

ISSN 0367 — 3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 · 2001

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,  
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, А.Л. БОЙКО, Є.Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, В.О. БОРИЩУК, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), В.Г. ВАРЧЕНКО, О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік ІА України (заступник головного редактора), О.М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ, Б.П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, С.І. ДІХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРІТИНЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, В.П. КУХАР, д-р хім. наук, академік НАН України, В.І. ЛІТВІНЕНКО, д-р хім. наук, чл.-кор. ІА України, М.О. ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, Н.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТИЙЧИН, І.Ф. МЕЩИШЕН, д-р біол. наук, Н.І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), І.М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, М.С. ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ (заступник головного редактора), В.В. ПОСТОЛЬНИК, В.В. РУДЕНКО, К.М. СИТНИК, д-р біол. наук, академік НАН України, О.В. СТЕФАНОВ, д-р біол. наук, чл.-кор. АМН України, О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, академік АНТК України, В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, канд. фармац. наук, В.П. ЧЕРНИХ, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), О.В. ЩЕРБАК, канд. мед. наук

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.Г. БАБЯК, Н.О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, академік МАІ, О.І. ГРІЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, канд. фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ, д-р фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, Ф.А. КОНЄВ, д-р фармац. наук, О.П. ЛАЗАРСВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, О.І. ЛУЙК, д-р мед. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, канд. біол. наук, Ф.І. МАМЧУР, д-р мед. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац. наук, О.І. РУДЕНКО, Л.О. СЕМИКІНА, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, Ф.П. ТРІНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук

**Вельмишановні керівники  
фармацевтичних підприємств,  
аптечних та медичних закладів!**

**Триває передплата  
на “ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ”  
на друге півріччя 2001 року**

**Передплату можна оформити  
у місцевих відділеннях зв’язку  
або через редакцію журналу**

Індекс журналу — 74522

Контактний телефон (044) 244-28-92

Редакція

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

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 3

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ТРАВЕНЬ—ЧЕРВЕНЬ

2001 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### СТАНДАРТИЗАЦІЯ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Заліська О.М. Розробка Програми фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення — складова частина процесу стандартизації в охороні здоров'я України.....	3
Корнацький В.М., Вікторов О.П. Проблеми медикаментозного забезпечення населення України в сучасних умовах.....	11

### МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огородник В.В., Сятиня М.Л., Бабський А.А., Пономаренко Т.М. Специфіка життєвого циклу фармацевтичного продукту у період його присутності на споживчому ринку.....	15
--	----

### ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ

Громовик Б.П., Гром О.Л. До методики підготовки провізорів-організаторів.....	20
---	----

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНДУСТРІЯ І ЛІКАРСЬКИЙ РИНOK

Відо Жан-Ів, Фундафонда Боньє. Відтворювані препарати: приховані проблеми якості та вартості.....	24
---	----

### ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ GMP У ВИРОБНИЦТВО

Мешковський А.П. Управління якістю у процесі виробництва: старі та нові підходи.....	30
--	----

### З ДОСВІДУ РОБОТИ АПТЕК РОСІЇ

Стофорандов Д.В. Сімейна аптека.....	40
--------------------------------------	----

### КОНГРЕСИ. З'ЄЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ

Борищук В.О. Науково-практична спадщина І.М.Губського — відомого вченого й організатора оптечної справи.....	42
--	----

### ОГЛЯДИ

Оганесян Е.Т., Кадісва М.Г., Смирнова Л.П. Стан і перспективи пошуку біологічно активних сполук в ряду похідних бензофурану. Повідомлення II. ....	47
--	----

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Коваленко С.І., Мазур І.А., Синяк Р.С., Бражко О.А., Андрушенко А.В., Нікітін В.О., Карпенко О.В. Синтез, фізико-хімічні властивості та протимікробна активність гідразидів та іліден-гідразидів N-(хіназоліл-4)-аміноарилкарбонових кислот.....	55
--	----

Ткач А.О., Павлій О.О., Ісаєв С.Г., Канурний І.І., Зупанець І.А. D-(+)-Глюкозиламонієві солі заміщених N-фенілантранілової кислоти, 9-(карбоксифеніл)аміноакридину, синтез та біологічна активність.....	59
--	----

Верста О.М., Гуцуляк Б.М., Дзюбак С.Т., Киніна О.С. Протимікробна активність перхлоратів триметинхінонінів симетричної і несиметричної будови.....	64
--	----

Макаренко О.Г., Сур С.В., Герасимчук Т.В., Шумейко Н.В. Ідентифікація та кількісне визначення ізомерів токоферолу в супозиторіях «Ліварекс» за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.....	67
---	----





<i>Макарова О.Є., Тихонов О.І., Тихонова С.О.</i> Розробка складу присипки «Пропоцид».....	72
<i>Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Мусянович В.М., Гульна В.С.</i> Деякі технологічні аспекти полі- іонного препарату для перitoneального діалізу.....	79
<i>Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Петренко С.Л., Мінко О.І.</i> Судово-фармацевтичне і технологічне визначення сильнодіючої речовини кофеїну у комбінованому препараті.....	83
<i>Литвиненко В.І., Трубников О.О., Оккерт І.Л., Попова Н.В.</i> Стандартизація рослинної сировини, що містить глюкофруктани.....	87
<i>Фундитус В.Я.</i> Вивчення впливу обліпихово-м'ятної олії на перебіг експериментальної уреемії.....	92
<i>Марченко К.Г.</i> Антиоксидантна ефективність ловастатину-КМП та текому у хворих з гіперліpidеміями.....	95
<i>Яковлєва Л.В., Горбань Є.М., Сахарова Т.С.</i> Експериментальне дослідження гепатопро- текторної активності оригінальних рослинних препаратів на основі елагової кислоти.....	100
<b>РЕЦЕНЗІЙ</b>	
<i>Петренко В.В.</i> Рецензія на книжку М.С.Фурси, В.Г.Корнієвської та співавторів «Вале- рианотерапія».....	104

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

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

*Засновник: 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: ДСВ "Здоров'я", р/р 26001209801605  
Печерська філія АКБ "Укросцбанк", Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Тел. 216-18-29.

Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерська філія АКБ "Укросцбанк", Київ,  
МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу".  
01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

**Фармацевтичний журнал № 3, травень—червень, 2001.** Двомісячний науково-практичний журнал.  
Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О.Цуркан. Київ, Державне спеціалізоване видавництво  
"Здоров'я". 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

---

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

Здано до набору 16.05.2001. Підписано до друку 20.06.2001. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1.  
Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,86. Тираж 740 пр. Зам. 1-1390.

---

Адреса редакції: 01032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.  
АТ Фірма "ВІПОЛ", 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

# СТАНДАРТИЗАЦІЯ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УДК 615.33

О.М.ЗАЛІСЬКА, канд. фармац. наук

## РОЗРОБКА ПРОГРАМИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ОЦІНКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ – СКЛАДОВА ЧАСТИНА ПРОЦЕСУ СТАНДАРТИЗАЦІЇ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

В Україні 2001 рік проголошений роком охорони здоров'я, Указом Президента прийнята “Концепція розвитку охорони здоров'я населення України” (далі Концепція), яка передбачає реформування економічних, кадрових зasad системи охорони здоров'я для забезпечення базового стандарту якості загальнодоступної медичної допомоги. Для створення цього стандарту необхідним є використання фармакоекономічних методів аналізу медичних технологій. Тому особливо актуальним є впровадження фармакоекономічної складової в охороні здоров'я, а саме фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення, що дозволяє раціонально використовувати бюджетні кошти (в перспективі загальнообов'язкового соціального медичного страхування) на профілактику, діагностику та лікування захворювань.

У фармацевтичній галузі України започатковано напрям теоретичних і практичних досліджень з фармакоекономіки [2, 5]. Слід відзначити грунтовні розробки методичних підходів до “фармакоекономічного стандарту” при створенні фармацевтичного формуляра на прикладі ішемічної хвороби серця [6]. Позитивно, що в Україні проводяться дослідження клінічної та економічної ефективності препаратів серцево-судинної дії з групи бета-блокаторів для розробки стандартів медичної допомоги [1].

Розглянемо досвід Східноєвропейських країн, наприклад, Російської Федерації, яка проводить активне реформування охорони здоров'я в напрямку стандартизації медичної допомоги, у т. ч. лікарського забезпечення хворих. У Росії з 1997 р. функціонує Міжвідомча координаційна рада Міністерства охорони здоров'я, Держстандарту, Федерального фонду обов'язкового медичного страхування, яка займається системним вирішенням стандартизації в охороні здоров'я держави. За цей період було прийнято низку основоположних документів, розробляються близько 80 документів, що регламентують якість і обсяги медичної допомоги, забезпечення хворих лікарськими засобами [2].

