лікарів різних спеціальностей – залежно від локалізації гострих та рецидивуючих процесів, внаслідок чого в клінічній практиці діагноз герпесвірусного захворювання має «топічний» характер, етіологія захворювання ігнорується і програмне етіопатогенетичне лікування не проводиться. Сьогодні герпетична інфекція привертає все більше уваги як медичного, так і немедичного кола суспільства. Це пов'язано з тим, що герпес, відомий з давніх часів як малорозповсюджене та малозначуще захворювання, останнім часом значно розширив своє значення в патології людини. Підвищена зацікавленість до герпетичної інфекції зумовлена також низкою інших причин і насамперед тим, що зараз вона розповсюджена в різних районах світу, уражуючи до 95 % населення, а вірус, який її викликає, здатен уражати практично всі органи і системи людського організму і спричиняти різні форми інфекції – гостру, латентну і хронічну рецидивуючу [1, 2]. Клінічно герпес перебігає як різноманітне, складне і нерідко тяжке захворювання з ураженням багатьох органів та тканин, що є підставою розглядати його як загальну системну хворобу організму [3, 4].

Сучасна медицина не має методів лікування, які дозволяють елімінувати вірус простого герпесу з організму людини. До недавня лікування герпесу було взагалі симптоматичним. Призначали засоби, які підсушували, знеболювали, охолоджували та запобігали інфікуванню уражень іншими мікроорганізмами. Намагалися застосовувати і протівірусні препарати (мазь з оксоліном, теброфеном), однак ефективність більшості протівірусних засобів залишала бажати кращого. І сьогодні лікування герпетичної інфекції складне і характеризується невисокою ефективністю. Тому методи лікування спрямовані на перешкоджання розвитку або відновленню тих порушень, які викликає активація вірусу герпесу в організмі. В цей

час існує два основних напрямки в лікуванні герпесу, це, по-перше, застосування етіопатогенетичної протівірусної терапії, основне місце в котрій відводиться ациклічним нуклеозидам – ацикловіру (зовіракс, ацикловір-акрі), валацикловіру (валтрекс) та фамцикловіру (фамвір), та, по-друге, комплексний метод лікування, який містить імунотерапію (специфічну та неспецифічну) в поєднанні з протівірусною терапією [5, 6, 7, 8].

Кількість лікарських препаратів для лікування герпетичних уражень досить обмежена, тому створення нових оригінальних препаратів є доцільним та своєчасним. Одним з таких лікарських засобів є оригінальний вітчизняний препарат – таблетки Альтабор, створені на основі субстанції Альтабор, що володіє протигерпетичною та інтерференогенною дією [9].

Метою нашої роботи стали дослідження з визначення протигерпетичної активності таблеток Альтабор.

Методи дослідження. Протигерпетичну активність таблеток Альтабор вивчали на моделях *in vitro* та *in vivo*.

Для вивчення антигерпетичної активності таблеток альтабор *in vitro* використовували культуру клітин RK-13 (перещеплювані культури клітин нирки кроля), що перевивається, інфіковану вірусом герпесу 1-го типу, штаму VC (ВПГ) з інфекційним титром 4 - 6,5 Іg ТЦД₅₀ або вірусним навантаженням 382 248 г/екв. Культуру клітин вирощували на ростовому середовищі, що складалось з 90 % середовища RPMI 1640 (Sigma, США), 10 % сироватки ембріону великої рогатої худоби (Sigma, США) і антибіотиків – пеніциліну та стрептоміцину (по 100 мкг/мл).

У роботі використано таблетки. Діюча речовина: альтабор (у перерахунку на танінову кислоту і суху речовину) – 20 мг. Таблетки подрібнювали, наважку розчиняли в культуральному середовищі RPMI 1640 без сироватки до концентрації 1 мг/мл діючої речовини та стерилізували, використовуючи стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм (Sarstedt, США).

Протигерпетичну активність таблеток Альтабор вивчали в добових культурах клітин RK-13. Серед-

овище росту зливали, на моношар клітин наносили препарат або вірус герпесу залежно від модифікації експерименту. Через 1 год контакту неадсорбований вірус герпесу видаляли і до лунок вносили підтримуюче середовище (ростове середовище без сироватки) – профілактична схема. При лікувальній схемі наступного дня до лунок плашок, які інкубували з різними розведеннями препарату, вносили вірус герпесу в дозі 100 ТЦД₅₀, а до лунок, які були інфіковані вірусом герпесу, вносили препарат в діапазоні концентрацій 1,5 – 100 мкг/мл. Клітини протягом 5 днів інкубували в термостаті при 37 °С з додаванням CO₂. Через 5 днів збирали культуральне середовище з лунок плашок і визначали інфекційний титр у кожній пробі при профілактичній та лікувальній дії препарату.

Антигерпетичну активність таблеток Альтабор *in vivo* вивчали відносно вірусу простого герпесу 1 на моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту в білих безпородних мишей [10]. Препарат вводили по 0,3 мл *per os* за такими схемами: I – профілактична: за 24 год до інфікування і потім щоденно протягом 3 днів; II – лікувальна: через 24 год після зараження вірусом герпесу і потім протягом 3 днів. Як референтний препарат застосовували «Віролекс» KRKA (Словенія), який найчастіше застосовують для лікування герпетичних захворювань.

Для дослідження було використано три групи тварин:

- 1 – миші, яким вводили альтабор в концентрації 0,5мг/кг + вірус герпесу
- 2 – миші, яким вводили віролекс в дозі 100 мг/кг + вірус герпесу;
- 3 – миші, яким вводили фізіологічний розчин + вірус герпесу.

Результати й обговорення. Результати репродукції вірусу простого герпесу *in vitro* при профілактичному та лікувальному введенні таблеток альтабор наведено в таблиці 1.

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що як при лікувальній, так і при профілактичній різних концентрацій таблеток Альтабор (від 100 до 6,2 мкг/мл) спостерігалась виражена протигерпетична активність. При профілактичній дії таблеток Альтабор мінімально активна концентрація склала 6,2 мкг/мл, для лікувальної дії – 3,1 мкг/мл.

Результати проведених досліджень *in vivo* представлено в таблиці 2.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що таблетки Альтабор мають виражену профілактичну дію в дозі 0,5 мг/кг *per os*, більш ефективно захищають мишей від герпетичного менінгоенцефаліту, ніж препарат Віролекс. Також на підставі

Таблиця 1. Вплив таблеток Альтабор на репродукцію вірусу простого герпесу

Концентрація препарату, мкг/мл	Профілактична дія		Лікувальна дія	
	інфекц. титр, Ig ТЦД ₅₀	інгібіюв. інфекц. титру, Ig ТЦД ₅₀	інфекц. титр, Ig ТЦД ₅₀	інгібіюв. інфекц. титру, Ig ТЦД ₅₀
100	1,0	3,0	2,0	2,0
50	1,0	3,0	2,0	2,0
25	0	4,0	0	4,0
12,5	0	4,0	0	4,0
6,2	1,0	3,0	0	4,0
3,1	4,0	0	0	4,0
1,5	4,0	0	4,0	0
0	4,0	–	4,0	–

Таблиця 2. Активність таблеток Альтабор при профілактичній та лікувальній схемах дослідження

Препарат	Кількість загиблих мишей, %	Кратність захисту	Індекс ефективності
Профілактична схема дослідження			
альтабор	33,5	3,0	66,5
віролекс	70,0	1,4	28,0
плацебо	100,0	–	–
Лікувальна схема дослідження			
альтабор	40,0	2,5	60,0
віролекс	58,3	1,7	41,1
плацебо	100	–	–

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин Pharmacological researches of biologically active substances

визначеного індексу ефективності (IE=60) можна стверджувати про виражену лікувальну активність таблеток Альтабор, які значно ефективніші за Віролекс.

Висновки. Результатами проведених досліджень з вивчення протівірусної активності таблеток Альтабор встановлено, що препарат проявляє виражену протигерпетичну активність як в лікувальній, так

і профілактичній схемах застосування. При профілактичній дії таблеток альтабор мінімально активна концентрація склала 6,2 мкг/мл, при лікувальній дії – 3,1 мкг/мл. У дозі 0,5 мг/кг per os альтабор більш ефективно захищає мишей від герпетичного менінгоенцефаліту, ніж препарат Віролекс, в 2 рази краще при профілактичній та в 1,5 рази при лікувальній схемах застосування.

Література

1. Овчинникова Л. К. Герпетическая инфекция / Л. К. Овчинникова // Фарм-спектр. – 2008. – № 20. – С. 34 – 38.
2. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова. – СПб. : СпецЛит., 2006. – 303 с.
3. Хахалин Л. Н. Герпесвирусные заболевания человека [Электронный ресурс] / Л. Н. Хахалин, Е. В. Соловьева. – Режим доступа: <http://www.clinpharma.com/magazine/journal5/gerp1.htm>.
4. Бобрицька Л. О. Особливості перебігу та аспекти фармакотерапії герпесвірусної інфекції / Л. О. Бобрицька, О. А. Рубан, Д. С. Пуляев // Zbiór raportów naukowych. «Postępy w nauce w ostatnich latach. Nowych rozwiązań». (28.12.2012 – 30.12.2012) – Warszawa: Wydawca: Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2012. – Część 9. – С. 29–31.
5. Абрамова Т. В. Новые возможности терапии генитального герпеса / Т. В. Абрамова, И. Б. Мерцалова // Terra Medica. – 2012. – № 1. – С. 26 – 33.
6. Волянський Ю. Л. Дослідження специфічної активності лікарського препарату на основі валацикловіру / Ю. Л. Волянський, Л. О. Бобрицька // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 103–105.
7. Савичук Н. О. Превентивна та протирецидивна терапія захворювань слизової оболонки порожнини рота й губ, асоційованих з вірусами герпесу / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2011. – № 5. – С. 35–38.
8. Киселев О. И. Герпесвирусные инфекции: лекарственные препараты и ПЦР–мониторинг терапии [Электронный ресурс] / О. И. Киселев, Г. Р. Виноградская, М. А. Струкова. – Режим доступа: <http://www.influenza.spb.ru/Herpes/book/herpes.htm>.
9. Пат. на винахід 99317 Україна, МПК А61К 36/18, А61К 9/20, А61Р 31/12, Фармацевтична композиція у формі таблеток для лікування вірусних захворювань / Тищенко Р. О., Кобилинська В. І., Крутских Т. В., Безпалько Л. В., Сова Є. О., Шаламай А. С.; – № а201007829; заявл. 22.06.2010; опубл. 10.08.2012, Бюл. № 15.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК АЛЬТАБОР

Т. В. Крутских¹, Н. В. Нестерова², С. Д. Загородняя²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

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

Резюме: изучена противовирусная активность таблеток Альтабор. Определено, что препарат обладает противогерпетической активностью как в лечебных, так и профилактических схемах применения.

Ключевые слова: альтабор, противогерпетическая активность, герпес, таблетки.

STUDY OF ANTIHERPETHICAL ACTIVITY OF TABLETS ALTABOR

T. V. Krutskykh¹, N. V. Nesterova², S. D. Zahorodnya²

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

²Institute of Microbiology and Virology of NAS of Ukraine, Kyiv

Summary: there studied was the antiviral activity of tablets Altabor. It was determined that the drug has antiherpetic activity as therapeutic and prophylactic use of schemes.

Key words: altabor, antiherpethetical activity, herpes, tablets.

Отримано 18.03.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською
УДК 615.1:616.72:339.13

АНАЛІЗ ПРОБЛЕМ ТА РОЗРОБКА ЗАХОДІВ ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ЛЕЙКОЗИ В УКРАЇНІ

© Г. Л. Панфілова, О. В. Цурікова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті представлено результати анкетування лікарів онкологів та гематологів за комплексом питань, що стосуються організації надання медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні. За одностайною оцінкою лікарів вирішення проблем в організації ефективної медичної та фармацевтичної допомоги повинно реалізовуватися у площині впровадження обов'язкового медичного страхування у практичну охорону здоров'я. Майже кожен другий експерт зазначив про низький рівень задоволення потреби у лікарських препаратах (варіант відповіді «менш ніж 25% від потреби у ліках»), а більше половини опитаних вважає недоцільним віддавати перевагу вітчизняним препаратам-аналогам при бюджетних закупівлях ліків. До основних проблем в організації фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози експертами віднесені фінансові за змістом («низькі доходи населення» та «недостатній рівень бюджетного фінансування цільової програми «Онкологія»), важливого значення набуває також «відсутність системної та чіткої державної політики у фармацевтичному секторі економіки». За результатами проведених досліджень розроблений перелік заходів щодо підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні, які повинні реалізовуватися на двох рівнях (макроекономічному та рівні закладів охорони здоров'я).

Ключові слова: експертне опитування, лейкоз, фармацевтична допомога, фармацевтичне забезпечення.

Вступ. За даними Національного канцер-реєстру, лейкози стабільно займають перші позиції в структурі захворюваності та смертності населення від злоякісних новоутворень серед вікової групи від 0 до 17 років, яка формує потенціал нашої держави та суспільства в цілому. За умов негативної тенденції до планомірного вимирання населення України, яка спостерігається упродовж останнього десятиліття, високий рівень смертності від лейкозів серед найбільш перспективної групи мешканців країни виглядає як соціально значуще питання. За умов фінансово-економічної кризи і, як наслідок, хронічного дефіциту у фінансуванні вітчизняної онкогематологічної служби, доступність фармацевтичної допомоги, що надається хворим на лейкози в Україні, залишається вкрай низькою [2, 5–7]. Важливе місце у визначенні напрямків подолання проблеми низького рівня ефективності надання медичної та фармацевтичної допомоги хворим на лейкози має аналіз думки лікарів (онкологів, гематологів), які в системі охорони здоров'я (СОЗ) постають як основний взаємопов'язувальний елемент у відносинах між пацієнтами та фармацевтичними працівниками [1, 4, 7].

Методи дослідження полягали у визначенні проблем та розробці заходів щодо підвищення ефективності організації фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні. Для досягнення мети були розроблені такі завдання: провести анкетування лікарів та обробити його результати; визначити основні проблеми в організації надання медичної та фар-

мацевтичної допомоги хворим на лейкоз в Україні за комплексом напрямків; за результатами систематизації результатів попередньо проведених досліджень та даних анкетування лікарів розробити заходи з підвищення рівня ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні.

Об'єктами досліджень були обрані дані експертного опитування лікарів онкологів та гематологів, яке проводилось протягом 2012–2014 рр. у Донецькій, Дніпропетровській, Львівській, Вінницькій, Полтавській, Харківській, Київській областях та АР Крим (м. Сімферополь, м. Керч, м. Євпаторія, м. Севастополь). При визначенні обсягу вибірки респондентів враховано рівень необхідної точності отриманих досліджень. Так, точність повинна була бути такою, що допустимий інтервал встановлювався на рівні $\Delta = \pm 0,05$, а 95,0 % – необхідний рівень достовірності [8]. Всього було розіслано 150 (100 %) анкет, з яких було повернено 137 (91,33 %) примірників. Внаслідок недбалого ставлення до роботи було прийнято 126 (84,0 %) анкет. З кожної анкети розраховували показник компетентності респондентів [7]. У подальшому використовували дані анкет експертів з дуже високим, високим та достатнім рівнями компетентності (92 опитаних – 73,02 % від загальної кількості прийнятих до роботи анкет). З метою отримання достовірних даних за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel 2010 та стандартних програм прикладного статистичного аналізу Statistica 6.0 (ліцензія програмного продукту V.7. English – V.6 Russia

К 892818) була здійснена оцінка однорідності сукупності опитаних та ступінь узгодженості їх думок [8].

