

ISSN 0367 — 3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



Харків '99 з'їзд фармацевтів України

5 · 1999

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. О. ЦУРКАН — головний редактор, А. Л. БОЙКО, Є. Є. БОРЗУНОВ, В. О. БОРИЩУК, Н. М. БОГДАНОВ, В. Г. ВАРЧЕНКО, О. П. ВІКТОРОВ (заступник головного редактора), В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ (заступник головного редактора), О. М. ГРИЦЕНКО, Т. А. ГРОШОВИЙ, Ю. І. ГУБСЬКИЙ, О. П. ГУДЗЕНКО, В. С. ДАНИЛЕНКО, С. І. ДІХТЯРЬОВ, В. П. ДЕМЧЕНКО, Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, В. М. КАШПЕРСЬКА, Т. В. КОВАЛЬЧУК, В. П. КУХАР, В. Ф. ЛАХНО, В. І. ЛІТВІНЕНКО, М. О. ЛОЗИНСЬКИЙ, Н. І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), І. М. ПЕРЦЕВ, В. В. ПОСТОЛЬНИК, М. С. ПОНОМАРЕНКО (заступник головного редактора), К. М. СИТНИК, О. В. СТЕФАНОВ, О. І. ТИХОНОВ, В. П. ЧЕРНИХ (заступник головного редактора), О. В. ЩЕРБАК

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. Г. БАБЯК, Р. О. БЕРЯК, О. І. ГРИЗОДУБ, С. М. ДРОГОВОЗ, М. О. КАЗАРІНОВ, Т. Г. КАЛИНЮК, Ф. А. КОНЄВ, Р. С. КОРИТНЮК, А. П. ЛЕБЕДА, О. І. ЛУЙК, М. О. ЛЯПУНОВ, Н. П. МАКСЮТИНА, Н. Ф. МАСЛОВА, Ф. І. МАМЧУР, О. О. МАРТИНОВСЬКИЙ, Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, В. В. ПЕТРЕНКО, В. І. ПРОКОПІШИН, Л. О. СЕМИКІНА, В. П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А. Л. СЯТИНЯ, Ф. П. ТРІНУС, І. С. ЧЕКМАН, З. М. ШЕХОВЦОВА

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ!

*Редакція повідомляє, що постановою Президії  
Вищої Атестаційної комісії України від 11 вересня  
1997 р. № 2/7 "Фармацевтичний журнал" віднесено  
до наукових видань, в яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт з медичних,  
фармацевтичних та хімічних наук.*

Міністерство охорони здоров'я України • Українська фармацевтична академія  
 • Державний науковий центр лікарських засобів • Об'єднання "Укрфармакія"  
 • Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ – ЖОВТЕНЬ

1999 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Указ Президента України "Про День фармацевтичного працівника" .....                                                                                                                                                                                                           | 3  |
| Слово головного редактора.....                                                                                                                                                                                                                                                | 4  |
| Богатирьова Р.В. Становлення фармації України як галузі в сучасних ринкових умовах.....                                                                                                                                                                                       | 6  |
| Проект Рішення V Національного з'їзду фармацевтів України.....                                                                                                                                                                                                                | 20 |
| <b>МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ</b>                                                                                                                                                                                                                                     |    |
| Громовик Б.П., Борищук В.О., Кухар О.О. Принципи роботи представництв фармацевтичних фірм.....                                                                                                                                                                                | 24 |
| <b>ДО ВИКОРИСТАННЯ СИСТЕМИ INTERNET У ФАРМАЦІЇ</b>                                                                                                                                                                                                                            |    |
| Мінцир О.П., Пономаренко М.С., Бабський А.А., Площик В.М., Кухар О.О., Вовк І.Б., Краснов В.В., Федорук П.І. Основні принципи та методологічні підходи у застосуванні комунікаційних мереж, у т.ч. Internet у процесі ефективного використання фармацевтичної інформації..... | 30 |
| <b>ДО СТВОРЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ</b>                                                                                                                                                                                                                              |    |
| Омельяненко Т.Г., Жернокльов В.М. Деякі аспекти мікробіологічного контролю лікарських засобів.....                                                                                                                                                                            | 35 |
| <b>З ДОСВІДУ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ РОСІЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ</b>                                                                                                                                                                                                            |    |
| Шилова С.В. Створення і розвиток концепції організації виробництва готових лікарських засобів у Росії.....                                                                                                                                                                    | 39 |
| <b>ОГЛЯДИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Нагорний В.В., Головкін В.О., Кечин І.Л. Значення добору фармацевтичних фармаків для біологічної доступності та ефективності серцево-судинних засобів.....                                                                                                                    | 44 |
| <b>ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
| Демчук І.Л., Горішній В.Я. Синтез складних ефірів карбопових кислот роданінового ряду.....                                                                                                                                                                                    | 50 |
| Ткач А.О., Ісаєв С.Г., Минько Л.М. Препаративний синтез, будова та біологічна активність гідразидів 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти.....                                                                                                                       | 53 |
| Бляжеевський М.Є., Антоненко О.В., Клюєва Р.Г. Визначення цистеїну й аскорбінової кислоти в очних краплях методом амперметричного титрування пербензойною кислотою.....                                                                                                       | 55 |
| Шаповалова В.О., Мулашева Л.А. Розробка методики контролю специфічної дозомішки в таблетках "Паравіт" для дітей.....                                                                                                                                                          | 61 |
| Жернокльов В.М., Сур С.В., Даниленко В.С., Могирикова Л.А., Черноштан Ю.О. Розробка методу визначення мікробіологічної чистоти дифторанту та мазі дифторантової 5%.....                                                                                                       | 64 |
| Богачик О.Г., Калинюк Т.Г., Грошовий Т.А., Федушак Н.К. Визначення парацетамолу і кислоти мефенамінової у таблетках за допомогою УФ-спектрофотометрії.....                                                                                                                    | 67 |
| Калашников В.П., Долотова Т.М., Минка А.Ф. Кількісне визначення сульгіну субстанції та лікарських формах.....                                                                                                                                                                 | 69 |





|                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Гульна В.С. Визначення проникності полівінілхлоридних контейнерів при зберіганні інфузійних розчинів.....                                                                                                           | 72  |
| Фартушний А.Ф., Ізганков, В.О., Руських С.Л., Матвієнко В.І., Семенов А.В., Шевченко В.В., Яковлєва Л.М., Фартушна Е.А. Хіміко-токсикологічні дослідження при отруєннях білдою поганкою.....                        | 74  |
| Новік І.І., Оридорога В.О., Бублик М.П., Ковалев І.П. Розробка промислової технології одержання оптичних ізомерів аспарагінової кислоти.....                                                                        | 77  |
| Давтян Л.Л., Пиминов О.Ф., Коритнюк Р.С., Якущенко В.А., Дзюбан Н.Ф., Бірюкова С.В., Єрошенко С.С., Коритнюк О.Я., Грохольський А.П. Технологія та прилад для стоматологічних пародонтальних плівок.....            | 81  |
| Воскобойнікова Г.Л. Особливості складу та біологічна активність живиці сосни лісової .....                                                                                                                          | 84  |
| Корнієвська В.Г., Доля В.С. Жирна оля валеріани пагононосної і валеріани високої.....                                                                                                                               | 86  |
| Доля В.С., Мозуль В.І., Приходько О.Б., Калюжна Т.В., Малихін В.В., Карпенко В.В., Доля О.В., Доля Є.В. Ефірні олії рослин роду м'ята та чебрець.....                                                               | 88  |
| <b>ФІТОХІМІЯ</b>                                                                                                                                                                                                    |     |
| Чекман І.С., Румянцева М.М., Гудивок Я.С. Противиразкові засоби рослинного походження.....                                                                                                                          | 91  |
| <b>КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ</b>                                                                                                                                                                                        |     |
| Маслова Н.Ф., Суховецька Л.Ф. Перспективність використання сполук тривалентного заліза для лікування залізодефіцитної анемії.....                                                                                   | 96  |
| Проценко О.О., Мазорчук Б.Ф., Яковлєва О.О. Порівняльна оцінка ефективності застосування органічної та неорганічної солей заліза для лікування залізодефіциту та профілактики залізодефіцитної анемії вагітних..... | 99  |
| Щербак О.В., Кирієнко Д.В. Ефективність раміприлу (тритатаце) при лікуванні хворих на цукровий діабет з артеріальною гіпертензією.....                                                                              | 103 |
| Осолодченко Т.П., Побережник О.Ю. Ефективність застосування нових препаратів для місцевого лікування при бактеріальних ураженнях шкіри.....                                                                         | 106 |
| <b>КОНГРЕСИ, З'ЇЗДИ, КОНФЕРЕНЦІЇ</b>                                                                                                                                                                                |     |
| Чекман І.С. Європейський науковий форум фармакологів.....                                                                                                                                                           | 110 |

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 1004 від 17 жовтня 1994 р.

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

*Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Українська фармацевтична академія, Державний науковий центр лікарських засобів, об'єднання "Укрфармація", Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України.*

Розрахунковий рахунок журналу: Видавництво "Здоров'я", р/р 26001209801605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220960.

Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220960. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу". 252054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

**Фармацевтичний журнал № 5, вересень—жовтень, 1999.** Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О. О. Цуркан. Київ, Видавництво "Здоров'я". 252054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

Редактор відділу Т. К. Семенюк. Коректор В. С. Дубок

Здано до набору 25.08.99. Підписано до друку 12.10.99. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,8. Обл.-вид. арк. 10,3. Тираж 732 пр. Зам. 92098.

Адреса редакції: 01032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.  
АТ Фірма "ВІПОЛ", 252151, Київ-151, вул. Волинська, 60.



У НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

**“Фармацевтичний журнал”  
вітає  
фармацевтів України  
з професійним святом!**



## **УКАЗ ПРЕЗИДЕНТА УКРАЇНИ**

### **Про День фармацевтичного працівника**

*На підтримку ініціативи Міністерства охорони здоров'я України та враховуючи значний внесок працівників фармацевтичної галузі в охорону здоров'я населення, ПОСТАНОВЛЯЮ:*

*Установити в Україні професійне свято — День фармацевтичного працівника, яке відзначати щорічно в третю суботу вересня.*

*Президент України  
Л. КУЧМА*

м. Київ,  
7 вересня 1999 року  
№ 1128/99



## СЛОВО ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА



*Дорогі колеги!*

У Національний з'їзд фармацевтів України, ініціатором якого виступила УкрФА в особі її ректора академіка Валентина Петровича Черних, проголосив:

**“Україна має фармацію як окрему науково-практичну галузь!”**

Про це сказали фармацевти-вчені, серед яких ми вже маємо значну кількість академіків різних академій, про це сказали виробники, що виробляють кожну третю упаковку високоякісних ліків для населення України, про це сказали працівники фармацевтичних фірм та аптечні працівники, що безпосередньо щоденно забезпечують ліками хворих в усіх куточках Батьківщини, про це сказали освітяни,

які готують висококваліфіковані кадри для всіх видів фармацевтичної діяльності, про це сказали владні органи в особі першого віце-прем'єра В.П.Семиноженка. Та найкраще про це сказав Президент, який своїми Указами перетворив Українську фармацевтичну академію в Національну фармацевтичну академію України та подарував фармацевтичній громаді України свято — День фармацевтичного працівника (третя субота вересня).

Відмічаючи цей день, ми продовжуємо знаходитися під впливом того піднесення, яке відчули на з'їзді. На пострадянському просторі в Україні, одній з перших, фармація як галузь набуває ознакового оформлення. Цьому сприяє, про це піклується Фармацевтична асоціація України на чолі з депутатом Верховної Ради академіком Ю.П.Спіженком. Асоціація поєднала інтереси всіх основних структур галузі — освіти, центром якої є Національна фармацевтична академія; науки, яка пов'язується насамперед з Державним науковим центром лікарських засобів; виробництва на чолі з Комітетом медичної та мікробіологічної промисловості України; системи контролю та реалізації ліків, яка керується Національним агентством з контролю за якістю та безпекою продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного призначення разом з Міністерством охорони здоров'я.

Усі ці напрямки було покладено в основу підготовленої Фармацевтичною асоціацією України Програми розвитку фармацевтичного сектора в Україні до 2005 року, зміст якої детально обговорювався на наукових секціях, симпозіумах та конференціях в рамках з'їзду. Багато уваги було приділено питанням розвитку виробництва ліків та захисту вітчизняного виробника, прискорення впровадження оригінальних та ефективних ліків, впровадження європейської системи сертифікації, посилення контролю закордонних ліків на фармацевтичному ринку України. Окремо обговоро-



## **У НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ**

ріювалися аспекти необхідності ефективного управління галуззю з залученням для цього на всіх рівнях фахівців-провізорів. Велику зацікавленість працівників аптечної мережі викликали правові основи взаємовідносин в ринкових умовах.

Нові оригінальні лікарські засоби, нові технології їх одержання, нові види лікарських форм, розвиток нових методів аналізу якості, інтродукція лікарських рослин, що зникають, та розширення номенклатури українських фітопрепаратів, створення виробництв засобів для гомеопатії, лікувальної косметики та підготовка кадрів для всіх цих напрямків стали змістом цікавих дискусій на сесійних засіданнях, які проходили в аудиторіях Фармацевтичної академії.

Поєднує всі ці питання єдине фармацевтичне інформаційне поле України, де одне з найдостойніших місць займає найстаріший в Україні "Фармацевтичний журнал", що формував та продовжує формувати наукові фармацевтичні школи, завжди готовував та продовжує готовувати громадську думку з основних питань розвитку фармації – актуальних питань науки, освіти, виробництва, реалізації ліків та створення системи якості.

"Фармацевтичний журнал" і надалі висвітлюватиме всі ці питання, приділятиме увагу виконанню рішень V Національного з'їзду фармацевтів, виконанню програм розвитку фармації та створення необхідної нормативної бази для розвитку прикладної та фундаментальної фармацевтичної науки у структурі Національної Академії наук та Академії медичних наук України.

Творча атмосфера з'їзду, високий рівень організації, гостинність господарів зумовили плідну роботу всіх його учасників. Приємне враження справили на нас рівень, кількість та якість різних фармацевтичних видань, що були здійснені до з'їзду, особливо "Історія фармації України" обсягом 800 сторінок. Це сама по собі дуже важлива і велика подія для фармацевтичної галузі України і ми висловлюємо величезну подяку авторам нових фармацевтичних видань за проведену роботу.

Бажаю всім працівникам фармацевтичної галузі подальших успіхів, творчої наснаги, здійснення намірів та планів, проголошених цим історичним з'їздом.

Низький уклін і щира вдячність організаторам V Національного з'їзду фармацевтів України, який підвів підсумки 15 років роботи, що минули після IV з'їзду фармацевтів України, та визначив подальші шляхи діяльності всіх структурних підрозділів фармацевтичної галузі.

### **З повагою**

*від імені редколегії  
та редакційної ради журналу  
головний редактор*

*академік Міжнарод-  
ної академії інформатизації  
проф. О.О. ЦУРКАН*



*P.V.БОГАТИРЬОВА, Міністр охорони здоров'я України*

## СТАНОВЛЕННЯ ФАРМАЦІЇ УКРАЇНИ ЯК ГАЛУЗІ В СУЧASНИХ РИНКОВИХ УМОВАХ

Виробництво лікарських засобів належить до найбільш пріоритетних і соціально значущих напрямків розвитку та структурної перебудови економіки України. Від стану справ у цій галузі значною мірою залежать можливості держави у підтриманні здоров'я нації та зміцненні економічної незалежності.

Кардинальні політико-соціальні та економічні зміни, що відбулися в колишньому СРСР на початку 90-х років, призвели не лише до погіршення лікарського забезпечення населення України, але і прискорили справжню кризу фармацевтичної галузі. Це сталося внаслідок порушення економічних зв'язків з підприємствами, що розташовані переважно поза межами України; суттєво зменшились обсяги поставок готових медикаментів і сировини для вітчизняної фармацевтичної промисловості. Виникла гостра потреба у збільшенні обсягів та збуту медикаментів власного виробництва.

Молода незалежна Україна отримала у спадщину фармацевтичну індустрію з високим рівнем технічного і морального спрацювання основних фондів фармацевтичних підприємств, відсутністю сучасної нормативної бази та фахівців і фірм з маркетингу, консалтингу, валідації та сертифікації, низьким рівнем галузевої науки, дефіцитом виробництва життєво важливих лікарських засобів, відсутністю підприємств, які працюють у системі міжнародних стандартів GMP, відсутністю гнучкої системи ціноутворення і наукових підходів до маркетингу та реклами, недостатнім розвитком стратегічного планування в діяльності фармацевтичних підприємств. За старіла, неефективна система управління виробництвом і реалізацією ліків перетворилася на справжнє гальмо розвитку фармації.

Негативні зміни соціально-економічного характеру, дефіцит життєво необхідних лікарських препаратів, різке підвищення цін на ліки зумовили високий рівень захворюваності населення України на серцево-судинні, онкологічні, венеричні хвороби, туберкульоз. Намітилась тенденція скорочення зростання населення, коли рівень народжуваності не забезпечує відтворення покоління.

Вирішення таких глобальних загальнодержавних проблем можливе лише за умов економічного зростання України як держави та формування її нової національної системи медикаментозного забезпечення населення і розвитку фармацевтичної промисловості відповідно до вимог законів ринку.

Першими кроками незалежної України в цьому напрямку на початку 90-х рр. стало народження національної системи закладів, покликаних регламентувати створення, аналіз, дослідження, впровадження в медичну практику та виробництво фармацевтичних засобів.

Були створені національні Фармакологічний та Фармакопейний комітети як гаранті якості вітчизняних та імпортних лікарських засобів,



## У НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЄЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

що надходять до фармацевтичного ринку України, Комітет з контролю за наркотиками, Комітет з питань імунобіологічних препаратів, Державна інспекція з контролю якості ліків, Бюро реєстрації лікарських засобів тощо.

З проголошеннем незалежності України у 1991 р. значних змін зазнала форма власності фармацевтичних підприємств та аптечних закладів. Створено багато недержавних фармацевтичних фірм, централізоване забезпечення ліками населення змінилось на децентралізоване шляхом прямого постачання ліків від виробників до аптечних закладів.

Наприкінці ХХ ст. на фармацевтичному ринку України діє близько 200 фармацевтичних фірм. Характерною особливістю сучасного українського фармацевтичного ринку є завезення значної кількості медикаментів імпортного виробництва без певної системи урахування можливості забезпечення потреб населення та лікувально-профілактичних закладів. Сьогодні в Україні зареєстровано близько 5000 лікарських препаратів, у тому числі 1150 вітчизняного виробництва. Насичення ринку відбувається переважно не шляхом пропозиції нових оригінальних препаратів, а за рахунок уже відомих засобів, які приховані за різними фіrmовими назвами і нерідко вже виготовляються вітчизняною фармацевтичною промисловістю. Мають місце випадки, коли фактично один і той самий препарат реєструється і постачається під різними торговельними назвами. Наприклад, є 32 синоніми аспірину, 20 — анальгіну, 38 — парацетамолу.

Статистичні дані засвідчують, що Україна може забезпечити себе власними медикаментами без сторонньої допомоги лише на 28 %. Решта (72 %) належить іноземним фірмам.

Вивчення номенклатури лікарських засобів, які надходять за імпортом, свідчить, що, незважаючи на значну насиченість українського ринку з окремих фармакологічних груп, асортимент ліків недостатній. Зокрема, з більш як половини зареєстрованих імпортних препаратів, що є на ринку України, “ядерну групу” становлять препарати 5 фармакотерапевтичних груп із 30 затверджених Фармакологічним комітетом МОЗ України. Це засоби для лікування інфекційних, серцево-судинних, шлунково-кишкових захворювань, анальгетики, жарознижуючі, нестероїдні протизапальні засоби, гормональні препарати, контрацептиви. Разом з цим в Україні у 1997 р. зареєстровано незначну кількість препаратів окремих фармацевтичних груп: наприклад, групи імуностимуліаторів — лише 6 препаратів, сорбентів — 6, лише 2 препарати — для профілактики і лікування променової хвороби, 2 — для лікування педикульозу, 4 — для лікування діареї. Не зареєстровано жодного препарату для лікування токсоплазмозу, препаратів для лікування сифілісу, малярії, епілепсії, СНІДу, за темпами росту інфікованості на який Україна посідає перше місце в Європі.

Отже, незважаючи на великий асортимент фармацевтичних засобів на ринку України, населення все ж таки залишається малозабезпеченим важливими препаратами різних лікарських форм, величезна кількість з яких є імпортного виробництва і не викликає довіри щодо безпечної вживання. Лікарські засоби, особливо вітчизняні, сьогодні надзвичайно дорогі, і більшість людей не в змозі придбати їх для лікування тих чи інших захворювань або ж підтримання здоров'я на певному рівні.

Недостатній рівень забезпечення населення України якісними ліками за доступними цінами ставить проблему розвитку національної фармацевтичної індустрії у ряд найважливіших державних проблем.



Слід зауважити, що хіміко-фармацевтичне виробництво — один з найперспективніших напрямків діяльності людини. Це зумовлено життєвою необхідністю продукції цієї галузі для всіх верств населення. До того ж одна гривня, вкладена у фармацевтичну промисловість, за найскромнішими підрахунками дає три гривні прибутку. Виходячи з концепції Президента України Л.Д. Кучми, уряд повинен вкладати кошти насамперед у ті галузі промисловості, які можуть забезпечити найшвидшу віддачу. Саме такою є фармацевтична промисловість, яка в змозі повернути до бюджету втричі більше коштів, ніж було вкладено у її розвиток. В усьому світі виробництво фармацевтичних препаратів є одним з найрентабельніших.

Слід зазначити, що в Україні навіть у найважчі періоди не припинялась робота зі створення та впровадження нових лікарських засобів. Це надає впевненості у можливості відродження і розвитку вітчизняної фармації.

За період переходу до ринкової економіки фармацевтичній промисловості вдалось не лише зупинити падіння виробництва, але й поступово розширити номенклатуру, обсяги випуску і реалізації лікарських засобів, довівши конкурентоспроможність своєї продукції на ринку, де панує засилля імпортних препаратів. Лише за 6 місяців 1998 р. в Україні було вироблено лікарських засобів на 4 % більше, ніж за відповідний період 1990 р. Значною мірою досягнуті результати є наслідком перегляду і розширення номенклатури продукції, що випускається, за рахунок інтенсивного впровадження нових лікарських засобів. За останні роки їх перелік зрос більше ніж на 400 найменувань. Аналіз динаміки і виробництва основних видів продукції хіміко-фармацевтичної промисловості з 1991 р. свідчить про поступове, починаючи з 1994 р., збільшення виробництва готових лікарських засобів, зокрема ампульних форм.

Та про досягнення і успіхи можна говорити лише в порівнянні з іншими галузями. Фахівцям добре відомі існуючі проблеми фармації. В цілому ємкість українського фармацевтичного ринку, за оцінками експертів, становила в 1998 р. 1 млрд. дол. США і, очевидно, це далеко не край, бо у Франції на таку ж кількість населення, як в Україні, обсяг продажу становить приблизно 12 млрд. дол. США.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України активно працюють вітчизняні виробники: АТ “ФФ “Дарниця”, АТ “Київмедпрепарат”, АТ “Фармак”, АТ “Борщагівський ФЗ”, АТ ФФ “Здоров’я”, АТ “Галичфарм” та ін. Проте в останні роки інтенсивно зростає обсяг імпорту препаратів іноземних фірм, частка яких сягнула 72 % обсягу ринку.

Сучасний етап розвитку охорони здоров’я в Україні, який характеризується зростанням виробництва лікарських засобів підприємствами різних форм з використанням здебільшого імпортних субстанцій, а також надходженням на вітчизняний фармацевтичний ринок великих обсягів імпортних лікарських засобів, висуває більш високі вимоги до їх якості і потребує удосконалення служби їх контролю.

Забезпечення належної якості лікарських засобів суттєво залежить від правильної організації контролю, його дієвості та ефективності, а також від рівня вимог, закладених у нормативно-технічну документацію, від використаних методів аналізу.

В Україні вже зроблено значні кроки в цьому напрямку. Такі як створення “Закону про лікарські засобі”, введення реєстрації ліків, ліцензування імпортної продукції, створення лабораторій з контролю якості



## У НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЄД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

ліків, стандартизації та сертифікації фармацевтичної продукції, розробка планів впровадження стандартів належної практики виробництва.

Наказом Президента від 01.02.99 № 109/99 було створено єдину національну структуру — Національне агентство з контролю за якістю і безпекою продуктів харчування, лікарських засобів і виробів медичного призначення (НАК України).

Формування такого агентства вимагають правила ЄС, і його створення є ще одним доказом того, що український уряд прагне привести фармацевтичну галузь у відповідність зі стандартами ЄС.

Міністерство охорони здоров'я, через яке Кабінет Міністрів координує і спрямовує діяльність агентства, продовжує роботу з реорганізації своїх підрозділів, які задіяні в процесі реєстрації та ліцензування лікарських засобів. Національному агентству перепідпорядкована з 1 серпня 1999 р. Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів.

Введено систему атестації та акредитації лабораторій технологічного контролю якості лікарських засобів, у зв'язку з чим гостро стоїть проблема забезпечення матеріально-технічної бази лабораторій та інспекцій відповідно до сучасних вимог.

Фармакологічний комітет реорганізовано в Державний науково-експертний центр лікарських засобів. При цьому передбачається суттєве посилення контролюючих функцій лабораторії з контролю якості лікарських препаратів, спрямованих на клінічні дослідження.

Найважливіша роль в системі контролю якості лікарських засобів належить національному Фармакопейному комітету, який, починаючи з 1993 р., очолює роботу зі стандартизації лікарської продукції.

Фармакопейному комітету України доведеться вирішити важливу проблему — створення **Національної фармакопеї**, до роботи над якою залучені колективи науково-дослідних закладів, а також фірм — виробників ліків. Ще не до кінця вирішene питання фінансування цієї діяльності, оскільки вона потребує великих фінансових витрат. Проте робота повинна бути завершена до кінця 2000 р., тому що своя Національна фармакопея потрібна Україні не лише з патріотичних, але й з економічних міркувань — її поява дозволить українським виробникам лікарських препаратів освоїти нові значні за обсягом фармацевтичні ринки, насамперед країн Східної та Центральної Європи.

Наказом Держкоммебіопрому від 27.02.97 № 27 “Про створення Державної фармакопеї України і визнання інших фармакопей” передбачено, що загальні статті і монографії, які створюються, повинні базуватись на відповідних статтях останніх видань фармакопеї ЄС, Велико-Британії, США, Японії. Провідне місце в цьому ряду відводиться Європейській фармакопеї, яка є одним з механізмів функціонування інтегрованої системи контролю за якістю лікарських препаратів. Сьогодні Україна має статус спостерігача в Європейській фармакопейній комісії, що дозволяє відповідним вітчизняним структурам вирішувати питання гармонізації своєї нормативно-технічної бази в галузі стандартизації лікарських засобів з вимогами ЄС.

Ще одне важливе питання, яке належить вирішити НАК України, — це питання регулярного надходження інформації, пов’язаної з контролем якості лікарських препаратів і нормативно-технічної документації, до контрольно-аналітичних лабораторій, НДІ, вузів.

Поряд з розвитком і удосконаленням системи контролю якості лікарських засобів пріоритетним стратегічним завданням фармацевтич-



## У НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЄЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

ної галузі слід вважати забезпечення якості, чому повинно сприяти **впровадження системи GMP** на вітчизняних підприємствах і що врешті-решт допоможе встановити розумний баланс між вибірковим і посерійним контролем.

Органам охорони здоров'я не можна недооцінювати значення проблеми безпеки харчових продуктів. Уряд України розуміє важливість цієї проблеми, про що свідчить об'єднання в межах Національного агентства структур, які забезпечують контроль якості харчових продуктів і лікарських засобів.

Спеціалісти фармацевтичного профілю, маючи глибокі знання в галузі методів контролю біологічно активних речовин, можуть зробити внесок у розвиток системи контролю харчових продуктів, особливо беручи до відома всезростаючу кількість харчових і біологічно активних добавок і продуктів харчування спеціального призначення, які часто вживаються з лікувальною метою.

В сфері контролю за **якістю та безпекою парфумерно-косметичної продукції** основна проблема полягає в тому, що за теперішнього часу в Україні відсутня законодавча та нормативна база. Відсутність стандартів, що нормують вимоги до показників безпеки парфумерно-косметичних засобів, не лише дозволяє допускати на український ринок недоброкісні товари, але й стримує розвиток вітчизняного виробництва, що не має можливості випускати продукцію, яка відповідає міжнародним стандартам.

Одним з найефективніших і найперспективніших напрямків захисту ринку від надходження до вільного продажу недоброкісних косметичних засобів є їх обов'язкова сертифікація, тобто контроль за відповідністю продукції діючим в Україні стандартам, нормам і правилам відносно безпеки для життя, здоров'я людей та довкілля.

Відсутність обов'язкової сертифікації в Україні на більшість асортиментних груп зазначеної продукції гальмує розвиток вітчизняної парфумерно-косметичної індустрії і призводить до подальшої експансії ринку України продукцією імпортного виробництва.

Актуальною проблемою галузі є лікувальна косметика, до якої належать лікарські засоби, призначенні для профілактики і лікування захворювань шкіри. Лікувальна косметика законодавчо повинна підпорядковуватись вимогам Закону України "Про лікарські засоби", проте "Положення про реєстрацію і порядок видання дозволу на ввіз і використання закордонних і вітчизняних засобів лікувальної косметики" ФК МОЗ України допускає ряд невідповідностей основним положенням закону, зокрема як нормативна документація можуть бути представлені ТУ, клінічні дослідження проводяться вибірково, у міру потреби, яку визначає ФК. Цей факт спричинив те, що в Україні нині відсутня нормативна база, яка регламентує показники якості і безпеки лікувальної косметики, методи їх досліджень, а недосконалість законодавчих актів провокує порушення міжнародних правил торгівлі косметичними засобами, що констатувала Комісія ЄС від 14.06.99.

Для вирішення зазначених проблем передусім необхідні:

- законодавчі документи, що адекватно гармонізують вимоги до якості та безпеки лікарської та косметичної продукції;
- нормативні документи, які регламентують показники безпеки лікувальної косметики і методи їх визначення;
- нормативні документи, що регламентують якість лікувальної косметики, представлені на рівні ФС.



Для вирішення поставлених завдань доцільно звернутися до досвіду фармацевтичної науки, яка має високий потенціал у розробці та впровадженні законодавчої, нормативної документації на лікарські засоби, від яких засоби лікувальної косметики, по суті, можуть відрізнятися лише формою випуску. Перспективність такого співробітництва доведена і за кордонним досвідом: ряд провідних фармацевтичних фірм поряд з лікарськими препаратами випускають засоби лікувальної косметики (фірми "Lek", KRKA, "Джонсон і Джонсон").

Парфумерно-косметична галузь традиційно займає одне з провідних місць у формуванні економіки держави. Народно-господарське значення вітчизняної парфумерно-косметичної промисловості визначається тим, що продукція галузі забезпечує високу ефективність виробництва і дозволяє перераховувати до бюджету щорічно близько 1,5 млн грн. податків з обігу та прибутку.

У цей час українська парфумерно-косметична індустрія переживає період відповідного реформування в галузі всіх сфер діяльності — економічної, юридичної, виробничої, наукової тощо, що пов'язано з адаптуванням державних підприємств галузі до сучасних ринкових відносин, а також зі зміною іміджу самої косметики, яка за світовими тенденціями розвитку косметології як науки перетворюється на нову "хімію століття" — косметичну хімію.

Становлення парфумерно-косметичної індустрії України — це, по суті, становлення й багатогалузевого господарства, освоєння нових виробництв, які включають виробництво косметичної сировини і напівпродуктів, синтетичних духових речовин, тари для готової продукції і т. ін.

Проблему підготовки професійно орієнтованих кадрів для галузі доцільно вирішувати разом з освітньою діяльністю в галузі фармацевтичної освіти, що дозволить забезпечити майбутньому випускнику знання хімічних, технологічних, медико-біологічних дисциплін, яких потребує сучасна косметологічна наука і практика.

**Медична і, зокрема, фармацевтична освіта є об'єктом особливої уваги нашої держави.** На жаль, вузи України ділили тягар економічної кризи разом з іншими підприємствами, організаціями та установами. Проте МОЗ України добре розуміє всю важливість освіти для майбутнього держави і сподівається, що спільні зусилля освітін при підтримці уряду та МОЗ допоможуть виправити складне становище в галузі освіти.

За часів Радянського Союзу фармацевтичній освіті не приділялось належної уваги. Існувало лише шість фармацевтичних вищих навчальних закладів. В основному підготовка провізорів здійснювалась на фармацевтичних факультетах медичних інститутів. Матеріальне забезпечення фармацевтичних факультетів було дуже поганим, оскільки основна увага приділялася підготовці лікарів. Потреби всієї галузі задовольнялись фахівцями лише однієї спеціальності.

В аптекі, на фармацевтичному підприємстві, у лікарні працювали фахівці з однаковою підготовкою.

Існували певні центри підготовки провізорів, наслідком чого був нерівномірний розподіл трудових ресурсів. У деяких областях кількість провізорів значно перевищувала потреби галузі, в інших — не вистачало навіть середнього фармацевтичного персоналу.

Розпад Радянського Союзу, економічний розлад у перші роки незалежності України негативно позначились на розвитку фармацевтичної освіти в усіх країнах СНД. Характерна риса того часу: закриття існуючих



фармацевтичних факультетів; об'єднання фармацевтичних вузів з медичними; різке погіршення стану оснащення.

Але стрімкий розвиток фармацевтичної науки і якісні зміни в галузі вплинули на відродження освіти.

З 1992 р. фармацевтична освіта зайніяла свою нішу у вищій освіті і почала розвиватись у декількох напрямках. Постійний аналіз потреб галузі ставив завдання **підготовки спеціалістів високої кваліфікації** для різноманітних фармацевтичних підприємств.

Українська фармацевтична академія вперше стала ініціатором відкриття нової спеціальності з підготовки фахівців для фармацевтичного виробництва. Було відкрито спеціальність “Промислова фармація” в напрямку “Хімічна технологія та інженерія”, яка переросла в спеціальність “Технологія фармацевтичних препаратів” у напрямку “Фармація”. Перші випускники цього факультету — 160 кваліфікованих інженерів-технологів фармацевтичних підприємств — вже добре зарекомендували себе, займаючи відповідальні та керівні посади на фармацевтичних підприємствах.

Подальший розвиток галузі відповідно до європейських стандартів розставив ще декілька акцентів у колі аспектів діяльності провізора. В усьому світі засоби особистої гігієни та лікувальної косметики традиційно належать до фармацевтичної галузі. Таким чином, їх виробництво, стандартизація, реалізація та рекомендації щодо раціонального застосування є дуже спорідненими з лікарськими засобами. Але численні відмінності цих продуктів виробництва потребують окремої підготовки спеціалістів. Наведені причини стали основою концепції підготовки випускників фармацевтичних вузів за спеціальністю “Технологія парфумерно-косметичних засобів”.

Аналіз системи охорони здоров'я країн Північної Америки та Європи продемонстрував велику роль у наданні медичної допомоги населенню клінічного провізора, який, маючи глибокі знання з профільних фармацевтичних дисциплін і володіючи основами медичних знань, є надійним помічником лікаря. Наступною ініціативою УкрФА стало відкриття у напрямку “Фармація” спеціальності “Клінічна фармація”. Цю подію з оптимізмом сприйняла не тільки фармацевтична, а й медична громадськість.

Великого значення набули спеціалізації, завдяки яким майбутній випускник має додаткову можливість працевлаштування за суміжною або більш вузькою спеціальністю.

Досить показовим є те, що такі нові спеціальності, як “Технологія парфумерно-косметичних препаратів” і “Клінічна фармація”, виросли саме зі спеціалізацій. Перелік спеціалізацій, за якими ведеться підготовка, дає підставу сподіватись, що незабаром у напрямі підготовки “Фармація” з'являться нові спеціальності, такі, наприклад, як “Технологія гомеопатичних препаратів”, “Лікарські препарати рослинного походження”, “Хіміко-токсикологічний аналіз” тощо.

Всі напрямки розвитку спеціальностей у фармацевтичній освіті є відображенням розвитку всієї галузі взагалі. Так, першочерговим завданням фармацевтичного виробництва стало дотримання вимог GMP, які, у свою чергу, є фрагментом міжнародних стандартів виробництва. За цих обставин на передній край виступає якість продукції. Похвальними є зусилля Української фармацевтичної академії щодо ліцензування надсистемної спеціальності “Якість, стандартизація та сертифікація”. Підготовка фахівців за цією спеціальністю дасть фармації кваліфікованих



управлінців системами якості на виробництві, спеціальність зі стандартизації та сертифікації продукції галузі.

**Відкриття нових спеціальностей** стало характерною рисою фармацевтичної освіти і для навчальних закладів І—ІІ рівнів акредитації.

Тепер разом зі спеціальністю “Фармація” молодші спеціалісти можуть набувати спеціальності “Виробництво фармацевтичних препаратів” та “Аналітичний контроль якості хімічних лікарських сполук”, завдяки чому фармацевтична галузь матиме кваліфіковану та надійну ланку фармацевтів, техніків і лаборантів.

Слід зазначити, що профілізація фахівців сприятиме більш якісній їх підготовці, і, як наслідок, забезпечення населення фармацевтичним обслуговуванням сучасного рівня.

Вища освіта нині переживає дуже напружені часи, коли триває розробка нових стандартів освіти за всіма спеціальностями і освітніми рівнями.

Фармацевтична освіта, як і інші галузі, повинна бути пристосована до вимог своєї галузі. Навчальні програми та плани за новими стандартами повинні віддзеркалювати потреби практичної фармації і надавати знань і навичок, необхідних на провізорських посадах.

Про вихід нашої освіти на якісно новий рівень свідчить і запровадження для об’ективної оцінки знань випускників ліцензійних інтегрованих іспитів; слід відзначити, що медичні і фармацевтичні заклади першими запровадили цей засіб визначення знань.

Невід’ємною частиною неперервної підготовки спеціалістів є післядипломна освіта. Навіть якщо не зупиняється на інтернатурі, яка дозволяє вчоращнім випускникам навчитись застосовувати свої знання в практичній діяльності, роль післядипломної освіти провізорів неможливо переоцінити. Навчальні плани фармацевтичних факультетів навіть десятирічної давності суттєво відрізняються від теперішніх. Вимоги до фахівців фармації постійно змінюються, з’являються нові посади. Перекваліфікація, удосконалення спеціалістів фармації сприяє обізнаності провізорів у нових напрямках та аспектах їх діяльності. Перелік спеціалізацій передпідготовки складається відповідно до замовлень фармацевтичних закладів.

Однією з ознак визнання необхідності для регіонів кваліфікованих фармацевтичних кадрів стало **відкриття фармацевтичних факультетів** у багатьох медичних закладах освіти. Поряд з традиційними засновниками мод у цьому напрямку — харків’янами, львів’янами, запоріжцями розпочато підготовку провізорів у Києві, Івано-Франківську, Луганську, а інженерів-технологів фармацевтичних препаратів — у Дніпропетровську та Рубіжному. Таке поширення географії підготовки спеціалістів для фармації, безумовно, сприятиме більш рівномірному розподілу кадрів по Україні.

Важливою складовою фармації є **аптечна мережа**, яка безпосередньо виконує функції лікарського забезпечення лікувально-профілактичних закладів і населення. Незважаючи на проблеми економічного характеру, які пов’язані з оподаткуванням і ставленням до аптечних закладів лише як до торговельних організацій, аптечна мережа не тільки збереглась, а й отримала стрімкий розвиток. На сьогодні функціонує близько 12 тис. аптек, у тому числі 53 % державних, 35,6 % колективних форм власності та 6,4 % приватних. Для порівняння: якщо до 1992 р. на одну аптеку припадало 7,9 тис. жителів, то тепер — 4,3 тис., хоча залишаються проблеми у сільській місцевості.

Соціально-медична функція, яку виконують аптеки, залежить від кадрового потенціалу. В аптечній мережі працюють близько 80 тис. фахівців, у тому числі 55,6 % зі спеціальною фармацевтичною освітою, серед яких



45 % провізорів і 55 % фармацевтів. За таких умов співвідношення між провізорами та фармацевтами становить 1:1,2. Порівняно з періодом до 1992 р., коли це співвідношення було на рівні 1:1,3, як бачимо, існує тенденція до зростання кількості фахівців з вищою освітою. І це не дивно, бо вимоги до професійної діяльності працівників аптек значно зросли і потребують більших знань і умінь, що пов'язано з розширенням номенклатури лікарських засобів, у тому числі безрецептурного відпуску препаратів зарубіжних виробників. Тобто вимоги до кадрового потенціалу зростають і відповідно зростають вимоги до діяльності вузів (факультетів) з підготовки фахівців.

Ринкові відносини, накопичення інформації у галузі фармації, розширення зв'язків України на міжнародній арені у сфері економічної, культурної, наукової, медичної, фармацевтичної, освітньої діяльності потребують постійної роботи з фармацевтичними кадрами. В цьому напрямі важливе місце відводиться системі післядипломної підготовки фахівців фармації. Важливо, що вона у нас збереглась і на сьогодні активно розвивається. Відповідно до указу Президента України "Про основні напрямки реформування вищої освіти", Закону України "Про освіту", державної національної програми "Освіта", низки постанов Кабінету Міністрів протягом останніх років визначено стратегічні завдання, напрями та шляхи реформування післядипломної ланки освіти. Вперше створені Концепція та Програма розвитку системи післядипломної освіти лікарів і провізорів як складова неперервної освіти, де змінені погляди на її зміст, реформується система діагностики рівня знань і вмінь фахівців на рівні Міжнародних класифікаційних вимог.

Все вищезазначене вселяє впевненість в тому, що необхідний рівень лікарського забезпечення лікувально-профілактичних закладів та населення не тільки збережеться, а й буде зростати.

Проблема ефективного забезпечення населення України лікарськими засобами породжує цілу низку інших проблем, які органічно випливають одна з одної і пов'язані між собою. Це, насамперед, питання соціального характеру: медичне страхування, ціноутворення, організація рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських препаратів.

Медичне страхування є одним із найважливіших інститутів соціального захисту населення. Сьогодні разом з бюджетною охороною здоров'я в Україні зароджується добровільно-приватне медичне страхування двох видів: неперервне та на випадок хвороби, яким займаються десятки страхових компаній, медичних закладів і фармацевтичних фірм. Проте обсяг їх діяльності з медичного страхування незначний і тому суттєвого впливу на рівень медичної та лікарської допомоги вони практично не мають; позитивний момент — практичний досвід. В Україні існує ряд економічних, правових і соціальних факторів, які гальмують розвиток медичного страхування: населення не має позитивного досвіду взаємовідносин зі страховими компаніями, що сприймаються як ненадійні партнери, тому необхідне напрацювання соціально-позитивного іміджу медичного страхування. Соціальна невизначеність статусу і перспектив медичного страхування, податкове законодавство зводить нанівець страхову зацікавленість роботодавця у впровадженні даного виду страхування, тому що внески здійснюються за рахунок прибутку. Добровільне медичне страхування за рахунок коштів громадян дуже обмежене низьким рівнем реальних прибутків населення. Для загального обов'язкового медичного страхування немає економіко-правових умов, які необхідно створити в Україні.



Завдання страхового реформування охорони здоров'я України складається з поетапного експериментального переходу до системи добровільного і обов'язкового медичного страхування на основі радикальних змін оподаткування; перегляду старих механізмів фінансування та залучення його додаткових джерел; застосування нових методів оплати медичних послуг; децентралізації та приватизації, юридичної самостійності медичних закладів; скорочення зайвих потужностей, а головне — визнання за пацієнтом права вибору.

Найважливішою складовою медичного страхування є страхова рецептура, яка повинна бути фінансово-правовим і медичним гарантом надання висококваліфікованої та своєчасної лікарської допомоги пацієнтам. Разом з тим страхова рецептура припускає чіткий механізм компенсації вартості медикаментів за рахунок страхових медичних фондів.

Головним критерієм у визначенні страхової рецептури повинно стати раціональне, з точки зору фармакотерапії, використання лікарських препаратів.

Вже сьогодні, зважаючи на обмеженість ресурсів, ми повинні наочитись співвідносити при визначенні вартості лікарської допомоги, кошти на препарат з його фармакотерапевтичною ефективністю і якістю. У зв'язку з великою кількістю пропозицій на фармацевтичному ринку медики та фармацевти мають постійно проводити експертизу препаратів і визначати рекомендовані переліки життєво важливих ліків, що відповідають вищезгаданим вимогам. При цьому необхідно враховувати рекомендації ВООЗ, а також оптимальні схеми лікування за всіма нозологіями. Це велика постійна робота медиків і фармацевтів, яку повинні проводити спеціальні експертні ради (комісії) при МОЗ України. Зазначена проблема особливо актуальна для розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, виробництва якої повинні бути зорієнтовані насамперед на випуск життєво важливих препаратів за всіма фармакотерапевтичними групами. У цілому страхова рецептура гарантує пацієнтам доступність і якість лікарської допомоги, фармацевтичній промисловості — збут препаратів, аптечній мережі — їх продаж.

Законодавчі гарантії доступності лікарської допомоги, велика соціальна значущість медикаментів у профілактиці та лікуванні пацієнтів (хворих) вимагають, як свідчить світовий досвід, державного регулювання рівня цін. Різні підходи до організації національних систем охорони здоров'я та медичного страхування, велика різниця у розмірах податків зумовлюють велику різницю в оптових і роздрібних цінах на одні й ті ж препарати у різних країнах, і, як наслідок, у споживанні медикаментів. Тільки в країнах ЄС ціни варіюють більше ніж у два рази. Тому визначення соціально ефективної системи ціноутворення на лікарські засоби є міжнародною проблемою.

Реформування планового ціноутворення в Україні передбачало дію специфічного механізму регіонального регулювання цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення, згідно з яким місцеві органи влади установлюють крайній рівень торговельної націнки підприємствам оптової та роздрібної торгівлі.

В цілому склалась позитивна тенденція зниження середнього по Україні рівня торговельних націнок: у 1995 р. — 50 %, у 1996 р. — 45,5 %, у 1997 р. — 44 %, у 1998 р. — 37,1 %. Проте суттєвим недоліком у системі фармацевтичного ціноутворення є значні відміни рівня торговельних націнок по областях України, оптові і роздрібні ціни на лікарські препарати у різних областях і навіть в одному регіоні відрізняються більше ніж



у 2—3 рази. Як правило, високі ціни і в сільській місцевості. І це при нашій дуже низькій платоспроможності населення.

Слід визнати негативні наслідки скасування в Україні державного регулювання цін на медикаменти у 1996 р. (постанова КМ від 25.12.96 № 1548). Практика та життя примусили нас у 1997 р. повернутись до державного регулювання щодо життєво необхідних препаратів: онколо-гічних, протидіабетичних тощо (постанова КМ від 15.07.97 № 747).

Сьогодні система ціноутворення на медикаменти явно неефективна, вона повинна бути переглянута за такими напрямками:

- розробка всеохоплюючих механізмів зниження витрат у виробництві та торгівлі;
- впровадження диференційованих націонок на лікарські засоби, які будуть стимулювати продаж недорогих ліків, наприклад системи знищуючих націонок (чим дорожче ліки, тим менше націнка);
- запровадження фіксованих (тарифних) націонок на життєво важливі медикаменти;
- перехід від регіональних механізмів регулювання цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення до єдиного для України механізму державного регулювання та контролю цін.

Процеси міжнародної інтеграції вимагають від нас вже у найближчій перспективі переходу до Директив ЄС з регулювання цін на лікарські препарати та включення їх до сфери дії системи медичного страхування, тобто переходу до гласної та прозорої системи заходів з декларації рівня цін та їх публікації.

Проблема організації рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів є в Україні однією з найгостріших, тому що веде до нераціонального використання медикаментів. Сьогодні найбільше ліків, які належать до відпуску суверо за рецептром, можна купити в аптекі без рецепта в порушення наказів МОЗ України (від 30.06.94 № 117, від 25.07.97 № 23. та ін.). Рецепт, виписаний лікарем, — це рідкісне явище. Найважливіші традиції та норми (правила) призначення ліків, взаємовідносин лікаря, провізора і пацієнта через рецепт практично втрачені. Очевидно, багато хто з працівників охорони здоров'я забув, що рецепт є важливим медичним та юридичним документом і порушення порядку виписування рецептів та відпуску рецептурних форм веде не лише до адміністративної, але й до кримінальної відповідальності.

Основна причина цієї проблеми — поширення самолікування серед населення, яке спричиняють об'єктивні та суб'єктивні фактори, а саме: зростання пропозицій лікарських засобів, проблеми фінансування системи охорони здоров'я, віра в могутність ліків, поступове старіння населення тощо.

Сьогодні **самолікування** — це концепція, що виливає з визначення відповідальності людини за своє здоров'я перед суспільством. За кордоном для самолікування використовуються так звані ОТС-препарати, які пацієнт може отримати без рецепта і контролю лікаря. Так, у США частка ринку самолікування становить 39 %, у Франції — 20 %, у Німеччині — 15 %.