22–24 березня 2001 р. у Москві відбулась уже 111 науково-практична конференція “Проблеми стандартизації в охороні здоров'я”, присвячена стану і перспективам впровадження стандартів медичної допомоги, лікарського забезпечення хворих, участь в якій брала автор статті. На конференції значну кількість доповідей було присвячено розвитку методології Medicine Evidence-based, тобто науково обґрунтованого підходу в медицині, яка дозволяє на доказах клінічної ефективності конкретного лікарського засобу порівняно з іншим препаратом або плацебо проводити якісний фармакоекономічний аналіз медичних технологій.

Порядок розробки нормативних документів системи стандартизації, їх апробація та дослідне впровадження регламентується відповідними галузевими стандартами (ГСТ). Зокрема, ГОСТом “Протоколи ведення хворих. Основні положення” регламентовано, що при розробці протоколу необхідно максималь-

но враховувати докази клінічної медицини і результати фармакоекономічного аналізу (Pharmacoeconomics).

У 1998—2000 рр. в Росії було затверджено “Стандарт якості лікарських засобів. Основні положення” як один з принципових документів, що регламентує вимоги до фармакопейної статті, фармакопейної статті підприємства на лікарський засіб; “Державний інформаційний стандарт лікарського засобу. Основні положення”, в якому встановлено вимоги до офіційної інформації про ліки, зокрема, до клініко-фармакологічної інформації про препарат, що міститься в Державному реєстрі, інструкціях різних виробників. Цей стандарт затвердив нову форму офіційного документа — паспорт лікарського засобу, який ідентифікує зовнішній вигляд препарату для боротьби з фальсифікацією ліків.

На конференції значну увагу було приділено питанням стандартизації у сфері обігу лікарських засобів, зокрема, розглядалися підходи до стандартизації кожного етапу “життєвого циклу” лікарського засобу від його розробки, клінічного випробування, реєстрації, виробництва до реалізації та застосування в широкій практиці. У МОЗ Росії створено Формулярний комітет (у розвинутих країнах Заходу тривалий час функціонують Формулярні комісії), який займається розробкою переліку життєво необхідних і найважливіших лікарських засобів, Федерального посібника для лікарів з використання лікарських засобів, щоб забезпечити водночас раціональний розподіл коштів обов’язкового медичного страхування і максимально ефективне лікування кожного хворого.

Таким чином, досвід Російської Федерації, в якій діє обов’язкове медичне страхування, свідчить про доцільність фармакоекономічної складової в охороні здоров’я. Аналогічно в Україні існує об’єктивна необхідність створення і впровадження “стандартизації лікарського забезпечення” населення на основі фармакоекономічних підходів. Це водночас вимагає підготовки відповідних фахівців, обізнаних з методами фармакоекономічної оцінки медичних технологій.

Нами розроблено Програму фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення (далі Програма), головна мета якої визначити основні напрями впровадження фармакоекономічних підходів до стандартизації використання лікарських засобів, а також при підготовці спеціалістів. Програма дозволяє створити систему досліджень терапевтичної ефективності, безпечності лікарських засобів з одночасною оцінкою витрат на альтернативні медичні технології (діагностики, профілактики, лікування), розробити фармакоекономічні методики аналізу фармакотерапії поширеніх захворювань, визначити пріоритети фінансового забезпечення лікарськими засобами з оптимальним коефіцієнтом витрати/ефективність на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування для реалізації основних положень Концепції.

Слід констатувати, що в Концепції передбачено також реформування фармацевтичної освіти, при цьому акцентується увага на підготовці клінічних фармацевтів. Завдання Програми — обґрунтувати необхідність і доцільність підготовки провізорів (клінічного провізора) з фармакоекономіки для проведення фармакоекономічної оцінки лікарських засобів.

В Україні у 1998—2000 рр. прийнято низку законодавчих актів щодо стандартизації медичної допомоги, у т. ч. наказ МОЗ № 226 від 27.06.1999 р. “Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України”. У контексті цих Стандартів є рішення апаратної ради МОЗ від 07.02.2000 р. “Про стан організації забезпечення населення та ЛПЗ лікарськими засобами і виробами медичного призначення та розвиток виробництва вітчизняних ліків”, де передбачено розробити і затвердити стандарти лікування з конкретними переліками лікарських засобів, якими держава зможе забезпечити хворих. Прийнято також Указ Президента від 08.08.2000 р. № 963/2000

“Про додаткові заходи щодо поліпшення медичної допомоги населенню України”, в якому при формуванні бюджету на 2001 рік передбачаються кошти на закупівлю лікарських засобів для державних потреб. Analogічно Закон України від 05.10.2000 р. № 2017-III “Про державні соціальні стандарти і державні соціальні гарантії”, (ст. 11) передбачає визначення переліку й обсягу гарантованої медичної допомоги в державних і комунальних закладах охорони здоров'я, нормативи забезпечення стаціонарною допомогою, нормативи забезпечення лікарськими засобами хворих.

Певна законодавча база існує у плані соціально значимих захворювань, наприклад:

— наказ АМН і МОЗ України № 45/222 від 20.09.2000 р. ”Про виконання комплексної програми “Цукровий діабет”, в якому наголошено на необхідності вивчення лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет;

— постанова КМУ № 1480 від 28.09.2000 р. ”Про утворення міжвідомчої комісії по боротьбі з туберкульозом”, в якій передбачено створення експертних комісій, робочих груп з залученням провідних вчених для наукового обґрунтування потреби в протитуберкульозних лікарських засобах та їх обсягах для забезпечення хворих;

наказ МОЗ № 234 від 02.10.2000 р. ”Про зміни до наказу від 16.06.2000 р. № 140 ”Про організацію та проведення торгів (тендерів) на централізовану закупівлю товарів”, який передбачає конкурсну закупівлю лікарських засобів для лікування цукрового діабету і протитуберкульозних засобів.

Таким чином, в Україні створено окремі нормативні засади для стандартизації лікарського забезпечення, *проте у цих документах не передбачено використання фармакоекономічних методів оцінки лікарського засобу.*

Слід відзначити наказ МОЗ України від 19.12.2000 р. № 347 ”Про затвердження інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів”, який регламентує основні терміни щодо побічних реакцій ліків та вимоги до подання звітності про них. Це дозволяє одержати фармацеопідеміологічну інформацію — дані про терапевтичну ефективність лікарського засобу, спектр і частоту його побічних реакцій на IV fazі клінічних випробувань після реєстрації препарату.

Методологічні підходи фармакоекономічного аналізу включають вивчення не лише клінічної ефективності схем фармакотерапії, частоту ускладнень (побічні та небажані реакції) на лікарські засоби, а також зміну якості життя хворого внаслідок лікування, збільшення тривалості життя і водночас обсяг економічних витрат для досягнення кращого терапевтичного ефекту лікарських засобів. Ураховується і ступінь задоволення хворого результатами лікування або спілкування з медичним закладом, лікарем, що важливо для діяльності страхових організацій. Результати фармакоекономічного аналізу використовують при складанні Переліку життєво необхідних та найважливіших лікарських засобів, протоколів лікування хворих, формуларів, а також при визначенні обсягів лікарського забезпечення пільгових категорій хворих [3].

Ураховуючи вищенаведене, вважаємо, що Програма повинна реалізовуватись МОЗ України, Держстандартом України та Управлінням медичного страхування МОЗ. Структури, відповідальні за розвиток і впровадження фармакоекономічних досліджень:

— наукові центри фармакоекономічної оцінки лікарських засобів — навчальні фармацевтичні заклади III—IV рівнів акредитації, в т. ч. Національна фармацевтична академія України, що має науково-практичні центри клінічної фармації, та Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, в якому впроваджується підготовка з клінічної фармації і викладається фармацевтична опіка, фармакоекономіка, фармакоінформатика. Ці заклади

відповідальні за розробку науково обґрунтованих методик фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення хворих з найбільш поширеними і соціально значимими патологіями;

— науково-практичні центри — провідна установа Державний фармакологічний центр МОЗ та створюваний на його базі **Фармакоекономічний відділ**, а також Інститут громадського здоров'я, Інститут ендокринології та обміну речовин (програма “Цукровий діабет”), Інститут фтизіатрії та пульмонології (програма “Туберкульоз”). Зазначені заклади займаються узагальненням результатів фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення і готовують відповідні вказівки, рекомендації, переліки лікарських засобів, формуляри для державного та регіонального рівнів;

— практичний центр — Управління медичного страхування, нових медичних технологій та експлуатації медичних закладів МОЗ, що здійснює практичне використання результатів фармакоекономічних оцінок у програмах медичного соціально-обов'язкового і добровільного страхування населення для визначення номенклатури лікарських засобів та їх обсягів для забезпечення населення при стаціонарному й амбулаторному лікуванні.

Створення Фармакоекономічного відділу при Державному фармакологічному центрі дозволить започаткувати систему фармакоекономічних досліджень в Україні, створити власну інформаційну базу про лікарські засоби з фармакоекономічними параметрами.

Структуру Програми, напрями її реалізації у взаємозв'язку з Концепцією наведено на блок-схемі 1.