Результати й обговорення. Результати обробки даних на перше запитання анкети (*«Вкажіть, будь-ласка, основні фактори, які впливають на призначення ЛП, що використовуються у патогенетичному лікуванні лейкозів»*) наведені у таблиці 1. Нами був складений рейтинг важливості факторів у призначенні ЛП, які використовуються у фармакотерапії лейкозів.

Як видно з даних таблиці 1, лідируючими є фактори клініко-економічного та нормативного-правового характеру. Замикають рейтинг фактори, що пов'язані з традиційністю призначень та можливістю застосування того або іншого найменування ЛП за відсутністю більш ефективного. Такі важливі для організації ефективного фармацевтичного забезпечення фактори, як «низька ціна препарату» та «інформація про наявність ЛП в аптечній мережі, що обслуговує ЗОЗ», посіли у рейтингу VI та VII позиції. На закриті запитання *«Чи задоволені Ви рівнем організації та фінансуванням профілактичної роботи, лікувально-діагностичного процесу та фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні?»* з загальної кількості опитаних тільки 8 (8,70 %) експертів дали стверджувальну відповідь, 6 опитаних (6,52 %) мали труднощі з відповіддю. Більшість експертів (63 експерти або 68,48 %) дали варіант відповіді «Частково задоволені», а 15 опитаних (16,30 %) відмітили негативний варіант відповіді. Тобто кожен шостий опитаний лікар висловив своє незадоволення загальним рівнем організації та фінансуванням медичної допомоги та фармацевтичним забезпеченням хворих на лейкози в Україні.

Далі лікарі повинні були визначити основні напрямки вирішення зазначеної проблеми. Результати досліджень представлені у таблиці 2. Слід зазначити, що до переліку варіантів відповідей спеціально були включені різні за рівнем реалізації (макро- та мікро-рівень) та характером напрямки. На нашу думку, це дозволяє розширити масштаб розгляду проблеми. До трійки напрямків-лідерів, за оцінкою фахівців, увійшли наступні: «реформування вітчизняної системи охорони здоров'я у напрямку впровадження моделі ОМС; «матеріально-технічне переобладнання ЗОЗ»; «активізація та координація діяльності громадських та благодійних фондів». Наявність останнього з поданих напрямків у складі трійки-лідерів є специфічним для онкогематології. Активна підтримка хворих на лейкози та членів їх родин є одним з найважливіших напрямків у діяльності громадських та благодійних організацій, що функціонують в онкології за кордоном та в Україні. Важливою перешкодою в організації роботи вітчизняних благодійних організацій є відсутність відповідної нормативно-правової бази та продуктивного досвіду в організації ефективної роботи. Важливе значення лікарі приділяють також питанню реформування онкогематологічної служби в Україні (IV позиція у рейтингу) та підвищенню заробітної плати медичним працівникам (V позиція).

Приблизно кожен другий опитаний лікар (58,70 % – 52,17 % від загальної кількості опитаних) вважає за необхідне «впровадження ДЦП «Гематологія», «збільшення доходів населення» та «посилення ролі

Приблизно кожен другий опитаний лікар (58,70 % – 52,17 % від загальної кількості опитаних) вважає за необхідне «впровадження ДЦП «Гематологія», «збільшення доходів населення» та «посилення ролі

Таблиця 1. Рейтинг факторів щодо призначень ЛП у хворих на лейкози

Фактори	Кіль-ть опит.	%	Рейтинг фактора
Клінічна стадія розвитку патологічного процесу	92	100,00	I
Загальний стан хворого	92	100,00	I
Наявність лікарського препарату (ЛП) у протоколах надання медичної допомоги за спеціальністю «Гематологія» та Державному формулярі (ДФ) лікарських засобів (ЛЗ)	86	93,48	II
Наявність доказової бази за параметрами ефективність/безпеку/раціональність	74	80,04	III
Власний клінічний досвід ефективності застосування ЛП у лікуванні хворих	67	72,83	IV
Низький рівень розвитку побічної дії ЛП у пацієнтів	51	55,44	V
Низька ціна препарату	34	36,96	VI
Інформація про наявність ЛП в аптечній мережі, що обслуговує склад охорони здоров'я (ЗОЗ)	27	29,35	VII
Вираженість симптоматичних проявів захворювання на фоні прийому препаратів	25	27,17	VIII
Інші причини	18	19,57	IX
Традиційність застосування	15	16,30	X
Застосування саме цього найменування у зв'язку з відсутністю більш ефективного ЛП	10	10,87	XI

Таблиця 2. Основні напрямки вирішення проблеми підвищення рівня організації та фінансування лікувально-діагностичного процесу й фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози (думка експертів)

Напрямки вирішення проблеми	Кіль-ть опит.	%	Рейтинг фактора
Реформування вітчизняної системи охорони здоров'я у напрямку впровадження моделі обов'язкового медичного страхування (ОМС)	92	100,00	I
Матеріально-технічне переобладнання ЗОЗ	84	91,30	II
Активізація та координація діяльності громадських та благодійних фондів	83	90,22	III
Реформування онкогематологічної служби України	77	83,70	IV
Підвищення заробітної плати медичним працівникам	68	73,91	V
Впровадження державної цільової програми (ДЦП) «Гематологія»	54	58,70	VI
Збільшення доходів населення	51	55,44	VII
Збільшення обсягів державного фінансування зі збереженням існуючої бюджетної моделі фінансування медицини	50	54,35	VIII
Посилення ролі державних органів у процесі контролю за розподілом та ефективністю використання бюджетних коштів	48	52,17	IX
Підвищення вимог до кваліфікаційного рівня лікарів та фармацевтів	12	13,04	X
Розвиток сімейної медицини у практичній охороні здоров'я	7	7,61	XI

державних органів у процесі контролю за розподілом та ефективністю використання бюджетних коштів». Цікавим є той факт, що при наявності стовідсоткової підтримки опитаними лікарями напрямку запровадження соціальної моделі ОМС, половина з них же (50 опитаних – 54,35 %) вважає за необхідне збільшення обсягів державного фінансування зі збереженням існуючої бюджетної моделі фінансування медицини. Встановлене протиріччя в оцінці експертами напрямків вирішення проблеми, яка розглядається, пов'язане, на нашу думку, з інертністю мислення або недостатнім рівнем обізнаності лікарів за комплексом проблем щодо впровадження ОМС у вітчизняну СОЗ.

На наступне закрите запитання **«Як можна оцінити рівень забезпечення потреби в ЛП у ЗОЗ, де Ви працюєте?»** практично кожен другий опита-

ний (43,49 %) відмітив варіант відповіді «менш ніж 25 % від потреби у ЛП» (рис. 1). Жоден лікар не відмітив відповідь «0% від необхідної потреби у ЛП» та «100 % задоволення потреби в ЛП».

На запитання **«Як часто у Вас виникає необхідність призначення дорогих імпорتنих ліків, що не входять до переліку ЛЗ і ВМП, які закуповуються за бюджетні кошти у ЗОЗ?»** практично однакова за кількістю сукупність опитаних експертів вказала варіанти відповідей «Часто» (38 лікарів – 41,30 %) та «Зрідка» (36 – 39,13 %), а решта обрала відповідь «Дуже часто» (18 – 19,57 %). При цьому жоден опитаний лікар не відмітив варіант відповіді «Не виникає ніколи». Враховуючи вкрай низьку платоспроможність населення України, логічним виглядає результат відповіді лікарів на наступне запитання **«Як часто пацієнти відмовляються від**

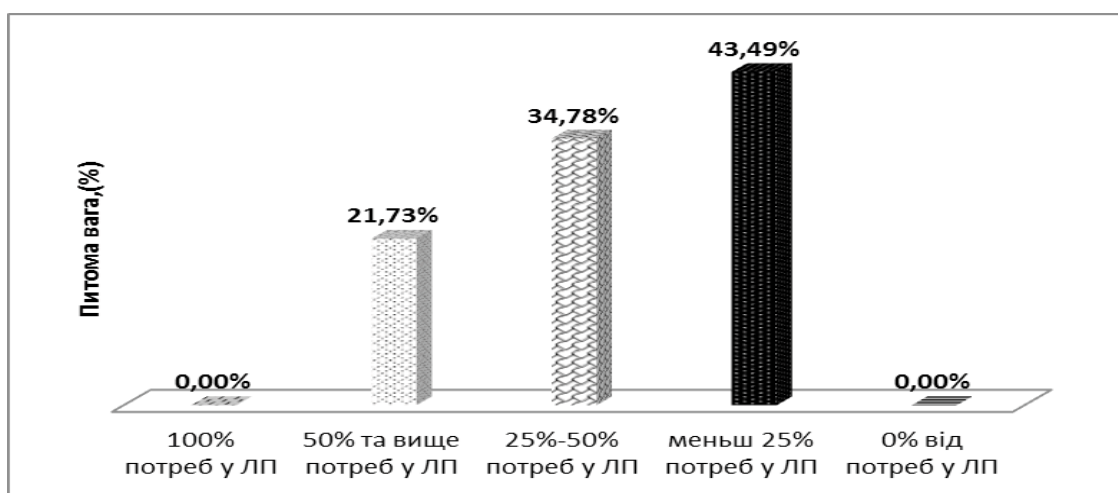


Рис. 1. Експертна оцінка рівня задоволення потреби в ЛП у ЗОЗ.

прийому ЛЗ, що пропонуються у ЗОЗ, віддаючи перевагу самостійній купівлі імпорتنих препаратів-аналогів?». Три четвертих опитаних лікарів (70 експертів – 76,09 %) відповіли «Дуже рідко», а 18 (19,57 %) опитаних відмітили відповідь «Практично ніколи». Лише 4 експерти (4,35 %) відмітили відповідь «У 50 % випадків». Жоден лікар не зазначив варіант відповіді «У більшості випадків». Як бачимо, проблеми фінансового забезпечення в організації лікувально-діагностичного процесу та фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози займають пріоритетне місце та потребують негайного вирішення, що повною мірою можливе лише за умов впровадження соціальної моделі ОМС.

Далі лікарям пропонували відповісти на таке запитання «Чи вважаєте Ви за доцільне при бюджетних закупівлях ЛЗ віддавати перевагу вітчизняним препаратам-аналогам?». За результатами обробки анкет встановлено, що більше половини опитаних 55 (59,78 %) відмітили негативний варіант відповіді. 28 експертів (30,44 %) опитаних лікарів мали труднощі з відповіддю, а всього 9 експертів (9,78 %) відповіли позитивно. Значна більшість експертів за умов дефіциту коштів у СОЗ вважають закупівлю імпорتنих ЛЗ, що застосовуються у хіміотерапії (ХТ), більш доцільною. Це зумовлено, на нашу думку, більш високими клініко-економічними параметрами ефективності застосування імпорتنих ЛП порівняно з вітчизняними препаратами-аналогам. Як свідчать результати маркетингового аналізу сегменту ринку протипухлинних препаратів (ПП), більшість найменувань імпорتنих препаратів, що представлені в Україні, є оригінальними ЛП [7]. Безумовним є той факт, що оригінальні ЛП апіорі мають більш високі клініко-економічні характеристики, ніж їх препарати-генерики (копії).

Наступний блок запитань мав на меті визначити основні проблеми в організації ефективного забезпечення лікарів інформацією про ЛП. Питання інформаційного забезпечення лікувально-діагностичного процесу в практичній онкології та гематології набувають особливого значення за умов активного розвитку ринку ПП, що спостерігається у світі та в Україні. На запитання «Чи маєте Ви достатню інформацію стосовно нових препаратів і схем ХТ хворих на лейкози?» більше половини 54 (58,69 %) опитаних лікарів відповіли позитивно. Про частковий характер задоволення інформаційних потреб було зазначено у 24 анкетах (26,09 %), 13 експертів (14,13 %) мали труднощі з відповіддю і лише один експерт відмітив відповідь «Немаю достатньо». Наступне питання передбачало на меті визначити оптимальні форми надання інформації про нові ЛЗ та схеми ХТ хворих на лейкози. Найбільшу кількість відповідей набрали такі форми надання інформації, як «аналітичні та стислі огляди» та «анотації на монографії, журнальні статті тощо». Зазначені варіанти відповідей відмітили по 70 (76,09 %) лікарів відповідно. Далі з істотним відривом були представ-

лені такі варіанти відповідей, як «автоматизовані інформаційно-пошукові системи» – 42 (45,65 %) експерти. «Тематичні огляди» вважають ефективними 30 (32,61 %) експертів, а «експрес-інформацію або сигнальні повідомлення» – 23 (25,00%) лікарів. Варіант відповіді «теле- та радіореклама» був зазначений всього 7 (7,61 %) експертами. Цей факт є логічним, враховуючи особливості надання фармацевтичної та медичної допомоги хворим на лейкози. Так, за даними клініко-економічного аналізу (КЕА) лікарських призначень хворим на лейкози, що проводився нами раніше, встановлено значне домінування (до 90 %) рецептурних ЛЗ, реклама яких у відкритому інформаційному просторі заборонена. Тому зрозумілою є спрямованість опитаних лікарів на фахову за змістом та формою подання інформацію. Представників фармацевтичних компаній повинен зацікавити той факт, що жоден з опитаних лікарів не відмітив варіант відповіді «Рекламні листи та інформаційні буклети, що пропонуються представниками фірм-виробників ЛП».

Наприкінці анкети були представлені питання, відповіді на які дали змогу оцінити рівень фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози. Враховуючи реалії існуючої системи фармацевтичного забезпечення в Україні, логічним виглядає результат опитування лікарів на запитання «У ЗОЗ, де Ви працюєте, є міжлікарняна аптека державної (комунальної) власності, що обслуговує стаціонарних хворих?». Більш ніж три четвертих опитаних (71 лікар – 77,17 %) відповіли негативно. Мали труднощі з відповіддю 8 опитаних (8,70 %), а решта відповіли позитивно (13 експертів – 14,13 %). У разі негативної відповіді експертам було запропоновано визначити доцільність впровадження діяльності зазначеної аптеки. Більшість експертів, які відповіли негативно на попереднє запитання (56 лікарів – 78,87 % від 71 опитаних), вважають за необхідне організацію роботи у ЗОЗ міжлікарняної аптеки, яка б спеціалізувалася на обслуговуванні стаціонарних хворих. Два експерти (2,82 %) відмітили варіант відповіді «Ні, не потрібно», а 13 (18,31%) опитаних мали труднощі з відповіддю. Далі експертам було запропоновано визначити рівень співпраці аптечних закладів та ЗОЗ, у яких вони безпосередньо працюють у напрямку організації ефективного лікування хворих на лейкози. Результати опитування наведені на рисунку 2.

Як бачимо, більшість опитаних (52 лікарів) оцінюють рівень зазначеної співпраці як «задовільний». Кожен третій опитаний (30 експертів) відмітили варіант відповіді «низький» і лише 10 лікарів вважають, що ефективність співпраці аптечних закладів та ЗОЗ, де вони працюють, висока. Позитивним є той факт, що жоден експерт, відповідаючи на зазначене питання, не відмітив варіант відповіді «незадовільний».