Слід зазначити, що система ОТС-ліків відрізняється від традиційного відпуску ліків без рецепта в Україні. Тому нам треба адаптувати класифікації та принципи даної системи, згідно з якою ліки не можуть бути доступні для пацієнта без рецепта лікаря, якщо вони:

- підпадають під вимоги обов'язкового виписування рецепта;
- без контролю лікаря навіть при правильному застосуванні становлять пряму або опосередковану небезпеку для здоров'я;



— містять речовини, активність чи побічна дія яких потребує додаткових спостережень;

— звичайно прописуються для парентерального прийому.

В нашій країні система безрецептурного відпуску ліків має багато недоліків. Так, аналіз інструкцій на лікарські засоби вітчизняного виробництва показав, що лише в 22,5 % препаратів інформація для пацієнта наведена на упаковці чи листівці-вкладиші, інші ліки фактично інструкцій не мають. Багато питань виникає щодо доз на прийом для вітчизняних та аналогічних імпортованих ліків.

Отже, в Україні необхідно сформувати державну концепцію самолікування, яка повинна мати чіткі критерії віднесення ліків до ОТС-препаратів, визначення їх якості та перелік станів здоров'я людини, при яких можливе застосування самолікування. При цьому потрібно піднести рівень санітарно-просвітньої роботи серед населення, яка раніше проводилась аптеками.

Важливою проблемою, що також стоїть перед МОЗ України, є організація виробництва і реалізації психотропних і наркотичних засобів.

Для підвищення ефективності медичних заходів щодо боротьби з наркоманією в Україні та поліпшення лікарського забезпечення лікувально-профілактичних закладів і відповідних категорій хворих наркотичними засобами, психотропними речовинами, їх аналогами створена широка законодавчо-нормативна база, проведена певна реструктуризація системи постачання і контролю за обігом даної групи лікарських засобів.

Державне регулювання виробництва і реалізації наркотичних засобів, психотропних речовин та їх аналогів здійснюється згідно з Законом України “Про обіг в Україні реалізації наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів”. Завдання з формування державної політики у цій сфері покладено на Комітет з контролю за наркотиками при Міністерстві охорони здоров'я. Функції щодо надання погоджень на закупівлю (зокрема імпортування) та реалізацію на внутрішньому ринку наркотичних, психотропних лікарських засобів і прекурсорів, що застосовуються в медичній практиці, після державної реєстрації виконує ДАК “Ліки України”.

Але соціальні та медичні заходи, що запроваджуються з метою зниження темпів поширення наркоманії, знаходяться у протиріччі з нормальним розвитком фармацевтичного ринку України.

Так, згідно з чинним законодавством виробництво наркотичних засобів, психотропних речовин та їх аналогів можуть здійснювати тільки фармацевтичні підприємства державної форми власності. Між тим переважна частина вітчизняних виробників лікарських засобів вже акціонована і приватизована. Таким чином, реальні постачальники вітчизняних наркотичних і психотропних засобів, які мають матеріальний, технологічний та кадровий потенціал, виключені з числа суб’єктів цього сегмента ринку. Дефіцит даної групи лікарських засобів ліквідується за рахунок зарубіжних аналогів, зареєстрованих в Україні, що є прерогативою ДАК “Ліки України”.

Аналогічна ситуація склалась і в сфері роздрібної торгівлі, де право реалізації наркотичних засобів, психотропних речовин та їх аналогів надане тільки державним аптекам України.

Логічним продовженням оптимізації шляхів вирішення цієї проблеми стало прийняття нової “Інструкції про порядок придбання сировини, що містить наркотичні і психотропні речовини, прекурсорів, виробництва наркотичних і психотропних засобів, здійснення їх обліку, зберіган-



ня, перевезення, пересилання і збути”, затвердженої наказом Комітету медичної та мікробіологічної промисловості України від 02.04.99 № 41.

На цей час потрібні і передбачаються логічні зміни в законодавстві України щодо обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та їх аналогів у напрямку розширення правових меж у сфері їх виробництва та реалізації з одночасним суворим контролем з боку держави за здійсненням цих видів діяльності.

З метою оптимізації використання наркотичних і психотропних лікарських засобів для медичних цілей необхідно переглянути, науково обґрунтувати та привести у відповідність до рекомендацій ВООЗ норми споживання їх на 1000 чол. населення.

Виникає ще одна проблема, яка потребує термінового вирішення. Справа в тому, що структура управління фармацією повинна відповідати вимогам сьогодення. За нашого часу ми не маємо єдиного органу управління фармацією на рівні держави. Такий центр потрібно створити, бо через нього можна буде активізувати формування законодавчої та підзаконодавчої бази з регулювання фармацевтичної діяльності, створення рівних умов для підприємств різних форм власності, координації діяльності обласних управлінських структур і, взагалі, для реалізації державної політики стосовно фармацевтичної галузі та ін.

Таким становищем скористались комерційні структури і проникли до сфери фармацевтичної діяльності, переслідуючи, як правило, єдину мету — отримання прибутку за рахунок реалізації ліків. За таких умов виконання держзамовлення на пільгове лікарське забезпечення населення в умовах епідемій та непередбачених ситуацій, поточне гарантоване лікарське забезпечення, в тому числі дорогими розчинами для ін’екцій, очними краплями, покладається тільки на аптечні заклади, і тим самим підвищуються їх облікові витрати. Створились умови не на користь сильної та високопрофесійної аптечної мережі. А якщо врахувати величезні витрати на експлуатаційне утримання аптек (теплопостачання, електроенергію, охорону об’єктів, водопостачання, телефонний зв’язок, оренду приміщень), то стає зрозумілим, що фінансовий стан аптечних установ незадовільний. Потрібно правильно, без хибних підходів, визначитись з аптечною мережею, провести науковий аналіз діяльності аптечної мережі кожного регіону з метою виявлення економічного стану, використання матеріально-технічної бази, перспектив розвитку. Це дозволить визначитись у кількості та розташуванні аптечних установ. Ось цим повинен займатись державний орган управління фармацією. До його функцій повинні бути віднесені координація діяльності фармацевтичної галузі в цілому, створення відповідних комплексних програм, формування економічної політики в галузі фармації, включаючи ціноутворення на ліки, застосування додаткових джерел та ін.

Створено Державну акціонерну компанію “Ліки України”, яка нарощує темпи діяльності з лікарського забезпечення закладів охорони здоров’я та населення, в тому числі визначеними Переліком ліками, як того вимагає постанова Кабінету Міністрів від 07.07.97 № 707.

Фармація України будеться за зразком прогресивного фармацевтичного світу. Замість фармацевтичного товариства відродилася нова структура — Фармацевтична асоціація України, яка має стати суттєвою підмогою в розвитку фармації в нашій державі.

Для ефективного управління галузю (планування, оцінка й аудит) недостатньо використовується фармацевтична інформація. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є автоматизація збору, аналітико-синтетична



обробка фармацевтичної та медичної інформації та створення єдиного інформаційного поля в масштабах України.

Основна мета створення інформаційного поля — забезпечення спеціалістів медицини і фармації офіційною та фаховою аналітичною інформацією, що постійно й оперативно оновлюється та необхідна для роботи як державних, так і приватних підприємств, які діють на фармацевтичному ринку України; для підвищення рівня надання медичної допомоги населенню, а також для інформаційної підтримки наукових кадрів.

Для створення і впровадження національної системи фахової інформації необхідно створювати сприятливі умови, що полягають у розвитку регіональних центрів інформації про лікарські засоби, створенні єдиної інформаційно-довідкової системи, а також насиченні фармацевтичних підприємств усіх рівнів персональною обчислювальною технікою.

Успішний розвиток фармацевтичної галузі в умовах ринкової економіки визначається якістю обслуговування населення та гнучкою ціновою політикою. Для вирішення таких питань, як визначення співвідношення потреби в лікарських препаратах, необхідні автоматизація та комп’ютеризація діяльності всіх фармацевтичних підприємств, а також поєднання за допомогою локальних мереж в єдину систему комп’ютеризованих робочих місць фахівців усередині кожного підприємства. Це дозволить підвищити рівень професіоналізму працівників фармації, а галузі вийти на новий сучасний рівень розвитку.

Основними завданнями створення більш широкого інформаційного поля є:

— створення єдиної універсальної інформаційно-довідкової системи та інформаційного банку даних в Україні, які могли б об’єднати всіх, хто працює у фармацевтичній галузі. Ця система повинна мати мінімум два розділи: довідково-інформаційний та інформаційно-аналітичний;

— створення та обслуговування комп’ютерних комплексних систем і мереж, а також надання навчально-консультаційних, експертних і маркетингових послуг;

— впровадження в роботу фармацевтичних і медичних закладів перспективних інформаційних технологій;

— проведення інформатизації медичної та фармацевтичної сфер;

— здійснення пошуку і аналізу інформації про лікарські засоби з використанням різноманітних типів літературних джерел та електронних баз даних.

Таким чином, настав час, щоб фармація заявила про себе на всіх рівнях і відстоювала свої інтереси. Важливо, щоб усі зрозуміли, що ліки — зброя лікаря, без якої 90 % усіх заходів в охороні здоров’я виконати неможливо. Тому фармацевтичні заклади — це не підприємства торгівлі. Їх призначення в іншому — у виконанні, в першу чергу, соціально-медичних функцій.

З гордістю можна сказати, що Україна має життєздатну фармацевтичну галузь, розвинений фармацевтичний ринок, прогресивну структуру в особі Національного агентства з контролю за якістю та безпекою продуктів харчування лікарських засобів і виробів медичного призначення. Все це надає впевненості у майбутньому фармації України.

Дуже добре, що V Національний з’їзд фармацевтів надає можливість згуртуватись різним представникам фармацевтичної сфери з усієї України: практичним працівникам аптечної мережі, науковцям, освітянам, виробникам, управлінцям.

Хочу побажати учасникам з’їзду плідної роботи на користь нашої незалежної України.



## ПРОЕКТ РІШЕННЯ В НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЄЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

Лікарське забезпечення населення України та розвиток фармацевтичної галузі належать до найбільш пріоритетних та соціально значущих напрямків розвитку і структурної перебудови економіки України.

Вирішення таких глобальних загальнодержавних проблем можливе лише за умов економічного зростання України як держави та формування нової національної системи медикаментозного забезпечення населення і розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості відповідно до вимог ринку.

Сучасний етап економічного розвитку України позначений насиченням фармацевтичного ринку лікарськими засобами, формуванням нових ринкових структур господарювання й управління, реструктуризацією фармацевтичних підприємств та аптечних закладів, підвищеннем вимог до якості лікарського забезпечення населення.

Недосконалім залишається управління фармацевтичними закладами, в галузі діють розрізнені структури (фармацевтичні управління, комунальні підприємства, акціонерні товариства та ін.), які мають різну організаційно-правову основу.

У складному фінансово-економічному становищі знаходиться державний сектор аптечної мережі, особливо ті заклади, які здійснюють медикаментозне забезпечення за кошти державного фінансування.

Окремі види діяльності підприємств фармацевтичної галузі підлягають державному регулюванню. Це такі напрямки, як ліцензування виробництва, оптової та роздрібної реалізації лікарських засобів, акредитація аптечних закладів, ціноутворення на фармацевтичну продукцію, оподаткування, закупівля та реалізація наркотичних, психотропних засобів і прекурсорів, медикаментозне забезпечення стаціонарних хворих і хворих пільгового контингенту.

Обмеженість коштів змушує аптеки надавати лікувально-профілактичним закладам торговий кредит, відволікаючи власні оборотні кошти, що призводить до зменшення асортименту лікарських засобів, особливо в сільській місцевості, скорочення штату працівників, до відмови у виготовленні екстемпоральних ліків і заготівлі лікарської рослинної сировини.

Проблема ефективного забезпечення населення України лікарськими засобами викликає інші проблеми, які органічно пов'язані між собою. Це, насамперед, питання соціального характеру: медичне страхування, ціноутворення, організація рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських препаратів.

Виходячи з пропозицій, висловлених на з'їзді при обговоренні цих та інших проблем, **V Національний з'їзд фармацевтів України постановляє:**

Міністерству охорони здоров'я України спільно з колективами науково-дослідних та вищих навчальних фармацевтичних закладів розробити Національну програму розвитку фармацевтичної галузі з визначенням таких пріоритетів та виділенням коштів для впровадження програми в життя:

**1. Розробка та реалізація державної політики щодо інтеграції вітчизняної системи виробництва, контролю якості, клінічної практики, клінічного та доклінічного вивчення лікарських препаратів, дистрибуції та аптечної практики в ЄС згідно з міжнародними вимогами GMP, GLP, GCP та ін.**



1.1. Активізувати роботу щодо створення Державної фармакопеї України, приведення виробництва лікарських засобів у відповідність до вимог GMP, створення методів стандартизації лікарських засобів і засобів лікувальної косметики; здійснювати перехід до світових стандартів якості при розробці, створенні та впровадженні лікарських препаратів.

1.2. Міністерству охорони здоров'я України, Національному агентству з контролю за якістю і безпекою продуктів харчування, лікарських засобів і виробів медичного призначення розробити, опублікувати і надати чинності згідно з порядком, встановленим Державною системою стандартизації України, офіційним документам: рекомендаціям з належної виробничої практики (GMP) та рекомендаціям з належної практики дистриб'юції лікарських засобів (GDP), які повністю гармонізовані відповідно до вимог GMP ЄС та GDP ЄС, а також директив Комісії і Ради ЄС.

Опублікувати галузеві рекомендації “Принципи кваліфікації і валідації у фармацевтичному виробництві”.

Привести структуру реєстраційної документації у відповідність до вимог Директив Ради ЄС.

Створити інформаційні бази з належної виробничої практики (GMP), належної лабораторної практики (CLP), належної клінічної практики (GCP) і досліджень з біодоступності, які включають законодавчі документи і директиви ЄС та Міжнародної конференції з гармонізації (ICH).

1.3. Організувати при Міністерстві охорони здоров'я України єдиний орган з атестації контрольно-аналітичних лабораторій, заводів — виробників фармацевтичної продукції, а також здійснити реформу системи сертифікації лікарських препаратів відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я та директив Ради і Комісії ЄС.

1.4. Міністерству охорони здоров'я України, Національному агентству з контролю за якістю і безпекою продуктів харчування, лікарських засобів і виробів медичного призначення створити контролючу службу для інспектування виробників і дистриб'юторів (Інспекцію ОМР) лікарських препаратів, організувати підготовку кваліфікованих національних інспекторів. Переглянути діючі в Україні Положення про ліцензування виробників і дистриб'юторів, а також реєстрацію лікарських засобів, в яких передбачити обов'язкову наявність звітів про інспектування виробничих ділянок і складських приміщень.

## 2. Визначення системи управління галузю на державному та регіональному рівнях.

2.1. Міністерству охорони здоров'я України спільно з Національним агентством з контролю якості, Фармацевтичною асоціацією, фармацевтичними управліннями та іншими структурами управління, вищими навчальними фармацевтичними закладами опрацювати структуру, Положення і створити дієву державну систему управління сферою лікарського забезпечення населення на державному та регіональному рівнях. Вважати доцільним відновлення ієархії фармацевтичних управлінь з метою регулювання та координації діяльності підприємств, аптек, фірм відповідно до сучасних вимог.

2.2. Підготувати розділ Національної програми щодо вдосконалення законодавчої бази фармацевтичної галузі. Створити творчі колективи для роботи над законом про фармацевтичну діяльність, кодексом фармацевтичного працівника, Положенням про акредитацію фармацевтичних закладів, стандартів акредитації аптечних складів (баз) та оптових фірм, законодавства щодо обігу наркотичних і психотропних лікарських за-



собів, цінової політики на медикаменти; опрацювати правила та нормативи лікарського забезпечення пільгового контингенту населення; внести зміни та доповнення до нормативних документів про правила роздрібної реалізації лікарських засобів, здійснення рецептурного та безрецептурного відпуску. Привести у відповідність до чинного законодавства правову основу здійснення акредитації та ліцензування аптечних закладів. Розробити систему заходів щодо забезпечення підприємств і організацій галузі законодавчими та нормативними документами.

2.3. Створити в Україні єдине інформаційне поле лікарських засобів. Розробити як розділ Національної програми єдину технічну політику з комп'ютеризації та інформатизації підприємств галузі. Організувати інформаційне фармацевтичне агентство на пайових засадах фінансування держави, науково-дослідних організацій, вищих навчальних закладів, фармацевтичних та аптечних підприємств різних форм власності.

З метою регулювання фармацевтичного ринку, раціонального використання фінансових ресурсів рекомендувати регіональним управлінським структурам фармації створити центри маркетингової фармацевтичної інформації з забезпеченням можливості отримання кон'юнктурної інформації будь-яким суб'єктом регіонального ринку.

2.4. Рекомендувати Міністерствам охорони здоров'я і економіки України створити постійно діючу комісію представників (закладів охорони здоров'я, фармацевтичних підприємств, аптечних закладів, економістів і споживачів) щодо розробки державної політики регулювання цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення, орієнтованої на вимоги ЄС. Запроваджувати диференційовані націнки на лікарські препарати, які будуть стимулювати продаж недорогих ліків. Здійснити перехід від регіональних механізмів регулювання цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення до єдиного для України механізму державного регулювання та контролю цін, гласної та прозорої системи заходів з декларації рівня цін та їх публікації.

2.5. Зважаючи на невисоку фінансово-економічну ефективність діяльності аптек державної, комунальної, колективної форм власності сприяти розширенню асортименту фармацевтичних, медичних і супутніх товарів, наданню консультивативних медичних послуг тощо.

2.6. Рекомендувати Міністерству охорони здоров'я України перевігнути діючу систему рецептурного і безрецептурного відпуску лікарських препаратів і привести її у відповідність до міжнародних норм.

2.7. Сформувати державну концепцію самолікування, а також систему ОТС-препаратів; визначити критерії віднесення лікарських препаратів до безрецептурних. Створити систему забезпечення населення лікувально-профілактичними засобами, які б широко рекламивались, знаходилися у вільному обігу; сприяти розробці медико-економічних стандартів лікування з використанням ліків вітчизняного виробництва.

2.8. Посилити стимулування рекламино-інформаційної діяльності вітчизняних фармацевтичних підприємств та аптечних закладів, яка була б спрямована на формування попиту та стимулування збуту вітчизняних лікарських засобів.

2.9. Привести діючі в Україні фармакологічні класифікації груп лікарських препаратів у відповідність до міжнародних класифікацій. Розробити концепцію впровадження системи лікарського забезпечення населення України за умов медичного страхування (страхової рецептури).



2.10. Звернувшись до органів законодавчої та виконавчої влади в Україні з клопотанням про встановлення для працівників вітчизняної фармації професійного свята та про введення почесного звання “Заслужений фармацевт України” чи “Заслужений працівник фармації України”.

**3. Створення та впровадження нових лікарських засобів з метою розширення асортименту лікарських препаратів, що випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю, виробництво субстанцій та допоміжних речовин.**

3.1. З метою розширення асортименту лікарських препаратів, що випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю, сприяти дослідженням щодо створення та розробки нових лікарських форм, виробництва субстанцій та допоміжних речовин на підприємствах хімічної промисловості; проводити роботу із забезпечення виробництва вітчизняним високотехнологічним обладнанням.

3.2. Науковим установам НАН України, галузевим інститутам і взамін Міністерства охорони здоров'я з метою збільшення асортименту вітчизняних ліків визначити перспективні лікарські субстанції синтетичного та природного походження, розширити фундаментальні дослідження щодо розробки нових субстанцій; проводити дослідження з ресинтезу окремих високоактивних субстанцій з метою впровадження їх у виробництво.

3.3. Розширити дослідження щодо розробки ефективних фітопрепаратів на основі біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини, сировини тваринного походження та бджільництва, упровадження у виробництво безвідходних технологій переробки та виготовлення чаїв, зборів, капсульованих фітозборів, настойок та екстрактів, розробляти вітчизняні гомеопатичні засоби.

**4. Підготовка кадрів для фармацевтичної галузі.**

4.1. Керівникам фармацевтичних підприємств проаналізувати сучасний стан і передбачити заходи щодо забезпечення спеціалістами; організувати навчання та підвищення кваліфікації фармацевтичного та інженерно-технічного персоналу.

4.2. Прискорити роботу щодо розробки і впровадження нових стандартів вищої фармацевтичної освіти; інтенсифікувати роботу опорних кафедр фармацевтичних факультетів з навчально-методичного забезпечення дисциплін; практикувати проведення міжнститутських конференцій по обміну досвідом викладання предметів на фармацевтичних факультетах; активно впроваджувати у навчальний процес тестовий контроль знань студентів як засіб підготовки до ліцензійних інтегрованих іспитів.

4.3. Науково-методичній лабораторії з питань фармацевтичної освіти координувати фармацевтичну освіту за рівнями “Молодший спеціаліст”, “Спеціаліст”, “Магістр”, а також післядипломну освіту; проаналізувати ринок праці фармацевтичної галузі для визначення потреби у фахівцях певних спеціальностей; переглянути діючі посади та визначити необхідність відкриття нових спеціальностей для забезпечення потреб галузі.

4.4. Міністерству охорони здоров'я України, Інформаційному фармацевтичному агентству створити банк даних щодо працевлаштування та ефективного використання фахівців з аптечної, промислової та клінічної фармації.

# МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

УДК 614.27

**Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц., В.О.БОРИЩУК, канд. фармац. наук, заст. директора представництва, О.О.КУХАР, мед. представник**

## ПРИНЦИПИ РОБОТИ ПРЕДСТАВНИЦТВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФІРМ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, Представництво Угорського хімічного заводу "Гедеон Ріхтер" А.Т. в Україні*

Сучасний маркетинг ставить перед фармацевтичними фірмами завдання не тільки щодо створення і виробництва ефективних та безпечних лікарських засобів і встановлення на них доступних цін, але й пошуку фірмою потенційних споживачів для збути своєї продукції. З цією метою фармацевтичними фірмами формуються розгалужені мережі по просуванню і розподілу лікарських засобів. Основними тенденціями їх розвитку є:

- організація представництв фармацевтичних фірм;
- уніфікація маркетингових каналів;
- надання першочергової уваги інформації про лікарські засоби, погодженню її доступу до цільових споживачів (лікарів, провізорів, хворих).

Представництва фармацевтичних фірм, які функціонують в Україні, можна класифікувати за такими параметрами:

1. Представництва виробничих підприємств: вітчизняних (наприклад, Фармацевтичної фірми "Дарниця") та іноземних (наприклад, Угорського хімічного заводу "Гедеон Ріхтер").
2. Представництва посередницьких фірм: вітчизняних (наприклад, підприємств "Артур-К", "Біокон" тощо) та іноземних (наприклад, польської оптової фірми "Ціех-Польфа").

На кінець 1998 р. в Україні функціонувало 73 представництва іноземних фармацевтичних підприємств, 16,4 % з них представляли фірми Німеччини.

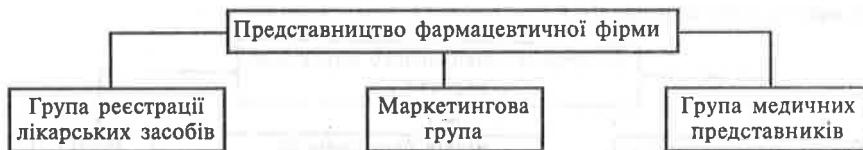
За рівнем економічного розвитку країни, де зареєстровано головні офіси фірм, ми поділили представництва на чотири групи: ядерну групу (60,3 %), становили представництва фірм з економічно розвинутих країн, більше п'ятої частини (21,9 %) — з країн з переходною економікою, більше десятої частини (12,3 %) — з країн, що розвиваються. Крім цього, 5,5 % — це представництва транснаціональних компаній.

Слід зазначити, що деякі зарубіжні фармацевтичні фірми представлені ще й спільними підприємствами (наприклад, СП "Гедеон Ріхтер — Укрфарм" (Київ), СП "Б.Д. Люкс — Україна" (Одеса) або тільки спільними чи дочірніми підприємствами. Так, СП "Фармаркер Лтд" (Київ) представляє інтереси індійського підприємства "Русан фарма", а фірма "Фармаркет" (Львів) є дочірнім підприємством акціонерного товариства "Кутно-Польфа".

У структурному відношенні пересічне представництво має три підрозділи: групу реєстрації лікарських засобів, групу маркетингу та групу медичних представників (схема 1). Перший з них здійснює реєстрацію лікарських засобів, взаємодію із структурними підрозділами охорони здоров'я, клінічними центрами. Фахівці другого підрозділу аналізують дані про захворюваність, оцінюють наповненість ринку препаратами-анало-

**Схема 1**

*Типова організаційна структура представництва фармацевтичної фірми*



гами і прогнозують обсяг продажу лікарських засобів. Медичні представники (третій підрозділ) здійснюють власне просування лікарських засобів, беруть участь у виконанні національних і регіональних програм щодо охорони здоров'я населення.

При наявності спільногопідприємства структура представництва може модифікуватися за рахунок підрозділів СП. На схемі 2 показано структуру представництва Угорського хімічного заводу "Гедеон Ріхтер", де функції маркетингової групи і промоційної роботи виконує відділ впровадження лікарських засобів при спільному підприємстві. На директора та його заступника покладено обов'язки щодо реєстрації і впровадження лікарських засобів, взаємодії з СП, структурами охорони здоров'я, клінічними центрами, участі представництва в національних і регіональних програмах охорони здоров'я. У функції наукового співробітника входить аналіз та узагальнення інформації з питань розвитку медицини та фармації, взаємодія з державними органами, що регулюють фармацевтичну діяльність.

**Схема 2**

*Організаційна структура представництва Угорського хімічного завodu "Гедеон Ріхтер"*



Дещо іншого плану структура представництв характерна для вітчизняних виробників і посередників, оскільки питаннями маркетингових досліджень, рекламних кампаній вибору каналів розподілу займаються відповідні відділи центрального офісу фірми (схема 3). Функціями ж регіональних представництв (представників) є збирання й обробка замовлень на лікарські засоби, підтримка постійного контакту з цільовими споживачами, інформування їх про цінову кон'юнктуру, умови відпуску, форми розрахунку, а також збирання оперативної інформації про стан регіонального фармацевтичного ринку. Для прискорення відпуску своєї продукції при регіональних представництвах вітчизняні фармацевтичні фірми організовують аптечні склади.

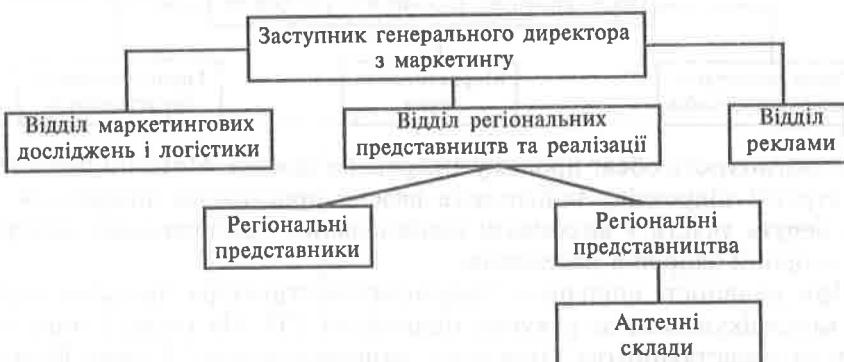
Представництва фармацевтичних фірм здійснюють роботу за такими принципами:

1. Територіальний — найпростіший спосіб побудови роботи. За певною територією закріплюється представник або представництво на правах виключного обслуговування.

2. Товарний — спеціалізація представників за певними групами лікарських засобів. За схемою роботи Представництва компанії "Eli Lilly" кожен з них відповідає за забезпечення лікарів та лікувально-профілак-

Схема 3

Організаційна структура представницької мережі  
вітчизняних фармацевтичних фірм



тичних закладів інформацією щодо певної групи препаратів [2]. Представництво концерну “Байер” має у своєму складі три бізнес-групи: одну — для просування рецептурних препаратів, дві інші — безрецептурні [3]. Компанія “СмітКляйн Бічем” організувала представництва двох своїх підрозділів — СмітКляйн Бічем Конс’юмер Хелксеа (просування безрецептурних препаратів) і СмітКляйн Бічем Фармас’ютикалз (рецептурні лікарські засоби) [3].

3. Споживчий — спеціалізація роботи представництва за окремими споживачами (оптовими фірмами, аптеками, лікувально-профілактичними закладами, хворими). Так, більшість представництв орієнтуються насамперед на великі посередницькі фірми, які мають розгалужену регіональну мережу (аптечні склади, аптеки). Особливе місце в роботі компанії “Берінгер Інгельхайм” займає створення діагностичних центрів щодо захворювань органів дихання і так званий госпітальний проект, в рамках якого відбувається співробітництво із спеціалізованими лікувально-профілактичними закладами щодо просування окремих препаратів [3]. Представництво компанії “Ново-Нордіск” спільно з фірмою “Медфарком” організувало автоаптеки, обладнані кліматичним устаткуванням, для задоволення попиту споживачів на рівні районних лікарень, дрібних і роздрібних покупців [3]. Представництво фірми “Гексал АГ” починало свою роботу з вибору перспективних для співробітництва аптек. Їх кількість становить 20 % від загальної кількості аптек у Києві, і вони забезпечують 80 % реалізації продукції в регіоні. Крім цього, Представництвом визначені пріоритетні для співпраці лікувально-профілактичні заклади — це насамперед поліклініки “спальніх” районів столиці [4]. Медичні представники компанії “Рон-Пулenk Рорер” щодо рецептурних препаратів працюють з групами зацікавлених споживачів в астма-клубах, де проводять навчання та одночасне інформування про препарати [3]. Представники Угорського хімічного заводу “Гедеон Ріхтер” в рамках національної програми співпрацюють із службами планування сім’ї.

Варто зауважити, що свою роботу представництва фармацевтичних фірм не будують за одним принципом, оскільки вона ефективніша при оптимальному поєднанні різних принципів.

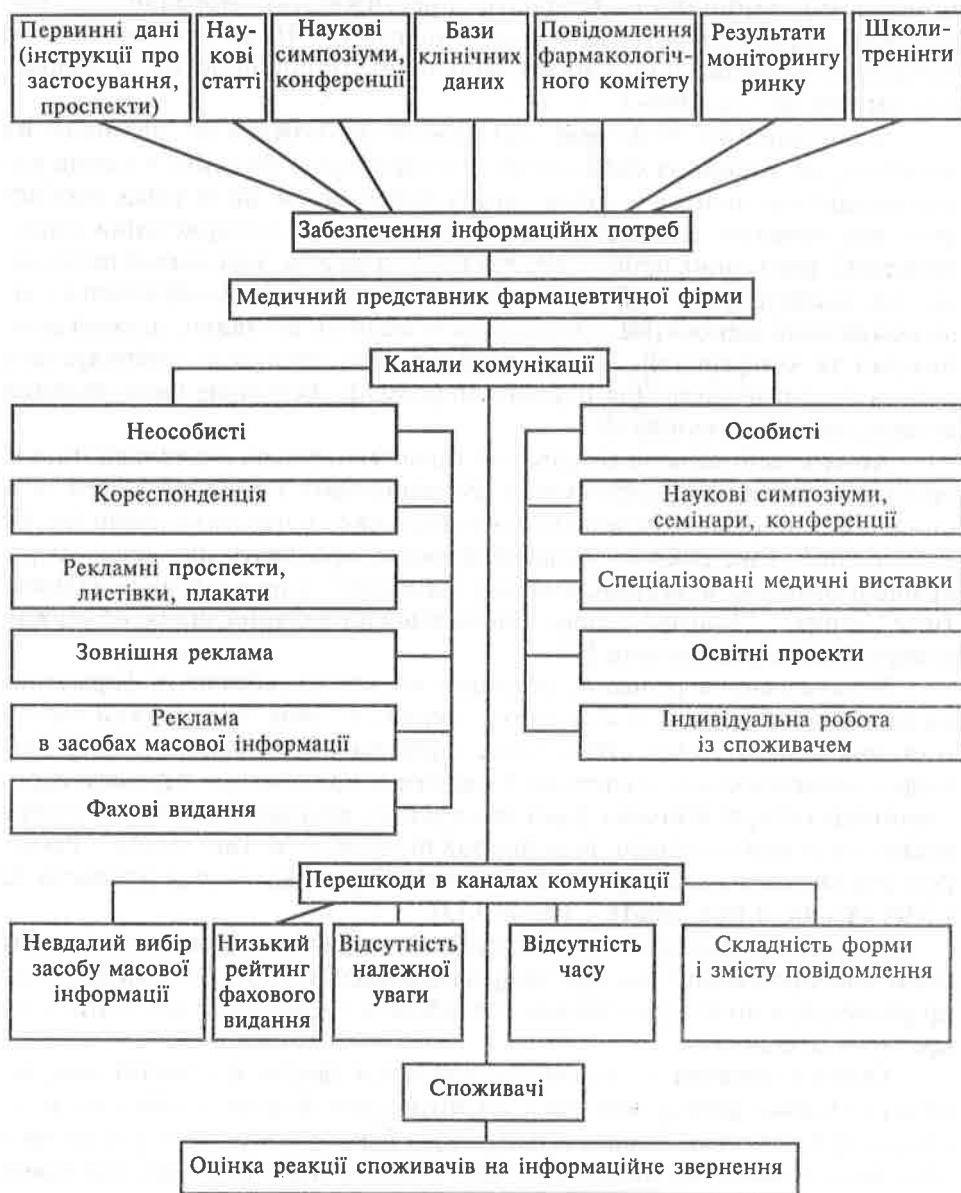
Безпосередній контакт з цільовими споживачами здійснюють медичні представники. Основна мета їх роботи полягає в необхідності привернути потенційних споживачів (лікарів, провізорів, хворих) до розуміння своїх ідей, знань та навичок, домогтися, щоб споживачі сприйняли конкретну інформацію, спонукати їх до дії. Для цього медичний представник повинен володіти технологією пошуку, аналізу, узагальнення і

доведення інформації до лікарів з метою прийняття ними оптимальних клінічних рішень. Як видно з даних, представлених на схемі 4, забезпечення інформаційних потреб медичного представника здійснюється різними каналами. Якщо на початку діяльності представництв, особливо при впровадженні на ринок нових лікарських засобів, медичним представникам достатньо було первинних даних про препарат, які одержували шляхом вивчення інструкції про застосування та проспектів, то на сьогодні цього недостатньо. Діяльність медичного представника повинна ґрунтуватися на новій парадигмі клінічної медицини, в основі якої — використання сучасних інформаційних технологій та оптимізація фармакотерапії на базі принципів доказової медицини [1].

Необхідну інформацію медичний представник може отримати, аналізуючи наукові статті у фахових виданнях, повідомлення Фармакологічного комітету МОЗ України, беручи участь в наукових симпозіумах,

**Схема 4**

*Блок-схема реалізації медичним представником просування лікарських засобів*



конференціях з певних проблем медицини та фармації, працюючи з базами клінічних даних (наприклад, MedLine). Це дає можливість ознайомитися з новими даними про лікарські засоби, які отримані в результаті поглиблених клінічних досліджень або тривалого застосування у практиці охорони здоров'я. Слід зазначити, що багато лікарських засобів не підтверджує свою ефективність і безпечності у ході постмаркетингових досліджень, а деякі проявляють додаткову фармакологічну дію.

Ще одним каналом забезпечення інформаційних потреб представника є знайомство з результатами моніторингу фармацевтичного ринку, який регулярно повинен проводитись маркетинговою групою представництва.

Велике значення для рівня підготовки медичного представника мають школи-тренінги, які організовуються фармацевтичною фірмою і на яких його навчають вмінню інформувати про препарат таким чином, щоб його візит до лікаря чи провізора запам'ятався.

Потенційний споживач керується, як правило, такими типами мотивації, як раціональність (якість, ефективність, безпечності, економічність), емоційність (гордість, престижність), моральність (порядність, справедливість) та їх комбінаціями [6]. На ці мотиви медичні представники повинні цілеспрямовано впливати при просуванні лікарських засобів до споживача.

Мотиваційною функцією, яка забезпечує можливість впливати на поведінку потенційних споживачів, є комунікація. Важлива частина комунікаційного процесу — вибір каналу спілкування, який буває особистим і неособистим. До засобів останнього належить використання кореспонденції, рекламних проспектів, листівок, плакатів, зовнішньої реклами, засобів масової інформації, фахових видань. До засобів особистого канала комунікації відносяться спеціалізовані медичні виставки, наукові симпозіуми та конференції, освітні проекти представництв, індивідуальна робота із споживачем. Для передачі інформації актуальне використання кількох засобів комунікації.

Кожен засіб каналів комунікації характеризується перешкодами, які зумовлені зовнішнім середовищем або виникають з природи людей та їх стосунків з іншими людьми. Однією з перешкод є невдалий вибір засобу комунікації. Так, рекламу безрецептурного препарату для пенсіонерів краще розміщувати на громадському транспорті, а не в ділових виданнях типу "Бізнес", "Капітал" тощо. Спеціалізовані видання також не завжди можуть бути ефективними [3].

Участь у спеціалізованих медичних виставках забезпечує формування іміджу фірми, громадської думки про неї, а також за короткий термін можливість масових контактів з потенційними споживачами. Проте внаслідок великої кількості виставок і частоти їх проведення, переваги серед учасників посередницьких фірм знижується результативність та рівень успіху від участі у виставці виробничих підприємств. Так, згідно з Реєстром українських медичних виставок на 1999 р. планувалося провести 32 таких заходи, з них десять у столиці [5].

Наукові симпозіуми та конференції актуальні на сьогоднішньому етапі для презентації нового лікарського засобу або при доведенні до практикуючих лікарів результатів поглиблених клінічного вивчення конкретного препарату.

Освітні проекти — більш перспективні засоби особистої комунікації, оскільки дозволяють урізноманітнювати форми особистого контакту із споживачами. Зокрема, для лікарів більш ефективні ділові зустрічі обмеженого кола учасників, присвячені конкретній тематиці, які дають

можливість не тільки вислуховувати чиюсь думку, але і висловити свою, поспілкуватися як з медичними представниками, так і з колегами. Продовжачи освітню програму серед лікарів, важливо сконцентрувати увагу не лише на позитивних аспектах застосування того або іншого лікарського засобу, займаючись, по суті, рекламною діяльністю, а подавати дійсно повний спектр інформації, пов'язаної з застосуванням конкретного препарату.

За ініціативи компанії "Берінгер Інгельхайм" здійснюється довгостроковий проект "Здорові легені України", в рамках якої передбачаються різні освітні програми для лікарів та пацієнтів. Представництво концерну "Байєр" підготовило спеціальну програму, мета якої — надання інформаційної і медичної допомоги хворим гемофілією, Представництвом компанії "Eli Lilly" успішно реалізується такий освітній проект, як школи для хворих цукровим діабетом, а освітній проект Представництва заводу "Гедеон Ріхтер" присвячений питанням планування сім'ї. Представництво компанії "СмітКляйн Бічем" проводить освітню програму для провізорів "Pharmassist", яка включає порівняльну характеристику різних груп лікарських засобів, питання маркетингу, методів торгівлі, європейського фармацевтичного законодавства тощо.

Проте найефективнішим методом щодо просування лікарських засобів є індивідуальна робота медичного представника з лікарем або провізором. Правда, тут можливі й особисті перешкоди, пов'язані з увагою, часом, формою та змістом повідомлення. Відсутність належної уваги до потенційного споживача може спричинити до нерозуміння інформаційного повідомлення медичного представника. За відсутності часу представник не має можливості оптимально структуризувати своє повідомлення, а потенційний споживач — зрозуміти його зміст. Складність повідомлення та відсутність доступної для конкретного споживача (лікаря або провізора) термінології спричинить до непорозуміння у спілкуванні. Чим більше розшифроване потенційним споживачем інформаційне повідомлення до того, що в нього вклав представник фармацевтичної компанії, тим ефективніший результат спілкування. Важливе значення в комунікаційному процесі має адекватна оцінка реакції споживачів на звернення. Для прикладу, кожен візит до лікаря слід ретельно аналізувати з метою розробки подальшої стратегії співпраці з ним, вибору правильного стилю спілкування. За підсумками не більше 4—5 візитів необхідно робити висновки про ефективність проведеної роботи і при необхідності проводити корекцію методів і форм спілкування.

## Висновок

Проаналізовано діяльність і промодельовано організаційні структури представництв фармацевтичних фірм в Україні та процесу просування медичним представником лікарських засобів на ринок.

1. Гарьков В.А., Быков А.В., Медведев О.С. и др. // Провизор. — 1998. — № 17. — С. 25—27.
2. Еженедельник Аптека. — 1997. — № 49 (120). — С. 5.
3. Там же. — 1998. — № 15 (136). — С. 4—5; № 18 (139). — С. 4—5; № 25 (146). — С. 7; № 27 (148). — С. 3; № 38 (159). — С. 7; № 43 (164). — С. 5.
4. Там же. — 1999. — № 4 (175). — С. 5.
5. Провизор. — 1999. — № 3. — С. 28—29.
6. Яновский А. // Предпринимательство, хозяйство и право. — 1996. — № 11. — С. 13—19.

Надійшла до редакції 27.05.99.

*Б.П.Громовик, В.А.Борищук, А.А.Кухар*

## ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФИРМ

Проанализирована деятельность и промоделированы организационные структуры представительств фармацевтических фирм в Украине, а также процесс продвижения медицинским представителем лекарственных средств на рынок.

*B.P.Gromovik, V.O.Borichtchouk, O.O.Kuhar*

## WORKING PRINCIPLES OF PHARMACEUTICAL FIRMS REPRESENTATIVE OFFICES

### SUMMARY

Analyzed activitis and modeled organized structures of representative offices pharmaceutical firm in Ukraine and drugs process into pharmaceutical market by medical workers.

## ДО ВИКОРИСТАННЯ СИСТЕМИ INTERNET У ФАРМАЦІЇ

УДК 614.27

*О.П.МІНЦЕР, д-р мед. наук, проф., М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., А.А.БАБСЬКИЙ, В.М.ПЛОЩИК, О.О.КУХАР, Н.Б.ВОВК, канд. фармац. наук, доц., В.В.КРАСНОВ, аспірант, П.І.ФЕДОРУК, аспірант*

## ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ТА МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ У ЗАСТОСУВАННІ КОМУНІКАЦІЙНИХ МЕРЕЖ, У Т.Ч. INTERNET, У ПРОЦЕСІ ЕФЕКТИВНОГО ВИКОРИСТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика*

В умовах становлення ринкових відносин і обвального збільшення різноманітної медичної та фармацевтичної інформації (наприклад, інтенсивного розширення номенклатури лікарських засобів (ЛЗ) на фармацевтичному ринку України, надто актуальною є потреба в об'єктивних, структурованих і доступних даних.

Розробка існуючих до сьогодні подібних баз даних проводиться без відповідної координації, будуються вони на різних методичних принципах. При цьому для формалізації багатоаспектних даних про ЛЗ використовуються різноманітні підходи, системи класифікації і кодування інформації. Тому ці бази даних розрізnenі, часто несумісні або дублюють одна одну.

Для підвищення якості фармацевтичної діяльності назріла настійна потреба у створенні в Україні Єдиної Системи Фармацевтичної Інформації (ЄСФІ) на якісно новому рівні [3].

Потреба в тій або іншій фармацевтичній інформації визначається споживачами, яких умовно можна поділити на такі групи:

1. Основна маса населення, що використовує фармацевтичну інформацію на побутовому рівні (самі хворі або їхні родичі);
2. Наукові працівники;
3. Фармацевтичні працівники аптек;
4. Фахівці з управління фармацевтичною промисловістю (вирішення завдань маркетингу тощо);
5. Студенти медичних та фармацевтичних навчальних закладів;
6. Лікувально-профілактичні заклади;
7. Суб'єкти комерційного фармацевтичного сектора, що планують свою діяльність на ринку ЛЗ і медичної техніки;
8. Аналітичні, консалтингові, інформаційні та інші організації, що надають послуги кінцевому споживачу;
9. Рекламні організації;
10. Дистрибутерські та брокерські (посередницькі) організації;
11. Спеціалізовані інформаційні служби (інформаційні бюро, відділи, департаменти).

Виходячи з цього, фармацевтична інформація в ЄСФІ повинна бути диференційована за обсягом і відповідно структурована залежно від конкретної професійної приналежності та статусу користувача. При доступі до таких даних система повинна забезпечувати різноманітний рівень сервісу. Беручи до уваги тривалість і трудомісткість створення такої системи, необхідно реалізовувати модульний принцип її структури, що допускає підключення нових модулів у міру їхнього формування. Перевагою модульної структури є можливість її використання в аптечних та лікувально-профілактичних закладах, органах управління тощо, не очікуючи повного завершення розробок по створенню ЄСФІ.

Відповідно до потреб різноманітних груп користувачів фармацевтичну інформацію можна поділити на достатньо відокремлені потоки. Наприклад: інформаційно-довідкова частина ЄСФІ, що орієнтується на основну масу населення, враховує те, що людей, здебільшого, цікавлять питання про наявність та вартість ЛЗ в конкретних аптеках, а також інформація щодо їхнього застосування.

Частина ЄСФІ, призначена для комерційної фармації, стає компонентом бізнес-стратегії кожного підприємства і є основою для використання при управлінні фінансами, збути, обслуговування замовника. У підсумковому вигляді вона повинна увібрати до себе всі суб'єкти фармацевтичної сфери діяльності — оптові бази, аптечні підприємства, фабрики [2].

Особливий акцент треба зробити на інформатизацію саме аптечної мережі. Так, за даними Міжнародної Фармацевтичної Федерації (FIP), до числа послуг, що надаються в західних країнах загальнодоступними аптеками, належать: проведення різноманітних діагностичних тестів (наприклад, вагітності); забезпечення закладів соціального захисту (будинки пристарілих, інтернати та ін.) ЛЗ, інформацією і рекомендаціями щодо їхнього застосування; освіта та інформування в галузі охорони здоров'я; забезпечення лікарів статистичними даними про ЛЗ, що призначаються; документування лікарських призначень, медикаментозний анамнез та медикаментозне “досьє”, що прописуються для кожного пацієнта; відпуск препаратів в системі моніторингу доз; консультації лікарям і середньому медичному персоналу по вибору і застосуванню ЛЗ; інформаційні послуги для інших фахівців охорони здоров'я і груп пацієнтів по вибору і правильному застосуванню ЛЗ [5].

Окремо слід зупинитися на ролі Internet у створенні ЄСФІ.

Початок Internet можна пов'язати з виникненням однієї з найперших комп'ютерних мереж ARPANET, яка була створена в 1969 р. і об'єд-

нала найголовніші дослідницькі центри США. Протягом 70-х і 80-х років декілька великих регіональних мереж було приєднано до ARPANET і створено загальнонаціональну комп'ютерну мережу.

У 1986 р. Національна наукова фундація (NSF) замінила ARPANET на високошвидкісну мережу NSFNET, до якої поступово під'єднувалися інші регіональні, національні та академічні мережі, що почали виникати у США та Європі. Оскільки все більше і більше мереж під'єднувалось до NSFNET і одна до одної, виникла концепція Internet, як мережі мереж.

Для багатьох фахівців найважливішим здається завдання пошуку в Internet статей, які були опубліковані у фармацевтичних журналах та інших профільних виданнях. Однак Internet — це не тільки засіб для одержання статей з інформацією щодо фармації, але і важливе джерело інформації з фармацевтичних закладів та центрів фармацевтичних досліджень різних країн. Internet також використовують для фармацевтичних консультацій в режимі реального часу між фармацевтичними центрами різних країн, що дозволяє використовувати досвід, нормативно-творчу діяльність і знання людей, які перебувають в географічно віддалених точках світу. Слід зауважити, що освітницькі джерела фармацевтичної інформації, які традиційно зберігались на локальних комп'ютерах або були доступні через суперкомп'ютери мережі, нині стають доступними широкому загалу за допомогою Internet. Тобто можна сказати, що Internet набула використання як в науці і освіті, так і в практичній фармациї. З огляду на те, наскільки швидко входить Internet в область застосування фармації і наскільки стрімко зростає значення Internet для фармації в розвинутих країнах світу, можна зробити висновок, що це — шлях до фармації ХХІ століття. Але з початком практичного застосування мереж виникли нові питання, які вимагають певного усвідомлення. Справа в тому, що Internet докорінно змінює наші поняття про аутентичність інформації, авторське право, аудиторію. Для електронного слова не існує фізичної аутентичності ні автора, ні слова. Якщо не використовуються криптографічні засоби (електронний підпис), то неможливо встановити, хто розмістив те або інше висловлювання в мережі. Більше того, сама інформація у будь-який момент може бути змінена, знищена, заархівована, закрита паролем, переміщена в інше місце (на інший сервер). Будь-які копії не гарантують аутентичності, оскільки неможливо встановити, котя це чи підробка-оригінал. Автор інформації, розмістивши свою інформацію в Internet, таким чином не вступає у відносини зі своїми потенційними адресатами. В момент використання адресатом вона стає інформацією з віддаленим авторством. Тому інформацію в Internet називають ресурсом, що включається в діяльність в момент використання. Дані моменти вимагають розробки нових підходів до використання і впровадження одержаної інформації. Неприпустимо, наприклад, бездумне використання фармацевтичного препарату, про який повідомлено в Internet невідомим автором.