Блок-схема 1

*Основні напрями Програми фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення*



Найбільш складним напрямом є стандартизація у сфері обігу лікарських засобів. Для регулювання споживання ліків необхідний чіткий контроль, тому Держкомстату необхідно ввести єдині форми статистичної звітності незалежно від форми власності аптечних закладів, в яких будуть зафіксовані показники про закупівлю, постачання і запаси ліків. Це дозволить визначати потребу і відповідно планувати обсяги виробництва вітчизняних та закупівлі імпортних препаратів.

На кінець 2000 р. на ринку України зареєстровано близько 10 000 лікарських засобів і простежується тенденція зростання їх номенклатури. При такій ситуації єдиним методом, що дає інструменти для аналізу, а також можливість знайти оптимальне лікарське забезпечення за рахунок бюджетних коштів, є **фармакоекономіка**. На наш погляд, систему лікарського забезпечення доцільно будувати за рівнями управління — державним та регіональним.

Система лікарського забезпечення на державному рівні — це створення правової та нормативної бази, системи оцінки й управління лікарським забезпеченням, розробка державної системи інформаційного забезпечення, створення бази даних про лікарські засоби з фармакоекономічними параметрами, вироблення загальнонаціональних рекомендацій з раціональної фармакотерапії (протоколи лікування), визначення переліку лікарських засобів, які ще не представлені на фармацевтичному ринку, але їх необхідно впровадити у практику для сучасної ефективної фармакотерапії хворих. Фармакоекономічне обґрунтування при реєстрації препаратів дозволить також не впроваджувати препарати, що не мають переваг перед вже існуючими на ринку, уникнути дублювання, коли наявні понад 100 торгових назв одного лікарського засобу (диклофенак натрію). В Україні на початковому етапі слід широко використовувати фармакоекономічний аналіз “вартість—ефективність”. Він дозволяє порівнювати, як витрати, так і ефективність різних медичних технологій. Головна мета цього аналізу — встановити не найдешевший, а найефективніший лікарський засіб, який за оптимальною ціною найкраще діє при певному захорюванні.

Також доцільно провести фармакоекономічну оцінку існуючого Переліку життєво необхідних та найважливіших лікарських засобів, для чого запровадити систему фармакоекономічних досліджень лікарських засобів, особливо вітчизняного виробництва, у клініках, лікарнях з веденням відповідної звітності.

Блок-схему 2 впровадження **фармакоекономічної оцінки** лікарського забезпечення представлено нижче.

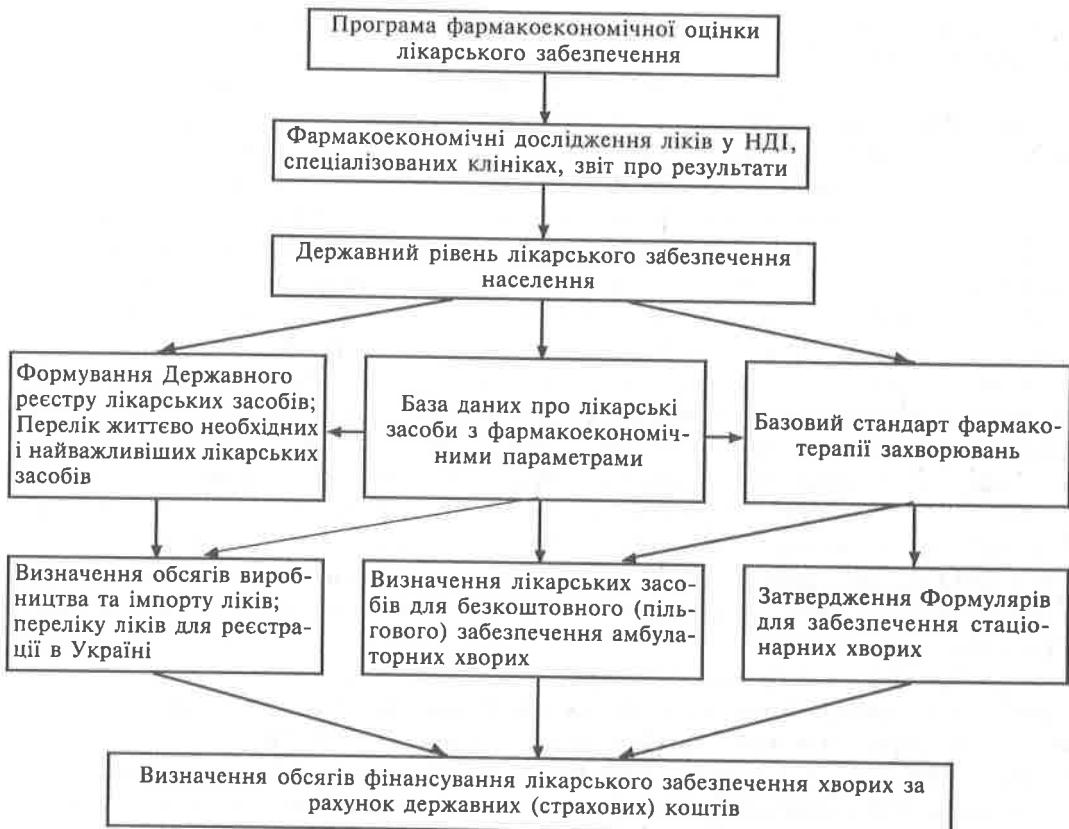
Система лікарського забезпечення на регіональному рівні — це актуалізація нормативної і правової бази, створення обласних систем інформаційного забезпечення лікарів та провізорів, обліку та звітності про рух лікарських засобів, особливо в лікарні, зокрема, при забезпеченні хворих на цукровий діабет, туберкульоз тощо, дотримання вимог Стандартів лікування хворих та їх вдосконалення відповідно до епідеміологічної ситуації в регіоні.

На Міжнародній конференції з поліпшення використання ліків (Тайланд, 1997 р.) підкреслювалась роль лікарняних аптек, як важливих ланок у стратегії поліпшення фармакотерапії [7]. Як основні заходи пропонується створення в лікарні формулярно-терапевтичних комітетів, використання фармакоекономічного методу ”витрати—ефективність” для відбору ліків, розробка стандартів якості лікування, впровадження програм оцінки використання лікарських засобів, вивчення обсягів споживання ліків та вартості курсів лікування. Надходження на фармацевтичний ринок дорогих препаратів, що за ефективністю і безпекою не переважали, а інколи і поступалися старим, краще вивченим і більш дешевим препаратам, привело до створення формулярної системи.

У зв'язку з тенденціями що склалися, Фармакоекономічному відділу доцільно розробити Формуляр, тобто список лікарських засобів, відібраних відповідними експертами за даними медицини, що базуються на доказах, і за результатами фармакоекономічних досліджень. Придбання обмеженої кількості ретельно відібраних препаратів дозволяє раціональніше використати бюджет, проводити обґрунтовані тендери (конкурсні) закупівлі, одержувати знижки у постійних постачальників. Менший асортимент лікарсь-

## Блок-схема 2

*Модель використання Програми фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення населення на державному рівні*



ких найменувань також приводить до скорочення витрат на їх зберігання і транспортування. Впровадження формуларної системи сприяє вилученню з ринку малоекективних і неякісних препаратів, бо вони не включаються до формуларів, а отже, не закуповуються.

На першому етапі доцільно розробити формуларії лікарського забезпечення стаціонарних хворих, тобто номенклатуру й обсяги забезпечення лікарськими засобами з *оптимальним показником витрати/ефективність*. Забезпечення стаціонарних хворих, на нашу думку, повинно бути прерогативою лікарняної (міжлікарняної) аптеки, яка відповідно до Формулару повинна мати законодавче право постачати ліки у відділення лікарні як за вимогами, так і через власну роздрібну мережу. Аналіз діяльності таких аптек свідчить, що вони вкомплектовані висококваліфікованими спеціалістами, ведуть систематичний облік витрат лікарських засобів і зберегли екстемпоральну рецептuru. Останнє дозволяє забезпечувати стаціонарних хворих інфузійними та фізіологічними розчинами належної якості, низької вартості, що особливо доцільно для економії бюджетних коштів. При впровадженні формуларів на рівні лікувального закладу лікарняна аптека зможе найбільш оптимально використовувати обмежені кошти і в ринкових умовах забезпечити інтереси саме хворого, а не фірм. Лікарняні аптеки вирішать питання стандартизації лікарського забезпечення стаціонарних хворих з використанням оригінальних рішень — експертиза лікарських призначень, виявлення лікарських помилок та відповідальність за їх усунення, попередження побічної дії лікарських засобів, їх взаємодії (несумісності). Це також приводить до скорочення лікарських помилок та ускладнень терапії і водночас дозволяє клінічному провізору індивідуалізувати фармакотерапію:

дозування, тривалість прийому, попередження взаємодії ліків, і вибирати постачальників, форми випуску лікарських засобів залежно від дози, фасування. В результаті забезпечується економія лікарняного бюджету за рахунок скорочення часу перебування хворого у стационарі, повторних госпіталізацій та витрат на лікування ускладнень терапії.