Важливим етапом досліджень, на нашу думку, стало визначення факторів, які впливають на рівень

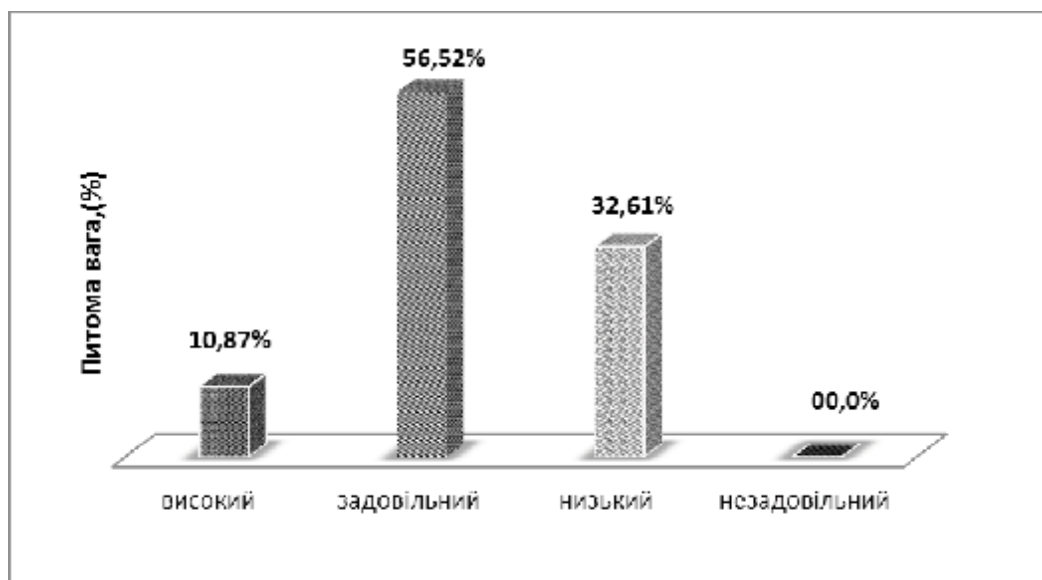


Рис. 2. Оцінка експертів рівня співпраці аптечних закладів та ЗОЗ в організації лікувального процесу хворих на лейкози.

співпраці аптечних закладів та ЗОЗ, а також проблем у фармацевтичному забезпеченні хворих на лейкози в Україні (табл. 3). До основних (I–III позиції у рейтингу) експертами були віднесені фактори

Таблиця 3. Рейтинг факторів, що впливають на рівень співпраці аптечних закладів та ЗОЗ та основних проблем у фармацевтичному забезпеченні хворих на лейкози в Україні

Фактори/Проблеми	Кіль-ть опит.	%	Рейтинг фактора
Фактори, що впливають на рівень співпраці аптечних закладів та ЗОЗ			
Цінова доступність ЛП	71	77,17	I
Кваліфікаційний рівень лікарів та провізорів/фармацевтів	67	72,83	II
Широта асортименту ЛП, що пропонується в аптеці	66	71,74	III
Територіальна близькість аптечних закладів	61	66,30	IV
Особисті якості та налагоджені контакти керівників закладів	39	42,39	V
Рівень інформаційної роботи аптечного закладу	32	34,78	VI
Традиційний характер стосунків, що напрацьований роками співпраці	5	5,43	VII
Форма власності аптеки	4	4,35	VIII
Проблеми у фармацевтичному забезпеченні хворих на лейкози в Україні			
Низькі доходи населення	87	94,57	I
Недостатній рівень бюджетного фінансування цільової програми «Онкологія»	68	73,91	II
Відсутність системної та чіткої державної політики у фармацевтичному секторі економіки	57	61,97	III
Домінування бізнесових інтересів аптеки над її соціальною функцією	54	58,70	IV
Хаотичний характер розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку	52	56,52	V
Високий рівень корупції у фармацевтичному бізнесі	50	54,35	VI
Відсутність дієвих механізмів компенсації (реімбурсації) вартості спожитих ліків	47	51,09	VII
Недостатній рівень кваліфікації провізорів/фармацевтів	21	22,83	VIII
Нецільове використання бюджетних коштів	18	19,57	IX
Відсутність фінансової зацікавленості аптек у співпраці з ЗОЗ, що обслуговують хворих на лейкози	12	13,04	X

«цінової доступності ЛП», «кваліфікаційного рівня лікарів та провізорів/фармацевтів» та наявності «широкого асортименту препаратів у аптеках». Важливе значення в організації зазначеної співпраці, на думку опитаних лікарів, має наявність територіальної близькості аптек та ЗОЗ один від одного (IV позиція у рейтингу). Далі, з істотним відривом (39 опитаних – 42,39%), представлений фактор «особисті якості та налагоджені контакти керівників закладів».

Практично кожен третій експерт вважає важливим фактором «рівень інформаційної роботи аптечного закладу». Найменшу кількість відповідей (4 експерти – 4,35 %) отримав варіант «форма власності аптеки», що є цікавим, враховуючи той факт, що 56 опитаних лікарів вважають за необхідне організацію роботи міжлікарняної аптеки саме державної (комунальної) форми власності, яка б спеціалізувалась на обслуговуванні стаціонарних хворих.

Домінуючими проблемами в організації ефективного фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози більшість експертів вважає фінансові, а саме «низькі доходи населення» та «недостатній рівень бюджетно-

го фінансування цільової програми «Онкологія» (I та II позиції у рейтингу відповідно), що є логічним, враховуючи реалії сьогодення за умов функціонування бюджетної моделі медицини в країні. Замикає трійку лідерів варіант відповіді «відсутність системної та чіткої державної політики у фармацевтичному секторі економіки» (61,97 %). Кожен другий опитаний лікар вважає важливим вплив на ефективність зазначеного процесу внутрішніх факторів розвитку вітчизняної системи фармацевтичного забезпечення населення. Варіанти відповідей «домінування бізнесових інтересів аптеки над її соціальною функцією» (58,70 %), «хаотичний характер розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку» (56,52 %), «високий рівень корупції у фармацевтичному бізнесі» (54,35 %) у рейтингу факторів були представлені один за одним. Окрім цього, половина опитаних (51,09 %) оцінили важливість такого фактора, як «відсутність дієвих механізмів компенсації (реімбурсації) вартості спожитих ліків». Незначним чином впливають на фармацевтичне забезпечення хворих на лейкози, на думку лікарів, такі фактори: «недостатній рівень кваліфікації провізорів/

Таблиця 4. Заходи з підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні

Перелік заходів за рівнями їх реалізації в Україні
Макроекономічний рівень:
впровадження соціальної моделі ОМС; перегляд складу діючого Національного переліку основних ЛЗ і ВМП на відповідність вимогам сучасної онкогематології (наприклад, внесення змін за такими найменуваннями, як іматиніб, дазатиніб та нілотиніб); державна підтримка вітчизняного виробника ПП за допомогою механізмів кредитування, оподаткування, ціноутворення та інвестування; розробка та ефективне впровадження антикризової програми у сфері організації тендерних торгів з закупівель ЛЗ за ДЦП; державна підтримка аптечних закладів різних форм власності та господарювання, що спеціалізуються на обслуговуванні онкогематологічних хворих, в т. ч. на лейкози; налагодження плідної співпраці з міжнародними організаціями, що займаються питаннями допомоги хворим на онкогематологічні патології, в т. ч. на лейкози; розробка та впровадження дієвих механізмів компенсації вартості спожитих ЛП для різних верств населення та груп хворих; підвищення рівня профілактики та первинної діагностики онкогематологічних захворювань, особливо у регіонах з високими показниками захворюваності, смертності та поширеності гемобластозів, в т. ч. лейкозів; розробка та впровадження ДЦП «Гематологія», яка вже проходила процедуру експертної оцінки та громадського обговорення у 2010 р.; підвищення рівня оплати праці лікарів-онкологів та лікарів-гематологів; створення з боку держави сприятливих умов щодо ефективної співпраці громадських, благодійних та інших організацій, з одного боку, та з ЗОЗ й виробників ПП, з іншого; підвищення рівня післядипломної підготовки лікарів-онкологів та лікарів-гематологів.
Рівень спеціалізованих ЗОЗ, у яких надають медичну допомогу та здійснюється фармацевтичне забезпечення хворих на лейкози (мікроекономічний):
впровадження постійно діючих формулярних комітетів у складі ЗОЗ, метою функціонування яких є КЕА раціональності використання ресурсів, що виділяються з державного бюджету та страхових компаній з ОМС; активізація співпраці клінічних провізорів з лікарями за комплексом питань, що стосуються впровадження раціональних моделей фармацевтичного забезпечення хворих за умов обмеженого характеру фінансування ЗОЗ; впровадження автоматизованих пошуково-інформаційних систем в організацію надання медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози, насамперед з метою постійного моніторингу вітчизняного ринку ПП, структури лікарських призначень та споживання ЛЗ; підвищення ефективності співпраці лікарів з провізорами/фармацевтами, що здійснюють фармацевтичне забезпечення хворих на лейкози

фармацевтів» (22,83 %); «нецільове використання бюджетних коштів» (19,57 %); «відсутність фінансової зацікавленості аптек у співпраці з ЗОЗ, що обслуговують хворих на лейкози» (13,04 %). За результатами проведеного анкетування лікарів та систематизації даних досліджень, проведених нами раніше, а також враховуючи українські наміри щодо вступу країни до ЄС та реформування вітчизняної СОЗ у напрямку впровадження ОМС, нами запропоновані заходи з підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози на двох рівнях, а саме макроекономічному (**перший рівень реалізації заходів**) та рівні ЗОЗ (**другий рівень**) (табл. 4) [3, 5–7].

Висновки. 1. За результатами обробки даних анкетування встановлено, що у рейтингу важливості факторів, які впливають на призначення ЛП, лідируючі позиції зайняли фактори клініко-економічного та нормативно-правового характеру. Найменш важливими, на думку експертів, є ті, що пов'язані з традиційністю призначень та можливістю застосування того або іншого найменування ЛП за відсутності більш ефективного препарату.

2. Доведено, що більшість експертів лише частково задоволена рівнем організації та фінансування медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози, а основним напрямком вирішення зазначеної проблеми 100 % опитаних вважають впровадження ОМС в Україні.

3. Практично кожен другий експерт зазначив про низький рівень задоволення потреби в ЛП (варіант відповіді «менш ніж 25 % від потреби у ЛП»), а більше половини опитаних вважає за недоцільне віддавати перевагу вітчизняним препаратам-аналогам при бюджетних закупівлях ЛЗ.

4. Встановлене суперечливе ставлення експертів в оцінці частоти призначень ЛП, які закуповуються за бюджетні кошти. Практично аналогічна кількість

опитаних відмітили варіант відповіді «часто призначаються» та «рідко призначаються». При цьому 75 % експертів зазначили, що пацієнти «дуже рідко» відмовляються від приймання наявних у ЗОЗ ЛП, віддаючи перевагу самостійній оплаті імпортованих препаратів-аналогів.

5. Більше половини лікарів вважає, що мають достатню інформацію про нові ЛП та схеми ХТ, а найбільш доцільними у роботі вважають такі форми її отримання, як «аналітичні та стислі огляди» та «анотації на монографії, журнальні статті тощо».

6. Понад 77,1 % опитаних зазначили в аптеках про відсутність міжлікарняної аптеки державної (комунальної) форми власності, яка обслуговувала стаціонарних хворих у ЗОЗ, де вони працюють, а 56 експертів вважають за доцільне організацію роботи зазначеної аптеки.

7. Більше половини опитаних лікарів оцінили рівень співпраці аптекних закладів та ЗОЗ, де вони працюють як «задовільний», а основним фактором, який впливає на її рівень, вважають «цінову доступність ЛП».

8. До основних проблем в організації фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози експерти віднесли фінансові за змістом фактори, а саме «низькі доходи населення» та «недостатній рівень бюджетного фінансування цільової програми «Онкологія». Важливе значення, на думку експертів, має проблема «відсутності системної та чіткої державної політики у фармацевтичному секторі економіки».

9. Систематизація отриманих результатів та даних раніше проведених досліджень дозволила розробити перелік заходів щодо підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні, які повинні реалізовуватися на двох рівнях (макроекономічному та рівні ЗОЗ). Розробка ефективних механізмів їх реалізації й формує спектр перспективних досліджень у зазначеному напрямку.

Література

1. Видиборець С. В. Сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні гострих лейкозів / С. В. Видиборець // *Здоров'я України*. – 2008. – № 17/1. – С. 60–62.
2. Мендрік О. А. Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів, які використовуються в онкогематології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : [спец.] 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Мендрік Олена Анатоліївна; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів, 2013. – 24 с.
3. Немченко А. С. Дослідження стану організації 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.
4. Новак Л. В. Онкогематологія в Україні: проблеми діагностики та лікування / Л. В. Новак, З. В. Масляк, В. Л. Матлан // *Онкологія*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 163–170.

5. Панфілова Г. Л. Аналіз нормативно-правових та фармакотерапевтичних підходів у формуванні державних закупівель лікарських засобів для хворих на гемобластози в Україні / Г. Л. Панфілова, О. В. Цурикова // *Фармаком*. – 2014. – № 2. – С. 14–19.
6. Панфілова Г. Л. Клініко-економічний аналіз стану лікарського забезпечення хворих на лейкоз в Україні : методичні рекомендації / Г. Л. Панфілова, О. В. Цурикова. – К. : Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2014. – 25 с.
7. Панфілова Г. Л. Обґрунтування заходів з підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні : методичні рекомендації / Г. Л. Панфілова, О. В. Цурикова. – К. : Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2014. – 33 с.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2003. – С. 208–216.

АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ И РАЗРАБОТКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЙКОЗАМИ В УКРАИНЕ

А. Л. Панфилова, О. В. Цурикова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье представлены результаты анкетирования врачей онкологов и гематологов по комплексу вопросов, касающихся организации оказания медицинской и фармацевтической помощи больным лейкозами в Украине. Единогласно по оценке врачей решения проблем в организации эффективной медицинской и фармацевтической помощи должны реализоваться в плоскости введения обязательно медицинского страхования в практическое здравоохранение. Почти каждый второй эксперт указал на низкий уровень удовлетворения потребности в лекарственных препаратах (вариант ответа «менее чем 25 % от потребности в лекарствах»), а более половины опрошенных считают нецелесообразным отдавать предпочтение отечественным препаратам-аналогам при бюджетных закупках лекарств. К основным проблемам в организации фармацевтического обеспечения больных лейкозами экспертами отнесены финансовые по содержанию («низкие доходы населения» и «недостаточный уровень бюджетного финансирования целевой программы «Онкология»), важное значение имеет также «отсутствие системной и четкой государственной политики в фармацевтическом секторе экономики». По результатам проведенных исследований разработан перечень мероприятий по повышению эффективности фармацевтического обеспечения больных лейкозами в Украине, которые должны реализоваться на двух уровнях (макроэкономическом и уровне учреждений здравоохранения).

Ключевые слова: экспертный опрос, лейкоз, фармацевтическая помощь, фармацевтическое обеспечение.

ANALYSIS OF PROBLEMS AND DEVELOPING MEASURES TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF THE PHARMACEUTICAL PROVIDING OF PATIENTS WITH LEUKOSIS IN UKRAINE

H. L. Panfilova, O. V. Tsurikova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the article presents the results of the survey of doctors of oncology and hematology at a range of issues relating to the organization of medical and pharmaceutical care to patients with leukosis in Ukraine. Evaluation of all the doctors who participated in the survey, problem-solving in the organization of effective medical and pharmaceutical care must be realized in the plane the introduction of compulsory health insurance in the healthcare practice. Almost every second expert pointed out about the low level of satisfaction of needs in drug discovery (the answer is "less than 25 % of the need for drugs"). More than half of the respondents consider it inappropriate to give preference to domestic drugs peers in the implementation of the budget procurement of medicines. The main problems in the organization of pharmaceutical providing of leukosis patients, doctors attributed the financial ("low incomes" and "insufficient budget financing program "Oncology"). Experts also believe that the importance of a "lack of systematic and clear governmental policy in the pharmaceutical sector of the economy". The results of the research, a list of measures to improve the efficiency of pharmaceutical providing of leukosis patients in Ukraine. These measures should be implemented at two levels (macro-economic and health facility level).

Key words: expert survey, leukosis, pharmaceutical care, pharmaceutical providing.