Розділ ЄСФІ, призначений для студентів медичних та фармацевтичних навчальних закладів і системи підвищення кваліфікації лікарів та фармацевтів, реалізується на принципах дистанційного навчання (ДН). Існують різноманітні засоби організації ДН на базі нових інформаційних технологій. В останні роки все більшого розповсюдження набув вид ДН, оснований на комп'ютерних телекомунікаційних мережах з використанням мультимедійної інформації, в т.ч. в інтерактивному режимі, а також з використанням комп'ютерних відеоконференцій. При цьому способі організації дистанційного навчання передбачається використання новітніх засобів телекомунікаційних технологій, в т.ч. і мультимедійних, усіх

можливостей Internet, включаючи відео- і аудіоконференції, а також CD і дисків. Зрозуміло, така організація дистанційного навчання несе у собі величезні дидактичні можливості, оскільки дозволяє в певні моменти, за розсудом викладача, “збирати” слухачів в умовній аудиторії і вступати з ними до візуального контакту, демонструючи щось або даючи необхідні пояснення, ведучи контроль знань студентів тощо. Така система розроблена в ряді університетів США, зокрема, модель Кейретсу (A Keiretsubased model for technology utilization). На екрані можна одержувати не тільки зображення респондента і вести з ним бесіду, але й одночасно певні вставки у вигляді, наприклад, фрагменту бази даних, думки партнерів по дискусії, статичні зображення, графіки тощо.

У системі підвищення кваліфікації педагогічних та фармацевтичних кадрів подібну форму дистанційного навчання навряд чи можна переоцінити, оскільки викладачі, студенти, курсанти можуть стати не просто сторонніми свідками, але і активними учасниками використання нових педагогічних, інформаційних технологій, взяти участь у дискусії і т.п. Дано форма дистанційного навчання інтерактивна за своєю суттю і, безумовно, може вважатися великою перспективною.

Треба мати на увазі, що дистанційне навчання завбачує й автономне використання курсів, записаних на відеокомпакт-диски тощо, тобто поза телекомунікаційних мереж. Однак для всіх програм/курсів, що записані на відеокомпакт-диски, відеокасети, характерна одна загальна властивість – вони автономні і призначенні для самоосвіти, тобто вони не потребують оперативного зворотного зв’язку з викладачем. Лазерні диски і CD інтерактивні (що є їх суттєвою перевагою), чого не можна сказати про відеозаписи, радіо і телебачення. Проте ця інтерактивність передбачає різноманітні форми взаємодії з системою, а не з викладачем, а тому всі вони розраховані на самоосвіту, але не на навчання.

Соціально-економічна ситуація не дозволяє сподіватися на те, що найближчим часом уряд зможе серйозно субсидувати дану сферу навчання. Регіональні навчальні структури за допомогою і при фінансовій підтримці ділових кіл, зацікавлених в якісному навчанні і поповненні свого бізнесу кваліфікованими, активними, самостійно мислячими працівниками, можуть піти на інвестування метеріальних коштів до цієї перспективної області. Тому, беручи до уваги різноманітні варіанти організації дистанційного навчання, що описані вище, ми схиляємося до думки, що на найближчу перспективу в нашій країні найбільш реальна організація дистанційного навчання на базі комп’ютерних телекомунікацій як регіональних, так і глобальних (Internet).

Отже, можна зробити висновок, що ефективна ЄСФІ повинна являти собою організаційно оформлену сукупність упорядкованих масивів інформації (навчальної, комерційної, нормативної і довідкової документації) та інформаційних технологій, що реалізують інформаційні процеси на основі стандартизованих форм подання і передачі даних, форм та методів надання інформаційних послуг різного типу, каналів зв’язку, сучасних технічних засобів. Дано сукупність має забезпечувати оперативний взаємозв’язок структурних підрозділів та довідково-інформаційних служб і можливість управління їхнім ефективним функціонуванням. Зрештою ефективне функціонування ЄСФІ сприятиме підвищенню рівня якості медичної допомоги, лікарському забезпечення населення, освіті, маркетингу та менеджменту у фармації.

При створенні інформаційних центрів ЄСФІ пропонується наступна послідовність організаційних процедур:

- формулювання стратегічних завдань,

- вибір організацій, на базі яких будуть створені інформаційні центри,
- визначення потенційних користувачів і порядку взаємодії центрів з організаціями,
- виключення дублювання в роботі,
- розробка заходів щодо раціонального використання вже існуючих засобів та ресурсів,
- розподіл функцій серед центрів,
- розробка механізмів обміну доступними інформаційними ресурсами [5].

При реалізації ЄСФІ з'явиться можливість ефективно вирішувати низку наступних завдань:

- збирання, обробка, зберігання і розповсюдження професійної інформації про ЛЗ на базі сучасних засобів обчислювальної техніки і зв'язку для прийняття управлінських рішень у фармацевтичному секторі України;
- формування і ведення державних довідково-інформаційних фондів та автоматизованих баз даних щодо ЛЗ;
- створення і підтримка єдиного інформаційного простору у сфері фармації на території України з використанням сучасних телекомунікаційних технологій;
- єдине організаційно-методичне керівництво в галузі фармації;
- комплексне інформаційне забезпечення організацій, установ та підприємств, що працюють у галузі створення, виробництва, розподілу і використання ЛЗ, а також фахівців охорони здоров'я і населення [4].

Для гармонізації деяких процесів із світовими, регіональними стандартами у плануванні ресурсів, бухгалтерського обліку, діловодства, а особливо у фармації у зв'язку з поетапним входженням України до Європейського Союзу, введення вимог і стандартів GMP, вивчення ринку лікарських засобів власного виробництва та імпорту доцільно автоматизувати не лише свої процеси передачі, обробки та приймання інформації, але і згадані напрямки фармацевтичної діяльності. Сам аспект діяльності знаходиться у полі зору розробників проекту “Фармація” з нашою безпосередньою участю. Реалізація таких намірів міститься у протокол-інтегрованих пакетах, які створені для організації каналів приймання, обробки і транспортування (передачі) фармацевтичної інформації і займають відповідне місце у наведеній схемі розподільно-локальних інформаційно-сотових мереж, як інформаційного середовища світового співтовариства.

## Висновок

В умовах становлення ринкових відносин та інтенсивного розширення номенклатури лікарських засобів на ринку України виникає потреба у збиранні, обробці та наданні відповідної інформації про ліки всім користувачам. У цьому зв'язку виникла потреба у створенні на Україні Єдиної Системи Фармацевтичної Інформації (ЄСФІ).

Інформаційно-довідкова частина ЄСФІ призначається для лікарів, провізорів і повинна стати компонентом бізнес-стратегії кожного підприємства і основою управління фармацевтичного сектора охорони здоров'я.

1. Багрянцева Н.А. // Информатизация. — 1997. — № 1. — С. 35 – 36.
2. Панюшин Р.Ю. // Фармация. — 1998. — № 1. — С. 28 – 30.
3. Шашкова Г.В. // Там же. — 1997. — № 2. — С. 18 – 22.
4. Шашкова Г.В. // Там же. — 1998. — № 2. — С. 11 – 13.
5. Pharmacists and Society. A world wide survey // FIP Technical Report. — 1994. — № 1. — Р. 43.

Надійшла до редакції 31.03.99.

*О.П.Минцер, Н.С.Пономаренко, А.А.Бабский, В.Н.Площук, А.А.Кухар,  
Н.Б.Вовк, В.В.Краснов, П.И.Федорчук*

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ПРИМЕНЕНИИ КОММУНИКАЦИОННЫХ СЕТЕЙ, В Т.Ч. INTERNET, В ПРОЦЕССЕ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Информационно-сотовые линии связи, к которым относится Internet, широко используются в фармацевтической практике многих стран мира. Потребность в той или иной фармацевтической информации определяется пользователями. Для повышения качества фармацевтической деятельности назрела необходимость создания в Украине Единой Системы Фармацевтической Информации (ЕСФИ).

Именно этот аспект деятельности находится в поле зрения разработчиков проекта "Фармация" с непосредственным участием авторов статьи. Реализация таких намерений содержится в протокол-интегрированных пакетах, которые созданы для организации каналов приема, обработки и транспортировки (передачи) фармацевтической информации и занимают ведущее место в распределительно-сотовых каналах связи, как информационной среды мирового сообщества.

*O.P.Mintser, M.S.Ponomarenko, A.A.Babski, V.M.Plosctchik, O.O.Kukhar,  
I.B.Vovk, V.V.Krasnov, P.I.Fedorchuk*

## THE MAIN PRINCIPLES AND METHODOLOGICAL APPROACH IN COMMUNICATION NETWORK APPLICATION, NAMELY INTERNET, IN THE PROCESS OF EFFECTIVE UTILIZATION OF PHARMACEUTICAL INFORMATION

### SUMMARY

The information cellular communication lines, to which belongs Internet, are widely used in pharmaceutical practice of different countries in the world. The need in any pharmaceutical information is defined by the users. The necessity to create in Ukraine the Single Pharmaceutical Information System (SPIS) appeared to increase the quality of pharmaceutical activities.

Exactly this aspect of activities is within eyeshot of those who elaborated the project "Pharmacia" with our direct participation. The realization of such intentions is contained in minutes-integrated packets, created for organizing the receiving channels, processing and transmission of pharmaceutical information. It occupies the leading place in distributive-cellular communication channels as the world community informational environment.

## ДО СТВОРЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

УДК 615.015.4.076

*Т.Г.ОМЕЛЬЯНЕЦЬ, д-р мед. наук, проф., В.М.ЖЕРНОКЛЬОВ*

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Український науковий гігієнічний центр МОЗ України,  
Інститут фармакології та токсикології АМН України*

Визначення мікробного забруднення нестерильних лікарських засобів — один з важливих показників, які характеризують якість готових лікарських форм. Наявність мікроорганізмів в лікарських засобах (ЛЗ), по-перше, загрожує стабільноті властивостей самих ліків, а по-друге, є потенційною можливістю викликати захворювання людей, які вживають ці ліки.

У даний час при проведенні мікробіологічних досліджень лікарських засобів користуються діючою поки що в Україні Державною фармакопеєю СРСР XI видання (ДФ XI) [1] та додатком до ДФ XI [2]. Проте розділ ДФ XI, присвячений методам мікробіологічного контролю ЛЗ, містить ряд неточностей і помилок, ігнорування яких відбивається на якості досліджень, що проводяться. У зв'язку із створенням Державної фармакопеї України на ці моменти слід звернути увагу і враховувати при складанні відповідних розділів.

Однією з основних вимог, що ставляться до ЛЗ, які не підлягають стерилізації у процесі виробництва, є відсутність в них певних видів мікроорганізмів. Для цього проводять випробування на наявність мікроорганізмів, припустимих в нестерильних ЛЗ. У ДФ XI (том 2) ці дослідження названі “Випробування на мікробіологічну чистоту”. Вважаємо, що назва невдала і не відповідає суті досліджень, тому що мікробіологічна чистота є ознакою тільки монокультури (наприклад, “E.coli в чистій культурі” означає, що культура не містить ніякої іншої мікрофлори, крім E.coli). Правильніше було б назвати цей розділ “Випробування на мікробне забруднення”, як це загально прийнято. Такий термін використано і в Європейській фармакопеї 1997 р. [7].

При виборі тест-культур для оцінки антимікробної дії ЛЗ в ДФ XI не передбачені представники пліснявих грибів-мікроміцетів, між тим вони відіграють важливу роль не тільки в патології людини, а і при виготовленні лікарських засобів [3, 8, 9]. Не чітко наведена і методика приготування тест-культур для аналізів. Клітини різних родів і видів мікроорганізмів не тільки відрізняються розмірами, але й мають різну швидкість росту. Тому обов'язково слід вказати, яким саме чином готується розведення 1:1000 для різних тест-культур з різним терміном вирощування і які стандарти при цьому використовуються. Назріла гостра необхідність поставити питання про доцільність виготовлення вітчизняних оптичних стандартів мутності для підготовки робочих сусpenзій тест-культур. До цього часу такі стандарти отримують з Росії за високими цінами.

Особливу увагу необхідно звернути на тест-штами мікроорганізмів, що використовуються для оцінки якості ЛЗ за мікробіологічними показниками, і вивчення їх антимікробної дії, найменування цих штамів, місце зберігання колекції в Україні, відповідність штамів тестовій характеристиці. Важливим моментом є також використання стандартних зразків антибіотиків, у зв'язку з чим повинна бути визначена установа, відповідальна за якість і розилку цих стандартів.

Облік як загальної кількості мікроорганізмів у ЛЗ, так і мікроорганізмів окремих видів в усьому світі прийнято виражати в колонієутворюючих одиницях (КУО), а не за “числом бактерій або грибів”, як зазначено в ДФ XI [1]. Крім того, на нашу думку, при описуванні методики підготовки проби для дослідження необхідно чіткіше вказати різницю у виготовленні проб ЛЗ різної природи (розвчинних і не розвчинних у воді, засобів, які містять жирові речовини), кількість емульгатора, що додається, кількість послідовних розведень для засіву тощо. Для розвчинників, емульгаторів та ін. необхідно навести режим стерилізації. При підготовці проб до 10 г або 10 мл ЛЗ правильніше буде не додавати, а доводити до мітки 100 мл розвчинника чи поживного середовища залежно від виду дослідження; в ДФ XI з цього приводу в деяких випадках рекомендується внести 10 г або 10 мл ЛЗ в 100 г розчину або середовища, в деяких — додавати 90 мл розчинника.

У ДФ XI не обґрутовано вказані кількості зразків, які відбираються для аналізу, наприклад, незрозуміло, чому при перевірці на стерильність відбирають різні кількості зразків залежно від методу стерилізації. При

відборі зразків для випробувань на мікробне забруднення рекомендуються завищенні кількості ЛЗ (до 50 г). Доцільно було б навести мінімальну кількість зразків, яка відбирається для ЛЗ, що містять діючу речовину в дуже малих кількостях (наприклад, для вітамінів).

Заплутано і складно викладена методика визначення загальної кількості бактерій в ЛЗ з використанням пробірок з розплавленим м'ясо-пептонним агаром. Відомо, що при перенесенні вмісту пробірок у чашки Петрі неминуча втрата мікроорганізмів, частина яких обов'язково залишиться на стінках пробірки. Загальноприйнято [4, 6] при визначенні загальної кількості мікроорганізмів у зависі вносити досліджуваний матеріал безпосередньо в стерильні чашки Петрі (як правило, 1 мл), відразу ж додаючи 15 мл розплавленого й охолодженого до 45 °C м'ясо-пептонного агару (середовище 1) і швидко й обережно перемішуючи агар з досліджуваною суспензією. При цьому необхідно уникати утворення бульок повітря, не злитих агаром ділянок дна чашки, попадання середовища на краї та кришку чашки.

Крім зазначеного методу посіву в товщі агаризованого середовища, слід рекомендувати також метод прямого посіву розведенів ЛЗ на поверхню твердого поживного середовища за допомогою шпателя, метод мембрани фільтрації та метод посіву серійних розведенів на різні поживні середовища. З кожної проби повинно бути зроблено не менше двох посівів різних розведенів ЛЗ, взятих з таким розрахунком, щоб на чашках виросло від 30 до 300 колоній. Як правило, засівають 1 мл досліджуваного розведення на чашку. При описуванні методу мембрани фільтрації необхідно в новій фармакопеї подати, крім варіанту по відмиванню фільтра (в ДФ XI цей варіант описано дуже складно і не чітко), також метод прямого накладання фільтра на тверде поживне середовище. Обраховують ті фільтри, на яких виросло не більше 100 колоній мікроорганізмів. Крім методу з використанням фільтрів, доцільно також рекомендувати метод стеритетів.

Для обліку бактерій використовують тільки ті чашки, на яких виросло до 300 колоній бактерій (в ДФ XI неправильно вказано, що облік проводиться, коли виросло від 30 до 300 колоній, а якщо виросло до 30 колоній — невже вони не враховуються?), а для грибів — до 100 колоній (а не 300), враховуючи більшу порівняно з бактеріями величину колоній грибів. Якщо на чашці буде 300 колоній грибів, їх неможливо порахувати через утворення суцільного газону в результаті злиття колоній. Посіви на наявність грибів необхідно інкубувати не 5 діб, а не менше 14 діб, щоб виявити не тільки дріжджеподібні гриби.

При використанні будь-якого методу посів слід проводити не менше ніж у двох повторюваностях.

У розділі, присвяченому виявленню ентеробактерій, у ДФ XI дається тільки якісна характеристика родини, не наводиться описування методу кількісного їх обліку, що є серйозним упущенням, оскільки цей показник відіграє важливу роль як один з критеріїв оцінки якості лікарських засобів. Крім того, не подаються методики визначення окремих представників цієї родини, а саме тих родів і видів, які можуть відігравати найсуттєвішу роль у забрудненні ЛЗ (наприклад, *E.coli*, *Salmonella*) і за кількістю яких також судять про якість ЛЗ.

Слід відмітити, що в “Доповненні № 1” [2], затвердженному Фармакопейним комітетом України в 1997 р., не обґрунтована вимога, що ставиться до ЛЗ четвертої категорії: при недопущенні в 1 г цих препаратів *E.coli* і *Salmonella* у той же час допускається  $10^2$  інших представників родини ентеробактерій.

При затвердженні аналітичної нормативної документації на конкретні ЛЗ особливу увагу слід звернути на розділи, в яких описано методи мікробіологічних досліджень і нерідко допускаються серйозні помилки й упущення. Наприклад, для мазей часто не зазначається емульгатор та його кількість, температурний і часовий режим підготовки проби, розведення, які пропонуються, часто не віправдано завищують кількість використовуваних поживних середовищ або розчинників. На одні і ті ж самі субстанції або готові ЛЗ, які випускаються різними виробниками, для зняття антимікробної дії пропонуються різні розведення для випробувань методом прямого посіву.

Для об'ективної оцінки аналітичної нормативної документації вважаємо за доцільне провести апробацію методів мікробіологічних досліджень ЛЗ в кількох незалежних лабораторіях.

1. Государственная фармакопея СССР: в 2-х т. — 11-е изд. — М: Медицина, 1990. — Т.2. — С. 194—209.
2. Дополнение № 1 к общей статье Государственной фармакопеи СССР XI издания "Испытание на микробиологическую чистоту" (Утв. Председателем Фармакопейного комитета 25 декабря 1997 г.).
3. Курмаева А.А. // Биолог. фактор — производственная и окружающая среда — здоровье человека. — М., 1984. — С. 39—41.
4. Справочник по санитарной микробиологии / Под ред. проф. Л.В.Григорьевой. — Кишинев: Карта Молдовеняскэ, 1981. — 205 с.
5. Утевский Н.А. Микробиология с техникой микробиологических исследований. — М.: Медицина, 1975. — 472 с.
6. Черкес Ф.К. Руководство к практическим занятиям по микробиологическим исследованиям. — М.: Медицина, 1974. — 221 с.
7. European Pharmacopoeia, 1997.
8. Krysin'ska-Traczyk E. // Ann. Agr. and Environ. Med. — 1996. — Vol. 3, № 1. — P. 43—48.
9. Staib F. // GSF: Mensch. Umwelt. — 1989. — № 5. — S. 53—59.

Надійшла до редакції 30.04.99.

*T.G.Omelyanets, V.M.Zhernoklev*

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В связи с созданием Государственной фармакопеи Украины даются предложения по усовершенствованию методов микробиологического контроля лекарственных средств. Особое внимание обращается на проведение испытаний лекарственных средств (ЛС) на микробное загрязнение, на выбор тест-культур микроорганизмов, подготовку рабочих взвесей микроорганизмов и проб ЛС.

*T.G.Omelyanets, V.M.Zhernoklev*

## SOME ASPECTS OF THE MICROBIOLOGICAL CONTROL OF MEDICAL MEANS

### SUMMARY

In connection with creation of the Ukrainian State Pharmacopoeia the proposals on improvement the methods of microbiological control of medical means are given.

The special attention pays to the realization the tests of drugs on microbiological contamination to the choice of tests-cultures of microorganisms, preparation of the working suspensions of microorganisms, making the samples of drugs ready for the analyses.



# **З ДОСВІДУ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ РОСІЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ**

**С.В.ШИЛОВА**

## **СТВОРЕННЯ І РОЗВИТОК КОНЦЕПЦІЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ВИРОБНИЦТВА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У РОСІЇ**

*Державний науковий центр з антибіотиків, Москва*

Нині в переважній більшості країн світу, які здійснюють виробництво готових лікарських засобів (ГЛЗ), офіційно визнані вимоги, що регламентують питання організації і ведення процесу виробництва та контролю якості лікарських засобів (ЛЗ). Близько 140 держав приєдналися до Системи Всеєвропейської організації охорони здоров'я (ВООЗ) сертифікації якості медикаментів у міжнародній торгівлі, що ґрунтується на стандартах GMP. Вперше такі вимоги було сформульовано у США в 1963 р. у вигляді правил GMP (Good Manufacturing Practice), або Правил належного виробництва. Кінець 60-х і початок 70-х років став часом широкого розповсюдження концепції GMP. Так, правила GMP були створені в 1968 р. в Італії та Канаді, в 1969 р. — в Сінгапурі та Швеції, в 1971 р. — в Австралії, Великобританії, Норвегії, Польщі, в 1974 р. — на Філіппінах. Слід відмітити, що цьому значною мірою сприяла ВООЗ, яка вже в 1967 р. сформульовала, а в 1969 р. рекомендувала всім країнам прийняти і застосувати міжнародні правила організації виробництва та контролю якості ЛЗ [6]. У наступному ці правила було включено в доповнення до II видання Міжнародної фармакопеї [5]. Істотну підтримку розвитку концепції GMP надала також Міжнародна федерація асоціацій виробників ліків (IFPMA), яка організувала в 1971 р. перший міжнародний симпозіум стосовно GMP [13].

В основі концепції GMP лежить перехід від контролю до забезпечення якості ЛЗ; при цьому об'єктом пильної уваги, поряд з якістю готового продукту, стає сам процес виробництва, а також такі виробничі фактори, як приміщення, персонал тощо. Організація та ведення процесу виробництва відповідно до принципів, вимог і нормативів GMP гарантує випуск ефективних і безпечних ЛЗ потрібної якості.

В СРСР до 80-х років державних правил організації виробництва і контролю якості ЛЗ не існувало. Єдиним документом з цього питання був керівний технічний матеріал РТМ 64-7-81-74 "Основні вимоги до організації виробництва і контролю якості ГЛЗ", затверджений у 1974 р. начальником Головного управління промисловості ГЛЗ Міністерства медичної промисловості СРСР [7]. Однак цей документ не набув широкого розповсюдження і був відомий тільки дуже вузькому колу фахівців.

Виготовлення ГЛЗ на вітчизняних фармацевтичних підприємствах здійснювалося за технологічними регламентами і виробничими інструкціями, які розроблялися самостійно на кожному підприємстві. Організація виробництва, методи проведення випробувань та інтерпретація одержаних результатів на різних підприємствах також мали істотні відмінності.

У зв'язку з вищевикладеним, починаючи з середини 70-х років, у Всесоюзному НДІ антибіотиків (ВНДА; нині — Державний науковий центр з антибіотиків — ДНЦА) і на базі підприємств по виробництву антибіотиків та ендокринних препаратів, а також окремих хіміко-фарма-

цевтичних заводів з урахуванням існуючих міжнародних вимог було проведено комплекс дослідницьких та організаційно-методичних робіт по стандартизації організації та ведення процесу виробництва й оцінці якості різних груп ГЛЗ за показниками “Стерильність” або “Мікробна контамінація” і “Вміст механічних включень”. У проведенні цих досліджень на різних етапах брали участь також фахівці низки науково-дослідних, проектних і виробничих організацій.

Було виявлено зв’язок між якістю ЛЗ за наведеними вище показниками якості та умовами їх виробництва. Крім того, було встановлено основні джерела контамінації напівпродуктів і готової продукції мікроорганізмами і механічними частинками. Ними виявилося повітря виробничих приміщень, персонал і матеріали первинної упаковки, насамперед скляні флакони і гумові пробки, що узгоджується з одержаними деякими авторами результатами [1, 10, 12].

Встановлення основних джерел контамінації дозволило визначити можливі шляхи усунення їх несприятливого діяння на якість напівпродуктів та ГЛЗ, в результаті чого було розроблено уніфіковані схеми підготовки виробничих приміщень і вентиляційного повітря, що в них надходить, персоналу і технологічного одягу, матеріалів первинної упаковки перед використанням, а також визначено критерії оцінки якості підготовки зазначених елементів виробництва відповідно до встановлених норм припустимого вмісту мікроорганізмів і/або механічних частинок.

Одночасно з проведенням експериментальних досліджень з урахуванням одержаних результатів було розроблено науково обґрунтовані рекомендації з організації виробництва ін’екційних препаратів, одержуваних за різними технологічними схемами, і на їх основі створено низку типових технологічних та керівних документів і методичних вказівок.

Першими розробленими документами по стандартизації організації виробництва стали “Типовий регламент одержання ліофілізованих ін’екційних препаратів антибіотиків”, “Типова технологічна схема одержання ін’екційних препаратів антибіотиків методом розпилювального сушіння і фасовки стерильних порошків” ( затверджені головним інженером ВВО “Союзантібіотики” відповідно в 1977 і 1980 рр.), а також Керівний документ — положення КДВ 64-3-80 “Вимоги до приміщень для виробництва ЛЗ в асептичних умовах” ( затверджено заступником міністра медичної промисловості в 1980 р.). У документах було враховано особливості організації і ведення процесу виробництва за конкретними технологічними схемами й одночасно містилися рішення низки спільних для виробництва всіх ін’екційних препаратів питань. Для забезпечення впровадження основних положень документів було розроблено 27 методичних вказівок з різних питань організації виробництва і проведення постадійного контролю процесу виробництва, виданих у вигляді збірника “Організація і контроль виробництва лікарських засобів в асептичних умовах” (МВ 64-3-74-83 МВ 64-3-100-83, затвердженого заступником начальника Технічного управління Мінмедпрому в 1983 р.).

Впровадження основних положень розроблених документів на підприємствах по виробництву антибіотиків позитивно відбилося на рівні організації виробництва і якості ін’екційних препаратів антибіотиків і дозволило з 1980 р. вперше в країні організувати випуск препаратів антибіотиків для внутрішньового введення.

Проведені вивчення й аналіз діючих у кінці 80-х років національних і міжнародних (ВООЗ) правил GMP [3] і проекту правил GMP Європейського союзу (ЄС) [15] показали, що найбільш повно вимоги до організації виробництва і контролю якості ЛЗ представліні у правилах GMP

США [11]. Цей висновок підтверджується і наведеними в частині 2 Міжнародних правил GMP даними щодо порівняння найбільш широко використовуваних посібників з GMP [14]. Так, у правилах GMP США містилось понад 60 розділів, в яких розглядалися різні питання організації та контролю процесу виробництва, у правилах GMP Великобританії та Нової Зеландії — понад 50 розділів, у проекті правил GMP ЄС, правилах GMP ВООЗ, країн — членів Асоціації країн Південно-Східної Азії (ASEAN), Австралії, Данії, Італії, Канади, Південної Кореї — від 40 до 50 розділів. Правила GMP Греції, Єгипту, Індії, Франції, Швейцарії містили менше 40 розділів.

Аналіз результатів порівняльного зіставлення питань, які розглядалися в правилах GMP зазначених вище країн та організацій, і діючих у нашій країні документів показав, що ні за переліком розглянутих питань, ні за глибиною їх розглядання, ні за обсягом вітчизняна документація не відповідала аналогічним зарубіжним вимогам. Результати проведених протягом 15 років експериментальних досліджень, узагальнені в розроблених нами типових технологічних і керівних документах, а також аналізу діючої зарубіжної технологічної та нормативної документації і даних літератури стали передумовою для створення перших вітчизняних правил GMP.

Вітчизняні “Правила організації виробництва і контролю ЛЗ (GMP)” (КД 64-125-91, затверджені міністром медичної промисловості в 1991 р.) були розроблені у ВНДІА за участю Центру з хімії ЛЗ — ВНД хіміко-фармацевтичного інституту і Харківського НДІ хімії і технології ЛЗ (нині Державний науковий центр ЛЗ України). У цьому документі знайшли відображення всі основні виробничі фактори, що впливають на якість різних груп ГЛЗ, а саме: будови і приміщення, персонал, обладнання, організація і ведення процесу виробництва, документація, постадійний контроль процесу виробництва, контроль якості готового продукту. КД 64-125-91 містить класифікацію приміщень виробництва стерильних ЛЗ за вмістом у повітрі приміщень механічних частинок та мікроорганізмів, яка відповідала існуючим на той час міжнародним вимогам, і класифікацію приміщень виробництва нестерильних ЛЗ за вмістом у повітрі мікроорганізмів. Крім того, в документ було включено такі нові поняття, як “Забезпечення якості” і “Валідація”.

Перші вітчизняні правила GMP стали нормативною базою для проектування, реконструкції і\або технічного переозброєння фармацевтичних підприємств і ведення процесу виробництва на відповідаючому міжнародним вимогам рівні. Документ обґруntовував необхідність організації фармацевтичного виробництва відповідно до принципів, вимог та норм правил GMP, що дозволяє випускати конкурентоспроможні, ефективні і безпечні ЛЗ необхідної якості. У 1993 р. 7 держав — членів Ради по співробітництву в галузі охорони здоров'я СНД (Вірменія, Білорусь, Киргизія, Молдова, Росія, Таджикистан, Україна), “ураховуючи важливість і значущість Правил виробництва і контролю якості ЛЗ — GMP (КД 64-125-91), які мають міжнародний характер...”, вирішили визнати юридичну силу раніше затверджених Міністерством медичної промисловості СРСР “Правил”.

Обговорення документа на нарадах і конференціях різного рівня за участю вітчизняних та зарубіжних фахівців, навчання персоналу фармацевтичних підприємств на різних курсах і читання лекцій безпосередньо на підприємствах, публікації присвячених правилам GMP статей та оглядової інформації значною мірою сприяло розповсюдженю і популяризації концепції GMP серед працівників вітчизняної фармацевтичної

промисловості [2, 8, 9]. У результаті співробітники ряду підприємств почали активно працювати над впровадженням КД 64-125-91, а організація виробництва на окремих дільницях наблизилась до виконання вимог правил GMP.

На жаль, зміна після затвердження документа політичної та економічної обстановки, у т.ч. ліквідація Міністерства медичної промисловості СРСР як органу управління і координації роботи вітчизняної фармацевтичної промисловості, не дала можливості повною мірою впровадити основні його положення.

У розвиток КД 64-125-91 у ДНЦА було розроблено збірник методичних вказівок "Організація і контроль виробництва ЛЗ. Стерильні ЛЗ" (МВ 42-51-1-93 + МВ 42-51-26-93, затверджений начальником Управління по стандартизації і контролю якості ЛЗ Міністерства охорони здоров'я РФ у 1993 р.), який містить 26 методичних вказівок з різних питань підготовки, проведення і контролю процесу виробництва стерильних ЛЗ. При цьому деякі питання було розроблено вперше. У даний час методичні вказівки широко використовуються на вітчизняних фармацевтичних підприємствах.

У 1992 р. було введено в дію нову редакцію правил GMP БООЗ і правила GMP ЄС. У доповнення до них за період з 1992 до 1997 рр. було розроблено 14 додатків, а додаток "Виробництво стерильних ЛЗ" в 1997 р. було переглянуто [16]. Крім того, в 1996 р. було розроблено 3-е видання правил GMP ASEAN, а в 1996 – 1997 рр. – 4 стандарти "Угоди з фармацевтичного контролю" (PIC). Протягом 1989–1997 рр. 18 країн, у т.ч. Росія та Україна, вперше розробили національні правила GMP, а документи 8 країн, включаючи США, було переглянуто. В 1987 р. з'явилися перші стандарти Міжнародної організації по стандартизації відносно систем якості й управління якістю (ISO 9000–9004).

Вищеперелічені документи охоплюють нові або раніше недостатньо вивчені питання, описують окремі положення правил GMP на новому рівні і в ряді випадків ставлять більш суверіні вимоги до організації і ведення процесу виробництва і контролю якості ЛЗ.

Усе вищеперелічене, а також підвищення освітнього рівня основної маси співробітників вітчизняних підприємств і наявність у країні окремих виробництв, які керуються у своїй роботі основними положеннями правил GMP, сприяло створенню і подальшому розвитку концепції організації вітчизняного фармацевтичного виробництва.

У 1996–1997 рр. за завданням Департаменту державного контролю якості, ефективності, безпеки лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я РФ вітчизняні правила GMP було перероблено. Проект документа обговорили і погодили із співробітниками низки організацій і підприємств, які активно займаються питаннями проектування, впровадження правил GMP або інспектування фармацевтичних підприємств. Крім того, на проект документа надійшов позитивний відгук співробітників Управління по контролю якості харчових та лікарських засобів США (FDA). У документі також було враховано пропозиції російського експерта БООЗ А.П.Мешковського. У лютому 1998 р. вимоги GMP Росії "Правила організації виробництва і контролю якості ЛЗ (GMP)" у вигляді ОСТУ 42-510-98 було затверджене Міністром охорони здоров'я РФ.

В ОСТ 42-510-98 було введено низку нових термінів і дано їх визначення відповідно до міжнародно визнаних. У документі введено і докладно описано поняття "Управління якістю" і "Система забезпечення якості". Класифікація приміщень виробництва стерильних ЛЗ відповідає класифікації GMP ЄС [16] за кількістю і найменуванням класів чистоти,

а також за припустимим вмістом у повітрі виробничих дільниць механічних частинок і мікроорганізмів. Крім того, документ містить класифікацію приміщень виробництва нестерильних ЛЗ, що є вельми актуальним для вітчизняних фармацевтичних підприємств, оскільки у цей час у країні організовується велика кількість підприємств по виробництву таблеток, капсул, мазей та інших нестерильних лікарських форм.

Вітчизняні правила GMP (ОСТ 42-510-98) включають суттєво переважені і доповнені розділи “Процес виробництва”, особливо підрозділи “Документація” і “Валідація”. Вперше посилання на правила GMP Росії міститься в керівному документі ВООЗ (17) саме у зв’язку з розділом “Валідація”.

Докладніше структура і зміст ОСТу 42-510-98 розглянуті у статті А.П.Мешковського [4]. Аналізуючи зміст цієї статті, хотілося б відмітити наступне.

Відмітною особливістю ОСТу 42-510-98 є його орієнтація на існуючу в Росії законодавчу базу. Основними відмітностями документа від ряду інших діючих у цей час правил GMP (ВООЗ, ЄС, США) є:

- наявність додаткових вимог щодо організації виробництва стерильних ЛЗ в кінці ряду розділів;
- введення класифікації приміщень виробництва нестерильних ЛЗ за вмістом у повітрі мікроорганізмів;
- наявність розділу “Валідація”, в якому зазначено її види й основні елементи і встановлено загальні вимоги до порядку проведення валідації на фармацевтичних підприємствах.

ОСТ 42-510-98 в основному відповідає вимогам, що ставляться до організації і ведення процесу виробництва фармацевтичних препаратів, які містяться в аналогічних документах, однак він практично не торкається питань зв’язку правил GMP з реєстрацією ЛЗ і ліцензуванням фармацевтичних виробництв. У діючому в Росії з 1994 р. “Положенні про порядок одержання дозволу (ліцензії) на промислове виробництво і реалізацію виробниками ЛЗ” (п. 2.6.) зазначено, що “особлива увага приділяється при створенні нових виробничих дільниць вимогам КД 64-125-91...”

В документі, як справедливо зазначається у статті, практично не розглядаються специфічні питання виробництва різних груп ЛЗ, описані у додатках до правил GMP ЄС або ВООЗ. Беручи до уваги відсутність у цей час додатків до ОСТу і у зв’язку з особливою важливістю стерильних ЛЗ, в кінці ряду розділів достатньо докладно описано додаткові вимоги до організації їх виробництва. Слід підкреслити, що додатки до правил GMP ВООЗ та ЄС в основному розроблялися протягом кількох років після введення документів у дію.

Не можна погодитися з твердженням автора статті про орієнтацію новоствореного документа на правила GMP США, оскільки в ОСТі враховано ряд положень, що містяться в міжнародних або регіональних правилах і відсутні в американському документі, наприклад “Управління якістю”, “Самоінспекція”, “Робота за контрактом”.

Для успішного впровадження ОСТу 42-510-98 на вітчизняних фармацевтичних підприємствах насамперед необхідно створити або перевігнути існуючі документи щодо будівельного проектування, організації виробництва стерильних та нестерильних ЛЗ, валідації, інспектування і ліцензування фармацевтичних виробництв, положення про Уповноважену особу, а також організувати навчання співробітників як фармацевтичних підприємств, так і інспектуючих організацій. При цьому, очевидно, слід погодити основні положення ОСТу з основними положеннями розроблюваних документів і Федерального закону “Про лікарські засоби” з

тим, щоб термінологія і використовувана методологія організації фармацевтичного виробництва, які в них містяться, були єдиними. До проведення зазначеної вище роботи необхідно залучити фахівців різних організацій та відомств, які займаються питаннями, що розглядаються.

1. Граковская Л.К., Шведов Д.И. // Пробл. антибиотиков. — 1976. — № 43 (2). — С. 6—11.
2. Граковская Л.К., Шилова С.В., Пузакова С.М. и др. // Технология чистоты. — 1993. — № 2. — С. 12—14.
3. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Двадцать пятый доклад. Серия технических докладов № 567. Дополнение 1.А. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств. — Женева: ВОЗ, 1976. — С. 18—32.
4. Мешковский А.П. // Фарматека. — 1998. — № 5. — С. 39—41.
5. Правила организации производства и контроля качества лекарственных препаратов. // Международ. фармакопея. — 2-е изд., доп. — Женева: ВОЗ, 1973.
6. Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения ВАЗ 22.50 "Контроль качества лекарств", май 1969 г.
7. РТМ 64-7-81-74 "Основные требования к организации производства и контролю качества готовых лекарственных средств". — 1974. — С. 1—11.
8. Шилова С.В., Пузакова С.М., Никульшина Н.И. и др. // Хим.-фармац. производство: Обзорн. информ. — Вып. 2.М. — 1990. — С. 1—26.
9. Шилова С.В., Граковская Л.К., Пузакова С.М. // Сб. докл. 4-й конф. Ассоциации инженеров по контролю за микрозагрязнениями. — С.-П., 1994. — С. 41—47.
10. Borchert S.J., Abe A., Aldrich D.S. // J. Parent. Sci. Technol. — 1986. — Vol. 40, № 5. — P. 212—237.
11. Current GMP in manufacturing, processing, packing and holding of drugs. Current GMP for finished pharmaceuticals.
12. Dean D.A. // Pharm. Technol. — 1985. — Vol. 9, № 8. — P. 32—36.
13. Good manufacturing practice in the pharmaceutical industry. Proceedings of a symposium held in Geneva, Switzerland, September 1971.
14. Code of Federal Regulations. — Washington, 1987. — Vol. 21, Part 210, 211. — P. 75—96.
15. The rules governing medicinal products in the European Community. — Vol. IV. EEC guide to good manufacturing practice for medicinal products. — Luxembourg, 1989.
16. The rules governing medicinal products in the European Community. Vol. IV. EEC guide to good manufacturing practice for medicinal products. Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products. — 1996.
17. WHO Technical Report Series. № 863. Annex 6. Good manufacturing practices: guidelines on the validation of manufacturing processes. — 1996. — P. 80—95.

"Фарматека", № 2, 1999.

## ОГЛЯДИ

УДК 615.22.015.4:615.45(048.8)

*В.В. НАГОРНИЙ, канд. фармац. наук, В.О. ГОЛОВКІН, д-р фармац. наук, проф., І.Л. КЕЧИН, канд. мед. наук, доц.*

### ЗНАЧЕННЯ ДОБОРУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ ДЛЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАСОБІВ

*Запорізький державний медичний університет*

Біофармацевтичні дослідження передбачають вияв значущості впливу змінних факторів на біологічну доступність, і, зрештою, на терапевтичну ефективність лікарської речовини [8, 21].

Особливе значення в біофармацевтичних дослідженнях приділяється допоміжним речовинам, які більшою мірою, ніж інші фармацевтичні

фактори, відповідають за терапевтичну адекватність лікарської форми [5]. Вид лікарської форми, шлях її введення зумовлюють у ряді випадків не тільки рівень терапевтичної дії, але і прояв або відсутність тих або інших побічних дій у фармакологічних засобів [4, 13].

Питання удосконалення комплексної фармакотерапії недостатності кровообігу тісно пов'язуються з розробкою ефективних лікарських форм та раціональним вибором допоміжних речовин до них [10, 16].

Ректальні лікарські форми особливо ефективні при лікуванні різноманітних захворювань серцево-судинної системи, в т.ч. при лікуванні хворих гіпертензією, ішемічною хворобою серця [2, 7, 8].

У терапії таких захворювань сприятливий терапевтичний ефект відмічається при ректальному введенні теофіліну, евфіліну, дипрофіліну. Вітчизняна промисловість випускає супозиторії з дипрофіліном на поліетиленоксидній основі, що містять по 0,5 г речовини. В.О.Головкіним, із співавторами розроблено супозиторії на жировій основі димефілін, до складу яких входить дипрофілін і димедрол. Абсолютна біологічна доступність цих речовин (порівняно з їх внутрішньовенным введенням) у цій лікарській формі становить 70,3 %. Вираженість терапевтичного ефекту диметилксантинів, до яких відносяться евфілін, дипрофілін і теофілін, відмічається при досягненні концентрації речовин у крові в межах 8–20 мкг/мл. Призначення похідних диметилксантину в ректальних лікарських формах дозволяє швидко досягти терапевтичних концентрацій речовин у крові.

Промисловість країн СНД випускає супозиторії з дигітоксином, кордигітом, корнерином та іншими глікозидами на жирових основах.

Суттєве значення для подальшого клінічного застосування кардіотропних засобів мають показники їх фармакокінетики та біологічної доступності, які встановлюють експериментальним шляхом.

Порівняльне дослідження показників фармакокінетики і біологічної доступності ксантиверину залежно від виду лікарської форми (ін'єкційний розчин, супозиторії та мікроклізма) показало [8], що речовина повністю і швидко всмоктується після ректального введення. Якщо після внутрішньовенного введення (стандартна лікарська форма) розчину речовини остання швидко виводиться з організму, то після ректального призначення супозиторіїв та мікроклізм з ксантиверином відзначається пролонгування його виділення. Період дворазового зниження концентрації ксантиверину майже у чотири рази вищий порівняно з ін'єкційним розчином. Це підтверджується також і рівнем загального (плазматичного) кліренсу, який майже в 2,5 разу менший після ректального призначення порівняно з внутрішньовенным введенням. Високий рівень абсолютної біологічної доступності ксантиверину в ректальних формах, триває зберігання специфічної активності, нешкідливість речовини дозволили Фармакологічному комітету МОЗ України рекомендувати супозиторії з ксантиверином для клінічних випробувань.

Проведено порівняльні фармакокінетичні дослідження нонахлазину з метою встановлення біологічної доступності цієї речовини в різних формах: водних розчинах, супозиторіях і мікроклізмах [8]. Найвищий рівень концентрації речовини у крові відзначається після застосування мікроклізми (26 мкг/мл). Супозиторії також забезпечують одержання максимальної концентрації (24 мкг/мл) вже через 1,5 год після введення. Ступінь відносної біологічної доступності нонахлазину у формі супозиторіїв (порівняно з водною клізмою) становить 105,8 %, для перорально-го водного розчину — 70,5 %).

Актуальним для фармакотерапії серцево-судинних захворювань є розробка складу, технології та дослідження мазей, гелів, кремів з різни-

ми кардіотропними засобами. Так, фірма Ciba Geigy пропонує трансдермальну терапевтичну систему у формі мазі на ліпофільній основі і у формі нітрогелю. Встановлено, що кінетика вивільнення нітрогліцерину з мазі та гелю близька до кінетики вивільнення із стандартної матриці. Кількість нітрогліцерину, що вивільнився, зростає з підвищенням температури аплікації (мазь, гель) і збільшенням площин поверхні (мазь). Інтенсивність всмоктування нітрогліцерину з таких лікарських форм становить у середньому 4,18 мг за 24 год. Однак швидкість всмоктування з мазі дещо нижча ( $T_{50\%} = 43$  хв), ніж з гідрогелю ( $T_{50\%} = 30$  хв). На основі фармакокінетичних досліджень розроблено рекомендації про інтервали нанесення гелів та мазі під час клінічного застосування.

Акриловий полімер скопакрил запропоновано застосовувати для одержання гелю нітрогліцерину, призначеного при нашкірних аплікаціях [25]. Показано, що після аплікації гелю нітрогліцерину в концентраціях 3,5, 5,0, 6,7 мг площа під кривою концентрація нітрогліцерину в крові/час становить відповідно 35,65, 181,53 і 227,58  $\text{ng} \cdot \text{ч} \cdot \text{мл}^{-1}$ , максимальна концентрація — 24,53, 53,34 і 88,24; а біологічна доступність — відповідно 4,29, 16,56, 15,48 % [25].

На світовий ринок фармацевтичної продукції надходить 2 % мазь з гліцерилнітратами — трансдермальний засіб для лікування стенокардії. Мазь наносять на шкалу дозувального паперу і потім прикріплюють до шкіри верхньої частини грудної клітки. Ефективність мазі як профілактичного і терапевтичного засобу для лікування стенокардії при одноразовому застосуванні підтримується протягом семи годин.

Для забезпечення пролонгованого ефекту нітрогліцерину рекомендовано також пластир “Нітродерм” (нітродур), призначений для наклеювання на шкіру в області серця. Пластир площею 10  $\text{cm}^2$  містить 25 мг, площею 20  $\text{cm}^2$  — 50 мг і забезпечує пролонгований ефект нітрогліцерину протягом 24 год. Пластир складається з резервуара, де міститься нітрогліцерин, адгезивного шару і спеціальної мембрани, яка контролює вивільнення нітрогліцерину і надходження його в поверхневі шари шкіри і далі до судинного русла. Після нанесення цього лікарського препарату гемодинамічний ефект настає через 1—2 год, антиангінальний — через 30—60 хв і триває від 6—8 год до 24 год. Після аплікації пластиру “Нітродерм” на шкіру максимум концентрації нітрогліцерину досягається через дві години і становить 1  $\text{ng}/\text{мл}$ .

Порівняльне фармакокінетичне дослідження мазі, пластиру і сублінгвальних таблеток з нітрогліцерином показало, що концентрація нітрогліцерину в крові і гемодинамічний ефект після введення суттєво залежать від виду лікарської форми [23]. При введенні сублінгвальних таблеток нітрогліцерину (0,4 мг) 12 здоровим особам нітрогліцерин виявляється у плазмі крові протягом 2,5—30 хв після введення, при цьому максимальна концентрація нітрогліцерину становила 1,21  $\text{ng}/\text{мл}$ . Через тиждень на шкіру тих же досліджуваних тричі через кожні 8 год наносили мазь, що містить 2 % нітрогліцерину, і для порівняння лікарську форму довготривалої дії — трансдермальний пластир з нітрогліцерином, що вивільняє близько 10 мг нітрогліцерину за добу. Через 1 год після нанесення пластиру нітрогліцерин виявляється у плазмі крові, при цьому його середня концентрація досягала 0,21  $\text{ng}/\text{мг}$ , а максимальна — 0,29  $\text{ng}/\text{мг}$  (досягалась через 4 год після нанесення). Після нанесення мазі найбільша концентрація нітрогліцерину в крові відмічается через 1 год, найменша — через 8 год після другого нанесення мазі. Середня концентрація нітрогліцерину після нанесення мазі становить 0,75  $\text{ng}/\text{мг}$ . І мазь, і пластир з нітрогліцерином знижували систолічний тиск у досліджуваних (найбільш

сильне зниження — через 2 год після нанесення), а також підсилювали пульсову хвилю.

Введення лікарських речовин до полімерних платівок відкриває перспективи поповнення арсеналу готових лікарських препаратів пролонгованої дії, в т.ч. з кардіотропними засобами. Специфіка будови слизової оболонки порожнини рота (відсутність ороговіння, інтенсивне кровопостачання, надходження речовин, що всмокталися, в системний кровообіг, минаючи печінку, тощо) забезпечують сприятливі умови для швидкого і повного всмоктування лікарських засобів. Найінтенсивніше всмоктування більшості лікарських засобів відбувається у під'язиковій області [4].

Для забезпечення рівномірності вивільнення, а також пролонгованого ефекту введених до полімерних платівок лікарських речовин, суттєвого значення набуває хімічний склад і фізичні властивості платівкоутворюючих матеріалів [10, 11, 13]. Так, целюлознотриацетатні матеріали придатні для отримання твердих пероральних платівок, що забезпечують пролонговану дію багатьох лікарських речовин [1]. Лікарські платівки з аплаком на основі похідних целюлоз і біополімеру медичного підтримують терапевтичну концентрацію лікарського природного засобу протягом 3 год [6].