У країнах Заходу клінічний прòвізор проводить терапевтичне втручання (Therapeutic intervention) — фахову експертизу лікарського призначення, може змінювати дозування ліків залежно від віку, маси, стану хворого, тривалість прийому препарату, проводити його заміну, що сприяє підвищенню якості лікування, зниженню смертності, а також консультує хворого щодо режиму, дієти, попередження негативної взаємодії ліків, водночас підвищує рівень знань хворого про дію лікарських засобів в організмі [8, 9].

Впровадження розробленої Програми дозволяє вирішити нижче наведені завдання:

- проводити державну політику, націлену на виробництво безпечних, ефективних препаратів, вартість яких повинна бути доступна населенню й оптимальна для держави;
- розробити стандартизацію лікарського забезпечення хворих на стаціонарному, амбулаторному етапах лікування для раціонального розподілу бюджетних і страхових коштів.

Для забезпечення базового стандарту якості загальнодоступної медичної допомоги при виборі лікарських засобів використовувати такі характеристики препарату:

**Терапевтична ефективність лікарського засобу** — доведена клініко-фармакологічна дія препарату за кількістю позитивних результатів лікування у рандомізованих клінічних дослідженнях у загальній практиці;

**Безпечність** — співвідношення хворих, що приймали лікарських засобі і мали побічні (небажані) реакції/дії, і загальної кількості хворих;

**Біоеквівалентність** — результати порівняльного дослідження біофармацевтичних показників (фармакокінетики, фармакодинаміки) лікарського засобу (дженерика) з лікарським засобом за спільною міжнародною непатентованою назвою;

**Фармакоекономічна оцінка** — відношення вартості/ефективності лікарського засобу чи оцінка, одержана іншим методом фармакоекономічного аналізу, яка ілюструє витрати на одержані клінічні результати за допомогою даного препарату при конкретному захворюванні;

Фармакоекономічна оцінка лікарського засобу проводиться з використанням основних методів фармакоекономічного аналізу:

- аналіз “витрати—ефективність” (cost-effectiveness);
- аналіз “витрати—користь” (cost-utility);
- аналіз “витрати—вигода”(cost-benefit);
- аналіз “вартість захворювання”(cost of illness);
- аналіз “мінімізація вартості”(cost minimization).

Оскільки аналіз літературних даних не може повністю відповісти результатам лікування в нашій державі, бо не відображаються географічні, епідеміологічні, екологічні обставини, необхідно проводити власні фармакоекономічні дослідження з урахуванням особливостей фармакоепідеміологічного, економічного, соціального характеру для одержання достовірної фармакоекономічної оцінки лікарського засобу. Впровадження системи фармакоекономічних досліджень з періодичним обговоренням на науково-практичних конференціях, публікацією результатів у спеціалізованому виданні дозволить забезпечити реалізацію основних положень Концепції розвитку охорони здоров'я населення України.

## Висновок

На підставі досвіду Східноєвропейських країн стосовно використання медицини, що базується на доказах, і фармакоекономіки запропоновано Програму фармакоекономічної оцінки лікарського забезпечення в Україні як складову частину процесу стандартизації у медицині відповідно до Концепції розвитку охорони здоров'я населення. Представлено державний і регіональний рівень впровадження Програми для раціонального використання бюджетних (страхових) коштів.

1. Бобров В., Жарінов О., Вовченко Г. // Медицина світу. — 2000. — Т. 9, № 4. — С. 9—15.
2. Вялков А.И., Воробьев П. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2001. — № 1. — С. 3—8.
3. Горьков В.А. // Фарматека. — 2000. — № 2. — С. 46—48.
4. Заліська О.М., Парновський Б.Л., Слабий М.В. // Ліки України. — 2000. — № 9. — С. 13—14.
5. Заліська О.М. Фармакоекономіка / За ред. Б.Л.Парновського. — Львів, Простір-М, 2000. — Ч. 1. Теоретичні основи фармакоекономіки. — 64 с.; Ч. 2. Фармакоекономічний аналіз. — 71 с.
6. Немченко А., Подколозіна М. // Ліки України. — 2001. — № 1. — С. 9—12.
7. International conference on improving use of medicines. Essential drug monitor. — 1997. — Vol. 23. — Р. 6—8.
8. John H. Condron and James L.Mann // The Canadian J. of Hospital Pharmacy. — 1994. — Vol. 47, № 1. — Р. 203—208.
9. Myrna O'Brodovich and Regi Rappaport // Ibid. — 1991. — Vol. 44, № 1. — Р. 5—16.

Надійшла до редакції 11.04.2001.

## *O.H.Залиская*

### РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ – СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЧАСТИ СТАНДАРТИЗАЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ УКРАИНЫ

Изучены результаты стандартизации в здравоохранении Восточноевропейских стран (Российской Федерации) с использованием медицины, базирующейся на доказательствах, и результатов фармакоэкономики. Разработана структура и направления Программы фармакоэкономической оценки лекарственного обеспечения в Украине. Представлены государственный и региональный уровни реализации Программы для рационального использования бюджетных средств на лекарственное обеспечение населения.

## *O.M.Zaliska*

### ELABORATION OF PHARMACOECONOMICS PROGRAM OF AN EVALUATION OF DRUG PROVISION – COMPONENT PART OF STANDARDIZATION IN PUBLIC HEALTH OF UKRAINE

#### SUMMARY

The outcomes of standardization in public health Europe countries (Russia) with use of medicine Evidence based and pharmacoeconomics are investigated. The structure and directions of the Pharmacoeconomics Program of an evaluation of drug provision in Ukraine is developed. Are submitted a state and regional level of realization of the Program for rational use of the budgetary funds on drug provision of the population.

## ПРОБЛЕМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ В СУЧASNІХ УМОВАХ

*Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України*

Зростання захворюваності та поширеності хвороб, високий рівень інвалідності і значна частка у структурі населення країни людей старшого віку потребують належного забезпечення лікарськими засобами практично половини громадян України [4, 7].

Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить про недостатню наявність на ньому основних життєво необхідних препаратів, а також про недоступність їх для переважної більшості хворих через обмеженість доходів, що призводить до росту загальної смертності (табл. 1) [3, 4, 8–10].

За розрахунками фахівців, мінімальна необхідність надання медикаментозної допомоги обраховується в цінах на 01.01.2001 р. в межах 10 млрд. грн., що становить понад 200 грн. на одного жителя на рік, тобто близько 20 грн. на місяць,

Таблиця 1

*Медико-соціальні та економічні показники в Україні (на 100 тис. населення)  
стапом на 01.01.2001 і 01.01.2000 р.*

Назва області	Захворюваність усіма хворобами на 01.01.2001 р.	Поширеність усіх хвороб на 01.01.2001 р.	Смертність від усіх хвороб на 01.01.2001 р.	Кількість пенсіонерів у 2000 р. (на 1000 населення)	Кількість зареєстрованих безробітніх у 2000 р., тис.	Середня заробітна плата у 2000 р., грн.
Закарпатська	66484,0	134583,5	1090,9	221	41,5	141,9
Івано-Франківська	76062,1	148708,5	1190,3	262	50,0	157,0
Львівська	80907,8	149711,2	1219,8	263	110,1	168,7
Чернівецька	70174,5	157289,5	1252,8	262	22,0	132,3
Рівненська	62209,2	127102,0	1308,9	271	45,4	150,3
Тернопільська	56393,3	146580,3	1365,5	292	39,3	114,7
Волинська	77515,2	175299,8	1416,5	286	37,8	123,4
АР Крим	55556,9	123191,8	1369,2	267	33,4	179,4
Одеська	62764,9	147431,3	1521,2	266	12,8	203,3
Херсонська	62622,5	134022,2	1526,7	265	20,3	145,1
Запорізька	62102,6	133844,4	1557,4	289	36,6	245,9
Миколаївська	53233,2	119658,9	1568,3	268	27,6	191,2
Дніпропетровська	75658,7	157289,3	1610,2	291	86,6	226,3
Хмельницька	59362,9	143982,4	1560,8	313	26,5	127,2
Житомирська	64412,6	141129,9	1629,4	323	53,4	141,6
Київська	72399,1	168408,2	1660,4	317	52,4	203,5
Вінницька	76471,0	175508,5	1686,3	325	35,0	130,4
Черкаська	76858,4	173197,3	1726,9	326	33,8	146,8
Кіровоградська	58827,1	142993,2	1806,9	310	34,4	141,7
Харківська	59144,8	124353,9	1648,9	290	63,7	192,7
Донецька	67150,5	153449,6	1708,4	312	95,7	250,2
Луганська	64036,3	134933,5	1765,9	323	53,4	204,9
Полтавська	56743,4	129432,8	1794,9	317	44,1	186,3
Сумська	64183,5	150551,9	1824,1	320	49,9	161,6
Чернігівська	77157,7	176095,6	1986,9	360	50,4	155,1
Київ	72399,1	173469,7	1010,1	228	15,6	339,2
Україна	67677,8	148080,6	1538,3	291	43,5	194,3

або 20 % розміру пенсії основної категорії пенсіонерів чи близько 10 % середньої заробітної плати, не кажучи вже про проблеми безробітних (табл. 1, 2) [5, 7].