Отримано 17.03.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615:167.2].001.3

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ І НАПРЯМИ ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИКРИТЕРІАЛЬНОГО АНАЛІЗУ РІШЕНЬ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ ВІДПОВІДНО ДО ЄВРОПЕЙСЬКОГО ВЕКТОРА РЕФОРМУВАННЯ

© О. Б. Піняжко, О. М. Заліська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті обґрунтовано актуальність питання використання мультикритеріального аналізу рішень у системі охорони здоров'я України на основі досвіду розвинених країн світу. Здійснено порівняльний аналіз основних підходів, методів та етапів проведення мультикритеріального аналізу рішень та запропоновано напрямки впровадження даного інструменту у фармацевтичній галузі України.

Ключові слова: мультикритеріальний аналіз рішень, оцінка технологій охорони здоров'я, витрати, прийняття рішень, критерії, експертні групи.

Вступ. В Україні відбувається реформування системи охорони здоров'я (ОЗ) у напрямках змін підходів та механізмів її фінансування (включно із системою соціального страхування для соціально незахищених груп), розробки гарантованого та повного пакетів медичних послуг для різних категорій населення, самостійної оплати пацієнтом медичних послуг на основі тарифної сітки послуг у закладах ОЗ або через страхові компанії. Досвід інших країн показує, що оцінка технологій охорони здоров'я (ОТОЗ) – схем діагностики, профілактики та лікування, характеризується не лише клінічними ефектами і вартісними показниками. Багато важливих факторів впливають на витрати, а саме поширеність захворювання, аспекти інноваційності лікарських засобів (ЛЗ), більш широкі параметри соціоекономічних наслідків захворювання, що не завжди враховані в повному обсязі та адекватно і відповідно відображені в процесі фармакоеконімічної оцінки [8, 9].

Мультикритеріальний аналіз рішень (МКАР) – це комплексний процес із використанням аналітичних методів і підходів, коли враховують більш ніж один критерій з метою як найбільш об'єктивної і прозорої оцінки та рішень про фінансування тієї чи іншої медичної технології [3–9, 14, 15].

Останні проведені систематичні огляди показали зростання числа МКАР, опублікованих в сфері ОЗ, а регуляторні органи і платники використовують МКАР для ефективного забезпечення процесу прийняття управлінських рішень у своїй практиці [4, 9, 15].

Ключовим завданням для осіб, що приймають управлінські рішення в сфері ОЗ, які завжди є результатом суб'єктивного процесу, є баланс між багатогранністю медичних, економічних і соціальних факторів, які впливають на їх вибір. Проблема прийняття рішень виникає тоді, коли нам дається декілька альтернативних варіантів і потрібно вибрати тільки один

із них. Теорія прийняття рішень, що сформувалася в другій половині ХХ ст. і стимулювала розвиток нового наукового напрямку «штучний інтелект», розглядає всі процеси, що пов'язані з вибором кращих варіантів із багатьох доступних альтернатив відповідно до визначених критеріїв [1, 2, 6, 8].

Водночас інновації у фармації щодо результатів лікування, вищої ймовірності тривалості життя, збільшення поширеності хронічних захворювань призвели до значного зростання державних витрат в ОЗ, які в середньому становлять 9,3 % ВВП на загальні витрати в ОЗ (максимальний показник в США – 16,9 %), або 1,4 % ВВП на безпосередні витрати на ЛЗ (максимальний показник в Угорщині – 2,5 %) в країнах-учасниках Організації економічного співробітництва та розвитку [12]. Як відомо, фінансування ОЗ є обмеженим у цілому світі і важливою метою політики в цій галузі є максимальне покращення здоров'я з лімітованого бюджету, застосовуючи прозорі методи розподілу ресурсів і врахування різних аспектів у процесі прийняття управлінських рішень, що забезпечується використанням МКАР [8, 11].

Метою нашого дослідження було провести пошук та аналіз основних підходів щодо МКАР у сфері ОЗ в розвинених країнах світу та оцінити і обґрунтувати теоретичні основи і напрями використання у фармацевтичній галузі України відповідно до європейського вектора реформування.

Методи дослідження. Проаналізовано вітчизняні та іноземні публікації, статті, систематичні огляди, практичні методичні рекомендації на тему МКАР в сфері ОЗ, використовуючи пошукові бази PubMed, EMBASE, інтернет-ресурси.

Результати й обговорення. Мультикритеріальний аналіз рішень – це комплексний підхід з метою оцінки альтернативних ТОЗ із врахуванням набору незалежних критеріїв для вдосконалення доказової

бази у процесі прийняття рішень [3-9, 11, 15]. Методи МКАР почали практично застосовуватися з 1960 р. у таких різних сферах економіки, як фінанси, транспорт, захист навколишнього середовища, будівництво та оборона [4-6, 8].

Незважаючи на те, що фармакоеконімічна ОТОЗ застосовується в процесі реімбурсації ТОЗ на державному рівні в багатьох країнах Європи, провідні експерти галузі вважають, що на сьогодні загальна оцінка витрат вимагає нових підходів, де слід взяти до уваги комплексний набір параметрів, а не лише результати фармакоеконімічного аналізу «вартість-ефективність», зокрема, інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат та показник доданих років життя, стандартизованих за якістю (incremental cost-effectiveness ratio, ICER/ quality adjusted life years, QALY) [4, 6, 8, 15]. Експерти та науковці у розвинених країнах світу [3, 4, 6-11, 15] стверджують, що МКАР може повністю забезпечити цю роль і методологічно перевершити існуючі на даний час підходи, за рахунок отримання об'єктивної інформації з різних релевантних перспектив, що створюють ефективніший та більш холистичний підхід до загальної оцінки.

Перш за все, впровадження МКАР допомагає особам, які приймають рішення, тобто політикам та управлінцям, шляхом забезпечення оцінки значень об'єктивних та достовірних критеріїв для політичних рішень, а також пацієнтам та суспільству – зменшуючи затрати на відповідні ТОЗ [11]. Важливу роль в процесі МКАР відіграють експертні групи, які складаються із досвідчених компетентних спеціалістів у своїй галузі, котрі допомагають особам, що приймають рішення, на всіх етапах встановлення і розв'язання задач прийняття рішень, валідують результати аналізу [1, 6, 8, 11].

Нами узагальнено приклади застосування МКАР в міжнародній практиці провідними організаціями в сфері ОЗ для підтримки ряду управлінських рішень, включаючи регуляторні органи ринків та національні і регіональні НТА агентства (агентства ОТОЗ). У 2011 році Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості Великої Британії (NICE) запропонував впровадження МКАР як інструмента в збільшенні аналітичної бази для ОТОЗ, а також для ціноутворення на основі вартості та підтримання ролі МКАР в процесі НТА.

Німецький Інститут якості і ефективності в охороні здоров'я (IQWiG) використовує два типи МКАР, які визначають найбільш важливі результати лікування та вигоду для пацієнтів як частину економічної оцінки та встановлює загальну вигоду для пацієнта з використанням методу «аналітичної ієрархії» (АНР). Інститут медичних наук США розробляє методику МКАР для пріоритизації вакцин. З 2010 р. в Угорщині Національний фонд медичного страхування використовує МКАР з метою відшкодування вартості нових ТОЗ. В італійській провінції Ломбардія МКАР введений для

вирішення питань щодо впровадження ТОЗ у 2008 р. Канадське агентство лікарських засобів і технологій в охороні здоров'я (CADTH) практично визнає значення використання МКАР в НТА, а нещодавно комітет з НТА почав застосовувати МКАР для оцінки немедикаментозних ТОЗ. У Новій Зеландії Агентство з фармацевтичного менеджменту (PHARMAC) використовує МКАР у програмах фінансування та маржинальному аналізі, розподілі обмежених ресурсів в сфері ОЗ, для пріоритизації ТОЗ протягом останніх років. Важливою є позиція Європейського медичного агентства (EMA) відносно пропозиції МКАР як підходу для забезпечення оцінки користь-ризик [4, 6-11, 13-15].

Враховуючи результати міжнародних публікацій, процес МКАР складається з таких основних етапів [4, 6-11, 13-15]:

1. Встановлення завдання і контексту прийняття рішення (аналіз проблеми та альтернативних технологій, визначення мети ОТОЗ, зацікавлених сторін – осіб, що приймають рішення, експертних груп).
2. Вибір критеріїв оцінки.
3. Обґрунтування і встановлення вагових коефіцієнтів для критеріїв – надання значення кожному критерію для визначення його важливості.
4. Вимірювання критеріїв, розрахунок (вибір моделі МКАР).
5. Узагальнення і синтез даних.
6. Аналіз результатів та аналіз чутливості.

Беззаперечно, що найбільш фундаментальним і вагомим етапом, що впливає на модель МКАР, є вибір і встановлення критеріїв, за якими буде проводитися ОТОЗ. Це є основа принципу мультикритеріальності. Ці критерії повинні репрезентувати фактори, що є найбільш важливими для оцінки вартості ТОЗ та мають бути обрані експертною групою на основі проведених систематичних оглядів літератури, з використанням експертних думок, отриманих в результаті анкетувань, зустрічей і нарад з незалежними фаховими експертами. Критерії мають бути максимально об'єктивними, чітко встановленими, зрозумілими, взаємовиключними, вимірюваними, неповторюваними, незалежними у перевагах [4, 6, 8, 14] (табл. 1).

Відповідно до класифікації П. Канавоса, науковця із Лондонської школи економіки, критерії ОТОЗ повинні включати набір характеристик, які можуть бути поділені на 4 основні кластери: тягар захворювання, терапевтичний вплив, інноваційний рівень та соціо-економічний вплив. У ці кластери можуть входити субкритерії і ця ієрархія утворює так званий вектор цінності («value vector»), де кожен з критеріїв відображений достовірним і валідованим значенням [8].

Критерій тягар захворювання включає субкритерії, що пов'язані з розміром ураженої популяції, тяжкістю захворювання і недосягнутою клінічною потребою. Терапевтичний вплив включає в основному клінічні критерії, що пов'язані із клінічною і практичною ефективностями ТОЗ, якістю доказо-

Таблиця 1. Вектор цінності для МКАР

	Критерії	Приклади субкритеріїв
Загальна цінність	Тягар захворювання	- розмір популяції пацієнтів - тяжкість перебігу - незадоволені потреби
	Терапевтичний вплив	- ефективність клінічна/ практична - якість життя - безпека і переносимість
	Рівень інноваційності	- терапевтична класифікація - побічні реакції - лікарська форма/ доза
	Соціоекономічний вплив	- соціальний вплив - прямі витрати - непрямі витрати

вої бази, безпекою і переносимістю (побічні реакції, протипокази), і, по суті, ці критерії будуть оцінювати ТОЗ, враховуючи чи вони забезпечують значні, середні чи помірні терапевтичні переваги у лікуванні. Інноваційний рівень критеріїв класифікується за природою новизни, лікарською формою, комплаєнтністю, АТС-класифікацією, наявністю побічних чи наслідкових ефектів, відповідністю до стандартів, протоколів лікування та клінічних керівництв. Соціоекономічний вплив відповідає ширшим соціальним перевагам в ОЗ, впливу на прямі і непрямі витрати, немедичні кошти, втрату працездатності як пацієнтів так і їх опікунів [8].

Наступним етапом процесу аналізу є встановлення чисельних значень (значень функцій) кожному обраному критерію залежно від методу МКАР, для перетворення значень критеріїв в уніфіковані безрозмірні величини для розрахунків (якщо це можливо) [4, 6, 8, 14, 15].

Методи проведення МКАР класифікують на три основні категорії (табл. 2). Найбільш поширеним є метод із використанням моделі вимірювання значень, що полягає в побудові і порівнянні чисельних оцінкових балів для кожної з альтернативних ТОЗ, обраних для оцінки. Бали розраховують за кожним критерієм, а потім сумують. 1-м етапом цього методу є моделювання переваг із побудовою рівнів представлення для порівняння альтернативних ТОЗ за всіма обраними критеріями. Важливість кожного критерію

вимірюється ваговими коефіцієнтами. Найчастіше в практиці використовується метод зважених сум як підхід у моделі вимірювання значень [4, 6, 8, 9, 15].

У випереджаючих моделях альтернативні ТОЗ порівнюються попарно, за принципом домінантності, спочатку з точки зору кожного з критеріїв, щоб пред'явити ступінь переваги однієї над іншими за цим критерієм. Застосовуючи цей метод, встановлюють індекси прихильності і неприхильності. Використовують такі способи обчислення індексів, як ELECTRE I, II, III, IV, TRI, PROMETHEE, GAIA.

Метод програмування мети полягає у досягненні рівнів задоволеності від представлення кожного з критеріїв. Використовуються два основні варіанти цього методу: зважене програмування цілей і лексикографічне [4, 6, 8, 9, 15].

Наступним важливим етапом МКАР є встановлення вагових коефіцієнтів кожному критерію, тобто надання значимості, що відображає відносну важливість до загальної оцінки ЛЗ чи ТОЗ. Практично використовуються такі способи призначення вагових коефіцієнтів [4, 6, 8, 9, 15]:

1. Ранжування. Експерти проводять ранжування вибраних критеріїв.

2. Пряме визначення вагових коефіцієнтів (порядкові шкали – EVIDEM, розподіл балів). Експертна група проводить оцінку важливості критерію, даючи, наприклад, кожному значення між 1 і 5, де 1 виражає найнижче значення, а 5 – найвище. Або перерозподі-

Таблиця 2. Класифікація методів МКАР

Моделі вимірювання значень	- метод зважених сум - АНР (процес аналітичної ієрархії) - PBMA (програми фінансування і маржинальний аналіз)
Випереджаючі моделі	- ELECTRE (усунення і вибір представлення реальності) - PROMETHEE-GAIA (метод привілейованих рейтингів організацій для загальної оцінки)
Моделі програмування мети	- програмування мети - евристика - мета-евристика

лом 100 балів між критеріями у спосіб, який відображає їх відносну важливість.

3. Попарне порівняння (АНР, МАСВЕТН). Порівняння пари критеріїв із визначенням їх відносної важливості. Наприклад метод аналітичної ієрархії передбачав опитування експертної групи з оцінкою пар критеріїв за 9-бальною шкалою, де 1 відповідав однаковій важливості, а 9 – значення коли один критерій є надзвичайно важливий в порівнянні за інший.

4. Методи мультипараметральної користі (метод «гойдалки», підхід виграшу-компромісу, підхід заснований на виборі (DCE-дискретний експеримент вибору), метод підбору (SG-лотерея, ТТО-виграш часу), МАУТ. Надання переваг учасниками експертних груп у спосіб, що відповідає аксіомам теорії корисності – транзитивність, завершеність, незалежність.

У 2014 році був проведений систематичний огляд здійснених МКАР, який показав підвищений інтерес в розвинених країнах світу до МКАР в галузі ОЗ (з 2011 року). Розглянемо результати статистичного аналізу щодо використання відповідних методів і підходів МКАР. Всього було проаналізовано 40 досліджень із пошукових баз PubMed і EMBASE у 18 країнах, які відповідали критеріям пошуку. 19 досліджень були проведені в Європі (Нідерланди – 7, Великобританія – 7), 10 у Північній Америці (США – 7). ОТОЗ відповідала прийняттю рішень щодо інвестицій, реєстрації, реімбурсації, розподілу ресурсів та призначення ЛЗ. Більшість – 56 % були пов'язані з рішеннями щодо інвестицій та реімбурсації, 22 % – щодо призначення ЛЗ, решта – щодо реєстрації та розподілу досліджуваних ресурсів. У більшості МКАР використано метод вимірювання значень – 93 %. Щодо методу встановлення вагових коефіцієнтів, то в практиці у 27 % досліджень використано процес аналітичної ієрархії. Джерелами вибору критеріїв були: література, зацікавлені сторони – експертні групи та самі науковці. Найширший спектр критеріїв був адаптований до досліджень з фокусом на інвестиції. До прикладу, були включені такі критерії для оцінок, як: впливи на здоров'я, чисельність населення, важкість перебігу захворювання, альтернативне лікування, витра-

ти/бюджет, продуктивність, витрати-ефективність, якість доказової бази, складність впровадження, місцеві пріоритети, політика [4, 9].