Для одержання букальних платівок з нітрогліцерином рекомендовано скопакрил  $D_{340}$  і еудрагіт  $D_{30}$ . При цьому краща дифузія нітрогліцерину відмічається з платівок на основі скопакрилу. Виявлено вплив пластифікаторів (етиленгліколю, гліцерину, пропіленгліколю, деканолу, полімерів оксіетилцелюлози і полівінілпіролідину) на структурно-механічні властивості платівок [25]. Здатність платівок до розтягування і їх адгезивні властивості зменшувались в ряду деканол, пропіленгліколь, гліцерин, этиленгліколь. Платівки на основі оксіетилцелюлози з нітрогліцерином без добавки полівінілпіролідону відзначалися найменшою здатністю до розтягування. Коефіцієнт дифузії нітрогліцерину, розрахований за рівнянням Хігучі, зменшувався для платівок з домішками полівінілпіролідону, потім оксіетилцелюлози, деканолу. Платівки без зазначених пластифікаторів не забезпечували необхідного вивільнення нітрогліцерину.

Вивчено кінетику всмоктування нітрогліцерину з полімерної платівки на основі мікрокристалічної целюлози [24]. Всмоктування нітрогліцерину становило 3,77 мг за 24 год, що дозволило забезпечити пролонгований ефект антиангінального засобу.

Препарат динітросорбілонг у формі сополімерних платівок містить по 20 і 40 мг ізосорбіду динітрату. Аплікація однієї платівки на слизову оболонку ясен зумовлює гемодинамічний та антиангінальний ефект через 10–15 хв. Максимальна концентрація при цьому досягається через 2 год, причому вона на  $16 \pm 7\%$  перевищує таку для таблеток ізосорбіду динітрату після вживання всередину [15]. Встановлено, що біодоступність динітросорбілонгу у платівках становить 80–100 %, а відносна біодоступність динітросорбілонгу при аплікації на ясна порівняно з таблетками ізосорбіду динітрату, прийнятими всередину (нітросорбіду), — 491 % [15].

Широко відомий оригінальний антиангінальний засіб у формі букальних платівок — “Тринітролонг”. Для локалізації і попередження нападів стенокардії платівку тринітролонгу, яка містить 1 або 2 мг цієї речовини, наклеюють на слизову оболонку порожнини рота. Препарат дозволяє індивідуально дозувати активну речовину, для чого визначають час повного розсмоктування платівки, потім вибирають платівку з відповідною кількістю нітрогліцерину, що забезпечує безперервний і оптимальний терапевтичний ефект на період повного розсмоктування.

У 50 хворих з гострим періодом інфаркту міокарда порівнювали ефективність платівок тринітролонгу і таблеток нітросорбіту [22]. Виявлено різке понижчення летальності у групі хворих, що вживали тринітролонг. Зокрема, стенокардія відмічена у 6 %, а шлуночкова екстросистолія — у 4 % хворих цієї групи. У пацієнтів, які застосовували нітросорбіт, ці показники становили відповідно 18 % і 6 %.

Вивчено [20] інтенсивність впливу тринітролонгу на показники периферичної і центральної гемодинаміки у 40 хворих ішемічною хворобою серця. Порівняно з нітрогліцерином і сустаком форте виявлено більш тривалу дію цього препарату. Автори відмічають зручність застосування і високу ефективність платівок тринітролонгу у хворих з ішемічною хворобою серця.

Проведено розробку технології та аналізу платівок з німодипіном [4, 19]. Аналіз експериментальних даних засвідчив, що такі платівки за якісними показниками задовольняють вимоги до сучасних лікарських форм і можуть бути рекомендовані для поглиблого клінічного вивчення [3]. Досліджено вплив сублінгвального вживання платівок з німодипіном на мозкову гемодинаміку у хворих на гіпертонічну хворобу II ст. Встановлено, що сублінгвальне вживання німодипіну достовірно впливає на показники руху крові по судинах. Збільшується середня швидкість руху крові по брадіоцефальних судинах [3].

Опрацьовано склад і технологію букальних платівок з натрієм нітропрусидом — платівки “Ніпруцел” [5, 17, 18]. Вивчався вплив препарату “Ніпруцел” у вигляді букальних полімерних платівок на центральну та мозкову гемодинаміку за допомогою ехокардіодоплерографії брадіоцефальних судин, на мікроциркуляцію та реологію крові в гострому досліді та при монотерапії порівняно з платівками “Тринітролонг”. Встановлено, що платівки “Ніпруцел” достовірно знижують артеріальний систолічний та діастолічний тиск. Кінцево-діастолічний і систолічний об’єми знижуються відповідно на 31 % і 16 %, загальний периферичний опір — на 34,7 %, середній тиск в легеневій артерії — на 17,4 [12]. Виявлено ефективність ніпруцелу у хворих на артеріальну гіпертензію порівняно з хворими на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця, яких лікували тринітролонгом [11].

Таким чином, аналіз наведених джерел літератури засвідчує значимість виду лікарської форми і основи-носія для підвищення ефективності кардіотропних, у т.ч. антиангінальних засобів. У цьому плані особливий інтерес являють пролонговані лікарські форми: платівки, трансдермальні мазі та пластири.

1. Алюшин М.Т., Гриценко И.С., Каневская М.В. // Синтетические и биологические полимеры в фармации: Науч. тр. НИИ фармации. — М., 1990. — Т.28. — 191 с.
2. Головкін В.О., Дуєва О.В., Гладишев В.В. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — №4. — С.51—54.
3. Візір В.А., Кечин І.Л., Нагорний В.В. // Сучасні проблеми фармакології: Тез. доп. I Нац. з'їзду фармакол. України. — Полтава, 1995. — С.28.
4. Головкін В.А., Грошовий Т.А., Пучкан Л.А. // Теоретические основы приготовления лекарств и их биофармацевтическая оценка. — М., 1983. — Т.21. — С.10—14.
5. Головкін В.А., Нагорный В.В., Кечин И.Л. // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Науч.-практ. сб. — Днепропетровск — Хмельницкий, 1996. — С.134.
6. Головкін В.А. // Состояние и перспективы развития фармации в Сибири и на Дальнем Востоке: Тез. Науч.-практ. конф. — Томск, 1991. — С.47—48.
7. Головкін В.О., Кравченко Т.М., Гладишев В.В. та ін. // Фармац. журн. — 1993. — №2. — С.55—58.
8. Головкін В.О., Дунаєв В.В., Пешехонова Л.Л. та ін. // Вісн. фармації. — Х., 1993. — №1—2. — С.81—85.
9. Зимон И.Н., Сенькин В.В., Мясник Б.Н. // Мед. журн. Узбекистана. — 1990. — №11. — С.36—38.

10. Каменєва В.А., Мустафін Р.І., Алексеев К.В. // Фармация. — 1991. — Т.40, №1. — С.67—72.
11. Кечин І.Л., Дунаєв В.В., Нагорний В.В. // Тез. доп. I Конгресу Світової федерації українських фармацевтичних товариств. — Львів, 1994. — С.124—125.
12. Кечин І.Л., Візір В.А., Нагорний В.В. // Сучасні проблеми фармакології: Тез. доп. I Нац. з'їзду фармакол. України. — Полтава, 1995. — С.73.
13. Кислова И.В., Иорданский А.Л., Дмитриев Е.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — М.: Медицина, 1992. — №2. — С.23—26.
14. Лапина К.М., Кац М.М., Зорян Е.В. и др. // Фармакология и токсикология. — 1989. — Т.52, №5. — С.91—98.
15. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. — М.: Медицина, 1989. — 253 с.
16. Мурашко В.В., Панченко А.В., Опарова Д.А. // Гипертоническая болезнь и сосудистые заболевания мозга: Тез. докл. Всерос. науч. об-ва терапевтов, кардиологов, невропатологов. — Пермь, 1990. — С.112—114.
17. Нагорний В.В., Головкін В.О., Кечин І.Л. // Фармац. журн. — 1994. — №3. — С.85—88.
18. Нагорний В.В. Технологія і дослідження нових лікарських форм вазодилататорної дії з натрієм нітропрусидом. — Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1994. — 24 с.
19. Нагорний В.В., Соловйова В.П., Бірюк І.А. // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Мат. Міжрегіон. науково-практ. конф. — Запоріжжя, 1995. — С.114.
20. Семенович Н.И., Садулаева Л.М., Ананьина Л.М. и др. // Актуал. вопр. практ. мед.: Матер. Науч. конф. 2 Моск. гос. мед. ин-та при 4 Гл. упр. МЗ РСФСР. — М., 1989. — С.24—25.
21. Тенцова А.И., Киселева Г.С. // Фармация. — 1989. — Т.39, №2. — С.10—14.
22. Токмачев Ю.К., Лазейник Л.Б., Арефьев А.А. // Сов. мед. — 1990. — №5. — С.74—76.
23. Curry S.H., Hae-Ryun K.B., Perrin I. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1988. — Vol.36, №6. — P.765—772.
24. Filipas V., Leucuta S., Aldea M. et al. // Farmacia. — 1987. — Vol.35, №3. — P.161—170.
25. Dittgen M., Stahlkopf W. // Pharmazie. — 1988. — Bd.39, №9. — S.625—627.

Надійшла до редакції 04.02.99.

*V.V. Нагорний, V.O. Головкін, I.L. Кечин*

### ЗНАЧЕНИЕ ВЫБОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ

Анализ приведенных источников литературы подтверждает значимость вида лекарственной формы и основы-носителя для повышения эффективности кардиотропных, в т. ч. антиангинальных средств. Значительный интерес в этом плане представляют пролонгированные лекарственные формы: суппозитории, пленки, трансдермальные мази и пластиры.

*V.V. Nagorniy, V.O. Golovkin, I.L.Kyechin*

### THE SIGNIFICANCE OF THE SELECTION OF PHARMACEUTICAL FACTORS FOR BIOLOGICAL ACCESSIBILITY AND EFFECTIVENESS OF CARDIOVASCULARS PREPARATIONS

#### SUMMARY

The analysis of specil literature confirms the significance of the kind of medicinal form and base-carrier for the increasing of cardiotropic efficiency including antianginal preparations.

The considerable interest has the prolonged medical preparations such as: suppositories, films, transdermals ointments, and the plasters permitting to decide the problem of wiolening the nomenclature and the increasing of effectiveness of cardiotropic preparations by the technological and biopharmaceutical methods.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.756:547.789

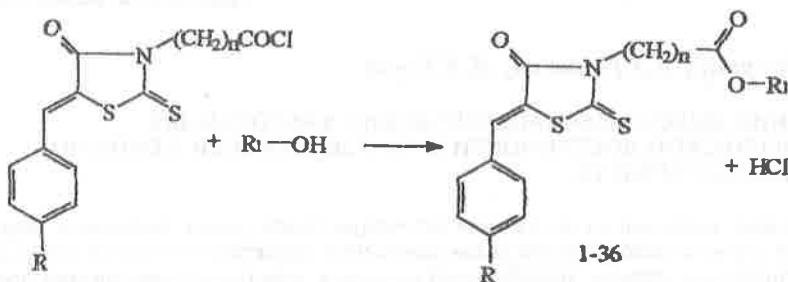
I.Л.ДЕМЧУК, асистент, В.Я.ГОРІШНІЙ, канд. фармац. наук, доц.

### СИНТЕЗ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ РОДАНІНОВОГО РЯДУ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Об'єктами нашої уваги стали похідні роданін-3-карбонових кислот, синтезовані на основі амінокислот аліфатичного ряду — гліоколу,  $\beta$ -аланіну та  $\gamma$ -амінобутиратної кислоти, значення яких в біологічних процесах загальновідоме [1]. А напрямок хімічних перетворень вихідних 5-ариліден-3-карбоксіалкілроданінів обраний, виходячи з арсеналу лікарських засобів, серед яких вагоме місце посідають складні ефіри карбонових кислот [3].

Для одержання складних ефірів тіазолідинового ряду нами використано утворені дитіокарбамінатним методом на основі зазначених амінокислот 3-карбоксіалкілроданіни, які конденсацією з альдегідами перетворювались в 5-ариліденпохідні і далі у відповідні хлорангідриди [2]. Останні було використано для одержання складних ефірів (сполуки 1-36) за схемою



Одержані сполуки 1-36 є потенційними біологічно активними речовинами, крім того, сполуки 1-5, 7-11, 13-17, 19-23, 25-35 можуть бути використані як синтони.

Для підтвердження структури синтезованих сполук нами було вивчено УФ-спектри їх етанольних розчинів і спектри ПМР для ключових сполук. Максимуми вбирання синтезованих складних ефірів 5-ариліден-роданін-3-карбонових кислот розміщені в чотирьох смугах. У першій смузі максимуми вбирання при 200–205 нм відповідають як  $p \rightarrow \pi^*$  кон'югації амідної групи, так і  $\pi \rightarrow \pi^*$  електронним переходам, характерним для бензолу (іліденова компонента). Друга смуга вбирання речовин 1-36 розміщена при 230–240 нм і зумовлена переносом електронів  $p \rightarrow \pi^*$  в тіоамідному, а третя — при 271–300 нм — відповідним переносом електронів в дитіокарбонатному хромофорах. Четверта смуга вбирання з високоінтенсивними максимумами при 372–377 нм для 5-бензилідензаміщених і при 398–402 нм для 5-анізилідензаміщених викликана наявністю довгих хромофорів, які утворилися при введенні залишків альдегідів в положення 5 тіазолідинового циклу. В спектрах ПМР сполук 1, 6, 15, 18, 21, 24 (табл. 2) присутні сигнали всіх протонів молекули. Таким чином, УФ-спектри та спектри ПМР повністю підтверджують структуру синтезованих речовин.

Характеристики одержаних складних ефірів 1-36 наведено в табл. 1.

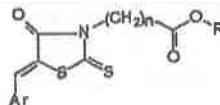
Таблиця 1

Складні ефіри 5-ариліденроданін-3-карбонових кислот

| Речо-вина | R                | R <sup>1</sup>                                                         | n | Вихід, % | T.топл., °C | Емпірічна формула                                                 | УФ-спектри, λ, нм (lg ε)                                       |
|-----------|------------------|------------------------------------------------------------------------|---|----------|-------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1         | H                | CH <sub>3</sub>                                                        | 1 | 97       | 130-132     | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 202(3,69), 233-235(3,30),<br>272-273(3,48), 372-373(3,98)      |
| 2         | H                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                          | 1 | 93       | 117-119     | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,55), 233-235(3,13),<br>378(3,20), 375 (3,81)             |
| 3         | H                | h-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                        | 1 | 99       | 103-104     | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,65), 234-237(3,18),<br>273-274(3,18), 374-375(3,87)      |
| 4         | H                | h-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                        | 1 | 96       | 92-93       | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 201(3,62), 235-237(3,18),<br>272(3,14), 374-375(3,87)          |
| 5         | H                | h-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                       | 1 | 96       | 62-63       | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,31), 235-237(3,07),<br>278(3,11), 375 (3,86)             |
| 6         | H                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *HCl  | 1 | 96       | 181-183     | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S | 202(3,69), 233-235(3,30),<br>272-273 (3,48), 372-373 (3,98)    |
| 7         | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                        | 1 | 57       | 125-128     | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 200-201(3,21), 234-237(3,16),<br>272-273 (3,21), 375-376(3,85) |
| 8         | OCH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                          | 1 | 97       | 126-129     | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 202(3,61), 235-237(3,21),<br>292(3,28), 398 (3,91)             |
| 9         | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                        | 1 | 93       | 103-104     | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 202(3,31), 235-237(3,26),<br>292(3,29), 398 (3,92)             |
| 10        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                        | 1 | 22       | 108-110     | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,64), 235-240(3,23),<br>292(3,34), 398 (3,96)             |
| 11        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                       | 1 | 22       | 91-93       | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 202(3,63), 235-237(3,14),<br>292(3,32), 398(3,96)              |
| 12        | OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> * HCl | 1 | 92       | 176-177     | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S | 201-202(3,57), 230-234(3,28),<br>271-272 (3,36), 374-376(3,86) |
| 13        | H                | CH <sub>3</sub>                                                        | 2 | 63       | 113-115     | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 200-201(3,57), 230-234(3,28),<br>271-272(3,36), 375-376(3,86)  |
| 14        | H                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                          | 2 | 97       | 83-84       | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 200-201(3,57), 230-234(3,28),<br>272-273 (3,36), 375-376(3,86) |
| 15        | H                | h-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                        | 2 | 97       | 72-73       | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 200-201(3,53), 230-234(3,22),<br>272-273 (3,30), 376-377(3,83) |
| 16        | H                | p-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                        | 2 | 98       | 61-62       | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 201(3,60), 233-236 (3,13),<br>272-273(3,30), 376-377(3,85)     |
| 17        | H                | h-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                       | 2 | 87       | 60-61       | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,57), 232-236 (3,20),<br>272-273(3,28), 375-376(3,81)     |
| 18        | H                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> * HCl | 2 | 89       | 185-187     | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S | 201(3,50), 235-236(3,04), 277(3,23)                            |
| 19        | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                        | 2 | 96       | 126-127     | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,25), 235-236(3,07),<br>278(3,11), 375 (3,74)             |
| 20        | OCH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                          | 2 | 96       | 114-115     | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,44), 237-240(3,33),<br>292(3,43), 398 (3,44)             |
| 21        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                        | 2 | 98       | 103-105     | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,39), 237-240 (3,23),<br>290-293(3,40), 399-402(3,87)     |
| 22        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                        | 2 | 75       | 109-110     | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,36), 237-240(3,19),<br>292(3,43), 398 (3,88)             |
| 23        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                       | 2 | 94       | 76-77       | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,63), 237-240 (3,30),<br>289-292(3,45), 399-402(3,88)     |
| 24        | OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *HCl  | 2 | 93       | 203-204     | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S | 203(3,34), 240(3,13),<br>290(3,28), 400(3,77)                  |
| 25        | H                | CH <sub>3</sub>                                                        | 3 | 86       | 77-78       | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,43), 240(3,26),<br>292(3,33), 398(3,88)                  |
| 26        | H                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                          | 3 | 87       | 103-104     | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 205(3,59), 237(3,30),<br>277(3,35), 376(3,90)                  |
| 27        | H                | h-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                        | 3 | 79       | 75-77       | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 204(3,48), 236(3,16),<br>277(3,25), 376(3,83)                  |
| 28        | H                | h-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                        | 3 | 79       | 57-59       | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 204(3,43), 236(3,10),<br>277(3,22), 376(3,80)                  |
| 29        | H                | h-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                       | 3 | 83       | 50-52       | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,44), 236(3,14),<br>277(3,31), 376(3,75)                  |
| 30        | H                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *HCl  | 3 | 69       | 172-174     | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S | 203(3,43), 236(3,13),<br>277(3,31), 376(3,73)                  |
| 31        | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                        | 3 | 71       | 120-122     | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,42), 236(3,05),<br>277(3,23), 376(3,60)                  |
| 32        | OCH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                          | 3 | 79       | 83-85       | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,87), 240(3,26),<br>300(3,81), 400(3,68)                  |
| 33        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                        | 3 | 81       | 75-77       | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,64), 240(3,12),<br>292(3,47), 400(4,14)                  |
| 34        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                        | 3 | 79       | 65-67       | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,63), 242(2,73),<br>292(3,15), 398(3,72)                  |
| 35        | OCH <sub>3</sub> | h-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                       | 3 | 53       | 54-56       | C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>4</sub> NS <sub>2</sub>    | 203(3,58), 240(3,22),<br>292(3,48), 400(4,16)                  |
| 36        | OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> *HCl  | 3 | 76       | 92-94       | C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S | 203(3,71), 240(3,17),<br>292(3,38), 400(4,11)                  |

Таблиця 2

Спектри ПМР складних ефірів 5-ариліденроданін-3-карбонових кислот



| Речовина | Спектр ПМР, $\delta$ , м.ч.                       |                      |                          |                      |                              |                      |                      |                             |
|----------|---------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
|          | $\delta(\text{CH}_2)_2\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$ |                      |                          |                      | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ |                      |                      | $\delta \text{CH}_3$<br>(c) |
|          | $\text{CH}_3$<br>(c)                              | $\text{CH}_2$<br>(д) | $\text{OCH}_2$<br>(д)    | $\text{NH}^+$<br>(c) | $\text{CH}_3$<br>(т)         | $\text{CH}_2$<br>(м) | $\text{CH}_2$<br>(т) |                             |
| 1        | —                                                 | —                    | —                        | —                    | —                            | —                    | —                    | 3,97                        |
| 15       | —                                                 | —                    | —                        | —                    | 0,87                         | 1,56                 | 4,28                 | —                           |
| 21       | —                                                 | —                    | —                        | —                    | 0,86                         | 1,54                 | 4,26                 | —                           |
| 6        | 2,77                                              | 3,40                 | 4,50<br>$J=5,4\text{Гц}$ | 10,95                | —                            | —                    | —                    | —                           |
| 18       | 2,77                                              | 3,35                 | 4,38                     | 10,68                | —                            | —                    | —                    | —                           |
| 24       | 2,78                                              | 3,36                 | 4,38                     | 10,66                | —                            | —                    | —                    | —                           |

| Речовина | Спектр ПМР, $\delta$ , м.ч. |                          |      |                             |                                                                                             |  |  |  |
|----------|-----------------------------|--------------------------|------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|          | $(\text{CH}_2)_n$           |                          |      | $\delta = \text{CH}$<br>(c) | $\delta \Delta \text{Г}$<br>(м)                                                             |  |  |  |
|          | $\delta (\text{CH}_2)_2$    | $\delta \text{CH}_2$     | (c)  |                             |                                                                                             |  |  |  |
| 1        | —                           | —                        | 5,09 | 7,97                        | 7,50–7,65                                                                                   |  |  |  |
| 15       | 3,97                        | 2,73                     | —    | 7,83                        | 7,51–7,68                                                                                   |  |  |  |
| 21       | 3,96<br>$J=6,8\text{Гц}$    | 2,71<br>$J=7,2\text{Гц}$ | —    | 7,80                        | 3,84с (3Н, $\text{OCH}_3$ ); 7,12д,<br>7,63д $J=9,0\text{Гц}$ (4Н, $\text{C}_6\text{H}_4$ ) |  |  |  |
| 6        | —                           | —                        | 4,94 | 7,93                        | 7,50–7,75                                                                                   |  |  |  |
| 18       | 4,30                        | 2,80                     | —    | 7,84                        | 7,50–7,70                                                                                   |  |  |  |
| 24       | 4,30                        | 2,78                     | —    | 7,80                        | 3,85с (3Н, $\text{OCH}_3$ ); 7,13д,<br>7,63д $J=8,8\text{Гц}$ (4Н, $\text{C}_6\text{H}_4$ ) |  |  |  |

## Експериментальна частина

Складні ефіри 1-30. 10 ммол хлорангідриду ( $R=H$  або  $\text{OCH}_3$ ,  $n=1$  або 2) кип'ятять з 20–30 ммол відповідного спирту ( $R^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{n-C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{n-C}_4\text{H}_9$  або  $\text{n-C}_5\text{H}_{11}$ ) в середовищі бензолу протягом 30 хв, розчинники відганяють у вакуумі, а залишок перекристалізовують із суміші бензол—гексан, толуол—гексан або чотирихлористий вуглець—гексан.

Гідрохлориди  $\beta$ -диметиламіноетилових ефірів 31-36. До розчину 5 ммол хлорангідриду в 10 мл толуолу або бензолу додають 5 ммол  $\beta$ -диметиламіноетанолу в 5 мл толуолу або, відповідно, бензолу і кип'ятять протягом 10 хв. Осади відфільтровують гарячими, промивають бензолом і перекристалізовують із спиртів.

## Висновки

1. Взаємодією хлорангідридів 5-ариліденроданін-3-карбонових кислот із спиртами в середовищі толуолу або бензолу можна одержати з високими виходами складні ефіри зазначених кислот.

2. Хлорангіди зазначеного ряду легко реагують з  $\beta$ -диметиламіноетанолом з утворенням потенційних біологічно активних гідрохлоридів  $\beta$ -диметиламіноетилових ефірів 5-ариліденроданін-3-карбонових кислот.

- БМЭ . — М .: Сов. энциклопедия. — 1988. — Т. 6. — С. 142; — Т.18. — С. 277.
- Горішній В.Я. // Фармац. журн. — 1990. — № 5. — С. 40–43.
- Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms. — Berlin: Akademie-Verlag. — B.I. — P. 210.

Надійшла до редакції 07.06.99.

*И.Л.Демчук, В.Я.Горишний*

## СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ РОДАНИНОВОГО РЯДА

Взаимодействием хлорангидридов 5-арилиденроданин-3-карбоновых кислот со спиртами в среде толуола или бензола могут быть получены с хорошими выходами сложные эфиры указанных кислот. Хлорангидриды указанного ряда легко реагируют с  $\beta$ -диметиламиностанолом с образованием потенциальных биологически активных гидрохлоридов  $\beta$ -диметиламиноэтиловых эфиров 5-арилиденроданин-3-карбоновых кислот.

*I.L.Demchuk, V.Ja.Gorishnij*

## SYNTHESIS OF COMPLEX ETHERS OF CARBONIC ACIDS OF RODANIN ROW

### SUMMARY

When chloranhydrides of 5-arylidenedrodanin-3-carbonic acids react on spirits in Toluol or Benzol complex ethers of the above mentioned acids can be obtained.

These chloranhydrides easily enter into reaction with  $\beta$ -dimethylaminoethanol and form potentially biologically active hydrochlorides of  $\beta$ -dimethylaminoethyl ethers of 5-arylidenedrodanin-3-carbonic acids.

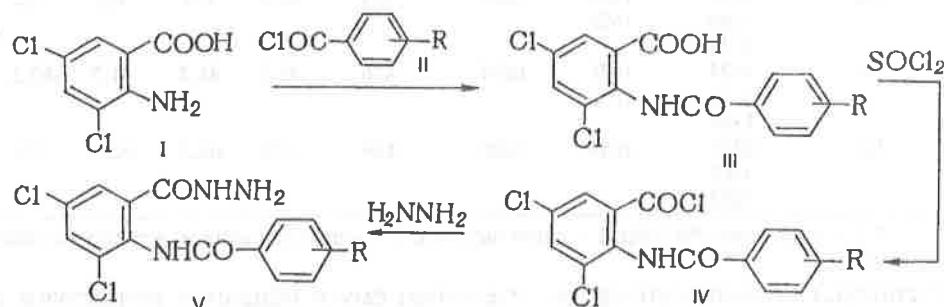
УДК: 615.01:615.015.11:542.91:547.583.5

*А.О.ТКАЧ, аспірант, С.Г.ІСАЄВ, канд. фармац. наук, доц.,  
Л.М.МИНЬКО, магістрант*

## ПРЕПАРАТИВНИЙ СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ГІДРАЗИДІВ 2-N-(R-БЕНЗОІЛ)-3,5- ДИХЛОРАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

*Українська фармацевтична академія*

У продовження пошуку біологічно активних сполук серед похідних ароматичних кислот [1, 2] було проведено синтез 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти (III) та їх гідразидів (V) за схемою



Гідразиди 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти (III) одержували взаємодією дихлорантранілової кислоти (I) з хлорангідридами ароматичних кислот (II) в середовищі діоксану у присутності піридину на холоді. Гідразиди 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти (V) одержано в результаті взаємодії N-ацильних похідних дихлорантранілової кислоти (III) з тіонілін хлоридом без розчинника з наступним гідразинолізом хлорангідридів (IV) в одну стадію.

Гідразиди 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти — це кристалічні речовини, добре розчинні в діоксані, ДМФА і нерозчинні у воді.

Будову та індивідуальність одержаних сполук потверджено шляхом синтезу, ІЧ-спектрів, а також методом тонкошарової хроматографії (табл. 1, 2). Наявність гідразинового залишку потверджено нагріванням сполук Vа-д з аміачним розчином нітрату срібла (виділяється металічне срібло).

В ІЧ-спектрах виявлено ряд смуг вирання в межах 3472–3248 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{NH}}$ ,  $\text{NH}_2$ ), 1696–1616 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1616–1600 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 880–872 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ).

Таблиця 1

*Гідразиди 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти*

| Сполука | R                  | Вихід, % | Т.топл.* °C. | Знайдено, %        | Емпірична формула                                                     | Вираховано, %      | Rf ** |      |
|---------|--------------------|----------|--------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|------|
|         |                    |          |              |                    |                                                                       |                    | 1     | 2    |
| Vа      | 2'-Br              | 65       | 245–246      | C 41,83<br>N 11,52 | $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_2$         | C 41,72<br>N 10,43 | 0,39  | 0,34 |
| Vб      | 2'-Cl              | 84       | 115–116      | C 46,95<br>N 11,83 | $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$           | C 46,89<br>N 11,72 | 0,47  | 0,35 |
| Vв      | 4'-OH              | 65       | 170–171      | C 49,30<br>N 12,21 | $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$           | C 49,43<br>N 12,35 | 0,49  | 0,50 |
| Vг      | 4'-NO <sub>2</sub> | 67       | 250–251      | C 25,64<br>N 15,05 | $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$           | C 45,55<br>N 15,18 | 0,41  | 0,60 |
| Vд      | 3',4',5'-OH        | 81       | 265–266      | C 45,26<br>N 11,37 | $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{N}_3\text{O}_5$ | C 45,18<br>N 11,29 | 0,37  | 0,62 |

\* Кристалізують з водного діоксану або ДМФА

\*\* Rf визначали на пластинах "Силуфол Uv-254" в системах: 1 — ацетон—етанол—стилацетат—гексан (1:2:1:2); 2 — ацетон—стилацетат—гексан (1:2:3)

Таблиця 2

*ІЧ-спектри гідразидів 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти та їх антимікробна активність*

| Сполука | Частота вирання, см <sup>-1</sup> |                    |                    |                     | Мінімальна бактеріостатична концентрація, мкг/мл (види мікроорганізмів *) |      |      |      |
|---------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|------|------|------|
|         | $\nu_{\text{NH}}, \text{NH}_2$    | $\nu_{\text{C=O}}$ | $\nu_{\text{C-C}}$ | $\nu_{\text{C-Cl}}$ | 1                                                                         | 2    | 3    | 4    |
| Vа      | 3472<br>1640                      | 1672<br>1600       | 872                | 62,5                | 62,5                                                                      | 125  | 125  | 125  |
| Vб      | 3424<br>3360<br>1636              | 1696<br>1616       | 876                | 31,2                | 31,2                                                                      | 125  | 62,5 | 62,5 |
| Vв      | 3440<br>3360<br>1628<br>3248      | 1680<br>1604       | 880                | 62,5                | 125                                                                       | 125  | 125  | 125  |
| Vг      | 3424<br>3368<br>1616<br>3304      | 1676<br>1600       | 876                | 62,5                | 31,2                                                                      | 31,2 | 62,5 | 62,5 |
| Vд      | 3424<br>3360<br>3272              | 1684<br>1600       | 884                | 125                 | 62,5                                                                      | 62,5 | 125  | 125  |

\* 1 — стафілокок № 209р, 2 — сінна паличка, 3 — кишкова паличка, 4 — синьогнійна паличка

У сполуки 5г виявляються дві інтенсивні смуги вирання нітрогрупи в ділянці 1528 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) і 1308 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ).

Протимікробну активність вивчали методом дворазових серійних розведені на рідкому поживному середовищі відносно стафілокока №209р сінної, кишкової та синьогнійної паличок (табл. 2). Усі синтезовані сполуки затримують ріст мікроорганізмів у концентрації 31,2 — 125 мкг/мл. Найбільшу активність мають речовини 5б та 5г.

Протигрибкову дію виявлено у сполук 5а, 5в, 5д, які пригнічують ріст тест-культур Tr.gypseum, Tr.rubrum, Microsporum canis в концентрації 250 мкг/мл.

**Експериментальна частина**

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Specord" М 80 в таблетках калію броміду (концентрація 1 %).

**Гідразид 2-N-(2'-бромбензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти (Va).** 3,89 г (0,01 моля) 2-N-(2'-бромбензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти, 1,77 г (0,025 моля) тіоніліну хлориду без розчинення кип'ятять 20–25 хв. Надлишок тіоніліну хлориду відганяють, а потім реакційну масу змішують з 1,0 г (0,02 моля) гідразин-гідрату. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід – 2,62 г (65 %). Аналогічно одержують сполуки V б-д.

## Висновки

1. Розроблено препаративну одностадійну методику синтезу гідразидів 2-N-(R-бензоїл)-3,5-дихлорантранілової кислоти.
2. Вивчено протимікробну та протигрибкову активність синтезованих речовин.

1. Isaev S.G., Шульга I.C., Дроговоз С.М. та ін. // Фармац. журн. – 1987. – № 2. – С. 71–72.  
2. Isaev S.G., Жиляєва Г.М., Дроговоз С.М. та ін. // Там же. – 1994. – № 4. – С. 54–56.

Надійшла до редакції 22.04.98.

*A.A.Tkach, S.G.Isaev, L.N.Minyko*

## ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗИДОВ 2-N-(R-БЕНЗОИЛ)-3,5-ДИХЛОРАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработана препаративная методика и осуществлен синтез гидразидов 2-N-(R-бензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты. Изучены физико-химические и биологические свойства полученных соединений. У исследуемых веществ обнаружена противомикробная и противогрибковая активность.

*A.O.Tkach, S.G.Isaev, L.N.Minko*

## PREPARATION SYNTHESIS COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF HYDROZIDES OF 2-N-(R-BENZOIL)-3,5-DICHLORANTRANILIC ACID

### SUMMARY

The researches were able to create a preparation method and synthesize hydrozides of 2-N-(R-benzoil)-3,5-dichlorantranilic acid Physical — and Chemical together with biological properties of the obtained compounds have been studied. They have discovered that these substances possess anti — microbial and antimycotic activity.

УДК 54-39:543.257.5:543.272.57

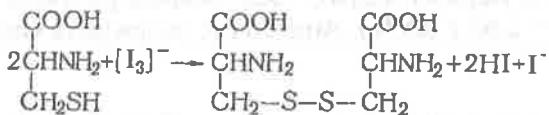
*М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., О.В.АНТОНЕНКО,  
асpirант, Р.Г.КЛЮЄВА, канд. хім. наук, доц.*

## ВИЗНАЧЕННЯ ЦИСТЕЙНУ Й АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В ОЧНИХ КРАПЛЯХ МЕТОДОМ АМПЕРМЕТРИЧНОГО ТИТРУВАННЯ ПЕРБЕНЗОЙНОЮ КИСЛОТОЮ

*Українська фармацевтична академія*

Цистеїн (L-1-аміно-2-меркаптопропіонова кислота) належить до замінних сірковмісних амінокислот і суттєво впливає на стан обміну речовин в організмі. У клінічній практиці його застосовують головним чином у вигляді очних крапель — 0,3—5 % розчинів, часто в комбінації з аскорбіновою кислотою та іншими вітамінними препаратами для лікування різних видів катаралітів [7]. Сульфгідрильна група молекули цистеїну надає йому властивостей сильного відновника, а відтак зумовлену цим виражену лабільність. Розчини цистеїну легко окислюються киснем

повітря, особливо в лужному середовищі. Більшість відомих методик кількісного визначення цистеїну ґрунтуються на його відновлювальних властивостях. Згідно з даними літератури [6] цистеїн визначають методом йодометрії, який полягає в окисленні тіолового угруповання аміно-кислоти з утворенням молекули відповідного дисульфіду

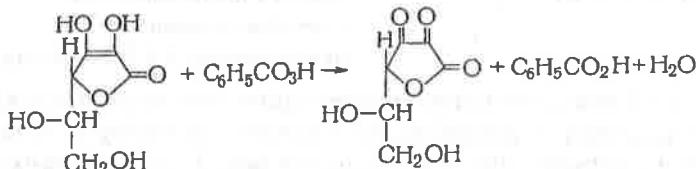
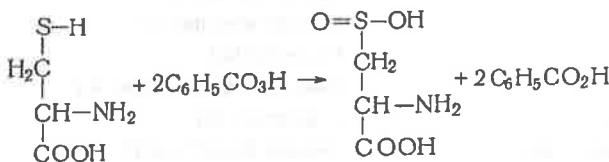
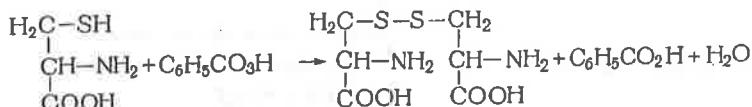


Одержані достовірні результати вдається лише при суворому дотриманні умов аналізу: охолодженні до 2—4 °C в середовищі 1 M розчину хлоридної кислоти. Зрозуміло, що при йодометричному визначенні разом з цистеїном титруватиметься й аскорбінова кислота. Тому при її присутності необхідно вносити поправку, титруючи розчин 2,6-індофенолятам натрію у паралельному досліді [6]. Беручи до уваги нестійкість розчину йоду, його виділення доцільно здійснювати безпосередньо в титрованому розчині під дією окислювачів-титрантів.

Метод, який ґрунтуються на окисленні тіолів іонами міді (ІІ), має переваги, тому що за його допомогою можна визначати тіоли у присутності тих речовин, що окислюються йодом [2, 5]. Виконання аналізу у присутності роданіду амонію [8] або 1-(2-піридалазо)-2-нафттолу (ПАН) [5] дозволяє визначити цистеїн у присутності цистину — продукту окислення цистеїну та аскорбінової кислоти. Для реакції окислення тіолового угруповання іонами міді (ІІ) не характерний стрибок потенціалу, а при індикаторних визначеннях зустрічаються труднощі щодо встановлення кінцевої точки титрування [1, 8]. Таким чином, існуючі методики титриметричного визначення цистеїну мають ряд суттєвих недоліків: вони або надто складні, або недостатньо селективні, а еквівалентну точку доводиться визначати, як правило, візуально, що знижує точність аналізу. Жодна з методик не дає можливості визначати цистеїн й аскорбінову кислоту в одній частині аліквотного об'єму проби.

Більший інтерес становлять інструментальні методики визначення кінцевої точки титрування, зокрема методом амперметрії. Однією з переваг цього методу є більша різкість кінцевої точки титрування при низьких концентраціях аналізованих розчинів. Раніше нами було показано можливість роздільного визначення аскорбінової кислоти й ацетилцистеїну в гранулах АЦЦ-100 з застосуванням нового оксидиметричного реагенту — пербензойної кислоти (ПБК) методом амперметричного титрування. В даному повідомленні наведено результати опрацювання методик визначення цистеїну, цистеїну й аскорбінової кислоти, а також цистеїну у присутності калію йодиду в очних краплях в одній аліквотній частині розчину.

Експериментально встановлено, що в помірно кислому середовищі (рН 4,5—6,5) цистеїн кількісно окислюється пербензойною кислотою до цистину. В 0,05 M розчинах сульфатної кислоти цистеїн виявляє інертність відносно пербензойної кислоти, у той час як аскорбінова кислота в цих умовах стехіометрично окислюється до дегідраскорбінової кислоти. В кислих розчинах у присутності йодиду калію спостерігається більш глибоке окислення цистеїну ПБК з утворенням відповідної цистеїнсульфінової кислоти: на 1 моль цистеїну витрачається 2 молі пербензойної кислоти (див. схему). Таким чином, стає можливим послідовне визначення аскорбінової кислоти і цистеїну в суміші прямим титруванням стандартним розчином пербензойної кислоти методом амперметрії.



### Експериментальна частина

Титрування виконували на амперметричній установці. Платиновий електрод з ртутним контактом використовували як індикаторний, а насичений хлоридом калію каломельний електрод — як електрод порівняння. Для вимірювання збирали гальванічне коло з переносом іонів, використовуючи електролітичний сольовий місток, заповнений насиченим розчином калію нітрату. ЕРС ланцюга вимірювали за допомогою цифрового мікроамперметра В7-35 з точністю до 0,1 мА. Для титрування використовували напівмікробюretку на 5 мл.

Об'єм аналізованих розчинів підбирали так, щоб на титрування витрачалось не більше 5 мл титранту. При необхідності допускалося попередне розведення їх лікарських форм. Як фоновий електроліт використовували 0,05 М розчин сульфатної кислоти або фосфатний буфер з pH 0,6 [4]. Пербензойну кислоту одержували за наведеною в літературі методикою [9]. Для виготовлення 0,01 М розчину пербензойної кислоти 0,07 г синтезованого препарату розчиняли в мірній колбі на 50 мл при нагріванні до 35 °C в 40 мл дистильованої води і доводили об'єм розчину водою до мітки при 20 °C. Концентрацію діючої речовини встановлювали методом йодометрії [9]. В досліджуваний розчин занурювали електрод і сольовим містком замикали коло; задавали потенціал +0,2 В (насичений каломельний електрод) і титрували 0,01 М розчином ПБК зі швидкістю 0,04 мл хв. Дослідження проводили при температурі 20 °C. В усіх випадках точку еквівалентності визначали за перетином прямих, одержаних екстраполяцією нижньої частини кривої титрування і кривої залежності потенціалу від надлишку титранта, як показано на рис. 1. Результати аналізу вираховували за формулою

$$X = \frac{V_t \cdot c \cdot E \cdot V_{\text{лф}} \cdot V_k}{1000 \cdot V_a \cdot V_i}, \text{де}$$

$V_t$  — еквівалентний об'єм титранту, мл;

$c$  — молярна концентрація еквівалента, моль/л;

$E$  — молярна маса еквівалента ( $E = M/2$ , г/моль);

$V_k$  — об'єм мірної колби, взятий для розведення лікарської форми, мл;

1000 — перерахунок у грами;

$V_a$  — об'єм розчину препарату, взятий на аналіз, м/л;

$V_{\text{лф}}$  — об'єм лікарської форми, мл;

$V_1$  — об'єм лікарської форми, взятий для аналізу, мл.

Аналізували очні краплі з цистеїном відомого складу (штучно виготовлені суміші)

### Розчин 1

Розчин цистеїну 1 % 5 мл

### Розчин 2

Цистеїну 0,06  
Ніпагіну 0,02  
Борної кислоти 0,4  
Аскорбінової кислоти 0,04  
Води очищеної до 20 мл

### Розчин 3. Очні краплі "Віцеїн"

Розчину натрієвої солі  
АТФ 1 % 0,5  
Калію йодиду 1,5  
Магнію хлориду 0,3  
Цистеїну 0,2  
Кислоти глутамінової 0,1  
Гліоколю 0,1  
Тіаміну броміду 0,02  
Кислоти нікотинової 0,02  
Ізотонічного розчину  
натрію хлориду 0,9 % до 100 мл

На рис. 1—3 наведено криві амперметричного титрування відповідно цистеїну, цистеїну й аскорбінової кислоти, цистеїну у присутності калію йодиду в розчинах очних крапель. На рис. 2 перша ділянка кривої отримана при титруванні аскорбінової кислоти, друга — при наступному визначененні цистеїну. Після того як було встановлено точку еквівалентності в реакції окислення аскорбінової кислоти, розчин нейтралізували до pH 6,0 і продовжували титрування.

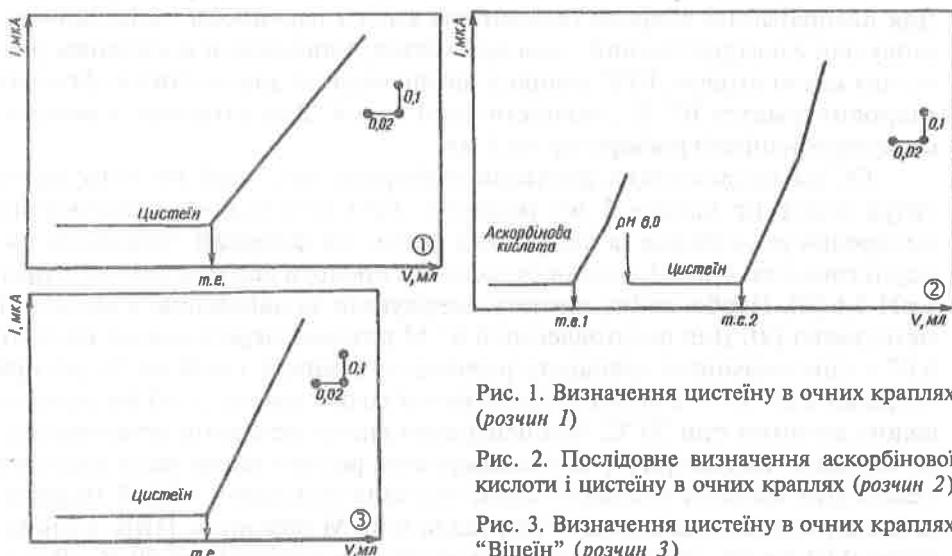


Рис. 1. Визначення цистеїну в очних краплях (розчин 1)

Рис. 2. Послідовне визначення аскорбінової кислоти і цистеїну в очних краплях (розчин 2)

Рис. 3. Визначення цистеїну в очних краплях "Віцеїн" (розчин 3)

#### Методика визначення цистеїну в очних краплях (розчин 1)

2,00 мл 1 % розчину цистеїну переносять у мірну колбу на 10 мл і доводять об'єм дистильованою водою до мітки. Аліковтний об'єм одержаного розчину (0,50—1,00 мл) вмішують у склянку, додають 20 мл фосфатного буферного розчину з pH 6,0 і титрують 0,01 М розчином ПБК. 1 мл 0,01 розчину М ПБК відповідає 0,0012121 г цистеїну.

#### Методика визначення аскорбінової кислоти і цистеїну в очних краплях (розчин 2)

Аліковтний об'єм 0,50—1,00 мл очних крапель піпеткою переносять у склянку, додають 20 мл 0,05 М розчину сульфатної кислоти і титрують 0,01 М розчином ПБК до початку зростання сили струму (кінець титрування аскорбінової кислоти). Після цього додають 1 мл 1,9 М розчину гідроксиду натрію, 0,1 г дигідрофосфату калію і продовжують титрувати до наступного зростання сили струму (кінець титрування цистеїну). 1 мл 0,01 М розчину ПБК відповідає 0,0017613 г аскорбінової кислоти, 0,0012121 г цистеїну.

### Методика визначення цистеїну в очних краплях “Віцеїн” (роздин 3)

Аліквотний об'єм розчину очних крапель 0,50–1,00 мл піпеткою переносять у склянку, додають 20 мл 0,05 М сульфатної кислоти і титрують 0,01 М розчином ПБК. 1 мл 0,01 М розчину ПБК відповідає 0,000606 г цистеїну.

Результати аналізу очних крапель з цистеїном наведено в табл. 1–3. Як видно з наведених в табл. 3 даних, застосування пербензойної кислоти як генератора йоду *in situ* дає можливість майже на порядок підвищити чутливість аналізу за рахунок зниження концентрації титранта. Очевидно, використання описаного в літературі відносно простого за виконанням йодометричного методу визначення цистеїну є недоцільним, оскільки цей спосіб вимагає для титрування близько 50 мг препарату при охолодженні розчину до 2–4 °C.

Таблиця 1

#### Результати визначення цистеїну в очних краплях (роздин 1)

| Інгредієнти | Об'єм розчину, взятоого на аналіз, мл | Об'єм титранту, витраченого на титрування, мл | Знайдено в лікарській формі |        | Метрологічні характеристики                          |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|--------|------------------------------------------------------|
|             |                                       |                                               | г                           | %      |                                                      |
| Цистеїн     | 0,5                                   | 1,66                                          | 0,05030                     | 100,60 | $x = 0,05036$ г                                      |
|             | 0,5                                   | 1,68                                          | 0,05090                     | 101,80 | $S = 3,67 \cdot 10^{-4}$ г                           |
|             | 0,5                                   | 1,66                                          | 0,05030                     | 100,60 | $S_x = 1,64 \cdot 10^{-4}$ г                         |
|             | 1,0                                   | 3,32                                          | 0,05030                     | 100,60 | $\Delta x = \pm 4,56 \cdot 10^{-4}$ г                |
|             | 1,0                                   | 3,30                                          | 0,04999                     | 99,98  | $\epsilon_{\%} = \pm 0,90$<br>$\delta_{\%} = + 0,72$ |

Таблиця 2

#### Результати послідовного визначення аскорбінової кислоти та цистеїну в очних краплях (роздин 2)

| Інгредієнти         | Об'єм розчину, взятоого на аналіз, мл | Об'єм титранту, витраченого на титрування, мл | Знайдено в лікарській формі |        | Метрологічні характеристики                           |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|--------|-------------------------------------------------------|
|                     |                                       |                                               | г                           | %      |                                                       |
| Аскорбінова кислота | 0,5                                   | 0,56                                          | 0,03945                     | 98,63  | $x = 0,04023$ г                                       |
|                     | 0,5                                   | 0,58                                          | 0,04086                     | 102,15 | $S = 6,64 \cdot 10^{-4}$ г                            |
|                     | 0,5                                   | 0,58                                          | 0,04086                     | 102,15 | $S_x = 2,97 \cdot 10^{-4}$ г                          |
|                     | 1,0                                   | 1,13                                          | 0,03981                     | 99,53  | $\Delta x = \pm 8,26 \cdot 10^{-4}$ г                 |
|                     | 1,0                                   | 1,14                                          | 0,04016                     | 100,40 | $\epsilon_{\%} = \pm 2,05$<br>$\delta_{\%} = + 0,575$ |
| Цистеїн             | 0,5                                   | 1,23                                          | 0,05964                     | 99,40  | $x = 0,06028$ г                                       |
|                     | 0,5                                   | 1,24                                          | 0,06012                     | 100,20 | $S = 9,26 \cdot 10^{-4}$ г                            |
|                     | 0,5                                   | 1,26                                          | 0,06188                     | 103,13 | $S_x = 4,14 \cdot 10^{-4}$ г                          |
|                     | 1,0                                   | 2,26                                          | 0,05964                     | 99,40  | $\Delta x = \pm 1,15 \cdot 10^{-4}$ г                 |
|                     | 1,0                                   | 2,28                                          | 0,06012                     | 100,20 | $\epsilon_{\%} = \pm 1,91$<br>$\delta_{\%} = + 0,46$  |

Таблиця 3

#### Результати визначення цистеїну в очних краплях “Віцеїн”

| Інгредієнти | Об'єм розчину, взятоого на аналіз, мл | Об'єм титранту, витраченого на титрування, мл | Знайдено в лікарській формі |        | Метрологічні характеристики                          |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|--------|------------------------------------------------------|
|             |                                       |                                               | г                           | %      |                                                      |
| Цистеїн     | 0,5                                   | 1,66                                          | 0,20120                     | 100,60 | $x = 0,20096$ г                                      |
|             | 0,5                                   | 1,68                                          | 0,20363                     | 101,81 | $S = 1,79 \cdot 10^{-4}$ г                           |
|             | 0,5                                   | 1,64                                          | 0,19878                     | 99,39  | $S_x = 8,04 \cdot 10^{-4}$ г                         |
|             | 1,0                                   | 3,32                                          | 0,19999                     | 99,99  | $\Delta x = \pm 2,23 \cdot 10^{-4}$ г                |
|             | 1,0                                   | 3,30                                          | 0,20120                     | 100,60 | $\epsilon_{\%} = \pm 1,11$<br>$\delta_{\%} = + 0,48$ |

Важливою перевагою надкислотометричного визначення є значне спрощення умов аналізу цистеїну й аскорбінової кислоти в комбінованих лікарських формах та забезпечення правильності одержуваних результатів.