Таблиця 2

*Медикаментозні витрати на душу населення в країнах Європи, Євросоюзу та СНД (вибірково), дол. США (дані ВООЗ)*

Європейський союз		Європа		СНД	
назва країни	показник	назва країни (1994 рік)	показник	назва країни (1995 рік)	показник
Німеччина (1993)	426	Угорщина	44	Біларусь	17
Франція (1993)	358	Хорватія	43	Молдова	13
Бельгія (1993)	288	Словаччина	25	Казахстан	11
Люксембург (1991)	274	Чехія	22	Узбекистан	8
Італія (1993)	268	Болгарія	14	Україна	7
Швеція (1993)	204	Польща	14	Грузія	3
Данія (1993)	199	Литва	9	Киргистан	3
Іспанія (1992)	194	Естонія	3	Туркменістан	2

На даний час вітчизняна промисловість виробляє ліки основних фарма-кологічних груп в кількості, яка не задовольняє навіть половини потреби в них. Імпортні препарати не компенсують створеного дефіциту, а за вартістю вони значно дорожчі, внаслідок чого ще більше поглибується проблема доступності ліків, отже, ускладнюється рівень стану здоров'я населення — основи виробничих сил й економічного розвитку держави [7].

Разом з тим, в Україні кожен третій житель тією або іншою мірою страждає серцево-судинною патологією, більше одного мільйона населення — психічними розладами, близько 1,5 мільйона — онкологічними хворобами, понад 750 тисяч на туберкульоз тощо (табл. 3) [4, 5, 11].

Незважаючи на збільшення в останні роки випуску ліків вітчизняними заводами-виробниками і освоєння виробництва деяких нових важливих лікарських засобів, проблема забезпечення ними населення України не втрачає своєї актуальності (табл. 4).

Таблиця 3

*Поширеність і захворюваність терапевтичними хворобами населення України (за даними Центру статистики МОЗ на 01.01.2001 р.)*

Нозології	Поширеність		Захворюваність	
	абсолютні дані	на 100 тис. населення	абсолютні дані	на 100 тис. населення
Усі хвороби	73234875	148080,6	33470789	67677,8
Хвороби системи кровообігу	17963419	36322,0	2337905	4727,2
Хвороби органів дихання	7393098	35168,8	14639445	29600,9
Хвороби органів травлення	6720621	13589,1	1429371	2890,2
Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки	974099	1969,6	78162	158,0
Хронічні гепатити	232884	470,9	25766	52,1
Хвороби сечостатевої системи	3642828	7365,8	1938596	3919,8
Інфекція нирок	569847	1152,2	114799	232,1
Хвороби кістково-м'язової системи	4083360	8256,5	1571308	3177,2
Травми, отруєння тощо	2460110	4974,3	2338452	4728,3
Новоутворення	1497814	3028,6	382347	773,0
Туберкульоз	768306	248,5	29748	60,2
Ревматизм (усі форми)	288362	583,1	12757	25,8
Хронічні ревматичні хвороби	251536	508,6	6422	13,0
Гостра ревматична гарячка	36826	74,5	6335	12,8

Таблиця 4

Співвідношення надходжень на фармацевтичний ринок України окремих кардіологічних лікарських засобів зарубіжного виробництва станом на 01.01.1998 р.

Назва препаратів	Загальна сума поставки на ринок, погоджена з Держкоммебіопромом, тис. дол. США		Співвідношення, рази
	зарубіжні	вітчизняні	
Вся група	104,593	21,050	4,96
Нітрати	7,028	1,3	5,4
Антиаритмічні	4,505	—	—
Адреноблокатори	0,66	0,45	1,5
Антагоністи іонів кальцію	7,245	0,6	12,1
Верапаміл	2,267	0,3	7,6
Клофелін	0,420	0,96	0,4
Сечогінні	9,646	—	—
Мозковий кровообіг	11,440	—	—

Для прикладу: забезпечення серцево-судинними засобами в Україні сягає — 60 %, препаратами для лікування психічних розладів — 40 %, протипухлинними — 55 %, протитуберкульозними — близько 50 %, аналгетиками — 60 % тощо. В Україні з 1995 р. оголошено епідемію туберкульозу, оскільки кількість хворих на цю недугу наближається до мільйона, а смертність від неї за останніх 10 років збільшилася вдвічі (щороку вмирає 10 тис. чоловік). Ця категорія хворих особливо потребує тривалого лікування різними дорогими препаратами [1–3, 7].

Отже, найбільш масові ураження хворобами практично лише наполовину забезпечені мінімальною можливою медикаментозною терапією, такими препаратами, як протиаритмічні, психотропні, гормональні, антигрибкові, протизапальні, спазмолітичні, жовчогінні, кровозамінні, ферментні тощо.

У країні відсутнє виробництво сучасних наркотичних препаратів, не впроваджено більшості дитячих, тромболітичних засобів та цілої низки препаратів із 55 найважливіших груп ліків.

Проблеми забезпечення лікарськими засобами зводяться до того, що:

- значна частина потреб в лікарських засобах фінансується за рахунок пацієнтів;
- державні затрати на охорону здоров'я та лікарські засоби є недостатніми;
- широко розповсюджено самолікування;
- система безоплатного забезпечення лікарськими засобами населення недостатньо фінансується;
- державне виробництво медичних препаратів не витримує конкуренції з точки зору їх ціни та якості.

В Україні відсутній замкнутий цикл синтезу субстанцій та виробництва більшості життєво важливих лікарських препаратів, виготовлення їх на вітчизняних заводах здійснюється переважно за рахунок імпорту субстанцій.

Відповідно до висновку фахівців в економічному плані для України вигідно налагодження виробництва необхідних ліків за участю іноземних інвестицій та використання сучасних технологій [1, 7]. За розрахунками ціни на лікарські засоби, які передбачається виготовляти в Україні, будуть щонайменше вдвічі нижчі від цін на аналогічні препарати, що ввозяться за імпортом [7]. Організація виробництва ліків дозволить також сприяти створенню нових робочих місць, що важливо при економічних негараздах та наявності безробіття [6].

Проте головним є привнесення в Україну сучасних технологій для випуску ліків відповідно до міжнародних вимог, забезпечення населення та закладів охорони здоров'я найнеобхіднішими ліками.

## Висновки

Для вирішення проблеми забезпечення населення України найважливішими лікарськими засобами необхідно налагодити вітчизняне виробництво їх в оптимальному варіанті, орієнтуючись на досвід країн Європейського регіону. При цьому слід виходити з таких основних принципів:

1. Система охорони здоров'я повинна мати можливість забезпечувати доступність лікарських засобів для всіх громадян, що потребують ліки. Ціна на ліки повинна бути реальною як для держави в цілому, так і для окремих громадян.
2. Використання лікарських засобів, що суттєво впливає на стан здоров'я нації, має бути раціональним та обґрунтованим.
3. Як і в країнах Західної Європи, доступність лікарських засобів для громадян повинна забезпечуватися державним фінансуванням (державні або страхові форми медичної допомоги).
4. Витрати на лікарські засоби, подібно до Європейського регіону, мають становити 10—25 % від бюджету на охорону здоров'я.
5. Вільний ринок лікарських засобів, як і в країнах Європейського союзу, повинен бути впорядкованим, регламентованим, з видачею патентів та ліцензій, тобто з належною реєстрацією та відповідним дозволом для реалізації.

1. Громовик Б.П. та співавт. // Здоров'я України. — 1999. — № 11. — С. 12—13.
2. Дячишин В.І. // Вісн. соціал. гігієни та організації охорони здоров'я України. — 1999. — № 2. — С. 131—135.
3. Задачи по досягненню здоров'я для всіх. Европейская политика здравоохранения. — Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 1991. — 322 с.
4. Здоров'я населення України та діяльність лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я. — К.: Центр медичної статистики МОЗ України, 2001.
5. Здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України, 1998 р. — К.: МОЗ України, Центр медичної статистики, 1999.
6. Корнацький В.М. // Лікар. справа. — 2000. — № 6. — С. 15—17.
7. Коротко О. // Здоров'я України. — 2001. — № 2. — С. 15.
8. Статистично-аналітичний довідник стану здоров'я населення України в зв'язку з хворобами системи кровообігу. — К.: Моріон, 2001. — 84 с.
9. Статистичний щорічник за 1998 рік. — К.: Держкомстат України, 1999. — 600 с.
10. Україна в цифрах у 1999 році. — К.: Держкомстат України. — 1999. — 210 с.
11. Health for al. Statistical Data Base, Vers. 1990—1999. D.1&2. — Copenhagen. — 2000. — Vol. 1&2.

Надійшла до редакції 12.04.2001.