Враховуючи вищенаведені підходи, нами обґрунтовано на прикладі ендометріозу – одного з найбільш поширених гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного і працездатного віку в сучасній практиці зразок вибору критеріїв та надання їм значимості і подальшого використання у прийнятті рішень в Україні (за 5-бальною шкалою, метод прямого призначення вагових коефіцієнтів за EVIDEM):

- Розмір популяції пацієнтів
- Доведена клінічна ефективність
- Витрати-ефективність
- Відповідність до міжнародних клінічних керівництв та протоколів лікування
- Непрямі витрати

Висновки. З метою оптимізації процесу прийняття рішень в сфері ОЗ в розвинених країнах світу впроваджено підхід МКАР, який забезпечує прозорі та послідовні управлінські рішення. Вибір, включення, підрахунок, надання значень ключовим складовим критеріям МКАР має базуватися на професійній діяльності експертних груп, з врахуванням позицій із різних перспектив, щоб досягнути оптимального балансу між різними та протилежними інтересами.

Відповідно до результатів міжнародних публікацій, перспективним є застосування МКАР в інвестиційних проектах у фармацевтичній галузі, в процесах реєстрації та реімбурсації ЛЗ, коли МКАР дає відповіді на такі пріоритетні запитання: які портфелі ЛЗ обрати для інвестицій, як забезпечити успішний лонч (введення на ринок) нових продуктів, оптимізувати процеси реєстрації на ринку, реімбурсації та збільшити обсяги реалізації.

Отже, загальні витрати на ТОЗ можуть бути прозоро оцінені з використанням зрозумілого, комплексного та докладного набору критеріїв. Відповідні результати проведеного МКАР можуть бути використані як інструмент у прийнятті управлінських рішень, маючи на меті максимальну ефективність в розподілі фінансових ресурсів для удосконалення результатів лікування і впровадження нових ТОЗ.

Література

1. Волошин О. Ф. Моделі та методи прийняття рішень : навч. посіб. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. Ф. Волошин, С. О. Мащенко. – К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2010. – 336 с.
2. Торра В. Мир математики: в 45 т. Т. 45. Математика и выборы. Принятие решений / В. Торра. – М. : Де Агостини, 2014. – 160 с.
3. A review and classification of approaches for dealing with uncertainty in multi-criteria decision analysis for healthcare decisions / H. Broekhuizen, C. Groothuis-Oudshoorn, J. A. van Til [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2015. – Vol. 33. – P. 445–455.
4. Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: a review of the literature / K. Marsh, T. Lanitis, D. Neasham [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2014. – Vol. 32. – P. 345–365.
5. Communities and Local Government (CLG). Multi-criteria analysis: A Manual. – 2009. – [Electronic resource] Access mode: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/7612/1132618.pdf.
6. Devlin N. Incorporating multiple criteria in HTA. Methods and processes / N. Devlin, J. Sussex // Office of health economics. – 2011. – [Electronic resource] Access mode: http://fsi.stanford.edu/sites/default/files/ohe_hta_methods.pdf.

7. Diaby V. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care: A bibliometric analysis / V. Diaby, K. Campbell, R. Goeree // *Operations Research for Health Care*. – 2013. – Vol. 2, Issues. – P. 20–24.
8. Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis for Value Based Assessment of New Medical Technologies: A Conceptual Framework / P. Kanavos, A. Angelis // *LSE Health, London School of Economics and Political Science*. – 2013. – № 33. – P. 1–16.
9. Marsh K. Multi-criteria decision analysis: when and how to implement to meet stakeholders demands / K. Marsh, S. Bhashyam // *The evidence forum*. – 2015. – P. 29–33.
10. Multi-criteria decision analysis for health technology assessment in Canada: insights from an expert panel discussion / V. Diaby, R. Goeree, J. Hoch [et al.] // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2015. – Vol. 15(1). – P. 13–22.
11. Need for multicriteria evaluation of generic drug policies / Z. Kal, A. Holtorf, R. Alfonso-Cristancho [et al.] // *Value Health*. – 2015. – Vol. 18(2). – P. 346–351.
12. Organisation for economic co-operation and development. StatExtracts. – [Electronic resource] Access mode: http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT. Philips L. Transparent prioritisation, budgeting and resource allocation with multi-criteria decision analysis and decision conferencing / L. Philips, C. Bana e Costa // *Ann. Oper. Res.* – 2007. – Vol. 154. – P. 51–68.
13. Sullivan T. Using MCDA (multi-criteria Decision Analysis) to Prioritise Publicly-funded Health Care: A Thesis Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy at the University of Otago, Dunedin, New Zealand/ T. Sullivan// *University of Otago.*, 2012. – P. 334. – [Electronic resource] Access mode: <https://ourarchive.otago.ac.nz/bitstream/handle/10523/2651/SullivanTrudyA2012PhD.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
14. Thokala P. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment / P. Thokala, A. Duenas // *Value in Health*. – 2012. – Vol.15. – P. 1172–1181.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИКРИТЕРИАЛЬНОГО АНАЛИЗА РЕШЕНИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ УКРАИНЫ В СООТВЕТСТВИИ С ЕВРОПЕЙСКИМ ВЕКТОРОМ РЕФОРМИРОВАНИЯ

О. Б. Пиняжко, О. Н. Залиская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье обоснована актуальность вопроса использования мультикритериального анализа решений в системе здравоохранения Украины на основе опыта развитых стран мира. Осуществлен сравнительный анализ основных подходов, методов и этапов проведения мультикритериального анализа решений и предложены направления внедрения данного инструмента в фармацевтической отрасли Украины.

Ключевые слова: мультикритериальный анализ решений, оценка технологий здравоохранения, расходы, принятия решений, критерии, экспертные группы.

THEORETICAL FOUNDATIONS AND USE OF MULTI-CRITERIA DECISION ANALYSIS IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR OF UKRAINE ACCORDING TO THE EUROPEAN REFORMING VECTOR

О. В. Piniashko, О. М. Zaliska

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the article adduces the urgent and relevant use of multi-criteria decision analysis in health care system of Ukraine based on the experience of developed countries. The comparative analysis of the main approaches, methods and stages of multi-criteria decision analysis was performed and trends of it's implementation in the pharmaceutical industry of Ukraine were suggested.

Key words: multi-criteria decision analysis, health technology assessment, value, decision-making, criteria, expert groups.

Отримано 14.04.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 615.213:616.853:547.466.3

АНТИКОНВУЛЬСАНТИ, ЩО МАЮТЬ ГАМК-ЕРГІЧНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ

©Л. О. Перехода

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено літературний огляд сучасних протисудомних засобів, що мають переважно ГАМК-ергічний механізм дії. Узагальнено перспективні напрямки хімічної модифікації та наведено рекомендації щодо подальшого пошуку антиконвульсантів ГАМК-ергічної дії.

Ключові слова: епілепсія, механізм дії, ГАМК, протисудомний засіб.

Лікування епілепсії має важливе значення у зв'язку з високою поширеністю цього захворювання, його соціальною значущістю. Хворі на епілепсію потрапляють у дорожньо-транспортні пригоди або одержують побутові травми, через що близько 5 % з них щорічно госпіталізують. Кількість госпіталізованих хворих в Україні досягає близько 5 тис. пацієнтів на рік, середня вартість госпіталізації 1,2–1,4 млн доларів на рік.

Проблемою цілеспрямованого пошуку нових протисудомних засобів займається велика кількість вчених, і хоча деколи зустрічаються публікації про виявлення протисудомних властивостей у лікарських рослин та субстанцій тваринного походження [1–4], більшість антиконвульсантів представлена синтетичними сполуками [5].

Протягом останніх десятиліть з'явилися нові лікарські засоби, які ефективно застосовуються при лікуванні епілепсії [6]. Але враховуючи те, що всі вони, на жаль, мають велику кількість побічних ефектів, і той факт, що пацієнт зазвичай повинен приймати їх протягом всього життя, необхідно постійно вдосконалювати лікарську терапію шляхом розширення арсеналу протисудомних засобів [7–9]. В свою чергу, розширення арсеналу антиконвульсантів потребує детального вивчення механізмів дії та зв'язку «структура – антиконвульсивна активність» в рядах існуючих препаратів.

Дія протисудомних препаратів заснована на пригніченні збудливості нейронів епілептичного вогнища або на гальмуванні іррадіації патологічної імпульсації з епілептогенного вогнища на інші відділи мозку [10]. З метою пригнічення збудливості нейронів можуть бути використані деякі седативні, снодійні засоби та нейролептики. Однак у зв'язку з необхідністю тривалого (протягом багатьох місяців і навіть років) приймання і важливістю збереження психічної, фізичної активності і працездатності хворих на епілепсію, седативний і снодійний ефекти, що ними викликаються, дуже небажані. Тому більш доцільне застосування спеціальних протиіпілептичних препаратів, здатних

вибірково знижувати судомну активність головного мозку без вираженого гальмування центральної нервової системи в цілому. Протиіпілептичні засоби зменшують частоту і силу нападів, уповільнюють процес деградації психіки. Наявність великої кількості препаратів для лікування епілепсії пояснюється різноманіттям проявів цієї хвороби.

Механізм розвитку судомного нападу головним чином пов'язаний з порушенням обміну та функцій нейромедіаторних систем синаптичної передачі [11]. Тому знання нейромедіаторних механізмів дії протиіпілептичних засобів важливо не тільки з теоретичної, але й практичної точки зору – для цілеспрямованого підбору протисудомних препаратів у кожному конкретному клінічному випадку. Серед відомих протиіпілептичних засобів можна виділити препарати різних хімічних груп, які не мають між собою структурної подібності [12]. Аналіз дії протисудомних засобів доводить наявність трьох механізмів (ГАМК-ергічний, глутаматергічний, прямий вплив на проведення електричного імпульсу регуляцією іонних каналів нейронів), переважним з яких є ГАМК-ергічний [13]. Ефект ГАМК здійснюється через специфічний рецептор, який може бути групою окремих, добре помітних підтипів рецепторів або набором множинних станів одного типу рецептора [15]. ГАМК_A рецептор має дві ділянки зв'язування: для ГАМК – це ГАМК-зв'язуючий центр, що активує хлорні канали, і для бензодіазепінів – бензодіазепін-зв'язуючий центр, що підсилює цей ефект. Роль ГАМК – рецепторів у генезі пароксизмальних станів на даний час загальноновизнана, їх стан може модулюватися як чисельними позитивними (барбітурати, бензодіазепіни, нейростероїди), так і негативними (пікротоксин, бікукулін) алостеричними модуляторами [12].

Визнання ролі порушення ГАМК-ергічної системи в розвитку судомних нападів стало стимулом для розробки антиконвульсантів, що впливають на різні ланки ГАМК-ергічної синаптичної передачі.

Та обставина, що ГАМК дуже погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, ускладнює за-

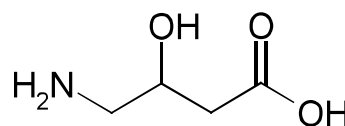
стосування її в клініці, змушує звернутися до речовин, що близькі до неї за хімічною будовою і фізіологічною дією, але краще проникають крізь ГЕБ. Один з напрямків пошуку антиконвульсантів, що активують ГАМК-ергічну передачу, реалізований створенням препаратів, структурно подібних ГАМК [14].

Молекула ГАМК є гнучкою цвіттер-іонною молекулою, яка може існувати в різних конформаціях (рис.1). Оптимальна довжина її ланцюжка досягається при чотирьох атомах вуглецю з відстанню 5-6 ангстрем між зарядами – для максимальної інгібуючої дії і 3,7-4,5 ангстрем – для збуджувального ефекту [16]. Методами квантово-хімічних розрахунків, рентгеноструктурного аналізу, вивченням особливостей ефекту синтетичних аналогів з жорстко фіксованою будовою і ряду природних агоністів і антагоністів ГАМК було встановлено, що кращою для прояву гальмівного ефекту є витягнута конформація ГАМК (відстань між зарядженими атомами N^+ і O^- складає в цьому випадку $5,4 \pm 0,4 \text{ \AA}$, для згорнутої конформації вона знаходиться в межах $4,2-4,7 \text{ \AA}$). В кристалах ГАМК знаходиться виключно у витягнутій конформації, а у розчинах її молекули існують в різних конформаціях [17]. Тому пошук перспективних антиконвульсантів доцільно проводити і серед аліфатичних сполук, що подібні витягнутій конформації ГАМК і серед похідних п'ятичленних гетероциклів, що мають схожість будови зі згорнутою конформацією ГАМК.

Ідея використовувати ГАМК та її аналоги як лікарські речовини стала частиною ефективної стратегії пошуку ліків з будовою, подібною до ендогенних сполук. На наш погляд, такий підхід може гарантувати селективність дії та забезпечити низьку токсичність. Доведено, що введення різних радикалів (R^1-R^6) в молекулу ГАМК призводить до значних змін активності одержаних похідних. Узагальнюючи попередні дослідження, ми дійшли висновку, що наявність атома хлору або гідроксильної групи при С-2 ГАМК ($R^6 = Cl, OH$) надає цим похідним седативні та антиконвульсивні властивості. Введення в молекулу аміногрупи ($R^6 = NH_2$) є небажаним, тому що знижує ГАМК-подібну активність [18]. Введення за положенням С-3 ГАМК гідроксильної групи ($R^5 = OH$) призводить до появи помірного протисудомного ефекту, що стало приводом для створення препарату Гамібетал (Буксамін), який на даний час з успіхом застосовують у клініці епілепсії [18].



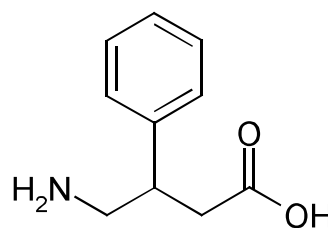
Рис. 1. Моделі похідних молекули ГАМК: а) витягнута конформація; в) згорнута конформація.



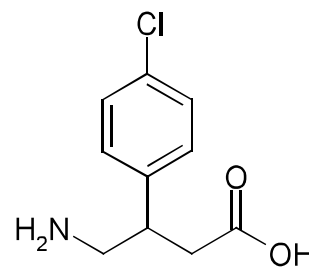
Гамібетал

На наш погляд, доцільною є спроба введення в молекулу ГАМК двох гідроксильних груп, що на даний момент не реалізовано.

У арилзаміщених похідних ГАМК ($R^5 = Ph$) – препаратів фенігама (фенібут) і ліоресал (баклофен), також виявлено виражену транквілізуючу і помірну протисудомну дію. Діюча речовина препарату фенігама – 3-феніл ГАМК є активною тільки в (S) - (+)-формі [19].



Фенібут



Ліоресал

При подальшому пошуку антиконвульсантів подібних за будовою ГАМК слід враховувати хіральність молекули потенційного антиконвульсанта. Просторова орієнтація замісників в молекулі лікарської речовини щодо ГАМК-рецептора може відігравати вирішальну роль у наявності ефекту.

За даними літератури, естерифікація карбоксильної групи покращує гальмування моторної активності (ГАМК у вигляді естеру краще долає ГЕБ), але при цьому збільшується токсичність препарату. Метилування аміногрупи (R^1 та $R^2 = Me$) або введення ме-

тильної групи по С-2 ($R^6 = \text{Me}$) збільшує ліпофільність молекули, але зменшує ГАМК-ефект синаптичного блокування. Амідування ГАМК або введення в молекулу по С-2 фенільного замісника ($R^6 = \text{Ph}$) також є небажаними напрямками хімічної модифікації [20]. У амідної форми ГАМК (γ -бутиролактаму) протисудомна активність зовсім зникає.