Визначення 5—10 мг цистеїну в 1 % розчині очних крапель прямим титруванням виконується з відносною похибкою  $\pm 0,9\%$ . При аналізі очних крапель цистеїну з аскорбіновою кислотою відносна похибка при визначенні 2—4 мг аскорбінової кислоти і 1,5—3 мг цистеїну не перевищує  $\pm 2\%$ , а при аналізі очних крапель “Віцеїн” (1—2 мг цистеїну) вона становить 1,1 %. В усіх випадках відсутня систематична похибка, що свідчить про достатню селективність запропонованого методу при аналізі очних лікарських форм цистеїну.

### Висновки

1. Вивчено стехіометрію реакцій окислення аскорбінової кислоти і цистеїну пербензойною кислотою у водному середовищі.

2. Показано можливість кількісного визначення цистеїну, аскорбінової кислоти і цистеїну при їх сумісній присутності та цистеїну у присутності калію йодиду в очних лікарських формах за реакціями з ПБК методом амперметричного титрування. Відносна похибка результатів аналізу не перевищує 1—2 %.

1. Байулеску Г., Кошофрец В. Применение ионселективных мембранных электродов в органическом анализе / Пер. с англ. В.В.Соболя. — М.: Мир, 1980. — С. 100—106.
2. Берка А., Вултерин Я., Зыка Я. Новые ред-окс-методы в аналитической химии : Пер. с чешск.; Под ред. А.М.Бусева. — М.: Химия, 1968. — 320 с.
3. Гейн Л.Г., Рубцов В.К., Сумбайкина З.А. // Научн. тр. Перм. фармац. ин-та. — 1975. — Вып. 9. — С. 49—53.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
5. Ковальчук Т.В., Медведовский А.А. // Фармация. — 1989. — № 1-А. — С. 66—68.
6. Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства.— Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С. 350—351.
8. Пришибыл Р. Комплексоны в химическом анализе: Пер. с чеш. — 2-е изд. — М., 1960. — С.121—124.
9. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем.; Под ред. А.Б.Томчина. — Л.: Химия, 1981. — 624 с.

Надійшла до редакції 02.08.99.

*Н.Е.Блажеевский, О.В.Антоненко, Р.И.Клюева*

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИСТЕИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ МЕТОДОМ АМПЕРМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ ПЕРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ

Методом амперметрии установлена стехиометрия взаимодействия пербензойной кислоты с цистеином и аскорбиновой кислотой в водной среде. Разработаны методики количественного определения цистеина и аскорбиновой кислоты при их совместном присутствии, а также цистеина в присутствии калия йодида в глазных лекарственных формах методом амперметрического титрования пербензойной кислотой. Относительная ошибка определения обоих компонентов не превышает 2 %.

*M.E.Blazhayevski, O.V.Antonenko, R.G.Kluyeva*

### CYSTEINE AND ASCORBIC ACID DETERMINATION IN EYE DROPS BY THE METHOD OF AMPERMETRIC TITRATION BY PERBENZOIC ACID

#### SUMMARY

With the help of ampermetry method interaction stehiometry between perbenzoic acid, cysteine and ascorbic acid has been determined in aqueous medium. Methods of cysteine and ascorbic acid quantity determination at their coexistence have been developed, as well as cysteine determination over potassium iodide in oculist medicines by the potassium iodide in oculist medicines by the method of ampermetric titration by perbenzoic acid. Both components' relative error does not exceed 2 %.

В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, академік Міжнародної  
академії МАНЕБ, Л.А.МУЛАШЕВА, здобувач

## РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЮ СПЕЦИФІЧНОЇ ДОМІШКИ В ТАБЛЕТКАХ “ПАРАВІТ” ДЛЯ ДІТЕЙ

Українська фармацевтична академія

У продовження наших досліджень у галузі створення лікарських форм для дітей на базі відомих лікарських речовин було розроблено таблетки “Паравіт” (*П*), що містять парацетамол та кислоту аскорбінову у рівних співвідношеннях [3, 5, 8, 9].

Фармакологічним комітетом МОЗ України рекомендовано *П* до медичного застосування, препарат випускає Фармацевтична фірма “Здоров’я” (Харків). *П* виявляє сильну жарознижувальну та анальгезуючу дію, що перевищує аналогічну порівняно із монокомпонентними таблетками парацетамолу та імпортним аналогом ефералганом УПСА. Наявність у складі *П* кислоти аскорбінової значно підвищує біодоступність основної лікарської речовини — парацетамолу. *П* нешкідливий, при тривалому застосуванні не пошкоджує основні органи та системи, у т.ч. печінку, не спровокає алергізуючу та місцевоподразнюючу дію [4, 6, 7].

При вивчені якості парацетамолвмістних дитячих лікарських форм одним з найважливіших питань є контроль та стандартизація складу домішки пара-амінофенолу (ПАФ) — продукту розкладу парацетамолу.

Нині відповідно до вимог [1] у субстанції парацетамолу як домішка допускається вільний ПАФ, вміст якого не нормується. ДФ Х у статті на таблетки парацетамолу взагалі не вводить визначення домішки ПАФ. У той же час у [2] на субстанцію парацетамолу та в закордонних фірмових документах, у т.ч. [10], на комбіновані лікарські форми, що містять парацетамол, визначення ПАФ суворо контролюється.

Згідно з [2] визначення ПАФ у субстанції парацетамолу проводиться за спектро-фотометричним методом, який ґрунтуються на взаємодії ПАФ з нітропрусидом натрію з утворенням забарвленого продукту та вимірюванні оптичної густини при 710 нм.

При вивченні умов отримання забарвленого продукту ПАФ з нітропрусидом натрію, впливу кислоти аскорбінової та допоміжних речовин таблеток *П* за умови проведення даної реакції було виявлено, що кислота аскорбінова у великому надлишку впливає на розташування максимуму продукту реакції. Екстракцію ПАФ порошку розтертих таблеток *П* проводили спиртом метиловим, в якому легко розчиняється парацетамол та ПАФ, а аскорбінова кислота малорозчинна. Залежність оптичної густини продукту взаємодії ПАФ з нітропрусидом натрію від концентрації мала лінійний характер та знаходилась в межах 0,5—3,5 мкг/мл.

Проте наведена методика дозволяє проводити визначення вільного ПАФ у присутності кислоти аскорбінової у межах від 0,1 до 0,5 % від вмісту парацетамолу в одній таблетці. Беручи до уваги, що таблетки *П* призначаються насамперед дітям та орієнтуючись на рівень вимог новітніх фармакопей (а вони допускають вміст ПАФ не більше 0,1 %), ми стали перед необхідністю розробити другу, більш чутливу методику контролю зазначененої домішки.

У зв’язку з цим нами було досліджено умови визначення вмісту домішки ПАФ з використанням напівкількісного методу ТШК на п’яти модельних сумішах таблеток *П*, приготовлених як з добавками вмісту ПАФ (від 0,05 до 0,10 %), так і без них.

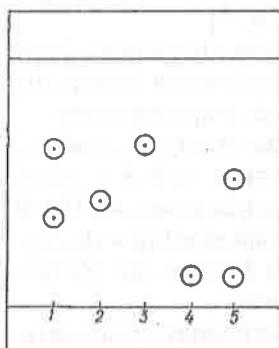
© В.О.Шаповалова, Л.А.Мулашева, 1999

Для детектування ПАФ використовували реакцію діазотування з подальшим проявленням розчином пара-диметиламінобензальдегіду. Як стандарт було взято технічний ПАФ, очищений сублімацією.

Досліди показали, що при введенні максимального вмісту ПАФ у таблеткову масу пляма досліджуваного розчину знаходилась на рівні плями розчину стандартного зразка речовини — “свідка” (СЗРС) ПАФ та не перевищувала його за площею та інтенсивністю забарвлення.

Відповідно до сучасних вимог оптимальну хроматографічну систему попередньо оцінювали на придатність за розділенням штучної суміші розчинів СЗРС парацетамолу та СЗРС ПАФ і за мінімумом ПАФ, що виявляється. При перевірці системи на придатність було встановлено, що використання платівок “Сорборил” та системи ефір для наркозу—спирт метиловий—хлороформ—кислота мурашина (30:10:8:1) дозволяє виявити 0,005—0,01 мкг ПАФ та одержати достовірне розділення парацетамолу та його домішки. Rf ПАФ становить близько 0,15, парацетамолу близько 0,6.

Для кожної з модельних сумішей було проведено по три визначення домішки ПАФ. Обробка 15 результатів вимірювань за рівнянням лінійної регресії свідчить про чіткий лінійний взаємозв'язок експериментально виміряного і теоретичного вмісту ПАФ. Схема хроматограми таблеток *П* наведена на рис.



За розробленою методикою було проаналізовано як свіжовиготовлені, так і дослідно-промислові серії зразків таблеток *П*, що зберігалися два роки та один місяць і встановлено, що вільний ПАФ у них відсутній.

#### Схема хроматограми таблеток "Паравіт":

1 — розчин препарату, який досліджується; 2 — розчин СЗРС парацетамолу (20 мкг); 3 — розчин СЗРС кислоти аскорбінової (20 мкг); 4 — розчин СЗРС п-амінофенолу (0,02 мкг); 5 — розчин СЗРС парацетамолу та п-амінофенолу для перевірки придатності хроматографичної системи.

1, 2, 3 — плями проявляються в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм, плями 4, 5 — після перегляду в УФ-світлі при довжині 254 нм та послідовного проявлення розчином п-диметиламінобензальдегіду

Таким чином, розроблена методика з використанням напівкількісного методу ТШК дозволяє проводити визначення домішки ПАФ у присутності кислоти аскорбінової в межах 0,005—0,01 мкг.

Вміст ПАФ у новому препараті *П* нами нормовано на рівні 0,1 %.

#### Експериментальна частина

Зразки таблеток *П* та модельні суміші виготовлено на Фармацевтичній фірмі “Здоров’я”. Аналіз проводили у темній кімнаті при світлі червоної лампи. Використовували спирт метиловий х.ч., ефір для наркозу ч.д.а, хлороформ х.ч., кислоту мурашину ч.д.а., пара-диметиламінобензальдегід х.ч., розчин СЗРС парацетамолу та ПАФ, а також описані в літературі [1, 2] реагенти.

Розчини та суміші розчинників використовували тільки свіжовиготовлені.

**Обладнання:** монохроматори КФ-ЧМ та “Хроматоскоп”, платівки хроматографічні “Сорборил 254” (ПКБ Пластмаш ІБСАН) марок ПТСХ-П-А та ПТСХ-П-А-УФ.

**Методика визначення ПАФ у таблетках *П*.** Порошок розтертої таблетки вміщують в мірну колбу місткістю 25 мл, додають 20 мл спирту метилового і збовтують протягом 10 хв, об’єм розчину доводять тим самим спиртом до риски, перемішують і фільтрують через фільтр “синя стрічка”, перші порції фільтрату відкидають.

На лінію старту платівки “Сорборил 254” розміром (15×10) см наносять 5 мкл (20 мкг) розчину СЗРС парацетамолу, 5 мкл (20 мкг) розчину

СЗРС кислоти аскорбінової, 5 мкл (0,02 мкг) розчину 2 СЗРС ПАФ та 5 мкл розчину СЗРС парацетамолу та ПАФ, які використовують для перевірки придатності хроматографічної системи. Платівку сушать на повітрі протягом 5 хв, потім переносять у камеру з сумішшю розчинів: ефір для наркозу — спирт метиловий — хлороформ — кислота мурашина (30:10:8:1) і хроматографують способом підняття. Коли фронт розчинників пройде 14 см від лінії старту, платівку виймають з камери, висушують на повітрі протягом 15 хв та продивляються в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм з метою ідентифікації. Далі платівку обприскують розчином п-диметиламінобензальдегіду, вміщують у камеру, насичену парами концентрованої хлористоводневої кислоти, на 3 хв.

На хроматограмі випробованого розчину допускається наявність додаткової плями, розташованої на рівні плями СЗРС ПАФ, яка б за розміром та інтенсивністю забарвлення (не більше 0,1 % у препараті) не перевищувала останню.

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються вимоги тесту “Перевірка придатності хроматографічної системи”.

**Перевірка придатності хроматографічної системи.** Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину СЗРС та ПАФ, що використовують для перевірки її придатності чітко розділяються плями парацетамолу та ПАФ.

Розроблена методика визначення домішки ПАФ включена у нормативну документацію, яка стандартизує якість лікарської форми *П* для дітей.

1. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1990.
2. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., Т.1-2. — М.: Медицина, 1990.
3. Заболотный В.О., Шаповалова В.А. // Современные проблемы фармации: Тез докл. — Х., 1994. — С. 112.
4. Шаповалова В.О. // Фізіол. журн. — 1995. — №41. — С.5—6, 57—60.
5. Шаповалова В.О., Заболотний В.О. та ін. // Фармацевтичний аналіз лікарських засобів. — Х.: ІМП “Рубікон”, 1995.
6. Шаповалова В.А., Оболенцева Г.В. // Фармаком. — 1995. — №11-12. — С. 17—19.
7. Шаповалова В.А., Толочко В.М. // Там же. — 1995. — №5-6. — С. 29—31.
8. Шаповалова В.А., Оболенцева Г.В., Заболотный В.О. // Там же. — 1996. — №4-5. — С. 44—45.
9. Шаповалова В.А., Черных В.П. // Достижения современной фармации — в современную практику: Материалы конф. — Х., 1996. — С. 139—140.
10. United States Pharmacopeia XXIII, National Formulary, Rockville. — 1995. — Р.19.

Надійшла до редакції 28.07.98.

*В.А.Шаповалова, Л.А.Мулашева*

#### РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРИМЕСИ В ТАБЛЕТКАХ “ПАРАВИТ” ДЛЯ ДЕТЕЙ

Разработана методика с использованием полуколичественного метода ТСХ для определения примеси свободного пара-аминофенола в новой детской лекарственной форме таблетках “Паравит”.

Данная методика позволяет проводить контроль примеси пара-аминофенола в присутствии кислоты аскорбиновой в пределах 0,005—0,01 мкг. Содержание пара-аминофенола в таблетках “Паравит” нормируется не более 0,1 %.

*V.O.Shapovalova, L.A.Mulasheva*

#### ELABORATION OF THE TECHNIQUE FOR THE CONTROL OF SPECIFIC ADMIXTURE IN CHILDREN’S TABLETS “PARAVIT”

##### SUMMARY

A technique has been worked out with using half-quantitative method TLCH for determination admixture free para-aminophenole in a new children medicinal form tablets “Paravit”. This technique enables to make the control of para-aminophenole admixture in presence of ascorbic acid within the limits 0,005—0,01 mkg. The content of para-aminophenole in tablets is normalized not exceeding 0,1 %.

**В.М.ЖЕРНОКЛЬОВ, С.В.СУР, канд. хім. наук., В.С.ДАНИЛЕНКО,  
д-р мед. наук, проф., Л.А.МОГИРЬОВА, канд. мед. наук,  
К.О.ЧЕРНОШТАН, канд. мед. наук**

## **РОЗРОБКА МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ДИФТОРАНТУ ТА МАЗІ ДИФТОРАНТОВОЇ 5 %**

*Державна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів,  
Інститут фармакології та токсикології АМН України*

Мазь дифторантова 5 % на основі вазеліну є новим оригінальним препаратом для лікування псоріазу, червоного плоского лишаю та зовнішніх дифузних отитів різного генезу [5].

Метою роботи було вивчення антимікробної дії дифторанту і мазі дифторантової 5 % та розробка на основі одержаних даних методів визначення їх мікробіологічної чистоти, які б могли бути використані в нормативно-аналітичній документації на лікарську сировину і готову лікарську форму дифторанту [2, 3].

У роботі використовували зразки дифторанту серій 11094, 21094, 31094, 41094, 121094, 131094, 151094, 161094 та мазі дифторантової 5 % серій 10795, 20795, 30795, 40795, 50795 виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу. Антимікробну дію препаратів вивчали по відношенню до мікроорганізмів *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus* на відповідних середовищах. Для розведення зразків препаратів використовували фосfatний буферний розчин (ФБР) з pH 7,0 [1]. Культури *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* вирощували при температурі 32 °C протягом 18–20 год, а культуру *Candida albicans* – при температурі 24 °C протягом 48 год, розводили 1:1000 стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду і вносили по 1 мл зависі кожного штаму в підготовлені зразки препаратів у ФБР (*Bacillus subtilis*, *Candida albicans*), в поживних середовищах № 3 (*Escherichia coli*) та № 8 (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*). Антимікробну дію препаратів визначали за відсутністю росту тест-штамів на відповідних поживних середовищах і оцінювали мінімальну концентрацію, яка пригнічувала ріст мікробів – МПК. Визначення загальної кількості мікроорганізмів проводили відповідно до ДФ XI. Мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* також виявляли та ідентифікували методами, наведеними в ДФ XI [1].

Результати дослідження антимікробної дії (табл. 1) показали, що суспензія дифторанту в умовах експерименту пригнічує ріст тест-штамів мікроорганізмів. Так, найбільш чутливим до дифторанту є *Staphylococcus aureus*. Це підтверджує величина МПК, при якій дифторант інгібує ріст *Staphylococcus aureus*, – 2 мг/мл (розведення 1:500). Менш чутливими є *Escherihia coli* та *Bacillus subtilis* (МПК=20 мг/мл, розведення 1:50). Ріст *Candida albicans* дифторант пригнічує в концентрації 50 мг/мл (розведення 1:20), а *Pseudomonas aeruginosa* – 100 мг/мл (розведення 1:10). Ці дані свідчать, що дифторант виявляє антимікробну дію по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Escherihia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*.

Оскільки дифторант використовують для виготовлення мазі, то згідно з Доповненням № 1 до ДФ XI [4] вимоги щодо мікробіологічної чистоти

Таблиця 1

Результати визначення антимікробної дії дифторанту та мазі дифторантової 5 %

| Тест-штами             | Мінімальна пригнічуюча концентрація, г/мл |              |              |              |
|------------------------|-------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                        | мазь<br>дифторантова 5 %                  | дифторант    |              |              |
|                        |                                           | без твіну-80 | 2 % твіну-80 | 4 % твіну-80 |
| Bacillus subtilis      | >100                                      | 20           | 100          | >100         |
| Candida albicans       | 100                                       | 50           | 50           | 100          |
| Escherichia coli       | >100                                      | 20           | 100          | >100         |
| Pseudomonas aeruginosa | >100                                      | 100          | 100          | >100         |
| Staphylococcus aureus  | 25                                        | 2            | 5            | 10           |

становлять не більше 100 бактерій, включаючи і гриби, в 1 г. З одержаних даних випливає висновок, що використання прямого методу визначення мікробіологічної чистоти не може бути рекомендованим.

На відміну від дифторанту готова лікарська форма – мазь дифторантова 5 % не проявляла антимікробної дії по відношенню до *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* в концентрації 100 мг/мл (розділення 1:10), проте пригнічувала ріст *Candida albicans* в концентрації 100 мг/мл (розділення 1:10) та *Staphylococcus aureus* в МП 25 мг/мл (розділення 1:40).

Ці дані є підґрунтам для того, щоб рекомендувати для контролю мікробіологічної чистоти мазі дифторантової 5 % прямий метод визначення, усуваючи її антимікробну дію шляхом розведення препарату у відповідних поживних середовищах у співвідношеннях 1:20 та 1:50 відносно тест-штамів *Candida albicans* та *Staphylococcus aureus* відповідно.

Наступним етапом дослідження було вивчення можливості усунення антимікробної дії дифторанту з використанням відповідного специфічного інактиватора твіну-80, який нейтралізує антибактеріальний ефект лікарського засобу, не пригнічуєчи при цьому ріст мікроорганізмів [1].

Як показали проведені дослідження (див. табл.1), при додаванні до поживних середовищ твіну-80 з кінцевою концентрацією 2 % дифторант не втрачав антибактеріальної дії: він пригнічував ріст *Staphylococcus aureus* при МПК 5 мг/мл (розділення 1:200), *Candida albicans*, *Ehscherihia coli* – 50 мг/мл (розділення 1:20), *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* – 100 мг/мл (розділення 1:10). При збільшенні вмісту інактиватора в поживних середовищах до 4 % він втрачав антимікробну дію по відношенню до *Bacillus subtilis* та *Pseudomonas aeruginosa*, проте ріст інших тест-штамів (*Ehscherihia coli* та *Staphylococcus aureus*) пригнічувався при використанні МПК 100, 50 та 10 мг/мл відповідно.

Одержані результати свідчать про те, що необхідність розводити препарат у співвідношенні 1:200 виключає можливість застосування прямого методу визначення з додаванням інактиватора твіну-80 для контролю дифторанту на мікробіологічну чистоту при нормі в 1 г препарату не більше 100 мікробних тіл, включаючи і гриби. У зв'язку з цим для контролю мікробіологічної чистоти дифторанту використовували метод мембральної фільтрації. Через слабку розчинність дифторанту у ФБР з pH 7,0 було застосовано попередню фільтрацію через передфільтр. Зразок дифторанту (10 г) подрібнювали у стерильній фарфоровій ступці та переміщували у ФБР з pH 7,0 до кінцевого об'єму зависі 100 мл, після чого фільтрували через шість мембраних фільтрів, пропускаючи по 10 мл зависі через кожний з них. Після закінчення фільтрації передфільтри виймали. Для усунення антимікробної дії дифторанту мембрани відмивали стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду ізотонічного (двічі по

100 мл). Фільтри виймали з фільтротримача і розміщували на поверхні поживних середовищ № 1 і № 2 по два на кожну та вносили в рідкі середовища № 3 та № 8.

Результати визначення мікробіологічної чистоти дифторанту та мазі дифторантової 5 % за показником мікробіологічної чистоти розробленими методами наведено в табл. 2.

Таблиця 2

*Результати визначення мікробіологічної чистоти дифторанту та мазі дифторантової 5 %*

| Препарат             | Серія № | Термін зберігання, рік | Загальна кількість, 1 г |       | Чисельність бактерій    |               |           |
|----------------------|---------|------------------------|-------------------------|-------|-------------------------|---------------|-----------|
|                      |         |                        | бактерії                | гриби | сім. Enterobacteriaceae | Ps.aeruginosa | St.aureus |
| Дифторант            | 11094   | 1                      | 2                       | 2     | відсутні                | відсутні      | відсутні  |
|                      | 21094   |                        | 4                       | 1     | »                       | »             | »         |
|                      | 31094   |                        | 3                       | 1     | »                       | »             | »         |
|                      | 41094   |                        | 3                       | 0     | »                       | »             | »         |
|                      | 121094  |                        | 4                       | 2     | »                       | »             | »         |
|                      | 131094  |                        | 2                       | 2     | »                       | »             | »         |
|                      | 151094  |                        | 4                       | 1     | »                       | »             | »         |
|                      | 161094  |                        | 3                       | 2     | »                       | »             | »         |
| Мазь дифторантова 5% | 10795   | 0,5                    | 20                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 20795   |                        | 40                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 40795   |                        | 20                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 50795   |                        | 20                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 10795   | 2                      | 20                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 20795   |                        | 30                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 30795   |                        | 20                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 40795   |                        | 20                      | <20   | »                       | »             | »         |
|                      | 50795   |                        | 20                      | <20   | »                       | »             | »         |

З наведених у табл. 2 даних видно, що у досліджуваних зразках дифторанту та мазі дифторантової 5 % загальна кількість мікроорганізмів, утворюючих колонії, включаючи і гриби, не перевищувала норми регламентованої додатком [4] до ДФ XI (не більше 100 мікробних тіл в 1 г препарату), а бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* не було виявлено.

## Висновки

1. Виявлено, що дифторант у вигляді суспензії проявляє антимікробну дію по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* і *Candida albicans*, а мазь дифторантова 5 % — до *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*.

2. Для визначення мікробіологічної чистоти розроблено метод мембральної фільтрації, оскільки при вимозі не більше 100 бактерій на 1 г антимікробну дію дифторанту неможливо зняти методом розведення.

3. Показана можливість застосування методу прямого посіву для контролю мікробіологічної чистоти мазі дифторантової 5 %.

- Государственная фармакопея СССР: В 2-х т. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1990. — Т 2. — С. 194—209.
- Дифторант ВФС 42У-4/38/126-627-98.
- Дифторантовая мазь 5 % ВФС 42У-38/127/628-98.
- Дополнение № 1 к общей статье ГФ XI "Испытания на микробиологическую чистоту".
- Пат. № 21496 А України. Засіб для лікування псоріазу, червоного плоского лишаю та зовнішнього дифузного отиту / В. С. Даниленко, Л. М. Ягупольський, К. О. Черноштан та ін. (Україна). — Опубл. 26.05.95. Офіційний бюл. Промислова власність, № 2, 1998.

Надійшла до редакції 09.07.98.

*В.Н.Жерноклев, С.В.Сур, В.С.Даниленко, Л.А.Могирева, К.А.Черноштан*

## РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ДИФТОРАНТА И МАЗИ ДИФТОРАНТОВОЙ 5 %

Обнаружено, что дифторант в виде суспензии проявляет антимикробное действие по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Ehscherihia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* и *Candida albicans*, а мазь дифторантовая 5 % – к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Поскольку при норме не более 100 бактерий в 1 г невозможно снять антимикробное действие методом разведений, то для определения микробиологической чистоты разработан метод мембранный фильтрации. Для контроля микробиологической чистоты мази дифторантовой 5 % показана возможность применения метода прямого посева.

*V.M.Zhernoklev, S.V.Sur, V.S.Danilenko, L.A.Mogyrjova, K.O.Chernoshtan*

## DEVELOPMENT OF TECHNIQUE FOR MIROBIAL PURITY DETERMINATION DIFTORUNT AND 5 % DIFTORUNT OINTMENT

### SUMMARY

The method assessment of microbial impurity of 5 % diftorunt ointment and diftorunt was created.

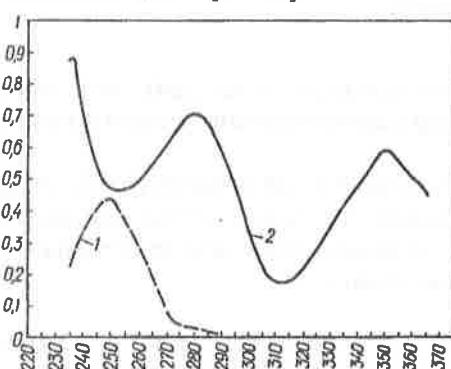
УДК:615.212.3.014.2.012

*О.Г.БОГАЧІК, магістрант, Т.Г.КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, проф.,  
Т.А.ГРОШОВИЙ, д-р фармац. наук, проф., Н.К.ФЕДУШАК,  
канд. фармац. наук, доц.*

## ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ І КИСЛОТИ МЕФЕНАМИНОВОЇ У ТАБЛЕТКАХ ЗА ДОПОМОГОЮ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

Для впровадження у вітчизняну промисловість нового лікарського засобу з протизапальною, аналгетичною та жарознижувальною дією – таблеток парацетамолу з кислотою мефенаміновою ми розробили їх оптимальний склад та опрацювали технологію. Парацетамол відносить до групи аналгетиків-антіпіретиків, а кислоту мефенамінову – до нестестройдних протизапальних лікарських засобів із вираженими протизапальними властивостями [1, 7]. З урахуванням даних літератури нами підібрано оптимальні кількості парацетамолу та кислоти мефенамінової (0,5 і 0,25 г на одну таблетку відповідно) і допоміжних речовин до середньої маси таблетки 0,85 г [1–11].



УФ-спектри:

1 – парацетамолу, 2 – кислоти мефенамінової

Для аналізу та кількісного визначення парацетамолу і кислоти мефенамінової в таблетках було використано метод УФ-спектрофотометрії.

УФ-спектр 0,002 % розчину кислоти мефенамінової в суміші метанолу і 1 н. розчину кислоти хлоридної у співвідношенні 99:1 має максимуми світловбирання при  $279 \pm 1$  та  $350 \pm 1$  нм [2, 7–9]. Максимум світловбирання розчину парацетамолу 0,0005 % концентрації в підкисленому метанолі знаходиться при  $249 \pm 1$  нм [3, 8, 9]. Спектри розчинів наведено на рис.

Для визначення кількісного вмісту парацетамолу і кислоти мефенамінової у таблетках було використано метод Фірордта для бінарних систем [5]. За аналітичні обрано хвилі завдовжки 249 та 350 нм. Для цих довжин хвиль експериментально розраховано питомі коефіцієнти світловибрації ( $E^{1\%}_{1\text{cm}12}$ ) розчинів парацетамолу та кислоти мефенамінової у підкисленому метанолі за допомогою ряду стандартних розчинів відомої концентрації. Питомий коефіцієнт світловибрації для парацетамолу при 249 нм ( $E^{1\%}_{1\text{cm}12}$ ) становить  $881 \pm 4,1$  ( $\epsilon = 1,12 \%$ ); питомий коефіцієнт світловибрації кислоти мефенамінової при 350 нм ( $E^{1\%}_{1\text{cm}21}$ ) —  $299 \pm 2,94$  ( $\epsilon = 0,98 \%$ ), при 249 нм ( $E^{1\%}_{1\text{cm}11}$ ) —  $231 \pm 2,58$  ( $\epsilon = 1,12 \%$ ).

На основі даних експериментальних досліджень розроблено методику кількісного визначення парацетамолу і кислоти мефенамінової в таблетках.

**Методика.** Близько 0,17 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток (не менше 20 таблеток) вносять в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл суміші метанолу та 1 н. розчину кислоти хлоридної у співвідношенні 99:1, енергійно збовтуючи вміст колби, доводять розчинником до мітки і перемішують. Розчин залишають на 20–30 хв для відстоювання.

1 мл надсадового розчину переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять об'єм підкисленим метанолом до мітки. Оптичну густину одержаного розчину вимірюють при довжині хвиль 249 і 350 нм.

Допоміжні речовини, що входять до складу таблеток, при розведенні, зазначеному в методиці, не заважають визначенню парацетамолу і кислоти мефенамінової при обраній довжині хвиль.

Кількісний вміст (г) кислоти мефенамінової і парацетамолу в таблетках знаходять за формулами (1) і (2) відповідно:

$$\Gamma_1 = \frac{D_2 \cdot W \cdot m_{cep}}{E^{1\%}_{1\text{cm}21} \cdot P} \quad (1)$$

$$\Gamma_2 = \frac{(D_1 \cdot E^{1\%}_{1\text{cm}21} - D_2 \cdot E^{1\%}_{1\text{cm}11}) \cdot W \cdot m_{cep}}{E^{1\%}_{1\text{cm}21} \cdot E^{1\%}_{1\text{cm}12} \cdot P}, \text{ де} \quad (2)$$

$D_1$  — оптична густина розчину при 249 нм;

$D_2$  — оптична густина розчину при 350 нм;

$W$  — розведення розчину;

$m_{cep}$  — середня маса таблетки у серії з 20 таблеток, г;

$P$  — наважка порошку таблеток, г.

Отже, у таблетках оптимального складу визначено  $0,514 \pm 0,0072$  г парацетамолу та  $0,253 \pm 0,0027$  кислоти мефенамінової, відносні похибки визначення — 1,4 та 1,07 % відповідно.

### Висновки

1. Для кількісного визначення парацетамолу та кислоти мефенамінової у таблетках опрацьовано методику спектрофотометричного визначення в УФ-ділянці.

2. Експериментально встановлено кількісні характеристики (питомі коефіцієнти світловибрації) при аналітичній довжині хвиль і кількісний вміст парацетамолу та кислоти мефенамінової в таблетках оптимального складу за допомогою запропонованої методики.

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — 13-е изд., новое. — Х. Торсинг, 1997. — Т.1. — С. 163, 175.
2. Пиняжко Р.М., Каленюк Т.Г. Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе. — К.: Здоров'я, 1976. — 88 с.
3. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов // Международная фармакопея. — 3-е изд. — ВОЗ, Женева, 1990. — Т. 3. — С. 269—271.

4. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Данилевский Н.Ф. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т. 11, № 12. — С. 123–129.
5. Тринус Е.К., Фролов А.Ф., Шварц Г.Я. и др. // Врач. дело. — 1988. — № 1. — С. 105—108.
6. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Ганжа И.М. и др. Фармакологическая регуляция воспаления. — К.: Здоров'я, 1987. — 144 с.
7. ФС 42-1792-89. Таблетки кислоты мефенаминовой 0,25 и 0,5 г.
8. British Pharmacopeia. — XV edit. London: HMSO, 1993. — Vol. 1. — P. 407, 483.
9. Clarke's isolation and identification of Drugs. — Second Edition. — London: The Pharmaceutical Press, 1986. — Vol. 2. — P. 128, 249.
10. Drug information for the Health Care Professional. — USP DI, 17<sup>th</sup> Edition. — 1997. — 3362 p.
11. United States Pharmacopeia. — XXIII edit, NF 18. — Washington: D.S. 1995.

Надійшла до редакції 03.12.98.

*O.Г.Богачик, Т.Г.Калинюк, Т.А.Грошовий, Н.К.Федущак*

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА И КИСЛОТЫ МЕФЕНАМИНОВОЙ В ТАБЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Разработан оптимальный состав нового лекарственного средства с жаропонижающим, анальгетическим и противовоспалительным действием — таблеток парацетамола с кислотой мефенаминовой. Предложена методика количественного определения парацетамола и кислоты мефенаминовой в таблетках с помощью метода УФ-спектрофотометрии.

*O.G.Bogachyk, TG.Kalynjuk, T.A.Groshoviy, N.K.Fedushchak*

### SPECTROFOTOMETRIC DETERMINATION OF PARACETAMOL AND MEFENAMIC ACID IN TABLETS

#### SUMMARY

Optimal composition of new drug with antipyretic, analgetic and antiinflammatory properties — tablets of paracetamol with mefenamic acid has been worked out. Spectrofotometric method has been proposed for determination of paracetamol and mefenamic acid in tablets.

УДК 615.011.4:547.466

*В.П.КАЛАШНИКОВ, канд. хім. наук, Т.М.ДОЛОТОВА, провізор-технолог,  
А.Ф.МИНКА, д-р фармац. наук, проф.*

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СУЛЬГІНУ В СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,  
аптека № 22 м.Львова*

Сульгін (синонім: сульфагуанідин), який відноситься до групи сульфаніламідних препаратів, знайшов широке застосування як протимікробний засіб для лікування кишкових захворювань [6, 8].

Згідно з ДФ X [2] кількісне визначення сульгіну в субстанції та в лікарських формах (таблетках) проводиться методом нітритометрії.

В літературі описано також інші методи аналізу сульгіну. Так, його ідентифікацію проводять за допомогою УФ-спектрофотометрії [3, 7], а для кількісного визначення застосовують метод безводного титрування [5], нітритометрію [1], фотоколориметрію [4], метод непрямої полярографії [9].

Мета роботи полягала в розробці чутливої та специфічної методики кількісного визначення сульгіну в субстанції та в лікарських формах (таблетках) за допомогою фотоколориметрії.

У результаті проведених досліджень розроблено чутливу і специфічну методику визначення цієї сполуки у субстанції та в лікарських формах (таблетках), хімізм якої полягає в реакції взаємодії сульгіну зі свіжовиготовленим лужним водним розчином нітропрусиду натрію та розчином пероксиду водню.

Одержані смарагдово-зелені розчини фотоколориметрують при довжині хвилі 670 нм, їх оптична густина підпорядковується закону Буге-ра—Ламберта—Бера в межах концентрацій 0,1—0,5 мг/мл.

Визначення вмісту сульгіну у субстанції та в лікарських формах (таблетках) проводять за методом калібрувального графіка.

Побудова калібрувального графіка та методика визначення сульгіну в субстанції. Точну наважку (блізько 0,5 г) порошку сульгіну розчиняють у мірній колбі місткістю 100 мл у 50—60 мл 0,1 М розчину соляної кислоти, витримують на водяному огрівнику при температурі 50—60 °С до повного розчинення, охолоджують і доводять об'єм розчину тією ж самою кислотою до мітки.

Для побудови калібрувального графіка і кількісного визначення препарату у субстанції об'єми 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 мл виготовленого розчину вміщують у мірні колби місткістю 50 мл, додають 10,0 мл 0,1 М розчину гідроксиду калію (рН 11), потім краплями, перемішуючи, 1,0 мл свіжо-виготовленого лужного водного розчину нітропрусиду натрію і 0,2 мл 3 % розчину пероксиду водню. Одержані об'єми розчинів витримують 3—4 хв на водяному огрівнику при температурі 70—80 °С. Утворюються забарвлені у смарагдово-зелений колір продукти реакції, розчини яких охолоджують і доводять дистильованою водою до мітки. Колір розчинів стійкий лише протягом години, тому вимірювання оптичної густини забарвлених розчинів проводять відразу (15—20 хв) за допомогою фотоелектро-колориметра КФК-2 у кюветі 10,0 мм поглинаючого шару при довжині хвилі 670 нм. Розчином порівняння є лужний водний розчин нітропрусиду натрію і розчин пероксиду водню.

Коефіцієнти  $a = 0,168$  та  $b = 1,65$  вирахувані методом найменших квадратів після обробки калібрувального графіка.

**Визначення сульгіну в лікарських формах (таблетках).** Точну наважку (блізько 0,5 г) розтертої у порошок таблеткової маси сульгіну вносять у мірну колбу місткістю 100 мл і розчиняють у 50—60 мл 0,1 М розчину соляної кислоти, витримують 20 хв на водяному огрівнику при 50—60 °С.

Після охолодження об'єм розчину доводять до мітки тією ж самою кислотою і фільтрують у другу мірну колбу місткістю 100 мл. Для визначення вмісту сульгіну в лікарських формах (таблетках) відбирають об'є-

**Результати кількісного визначення сульгіну у субстанції та в лікарських формах (таблетках)**

| Об'єм розчину, мл | Вміст препарату, мг | Оптична густина вібрації, D | Знайдено |        | Метрологічні характеристики |
|-------------------|---------------------|-----------------------------|----------|--------|-----------------------------|
|                   |                     |                             | г        | %      |                             |
| <b>Субстанція</b> |                     |                             |          |        |                             |
| 1,0               | 0,1                 | 0,330                       | 0,0982   | 98,18  | $n = 5$                     |
| 2,0               | 0,2                 | 0,500                       | 0,2012   | 100,60 | $\bar{x} = 99,82 \%$        |
| 3,0               | 0,3                 | 0,665                       | 0,3012   | 100,40 | $\sigma = 0,987$            |
| 4,0               | 0,4                 | 0,830                       | 0,4012   | 100,30 | $\sigma_x = 0,441$          |
| 5,0               | 0,5                 | 0,990                       | 0,4982   | 99,64  | $I_{0,95} = 1,22$           |
| <b>Таблетки</b>   |                     |                             |          |        |                             |
| 1,0               | 0,1                 | 0,335                       | 0,1012   | 101,2  | $A = \pm 1,22 \%$           |
| 2,0               | 0,2                 | 0,495                       | 0,1946   | 97,3   | $n = 5$                     |
| 3,0               | 0,3                 | 0,665                       | 0,3012   | 100,4  | $\bar{x} = 99,38 \%$        |
| 4,0               | 0,4                 | 0,826                       | 0,3911   | 97,78  | $\sigma = 1,73$             |
| 5,0               | 0,5                 | 0,995                       | 0,5012   | 100,24 | $\sigma_{\bar{x}} = 0,774$  |
|                   |                     |                             |          |        | $I_{0,95} = 2,149$          |
|                   |                     |                             |          |        | $A = \pm 2,14 \%$           |

ми від 1,0 до 5,0 мл виготовленого розчину в мірні колби місткістю 50 мл і проводять наведені вище операції.

Результати аналізу сульгіну у субстанції та в лікарських формах (таблетках), наведені в табл., вказують на репродуктивність розробленої методики. Відносна помилка визначення не перевищує  $\pm 1,22\%$  для субстанції та  $\pm 2,14\%$  для лікарських форм (таблеток).

Допоміжні речовини що входять до складу таблеток сульгіну (магнію стеарат, тальк, лактоза, стеарин), не заважають визначеню сульгіну в лікарських формах (таблетках).

## Висновок

Розроблено чутливу та специфічну методику кількісного визначення сульгіну в субстанції та в лікарських формах (таблетках) за допомогою фотоколориметричного методу з використанням реакції взаємодії цієї сполуки з лужним водним розчином нітропрусиду натрію і розчином пероксиду водню.

1. Бушкова М.Н., Вайсман Г.А., Рапонорт Л.И. и др. Анализ лекарств в условиях аптек. — К.: Здоров'я, 1975. — С. 287—288.
2. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 657—658.
3. Каган Ф.Е. // Фармац. журн. — 1966. — № 6. — С. 14—17.
4. Лукьянчикова Т.И. // Мед. пром.-сть СССР. — 1961. — № 3. — С. 44.
5. Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Митченко Ф.А. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. — К.: Здоров'я, 1976. — С. 114.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х ч. — Вильнюс, 1994. — Ч. 2. — С. 256.
7. Писиченко Г.М. // Тр. I Всесоюз. съезда фармацевтов. — М., 1970. — С. 734.
8. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: Астра-ФармСервис, 1996. — С. Б-649.
9. Stankeć B., Zorić V., Dugandžić M. // Pharmazie. — 1982. — В. 37, № 12. — S. 869—870.

Надійшла до редакції 15.07.98.

*V.P.Калашников, T.M.Долотова, A.Ф.Мынка*

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬГИНА В СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Разработана чувствительная и специфическая методика количественного определения сульфаниламидного препарата как антибактериального средства для лечения кишечных заболеваний — сульгина в субстанции и лекарственных формах (таблетках). Методика основывается на взаимодействии соединения со щелочным водным раствором нитропрусида натрия и раствором пероксида водорода. Продукты реакции окрашиваются в изумрудно-зеленый цвет, оптическая плотность измеряется при длине волны 670 нм с помощью фотоэлектроколориметра КФК-2. Относительная ошибка определения не превышает 2,14 %.

Разработанная методика может быть использована в практике провизоров-аналитиков аптек и контрольно-аналитических лабораторий, а также химиков-аналитиков ЦЗЛ и ОТК фармацевтических предприятий.

*V.P.Kalashnikov, T.M.Dolotova, A.F.Myntka*

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF SULGIN IN SUBSTANCE AND DRYG FORMS

### SUMMARY

The authors developed a sensitive and specific method of quantitative determination of sulfanilamide drug antimicrobial remedy for cure of enteric diseases — sulgin in substance and drug forms (tablets). This method proposed interaction of sulgin with sodium nitroprussid in base solution and with solution of hydrogen peroxide. Products of reaction had an emerald-green colour with maximum of absorbtion of light at 670 nm.

Their optical density was measured with using photoelectrocolorimeter.

Relative error of determination of sulgin in substance and tablets does not exceed  $\pm 2,14\%$ .

## ВИЗНАЧЕННЯ ПРОНИКНОСТІ ПОЛІВІНІЛХЛОРИДНИХ КОНТЕЙНЕРІВ ПРИ ЗБЕРІГАННІ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ

*Українська військово-медична академія*

Останнім часом фармацевтичний ринок України значно поповнився інфузійними препаратами в полімерній тарі закордонного та вітчизняного виробництва. Зберігання інфузійних розчинів в полімерних упаковках супроводжується зміною фізико-хімічних показників препаратів [3]. Однією з важливих фармацевтических характеристик полімерних матеріалів є проникність, тобто властивість пропускати водяну пару і гази, дослідження яких необхідно для встановлення оптимальних умов та термінів зберігання [2, 3].

**Матеріали і методи.** Дослідження проникності проводили на полівінілхлоридних контейнерах марки Sh.A83 з укупорками виробництва фірми "Medical Grade System" (Італія) місткістю 250 мл, наповнених полійонними інфузійними розчинами, упакованих у вторинну поліетиленамідну упаковку. Дослідження проводили гравіметричним методом на п'яти серіях при зберіганні їх при різних значеннях температури.

Лужні метали визначали за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра "Hitachi polarized Zeeman AAC", модель Z-8000 (Японія). При спалюванні застосовували суміш ацетилену з повітрям. Використовували повнокатодні лампи на іони натрію (I) та калію (I) з довжиною хвилі 589,0 і 766,5 нм відповідно. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком.

**Результати та їх обговорення.** Відомо, що полімерний матеріал залежно від температури має три агрегатні стани: скловидний при низькій температурі, високоеластичний в діапазоні кімнатної температури і вище та в'язко-текучий поблизу точки топлення. Ці стани характеризуються різною внутрішньою енергією зв'язків між полімерними ланцюгами. При низькій температурі енергія зв'язків низька, внаслідок чого полімер втрачає свої еластичні властивості, стає твердим.

Кількісною характеристикою дифузії є коефіцієнт проникності, який визначають за формулою

$$k = \frac{\Delta m \cdot \delta}{S \cdot \tau}, \text{ де}$$

$\Delta m$  - кількість речовини, що дифундувала, г;

$\delta$  - товщина плівки, мм;

$S$  - площа плівки, см<sup>2</sup>;

$\tau$  - час, доба.

Таблиця 1

*Коефіцієнти проникності пари води через полівінілхлоридну упаковку при різних значеннях температури ( $P=95\%$ ,  $n=5$ )*

| Ємкість упаковки, л         | Коефіцієнт проникності, г·мм/см <sup>2</sup> ·добу |                            |                            |                            |                            |
|-----------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                             | температура, °C                                    |                            |                            |                            |                            |
|                             | 4±1                                                | 20±1                       | 50±1                       | 70±1                       | 90±1                       |
| 0,25 без вторинної упаковки | 1,68±0,15·10 <sup>-4</sup>                         | 3,57±0,20·10 <sup>-4</sup> | 5,55±0,35·10 <sup>-3</sup> | 3,12±0,41·10 <sup>-2</sup> | 6,36±0,48·10 <sup>-2</sup> |
| 0,25 у вторинній упаковці   | 1,25±0,12·10 <sup>-4</sup>                         | 2,64±0,19·10 <sup>-4</sup> | 3,78±0,33·10 <sup>-3</sup> | 2,95±0,44·10 <sup>-2</sup> | 6,21±0,46·10 <sup>-2</sup> |

Як свідчать дані, подані в табл. 1, коефіцієнт проникності різко зростає зі збільшенням температури зберігання. При температурі 70°C і 90°C відмічалася безповоротна деформаційна орієнтація полімеру внаслідок збільшення внутрішнього тиску пари. При цьому товщина півки зменшувалась з 350 мк до 320 — 330 мк, що також сприяло підвищенню проникності для пари води.

Визначені коефіцієнти проникності, знайдені при високій та низькій температурі, дозволяли екстраполювати їх на експериментальну температуру зберігання. В основу покладено лінійну залежність зворотного логарифма коефіцієнта проникності від температури. Крива залежності логарифма коефіцієнта проникності парів води від температури наведена на рис. 1.

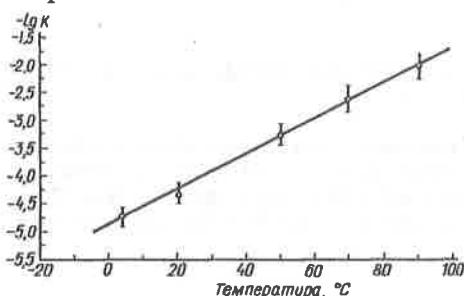


Рис. 1. Крива залежності логарифма коефіцієнта проникності пари води від температури розчином води і фактичною концентрацією лікарських речовин при зберіганні. Нами встановлено, що полівінілхлоридна упаковка проникна для солей натрію та калію.

Коефіцієнт проникності для солей розраховували за вищеведеною формулою, (табл. 2).