*B.M.Корнацкий, A.P.Викторов*

## ПРОБЛЕМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Для разрешения проблемы обеспечения населения Украины важнейшими лекарственными средствами необходимо наладить их отечественное производство в оптимальном варианте, ориентируясь на опыт стран Европейского региона. При этом следует исходить из таких основных принципов:

1. Система здравоохранения должна иметь возможность обеспечивать доступность лекарственных средств для всех граждан, нуждающихся в лекарствах. Цена на лекарства должна быть реальной как для государства в целом, так и для отдельных граждан.
2. Использование лекарственных средств, существенно влияющее на состояние здоровья нации, должно быть рациональным и обоснованным.
3. Как и в странах Западной Европы, доступность лекарственных средств для граждан должна обеспечиваться государственным финансированием (государственные или страховые формы медицинской помощи).
4. Расходы на лекарственные средства, аналогично Европейскому региону, должны составлять 10—25 % от бюджета на здравоохранение.
5. Свободный рынок лекарственных средств, как и в странах Европейского союза, должен быть упорядоченным, регламентированным, с выдачей патентов и лицензий, т.е. с надлежащей регистрацией и соответствующим разрешением для реализации.

# МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

УДК 615.15.00.7.37

М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., В.А.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, доц., В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, М.Л.СЯТИНЯ, канд. фармац. наук, А.А.БАБСЬКИЙ, провізор, Т.М.ПОНОМАРЕНКО, провізор

## СПЕЦИФІКА ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРОДУКТУ У ПЕРІОД ЙОГО ПРИСУТНОСТІ НА СПОЖИВЧОМУ РИНКУ

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

Ринковий період фармацевтичного продукту, або його існування на споживчому ринку, складається з кількох етапів (фаз), основними з яких є:

- введення фармацевтичного продукту на споживчий ринок;
- зростання надходження фармацевтичного продукту на ринок та його споживання;
- зрілість, стабільність продажу;
- спад попиту або відхід продукту з ринку.

На кожний з цих етапів може впливати низка чинників зовнішнього та внутрішнього середовища.

На першому етапі — введенні фармацевтичного продукту на споживчий ринок — домінуючими чинниками є численні проблеми освоєння нових технологій, виробничих процесів, виникнення побічних явищ, недосконалість просувних потоків, наявність або відсутність потенційних споживачів, готовність суспільної або професійної думки, наявність або відсутність конкуренції.

Зазначені, а також деякі інші, менш значущі, чинники можуть охарактеризувати етап введення продукту на ринок високим ступенем непевності, причому виявлена залежність, за якою чим вище новизна препарату, тим вище і непевність. Тому важливим моментом першого етапу є час адаптації, під яким розуміють результат ухвалення рішення про призначення і придбання препарату, пов'язаного з наявністю ефекту видужання, зручністю застосування, соціологічними та психологічними вигодами, ціновою принадністю, пізнаванням марки, її престижності. Для переважної частини споживачів вимагається певний час, щоб адаптуватися до нововведеного препарату.

Особлива увага при введенні фармацевтичного продукту на споживчий ринок повинна бути приділена маркетинговій активності фірми, що займається його просуванням на ринок. При прагненні проводити маркетингові заходи до нескінченності попит на препарат може досягти максимального рівня і відповісти поточному потенціалу ринку. Максимальний рівень споживання ліків може змінюватися і навіть знижуватися. Ці коливання зумовлені станом економіки, політики охорони здоров'я, економічної доступності препарату для населення і накопиченням досвіду його застосування, що дає позитивні або негативні результати видужання.

Природно, що підвищення добробуту споживачів, їхньої платоспроможності і позитивний лікувальний ефект фармацевтичного продукту, що вводиться на ринок, при маркетинговій активності сприятимуть зростанню споживання, а отже, і стимулюватимуть виробника. Тому важливим моментом варто вважати керованість фірмою-виробником: її мобільність, тобто здатність швидко реагувати на зміни ринкового середовища, масштаб ринкових можливостей, ємність ринку, його потенціал. Слід також брати до уваги залежність від про-

ритетних напрямків у методах лікування і профілактики, що у певні часові періоди превалують у суспільстві та на окремих ринках.

Якщо ринкове середовище не змінюється, то випуск фармацевтичного продукту стане фіксованим, але оскільки воно часто змінюється і залежить від багатьох чинників, то і випуск продукту не може бути фіксованим тривалий час.

На потенційний фармацевтичний ринок впливають не тільки економічні чинники, він може еволюціонувати в часі і змінюватися залежно від інших чинників, у т.ч. таких, як відповідність виробництва вимогам GMP. Ці зміни випливають не тільки з необхідності чистоти і стерильності у виробничому процесі виготовлення лікарських препаратів, але і з вимог щодо охорони на вколишнього середовища.

Етап введення фармацевтичного продукту на ринок може бути продовжений або стиснутий завдяки добре організованій реклами, одночасному впровадженню аналогічного препарату або відсутності такого. Велику роль відіграє і те, до якої категорії лікарських засобів відноситься препарат, — рецептурний він або безрецептурний. Саме від цього залежить характер реклами, а також швидкість і шлях просування препарату на ринок. У випадку рецептурного препарату може наступити стагнація продажу.

При введенні фармацевтичного препарату на ринок велике значення має спроможність зацікавити дистриб'юторські структури і кінцевих споживачів за допомогою спеціально вироблених особливих прийомів стимулювання, до яких можна віднести зручні форми оплати, пропозицію зразків на контрольний період, особисте стимулювання і заохочення фахівців та менеджерів по продажу, надання додаткової кількості препарату безоплатно, а також на пільгових або добродійних умовах.

Серйозною проблемою для виробника є визначення тривалості етапу введення препарату на ринок. Безумовно, чим коротший цей термін, тим краще для фірми. Швидкий перехід до наступного етапу дозволяє нарощувати виробництво, стабілізувати його, збільшуючи або зберігаючи зрослий прибуток. Тому необхідне максимально стрімке формування первинного попиту, щоб швидше вийти зі стану непевності. Цьому може сприяти популярність препарату, інформування ринку про користь і вигоди від його застосування, спонукання до використання, введення фармацевтичного продукту на різні цільові сегменти ринку і формування просувних мереж. Отже, на етапі введення препарату на ринок, пріоритети слід віддавати інформаційні та комунікаційні політиці, яка ґрунтується на рекламній підтримці і стимулюванні збути, роботі з фахівцями — лікарями, провізорами, фармацевтами. Маркетингова стратегія повинна визначатися базовою концепцією препарату, селективною або ексклюзивною товаропросувною мережною системою, оптимальними цінами з урахуванням еластичності попиту, інформативною програмою комунікації.

Після успішного завершення першого етапу настає другий етап — зростання надходження на ринок і споживання фармацевтичного продукту.

На цьому етапі фактичні споживачі (лікарі, фармацевти, дистриб'ютори, кінцеві споживачі) самі збільшують споживання і впливають на інших потенційних покупців переважно завдяки усній комунікації, внаслідок чого рівень охоплення ринку швидко підвищується. Зростання надходження препарату на ринок повинно бути динамічним і йти з випередженням конкурентів. Однак воно не може бути нескінченним, на нього також впливає низка чинників: недостатнє бюджетне фінансування лікувально-профілактичних закладів, низький платоспроможний попит населення і почасти неадекватний рівень кваліфікації фахівців вимогам світового ринку. Маркетингові заходи не слід припиняти, вони повинні коректуватися, видозмінюватися, мати творчий характер.

Основним пріоритетним напрямком є диференціація препарату на основі сегментування ринку і розширення дистрибуторської структури. Не виключається і маніпулювання зі зниженням цін при збільшенні випуску препарату, а також зниження витрат оборотності. Необхідних змін має зазнати і рекламна політика, щоб у разі потреби можна було внести відповідні корективи. Ефективність другого етапу існування препарату на фармацевтичному ринку багато в чому визначається внутрішньою мобілізацією компанії, правильним розподілом завдань, виконанням стратегічних і тактичних ходів, інтенсивністю й ефективністю заходів операційного маркетингу. На цьому етапі всю увагу слід зосередити на розвитку цільового ринку в умовах все зростаючого попиту, максимізації охоплення, стимулюванні скильності до марки, потенційно можливому поліпшенні препарату.

Поступово ринковий період фармацевтичного продукту переходить від етапу зростання до етапу зрілості. Відмінною ознакою третього етапу є його тривалість і стан стабільного попиту на препарат, як тільки з'явиться стандартизація лікування або прагнення до неї. Відбувається насичення фармацевтичного ринку даним препаратом, і тому більшість маркетингових заходів повинна проводитися саме на цьому етапі. Тривалість третього етапу залежить, насамперед, від правильності управління маркетинговими зусиллями та їхньої адекватності ситуації, що склалася, для того, щоб якомога довше продовжити етап зрілості. Виробники повинні пам'ятати, що за певних обставин, пов'язаних із конкуренцією, появою нових ліків, припиненням дії захисних механізмів, споживачі можуть втратити інтерес до препарату.