Іншим напрямком пошуку антиконвульсантів, що активують ГАМК-ергічну передачу, є створення препаратів – агоністів ГАМК-рецепторів. До агоністів ГАМК-рецепторів належить велика група препаратів – похідних барбітурової кислоти (фенобарбітал, бензобаміл, гексамідин, бензонал), бензодіазепінів (карбамазепін, діазепам, клоназепам), похідних бурштинової кислоти (етосуксимід), або близьких за будовою до ГАМК сполук (дифенілгідантоїн, пропіонова кислота) [20]. Ці препарати взаємодіють із ГАМК_A-рецепторним комплексом, спричиняючи його алостеричні зміни, що сприяють підвищенню чутливості до ГАМК, що в результаті протидіє розвитку деполаризації нейронів.

Однією з груп препаратів – агоністів ГАМК-рецепторів є похідні барбітурової кислоти (1-3, табл. 1) [21]. Цікаво, що барбітурова кислота не має ні гіпнотичної (снودійної), ні протисудомної дії. Вивчення залежності «структура-активність» у ряду

барбітуратів дало можливість дійти певних висновків [22]:

1. Висока активність характерна для тих структур, які в положенні 5 мають фенільний радикал. Введення другого фенілу в молекулу веде до зниження активності.

2. Оптимальний рівень антиконвульсивної активності спостерігається в тих випадках, коли другий радикал при С⁵- алкіл з кількістю атомів карбону 1-4. Введення вищих алкілів знижує антиконвульсивну активність.

3. N-метилування фенобарбіталу істотно не впливає на протисудомну активність (метилфенобарбітал).

4. N-метилування у 5,5-діалкілбарбітуратів веде до підвищення антиконвульсивної активності та зниження рівня гіпнотичної активності (метабарбітал).

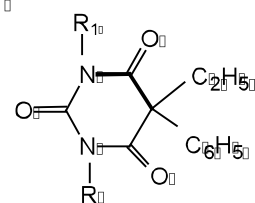
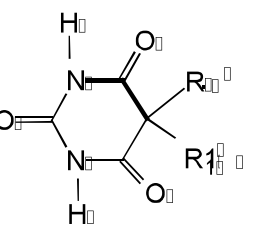
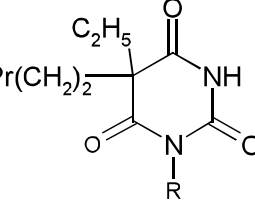
5. При введенні метоксиметильної групи в положення 1 або двох таких груп в положення 1 і 3 антиконвульсивна активність підвищується (етеробарб).

6. Антиконвульсивна активність барбітуратів підвищується, якщо обидва атома нітрогену заміщені ацетоксиметил-, бромометил-, бензоїльними групами.

Одним із препаратів, похідних барбітурової кислоти, який впродовж багатьох років і з успіхом застосовується як протиепілептичний засіб, є фенобарбітал

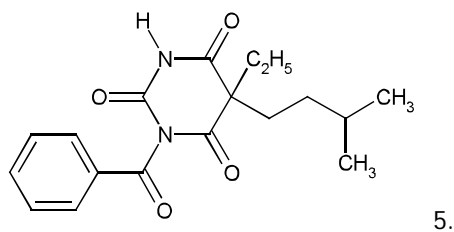
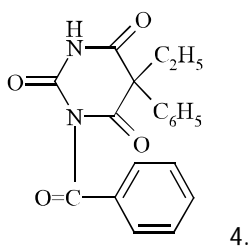
Таблиця 1. Похідні барбітурової кислоти

Структури барбітуратів – антиконвульсантів

Структури барбітуратів – антиконвульсантів	R	R ₁	Лікарські засоби
	H Bz Me CH ₂ OH	H H H CH ₂ OH	фенобарбітал бензобарбітал метилфенобарбітал етеробарб
	Me Et Et	Ph R ₁ =N-піперидил R ₁ = n-гексил	гептобарбітал елдорал гексетал
	H Bz		амітал бензобаміл

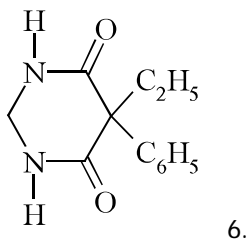
(введений в клінічну практику Гауптманом в 1912 році) [23]. Він має високу протисудомну активність особливо при генералізованих тоніко-клонічних судомах і одночасно сильну седативну дію.

Фенобарбітал ефективний при всіх видах епілепсії, за винятком типових абсансів. Останнім часом встановлено, що препарат надає подвійну дію – активує ГАМК_A-рецептори і блокує глутаматні рецептори [23]. Модифікацією молекули фенобарбіталу з метою збільшення ліпофільності і пролонгування дії були створені бензобарбітал (4) і бензобаміл (5) – препарати, що фактично є проліками.



Бензобарбітал в процесі метаболізму утворює фенобарбітал, який і надає протисудомну дію. При цьому гіпноседативна дія у нього виражена менше, ніж у фенобарбіталу [24].

Подальша хімічна модифікація молекули фенобарбіталу з метою зменшення снодійного ефекту привела до створення нового препарату – гексамідину (примідон, 6) [25].



За хімічною будовою гексамідин є дезоксибарбітуратом і відрізняється від фенобарбіталу тим, що карбонільна група в положенні 2 заміщена на метиленову групу, у зв'язку з чим гексамідин не є уреїдом і не виявляє вираженого снодійного ефекту. Але одночасно за наявності в положенні 5 етильного і фенільного радикалів, гексамідин, метаболізуючись в організмі шляхом окиснення до фенобарбіталу, надає протисудом-

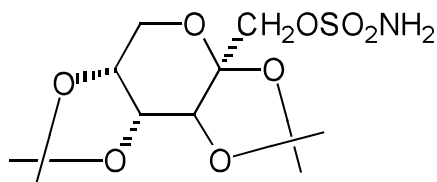
ну дію [25]. Другий метаболіт гексамідину – фенілетилмалонамід також є активним протисудомним агентом. Період напіврозпаду примідону значно довший, ніж у фенобарбіталу, отже він має більш тривалу дію [25].

Електрофізіологічні дослідження, проведені в 60–70-ті роки ХХ ст., показали, що ГАМК-ергічну передачу в ЦНС підсилюють також бензодіазепіни. Найбільш відомий з них діазепам – який є агоністом ГАМК-хлорбензодіазепінового рецепторного комплексу. Цей препарат є найбільш ефективним при купіюванні епілептичного статусу. Механізм дії бензодіазепінів пов'язаний зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами (вони є агоністами цих рецепторів), що входять до складу постсинаптичного ГАМК_A-рецепторного комплексу [25]. Бензодіазепінові і ГАМК_A-рецептори локалізовані поблизу один від одного, тому основний механізм дії бензодіазепінів – вплив на ГАМК-трансмісію (посилення ГАМК-ергічного гальмування в центральній нервовій системі) – аналогічний до механізму дії барбітуратів. Певну роль в реалізації ефектів бензодіазепінів можуть відігравати й інші медіаторні системи мозку. ГАМК вивільняється з нервових закінчень і зв'язується з ГАМК_A-рецепторами, активація яких збільшує проникність мембран нейронів для іонів Cl⁻. Комплекс ГАМК_A-рецептор/Cl-канал містить також модулюючу бензодіазепінову рецепторну ділянку, стимуляція якої бензодіазепінами викликає конформаційні зміни в ГАМК-рецепторах. Це підвищує афінитет ГАМК до рецепторів і посилює її вплив на проникність мембран нейронів для іонів Cl⁻. При відсутності ГАМК ні бензодіазепіни, ні барбітурати в малих дозах не впливають на проникність мембран для іонів Cl⁻.

Порівняно з барбітуратами бензодіазепіни менше пригнічують ЦНС. Передозування бензодіазепінів до серйозних наслідків, зазвичай, не призводить, тоді як передозування барбітуратів (навіть відносно невелике) може призвести до летального результату [26]. До того ж, фенобарбітал, поряд з іншими барбітуратами, за рахунок великої кількості побічних ефектів виключений зі списку обов'язкових лікарських засобів ВООЗ і заборонений для застосування в ряді країн. Популярність застосування бензодіазепінів пов'язана з їх відносно низькою токсичністю, проте на сьогодні встановлено, що тривале використання препаратів цієї групи може привести до розвитку толерантності, а також викликати когнітивні розлади та лікарську залежність [27]. Деякі бензодіазепіни метаболізуються в печінці до активних метаболітів, які мають більшу тривалість дії, ніж самі ліки. Так, наприклад, діазепам (T_{1/2}=20–80 годин) перетворюється в активний N-дезметилдіазепам, період напівелімінації якого становить близько 200 годин [27].

Бензодіазепіни пригнічують ЦНС, але на відміну від інших анксиолітичних і снодійних засобів вони селективно підвищують функцію підтипів ГАМК_A-рецепторів; їх застосування не викликає вираженого

пригнічення дихання і загибелі пацієнтів. Саме тому внутрішньовенне введення бензодіазепінів (наприклад, діазепаму, клоназепаму, мідазоламу, лоразепаму) використовують при епілептичному статусі [28]. Подальший пошук антиконвульсантів, що активують ГАМК-ергічну передачу, сприяв до створенню в 1990 році препарату Топірамат (Топамакс, 7), який за хімічною будовою належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів (похідне фруктопіранози) та суттєво відрізняється від існуючих антиконвульсантів [29].



7.

Література

1. Yamazaki Y. Structure and function of snake venom cysteine-rich secretory proteins / Y. Yamazaki, T. Morita // *Toxicon*. – 2004. – Vol. 44. – P. 227–231.
2. Junqueira-de-Azevedo I. L. Lachesis muta (Viperidae) cDNAs reveal diverging pit viper molecules and scaffolds typical of cobra (Elapidae) venoms: implications for snake toxin repertoire evolution / I. L. Junqueira-de-Azevedo, A. T. Ching, E. Carvalho // *Genetics*. – 2006. – Vol. 173. – P. 877–889.
3. Tsetlin V. I. Snake and snail toxins acting on nicotinic acetylcholine receptors: fundamental aspects and medical applications / V. I. Tsetlin, F. Hucho // *FEBS Lett*. – 2004. – Vol. 557. – P. 9–13.
4. Wang J. Blocking effect and crystal structure of natrin toxin, a cysteine-rich secretory protein from *Naja atra* venom that targets the BKCa channel / J. Wang, B. Shen, M. Guo // *Biochemistry*. – 2005. – Vol. 44. – P. 10145–10152.
5. Броун Т. Эпилепсия. Клиническое руководство / Т. Броун, Г. Холмс; пер. с англ. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2006. – С. 13.
6. Добрянська М. Фармакотерапія епілепсії: традиційні засоби та нові можливості / М. Добрянська // *Нейро News*. – 2008. – № 3. – С. 30.
7. Пылаева О. А. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии / О. А. Пылаева, К. В. Воронкова, А. С. Петрухин // *Фарматека*. – 2004. – №9/10. – С. 34–41.
8. Onat F. Adverse effects of new antiepileptic drugs / F. Onat, C. Ozkara // *Drugs of Today*. – 2004. – Vol. 40, № 4. – P. 325–342.
9. Эпилепсия у взрослых (диагностика и лечение) / А. Е. Дубенко, Т. А. Литовченко, Л. А. Дзяк [и др.] // *Новости мед. фарм.* – 2007. – № 215. – С. 14–15.
10. Гехт А. Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии / А. Б. Гехт // *Журн. неврол. и психиат.* – 2005. – Т. 105, № 8. – С. 63–68.
11. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – 10-е изд. – М., 2009. – С. 457
12. Abraham D.J. (ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, v.2 - Drug Discovery and Drug Development Sixth Edition. – A Wiley-Interscience Publication, A John Wiley and Sons, Inc.- 2003. – 817 p.
13. Ashutosh Kar. *Medical Chemistry*. – U.K.: «Anshan LTD». – 2006. – 804 p.
14. Role of GABAergic inhibition in the coding of interaural time differences of low-frequency sounds in the inferior colliculus / W. R. D'Angelo, S. J. Sterbing, E.-M. Ostapoff, S. Kuwada // *J. Neurophysiol.* – 2005. – Vol. 93. – P. 3390–3400.
15. Harrison N. J. Molecular modeling of the GABA(C) receptor ligand-binding domain / N. J. Harrison, S. C. Lummis // *J. Mol. Model.* – 2006. – Vol. 12. – P. 317–324.
16. Campagna-Slater V. Molecular modelling of the GABA_A ion channel protein / V. Campagna-Slater, D. F. Weaver // *J. Mol. Graph. Model.* – 2007. – Vol. 25. – P. 721–730.
17. Чухахин В. И. Моделирование закрытой и открытой формы ГАМК_A-рецептора: анализ лиганд-рецепторных взаимодействий для ГАМК-связывающего центра / В. И. Чухахин, В. А. Палюлин, Н. С. Зефиоров // *Доклады Академии Наук*. – 2006. – Т. 408, № 5. – С. 693–698.
18. Bazil C. W. Effects of antiepileptic drugs on sleep structure: are all drugs equal / C. W. Bazil // *CNS Drugs*. – 2003. – Vol. 17. – P. 719–728.
19. Zorumsky C. F. Insights into the structure and functions of GABA — benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry / C. F. Zorumsky, K. E. Isenberg // *J. Psychiatry*. – 1991. – P. 148–162.
20. Гехт А. Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии / А. Б. Гехт // *Эпилепсия медико-социальные аспекты, диагностика и лечение: сб. научн. тр.* – М., 2004. – С. 129–134.
21. Калинин В. В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией / В. В. Калинин, Е. В. Железнова. – М.: Артинфо паблишинг, 2008. – С. 245
22. Зефиоров // *Доклады Академии Наук*. – 2006. – Т. 408, № 5. – С. 693–698.

23. Thomas L. Lemke, David A. Williams O. Foye's principles of medicinal chemistry / Thomas L. Lemke. – 6-th. – Baltimore: the Point, 2008. – 1348 p.
24. Палмер Р. Д. Противозепилептические средства / Р. Д. Палмер, Б. С. Мелдрум ; под ред. Б. Катцунга // Базисная и клиническая фармакология. – М. : Бином, 2007. – С. 464-491.
25. Бертрам Г. К. Базисная и клиническая фармакология / Г. К. Бертрам. – 2-е изд. – М., 2007. – С. 547
26. Рациональная антиэпилептическая фармакология : рук. для врачей / К. В. Воронкова, А. С. Петрухин, О. А. Пылаева, А. С. Холин. – М. : Бином пресс, 2008. – 192 с.
27. Tomson T. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy / T. Tomson, M. Dahl, E. Kimland // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 1. – P. 216.
28. Дубенко А. Е. Применение брендовых и генерических противоэпилептических препаратов / А. Е. Дубенко // Нейро NEWS. – 2008. – № 3. – С. 13–18.
29. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data / D. Battino, D. Croci, A. Rossini [et al.] // Clin. Pharmacokinet. – 2005. – Vol. 44. – P. 407–416.
30. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy / M. D. Privitera, M. J. Brodie, R. H. Mattson [et al.] // Acta. Neurol. Scand. – 2003. – Vol. 107. – P. 165–175.

АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ, ИМЕЮЩИЕ ГАМК-ЭРГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Л. А. Перехода

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: приведен литературный обзор современных противосудорожных средств, имеющих преимущественно ГАМК-эргический механизм действия. Обобщены перспективные направления химической модификации и приведены рекомендации, которые могут быть использованы в дальнейшем поиске антиконвульсантов ГАМК-эргического действия.