Таблиця 2

Коефіцієнти проникності для солей лужних металів при різних значеннях температури,  $\text{г} \cdot \text{мм}/\text{см}^2 \cdot \text{добу}$  ( $P = 95\%$ ,  $n = 5$ )

| Іони            | Температура зберігання, °C    |                               |                                |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                 | 4 ± 1                         | 20 ± 1                        | 50 ± 1                         |
| K <sup>+</sup>  | $3,76 \pm 1,52 \cdot 10^{-7}$ | $1,76 \pm 0,82 \cdot 10^{-8}$ | $6,31 \pm 1,82 \cdot 10^{-11}$ |
| Na <sup>+</sup> | $1,10 \pm 0,61 \cdot 10^{-6}$ | $1,37 \pm 0,67 \cdot 10^{-7}$ | $6,42 \pm 1,97 \cdot 10^{-10}$ |

Як видно з даних, наведених у табл. 2, із зниженням температури зберігання коефіцієнт проникності для іонів лужних металів збільшується.

Отже, отримані результати свідчать про те, що проникність полівінілхлоридної упаковки для водяної пари та солей калію і натрію залежить від температури зберігання. При зберіганні інфузійних розчинів при низькій температурі дифузія води мала найменший коефіцієнт проникності та найвищий — для іонів лужних металів. З підвищенням температури зберігання коефіцієнт проникності для пари води збільшувався, для іонів лужних металів зменшувався (рис. 2).

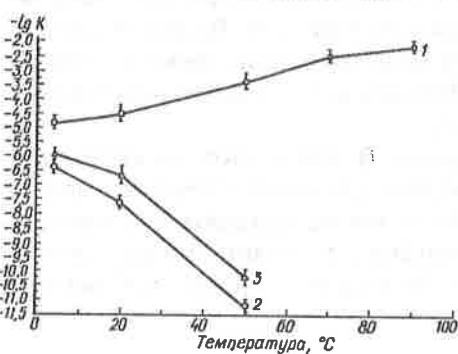


Рис. 2. Криві залежності логарифма коефіцієнтів проникності пари води та іонів лужних металів від температури:

1 —  $-\lg K$  пари води, 2 —  $-\lg K$  іонів калію, 3 —  $-\lg K$  іонів натрію

## Висновки

1. На основі проведених досліджень доведено проникність полівінілхлоридної упаковки для іонів лужних металів і встановлено залежність коефіцієнта проникності від температури зберігання.

2. За результатами проведених досліджень рекомендовано режим зберігання полійонних інфузійних розчинів в полівінілхлоридних контейнерах в межах температури від +10 до +25 °C.

1. Великий Л.С., Гончаренко С.Л. // Вісн. фармації. — 1993. — № 1—2. — С. 60—62.

2. Рижкова Е.В., Артемьев А.И. // Фармация. — 1993. — Т. 42, №1. — С. 29—31.

3. Horrowski S., Stezycka E., Chmelewski B. // Polim. Med. — 1988. — Vol. 18, № 3. — P. 146—147.

Надійшла до редакції 12.07.99.

*B.C.Гульпа*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПОЛИВИНИЛХЛОРИДНЫХ КОНТЕЙНЕРОВ ПРИ ХРАНЕНИИ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Определена проницаемость поливинилхлоридных контейнеров, наполненных полационными инфузионными растворами, для паров воды и солей щелочных металлов. Установлена зависимость коэффициента проницаемости от температуры хранения. Предложен оптимальный температурный режим хранения инфузионных препаратов в поливинилхлоридных упаковках.

*V.S.Gulpa*

## DETERMINATION PERMEABILITY OF POLYVINYLCHLORIDE CONTAINERS WITH SOLUTIONS OF INFUSIONS DURING STORAGE

### SUMMARY

The permeability of polyvinylchloride containers filled infusions by solutions for water and salts of alkaline metals is determined. The dependence permeability of temperature storage is estimated. The optimum temperature mode of a storage infusions of preparations in polyvinylchloride packings is offered.

УДК 340.67:667.621.262.2

*А.Ф.ФАРТУШНИЙ, канд. фармац. наук, В.О.ЦИГАНКОВ,  
С.Л.РУСЬКИХ, В.І.МАТВІЄНКО, А.В.СЕМЕНОВ, В.В.ШЕВЧЕНКО,  
Л.М.ЯКОВЛЄВА, Е.А.ФАРТУШНА*

## ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ОТРУЄННЯХ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ

*Бюро судово-медичної експертизи УОЗ Донецької облдержадміністрації,  
Донецький державний медичний університет ім. О.М.Горького*

Бліді (зелені, жовті, білі) поганки належать до пластинчастих грибів. Через зовнішню схожість їх помилково приймають за сироїжку, печерицю або трихолому. Основними характерними ознаками блідих поганок є бульбоподібне потовщення в нижній частині, гриб ніби виростає з чохла, а посередині ніжки є кільце з плівки. Незалежно від зрілості пластинки у блідих поганок білі, спори безбарвні [3].

Бліда поганка відноситься до отруйних грибів гепато-нейфротропної дії. Її вживання в 90 % випадків призводить до смерті. Отрутись можна навіть з'ївши третину гриба. До складу блідої поганки входять такі клітинні токсини, як аманітотоксин, аманітогемолізин, фалоїдин, альфа-, бета- і гамма-аманітини. Кулінарна і теплова обробка не звільняє гриб від цих

отруйних речовин. Тільки аманітогемолізин при цьому до деякої міри знижує свою активність.

Стійкість токсинів блідої поганки зумовлює тривалий термін знахodження їх в організмі. Так, згідно з літературними даними [4] виділення токсинів блідої поганки продовжується протягом 60—70 год.

При отруєнні цим грибом спочатку порушуються вуглеводний, жировий, водний та білковий обміни в організмі. Печінка втрачає властивість ресинтезувати глукозу з молочної кислоти [3]. Характерним для блідої поганки є те, що перші симптоми отруєння з'являються через 8—72 год після її вживання, тобто після проникнення токсинів до головного мозку [2]. Спочатку відчуваються різкий біль в животі, блювання, пронос у вигляді "рисового відвару". Потім нарстають слабкість, почуття страху, зниження або підвищення температури. Також спостерігаються жовтяниця, збільшення печінки, знепритомлення, марення, пульс стає більш слабким, артеріальний тиск знижується. Через 2—5 діб наступає смерть. Інколи можливе одужання, але воно може затягнутись до 3-х місяців.

При морфологічному дослідженні органів людей, які померли від вживання блідої поганки, найчастіше мають місце крововиливи у слизові та серозні оболонки, жирова дистрофія та гастроентерит [7], тобто такі зміни, які мають бути і при інших патологічних випадках.

Найбільше діагностичне значення при отруєннях блідої поганкою мають результати хімічного аналізу. В літературі описано кілька аналітичних методів, у т.ч. хроматографія на папері [6, 8], в тонкому шарі сорбенту [11], високоефективна рідинна хроматографія [9], радіоімунооб'єднавчий метод [10] тощо. Проте у зв'язку з неселективністю або високою вартістю приладів вони не знайшли широкого застосування. Заважають діагностиці і такі явища, як близькість хімічної структури грибних токсинів, постійна зміна хімічного складу залежно від кліматичних та екологічних факторів, поява і накопичення подібних токсичних речовин у істинних грибів.

Незважаючи на ці ускладнення, ми продовжили експериментальні пошуки і знайшли, що токсини блідої поганки дають характерні колючі реакції з реактивом Бугера [5], пара-диметиламінобензальдегідом, ваніліном, саліциловим альдегідом і 2,4-динітрофенілгідразином. Інші гриби або зовсім не дають цих реакцій, або дають різко відмінні результати.

**Методика дослідження.** При отруєнні грибами речовими доказами можуть бути залишки грибів, знайдені на місці трагічного випадку або взяті із шлункового вмісту, блювотні маси, промивні води шлунка, сеча і внутрішні органи потерпілого. Для виділення грибних токсинів з цих об'єктів використовували 96 % етанол або суміш хлороформу з етанолом.

**Виділення токсинів.** 5 г подрібненого гриба розтирали в ступці з 50 мл 96 % етанолу, суміш фільтрували, до фільтрату додавали по 20 мл хлороформу та води і збовтували протягом 1—2 хв, органічний шар відокремлювали і випарювали при кімнатній температурі, залишок розчиняли в 1 мл 96 % етанолу.

До 5 мл крові, 50 мл сечі і 50 мл промивних вод додавали рівний об'єм суміші хлороформу з 96 % етанолом (4:1) і збовтували протягом хвилини. Органічні фази відокремлювали і випарювали. Залишки розчиняли в 1 мл 96 % етанолу.

До 50 г блювотних мас або подрібненого об'єкта (шлунок, тонкий кишечник, печінка, нирка) додавали 100 мл 96 % етанолу і час від часу переміщували протягом 2 год. Потім центрифугували 20 хв при швидкості 3000 об/хв. Центрифугат відокремлювали і випарювали. Залишок розчиняли в 1 мл 96 % етанолу.

**Ідентифікація токсинів.** 1. На пластиинці “Сорбфіл” випарювали краплю витяжки. До залишку додавали краплю реактиву Бугера [5]. При наявності токсинів блідої поганки з'являлося коричневе забарвлення.

2. Краплю витяжки випарювали у фарфоровій чашці, додавали краплю саліцилового альдегіду і 1 мл концентрованої сірчаної кислоти. При наявності токсинів блідої поганки і мухомора з'являлося оранжеве забарвлення. Суміш залишали на 24 год, додавали 5 мл води і перемішували. При наявності токсинів блідої поганки з'являлося інтенсивне жовте забарвлення. При наявності токсинів інших грибів рідина знебарвлювалась або мала інше забарвлення. Аналогічні результати спостерігали при заміні саліцилового альдегіду на ванілін, пара-диметиламінобензальдегід або мета-нітробензальдегід, але ці реактиви спочатку давали буре або буро-фіолетове забарвлення.

3. До 2 крапель витяжки додавали 10 крапель 0,1 % розчину 2,4-динітрофенілгідразину в 4 н. розчині соляної кислоти і випарювали при кімнатній температурі досуха у фарфоровій чашці. Залишок розчиняли в 2—3 краплях хлороформу і наносили на старт пластиинки “Сорбфіл”. Як “свідок” наносили також краплю гідразону токсинів блідої поганки, одержаного аналогічно. Пластиинку хроматографували в системі бензол — ацетон — 96 % етанол — вода (2:1:1:1). Довжина шляху розчинника — 8 см. Після висушування пластиинки на повітрі з'являлося три жовті плями з величинами  $R_f$  0, 0,2, 0,9, які після оприскування 10 % розчином гідроксиду натрію забарвлювались у червоно-фіолетовий колір.

4. На пластиинку “Сорбфіл” наносили краплю досліджуваної витяжки і краплю “свідка” — спиртової витяжки з гриба блідої поганки. Пластиинку хроматографували в системі ацетон — 96 % етанол — вода (2:2:1). Довжина шляху розчинника — 8 см, проявник — розчин діазотованого орто-діанізидину і 30 % розчин гідроксиду натрію. Токсини блідої поганки проявлялись у вигляді плям вишневого кольору з величинами  $R_f$  0,1, 0,6 і 0,9.

Для виявлення токсинів на хроматограмах використовували також реактив Бугера і 1 % розчин пара-диметиламінобензальдегіду в концентрованій сірчаній кислоті. З першим проявником утворювались темно-коричневі плями, з другим — фіолетово-бурі. Величини  $R_f$  були аналогічні. Межа ідентифікації токсинів блідої поганки зазначеними вище методами — 0,1—0,2 mg сухої витяжки з гриба блідої поганки в 100 g об’єкта. При проведенні експертиз позитивні результати при отруєннях блідою поганкою одержували при максимальному терміні переживання до 48 годин.

## Висновки

1. Для ідентифікації токсинів блідої поганки в тканині гриба і біологічному матеріалі запропоновано реакції з реактивом Бугера, діазотованим орто-діанізидином, саліциловим альдегідом, пара-диметиламінобензальдегідом, мета-нітробензальдегідом, ваніліном, 2, 4-динітрофенілгідразином, а також новий варіант хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

2. Запропоновано метод хіміко-токсикологічної діагностики отруень блідою поганкою, чутливість якого 0,1—0,2 mg сухої грибної витяжки в 100 g об’єкта.

1. Бойчук Б.Р. // Лаб. дело. — 1991. — № 7 — С. 4.
2. Вассер С.П. Съедобные и ядовитые грибы Карпат. — Ужгород, 1990. — С. 82.
3. Ладанівський Р.І. Мед. газ. України, червень, 1997, № 20(160).
4. Суворов А.Г. Справочник по клинической токсикологии. — Н.-Новгород, 1996. — С. 66.
5. Фартушний А.Ф., Фартушна Е.А. // Фармац. журн. — 1997. — № 4. — С. 62—66.
6. Хага М.Э., Вия Х.В., Авиксаар А.А. // Методы получения и анализ биохимических препаратов. — Рига, 1987. — С. 81.

7. Чеснокова Л.Н., Герасименко А.І., Матвієнко Е.А. та ін. Актуальні питання педагогіки, експериментальної та клінічної медицини. — Донецьк, 1997. — С. 391—394.
8. Block S., Stephens R., Barreto A. et el. // Sci. — 1955. — Vol.6. — P. 505—506.
9. Belliardo F., Massano Y. // J. Zignid. chromatogr. — 1983. — Vol.6, №3. — P. 551—558.
10. Homman J., Rywer P., Bley M. // Arch. Toxicol. — 1986. — Vol.59, №3. — P. 190—191.
11. Palyza V. // Ibid. — 1974. — Bd.32. — S. 109—114.

Надійшла до редакції 19.03.98.

**A.Ф.Фартушний, В.А.Циганков, С.Л.Русских, В.И.Матвиенко,  
А.В.Семенов, В.В.Шевченко, Л.Н.Яковлева, Е.А.Фартушная**

## ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ

Для диагностики отравлений бледной поганкой предложен новый метод, который базируется на извлечении токсинов 96 % этанолом с последующей идентификацией их цветными реакциями и при помощи хроматографии в тонком слое сорбента. Для проведения цветных реакций рекомендовано использовать реагент Бугера, диазотированный о-дианизидин, салициловый альдегид, пара-диметиламинобензальдегид, мета-нитробензальдегид, ванилин, 2,4-динитрофенилгидразин. Для хроматографического исследования рекомендованы системы: бензол — ацетон — 96 % этанол — вода (2:1:1) и ацетон — 96 % этанол — вода (2:2:1). Чувствительность метода — 0,1—0,2 мг сухой вытяжки из гриба.

*A.F.Phartushnij, B.O.Tsigankov, S.L.Russkikh, V.I.Matveenko, A.V.Semenov,  
V.V.Shevchenko, I.M.Jakovleva, E.A.Phartushna*

## CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF INTOXICATION AFFECTED BY A COLOURLESS TOADSTOOL

### SUMMARY

To identify colourless toadstool toxines in mushrooms and in a biological substance the authors used reactions with Buhger reactor dinitrogated by o-dianisidin, salicilic aldehyde, n-dimethylaminobensaldehyde, M-nitrobens-aldehyde, vanilin, 2,4-dinitro-phenilhydrazin; a new variant of chromatography in a thin layer of a sorbent was also tested. This method becomes effective when 0,1—0,2 mg of a dry extraction of a mushroom or a stool is taken from 100 gr of a biological substance.

УДК 615.453.64

*I.I.НОВІК, ст. наук. співроб., В.О.ОРИДОРОГА, д-р фармац. наук,  
М.П.БУБЛИК, наук. співроб., І.П.КОВАЛЬОВ, д-р хім. наук*

## РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ОПТИЧНИХ ІЗОМЕРІВ АСПАРАГІНОВОЇ КИСЛОТИ

*Державний науковий центр лікарських засобів*

Тенденція використання амінокислот та їх похідних як лікарських препаратів є одним із сучасних напрямів лікарської терапії.

Лікарські препарати на основі оптично активних амінокислот порівняно з рацемічними формами часто є більш ефективними і менш токсичними. Так, зокрема, для підвищення біологічної активності і зниження токсичності препарату "Аспаркам", який являє собою суміш калієвої та магнієвої солей D,L-аспарагінової кислоти (D,L-AK), необхідна L-аспарагінова кислота (L-AK) [3]. Вона також є проміжним продуктом у виробництві солодкої, некалорійної речовини аспартам, яка широко використовується за рубежем у фармацевтичній та харчовій промисловості.

У зв'язку з обмеженістю природних ресурсів, які є найважливішим джерелом оптично активних речовин, для їх одержання широко викори-

стовують синтетичні методи. Цей шлях здебільшого приводить до одержання оптично неактивних сполук — рацематів, наступне розщеплення яких дає оптично активні речовини.

Оскільки розроблена раніше технологія синтезу D,L-AK [1], покладена в основу промислової технології, освоєної Ереванським заводом хімічних речовин і Рубіжанським ВО “Барвник”, дозволяє одержувати її у великих кількостях з доступної вітчизняної сировини з низькою со-бівартістю, стало можливим і раціональним одержання оптичних ізо-мерів AK шляхом розділення її рацемічної форми.

З численних способів розділення рацемічних форм на стереоізо-мери метод розділення розщепленням кристалізацією є найперспек-тивнішим, оскільки не вимагає застосування дорогих і дефіцитних асиметричних реактивів.

Розроблена нами технологія одержання D- і L-AK розщепленням кристалізацією мідних солей D,L-AK ґрунтуються на тому, що на відміну від “справжнього” рацемату, до якого відноситься D,L-AK, її мідна соль являє собою конгломерат — механічну суміш D- і L-форм. Цим ми і пояснююмо відносну легкість розділення мідної рацемічної солі на оп-тичні антиподи порівняно з кислотою.

Для перевірки цього припущення було використано метод ІЧ-спект-роскопії, оскільки побудова діаграм топлення утруднена через нестійкість AK та її солей при нагріванні (топлення з розкладом в широкому темпе-ратурному діапазоні).

З літературних даних відомо, що ІЧ-спектри різних амінокислот у твердому стані відрізняються від спектрів оптичних ізомерів. Це пов’язу-ють з відмінністю у порядку побудови водневих містків у кристалах.

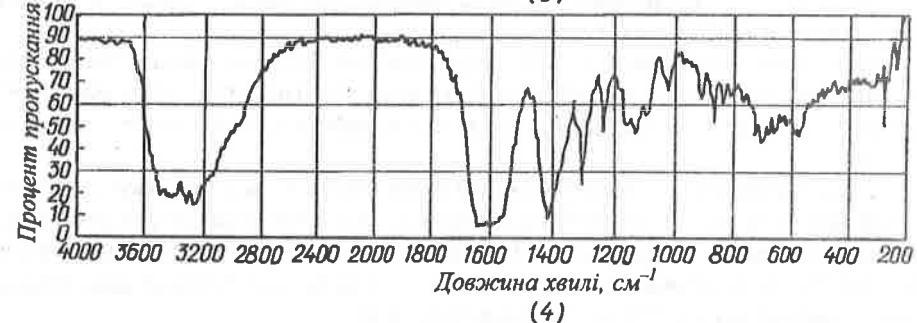
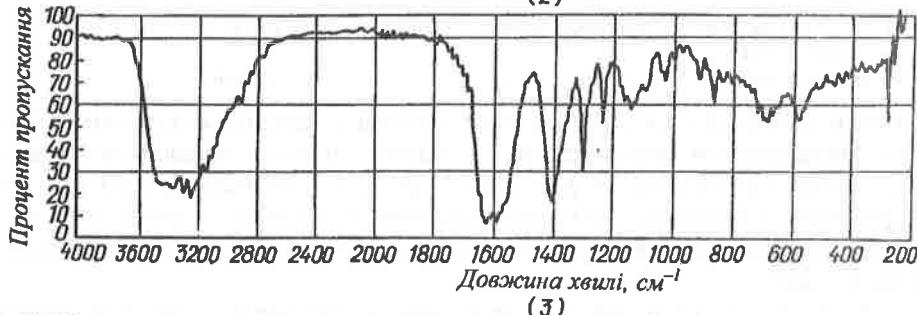
Насправді відрізняються один від одного не тільки ІЧ-спектри ра-цемічної та оптично активних аспарагінових кислот, але і спектри їх однозаміщених солей. У той же час, ІЧ-спектри механічних суміші D- і L-AK та будь-якої з її оптичних форм так само, як і ІЧ-спектри мідних солей AK, ідентичні (рис.). Це погоджується з тим, що AK поводить себе відносно катіонів двовалентної міді як тридентантний ліганда — виклю-чає утворення міжмолекулярних водневих зв’язків, створюючи тим са-мим можливість існування мідних солей D, L-AK у вигляді конгломерату D- і L-форм.

Наведене пояснення дозволяє судити про механізм процесу, покла-деного в основу розробленої нами технології одержання оптичних ізо-мерів AK. При цьому було використано факт існування мідного комплексу AK у розчинній протонованій формі  $[CuHL]^+$  ( $IgB = 4,02 \pm 0,04$ ) у кислій області значень  $pH (\approx 1,3)$  і нерозчинного — CuL ( $pH > 4,0$ ), де L — депро-тонована форма ліганду [2]. Хімічна схема розділення D,L-AK на оп-тичні ізомери наведена нижче.

Згідно з наведеною схемою робочий розчин, який містить мідні комплекси D,L-AK і L-AK (або D-) у протонованій формі і заданих вагових співвідношеннях, а також мінеральні або органічні кислоти, пере-сичують при підвищенні температурі певною кількістю мідного комплек-су D,L-AK (CuL). Після кристалізації і відокремлення L-ізомеру (або D-) маточник, що містить  $[CuHL]^+$  у вигляді D,L- і D-форм, використали аналогічним чином для виділення D-мідного комплексу (або L-), багато-разово повторюючи цей процес.

Вихідний робочий розчин одержують за одним з наступних методів:

1) розчиненням мідного комплексу D,L-AK при температурі 60–100 °C у водних розчинах кислот з  $pK < 4$ , мідні солі яких розчинні у воді (наприклад, мурашина, малеїнова, соляна, сірчана, азотна та інші кисло-

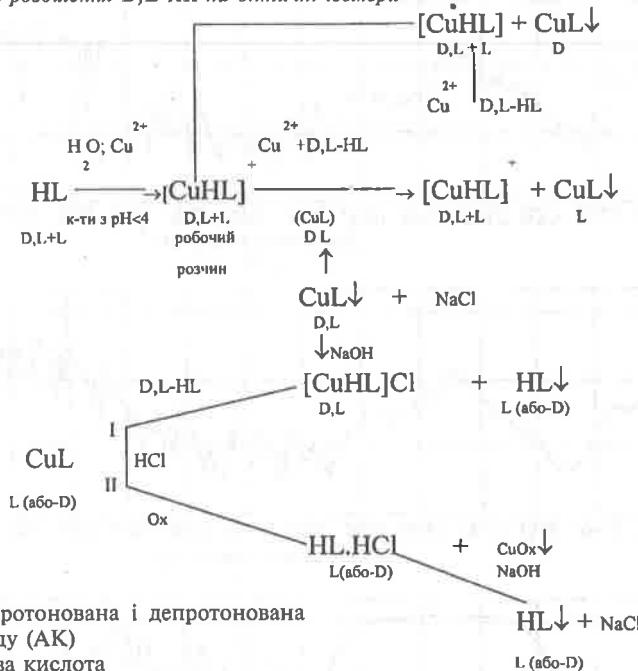


ІЧ-спектри D,L-AK (1), L-AK (2), двозаміщених солей D,L-AK (3) і L-AK (4)

ти), або взаємодію у водних розчинах цих кислот при зазначеній вище температурі D,L-AK з мідьвмісними сполуками (мольне співвідношення останніх 1:1); одержаний пересичений розчин затравлюють мідним комплексом D- або L-AK і витримують 3 год при температурі 15—30 °C для кристалізації. Оптично активний мідний комплекс, що виділився, відфільтрівують, а маточник, який містить мідні комплекси D,L-AK і одного з оптичних ізомерів у співвідношенні від 2:1 до 4:1, багаторазово використовують як робочий розчин для наступних операцій розділення мідного комплексу рацемату, як описано вище;

2) розчиненням у підкисленій воді відповідних кількостей рацемічного і оптично активного мідного комплексу АК; багаторазові пересищення робочого розчину проводять при температурі 60—100 °C мідним комплексом рацемату, взятым у подвійній кількості по відношенню до

Хімічна схема розділення D,L-AK на оптичні ізомери



оптично активної солі АК, яка знаходиться у вихідному робочому розчині. Пересичення можна також проводити шляхом додавання у вихідний розчин еквівалентних кількостей D, L-АК та мідьвмісних сполук, наприклад, міді вуглекислої основної, міді оцтовокислої та ін. з наступним витримуванням для кристалізації при певній температурі протягом певного часу.

Температура кристалізації може коливатися від 0 °C до 50 °C, відповідно час — від 10 хв до 3 год.

Оскільки робочий розчин, пересичений мідним комплексом АК, постійно містить надлишкову кількість одного з ізомерів, то немає необхідності у внесенні додаткової кількості затравки для ініціювання кристалізації.

При проведенні процесу практично виділяється стільки оптично активного ізомеру, скільки було додано мідного комплексу рацемату для пересичення робочого розчину. Таким чином, вихід по розділенню кінцевих продуктів близький до теоретичного, а робочий розчин використовують практично необмежену кількість разів.

Для виділення оптично активних кислот з їхніх мідних комплексів останні обробляються або щавлевою кислотою, або після переведення у протоновану форму — D,L-аспарагіновою кислотою. D- або L-АК, що виділилася, очищають відомим способом, наприклад, перекристалізацією з води при співвідношенні АК : вода = 1:25 з застосуванням вугілля активного освітлюючого.

Для регенерації оптично активної АК, яка залишається в маточнику після перекристалізації, її переводять у малорозчинні мідні комплекси за описаним вище способом і після відокремлення додають на стадії зруйнування мідного комплексу відповідного ізомеру.

Вихід технічного продукту — 90—95 %, очищеного — 79—84 %.

Співвідношення мідних комплексів D,L-АК і мідного комплексу оптично активної кислоти, а також співвідношення між вмістом мідних комплексів цих кислот у робочому розчині і комплексу рацемату, що додається, обрані на підставі низки експериментальних досліджень.

При цих співвідношеннях забезпечується збереження співвідношення між рацемічним й оптично активним мідними комплексами протягом багаторазового використання робочого розчину, а також постійні кількості оптичних ізомерів, одержуваних з кожної операції при постійності температури і часу кристалізації.

## Висновки

1. Розроблено оригінальний спосіб одержання оптичних ізомерів D,L-аспарагінової кислоти.
2. Запропоновано механізм процесу розділення, який потверджено методом ІЧ-спектроскопії.
3. Результати дослідження покладено в основу промислової технології виробництва D- і L-АК.

1. А.с. 959385 ССР, МКІ С 07 с 101/22. Способ получения D, L-аспарагиновой кислоты / И.И.Новик, Б.Г.Ясницкий, В.А.Оридорога и др. (ССР). – Заявлено 03.01.80; Бюл. № 23.
2. Боос Г.А., Соловьева Т.Ф., Захаров А.В. // Журн. неорган. химии. – 1979. – Т. 24, № 7. – С. 1914.
3. Пичугин В.В., Гацура В.В., Хаджай Я.И. // Тез. докл. I Всесоюз. симп. "Фармакологическая коррекция кислородзависимых патологических состояний". – М., 1984. – С. 141.

Надійшла до редакції 02.08.99.

*И.И.Новик, В.А.Оридорога, Н.П.Бублик, И.П.Ковалев*

## РАЗРАБОТКА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработан оригинальный промышленно-приемлемый способ получения оптических изомеров аспарагиновой кислоты расщеплением кристаллизацией медных комплексов рацемата.

Предложенный механизм процесса разделения подтвержден методом ИК-спектроскопии и положен в основу разработанной технологии.

*I.I.Novik, V.O.Oridoroga, M.P.Bublic, I.P.Kovalevov*

## ELABORATION INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF PRODUCTION OF OPTICAL ISOMERS ASPARTIC ACID

### SUMMARY

It has been elaborated original industry method for production of optical isomers aspartic acid by crystallization splitting of cuprous complexes racemate.

УДК 615.014.2-2-07.616.314.17+616.314.17+616.314-002-084-08

Л.Л.ДАВТЯН, канд. фармац. наук, О.Ф.ПИМИНОВ, д-р фармац. наук, проф., Р.С.КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф., В.А.ЯКУЩЕНКО, канд. фармац. наук, Н.Ф.ДЗЮБАН, канд. біол. наук, доц., С.В.БІРЮКОВА, д-р мед. наук, проф., С.С.СРОШЕНКО, лікар, О.Я.КОРИТНЮК, лікар, А.П.ГРОХОЛЬСЬКИЙ, д-р мед. наук, проф.

## ТЕХНОЛОГІЯ ТА ПРИЛАД ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПАРОДОНТАЛЬНИХ ПЛІВОК

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика*

Використання хіміотерапевтичних та фітохімічних засобів для лікування пародонтозу пов'язано з деякими складностями в нанесенні та фіксуванні препарату в ротовій порожнині. Оптимальною щодо цього

лікарською формою можна вважати біорозчинні полімерні плівки, які легко наносяться на ранову поверхню і характеризуються пролонгованим вивільненням активних компонентів.

У процесі розробки технології стоматологічних пародонтальних плівок (СПП) з екстрактом живокосту лікарського, як основної діючої речовини, нами було вивчено деякі особливості їх виробництва з урахуванням особливості хімічного складу рослинної субстанції [10].

Технологія отримання СПП визначає значною мірою зміни надмолекулярної структури полімеру. При формуванні плівок з розчинів на їх вторинну структуру, насамперед, впливають характер розчинника, використовувані пластифікатори, температура сушіння, а також структура поверхні, з якою стикається плівкоутворюючий розчин [5, 7].

Найпоширенішими методами промислового виробництва СПП є процеси екструзії розплаву полімеру або розливу його на поліровану поверхню [8, 11, 15]. Однак процеси екструзії звичайно проходять при високих температурах, які спричиняють розклад перероблюваних матеріалів, у зв'язку з чим цей метод отримання СПП на основі гідрофільних полімерів не може бути впроваджений.

Тому, виходячи з фізико-хімічних властивостей полімерів, нами для отримання СПП було обрано спосіб поливу розчину на поліровану поверхню. Технологія методу поливу зводиться до отримання молекулярних розчинів лікарських речовин у носіях — високомолекулярних сполуках, які після видалення розчинника утворюють гомогенну плівку. Основними стадіями даного процесу є виготовлення розчину, його фільтрування, дезаерація, формування та сушіння плівки.

Для отримання СПП в лабораторних умовах нами запропоновано форму з нержавіючої сталі, яка являє собою рознімну металеву конструкцію, і складається з основи, переходного кільца та кришки. Загальна маса форми 950 г. Основа з двох боків має отвір, через який при натискуванні кришкою йде видалення залишкового об'єму полімерного розчину (з таким розрахунком, щоб після сушіння товщина плівок стала 0,35 мм). У процесі сушіння через отвір здійснюється обмін повітря і полімер втрачає властивості текучості, набуваючи склоподібного стану. При випаровуванні залишків розчинника в'язкість полімерного розчину швидко зростає і деякі релаксаційні процеси, пов'язані зі зміною форми макромолекул або з переміщенням найбільших його сегментів, припиняються [2, 3, 4, 13, 14].

Важливим моментом у технології отримання СПП є процес сушіння. Його проводять як при кімнатній температурі, так і при температурі 40 — 70 ° С [6, 9, 12]. Таким чином, температура сушіння є одним з основних параметрів отримання плівок.

Висушування проводили у сушильній шафі типу 2И-151, при температурі 60 + 1 ° С. Нагрівати СПП вище 70 ° С не потрібно, бо починається помітна деформація плівок, яка пов'язана із зміною надмолекулярної структури полімеру. Щоб прискорити час сушіння, порожню форму нагрівали протягом 34 хв в сушильній шафі при температурі 60 ° С. За цей час температура форми зрівнювалася з робочою температурою отримання СПП. Час нагрівання форми визначали за формулою

$$N = K \frac{V}{S}, \text{ де} \quad (1)$$

N — нагрівання, хв;

V — об'єм тіла, см<sup>3</sup>;

S — поверхня тіла, см<sup>2</sup>;

K — сумарний фізичний фактор нагрівання хв/см.

Співвідношення, позначене нами як  $W$ , можна розрахувати за формулouю

$$W = \frac{d \cdot l d}{4l + 2d}, \text{ де} \quad (2)$$

$d$  – діаметр форми, см (у нашому випадку 6 см);

$l$  – висота форми, см (у нашому випадку 3 см).

Підставляючи ці значення у формулу, отримуємо величину геометричного значення тіла:  $W = 0,75$ .

Сумарний фізичний фактор нагрівання ( $K$ ) до 400 °C [13] при масі форми 950 г дорівнює  $K = 45$ . Таким чином, розрахований час нагрівання ( $N$ ) форми становить 34 хв

$$N = K \cdot W, \text{ де} \quad (3)$$

$K$  – сумарний фізичний фактор нагрівання, хв/см;

$W$  – геометричний показник тіла.

Плівки, висушені до залишкової вологості 10 – 15 %, завдяки невеликому ступеню адгезії легко знімались з поверхні форми. Такий великий відсоток вологості потрібен для полегшення процесу розрізання спеціальним розробленим нами квачем. Із СПП висікали кусочки овальної форми розміром 9,0x4,5x35 мм і досушували їх до залишкової вологості 7–10 % (ТФС 42-439-75 “Полімер біорозчинний”). Усі технологічні операції проводили в асептичних умовах. СПП фасували по 10 штук у целофанові пакети і стерилізували ультрафіолетовою лампою при довжині хвилі 254 нм.

## Висновки

1. Запропоновано форму з нержавіючої сталі для отримання та різання СПП на гідрофільних основах з рослинними екстрактами.

2. Розроблена технологія дозволяє прискорити процес лабораторного виробництва специфічних лікарських форм для використання у стоматології.

1. Агуреев В.И. Металловедение и термообработка металлов. — М., 1978. — С. 52.
2. Алюшин М.Т., Артемьев А.Н., Тракман Б.Г. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической промышленности. — М., 1974. — С. 56–62.
3. Анохин В.В. Химия и физикохимия полимеров. — К.: Вищ. шк., 1987. — 399 с.
4. Биополимеры / Под ред. акад. В.В.Коршака и д-ра хим. наук И.А.Ямского. — М.: Мир, 1988. — 536 с.
5. Бергильсон Л.Д. Мембранны, молекулы, клетки. — М.: Наука, 1982. — 182 с.
6. Гуль В.Е., Дьяконова В.П. Физико-химические основы производства полимерных пленок. — М.: Высш. шк., 1978. — 279 с.
7. Гуль В.Е., Кулезнев В.Н. Структура и механические свойства полимеров. — М.: Высш. шк., 1979. — 352 с.
8. Козлов П.В., Панков С.П. Физико-химические основы пластификации полимеров. — М.: Химия, 1982. — 224 с.
9. Майчук Ю.Ф., Давыдов А.Б., Хромов Г.Л. // Фармация. — 1978. — Т. 24, № 1. — С. 60–62.
10. Лікарські рослини / За ред. акад. А.М.Гродзинського. — К.: УРЕ, 1992. — 544 с.
11. Платэ Н.А., Васильев А.Е. / Хим.-фармац. журн. — 1980. — Т. 14, № 7. — С. 16–30.
12. Полимерные пленочные материалы / Под ред. В.Е.Гуля. — М.: Химия, 1976. — 248 с.
13. Полимеры специального назначения: Пер. с яп. / Под ред. Н.Исэ, И.Табуен. — М., 1983. — С. 15–35.
14. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. акад. В.П.Георгієвского и проф. Ф.А.Конева. — Х.: ООО “Рірег”, 1996. — 780 с.
15. Шур А.М. Высокомолекулярные соединения. — М.: Высш. шк., 1981. — 656 с.

Надійшла до редакції 14.07.98.

*Л.Л.Давтян, А.Ф.Пиминов, Р.С.Корутнюк, В.А.Якущенко, Н.Ф.Дзюбан,  
С.В.Бирюкова, С.С.Ерошенко, А.Я.Корутнюк, А.П.Грохольский*

## ТЕХНОЛОГИЯ И ПРИБОР ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ПЛЕНОК

Предложена форма из нержавеющей стали для получения стоматологических пародонтальных пленок (СПП) на гидрофильных основах. Разработанная технология позволяет ускорить процесс получения специфических лекарственных форм для использования в стоматологии.

*L.L.Dautian, O.F.Piminov, R.S.Korutnyuk, V.A.Iakuschenko, N.F.Dzuban,  
S.V.Birukova, S.S.Eroschenko, O.I.Korutnyuk, A.P.Groholsky*

## TECHNOLOGY AND STEELINESS SHAPE FOR RECEIVE THE STOMATOLOGY PARODONTAL RUBBERS

### SUMMARY

The steeliness shape for receive the parodontal rubbers is making. This technology allow receive specific drug for use in the stomatology.

УДК 615.322:582.475.4:581.192

*Г.Л.ВОСКОБОЙНИКОВА, аспірант*

## ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЖИВИЦІ СОСНИ ЛІСОВОЇ

*Запорізький державний медичний університет*

Лікарська рослинна сировина містить комплекс біологічно активних речовин, різноманітних за хімічною структурою і терапевтичною дією, у збалансованому, гармонічному поєднанні, що зумовлює широке її використання в науковій та народній медицині [1].

Особливої уваги заслуговують природні бальзами, одним з яких є живиця (*Terebinthina communis*) сосни лісової. Зацікавлення живицею сосни зумовлене тим, що хімічний склад її представлений хемотипом терпеноїдів. Крім того, воно містить дубильні речовини, смоляні кислоти, спирти або резени, а також складні сполуки резенів та дубильних речовин — резитаноли [2, 9, 14].

За фізико-хімічними властивостями живиця являє собою розчин смоли-каніфолі (65—70 %) в ефірній олії — скіпидарі (15—30 %). Живиці різних видів сосни відрізняються за деякими фізичними та хімічними параметрами (табл. 1) [3,4].

Методом газо-рідинної Таблиця 1

хроматографії з живиці виділено кілька фракцій: монотерпенова, дітерпенова, сесквітерпенова, смоляні кислоти, спирти та альдегіди [4, 13—18]. Основні компоненти названих фракцій наведено в табл. 2.

Спектр біологічної активності терпеноїдів живиці широкий. Хемотипу терпеноїдів взагалі не властива вузькоспецифічна дія [8, 9, 19].

Монотерпеноїди виявляють знеболючу, антимікробну, антифункціальну, протизапальну, антисептичну, антивірусну, протипухлинну дії.

© Г.Л.Воскобойнікова, 1999

| Фізико-хімічні показники живиці деяких видів сосни |           |              |                |
|----------------------------------------------------|-----------|--------------|----------------|
| Вид                                                | $n_{D22}$ | $[a]^{25}_D$ | Кислотне число |
| Сосна жеребчаста<br>( <i>Pinus mugo</i> )          | 1,5240    | - 16,6       | 150—153        |
| С. Веймутова<br>( <i>Pinus strobus</i> )           | 1,5227    | + 2,6        | 129—131        |

Таблиця 2

Хімічний склад живиці сосни лісової

| Фракції         | Якісний склад | Кількісний вміст, % | Фракції         | Якісний склад      | Кількісний вміст, % |
|-----------------|---------------|---------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| Монотерпенова   | α-пінен       | 1,5                 | Дитерпенова     | абіетадіен         | < 0,1               |
|                 | β-пінен       | 1,7                 |                 | дегідроабіетадіен  | < 0,1               |
|                 | Δ-карен       | 85,6                |                 | ізопімарадіент     | < 0,1               |
|                 | мірцен        | 0,5                 |                 | абіенова           | 15-29               |
|                 | β-феландрен   | 4,7                 |                 | дегідроабіенова    | 1,8-33              |
|                 | лімонен       | 1                   |                 | неоабіенова        | 14,0-18,6           |
|                 | γ-терпінен    | 1,4                 |                 | пальюстра          | 24,6-16,3           |
|                 | лонгіфолен    | 23,7                |                 | пімарова           | 7,5-0,4             |
|                 | δ-кадинен     | 20                  |                 | сандаракопімарова  | 1,6-2,0             |
|                 | α-кадинен     | 8,2                 |                 | антікопалова       | 18,7                |
| Сесквітерпенова | α і γ-мурален | ≤ 1                 | Первинні спирти | ізопімарова        | 0,6-0,5             |
|                 | γ-кадинен     | ≤ 1                 |                 | загальна кількість | до 95               |
|                 | β-бізаболен   | ≤ 1                 |                 | у вільному стані   |                     |
|                 | фарнезен      | ≤ 1                 |                 | пімаринол          | 20,3                |
|                 | γ-елемен      | ≤ 1                 |                 | ізопімарол         | 24,6                |
|                 | аг-куркумен   | ≤ 1                 |                 | дегідроабіетинол   | 13                  |
|                 | β-селинен     | ≤ 1                 |                 | абіетинол          | 15                  |
|                 | α-гумулен     | ≤ 1                 |                 | неоабіетинол       | 6,7                 |
|                 | каріофілен    | 1-5                 |                 | пальюстрол         | 23,1                |

Сесквітереноїди проявляють знеболюючу, протиепілептичну, холеретичну та холагенну дію [7, 20].

Антимікробна дія терпеноїдів поширюється практично на всі групи мікроорганізмів. Активність деяких похідних терпеноїдів живиці найбільш виражена відносно *Staphylococcus aur.*, *Streptococcus sp.*, *Pseudomonas aur.*, *Enterococcus sp.*. Виявлено, що антимікробна активність терпеноїдів збільшується залежно від їх структури. Більш високою активністю характеризуються кисневмісні терпеноїди — сесквітерпени. Наявність антимікробних властивостей виявлена у чотирьох речовин: дитерпеноїдів — дегідроабіенової кислоти, її аміну та аміду і сесквітерпеноїду — бізабололу, а також у цитранеолу — складової частини живиці. Антифунгальну активність виявлено у сквалену [10, 20].

Терпеноїди мають виражені ліпофільні властивості, тому легко поглинаються шкірою та слизовими оболонками. Ліпофільні властивості, а також бактерицидна та протизапальна дія дають можливість використовувати живицю у вигляді м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування, які виявляють передбачуваний терапевтичний ефект [6].

Живиця здавна знаходить застосування в народній медицині для лікування фурункулів, абсцесів, панарицію, гнійних та виразкових захворювань шкіри у вигляді мазей з 25–30 % концентрацією діючих речовин [11–13]. В медицині її застосовують у вигляді пластирів та мазей; білою емульсією терпентину лікують неврити у хворих лепрою, з скипидару отримують фармацевтичний препарат — терпінгідрат, з каніфолі готують медичний клей — kleол [3, 8].

## Висновок

Дані наукової літератури щодо складу та біологічної активності живиці сосни лісової свідчать, що унікальний за хімічним складом комплекс діючих речовин та специфічні фізико-хімічні властивості живиці можуть стати передумовою для більш широкого застосування цього природного бальзаму в медичній практиці, опрацювання на її основі сучасних високоефективних лікарських препаратів, які за ефективністю не поступатимуться відомим імпортованим в Україну фітопрепаратам.

1. Асеева Т.А., Панцев Б.Б., Хапкин И.С. и др. // Раст. ресурсы. — 1985. — Т. 21, Вып. 1. — С. 15—25.
2. Бондаренко А.К., Чуб В.Г. и др. Лекарственные растения юга Украины (заготовка, воспроизведение, применение). — К.: Здоров'я, 1992. — 264 с.
3. Большакова В.И., Хан В.А., Дубовенко Ж.В. // Химия природ. соединений. — 1985. — № 6. — С. 168—172.
4. Большакова В.И., Деменкова Л.И., Щмидт Э.Н. и др. // Там же. — 1987. — № 2. — С. 212—214.
5. Газохроматографическое определение состава летучих компонентов живиц некоторых видов хвойных // Там же. — 1990. — № 5.
6. Георгиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Г. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск, 1990. — С. 107—113.
7. Дмитрук С.Е., Смородин В.В., Степень Р.А. // Состояние фармации в Сибири и на Дальнем Востоке. — Томск, 1991. — С. 54—56.
8. Иванов С.И. Лекарственные средства в народной медицине. — М.: Воен. изд-во, 1992. — 448 с.
9. Круглкова Г.О., Лебеда А.П., Багацька Т.С. // Фармац. журн. — 1997. — № 5. — С. 73—76.
10. Колесникова Р.Д., Тағильцев Ю.Г., Черцевский В.А. и др. // Растит. ресурсы. — 1985. — Т. XXI. — С. 163—169.
11. Максютина Н.П., Комисаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. Растительные лекарственные средства. К.: Здоров'я, 1985. — С. 61.
12. Мамчур Ф.І. Цілюще зело. — К.: Здоров'я, 1993. — С. 165.
13. Махнук В.П. Лекарственные растения в народной медицине. — М.: Нива России, 1992. — С. 331.
14. Попов А.И., Егорова И.Н. // Раст. ресурсы. — 1993. — Т. 29., Вып. 1. — С. 21—26.
15. Ралдугин В.А., Деменкова Л.И., Пантегова В.А. // Химия природ. соединений. — 1985. — № 2. — С. 206—211.
16. Рошин В.И., Колодынская Л.А., Ралдугин В.А. // Там же. — 1985. — № 3. — С. 345—351.
17. Сур С.В. // Хим.-фармац. журн. — 1990. — № 5. — С. 42—50.
18. Сур С.В. // Раст. ресурсы. — 1993. — № 3. — С. 98.
19. Чернодубов А.И., Латыш В.Г. // Там же. — 1993. — № 3. — С. 105—111.
20. Gybrynonicz O. // Farm. Pol. — 1988. — № 4. — С. 209—213.

Надійшла до редакції 19.02.99.

### Г.Л. Воскобойникова

#### ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИВИЦЫ СОСНЫ ЛЕСНОЙ

В статье освещены данные научной литературы, касающиеся химического состава, физико-химических свойств, спектра биологического действия, а также возможности применения природного комплекса действующих веществ живицы сосны лесной (*Pinus silvestris*).

### G.L. Voskoboynikova

#### PECULIARITIES OF COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BALSAM TEREBINTHINA COMMUNIS

#### SUMMARY

In this article one can read the data of scientific literature concerning of chemical properties, spectrum of biological action and also possibilities of application of natural complex of active substances of balsam of Pine (*Pinus silvestris*).



УДК 615.322:582.975

В.Г.КОРНІЄВСЬКА, провізор, В.С.ДОЛЯ, д-р фармац. наук, проф.

### ЖИРНА ОЛІЯ ВАЛЕРІАНИ ПАГОНОНОСНОЇ І ВАЛЕРІАНИ ВИСОКОЇ

#### Запорізький державний медичний університет

Валеріана пагононосна (*Valeriana stolonifera* Czern.) і валеріана висока (*Valeriana exaltata* Mikan) родини валеріанових (Valerianaceae) вживаються при головному болю [1], заспокоюють нервову систему при

© В.Г.Корнієвська, В.С.Доля, 1999

безсонні, збудженні [2] і разом з іншими видами валеріані входять до збірного виду *Valeriana officinalis* L.

Ми досліджували насіння рослин, зібране на дослідних ділянках Запорізького медичного університету. Жирну олію екстрагували в апараті Сокслета петролейним ефіром (т. кип. 40–60 °C). Суміш жирних кислот з олії виділяли лужним гідролізом, піддавали гарячому метанолізу метилатом натрію в середовищі абсолютного метанолу. Отримані метилові ефіри жирних кислот аналізували на газорідинному хроматографі “Цвет”, модель 4 з полум'яно-іонізаційним детектором ДП-1. Жирні кислоти ідентифікували, порівнюючи час їх утримання на хроматограмі з часом утримання відомих зразків, і методом внутрішньої стандартизації. Дослідження проводили у чотириразовій повторюваності.