Одним із заходів — якщо не єдиним — щодо продовження існування лікарського засобу на фармацевтичному ринку є необхідність його модифікації, удосконалювання, видозміні. У цьому разі компанія-виробник або фірма повинна реально оцінити ситуацію і для оптимізації властивостей та якості препарату зробити додаткові асигнування на науково-дослідні роботи і рекламу та вжити заходів технологічного характеру, щоб створити якісно нову форму ретардних, комфортних доз, а також додаткових властивостей, що поліпшують якість життя споживача. Дуже важливо вчасно здійснювати модифікацію власної моделі ринку і пошук нових ніш та ринкових сегментів, але ці дії до снаги лише сильним базовим конкурентам, а слабкі, малопотужні змушені поступово йти з ринку.

Безумовно, пошук ніш, перепозиціонування, підтримка традиційної споживчої бази та інші заходи щодо модифікації ринку можуть бути досить лімітовані і диференційовані залежно від можливостей компанії і, насамперед, від її масштабу. Проте в будь-якому випадку матимуть місце і втрати, і надбання. Максимального успіху можна досягти шляхом концентрації вигідних сегментів на невеликій кількості фармацевтичного ринку, мобільності виробництва і поширення препарату, а також фінансування всіх проведених заходів. Але в цьому багато що залежить від специфіки лікарського засобу, його ринкового і кон'юнктурного стану, а також від оптимального зберігання балансу між втратами і надбаннями виробника.

Необхідно здійснити аналіз і модифікацію комплексу маркетингових складових, як-от ціни, системи просування, стимулювання попиту, а також іміджу фірми-виробника і препарату. Базуючись на всьому комплексі заходів, необхідно маніпулювати ними в цілому або певними з них з метою формування високого ступеня принадності конкретного лікарського засобу, його стійкої об'єктивної переваги перед іншими.

Маркетингова стратегія поводження на етапі зрілості повинна виходити з того, що препарат досить відомий, споживачі визначені. У зв'язку з цим важливо, по-перше, закріпити досягнуті результати і завойовані позиції серед лікарів, а по-друге, залучити нових споживачів (первинних або вторинних).

Четвертий етап — етап спаду попиту або відходу продукту з ринку — може наступити після уповільнення або повного припинення збільшення його продажу, а також із зменшенням прибутку на певному етапі фази зрілості. Падіння продажу буває повільним або, навпаки, стрімким. Збут може припинитися цілком або залишатися на мінімальному рівні протягом тривалого часу. Модернізація препарату, зниження ціни, збільшення витрат на його рекламу і просування можуть лише ненадовго продовжити етап зрілості. Дуже важливо точно спрогнозувати етап спаду попиту, тому що немає рації підтримувати препарат, що втратив свої переваги внаслідок появи на ринку нових фармацевтичних продуктів з більшою маркетинговою принадністю або через зміну споживчих навичок і переваг.

Обов'язково слід брати до уваги моду на ті або інші препарати, яка встановлюється на певний відрізок часу. Різновидом моди, її приватним проявом є сплеск захоплення, що характеризується більш швидким сплеском уваги, а потім таким же швидким відходом з ринку. Є більш консервативні та більш революційні ринки споживачів, що знаходяться під впливом низки обставин та чинників. До останніх можна віднести сприйняття реклами, визначену соціальну спрямованість стилю життя, традиційне сприйняття потрібного і необхідного для здоров'я, навички, смаки, данину моді, зміну соціального, екологічного, економічного середовища тощо. Однак, проводячи маркетингові заходи, виробнику варто враховувати, що всі ці чинники піддаються коректуванню. Отже, необхідно проводити визначені дії щодо стимулювання збути. З іншого боку, підтримка препарату, що морально застаріває, на конкретному ринку може мати для фірми негативні наслідки і призвести до необґрунтованих додаткових асигнувань і втрати іміджу. Можна спрямувати зусилля на освоєння недосвідчених або дефіцитних ринків. У будь-якому випадку необхідно прагнути до гідної присутності на ринку, зниження рівня витрат на підтримку препарату або думати про випуск нового, прогресивного, більш ефективного засобу і навіть про передачу або продаж прав на виробництво препарату іншій фірмі.

Причини відходу препарату з ринку найрізноманітніші, проте серед них можна виділити об'єктивні і суб'єктивні. До об'єктивних причин відносяться сформована визначена внутрішня структура споживання даного ринку, недостатній платоспроможний попит, тиск конкурентів, до суб'єктивних — невідповідність попереднього аналізу, проведеного на різних етапах існування препарату, некомпетентність фірми-виробника, пасивність просувних структур, недостатня маркетингова активність компанії на ринку, однобокість маркетингових заходів, коли фірма використовує активи маркетингу не в комплексі, а акцентує увагу лише на одному з них.

Багато фармацевтичних фірм виходять і діють на ринках, пропонуючи різні лікарські засоби. Оптимальним варіантом можна вважати таку ситуацію, коли існують препарати на різних етапах життєвого циклу. Важливо дотримуватись балансу продуктивної політики, мета якої мати прибуток від реалізації препаратів, що знаходяться на етапах росту і зрілості, для підтримки тих з них, що виводяться на ринок або відходять з нього. У такий спосіб створюється ситуація, при якій відбувається фінансування одного препарату іншим, що, у свою чергу, дозволяє стабілізувати одержання прибутку, нівелює ризики, пов'язані з прибутковістю препаратів, що знаходяться на етапі введення на ринок, а також нейтралізує втрати від продажу препаратів, що знаходяться на етапі спаду попиту — відходу з ринку. Досить тонким аспектом в такому балансі виступає внутрішня пропорція між препаратами, що знаходяться на більш пізніх етапах існування на ринку і приносять в актив найбільший прибуток. Пов'язано це

насамперед з необхідністю вкладення значних коштів при просуванні ризикованих продуктів.

Максимізація зусиль досягається змішаними акціями, кожна з яких передслідує певні цілі і повинна відповісти поточному етапу в життєвому циклі препарату. До таких акцій можна віднести проведення спеціалізованих виставок, конференцій, круглих столів, тематичних акцій з лікарями, фармацевтами, громадськістю, офіційними особами.

Фірма-виробник повинна бути завжди в стані готовності ефективно і швидко відреагувати на будь-які дії з боку конкурентів, збільшувати і стимулювати дистрибуторські мережі, а через них або прямо роздрібні аптечні підприємства.

## Висновки

1. Визначено етапи ринкового періоду фармацевтичного продукту, кожний з яких має свою специфіку і залежить від впливу низки чинників зовнішнього і внутрішнього середовища.

2. Показано необхідність максимізувати маркетингові зусилля фірм-виробників та дистрибуторів, спрямовані на продовження життєвого циклу препарату.

1. Богатирьова Р.В. // V Нац. з'їзд фармацевтів України: Матеріали пленар. засідання. — Х.: Золоті сторінки: Вид-во УкрФА, 1999. — С. 3—26.
2. Дихтель Е., Хершген Х. Практический маркетинг. — М.: Высш. шк.: ИНФРА, 1996. — С. 255.
3. Дейян А., Троаден Л. Стимулирование сбыта на месте продажи. — М.: Прогресс, 1994. — С. 190.

Надійшла до редакції 16.05.2001.

*Н.С.Пономаренко, В.А.Загорий, В.В.Огородник, М.Л.Сямыня,  
А.А.Бабський, Т.Н.Пономаренко*

## СПЕЦИФИКА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА В ПЕРИОД ЙОГО ПРИСУТСТВІЯ НА ПОТРЕБІТЕЛЬСКОМ РЫНКЕ

Определены и охарактеризованы этапы жизненного цикла, или рыночного периода, фармацевтического продукта. Установлены факторы, влияющие на динамику этапов с целью стимулирования производства, продажи, применения препарата, достижения максимального эффекта, рыночной привлекательности, создания новых удобных для применения лекарственных форм.

*M.S.Ponomarenko, V.A.Zagoriy, V.V.Ogorodnik, M.I.Satunay,  
A.A.Babskiy, T.M.Ponomarenko*

## SPESIFICAL OF LIFE CYCLE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT DURING HIS(ITS) PRESENCE IN THE CONSUMER MARKET

### SUMMARY

Are determined and the stages (phase) of life cycle or market period of a pharmaceutical product are characterized. The factors influencing dynamics (changes) of stages are established with the purpose of stimulation of manufacture, sale, application of a preparation, achievement of the maximal effect, market appeal, creation of the new medicinal forms, convenient for application.

# ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ

УДК 614.27

*Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, О.Л.ГРОМ, акад. УАННП*

## ДО МЕТОДИКИ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ-ОРГАНІЗATORІВ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

Важливою проблемою розвитку сучасного фармацевтичного підприємництва є забезпечення спеціалістами конкурентоспроможного рівня продукції, що випускається. Потреба багатьох фармацевтичних фірм в якісному підборі персоналу на сьогодні не може бути задоволена. Звідси, з одного боку, — велика плинність кадрів, з іншого — використання фірмами різних форм навчання своїх працівників. Це пояснюється тим, що в умовах ринкових відносин збільшується кількість фармацевтичних фірм, які використовують нові вимоги до кадрових стандартів. Серед них:

- професіоналізм фахівця;
- наявність досвіду роботи і напрацьованих каналів товаропросування;
- знання законодавства та кон'юнктури фармацевтичного ринку;
- уміння працювати з комп'ютерною технікою та програмними матеріалами;
- знання іноземних мов;
- комунікабельність, відповідальність, пунктуальність тощо.