Ключевые слова: эпилепсия, механизм действия, ГАМК, противосудорожное средство.

ANTICONSULSANTS WITH GABA-ERGIC MECHANISM OF ACTION

L. O. Perekhoda

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: a literary review of modern anticonvulsants that are predominantly GABA-ergic mechanism of action was given. Perspective directions of chemical modification and recommendations will later choose the most promising ways of modification to improve the efficiency search for new anticonvulsants that are predominantly GABA-ergic mechanism of action were summarized.

Key words: epilepsy, mechanism of action, GABA, anticonvulsant agent.

Отримано 04.03.2015

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© М. А. Ежнед¹, О. В. Тригубчак², Т. А. Грошовий²

¹Буковинський державний медичний університет

²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у роботі зібрано дані літератури щодо механізмів дії, методів введення та фізико-хімічних властивостей дезінтеграторів. На прикладах наведено характеристику впливу розпушувачів речовин на час розпадання таблеток.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, дезінтегратори, розпушувачі, розпадання, набухання.

Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток

На фармацевтичному ринку понад три чверті від загального обсягу готових лікарських засобів складають таблетки. Їх можна застосовувати як при гострому, так і хронічному станах, вони є зручними для використання. Цим пояснюється широке поширення таблеток у всьому світі [1]. Дана лікарська форма має ряд переваг: належний рівень механізації на основних стадіях і операціях, точність дозування, портативність, можливість нанесення захисних оболонок, поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах, регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин. Однак слід вказати на негативні властивості, до яких відносять: повільнішу терапевтичну дію порівняно з іншими лікарськими формами; неможливість введення хворим, що знаходяться в непритомному стані; при зберіганні таблетки можуть цементуватися, при цьому збільшується час розкладання; окремі лікарські препарати утворюють у зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть спричиняти сильне подразнення слизових оболонок та ін. Проте при ряді недоліків виробництво таблеток в усьому світі щорічно зростає на 10–15 %. Оскільки розробка нової лікарської речовини є дороговартісною, зусилля фармацевтичних компаній на даний час спрямовані на розробку нових лікарських форм для уже існуючих препаратів з покращенням їх безпеки та ефективності поряд із зменшенням частоти дозування, а також на розробку більш економічно вигідної лікарської форми [1, 2].

В останні роки значну увагу було приділено розробці таблеток із швидким розчиненням та/або розпаданням, які можна з легкістю ковтати, а також таблеткам, призначеним для розчинення та/або швидкого розпадання в ротовій порожнині [3–6].

Для покращення розпадання або розчинення у виробництві таблеток застосовують розпушувальні

речовини, які забезпечують механічну руйнацію таблеток у рідкому середовищі [1, 7–9]. Це необхідно для якнайшвидшого вивільнення діючої речовини, оскільки активні компоненти повинні вивільнитися з таблетки настільки ефективно, наскільки це можливо, щоб дозволити його швидку дію. Розпушувачі додають до складу таблеток також у тому випадку, якщо препарат не розчинний у воді або якщо таблетка здатна цементуватися під час зберігання [10]. Отже, додавання допоміжних речовин, що мають властивість розпушування – дезінтегратори, дає змогу зменшити побічний вплив таблеток, а також збільшити біодоступність лікарських засобів. Згідно з вимогами належної виробничої практики дезінтегратори повинні відповідати таким вимогам: незначна розчинність, незначне формування гелю, хороша здатність до гідратації, хороші формуючі властивості та властивості сипучості, відсутність взаємодії з лікарськими засобами [6, 11].

До біофармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність і якість таблеток, належать як склад допоміжних речовин, так і технологічний процес [12–22]. Технологія таблеток є досить складним процесом, який повинен бути теоретично обґрунтованим. Згідно з даними літератури існує декілька методів введення дезінтеграторів до складу таблеток в процесі промислового виготовлення [1, 6]. Існують такі способи введення дезінтеграторів до складу таблеток, як внутрішнє додавання (інтра-гранулюваний), так і зовнішнє додавання (екстра-гранулюваний), а також частково внутрішнє і зовнішнє [6, 9]. При приготуванні таблеток методом сухого гранулювання дезінтегратори додаються до сухого грануляту перед пресуванням (метод зовнішнього додавання дезінтеграторів) [5, 6]. При приготуванні таблеток методом вологого гранулювання розпушувач змішують з іншими порошками перед змочуванням порошкових сумішей рідиною. Таким чином, розпушувачі вводяться у гранули (метод внутрішнього додавання дезінте-

граторів) [6, 23]. При поєднанні цих методів частина розпушувача може бути введена як всередину, так і ззовні. Це забезпечує негайне розпадання таблетки на попередньо стиснуті гранули, тоді як розпушувач в гранулах сприяє подальшому розщепленню гранул до первинних частинок порошку. Поєднання методів введення дезінтеграторів сприяє кращому і більш повному розпаданню таблеток [10].

Окрім технологічного процесу, на механізм дії дезінтеграторів можуть впливати інші фактори, які передбачають: відсотковий вміст розпушувачів у таблетках, тип речовин, присутніх у таблетках, поєднання розпушувачів, наявність сурфактантів, твердість таблеток, природа лікарської речовини, змішування та скринінг [3, 6].

Згідно з даними літератури залежно від методів введення та фізико-хімічних властивостей дезінтеграторів розрізняють декілька механізмів, за допомогою яких таблетки розпадаються на дрібні шматочки, а потім утворюють гомогенні суспензії [3, 24].

Один із них передбачає капілярний ефект, при якому вода накопичується всередині матриці таблетки, розриваючи зв'язок між частинками матриці і сприяючи розпаду таблеток. Коли дезінтегрант транспортує воду в матрицю таблетки, всі розчинні частки розчиняються, що призводить до швидкого розпадання таблетки [3, 5, 6, 11].

Інші автори вказують, що не всі розпушувачі набухають з водою. Набухання вважають пусковим моментом, при якому певні дезінтегруючі агенти (такі, як крохмалі) спричиняють розпад таблеток. При набуханні, контактуючи з водою, адгезивність інших інгредієнтів в таблетці долається, що також призводить до розпадання таблетки [5, 6, 23].

Інший механізм розпаду таблеток зумовлений включення лимонної чи винної кислот разом з натрію гідрокарбонатом, натрію карбонатом, калію гідрокарбонатом або кальцію карбонатом. При цьому при контакті з водою вивільняється двоокис вуглецю, який руйнує таблетку [8, 25, 26].

У світовій фармацевтичній практиці найпопулярнішими розпушувачами є різні види крохмалів (крохмальний, кукурудзяний, рисовий), оскільки вони мають велику спорідненість до води і набухають при зволоженні, полегшуючи тим самим розрив матриці таблетки, сферична форма крохмалю збільшує пористість таблетки, таким чином, сприяючи капілярній дії [23, 27].

У диспергуючих таблетках використовують прежелатинізований крохмаль (крохмаль 1500), що являє собою безпосередньо стиснуту форму крохмалю, яка складається з інтактних і гідролізованих частково пошкоджених крохмальних зерен. Як дезінтегратори у таблетках мелоксикаму було використано кукурудзяний та прежелатинізований крохмалі. Механізм дії таких розпушувачів полягає у набуханні [23, 24, 28].

Для прямого пресування або для вологої грануляції також використовують натрію крохмальгліколят. Дезінтеграція відбувається завдяки швидкому поглинанню води, що призводить до значного підвищення обсягу гранул, а це, в свою чергу, спричиняє швидкий і рівномірний розпад [5, 9].

Природні, попередньо висушені, крохмалі набухають у воді в межах (10–20) %, а модифіковані збільшуються в об'ємі на (200–300) %. Таблетки, сформовані за допомогою цих розпушувачів, піддавались руйнуванню впродовж двох хвилин [23, 27, 28].

При розробці таблеток парацетамолу як дезінтегратор було використано крохмаль (16,0 % від маси таблеток), одержаний з абельмошу мускатного в концентрації (2,5–10,0) % від маси таблеток. Як допоміжні речовини при виробництві таблеток використано магнію стеарат, аерозоль, крохмаль кукурудзяний та мікрокристалічна целюлоза. Час розпадання таблеток, отриманих з використанням екстрагованого крохмалю (в кількості 10 % від маси), був менший, ніж у таблеток, виготовлених з використанням крохмалю кукурудзяного як дезінтегратор (160 с проти 166 с). Вивільнення лікарського засобу з таблетки, що містить від 7,5 до 10 % від маси таблеток склад (70–90) % протягом 1 год. Таблетки, що містять розпушувач в кількості 10 % від маси таблеток, показали більш оптимальні результати. Дослідження підтверджують, що крохмаль, екстрагований з абельмошу мускатного, забезпечує кращі розпушувачі властивості в таблетках [29].

При формуванні таблеток метронідазолу як розпушувач використали крохмаль, екстрагований з бульби каваї, що піддавався модифікації шляхом контрольованого кислотного гідролізу в мікрокристалічний крохмаль, що був використаний у виробництві таблеток як розпушувач в концентрації 2,5 %, 5 % і 7,5 % від маси таблеток. Еквівалентні концентрації немодифікованого крохмалю каваї і кукурудзяного крохмалю були використані як основи для порівняння. Вихід мікрокристалічного крохмалю з таблеток склав 66 %. Час розпадання таблеток, виготовлених на основі крохмалю каваї (7,5 %), мікрокристалічного крохмалю і кукурудзяного крохмалю склав, відповідно, 3,24 хв, 1,7 хв і 2,07 хв. Мікрокристалічний крохмаль, отриманий з каваї, показав кращі дезінтегруючі властивості, ніж немодифікований та кукурудзяний крохмалі [28].

При формуванні таблеток піроксикаму як дезінтегратора використано натрію крохмальгліколят, що забезпечував час дезінтеграції 29 с, вивільнення препарату склало 99 % до завершення 15 хв [30].

Іншим розпушувачем є таблетковий дезінтегратор – кросповідон, не розчинний у воді, який використовують у концентрації 2–5 %, при виготовленні таблеток прямим пресуванням або методами вологої та сухої грануляції. Він швидко виявляє високу капілярну активність і має здатність до гідратації з не-

ликою тенденцією формувати гелі. Дослідження показують, що величина часток кросповідону впливає на розпадання таблеток з анальгезивними речовинами. Частки більшого розміру забезпечують швидше розпадання таблеток, що дає змогу використовувати їх для поліпшення розчинності тяжкорозчинних речовин. Технологія таблетки полягає у тому, що діюча речовина адсорбується на частках кросповідону за наявності схожого розчинника з наступним випаровуванням останнього. Ця методика приводить до збільшення швидкості розчинення [6, 25].

Створено швидкорозчинну композицію таблеток ібупрофену при додаванні (0,5–10) % лінійного полівінілпіролідону. При цьому таблетка повністю розчинялася за 10 хвилин [6].

При розробці таблеток дротаверину гідрохлориду методом вологої грануляції як супердезінтегратори використали зшиту форму натрій карбоксиметилцелюлози (Ac-Di-Sol) і кросповідон. Встановлено, що збільшення концентрації супердезінтеграторів веде до зниження часу розпадання до 8 хв після нанесення на їх поверхню покриття [31].

При створенні таблеток, що містять кальцію цитрат та лецитин (пластичний компонент з вираженими властивостями адгезії та гідрофобності), досліджували різні марки полівінілпіролідону (колідон CL, колідон 30, колідон 17 PF, поліплаздон XL 10). Оптимальний склад і технологія таблеток для жування під умовно назвою «Кальцетин» забезпечується при вмісті в їх складі 7,69 % колідону 30 [12].

При створенні таблеток на основі порошку кріоліофілізованої ксеродерми свині та кріоліофілізованої ксеродерми свині з лецитин як розпушувача рекомендовано використовувати поліплаздон XL 10 [20].

Експериментально розроблено і запропоновано оптимальний склад таблеток екстракту осики, де як розпушувач використовували поліплаздон XL 10 [19].

При створенні таблеток цинку аспарагіату та цинку аспарагіату з кислотою аскорбіною та екстрактом ехінацеї як розпушувач використовували поліплаздон XL 10 [17].

При створенні таблеток «Аспалгіт» (магнію аспарагіат, тіотриазолін і гліцин) кращої якості таблетки були отримані при використанні 6,47 % кросповідону XL [13].

Також використовується природня гідрофільна колоїдна речовина – альгінат, виділена з деяких видів бурих водоростей. Для фармацевтичної промисловості доступна альгінова кислота та її солі. Альгінова кислота є полімером, отриманим з морських водоростей, що містять залишки β-D-мануранової і α-L-гулуранової кислот. Його близькість до водопоглинанням і високої сорбційної здатності роблять його відмінним розпушувачем. Він з успіхом використовується з аскорбіною кислотою, полівітамінними сполуками [5, 6].

Наступними дезінтеграторами, що часто використовуються у фармацевтичній промисловості, є целюлози. Очищена целюлоза, метилцелюлоза, зшита форма натрій карбоксиметилцелюлоза (Ac-Di-Sol) і карбоксиметилцелюлоза є дезінтеграторами, здатними до набування при контакті з водою. Зшита форма Ac-Di-Sol використовується як таблетковий дезінтегратор і є, по суті, не розчинною у воді. Вона має високу спорідненість до води, що призводить до швидкого розпаду таблетки. У світовій практиці в таблетки лоразепам включено натрій карбоксиметилцелюлозу (Nymzel® типи -ZSB-10, ZSB-16, ZSB-18) для поліпшення розпадання, розчинення і біодоступності препарату [6, 7, 11]. Таблетки, що містили натрію карбоксиметилцелюлозу, розпадалися протягом 30 с [5, 7, 28].

У результаті дослідження фармако-технологічних властивостей сухого екстракту цикорію і кукурудзи, а також їх сумішей з різними групами допоміжних речовин обґрунтовано використання як розпушувача натрію кроскармелози [16].

Досліджено вплив різних груп допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості мас для таблетування і показники якості таблеток «Ескувіт». Оптимальний склад таблеток отримували при використанні розпушувача натрію кроскармелози. Подібні результати із використанням натрію кроскармелози отримували при створенні таблеток «Седавіт» [22].

При створенні таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г методом прямого пресування, кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової та таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном рекомендовано в якості розпушувача використовувати натрій кроскармелозу [21].

Оптимальний склад таблеток магнію аспарагіату забезпечується при використанні 4 % натрію кроскармелози, яка має переваги над натрію крохмаль гліколятом, натрій карбоксиметил крохмалем і плаздоном XL 10 [13].

При створенні таблеток кардіотрилу рекомендовано вводити 2,5 % натрію кроскармелози, а таблеток «Тіодарон» – 11,2 % натрію кроскармелози [18].

Експериментально розроблено і запропоновано оптимальний склад таблеток «Вісуплін» (екстракту кори осики і вісмуту субцитрату), де як розпушувач використовували натрій кроскармелозу [19].

При створенні таблеток «Вітацид» (суміш нативного порошку вичавок винограду і метилурацал) рекомендовано вводити 1,5 % натрій кроскармелози [15].

Проведені порівняльні дослідження натрій карбоксиметил, натрій крохмал гліколяту, натрій карбоксиметил крохмалю, плаздону С 630 і плаздону XL 10 при створенні таблеток з екстракту тополі китайської. За сукупністю фармакопейних показників в якості розпушувача рекомендовано використовувати натрію кроскармелозу [14].

Вивчена можливість використання супердезінтеграторів при створенні таблеток ібупрофену методом

вологої грануляції. Гранули ібупрофену виготовляли з використанням натрію крохмальгліколяту, карбоксиметилцелюлози, натрій карбоксиметилцелюлози. З використанням вказаних дезінтеграторів отримали таблетки ібупрофену з достатньої міцності ($3,00 \text{ кг/см}^2$) і низьким часом розпадання (4,25 хв). Натрію карбоксиметилцелюлоза показала більш високу ефективність порівняно з натрію крохмальгліколятами та карбоксиметилцелюлозою [32].