Таблиця 1

*Фізико-хімічні властивості олії та кислот, виділених з видів валеріані*

| Показники                      | Валеріана пагононасна | Валеріана висока |
|--------------------------------|-----------------------|------------------|
| Вага 1000 насінин, г           | 0,22                  | 0,32             |
| Вміст олії, %                  | 20,03±0,05            | 24,31±0,19       |
| Показник заломлення, $n^{20D}$ | 1,4762                | 1,4776           |
| Кислотне число, мг КОН         | 1,18±0,01             | 1,67±0,08        |
| Число омилення, мг КОН/г       | 183,53±0,25           | 181,94±0,43      |
| Йодне число, % йоду            | 136,79±0,06           | 137,19±0,63      |
| Роданове число, % йоду         | 87,24±0,07            | 87,68±0,18       |
| Число Рейхерта-Мейссля, %      | 1,03±0,01             | 1,07±0,05        |
| Число Поленське, %             | 0,56±0,01             | 0,54±0,02        |
| <b>Кислоти</b>                 |                       |                  |
| Йодне число, % йоду            | 140,09±0,13           | 142,85±0,32      |
| Роданове число, % йоду         | 90,13±0,07            | 91,86±0,35       |
| Число нейтралізації, мг КОН    | 188,45±0,21           | 188,43±0,18      |
| Середня молекулярна вага       | 293,74±0,28           | 296,50±0,21      |

Таблиця 2

*Склад жирних кислот олії за даними газо-рідинної хроматографії*

| Кислота, % *    | Індекс С, % | Валеріана пагононасна | Валеріана висока |
|-----------------|-------------|-----------------------|------------------|
| Капронова       | 6:0         | 0,04±0,00             | сл.              |
| Каприлова       | 8:0         | 0,03±0,00             | сл.              |
| Капринова       | 10:0        | 0,04±0,00             | сл.              |
| Лауринова       | 12:0        | 0,06±0,00             | сл.              |
| Міристинова     | 14:0        | 0,10±0,00             | сл.              |
| Пальмітинова    | 16:0        | 5,44±0,02             | 7,35±0,02        |
| Пальмітолеїнова | 16:1        | 0,78±0,00             | 0,42±0,00        |
| Маргаринова     | 17:0        | 0,58±0,00             | сл.              |
| Гептадекаенова  | 17:1        | 0,47±0,00             |                  |
| Стеаринова      | 18:0        | 2,38±0,02             | 1,85±0,02        |
| Олеїнова        | 18:1        | 8,80±0,01             | 8,14±0,05        |
| Лінолева        | 18:2        | 61,06±0,05            | 64,08±0,09       |
| Ліноленова      | 18:3        | 3,94±0,00             | 2,88±0,04        |
| Арахінова       | 20:0        | 1,07±0,00             | —                |
| Ейкоенова       | 20:1        | —                     | 1,54±0,02        |
| Ейкозадієнова   | 20:2        | —                     | 1,63±0,04        |
| Ерукова         | 22:1        | 8,25±0,03             | 6,62±0,06        |
| Докозадієнова   | 22:2        | 7,90±0,01             | 5,38±0,04        |

Примітка. Коротке позначення кислот: число в індексі до двокрапки – кількість вуглецевих атомів у молекулі, після двокрапки – кількість подвійних зв’язків у молекулі; — – кислота не міститься, сл. – кислота міститься в кількості менше 0,01 %

З даних, наведених у табл. 1 та 2, видно, що вміст олії в насінні обох видів валеріані становить  $20,03 \pm 0,05\%$  і  $24,31 \pm 19\%$  відповідно. Олії

мають низькі показники чисел: кислотного, Рейхерта-Мейссля і Поленське. За величиною йодного числа вони відносяться до напіввисихаючих. В оліях визначено 16 жирних кислот. У найбільшій кількості міститься лінолева кислота ( $61,06 \pm 0,05\%$  і  $64,08 \pm 0,09\%$ ).

## Висновок

Встановлено фізико-хімічні показники жирної олії ( $20,03 \pm 0,05\%$  і  $24,31 \pm 0,19\%$ ) насіння валеріані пагононосної та валеріані високої; методом газо-рідинної хроматографії в ньому знайдено 16 жирних кислот. Олії валеріані пагононосної і валеріані високої містять велику кількість лінолевої кислоти ( $61,06 \pm 0,05\%$  і  $64,08 \pm 0,09\%$ ) відповідно.

1. Фурса Н.С., Корниевский Ю.И., Мазур И.А. Валериана – корень жизни. – Запорожье, 1996. – 122 с.
2. Фурса С.М., Цуркан А.О., Глевська О.В. та ін. // Фармац. журн. – 1998. – № 2. – С. 73–78.

Надійшла до редакції 26.05.99.

*В.Г.Корниевская, В.С.Доля*

## ЖИРНОЕ МАСЛО ВАЛЕРИАНЫ ПОБЕГОНОСНОЙ И ВАЛЕРИАНЫ ВЫСОКОЙ

Установлены физико-химические показатели жирного масла семян валерианы побегоносной и в. высокой ( $20,03 \pm 0,05\%$  и  $24,31 \pm 0,19\%$ ), методом ГЖХ показано наличие 16 жирных кислот. Жирные масла валерианы побегоносной и в. высокой содержат большое количество линолевой кислоты –  $61,06 \pm 0,05\%$  и  $64,08 \pm 0,09\%$  соответственно.

*V.G.Kornjevska, V.S.Dolja*

OILS OF VALERIANA STOLONIFERA CZERN. AND VALERIANA EXALTATA MIKAN.

## SUMMARY

Seeds from two species *Valeriana stolonifera* Czern. and *V. exaltata* Mikan. were analyzed by standart procedures for oil. The oil content of seeds range between  $20,03 \pm 0,05\%$  and  $24,31 \pm 0,19\%$ . The fatty acid composition of the oils was determined by GLC (gas – liquid – chromatography). Linoleic acid ( $61,06 \pm 0,05\%$  and  $64,08 \pm 0,09\%$ ) ais the major component of fatty oils.

УДК 582.949.27[581.192:665.527.64-665.529.652/656]

*В.С.ДОЛЯ, д-р фармац. наук, проф., В.І.МОЗУЛЬ, канд. фармац. наук,  
доц., О.Б.ПРИХОДЬКО, аспірант, Т.В.КАЛЮЖНА, аспірант,  
В.В.МАЛИХІН, В.В.КАРПЕНКО, О.В.ДОЛЯ, Є.В.ДОЛЯ*

## ЕФІРНІ ОЛІЇ РОСЛИН РОДУ М'ЯТА ТА ЧЕБРЕЦЬ

*Запорізький державний медичний університет*

Інтерес до дикорослих видів роду м'ята (*Mentha L*) та чебрець (*Thymus L*) зумовлений тим, що ефірні олії цих рослин фармакологічно високоактивні і є сумішшю різних органічних сполук, у зв'язку з цим вони широко застосовуються в медицині, харчовій, лікеро-горілчаній промисловості, косметиці [3, 6, 7].

Метою даного дослідження було вивчення вмісту ефірних олій цих рослин, а також кількісне визначення окремих компонентів, що входять до їх складу.

Об'єктам дослідження були зразки надземної частини *Mentha longifolia* (L) Huds та *Mentha aquatica* L., *Thymus marschallianus* Willd, *Thymus*

pallasianus H. Braun, які зустрічаються в природних умовах в різних областях України [9]. Для аналізу 100 г рослинного матеріалу (висушені стебла, листя, квітки) подрібнювали до частинок завбільшки 0,3—0,5 см і вилучали з нього ефірну олію методом гідродистиляції [2]. Результати досліджень, а також фізико-хімічні константи ефірних олій чотирьох представників родини ясноткові наведено в табл. 1.

Якісний та кількісний склад основних компонентів ефірної олії визначали методом газорідинної хроматографії. Умови хроматографування наведено раніше [7].

Ідентифікацію компонентів проводили методом порівняння часу затримання на хроматограмі відомих зразків [1].

Визначення кількісного вмісту основних компонентів проводили методом внутрішньої нормалізації [3, 6, 8]. Порівняльні дані щодо компонентного вмісту ефірних олій досліджуваних рослин наведено в табл. 2.

На хроматограмах ефірної олії м'яти довголистої зареєстровано 18 піків, 16 з яких ідентифіковано. Відзначено високий вміст піперитону (28,33 %), ментолу (15,53 %), ментону (16,18 %).

Таблиця 1

*Результати визначення кількісного вмісту та фізико-хімічні показники ефірних олій видів роду м'ята та чебрецю*

| Вид              | Вміст ефірної олії, % | Густина, D <sub>20</sub> | Показник залимання, n <sub>D<sub>20</sub></sub> | Кислотне число | Ефірне число |
|------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------------|
| М'ята довголиста | 0,97                  | 0,9793                   | 1,4722                                          | 0,95           | 8,95         |
| М'ята водяна     | 1,09                  | 0,8938                   | 1,4821                                          | 0,88           | 6,74         |
| Чебрець Маршалла | 0,84                  | 0,8212                   | 1,5018                                          | 0,86           | 6,04         |
| Чебрець Палласа  | 0,91                  | 0,8218                   | 1,5022                                          | 1,15           | 6,16         |

Таблиця 2

*Результати кількісного визначення вмісту компонентів ефірних олій листя м'яти і трави чебрецю*

| №  | Компоненти                  | Вміст компонентів в ефірній олії, % |               | Компоненти    | Вміст компонентів в ефірній олії, % |                 |
|----|-----------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------------|-----------------|
|    |                             | м'яти довголистої                   | м'яти водяної |               | чебрець Маршалла                    | чебрець Палласа |
| 1  | α-Пінен                     | 1,76                                | 0,79          | γ-Туйен       | 2,76                                | 17,63           |
| 2  | β-Пінен                     | 1,88                                | 0,95          | α-Пінен       | 3,89                                | 1,79            |
| 3  | Сабінен                     | 2,44                                | 2,87          | Камfen        | -                                   | 2,51            |
| 4  | Мірцен                      | 0,55                                | 0,94          | Мірцен        | 5,90                                | 16,85           |
| 5  | Лімонен                     | 7,73                                | 4,14          | α-Терпінен    | 2,22                                | 8,04            |
| 6  | Камfen                      | 1,38                                | 1,92          | γ-Терпінен    | 10,78                               | 17,51           |
| 7  | 1,8-Цінеол                  | 0,86                                | 3,16          | Ліналоол      | 2,67                                | 5,13            |
| 8  | Інканол                     | 0,64                                | 2,84          | Цитронелаль   | 3,31                                | 9,59            |
| 9  | Ліналоол                    | 0,67                                | 2,02          | Камфора       | 1,02                                | 8,83            |
| 10 | Ментон                      | 16,18                               | 6,26          | Борнеол       | 14,70                               | 1,02            |
| 11 | Ментол                      | 15,53                               | 40,49         | Терпінеол     | 30,82                               | 3,70            |
| 12 | Пулегон                     | 0,28                                | 6,89          | Транс-карвеол | 8,45                                | 0,85            |
| 13 | Каріофілен                  | 3,26                                | 0,93          | Цис-карвеол   | -                                   | 0,77            |
| 14 | Неідентифікований компонент | 1,97                                | 1,01          | Карвон        | 6,83                                | 1,86            |
| 15 | Піперитон                   | 28,33                               | 9,37          | Гераніол      | 1,49                                | 0,22            |
| 16 | Неідентифікований компонент | 3,04                                | 8,06          | Тимол         | 1,01                                | 2,53            |
| 17 | Терпінеол                   | 10,20                               | 2,36          | Карвакрол     | 3,18                                | 0,41            |
| 18 | Тимол                       | 3,30                                | 5,81          | Гераніаль     | 0,97                                | 1,30            |

Головними компонентами ефірної олії м'яти водяної є ментол (40,49 %), піперитон (9,37 %), у невеликій кількості присутні мірцен (0,94 %), каріофілен (0,93 %),  $\beta$ -пінен (0,79 %) та  $\alpha$ -пінен (0,95 %).

У результаті проведених досліджень в ефірній олії чебрецю Палласа ідентифіковано 18 сполук, головними з яких є  $\gamma$ -туйєн (17,63 %), мірцен (16,85 %),  $\gamma$ -терпінен (17,51 %). Вміст інших компонентів коливається від слідових кількостей до 9,59 % (цитронелаль).

В ефірній олії чебрецю Маршалла визначено високий вміст терпіненоу (30,82 %), борнеолу (14,7 %),  $\gamma$ -терпінену (10,78 %).

Мікробіологічне дослідження ефірної олії м'яти довголистої і м'яти водяної проводили методом "колодязів" з індикаторними тест-штамами мікроорганізмів [5]. Проведені досліди показали, що ефірні олії м'яти довголистої і водяної виявлялися активними по відношенню до *Staphylococcus aureus* 240, *Escherichia coli* 675, *Bacillus antracoides* 1312 і *Candida albicans* 624. Найчутливішими до ефірної олії є *Bacillus antracoides* 1312 і *Candida albicans* 624.

Антибактеріальна активність ефірної олії видів роду чебрець вивчається.

## Висновки

1. Визначено кількісний вміст ефірних олій в листі м'яти довголистої (0,97 %), м'яти водяної (1,09 %), в траві чебрецю Маршалла (0,84 %) та чебрецю Палласа (0,91 %).

2. Встановлено їх фізико-хімічні константи. В ефірній олії м'яти довголистої ідентифіковано 16 компонентів, серед яких в найбільшій кількості присутні піперитон (28,33 %), ментон (16,18 %), ментол (15,53 %). В ефірній олії м'яти водяної знайдено 18 компонентів, основні з яких — ментол (40,49 %) і піперитон (9,37 %).

Основними компонентами ефірної олії чебрецю Маршалла є терпінеол (30,82 %), борнеол (14,70 %); чебрецю Палласа —  $\gamma$ -терпінен (17,51 %), мірцен (16,85 %),  $\alpha$ -туйєн (17,63 %).

3. Виявлена висока антимікробна активність ефірної олії м'яти довголистої та м'яти водяної.

1. Вяхирев Д.А., Шумунова А.Ф. Руководство по газовой хроматографии. — М.: Медицина, 1975. — 301 с.
2. Государственная фармакопея СССР. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
3. Касумов Ф.Ю. // Масло-жировая пром-сть. — 1983. — №1. — С. 29—30.
4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відпов. ред. А.М.Гродзінський. — К.: Голов. Ред. УРЕ, 1989. — 544. с.
5. Навашин С.М., Фоміна И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1982. — С. 38-50.
6. Николаев А.Г., Писова М.Г. // Раst. ресурсы. — 1988. — Т.XXIV, Вып. 4. — С. 591—597.
7. Приходько А.Б., Доля В.С. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. праць. — Запоріжжя, 1997. — Вип.1. — С. 79—81.
8. Сур С.В. // Раst. ресурсы. — 1993. — Т.XXIX, №1. — С. 98—117.
9. Флора УРСР / За ред. О.Д.Вісюліна. — К.: Вид-во АН УРСР, 1962. — Т.IX. — 689 с.

Надійшла до редакції 16.07.98.

В.С.Доля, В.И.Мозуль, А.Б.Приходько, Т.В.Калюжная, В.В.Малыхин,  
В.В.Карпенко, О.В.Доля, Е.В.Доля

## ЭФИРНЫЕ МАСЛА РАСТЕНИЙ РОДА МЯТА И ТИМИАН

Методом газожидкостной хроматографии анализировали эфирные масла четырех представителей рода мята и темян. Все виды содержат в эфирном масле 16—18 компонентов (максимальное содержание  $\gamma$ -терпинена в видах темян и ментола в видах мяты). Масла анализировали на антимикробную активность.

*V.S.Dolya, V.I.Mozul, O.B.Prihodko, T.V.Kalyuzhna, V.V.Malykhin,  
V.V.Karpenko, O.V.Dolya, Ye.V.Dolya*

## THE OILS OF PLANTS OF THE SPECIES OF MENTHA L AND THYMUS L

### SUMMARY

The oils of four representatives of genus *Mentha* L and *Thymus* L were analysed by GLC.

All the species contain 16-18 components in the oils (maximum Menthol in the *Mentha* L and  $\gamma$ -terpinen in *Thymus* L). The oils were studied for the antibacterial activity.

## **ФІТОХІМІЯ**

УДК 33-002.44.001.6:615.24+615.453.87.1

*I.C.ЧЕКМАН, чл.-кор. НАН і АМН України, М.М.РУМЯНЦЕВА, канд.  
мед. наук, Я.С.ГУДИВОК, д-р мед. наук*

### ПРОТИВІРАЗКОВІ ЗАСОБИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,  
Івано-Франківська медична академія*

Застосування лікарських рослин для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишki до цього часу має, в основному, емпіричний характер. Сучасні довідники з фітотерапії [1, 10, 15, 19, 24, 26] пропонують значну кількість рослин з гастропротективною дією, але тільки незначна їх частина вивчена в експерименті.

Метою дослідження був огляд літератури, а також аналіз власних досліджень стосовно антиульцерогенного впливу лікарських рослин та виділених з них біологічних сполук в експерименті (білі миші, щурі, кролики). Виразку шлунка у тварин викликали різними методами — введенням 5 % оцтової кислоти, бутадіону, аспірину, індометацину, резерпіну, гістаміну, серотоніну, створенням гіпотермічного та іммобілізаційного стресу, перев'язкою воротаря. Досліджувані речовини у вигляді настоїв, відварів, екстрактів, очищених агентів або новогаленових препаратів вводили всередину курсами різної тривалості в порівняльному аспекті з циметидином, метилурасилом, карбеноксолоном — речовинами з загальновідомою антиульцерогенною дією [16, 17, 21, 23, 26].

Оцінку ефективності препарів рослинного походження (табл.) проводили на основі клінічної картини, кількості, площі, глибини виразок, показників кислотності шлункового соку; аналізували механізми антиульцерогеної дії.

Противіразковий ефект було виявлено у лікарських рослин, які містять фізіологічно активні речовини різного хімічного складу. Об'єм альтераций зменшували флавоноїди, кумарини, терпени, секвестрені та сесквітерпенові лактони, полісахариди, алкалоїди, лактони, антоціани, олії, лігнани [2, 4, 7, 8, 11, 14, 23], а також рослинні галенові препарати, які містять суму біологічно активних сполук.

Флавоноїди, тритерпеновий гліказид з нагідок лікарських, офіцинальний препарат “Калефлон” проявляють захисну дію при пошкодженні слизової шлунка аспірином.

В літературі [8, 15, 18, 26] наведено дані про те, що флавоноїди зв'язуються з фосфоліпідними мембраниами, викликаючи специфічні конформаційні зміни, проявляють мембрanozахисну, капілярозміцнюючу,

*Лікарські рослини, що виявили протиінфекційну дію*

| Родина, вид                                            | Досліджуваний препарат                   |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Родина айстрові</i>                                 |                                          |
| Дерев'яний благородний (РФ) <i>Achillea nobilis</i>    | Відвар наземної частини, рідкий екстракт |
| Нагідки лікарські (РФ) <i>Calendula officinalis</i> L. | Календузид з коріння, калефон            |
| Кульбаба лікарська (РФ) <i>Taraxacum officinale</i>    | Водний екстракт з коріння і трави        |
| Оман високий (РФ) <i>Inula helenium</i>                | Відвар наземної частини                  |
| Полин гіркий (РФ) <i>Artemisia absinthium</i>          | Лактони: арсумін, абсінтин               |
| Пижмо звичайне (РФ) <i>Tanacetum vulgare</i>           | Полісаходідний комплекс наземної частини |
| Ромашка лікарська (РФ) <i>Matricaria chamomilla</i>    | Відвар з трави                           |
| Сухоцвіт драговинний (РФ)                              | Відвар наземної частини                  |
| <i>Gnaphalium uliginosum</i>                           |                                          |
| Ехінацея пурпурна (РФ) <i>Echinacea purpurea</i>       | Екстракт з коріння та квіток             |
| Череда трироздільна (РФ) <i>Bidens tripartites</i>     | Екстракт з квіток                        |
| <i>Родина арапієвих</i>                                |                                          |
| Аралія висока (РФ) <i>Aralia elata</i>                 | Настойка та екстракт коріння             |
| Женьшень (РФ) <i>Panax sehinseng</i>                   | Настойка з листя, коріння                |
| Елеутерокок (РФ) <i>Eleutherococcus senticosus</i>     | Екстракт з коріння                       |
| Плющ звичайний (РФ) <i>Hedera helix</i>                | Настойка з листя                         |
| <i>Родина ароїдні</i>                                  |                                          |
| Аїр звичайний (РФ) <i>Acorus calamus</i>               | Відвар з кореневища                      |
| <i>Родина ранникові</i>                                |                                          |
| Вероніка лікарська (РНФ) <i>Veronica officinalis</i>   | Екстракт з трави                         |
| <i>Родина розові</i>                                   |                                          |
| Гадючник в'язолистий (РНФ)                             | Відвар та спиртовий екстракт з квітів    |
| <i>Filipendula ulmaria</i>                             |                                          |
| Горобина звичайна (РФ) <i>Sorbus aucuparia</i>         | Ліпофільний екстракт з плодів            |
| Мигдала гіркий (РФ) <i>Amugdalus communis</i>          | Суспензія плодів                         |
| Перстач прямостоячий (РФ) <i>Potentilla erecta</i>     | Те ж                                     |
| <i>Родина товстолисті</i>                              |                                          |
| Родіола рожева (РФ) <i>Rhodiola rosea</i>              | Рідкий екстракт з коріння                |
| <i>Родина березові</i>                                 |                                          |
| Береза бородавчаста (РФ) <i>Betula verrucosa</i>       | Відвар листя, екстракт з кори            |
| <i>Родина бобівникові</i>                              |                                          |
| Бобівник трилистий (РФ) <i>Menyanthes trifoliata</i>   | Екстракт з листя                         |
| <i>Родина бобові</i>                                   |                                          |
| Астрагал солодколистий (РНФ)                           | Екстракт наземної частини                |
| <i>Astragalus glycyphyllos</i>                         |                                          |
| Солодка гола (РФ) <i>Glycyrrhiza glabra</i>            | Гліцеретова кислота                      |
| Софора японська (РФ) <i>Sophora japonica</i>           | Флавонол, екстракт з коріння             |
| Заяча конюшина багатолиста (РНФ)                       | Екстракт з листя                         |
| <i>Anthyllis polyphylla</i>                            |                                          |
| <i>Родина вересові</i>                                 |                                          |
| Рододендрон жовтий (РНФ)                               | Рододендрин з листя                      |
| <i>Rhododendron luteum</i>                             |                                          |
| Чорниця звичайна (РФ) <i>Waccinium myrtillus</i>       | Антоціанідин з екстракту                 |
| Васильки справжні (РНФ) <i>O.basilicum</i> L.          | Порошок, екстракт з листя                |
| <i>Родина імбирні</i>                                  |                                          |
| Імбир лікарський (РНФ) <i>Zingiber officinalis</i>     | Екстракт з коріння                       |
| Куркума (РНФ) <i>Curcuma</i>                           | Спиртовий екстракт з коріння             |
| <i>Родина злакові</i>                                  |                                          |
| Овес посівний (РНФ) <i>Avena sativa</i>                | Поліфеноли з насіння                     |
| <i>Родина капустяні</i>                                |                                          |
| Гірчиця сарептська (РФ) <i>Brassica juncea</i>         | Екстракт, порошок з насіння              |
| Капуста городня (РФ) <i>Brassica oleracea</i>          | Екстракт, порошок з плодів               |
| <i>Родина дзвоникові</i>                               |                                          |
| Аденофора лілієлиста (РНФ)                             | Відвар, екстракт з трави                 |
| <i>Adenophora liliifolia</i>                           |                                          |
| Дзвоники скучені (РНФ) <i>Campanula glomerata</i>      | Те ж                                     |

*Продовження таблиці*

| Родина, вид                                               | Досліджуваний препарат      |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Родина звіробійні</i>                                  |                             |
| Звіробій звичайний (РФ) <i>Hypericum perforatum</i>       | Відвар з трави              |
| <i>Родина зонтичні</i>                                    |                             |
| Ласкавець золотистий (РНФ)<br><i>Bupleurum aureum</i>     | Полісахариди з коріння      |
| <i>Родина жимолосцеві</i>                                 |                             |
| Калина звичайна (РФ) <i>Viburnum opulus</i>               | Водний екстракт з плодів    |
| <i>Родина лимонникові</i>                                 |                             |
| Лимонник китайський (РФ)<br><i>Schizandra chinensis</i>   | Екстракт, настойка плодів   |
| <i>Родина льонові</i>                                     |                             |
| Льон звичайний (РФ) <i>Linum usitatissimum</i>            | Олія з насіння              |
| <i>Родина малькові</i>                                    |                             |
| Рожа рожева (РФ) <i>Alcea rosea</i>                       | Полісахариди із стебла      |
| <i>Родина маслинкові</i>                                  |                             |
| Обліпиха крушиновидна (РФ)<br><i>Hippophae rhamnoides</i> | Олія, екстракт з плодів     |
| <i>Родина онагрові</i>                                    |                             |
| Зніт шорсткий (РНФ) <i>Epilobium hirsutum</i>             | Рідкий екстракт з квіток    |
| <i>Родина пасльонові</i>                                  |                             |
| Паслін чорний (РНФ) <i>Solanum nigrum</i>                 | Екстракт, настойка з плодів |
| <i>Родина подорожникові</i>                               |                             |
| Подорожник великий (РФ) <i>Plantago major</i>             | Сік з листя, плантаґлюїцид  |

Примітка. РФ — рослина фармакопейна, РНФ — рослина не фармакопейна

протинабрякову, протизапальну дію, активують гуморальний та клітинний імунітет, стимулюють функцію кори наднирників. Флавоноїдні препарати, виділені з солодки голої (ліквіритон, гліцеретова кислота та її 18 похідних), мають властивість попереджувати розвиток нейрорефлекторних, індометацинових, оцтових, бутадіонових, миш'яковисто-кофеїнових виразок. Найменший ефект виявлено при перев'язці воротаря.

У флавоноїдів виявлена антиоксидантна дія, властивість зменшувати моторику шлунка, сповільнювати евакуацію, знімати експериментальні спазми, значно продовжувати латентний період секреції шлункового соку на введення гістаміну, зменшувати його об'єм. Дію препаратів гліцеретової кислоти пояснюють також посиленням механізмів захисту слизової шлунка, причому їх ефект пов'язують із впливом на вміст ендогенних простагландинів [8,13,18,20,25,26].

Флавоноїди із софори японської значно знижують концентрацію хлористоводневої кислоти, стимульовану 2-дезокси-Д-глюкозою. Екстракти з наземної частини рослин дзвоникових, які містять велику кількість флавоноїдів, проявляють протекторну дію при пошкодженнях шлунка у резерпінізованих і/або іммобілізованих мишей. Найперспективнішими виявилися аденофора широколиста і вузькоквіткова [6]. Вони знижували ступінь подразнення слизової оболонки секреторного відділу шлунка, значно зменшували кількість вогнищ деструкції. Механізм дії флавоноїдів пов'язують із загальнозмінчуючою і антиоксидантною дією, збільшенням резистентності тканин до альтерациї, пригніченням активності катехолортометилтрансферази, попередженням зниження вмісту ДНК, нормалізацією вмісту РНК у стінці шлунка [12].

Вивчення полісахаридів, виділених з рослин родини складноцвітих, показало, що при виразках, викликаних оцтовою кислотою, вони сприяють ранньому очищенню виразкових дефектів від некротичних мас,

збільшенню захисних функцій залозистого епітелію. Полісахариди підвищували регенеративну здатність слизової оболонки шлунка, зменшували площу виразок, прискорюючи їх загоєння, збільшували pH шлункового соку [14]. Виражену гастропротекторну дію проявляли полісахариди із стебел 10 видів мальви при введенні за три дні до перев'язки воротаря [4], що розглядається як наслідок безпосередньої дії продуктів розщеплення полісахаридів на шлунок.

Лактони арсумін і абсентин, виділені з полину гіркого, в дослідах на шурах з миш'яковистими виразками викликали зменшення альтернативного й ексудативного компонентів запалення з перевагою ознак продуктивного процесу [2]. Автори вважають, що противиразковий ефект настойки та екстракту полину, які використовують в народній медицині, значною мірою залежить від наявності лактону абсентину.

Хімічний склад більшості досліджуваних препаратів вивчений недостатньо. Вважається, що їх ефект зумовлений сумою біологічно активних речовин. Порошок та екстракт з трави пасльону чорного та трави васильків справжніх при пошкодженнях шлунка аспірином значно зменшують виразковий індекс, пригнічують секрецію соляної кислоти і пепсину, збільшують секрецію гексозаміну. У 20 % щурів попереджується виникнення експериментальних виразок, у решти — зменшується площа пошкодження слизової шлунка.

Спиртові екстракти кореневищ куркуми при пероральному введенні шурам зменшують важкість пошкоджень слизової оболонки шлунка, індукованих гіпотермічними стресами з обмеженням рухів, перев'язкою воротаря, введенням резерпіну, індометацину, етанолу, 0,6 М розчину хлористоводневої кислоти, 0,25 % розчину натрію хлориду, 0,2 Н розчину гідроксиду натрію. Куркума значно знижує швидкість секреції і кислотність шлункового соку у щурів при перев'язці воротаря, збільшує вміст слизу у стінці шлунка у щурів з гіпотермічним стресом.

Екстракти з трави вероніки лікарської підсилюють регенерацію слизової та зменшують розміри виразок, викликаних введенням індометацину та резерпіну. Водні екстракти з листя та коріння кульбаби лікарської та з трави зніту шорсткого при виразках шлунка, викликаних введенням миш'яковистого ангідриду з кофеїном, або іммобілізаційним стресом залежно від дози зменшували площу некрозу.

Відвари листя берези та наземної частини ромашки лікарської виявляють захисний вплив при деструкціях шлунка, спричинених введенням бутадіону. У водних екстрактах з трави череди трироздільної спостерігається гастропротекторний вплив при іммобілізаційному стресі, введенні оцтової кислоти, бутадіону. При порівнянні з широковживаними у клініці препаратами встановлено, що найбільш універсальну дію (на чотирьох моделях виразки) мали препарати кореневища аїру (лепехи), листя берези повислої, наземної частини деревію звичайного, сухоцвіту драговинного, заячої конюшини багатолистої (3—5). На три моделі виразки позитивно впливали препарати чаги та ромашки лікарської; на дві — оман високий; на одну — звіробій.

Значне зацікавлення у дослідників викликало виявлення лікувальних властивостей у рослин, що використовуються як харчові продукти. Гастропротекторні властивості кориці китайської пов'язують з посиленням кровотоку у слизовій оболонці. Суспензія гіркого мигдалю має виражений противиразковий ефект при виразках, спричинених введенням резерпіну або стресом.

Ацетонові та спиртові екстракти кореневища імбиру у щурів з перев'язкою воротаря при іммобілізаційному стресі зменшували кількість

шлункового соку, проявляючи більшу ефективність, ніж циметидин. Антоціаніди з чорниць при виразках у шурів і морських свинок, викликаних перев'язкою воротаря, стресами, нестеноїдними протизапальними препаратами, етанолом, резерпіном, гістаміном, оцтовою кислотою, збільшують кількість слизу, посилюють активність захисних бар'єрів, збільшують синтез мукополісахаридів.

Протекторна дія виявлена у адаптогенних препаратів з родини арапієвих — витяжок з арапії, женьшеню, елеутерокока, а також настойок китайського лимонника, гадючника в'язолистого. Препарати цих рослин зменшують пошкоджуючий вплив на шлунок бутадіону, резерпіну, іммобілізаційного стресу, але не впливають на розвиток хронічного процесу. Встановлено, що ці рослини обмежують альтерацію, збільшуючи ресинтез РНК в секреторній частині шлунка [3, 5, 6].

Необхідно відмітити, що в науковій літературі недостатньо висвітлено питання про вплив препаратів з рослин на *Helicobacter pylori*. Відомо, що рослинні засоби проявляють протимікробну активність [15, 17, 26]. Виражений лікувальний ефект при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишki може бути зумовлений пригніченням активності *Helicobacter pylori*.

## Висновки

1. В експериментах на тваринах виявлена значна кількість рослин, які мають гастропротекторну дію при виразках шлунка різного походження.
2. Рослини, які містять флавоноїди і полісахариди, проявляють найбільш виражений противиразковий вплив.
3. Результати експериментального вивчення лікарських рослин, які зростають на території України, дають підставу для створення на їх основі нових оригінальних антиульцерогенних препаратів.

1. Аминов С.Д., Вахабова А.А. // Докл. АН УзССР. — 1991. — №1. — С. 47—48.
2. Баженова Е.Д., Аширофа Р.А., Алиев Х.У. // Мед. журн. Узбекистана. — 1997. — №7. — С. 47—52.
3. Барнаулов О.Д., Денисенко П.П. // Фармакология и токсикология. — 1980. — №6. — С. 700—704.
4. Барнаулов О.Д., Литвинов И.М., Лодина И.С. и др. // Раств. ресурсы. — 1981. — №2. — С. 123.
5. Барнаулов О.Д., Магичева О.А., Теслов Л.С. // Хим.-фармац. журн. — 1984. — №7. — С. 853—857.
6. Барнаулов О.Д., Лимаренко О.Д., Куркин В.А. и др. // Там же. — 1986. — №9. — С. 1107—1112.
7. Видюкова А.И. // Акт. пробл. оценки фармакол. активн. хим. соед.: Тез. докл. — М., 1988. — Ч.1. — С.186.
8. Войтенко Г.М., Мясоедов Д.В., Ліпкан Г.М. та ін. // Школа акад. О.І.Черкеса. Ідеї, розвиток, перспективи: Наук. конф., присв. 100-річчю з дня народ. акад. О.І.Черкеса. — К., 1994. — С.109.
9. Ганіч О.М., Фатула М.І. Фітотерапія. — Ужгород, 1993. — 313 с.
10. Зинченко Т.В., Стаків И.В., Макушко Т.Я. Лекарственные растения в гастроэнтерологии: Справочник. — К.: Наук. думка, 1989. — 238 с.
11. Зузук Б.М., Роговська Л., Василік О. та ін. // Тез. I Конгресу Світової федерації укр. фармац. т-ва. — Львів, 1994. — С.144.
12. Кіт В.С. // Фармакология: состояние и перспективы исследований // VI съезд фармакологов УССР (Харьков, 17 сент. 1990 г.). — Х., 1990. — С.137.
13. Кришень Н.П., Ткач Ю.И. Острые эрозии и язвы пищеварительного канала. — К.: Здоров'я, 1987. — 184 с.
14. Лавренова Г.Ю., Чернов И.П. // Фармакология и токсикология. — 1983. — №4. — С. 85—89.
15. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник /За ред. А.М.Гродзінського. — К.: Голов. Ред. УРЕ, 1990. — 544 с.
16. Логинов А.С., Миронов В.А., Амиров Н.Ш. и др. // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1981. — №6. — С. 67—70.
17. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. — К.: Здоров'я, 1996. — 262 с.

18. Мащенко Н.П., Липкан Г.Н., Войтенко Г.Н. // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1981. — №6. — С. 47—49.
19. Носаль І.М. Від рослини — до людини. — К.: Веселка, 1993. — 606 с.
20. Оболонцева Г.В., Хаджай Я.И. // Вопросы изучения и использования солодки. — М. — Л.: Наука, 1966. — С.163—166.
21. Радбиль О.С. Фармакотерапия в гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 1991. — 416 с.
22. Смик Г.К. Корисні та рідкісні рослини України. — К.: УРЕ, 1991. — 416 с.
23. Сысоева Г.К., Яковлева А.И., Васин В.А. и др. // Диагностика и лечение язвенной болезни: Сб. науч.тр. — Рязань, 1984. — Т.83. — С. 95—99.
24. Товстуха Є.С. Фітотерапія. — К.: Здоров'я, 1993. — 260 с.
25. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. — К.: Здоров'я, 1991. — 201 с.
26. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Препараты лекарственных растений. — К.: Колос, ИТЕМ, 1993. — 384 с.

Надійшла до редакції 18.12.98.

*И.С.Чекман, М.М.Румянцева, Я.С.Гудивок*

#### ПРОТИВОЯЗВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В обзоре литературы освещены результаты исследований по изучению противоязвенных свойств препаратов лекарственных растений. Наиболее выраженными противоязвенными свойствами обладают растения, содержащие флавоноиды и полисахариды. В таблице приведены названия растений, препараты которых обладают противоязвенными свойствами.

*I.S.Checmam, M.M.Rumyanceva, J.S.Gudivok*

#### ANTIULCEROUS MEDICINES OF THE PLANT ORIGIN

##### SUMMARY

In the literary revue are generalised the results of the investigations upon studying of antiulcerous properties of medicines of plantal origin. The most strong antiulcerous action have the plants which contains flavonoids and polysacharides. There are the names of the plants in the table, which medicines have antiulceral action.

---

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

---

УДК 618.31:546.72:616.155.194

*Н.Ф.МАСЛОВА, д-р бiol. наук, Л.Ф.СУХОВЕЦЬКА*

#### ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СПОЛУК ТРИВАЛЕНТНОГО ЗАЛІЗА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

*Державний науковий центр лікарських засобів*

Різноманітний негативний вплив дефіциту заліза на функціональний стан організму людини, а також широка розповсюдженість залізодефіцитної анемії (ЗДА) визначають необхідність досліджень по створенню нових високоефективних протианемічних препаратів. В останні роки дослідники все більше уваги приділяють препаратам на основі тривалентного заліза (Fe (III)), що значною мірою зумовлено численними даними щодо ефективності та нешкідливості таких сполук [1, 2, 4]. Встановлено, що якщо іони Fe(III) захистити від процесів гідроксилювання у шлунково-кишковому тракті за допомогою іммобілізації їх на полімерній матриці або ж шляхом утворення хелатних зв'язків, то за своєю фармакологічною активністю такі препарати не поступаються Fe(II) — вмісним

© Н.Ф.Маслова, А.Ф.Суховецька, 1999

препаратам або навіть перевищують їх і, крім того, на відміну від останніх вони не викликають диспептичних побічних ефектів, характерних для феротерапії. Перспективними в цьому плані вважаються комплексні Fe(III)-сполуки з макромолекулярними лігандами (білками, полісахаридами, полігідроксикарбонільними сполуками) та з деякими низькомолекулярними речовинами (гліцерофосфатом, амінокислотами, оксикислотами) [5, 6].

Метою даної роботи було вивчення антианемічної активності зразків Fe(III)-залізовмісних субстанцій у плані вибору найперспективнішого з них для створення нового залізовмісного препарату. Для виконання поставленого завдання в Державному науковому центрі лікарських засобів було одержано сім зразків таких субстанцій: три зразки на основі комплексних Fe(III)-сполук з модифікованими полісахаридами (зразки 1—3) та чотири зразки на основі комплексних сполук Fe(III) з аміно- і оксикислотами (зразки 4, 5 — сполуки Fe(III) з оксикислотами, зразки 6, 7 — сполуки Fe(III) з амінокислотами).

### Експериментальна частина

Ефективність зразків залізовмісних субстанцій оцінювали на моделі хронічної післятеморагічної анемії, адекватно моделюючої залізодефіцитний стан. Досліди проведено на щурах клону Вістар з масою тіла 180—200 г. Стан анемії у тварин викликали кровопусканнями через день з хвостової вени 10 % крові від її циркулюючого об'єму протягом 4-х тижнів. Про ступінь анемізації судили за змінами вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів та лейкоцитів, величини гематокриту, кольорового показника, концентрації заліза в сироватці крові та величини її загальної залізозв'язуючої здатності. Зазначені показники визначали за загальноприйнятими методами. Стан анемії вважали досягнутим при зниженні рівня гемоглобіну та числа еритроцитів на 35—40 %. Зразки залізовмісних субстанцій вводили перорально в добовій дозі 6 мг/кг (у перерахунку на елементарне залізо) протягом 10 днів. Вираженість антианемічного ефекту оцінювали за ступенем відновлення вмісту гемоглобіну, числа еритроцитів та концентрації заліза в сироватці крові.

Встановлено, що у нелікованих тварин величини всіх досліджуваних показників в кінці експерименту залишалися на рівні стану анемії або ж навіть до деякої міри зменшувалися, що свідчить про відсутність спонтанної регресії патологічного процесу.

Результати дослідження протианемічної активності зразків залізовмісних субстанцій (рис. 1—3) показали, що застосування зразків виявляло різновиражений вплив на швидкість та ступінь відновлення величин досліджуваних показників.

Досить високу терапевтичну ефективність проявили комплексні сполуки Fe(III) з полісахаридами. В кінці експерименту вміст гемоглобіну у лікованих тварин збільшився відносно стану анемії під їх впливом на 28,8 % (зразок 1), 56,3 % (зразок 2) і 22,6 % (зразок 3). Абсолютний добовий приріст гемоглобіну становив відповідно 2,1, 4,4 та 1,8 г/л. Майже аналогічна картина вираженості антианемічної активності досліджуваних зразків встановлена і при оцінці ступеня відновлення числа еритроцитів та концентрації заліза в сироватці крові. Під впливом зразка 2 кількість еритроцитів значно підвищилася (на 43 %), тоді як застосування зразків 1 та 3 викликало лише тенденцію до збільшення їх числа (на 6,9 і 7,2 % відповідно). Більш вираженим був вплив зразка 2 і на швидкість відновлення концентрації заліза в сироватці крові.

Зразки 6 та 7 Fe(III)-сполук з амінокислотами виявляли виражений і практично одинаковий вплив на ступінь відновлення концентрації ге-

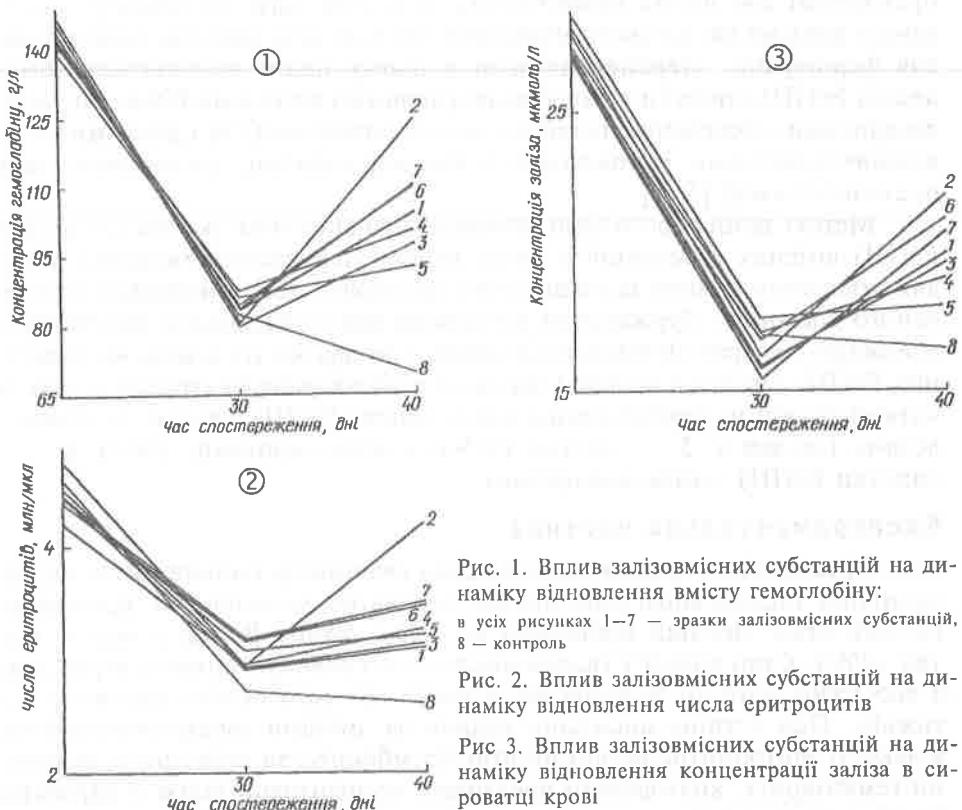


Рис. 1. Вплив залізовмісних субстанцій на динаміку відновлення вмісту гемоглобіну:  
в усіх рисунках 1–7 — зразки залізовмісних субстанцій,  
8 — контроль

Рис. 2. Вплив залізовмісних субстанцій на динаміку відновлення числа еритроцитів

Рис. 3. Вплив залізовмісних субстанцій на динаміку відновлення концентрації заліза в сироватці крові

моглобіну: його вміст збільшувався порівняно із станом анемії на 30,2 та 32,3 % відповідно, абсолютний добовий приріст становив 1,88 і 2,01 г/л. Концентрація заліза в сироватці крові під впливом досліджуваних зразків також підвищилась (відповідно на 26,2 та 30,1 %), проте приріст еритроцитів був незначним і становив 10,4 % (зразок 6) та 10,2 % (зразок 7).

Найменш ефективними виявилися сполуки заліза з оксикислотами: зразок 5 майже не виявляв антианемічної дії, зразок 4 мав слабковиражену специфічну активність. Під його впливом вміст гемоглобіну підвищувався відносно стану анемії усього на 15,1 %, а збільшення числа еритроцитів та концентрації заліза в сироватці крові було невірогідним.

Аналіз результатів проведених досліджень показав, що із семи вивчених Fe(III)-вмісних сполук найперспективнішим у плані розробки лікарського препарату для лікування ЗДА є зразок 2 — комплексна Fe(III)-полісахаридна сполука, що впливає як на процес гемоутворення, так і на еритропоез. Такий висновок можна зробити на основі рекомендацій відносно добового приросту гемоглобіну під впливом досліджуваних залізовмісних лікарських засобів, рівного 1,6 — 3,2 г/л [3]. Зразок 2 при його застосуванні в дозі 6 мг/кг перевищує верхній регламентований рівень на 27 %. Вираженість фармакологічного ефекту досліджуваних речовин, очевидно, зумовлена міцністю координаційних зв'язків між залізом та полісахаридною матрицею або кислотним залишком, а також різним ступенем дисоціації цих сполук у шлунково-кишковому тракті.

## Висновки

- Серед досліджених залізовмісних сполук виявлено Fe(III)-полісахаридний комплекс, який проявляє високу протианемічну активність в умовах експериментальної патології.

- Перспективним є також пошук речовин з протианемічною дією серед комплексних сполук Fe(III) з амінокислотами.

- Лыс Т.И., Кеменова В.А., Алексеев К.В. // Хим.-фармац. производство: Обзор. информ. — М.: ВНИИСЭНТИ, 1991. — Вып. 7. — 32 с.
- Кирьянов И.А., Васюков С.В., Суханов Ю.С. // Хим.-фармац. журн. — 1992. — Т. 26, № 6. — С. 15—17.
- Файнштейн Ф.Э. Болезни системы крови. — Ташкент, 1987. — 671 с.
- Barone D., Orlando L., Vingne E. et al. // Drugs Exp. and Clin. Res. — 1988. — Vol. 14. — P. 1—14.
- Kontoghiorghes G.J., Hoffbrand A.V. // Brit. J. Hematol. — 1986. — Vol. 62, № 4. — P. 607—613.
- Skikne B.S. // Food. Rev. Int. — 1988. — Vol. 4, № 2. — P. 137—173.

Надійшла до редакції 21.09.98.

*Н.Ф.Маслова, Л.Ф.Суховецкая*

## ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Изучена антианемическая активность соединений трехвалентного железа с модифицированными полисахаридами, амино- и оксикислотами. Среди исследуемых соединений выявлен железополисахаридный комплекс, обладающий высокой антианемической активностью.

*N.F.Maslova, L.F.Sukhovetska*

## PERSPECTIVITY OF USING OF TRIVALENT IRON COMPOUNDS FOR IRONDEFICIENCY ANAMIA TREATMENT

### SUMMARY

The antianæmic activity of some trivalent iron compounds with modified polysaccharides, amino- and oxyacids was studied. Among the studied compounds the iron-polysaccharidic complex, possessing the high antianæmic activity, was revealed.

УДК 616.155.194:541.12.038

*О.О.ПРОЦЕПКО, аспірант, Б.Ф.МАЗОРЧУК, д-р мед. наук, проф.,  
О.О.ЯКОВЛЄВА, д-р. мед. наук, проф.*

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ОРГАНІЧНОЇ ТА НЕОРГАНІЧНОЇ СОЛЕЙ ЗАЛІЗА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

*Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова*

Серед різноманітних типів екстрагенітальної патології вагітних одне з перших місць займає анемія. Останнім часом 40 — 70 % вагітних жінок страждають на анемію, що розвивається у другій половині вагітності [1, 2, 4]. Найпоширенішою є її залізодефіцитна форма (ЗДА). Нині загальновідомо, що на фоні анемії часто розвиваються різноманітні ускладнення вагітності і пологів [1, 6, 7]. Тому лікування цієї патології у вагітних лишається однією з актуальних проблем сучасного акушерства.

У вивченій проблемі анемії деякі автори звертають увагу на латентний дефіцит заліза в організмі жінки [3, 4]. Проведені нами попередні дослідження показали, що залізодефіцитний стан на момент запліднення є одним з чинників виникнення ЗДА при прогресуванні вагітності через виснаження депо заліза [7].

Розробкам нових комплексних методик лікування анемії присвячено чимало робіт, тоді як питання профілактики анемії в ранні терміни вагітності [2, 5, 6] вивчалось дуже мало.

В усіх запропонованих схемах лікування ЗДА препарати заліза залишаються основними. Однак не завжди звертається увага на те, що існу-

ють дві форми сполук цього мікроелемента — органічна і неорганічна солі двовалентного заліза. До першої групи відносяться сукцинат, лактат, фумарат, глюконат тощо, до другої — сульфат заліза. В зарубіжній літературі є дані про різну ефективність цих сполук [9]. Тому розробка програми адекватного поповнення депонованого заліза в організмі матері та плода протягом усього гестаційного періоду пов'язана з пошуком найефективнішої його форми для призначення в ранні терміни вагітності.

Метою даної роботи була порівняльна оцінка ефективності поповнення запасів заліза шляхом призначення органічної та неорганічної солей заліза в ранні терміни гестації для профілактики розвитку анемії по мірі прогресування вагітності.

**Матеріали і методи.** Обстежено 77 вагітних жінок, яких було розподілено на дві групи: до першої входило 19 жінок, яким призначали препарат “Тотема”, що містить органічну сіль — глюконат заліза; до другої — 22 жінки, які вживали базисний препарат “Актиферин” з неорганічною сіллю — сульфатом заліза. До контрольної групи входило 36 жінок, які не отримували залізотерапію. Середній вік вагітних першої та другої груп становив  $23,3 \pm 0,68$  років, контрольної —  $24,7 \pm 0,71$  років. Вагітність у більшості жінок друга, пологи перші. Зріст та маса тіла жінок усіх груп подібні: середній зріст — 166,2, 165,6 та 165,8 відповідно, маса тіла — 65,1, 65,7 та 65,5 кг. Приріст маси тіла —  $11,8 \pm 0,4$  кг у кожній групі. Всі вагітні обстежені в терміні від 12 до 15 тижнів та через 1,5 місяця після початку лікування. За даними соціального статусу, анамнезу життя, гінекологічного та акушерського анамнезу всі групи були подібні.

Препарат “Тотема”, що являє собою питний розчин, який містить у 10 мл 50 мг двовалентного заліза, призначали по 10 мл на добу протягом 20 днів, актиферин у вигляді таблеток по 300 мг — двічі на день протягом 10 днів. Призначення відповідали стандартним схемам застосування цих препаратів, при зазначених дозах та режимах введення зберігались схожі добові об’єми засвоєння атомарного заліза.

Щоб визначити ефективність використаних препаратів для профілактики анемії, було вивчено поповнення депо заліза в організмі у відносно ранні терміни вагітності (з початку другого триместру). При цьому побічних реакцій та ускладнень ми не спостерігали.

У всіх жінок до призначення препаратів заліза та через півтора місяці після їх призначення встановлювали концентрацію загального гемоглобіну й еритроцитарні індекси спектрофотометричним методом, рівень заліза у сироватці (С.З.) за стандартними методиками та концентрацію ферітину сироватки (С.Ф.) радіоімунологічним методом.

Статистичну обробку проводили за методиками дескриптивної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати обстеження всіх жінок до призначення препаратів заліза показали, що у 58 % вагітних рівень гемоглобіну перевищував 110 г/л, а у 78 % спостерігалася нормальнa кількість еритроцитів. У 82 % пацієнток концентрація С.З. була в межах норми, але у 79 % — депо заліза виявилось виснаженим (середня концентрація С.Ф. становила  $22,1 \pm 2,2$  г/л). Прояви гемоділюції на початку другого триместру виявилися середнім значенням гемотокриту 32 % (табл.). Таким чином, в ранні терміни вагітності у жінок показники червоної крові суттєво не змінюються, але вже у цей період відбуваються зміни вмісту заліза в депо.

Виснаження депо заліза, на нашу думку, спричиняє розвиток маніфестної анемії, і тільки після повної витрати депонованого заліза розвивається анемія з усіма її проявами. Ось чому вводити залізо в організм

доцільно на етапі залізодефіцитного стану, коли ще не вичерпано депо заліза і не відбувся зрив компенсаторних можливостей обміну заліза, бо, як відомо, з розвитком анемії не тільки при повному виснаженні депо, але і при змінах периферичної крові лікування анемії ускладнюється.

Після проведеного лікування препаратами заліза в зазначені терміни вагітності показники червоної крові залишалися у фізіологічних межах тільки при застосуванні препарату "Тотема" (табл.). У жінок, які вживали актиферин, поступово наростили зміни, що свідчить про поглиблення залізодефіцитного стану, хоч явної анемії ще не спостерігалось.

Лабораторні дані виявили достовірні розбіжності показників 1-ої та 2-ої груп. Насамперед нами відмічено приріст рівня сироваткового ферітину у жінок, які отримували органічну сіль заліза ("Тотема") на відміну від такого у жінок, котрі приймали актиферин —  $24,2 \pm 2,4$  мкг/л та  $10,1 \pm 1,5$  мкг/л відповідно ( $P < 0,05$ ). Достовірно розрізнявся і рівень насичення трансферину залізом (36,8 % у першій групі на відміну від 20,5 % у другій;  $P < 0,05$ ) та кількість сироваткового заліза (22,1 мкмоль/л і 10,1 мкмоль/л відповідно;  $P < 0,05$ ). Це свідчить про ліквідацію залізодефіцитного стану під впливом тотеми, чого не відбувається при лікуванні актиферином. Найгірші показники зафіксовано у жінок контрольної групи, які взагалі не отримували препаратів заліза. У них поряд зі зміною периферичної ланки крові відбулось повне виснаження депо заліза (табл.). Подальші дослідження показали, що після вживання органічних препаратів заліза у 19,8 % жінок перед пологами розвивалася анемія першого ступеня; при застосуванні неорганічного заліза анемія мала місце у 30,9 % вагітних, але при цьому утримувався достатній вміст гемоглобіну в еритроцитах. Найвищий показник анемії (62,2 %) спостерігався у жінок, яким препарати заліза не призначали.

Отже, застосування препарату "Тотема" виявилось ефективним при лікуванні залізодефіциту, що є профілактикою розвитку тяжкої анемії і виснаження депо заліза. Такий ефект препарату підтверджує припущення про краще засвоєння органічної солі заліза, ніж неорганічної, та пере-

#### *Результати обстеження вагітних жінок до та після лікування*

| Показники                                                      | Контроль n = 36 |                    | Група дослідження n = 41 |                 |           | P<br>між 1<br>та 2<br>групами |  |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------|-----------------|-----------|-------------------------------|--|
|                                                                | до лікування    | після<br>лікування | до лікування             | після лікування |           |                               |  |
|                                                                |                 |                    |                          | Тотема          | Актиферин |                               |  |
| Ферітин сироватки,<br>мкг/л                                    | 23,4±2,2        | 9,3±2,3            | 22,1±1,9                 | 24,2±1,7        | 10,1±2,1  | < 0,05                        |  |
| Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$                          | 3,5±0,4         | 2,8±1,5            | 3,6±0,1                  | 3,4±1,0         | 3,1±0,1   | > 0,05                        |  |
| Гемоглобін, г/л                                                | 112,3±2,5       | 101,5±3,5          | 115,2±1,9                | 111,2±2,5       | 106,8±3,0 | < 0,05                        |  |
| Насичення транс-<br>ферину залізом, %                          | 30,7±1,2        | 33,9±2,2           | 32,4±2,2                 | 36,8±2,1        | 20,5±1,9  | < 0,05                        |  |
| Гематокрит, %                                                  | 29,3±1,3        | 28,5±1,9           | 32,7±0,9                 | 34,1±1,5        | 33,4±0,6  | > 0,05                        |  |
| Середній об'єм<br>еритроциту, мк <sup>3</sup>                  | 87,2±2,1        | 84,9±3,1           | 91,0±1,0                 | 89,0±2,1        | 96,0±1,9  | > 0,05                        |  |
| Середній вміст гемогло-<br>біну в еритроциті, пг               | 31,3±1,2        | 31,3±1,6           | 30,8±0,7                 | 30,5±1,2        | 32,5±2,2  | > 0,05                        |  |
| Середня концентрація<br>гемоглобіну в<br>еритроциті, %         | 34,2±1,1        | 39,2±2,1           | 33,9±0,7                 | 31,1±1,1        | 34,8±0,9  | > 0,05                        |  |
| Залізо сироватки,<br>мкмоль/л                                  | 12,4±0,8        | 9,0±2,3            | 14,9±1,1                 | 22,1±1,5        | 12,2±1,1  | < 0,05                        |  |
| Повна здатність<br>сироватки зв'язувати<br>залізо, мкмоль/л    | 55,4±1,8        | 73,4±3,2           | 53,5±0,9                 | 61,8±1,2        | 73,2±2,2  | > 0,05                        |  |
| Латентна здатність<br>сироватки зв'язувати<br>залізо, мкмоль/л | 36,2±2,2        | 31,8±2,4           | 36,5±1,4                 | 38,3±1,3        | 26,7±2,4  | > 0,05                        |  |

вагу рідких форм над твердими. При застосуванні твердих форм, по-вільно розчинних у шлунку, залізо встигає вийти за межі засвоєння. Враховуючи ці переваги органічної солі у вигляді питного розчину, препарат “Тотема” доцільно застосовувати для профілактики анемії вагітних шляхом призначення його в ранні терміни вагітності, коли ще показники периферичної крові не зазнали змін. Базуючись на даних, одержаних нами раніше, ми вважаємо також більш доцільним профілактичне призначення препаратору “Тотема” безпосередньо після появи початкових ознак залізодефіцитного стану вже в ранніх термінах вагітності.

### Висновки

1. Лікування залізодефіцитного стану у вагітних в кінці першого — початку другого триместру є профілактикою розвитку залізодефіцитної анемії вагітних.

2. На відміну від неорганічної сполуки — сульфату заліза (“Актиферрин”), органічна сіль (глюконат заліза) у вигляді питного розчину “Тотема” найбільш ефективна для поповнення депо цього мікроелемента та лікування залізодефіциту.

3. Призначення препаратору “Тотема” по 10 мл щодоби протягом трьох тижнів, починаючи з 12—15 тижнів вагітності, дозволяє підвищити рівень депонованого заліза до меж норми і знизити в 1,5 — 2 рази частоту виникнення залізодефіцитної анемії у другому—третьому триместрах.

1. Долбаєва Б.Д. // Вопр. охрани материнства и младенчества: Матер. I Респ. съезда акушеров-гинекологов. — Фрунзе, 1990. — С. 69—71.
2. Крупко-Большова Ю.О., Ромашенко О.В. // Ліки. — 1995. — № 4. — С. 107—108.
3. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Бобкова Е.В. и др. // Акушерство и гинекология. — 1994. — № 5. — С. 3—5.
4. Купновицкий О.П. Клиническое значение микроэлементов при фетоплацентарной недостаточности на фоне анемии беременных. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1996. — 20 с.
5. Малевич К.И., Тесакова М.Л. // Репродукция, планирование семьи и экстрагенитальная патология: Тез. Науч.-практ. конф. — Минск, 1993. — С. 120—121.
6. Овчар Т.Т. Прогнозирование, профилактика и лечение железодефицитной анемии беременных. — Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1992. — 21 с.
7. Проценко А.А., Мазорчук Б.Ф. // Вестн. Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. — 1999. — № 2. — С. 68—70.
8. Сенчук А.Я., Венцковский Б.М., Гужевская И.В. и др. // Врачеб. дело. — 1993. — № 8. — С. 65—67.
9. Milman N., Agger A.O., Nielsen O.J. // Acta Obstetr. Gynecol Scand. — 1994. — № 73 (30). — P. 200—204.

Надійшла до редакції 03.08.99.

*A.A.Проценко, Б.Ф.Мазорчук, О.А.Яковleva*

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКОЙ И НЕОРГАНИЧЕСКОЙ СОЛЕЙ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА И ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Для оценки эффективности профилактики анемии беременных путем терапии железодефицита в ранние сроки беременности проведен сравнительный анализ действия органической соли железа — препарат “Тотема” (19 женщин) и неорганической — “Актиферрин” (22 женщины). Органическая соль железа — глюконат в виде питьевого раствора (“Тотема”) оказалась наиболее эффективной при восполнении депо этого микроэлемента и лечении железодефицита по сравнению с сульфатом. Назначение препарата “Тотема” по 10 мл в сутки в течение 20 дней в конце первого триместра беременности приводит к повышению уровня депонированного железа до границ нормы и позволяет в 1,5—2 раза снизить частоту возникновения железодефицитной анемии по мере прогрессирования беременности.

*O.O.Protsepko, B.F.Mathorchuk, O.O.Jakowlewa*

**THE COMPARATIVE STUDY OF EFFECT ORGANIC AND NON – ORGANIC IRON  
FOR TREATMENT OF IRON DEFICIENCY AND PROPHYLAXIS  
OF IRON DEFICIENCY ANEMIA OF PREGNANT**

**SUMMARY**

Two types of iron to treatment of iron deficiency among pregnant women were compared. 19 women with gestational ages less than 15 weeks to receive oral Totema (50 mg of iron per day) and 22 additional woman received Aktiferrin (60 mg of iron) for 20 days. When using organic iron (Totema) is superior to a using non-organic (Aktiferrin) in preventing IDA among pregnant. Totema has advantages for rising iron store after detecting of its empty and preventing of Hb level fall before labor. Among Totema — treating pregnant cases of IDA were in 1,5–2 less than Aktiferrin — treating.

УДК 616.379-008.64-06:616.12-008.331.1-092.08

*О.В.ЩЕРБАК, канд. мед. наук, доц., Д.В.КИРІЄНКО, лікар*

**ЕФЕКТИВНІСТЬ РАМПРИЛУ (ТРИТАЦЕ) ПРИ ЛІКУВАННІ  
ХВОРІХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З АРТЕРІАЛЬНОЮ  
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,  
Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня*

Особливою відмінністю цукрового діабету (ЦД) є його поєднання з багатьма іншими захворюваннями, яке з віком значно зростає, як і його розповсюженість. ЦД входить до найвідоміших комбінацій захворювань і у багатьох випадках поєднується з патологією серцево-судинної системи, гепато-бліарною патологією, хворобами нирок та сечовидільніх шляхів і дисліпідеміями [6,7]. Останнім часом класичною комбінацією виступає так званий синдром Х, “квартет смерті”, метаболічний синдром [1, 5, 6].

Синдром проявляється як результат інсулінорезистентності, яку вважають центральною ланкою патогенезу інсуліннезалежного цукрового діабету (ІНЦД) і однією з основних патогенетичних характеристик ожиріння. Зниження чутливості до ендогенного інсуліну призводить, у свою чергу, до компенсаторної гіперінсулінієї. Цей процес посилюється такими чинниками, як ожиріння, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія – АГ [5].

У хворих на ЦД остання спостерігається значно частіше, ніж у загальній популяції, сягаючи 65 % [7]. Добре відомо, що нормалізація артеріального тиску (АТ) у хворих на ЦД запобігає розвитку та прогресуванню діабетичної нефропатії, знижує кардіоваскулярну летальність [6, 8, 14]. Тому гострою проблемою залишається питання раціонального добору ефективних антигіпертензивних лікарських засобів. Традиційні препарати (бета-адреноблокатори та тіазидні сечогінні) призводять до погіршання метаболічних порушень, посилюють інсулінорезистентність, які, у свою чергу, значно підвищують ризик виникнення негативних реакцій зазначених засобів.

Останнім часом дослідники приділяють велику увагу вивченю інгібіторів ангіотензин-конвертуючого ферменту (ІАКФ), які можуть підвищувати чутливість до ендогенного інсуліну [18–20], сприяти нормалізації ліпідного профілю і тим самим зменшувати ризик виникнення

ІХС при поєднанні АГ та ІНЦД. Серед ІАКФ особливу увагу привертає раміприл (тритаце), якому притаманна низка таких ефектів, як позитивна дія при серцевій недостатності, попередження рецидивів інфаркту міокарда тощо [4, 11].

Раміприл відрізняється від інших ІАКФ тривалою дією та високою ефективністю при одноразовому добовому прийомі. Це зумовлено тим, що раміприл являє собою неактивну, але добре всмоктувану лікарську форму, яка в організмі людини швидко перетворюється в активний метаболіт раміприлат [12]. На відміну від інших ІАКФ молекули раміприлу та раміприлату не вміщують сульфгідрильну групу (SH-групу), з чим пов'язують значно менший ризик виникнення негативних реакцій. В основі фармакологічних властивостей раміприлу лежить виникнення стійкого стабільного комплексу "фермент – інгібітор". Так, порівняння показників повної інгібіції та періодів напіврозпаду стабільного комплексу для раміприлу та інших ІАКФ показало, що спорідненість АКФ до раміприлу в 7 разів вища, ніж до енаприлу, і в 47 разів вища, ніж до каптоприлу (див. табл. 1).

Таблиця 1

*Порівняльні значення констант повної інгібіції АКФ та часу напіврозпаду кінцевого комплексу фермент – інгібітор для різних ІАКФ [11]*

| Інгібітор АКФ | Константа повної інгібіції (pmol/l) | Період напіврозпаду стабільного комплексу, хв |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Раміприлат    | 7                                   | 640                                           |
| Еналаприлат   | 50                                  | 105                                           |
| Каптоприл     | 330                                 | 29                                            |

Метою нашого дослідження було вивчення впливу тривалого лікування раміприлом хворих на цукровий діабет обох типів з артеріальною гіпертензією на показники АТ, центральної гемодинаміки та ліпідний спектр крові.

Спостереження проводили на 75 хворих ЦД, ускладненим АГ. Ретельне клініко-лабораторне об-

стеження пройшли 15 хворих з гіпертензивним синдромом віком від 25 до 76 років (середній вік  $53,9 \pm 2,5$  року) з тривалістю цукрового діабету від 2 до 25 років (середня тривалість захворювання становила  $11,3 \pm 2,8$  року). М'яка артеріальна гіпертензія спостерігалась у 7 пацієнтів, помірна – у 8, тривалість АГ в середньому дорівнювала  $9,4 \pm 1,7$  року.

Усі хворі на ЦД отримували цукрознижуvalальні препарати: інсулін, глібенкламід, глюренорм, діабетом. У більшості пацієнтів з нефрогенною гіпертензією внаслідок розвитку діабетичної нефропатії було зареєстровано стійку помірну протеїнурію ( $0,8\text{--}1,2$  г/добу). Переважна більшість хворих перебувала в стані компенсації діабету (глікемія на тісце становила до 8 ммоль/л, протягом доби – до 10–12 ммоль/л при аглюкозурії).

Раміприл призначали протягом 8 тижнів, середня доза препарату – 2,5–5 мг на добу, дозу підбирали індивідуально залежно від досягнення гіпотензивного ефекту (зниження діастолічного АТ до 85 мм рт.ст., або на 10 % від вихідного рівня). В групу спостереження не включали пацієнтів, якщо при обстеженні в них було виявлено креатинін сироватки (понад 200 мкг/л), гіперкаліємію (понад 5,5 ммоль/л), гематурію, органічні ураження печінки, серцево-судинну недостатність, гострі ускладнення ІХС, вживання будь-яких медикаментів, що впливають на АТ.

Уже через 3–4 тижні у більшості хворих вдалося стабілізувати АТ; у тих випадках, коли цього не сталося, призначали комбіновану терапію з сечогінними. Так, 73,3 % хворих (11 з 15) отримували монотерапію раміприлом, а 26,7 % – була необхідна комбінована терапія. До речі, комбінація різноманітних гіпотензивних засобів взагалі використовується дуже широко [2, 9, 13, 14, 21], суттєво доповнюючи арсенал практичного лікаря.

Слід відмітити, що з 8 хворих, які мали альбумінурію, у 4-х (50 %) відмічалося її зниження. Рівні глікемії натще і добової глюкозурії знижувалися достовірно вже до 3-го тижня. У хворих також не було виявлено суттєвих змін рівнів креатиніну, сечовини, електролітів плазми крові. Достовірних змін загального холестерину та рівня тригліцеридів, як і змін добової частоти серцевих скорочень, не виявлено. Негативних реакцій на прийом раміприлу в жодному випадку зареєстровано не було. Одержані результати наведено в табл. 2.

Позитивні результати Таблиця 2

застосування раміприлу отримано також й іншими дослідниками [4, 11, 14].

Нами протягом багатьох років вивчалася гіпотензивна дія препаратів різних фармакологічних груп [3, 7, 14, 16, 17]: сечогінних, антагоністів кальцію, ІАКФ. Продовжені дослідження показали,

що різні препарати з групи ІАКФ мають достатню ефективність при лікуванні АГ у хворих на цукровий діабет [14]. Позитивний ефект отримують як при проведенні монотерапії, так і при застосуванні комбінації препаратів. Серед препаратів першого ряду при призначенні хворим на ЦД з АГ виділяють раміприл (тритаце), що зумовлено його фармакологічними властивостями. Останні дозволяють віднести раміприл до “ідеального” лікарського засобу для лікування АГ у хворих на цукровий діабет [8]. Це насамперед такі його властивості, як спроможність позитивно впливати на внутрішньониркову гемодинаміку, альбумінурію та морфологічні зміни в нирках. До того ж препарат не викликає збільшення частоти серцевих скорочень, не чинить негативної дії на ліпідний спектр, а навпаки, виявляє кардіопротекторний ефект [10, 12].

В інших дослідженнях [1] виявлено поліпшення показників вуглеводного та ліпідного обмінів під впливом раміприлу. Зниження базального та постпрандіального рівнів імуноактивного інсуліну одночасно із зниженням вмісту глюкози в крові після навантаження вуглеводами свідчить про підвищення спроможності до утилізації глюкози та побічно — про зменшення інсулінорезистентності. Вважають, що останнє є наслідком локального накопичення брадикініну. Крім цього, завдяки розширенню артеріол та поліпшенню мікроциркуляції збільшується транспорт інсуліну та глюкози до периферійних тканин та його зв'язок з рецепторами.

## Висновки

1. Раміприл (тритаце) при призначенні в терапевтичних дозах не впливає на ліпідний спектр крові та частоту серцевих скорочень.
2. При лікуванні хворих на цукровий діабет з артеріальною гіпертензією раміприлом встановлено, що стабільний гіпотензивний ефект препарат виявляє при тривалому його вживанні у пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією.

1. Аметов А.С., Жукова Е.А. // Клин. фармакология и терапия. — 1993. — Т. 2, № 3. — С. 34–38.
2. Арабидзе Г.Г. // Там же. — 1995. — Т. 4, № 3. — С. 17–19.
3. Боднар П.Н., Щербак А.В., Пащенко С.А. и др. // IV Рос. Нац. конгр. “Человек и лекарство” (Москва, 8 – 12 апреля 1997 г.): Тез. докл. — М., 1997. — С. 19.
4. Воронков Л.Г. // Лік. справа: Врачеб. дело. — 1998. — № 5. — С. 3–6.

Показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у динаміці у хворих на ЦД з артеріальною гіпертензією під впливом лікування раміприлом

| Час досліду     | Систолічний АТ, мм рт.ст. | Діастолічний АТ, мм рт.ст. | Частота серцевих скорочень, хв |
|-----------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Вихідний рівень | 184,7±3,5                 | 102,7±4,5                  | 76,1±2,2                       |
| Через 4 тижні   | 153,3±2,7                 | 91,7±2,6                   | 75,3±1,3                       |
| Через 8 тижнів  | 146,2±2,2                 | 84,6±2,5                   | 74,8±1,1                       |
|                 | P < 0,001                 | P < 0,05                   | P < 0,05                       |
|                 | P <sup>1</sup> < 0,001    | P <sup>1</sup> < 0,001     | P <sup>1</sup> < 0,05          |

5. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М.: Берег, 1998. — 200 с.
6. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
7. Ефимов А.С., Щербак А.В. // Лік. справа: Врачеб. дело. — 1994. — № 3 — 4. — С. 14—24.
8. Зимин Ю.В. // Тер. арх. — 1998. — Т. 70, № 10. — С. 15—20.
9. Ивлева А.Я. // Клин. фармакология и терапия. — 1995. — Т. 4, № 3. — С. 53—55.
10. Малишева Е.А., Прошин А.Ю., Белоусов Ю.Б. // V Рос. Нац. конгр. "Человек и лекарство" (Москва, 21—25 апреля 1998 г.): Тез. докл. — М., 1998. — С. 131.
11. Орлов В.А., Козловский А.П., Орлова Л.А. // Практикующий врач. — 1996. — № 3. — С. 15—17.
12. Орлов В.А., Орлова Л.А., Муравьева Е.И. и др. // Клин. фармакология и терапия. — 1996. — Т. 5, № 3. — С. 52—57.
13. Паньків В.І. // Ліки. — 1997. — № 5. — С. 38—41.
14. Сергієнко О.О., Щербак О.В., Сергієнко Л.М. та ін. // Там же. — 1997. — № 3. — С. 50—56.
15. Сивоус Г.И., Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. и др. // Клин. медицина. — 1997. — Т. 75, № 12. — С. 52—54.
16. Чорнобровенко О.О., Скибун В.М., Щербак О.В. та ін. // Ліки. — 1995. — № 2. — С. 58—61.
17. Щербак О.В., Кириченко Д.В. // Фармац. журн. — 1998. — № 1. — С. 74—78.
18. Morris A.D., Boyle D.I., McMahan A.D. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol.20. — P. 1363—1367.
19. Poirier L., Lefebvre J., Archambault F. et al. // Clin. Invest. Med. — 1993. — Vol. 16, № 4. — Suppl. — P. 75.
20. Profozic V., Coce F., Babic D. et al. // Diabetol. Croat. — 1997. — Vol. 26, № 3. — P. 135—144.
21. Waeber B., Brunner H.R. // Am. J. Hypert. — 1997. — Vol. 10, № 7, Part 2. — Suppl. — P. 131—137.

Надійшла до редакції 29.06.99.

*A.V.Щербак, Д.В.Кириченко*

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАМИПРИЛА (ТРИТАЦЕ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Приведены результаты клинического изучения лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом обоих типов препаратом "Рамиприл" (тритаце). Последний в дозе 5—7,5 мг в сутки при применении на протяжении 8 недель оказывал стабильный гипотензивный эффект у пациентов с "мягкой" и умеренной гипертензией, не влияя на липидный спектр крови и частоту сердечных сокращений. Отмечена хорошая переносимость препарата.

*O.V.Scherbak, D.V.Kirienko*

### RAMIPRYL ACTIVITY FOR DIABETES TREATMENT OF PATIENTS HAVING HYPERTENSION

#### SUMMARY

The authors present the results of clinical study of hypertension treatment of patients having diabetes of both forms using Ramipryl preparation (tritase).

If its dose is 5—7,5 mg per 24 hours, and it is taken during a period of 8 weeks, this preparation is effective for treatment of "soft" and "moderate" hypertension without influencing lypid spectrum of blood and heartbeats frequencies. It was found out that this preparation does not have any side effects.

УДК 615.739:615.32

*Т.П.ОСОЛОДЧЕНКО, канд. біол. наук, О.Ю.ПОБЕРЕЖНИК, канд. мед. наук*

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ УРАЖЕННЯХ ШКІРИ

*Харківський НДІ мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова, 14 шкірно-венерологічний диспансер, Харків*

Інфекційно-бактеріальний захворювання шкіри становлять важливу проблему сучасної дерматології. Насамперед це зумовлено деякими чин-

© Т.П.Осолодченко, О.Ю.Побережник, 1999

никами ендогенного та екзогенного походження, а також недотриманням санітарно-гігієнічних норм догляду за шкірою на фоні зниження загальної резистентності організму. Крім того, тривале і часто необґрунтоване застосування антибактеріальних препаратів привело до формування стійких до їх дії мікроорганізмів, збудників гноячкових уражень шкіри [1, 3].

Запалення шкіри мікробної етіології викликають багато різноманітних бактерій, здебільшого стафілококи і стрептококи, рідше — кишкова паличка та паличка синьо-зеленого гною, протей тощо. Іноді відмічається змішана інфекція, в т.ч. і грибково-бактеріальна. Провідну роль у розвитку бактеріальних уражень шкіри відіграють патогенні та вірулентні властивості мікроорганізмів. Перебіг захворювання залежить від складу захисних та імунобіологічних сил організму [3, 4].

Нормалізація мікробіоценозу шкіри потребує комплексної терапії, яка включає в себе антибактеріальні, антигістамінні та імунотропні препарати, вітаміни, сорбенти, а також методи профілактичного лікування. Не остання роль відводиться місцевому лікуванню, котре, крім загального впливу на організм, діє безпосередньо на вогнище ураження [2, 6].

Основними медикаментозними засобами при захворюваннях шкіри мікробної етіології є антибіотики. Їх вибір ґрунтуються на етіології процесу та чутливості збудника. Необхідною умовою залишається відсутність у лікарських засобів впливів, які викликають місцеве подразнення і токсичну дію, зокрема перкутанну, при локальній аплікації. До ускладнень місцевого лікування відноситься можливість сенсибілізації організму.

Найперспективнішими методами підвищення ефективності хіміотерапії інфекційного процесу, які б обмежували формування стійких до ліків популяцій, залишається використання комбінацій різноманітних речовин та препаратів [5, 7].

Зрозуміло, що вибір лікарського засобу для місцевого лікування повинен ґрунтуватися на медико-біологічних вимогах до препаратів, які використовуються при бактеріальних ураженнях шкіри. Значну роль тут відіграють синергічні властивості антибактеріального агента, основ-носіїв, лікарська форма препарату та спосіб його застосування [2, 6].

Нами було досліджено дві нові мазі — “Нітацид” і “Стрептонітол”, розроблені в Державному науковому центрі лікарських засобів під керівництвом проф. М.О.Ляпунова, та іммобілізований препарат “Імосгент”, розроблений в ЗАТ “Креома Фарм”. До складу перших двох мазей входили комбінації нітазолу та стрептоциду на гідрофільних основах з різною гіперосмолярною активністю. Препарат “Імосгент” є ентеросгелем з іммобілізованим на його основі аміноглікозидним антибіотиком гентаміцином.

Під спостереженням знаходилося 125 хворих з інфекційно-бактеріальними захворюваннями шкіри різної етіології. Практично у всіх клінічна картина супроводжувалася неглибокими піодермітами, але з хронічною і часто рецидивуючою формою. Відповідну терапію пацієнтам призначали на підставі результатів їх різnobічного обстеження з урахуванням патогенезу хвороби та якісного і кількісного складу мікрофлори, яка виділяється з вогнищ ураження. План лікування індивідуалізували при деяких особливостях клініки дерматозу.

Усі препарати наносили на запалену поверхню шкіри після її попередньої обробки. Мазь “Нітацид” рекомендували хворим з сильною гнійною ексудацією, мазь “Стрептонітол” — хворим з незначною гнійною ексудацією. Препарат “Імосгент” призначали пацієнтам з більш вираженими алергічними процесами. Дозу препаратів визначали таким чином, щоб вони рівномірно покривали всі вогнища запалення. Препарати наносили на уражені ділянки щодня. На другу або третю добу після їх

застосування спостерігалось зменшення перифокального набряку м'яких тканин та поліпшення мікроциркуляції в них. Результати бактеріологічних досліджень показали значне зниження мікробного обсіменіння на запалених поверхнях: якщо до початку медикаментозної терапії кількість мікроорганізмів становила  $10^6$  —  $10^8$  КУО/г (колонієутворюючих одиниць на грам тканини), то після застосування препаратів цей показник дорівнював  $10^2$ — $10^3$  КУО/г. На 5-ту добу від початку лікування зникали гіперемія та болісність крайів рани, поліпшувалося самопочуття хворих. На 10-у добу після купірування запальних явищ, появи грануляції та крайової епітелізації вживали індиферентні мазі. У хворих, які використовували звичайні мазі на вазелін-ланоліновій основі, зникнення запальних вогнищ проходило у більш тривалі терміни.

Мазь “Нітацид”, виготовлена на розчинній у воді основі, має виражену і тривалу осмотичну дію, що дає змогу витягнути на поверхню значну частину гнійного ексудату. Мазь “Стрептонітол”, виготовлена на емульсійній основі, сприяє пом'якшенню загрубілих ділянок запаленої шкіри. Іммобілізований препарат “Імосгент” за рахунок поліметилсилоксанового сорбенту значною мірою підвищує чутливість мікрофлори до антибіотика гентаміцину.

Комбінація лікарських речовин вибрана за результатами мікробіологічних досліджень (табл.). Нітазол, який входить до складу мазей “Нітацид” і “Стрептонітол”, є ефективним антибактеріальним засобом по відношенню до стафілококів, кишкової палички та різних ентеробактерій. Стрептоцид виявляє активність по відношенню до палички синьозеленого гною і стрептококів. Гентаміцин має значні протимікробні властивості щодо різних видів бактерій.

*Антибактеріальні властивості мазей “Нітацид”, “Стрептонітол” та іммобілізованого препарату “Імосгент”*

| Штами мікроорганізмів | Діаметри зон затримки росту, мм, $M \pm m$ |              |          |
|-----------------------|--------------------------------------------|--------------|----------|
|                       | нітацид                                    | стрептонітол | імосгент |
| S.aureus              | 25923                                      | 30,1±1,2     | 29,7±0,9 |
| S.epidermidis         | 19                                         | 35,6±1,4     | 34,6±1,1 |
| S.pyogenes            | 659                                        | 28,7±0,8     | 28,2±0,8 |
| E.coli                | 25922                                      | 27,5±0,8     | 27,7±1,1 |
| Klebsiella pn.        | 60                                         | 26,5±0,9     | 26,7±0,7 |
| P.vulgaris            | 4636                                       | 26,1±0,7     | 26,4±0,8 |
| Enterobacter          | 12                                         | 28,5±0,8     | 27,5±0,5 |
| P.aeruginosa          | 27853                                      | 29,7±0,4     | 28,5±0,8 |

Антибактеріальна дія нітазолу та стрептоциду потенціювалась основами-носіями мазей, котрі в концентрації до 30 % діяли бактерицидно на мікроорганізми. Тому комбінації цих речовин були значно ефективнішими по відношенню до більшості гнійноутворюючих і полірезистентних до антибіотиків бактерій порівняно з іншими мазями.

Використання сорбенту з іммобілізованим антибіотиком сприяло вилученню з запаленої поверхні шкіри токсичних метаболітів, мікробних клітин та бактеріальних токсинів при прямому kontaktі сорбента.

Залишається відкритим питання про застосування цих препаратів при ураженнях шкіри грибково-бактеріальної етіології. В даний час проводяться розробки та дослідження нових препаратів, які б водночас мали антибактеріальну та антифунгальну активність.

Розроблений асортимент препаратів дозволяє клініцистам вибирати необхідні лікарські засоби залежно від перебігу патології або формувати раціональну схему профілактики і лікування того або іншого захворювання шляхом послідовного застосування відповідного набору препаратів.

Застосування мазей "Нітацид" і "Стрептонітол" та іммобілізованого препарату "Імосгент" в комплексній терапії хворих інфекційно-бактеріальними захворюваннями шкіри дає змогу знищити термін перебування хворих у стаціонарі і скоротити споживання лікарських засобів.

## Висновки

1. Встановлено, що застосування мазей "Нітацид" на гідрофільній основі та "Стрептонітол" — на емульсійній, а також іммобілізованого на сорбенті антибіотика гентаміцину "Імосгент" досить ефективне при змішаній інфекції за рахунок ефектів синергізму, гідрофільноті основи та способу застосування.

2. Застосування цих препаратів дозволяє знищити рівень бактеріального обсіменіння у вогнищах запалення, в результаті чого скорочуються строки лікування.

1. Безуглая Е.П., Белов С.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под. ред. Б.М. Даценко. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
2. Жигулин В.А., Панкрушева Т.А., Сурина Л.В. и др. // Современ. пробл. дерматологии. — Курск, 1994. — С. 64—65.
3. Кутасевия Я.Ф. // Информ. бюл. — Х., 1996. — № 1. — С. 26—27.
4. Побережник О.Ю. Полиметилсиликсанові сорбенти в комплексному лікуванні хворих на алергодерматози. — Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Х., 1996. — 24 с.
5. Mocher P.F., Fureht. T. // J. Invest. Nern. — 1981. — Vol. 77. — P. 175—180.
6. Physicians' Desh Reference. — N.Y., 1983. — 3080 р.
7. Proctor R.A. et al. // Blood. — 1987. — Vol. 59. — P. 681—687.

Надійшла до редакції 17.06.99.

*T.P.Osolodchenko, O.Yu.Pobereznik*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОЖИ

Изучен ряд высокоэффективных препаратов для наружного применения: мази на гидрофильной основе "Нитацид" и на эмульсионной "Стрептонитол", а также иммобилизованный на сорбенте антибиотик гентамицин "Имосгент". Данные препараты позволили значительно снизить уровень бактериальной обсемененности в очагах воспаления, результатом чего явилось сокращение сроков лечения.

*T.P.Osolodchenko, O.Yu.Pobereznik*

## THE EFFICACY OF NEW PREPARATIONS FOR LOCAL TREATMENT IN BACTERIAL SKIN LESIONS

### SUMMARY

The ability to cause purulent inflammation in the skin is characteristic for different microorganisms the leading role is played by pathogenic and virulent features of the bacteria and the course of the disease depends on a complex of immunobiological reactions of the organism. Normalization of microbiocenosis requires complex therapy therefore the most promising methods of improvement of the therapeutic effect which can limit formation of stable populations is the use of combinations of different substances.

A number of highly effective preparations for external use (hydrophilic ointment "Nitacidum", emulsion ointment "Streptonitolum", sorbent-immobilized gentamicin "Immosgent") have been studied. The above preparations allowed to decrease considerably the level of bacterial dissemination in the inflammation foci, which resulted in reduction of the course of treatment.

Key words: skin microbiocenosis, pathogenic and virulent properties, new preparations, bacterial dissemination.

# **КОНГРЕСИ, З'ЇЗДИ, КОНФЕРЕНЦІЇ**

УДК 615.015-615.21/26-616.12-085

## **ЄВРОПЕЙСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФОРУМ ФАРМАКОЛОГІВ**

“Ліки проти хвороб і для поліпшення якості життя: шлях в ХХІ століття” — під таким девізом проходив II Європейський конгрес фармакологів, що відбувся в Будапешті 3–7 липня 1999 р.

Європейський конгрес з будь-якої дисципліни — це важлива наукова подія, де узагальнюються досягнення в певній галузі науки. На II Європейський конгрес фармакологів було запрошено понад три тисячі делегатів не тільки з європейських держав, але і вчених з країн інших континентів. Тому можна вважати, що це був конгрес фармакологів світу.

Проходив конгрес у Будапештському конгрес-центрі, що знаходиться в готелі Новотел. Тому делегати конгресу мали можливість обмінюватися науковою інформацією не тільки під час засідань, але і під час неформальних зустрічей в готелі.

Учасники конгресу знайомилися з сучасними досягненнями фармакологічної науки під час лекцій, симпозіумів і стендових доповідей. Серед заслуханих лекцій найбільший інтерес викликало повідомлення лауреата Нобелівської премії Дж. Аксельрода (США) на тему: “Канабіноїди, їх рецептори та ендогенні агоністи, анандамід”, в якому показано можливість застосування цих засобів для лікування морфінізму та доповідь лауреата Нобелівської премії Б. Самуельсона (Швеція) “Каскад арахідонових кислот: новітні терапевтичні принципи” про можливості застосування в клінічній практиці агоністів та антагоністів арахідонової кислоти.

Тривалими оплесками учасники конгресу зустріли виступ відомого англійського вченого С. Монкада на тему “Оксид азоту: через десять років”. У 1989 р. проф. С. Монкада виступав з доповіддю про роль оксиду азоту в організмі на XI міжнародному конгресі фармакологів в Амстердамі. Виявилось, що оксид азоту не тільки розширяє судини, але і виступає медіатором у центральній нервовій системі, включаючи формування пам'яті, регулює нейрональну активність і кровообіг, а також моделює біль у периферичній нервовій системі. Встановлено, що оксид азоту виявляє імунотропну активність, активує макрофаги, проявляє патофізіологічну активність при септичному шоку та деяких видах запалення.

На конгресі проведено 57 симпозіумів, на яких висвітлювались різні аспекти експериментальної та клінічної фармакології. Досить цікавою і оригінальною була форма їх проведення. Симпозіум розпочинався доповіддю головуючого, який в короткій промові акцентував увагу делегатів на найбільш важливих аспектах проблеми, що розглядається. Потім виступало кілька доповідачів і попередньо визначений модератор, який, аналізуючи доповіді, ставив запитання доповідачам. У цей час могли задавати запитання і учасники симпозіуму.

Симпозіуми були присвячені висвітленню як теоретичних, так і клінічних аспектів фармакології. Серед фундаментальних проблем фармакології слід відмітити значну кількість доповідей з нейрофармакології, включаючи вплив препаратів на функцію центральної та вегетативної нервової систем.

Досить детально розглядалися фізіологічні, патофізіологічні аспекти функціонування адренергічних, холінергічних, глютамінових, серотоніно-

вих, аденоzinових, опіоїдних, гідрокситриптамінових, гістамінових гаммааміномасляної кислоти та інших типів рецепторів, а також дія на рецептори різних лікарських засобів. Більша кількість наукових повідомлень була присвячена фармакології інгібіторів моноаміноксидази, транквілізаторів, антидепресантів, протипаркінсонічних, протисудомних препаратів.

Фармакологія серцево-судинної системи обговорювалась в 4-х лекціях, на 12-и симпозіумах і в багатьох стендових (постерних) повідомленнях. Фармакологи Європи приділили особливу увагу розгляду засобів, що застосовуються для лікування серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, стенокардії, аритмій, атеросклерозу.

Симпозіум “Ліки для терапії серцевої недостатності” проходив спільно з Європейським товариством кардіологів і робочою групою з кардіоваскулярної фармакології і фармакотерапії (одна з нових форм проведення симпозіумів на міжнародних конгресах). І фармакологи, і кардіологи додержувались спільної думки, що фармакотерапія такої складної патології, як серцева недостатність, за останні роки збагатилася не тільки новими ідеями, але і новими препаратами. Так, на сьогодні вчені Європи рекомендують для лікування хронічної серцевої недостатності як прямі (серцеві глікозиди), так і непрямі (вазодилататори) кардіотоніки. Серед останніх домінуюче положення займають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту: капотен, ендіт і бета-адреноблокатори: атенолол, вазокардин (метопролол). Доцільно застосовувати і кардіопротектори, зокрема метаболітні препарати.

Фармакотерапія гіпертонічної хвороби базується на положенні “крок за кроком”. Це значить, що хворому призначають препарат залежно від патогенетичного механізму розвитку гіпертензії. Якщо гіпотензивний ефект недостатньо виражений, застосовують інший засіб або комбіновану терапію. Частіше призначають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (капотен, ендіт, монопріл, лозартан), діуретики (дихлотазид, фуросемід), бета-адреноблокатори (атенолол, вазокардин, корданум), рідше – антагоністи кальцію, альфа-адреноблокатори. Висока терапевтична ефективність капотену при гіпертонічній хворобі та хронічній серцевій недостатності зумовлена особливістю його хімічної структури і квантово-фармакологічних властивостей його молекули (результати одержані на кафедрі фармакології Національного медичного університету і повідомлені на конгресі). Встановлено, що найбільший надлишок електронної щільноти на атомах молекули капотену спостерігається на атомах кисню; атоми азоту і, особливо, сірки мають невеликий надлишок. Найбільший дефіцит електронної щільноти виявляється на карбоксильному та карбонільному атомах вуглецю. Наявність великого атома сірки надає капотену можливість ефективно взаємодіяти з іншими молекулами або реакційними центрами організму. Антиоксидантні властивості капотену зумовлені наявністю в його молекули SH-групи. Особливості фармакологічної активності монопрілу зумовлені тим, що молекула цього засобу має багато поляризованих зв’язків, які призводять до великого дипольного моменту, а також локалізацією на атомі фосфору значного позитивного заряду.

Однією з актуальних проблем кардіології є лікування аритмій. Це вимагає від вчених пошуку нових високоектичесивих і безпечних антиаритмічних ліків. На симпозіумі “Антиаритмічні засоби в ХХІ столітті” обговорювався сучасний стан фармакотерапії і пошук нових антиаритмічних препаратів. Звернуто увагу, що найбільш перспективними антиаритмічними засобами будуть медикаменти, здатні впливати на обмін іонів кальцію, калію, натрію, тобто регулювати процеси поляризації та деполяризації в кардіоміоциті.

Значну увагу делегати конгресу зосередили на вивчені фізіологічних механізмів регуляції діяльності клітин, органів та систем організму за допомогою метаболітів і створенні на цій основі нових препаратів. Так, на симпозіумі "Ендогенні кардіопротективні механізми: можлива фармакологічна розробка" розглянуто чотири ендогенних фактори захисту серця: аденоzin, оксид азоту, брадікінін, простагландини. В дискусії на симпозіумі автор цієї публікації пропонував включити до ендогенних факторів захисту міокарда нікотинамідні коферменти, аденилові нуклеотиди, флавопротеїди.

У медичній практиці вже сьогодні застосовуються медикаменти метаболітної природи. До таких препаратів відноситься агапурин (пентоксифілін). Проведеними в нашій лабораторії дослідженнями, результати яких було представлено на конгресі, встановлені нові механізми дії цього ефективного засобу для лікування порушень периферичного кровообігу внаслідок атеросклеротичних, діабетичних і запальних процесів (облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, діабетична ангіопатія), порушення трофіки тканин (варикозні виразки, гангрена, відмороження), інсульт, хвороба Рейно.

Проведено дослідження по встановленню основних енергетичних та електронних характеристик молекули агапуруну. Встановлено, що агапурин утворює комплекси з компонентами біомембрани: амінокислоти, глюкозамін, біометали. Поєднання полярного (арomaticного) і неполярного (углеводневого) фрагментів в агапуруні зумовлюють можливість його молекули легко реагувати з різними за хімічною природою рецепторами тканин організму.

Три симпозіуми було присвячено розгляду проблеми патогенезу та лікування хвороби Альцгеймера, зокрема застосуванню антиоксидантів, два — сучасним аспектам комплексної терапії діабету.

На конгресі розглядалися інші актуальні питання фармакології:

- лікування захворювань, що супроводжуються запаленням;
- медикаменти в терапії захворювань органів дихання, в т.ч. застосування інгібіторів ферментів у терапії бронхіальної астми;
- фармакотерапія порушень мозкового кровообігу;
- медикаментозні підходи в терапії порушень скелетних м'язів;
- фізико-хімічна фармакологія, представлена в кількох наукових повідомленнях;
- фармацеекономіка, яка являє собою новий напрямок в лікознавстві і ґрунтуються на вмінні лікаря на підставі особливостей клінічного стану хворого, фармакокінетики і фармакодинаміки ліків, а також їх вартості призначати хворому найоптимальніший препарат. Розглянуто спеціальні методи визначення фармацеекономічних показників;
- питання молекулярної фармакології, фармакогенетики, фармакології рецепторів, роль ендотелію судин у розвитку того або іншого патологічного процесу і вплив ліків на ендотелій.

Кілька засідань фармакологи присвятили ознайомленню делегатів з методиками вивчення та реєстрації ліків в Європі. Для делегатів конгресу було організовано культурну програму: ознайомлення з історичними пам'ятками Будапешта та інших міст Угорщини.

I. С. ЧЕКМАН,

чл.-кор. НАН і АМН України, д-р мед. наук, проф.,  
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

При надсиланні статей до редакції "Фармацевтичного журналу" просимо додержуватися таких правил:

1. Статті, написані у стислій формі, українською мовою, необхідно подавати у двох примірниках, надрукованими через два інтервали. В разі коли стаття набрана на комп'ютері, просимо подавати її разом з дискетою (3,5 або 5,25 дюйма) у будь-яких текстових редакторах, але з обов'язковим зазначенням використаного редактора. Обсяг наукових статей — 6—7 сторінок машинопису, включаючи 2—3 таблиці, 2—3 рисунки та список літератури, який не повинен перевищувати 30 джерел; обсяг оглядів — 8—10 сторінок, коротких повідомлень та рецензій — 3 сторінки машинопису.

2. Наукова стаття повинна обов'язково мати акт експертної комісії, індекс УДК (універсальної десяткової класифікації) та супроводжуvalний лист відповідної установи або закладу. В кінці як наукової, так і практичної статті повинен бути підпис авторів, дата надсилання статті, повністю прізвище, ім'я та по батькові усіх авторів, їх учені ступені та звання, посади і місця роботи, домашні адреси, номери домашніх і робочих телефонів.

3. До всіх статей необхідно додавати короткий реферат російською та резюме англійською мовами у двох примірниках (не більше 1/4 сторінки машинопису).

4. Таблиці мають бути складені наочно, а заголовки до них точно відповідати змісту граф.

5. Цитовані джерела літератури позначаються у тексті статті цифрами (у квадратних дужках). Прізвища іноземних авторів слід давати в українській транскрипції. Прізвища вітчизняних авторів пишуться з ініціалами.

Список літератури до статей має бути складений в алфавітному порядку, містити джерела за останніх 5 років, причому спочатку наводяться роботи вітчизняних авторів, потім — іноземних.

6. Усі латинські назви, а також назви на іноземній мові повинні бути надруковані латинським шрифтом. Літери грецького алфавіту необхідно обводити червоним олівцем.

7. Матеріали, що вже друкувалися або знаходяться в редакціях інших журналів, надсилати не дозволяється.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті.

Рукописи авторам не повертаються.

Редакція

*До уваги фармацевтичних та медичних  
працівників!*

*Продовжується передплата  
на "ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ"  
на 2000 рік*

Індекс журналу – 74522

Періодичність – 6 номерів на рік

Передплатна ціна на рік – 72 грн.

Журнал включено до переліку видань,  
визнаних ВАК України

*"ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ" є знаним в Україні  
та країнах СНД науково-практичним виданням, в якому  
висвітлюються результати наукових досліджень з фармації  
та суміжних з нею галузей, клініка нових препаратів,  
маркетингові дослідження усіх напрямів діяльності фарма-  
цевтичних і наукових закладів та фармацевтичного ринку  
України, досвід вітчизняного та зарубіжного менеджменту,  
різноманітні проблемні матеріали тощо.*

*Видання розраховано на працівників аптечних та ліку-  
вальних закладів, фармацевтичних фірм, наукових та нау-  
ково-дослідних інститутів, підприємств медичної про-  
мисловості.*

**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

**Передплачуєте "ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ"!**

*Це ефективний засіб систематичного підвищення  
Вашого професійного рівня і запорука Вашого успіху!*

*З питань передплати звертайтеся в місцеві відділення  
ДП "Преса", а в разі необхідності – до редакції (контакт-  
ний телефон (044) 244-28-92).*