При виготовленні таблеток фексофенадину методами сухого і вологого гранулювання були використані розпушувачі: натрію крохмальгліколят, натрію кроскармелоза. Дослідження розчинення *in vitro* показати переваги вивільнення натрію кроскармелози. Максимальне розчинення в пробірці було виявлено в композиції з мікрокристалічною целюлозою (Avicel pH 101), прежелатинізованим крохмалем, натрію кроскармелозою, магнію стеаратом. Оптимальна концентрація натрію кроскармелози складала 4 % від маси таблеток і повідону 2,5 % від маси таблеток [33].

Швидкорозчинні таблетки фозиноприлу були отримані методом сублімації. Як супердезінтегратор використано натрію кроскармелозу. Камфора, ментол і сечовину – як агент сублімації. Час розпаду від 17 до 52 с, коефіцієнт поглинання води від 50,75 до 84,41 %, час змочування від 23,41 до 36,61 с. Серед усіх серій таблеток склад (фозиноприлу 20 мг, кроскармелози натрію 24 мг, камфори 30 мг, аспартаму 6 мг, D-манітолу 45 мг, мікрокристалічної целюлози (Avicel PH-102) 57 мг, PVP 15 мг, тальку 1 мг, магнію стеарату 2 мг) виявився перспективним та показав час дезінтеграції 17 с, 50 % препарату вивільнялось за 0,67 хв, а 90 % за 2,93 хв [34].

При виготовленні швидкорозчинних таблеток важкорозчинного телмісартану методом прямого пресування з β -циклодекстрином як супердезінтегратори використали натрієву сіль кроскармелози, кросповідон і натрій крохмальгліколят. Різні серії таблеток показали час дезінтеграції в діапазоні між 20 с до 45 с. Серед всіх складів препарат, отриманий з натрію кроскармелози (5% від маси таблеток), показав 98,64 % вивільнення лікарського засобу протягом 7 хв [35].

Таблетки дазатинібу були приготвлені з використанням різних супердезінтеграторів (натрію крохмальгліколят, натрію кроскармелоза та кросповідон) методом вологого гранулювання. Було розроблено 9 серій препарату з негайним вивільненням за допомогою різних розпушувачів. Таблетки дазатинібу з

натрію кроскармелозою показали вивільнення лікарської речовини ($98,2 \pm 0,3$) % і час розпаду 2,5 хв. Було встановлено, що найбільш оптимальний склад містить 7,9 % натрію кроскармелози. Натрію кроскармелоза може вивільняти препарат швидше порівняно з натрію крохмальгліколятом і кросповідоном [36].

Були розроблені швидкорозчинні таблетки телмісартану з використанням методу прямого пресування з додавання супердезінтеграторів. Щоб підвищити швидкість розчинення важкорозчинних лікарських засобів телмісартану як сепердезінтегратори використали натрію кроскармелозу (Ac-Di-Sol), Doshion і прімогель в трьох різних концентраціях 5 %, 7,5 %, 10 %. Підвищення розчинності телмісартану досягли за допомогою поверхнево-активної речовини натрію лаурилсульфату. Час розпаду оптимального складу (телмісартан, мікрокристалічна целюлоза, натрію крохмальгліколят, натрію лаурилсульфат, ментол, магнію стеарат) порівнювали з іншими таблетками. Встановлено, що час розпаду для таблеток (телмісартан, мікрокристалічна целюлоза, Doshion, натрію лаурилсульфат, ментол, магнію стеарат) склав 29 с [37].

При створенні таблеток дисульфідрам (для лікування хронічного алкоголізму) було розроблено шість різних складів, для яких використано різні наповнювачі, дезінтегратори та змащувальні речовини. Склад таблеток (дисульфідрам 500 мг, колоїдний діоксид кремнію 20 мг, лактоза безводна (21AN) 154 мг, мікрокристалічна целюлоза Ph-112 60 мг, натрію крохмальгліколят (Glycolis-тип A) 14 мг, кислота стеаринова (Speziol) 6 мг, магнію стеарат 6 мг) був обраний найбільш оптимальним, час розпаду становив ($2,10 \pm 0,41$) хв [38].

Як потенційний дезінтегратор також використовується зшитий полівініловий спирт. Його розпадаючі властивості порівнювали з відомим розпушувачем Ac-Di-Sol. Полівініловий спирт забезпечував час зволоження ($21,90 \pm 0,1$) с, час дезінтеграції ($26,20 \pm 0,2$) с, при цьому кількість розпушувача склала (2–5) % від маси таблеток [39].

Отже, використання розпушувачів до мас для таблетування підвищує ефективність розчинення препарату. Ефективність розпушувача, що використовується, залежить від природи наповнювача та змащуючої речовини. Розпад таблетки при цьому залежить від типу та кількості розпушувачів. Таким чином, використання дезінтеграторів привертає значну увагу як важливого кроку при отриманні таблеток із швидким вивільненням лікарського засобу.

Література

1. Loyd V. Allen. Pharmaceutical dosage Forms and drug delivery systems / Loyd V. Allen, Nicholas G. Popovich, Howard C. Ansel. - 9th edition, 2011. – 710 p.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний

центр". – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

3. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity / Y. Bi, H. Sunada, Yonezawa Y. [et al.] // Chem. Pharm. Bull (Tokyo). – 1996. – Vol. 44. – P. 2121–2127.

4. Patent US 6,197, 336 / Grasono Alesandro et al. - 2001.
5. Ainley Wade. Handbook of Pharmaceutical excipients / Ainley Wade, Paul J. Wedder eds. - 2nd Ed, 1994.
6. Singh M. Tablet Disintegrants: An Overview / M. Singh // American Journal of PharmTech Research. – 2012.
7. Fast dissolving tablets / R. K. Chang, X. Guo, B. A. Bumside, R. A. Couch // Pharm Tech. – 2000. – Vol.17, Issue 1. – P. 61–72.
8. Gennaro A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy / A. Gennaro. – Mack Publishing Company, Easton, 2006. – 21th ed. – 917 p.
9. Sekulovic D. The investigation of the influence of Explotab on the disintegrations of tablets / D. Sekulovic, N. Tufegdzcic, M. Birmanovic // Pharmazie. – 1986. – Vol. 41. – P. 153–154.
10. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та протівірусної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук / Л. О. Бобрицька. – Харків, 2014. – 43 с.
11. Reddy L. H. Fast dissolving drug delivery system: A review of the literature / L. H. Reddy, B. Ghosh, Rajneesh // Indian J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 64(4). – P. 1–3.
12. Белей Н. М. Розробка складу, технології і дослідження кальцій- та лецитинвміщуючих таблетованих лікарських препаратів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Н. М. Белей. – Львів, 2009. – 22 с.
13. Васенда М. М. Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі магнію аспарагіату: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / М. М. Васенда. – Львів, 2010. – 20 с.
14. Денис А. І. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстракту листя тополі китайської: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / А. І. Денис. – Львів, 2013. – 20 с.
15. Домар Н. А. Розробка складу та технології таблеток на основі порошку вичинок винограду культурного та метил урацилу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Н. А. Домар. – Харків, 2008. – 20 с.
16. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. І. Єзерська. – Львів, 2014. – 23 с.
17. Коваль В. М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагіат, кислоти аскорбінову та екстракт ехінацеї: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. М. Коваль. – Львів, 2012. – 22 с.
18. Кучеренко Л. І. Розробка технології і стандартизація таблетованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-триазолів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фармацевт. наук / Л. І. Кучеренко. – Харків, 2010. – 44 с.
19. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. І. Онишків. – Львів, 2013. – 20 с.
20. Равлів Ю. А. Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі криоліофілізованої ксеродерми: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Ю. А. Равлів. – Львів, 2015. – 24 с.
21. Тригубчак О. В. Розробка складу і технології таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову в поєднанні з тіотриазоліном: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. В. Тригубчак. – Львів, 2010. – 20 с.
22. Шалата В. Я. Розробка технології та дослідження таблеток з рослинними екстрактами венотонізуючої та седативної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. Я. Шалата. – Львів, 2013. – 24 с.
23. Guyot-Hermann A. M. Disintegration mechanisms of tablets containing starches. Hypothesis about the particle-particle repulsive force / A. M. Guyot-Hermann, J. Ringard // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1981. – Vol. 7. – P. 155–177.
24. Rapidly disintegrating oral tablets of meloxicam / D. N. Mishra, M. Bindal, S. K. Singh [and al.] // Indian Drugs. – 2005. – Vol. 42 (10). – P. 685–687.
25. The effect of vehicle on physical properties and aerosolisation behaviour of disodium cromoglycate microparticles spray dried alone or with L-leucine / R. N. Abdolhossien, G. Kambiz, B. Mohahhadali [et al.] // Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 285.
26. Comparative invitro evaluation of the pharmaceutical and chemical equivalence of multi-source generic ciprofloxacin hydrochloride tablets around Maiduguri Metropolitan Area / J. Muazu, L. K. Gazali, G. U. Sadiq [et al.] // Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 102–106.
27. Production of pregelatinised maize starch compared with maize starch as ingredient in pharmaceutical solid dose form / H. Musa, M. S. Gwarzo, I. A. Yakasai [et al.] // Nigerian Journal of Pharmaceutical Research. – 2004. – Vol/ 3, Issue 1. – P. 66–71.
28. Evaluation of the disintegrant properties of microcrystalline starch obtained from cassava in metronidazole tablet formulations / A. B. Isah, A. Abdulsamad, M. S. Gwarzo [et al.] // Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 26–35.
29. Evaluation of Abelmoschus starch as tablet disintegrant / G. Ramu, G. Krishna Mohan, K. N. Jayaveera [et al.] // Indian Journal of Natural Products and Resources. – 2010. – Vol. 1, Issue 3. – P. 342–347.
30. Formulation and evaluation of Piroxicam dispersible tablet by direct compression method / Gopinath Harish, Muindluri Haritha, Ahmed Farooq [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical sciences. – 2012. – Vol. 5, Issue 3. – P. 131–134.
31. Formulation and In-vitro Evaluation of Immediate release tablets of Drotaverine HCl / A. K. Tiwari, H. Shah, A. Rajpoot [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2011. – Vol. 3, Issue 4. – P. 333–341.
32. Evaluating the post compression parameters of ibuprofen by using super disintegrants / A. Kishore, V. Babu, R. Ramnarayana [et al.] // An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences. – 2010. – Vol.1, Issue 2. – P. 247–253.
33. Formulation development & optimization of immediate release tablet of fexofenadine hydrochloride / Modi Jaimin, Kamble Ravindra, Dr. Chetan Singh Chauhan [et al.] // Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific

Research. – 2013. – Vol. 3, Issue 2. – P. 51–61.

34. Development and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Fosinopril by Sublimation Method / N. G. Raghavendra Rao, Kumar Mahesh, Reddy Mettu Srikanth [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. – 2012. – Vol. 4, Issue 4. – P. 230–235.

35. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of antihypertensive drug / M. N. Karemore, G. P. Soor, Dr. Bhaskaran Shyamala // International Journal of Pharmacy & Technology. – 2012. – Vol. 4, Issue 1. – P. 4000–4010.

36. Formulation and evaluation of Dasatinib immediate release tablets / B. Rasmitha Reddy, B. Venkateswara Reddy, K. Navaneetha // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 3, Issue 3. –

P. 1113–1123.

37. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of telmisartan / Chauhan Kapil, Parashar Bharat, Chandel Abhishek [et al.] // International Journal of Pharma Sciences and Research. – 2013. – Vol. 4, Issue 4. – P. 1514–1520.

38. Formulation and optimization of immediate release tablet of an antialcoholic drug by dry granulation method / Pathak Naveen, Kumar Anuj, Methkar Vishal [et al.] // International Journal of Comprehensive Pharmacy. – 2011. – Vol. 3, Issue 8. – P. 1–4.

39. Patel Ashok R. Evaluation of Synthesized Cross Linked Polyvinyl Alcohol as Potential Disintegrant / Patel Ashok R., Vavia Pradeep R. // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2010. – Vol/ 13, Issue 2. – P. 114–127.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. А. Ежнед¹, О. В. Тригубчак², Т. А. Groшовый²

¹Буковинский государственный медицинский университет

²Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в работе собраны данные литературы о механизмах действия, методах введения и физико-химических свойствах дезинтеграторов. На примерах приведены характеристики влияния разрыхляющих веществ на время распада таблеток.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, дезинтеграторы, разрыхлители, распадание, набухание.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

M. A. Yezhned¹, O. V. Tryhubchak², T. A. Hroshovyi²

¹Bukovynian State Medical University

²Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the literature data about action mechanisms, introduction methods and physico-chemical properties of disintegrators are presented. Examples are given for characteristics of leavening impact for slacking time of tablets.

Key words: tablets, excipients, disintegrators, leavening, slacking, intumescence.

Отримано 07.04.2015

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництвах.

2. **Стаття повинна мати** направлення в 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 вказувати 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 необхідно застосовувати систему 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 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) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Список літератури (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКУ № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В. О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олегович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– авторські свідоцтва:

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруспен» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– книги:

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с. (**1 автор**)

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів : Растр-7, 2007. – 375 с. (**2 автори**)

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – 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 "Укראгпромпродуктивність", 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). (**4 автори**)

13. Психология менеджмента / [Власов П. К., Липницкий А. В., Ялушчина И. М. и др.] ; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. (**5 і більше авторів**)

– матеріали конференцій, з'їздів:

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

10. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

12. Публікація статей платна. 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: journaldmy@gmail.com, вказуючи назву журналу. Телефон редакції: (0352) 43-49-56.

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 Котвіцька А. А. 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, д. фармац. н., професор Зіменковський Б. С. – науковий консультант

д. мед. н., професор Корда М. М. – науковий консультант

академік НАН України, д. фармац. н., д. хім. н., професор Черних В. П. – науковий консультант

проф. Башура О. Г.

доц. Баранова І. І.

проф. Берашвілі Далі (Грузія, Тбілісі)

проф. Волков К. С.

проф. Георгіянц В. А.

доц. Дашевський А. М. (Німеччина, Берлін)

проф. Запрутко Луціюш (Польща, Познань)

проф. Кисличенко В. С.

проф. Кліщ І. М.

проф. Малоштан Л. М.

проф. Марценюк В. П.

проф. Немченко А. С.

проф. Олещук О. М.

проф. Посохова К. А.

проф. Рубан О. А.

проф. Самогальська О. Є.

проф. Соколова Л. В.

проф. Тихонов О. І.

проф. Фіра Л. С.

проф. Фурса М. С. (Росія, Ярославль)

проф. Яковлева Л. В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Васюк С. О. (Запоріжжя)

Громовик Б. П. (Львів)

Грицик А. Р. (Івано-Франківськ)

Геруш О. В. (Чернівці)

Давтян Л. Л. (Київ)

Заліська О. М. (Львів)

Калинюк Т. Г. (Львів)

Климнюк С. І. (Тернопіль)

Лесик Р. Б. (Львів)

Мазур І. А. (Запоріжжя)

Мамчур В. Й. (Дніпропетровськ)

Новіков В. П. (Львів)

Комісаренко А. М. (Харків)

Посилкіна О. В. (Харків)

Сур С. В. (Київ)

Сятиня М. Л. (Київ)

Трохимчук В. В. (Київ)

Чекман І. С. (Київ)

Шманько В. В. (Тернопіль)

Підписано до друку 01.07.2015. Формат 60x84/8.

Гарнітура PragmaTica. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 16,04. Обл.-вид. арк. 15,86.

Тираж 600. Зам. № 135.

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