Сьогодні на перший план виступає не кількісне, а якісне задоволення потреб ринку праці. Для фармацевтичних спеціалістів недостатньо мати тільки кваліфікацію. Вони повинні бути також мотивовані до успішного інвестування набутої кваліфікації у виконувану роботу. Тому адаптація навчальних програм вищої школи відповідно до вимог ринку фармацевтичних фахівців є актуальною і своєчасною. Важливу роль в організації навчального процесу відіграє методична робота. Вона являє собою пізнавальну діяльність викладачів, спрямовану на освоєння і вдосконалення існуючих, а також розробку і впровадження нових принципів, форм та методів ефективної організації навчального процесу [1].

Вищевикладене повністю стосується профільної навчальної дисципліни “Організація та економіка фармації”, зокрема курсу “Організація лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів”. Тому метою цієї статті є висвітлення опрацьованого нашою кафедрою варіанту структури та основного змісту зазначеного курсу. При формуванні робочої програми виходили з таких принципів:

- етапність та цілісність системи лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів;
- логічна послідовність та узгодженість тем навчального курсу.

Вивчення організації роботи аптечних складів (баз), як оптової ланки лікарського забезпечення, нами здійснюється у процесі викладання навчального курсу з фармацевтичного товарознавства. Розподіл лабораторних занять з курсу “Організація лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів” подано в табл.

Під час вивчення першої теми студенти визначають оптимальну кількість аптек державної і комунальної форм власності для певного адміністративного району, мінімальний перелік приміщень та їх площу для різних типів аптек, перелік обладнання для аптечного пункту та кіоску, встановлюють для кожної з посад працівників аптеки відношення до матеріальної відповідальності.

**Розподіл лабораторних занять з курсу “Організація лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів”**

№	Тема заняття	Кількість год. (лаб./сам.)
1	Основні принципи організації роботи аптек	4
2	Організація роботи аптеки з товарними запасами	8/5
3	Організація безрецептурного відпуску лікарських засобів з аптек	4/6
4	Організація роботи аптек стосовно приймання рецептів, виготовлення та відпуску ліків ( <i>особливості прийому рецептів та відпуску за ними отруйних і сильнодіючих лікарських засобів</i> )	4
5	Організація роботи аптек стосовно приймання рецептів, виготовлення та відпуску ліків ( <i>особливості обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів</i> )	8
6	Організація роботи аптек стосовно приймання рецептів, виготовлення та відпуску ліків ( <i>визначення вартості індивідуальних лікарських форм, організація безоплатного і пільгового відпуску, організація виготовлення індивідуальних ліків, їх оформлення та відпуску з аптеки</i> )	6/6
7	Контрольна робота	2
8	Організація роботи спеціалізованих аптек та відділів	8/4
9	Організація внутрішньоаптечного контролю якості ліків	8
01	Атестація практичних навичок	4
14	Контрольна робота	2
<b>Усього:</b>		<b>60/21</b>

У процесі вивчення організації роботи аптеки з товарними запасами формуються навички з визначення кількісного обсягу замовлення на необхідні лікарські засоби. На основі аналізу цінників оптових фармацевтичних фірм аналізуються цінові пропозиції необхідних аптекі ліків і укладається з однією з них угода на постачання, а також складається замовлення на необхідний товар. Потім моделюється зберігання отриманих лікарських засобів, встановлюється для них роздрібні ціни та документально оформляється відпуск товару в аптечний пункт.

Варто підкреслити важливість розгляду у цій темі ціноутворення на готові лікарські засоби, оскільки за типовою програмою під час аналізованого навчального курсу розглядається лише порівняно складніша методика визначення вартості лікарських засобів індивідуального та серійного аптечного виготовлення, що не формує у студентів цілісного сприйняття такого важливого напряму діяльності аптеки, як робота з товарними запасами.

Ураховуючи зростання ролі на сучасному етапі розвитку медицини обґрунтованого самолікування та недостатню увагу до застосування безрецептурних лікарських засобів, окремо виділено тему “Організація безрецептурного відпуску лікарських засобів з аптек”. Студенти на основі аналізу цінників посередницьких фармацевтичних фірм відбирають лікарські засоби, що підлягають відпуску без рецепта лікаря, встановлюють їх питому вагу до загальної кількості пропозицій, освоюють принципи безрецептурного відпуску ліків з аптек, набувають навички з розміщення цих препаратів у торговельному залі, специфіки ціноутворення косметичних засобів, не зареєстрованих як лікарські засоби та вироби медичного призначення.

Великий обсяг навчального курсу присвячений вивчення організації роботи аптек стосовно приймання рецептів, виготовлення та відпуску ліків. У процесі першого заняття студенти навчаються аналізу всіх необхідних реквізитів на рецептурних бланках при виписуванні отруйних і сильнодіючих лікарських засобів (готових та індивідуального виготовлення), перевірки вищих разових і добових доз виписаних лікарських препаратів та дотримання необхідних умов з приймання та відпуску отруйних і сильнодіючих ліків з аптеки.

Беручи до уваги, що діяльність, пов’язана з роздрібною реалізацією населенню наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів списку 1 може

здійснюватися виключно аптечними закладами державної та комунальної форми власності за наявності у них відповідної ліцензії, вивчення її особливостей розглядається в рамках окремої теми. При цьому на лабораторному занятті студенти визначають кількісний об'єм замовлення для препарату, розхід якого нормується, і для препарату, споживання якого передбачується на основі фактичного розходу. Крім цього, студенти здійснюють прийняття наркотичних і психотропних лікарських засобів в аптекі, що надійшли з аптечного складу, а також амбулаторних рецептів на зазначені препарати. На підставі первинних прибуткових документів та рецептів здійснюється предметно-кількісний облік лікарських засобів, оформляється реєстр спеціальних рецептурних бланків форми 3, за якими відпущені наркотичні та психотропні речовини, а також акт знищення цих бланків.

Розгляд діяльності щодо організації роботи аптеки стосовно прийняття рецептів, виготовлення та відпуску ліків завершується завданнями з визначення вартості лікарських засобів індивідуального виготовлення за прийнятими рецептами, реєстрації їх у рецептурному журналі та квитанційній книзі, документальному оформленні відпуску індивідуально виготовлених ліків у випадку втрати квитанції та доставки ліків додому.

У наступній темі вивчається специфіка роботи спеціалізованих аптек і відділів, набуваються практичні навички з прийняття і таксування вимог, визначення кількісного об'єму замовлення на спирт етиловий для потреб лікувально-профілактичного закладу, організації серійного виготовлення ін'єкційних розчинів, проведення лабораторно-фасувальних робіт.

Завершує навчальний курс тема “Організація внутрішньоаптечного контролю якості ліків”, у процесі розглядання якої студенти визначають обов'язкові та доцільні види внутрішньоаптечного контролю якості ліків для амбулаторної і стаціонарної рецептури індивідуального виготовлення, встановлюють терміни їх зберігання в аптекі, оцінюють якість виготовлених в аптекі лікарських форм (індивідуальних, внутрішньоаптечної заготовки, концентратів, ін'єкційних розчинів), оформляють відповідну документацію.

При навчанні студентів особлива роль відводиться розвитку практичних навичок протягом усіх структурних елементів занять. Одним з цих елементів є опитування, тобто контроль, оцінка, при необхідності — корекція знань. Для цього використовується традиційне індивідуальне опитування, усне і письмове, причому більше уваги приділяється усному опитуванню, як важливому чиннику, що розвиває професійну мову студента.

У процесі лабораторних занять використовується метод конкретних ситуацій. Для прикладу, при вивчені правил виписування рецептів (вимог) та відпуску за ними ліків кожному студенту видаються зшитки оригінальних рецептів лікарів та лікарняні вимоги.

У навчанні використовується також метод “малих груп”. Особливість заняття, що проводиться за цим методом, полягає в тому, що академічна група ділиться на підгрупи по три—четири студенти в кожній. У такій підгрупі спільне рішення задач здійснюється швидше і точніше. Крім того, формуються навички міжособистісного спілкування, роботи в колективі і з колективом, оскільки сьогодні фармацевтична діяльність поодинці немислима.

Практичним видом навчальної діяльності студента є його самостійна робота. Вона виконується на кафедрі, в аптеках і в домашніх умовах. Самостійна робота студента включає різноманітні форми діяльності: роботу з нормативною документацією і цінниками фармацевтичних підприємств, моніторинг цін на окремі препарати в аптеках міста, моніторинг вмісту домашніх аптечок, документальне оформлення знищення недоброкісних лікарських засобів, приймання і таксування екстемпоральних лікарських форм тощо.

Для оптимізації та уніфікації навчальної роботи студентів підготовлені і видані друкарським способом методичні вказівки до практичних занять, які складаються з трьох частин, а саме: аудиторна робота, самостійна робота і додатки. Перша частина призначена для використання на лабораторних заняттях. Для кожного заняття наводиться актуальність теми, його мета, контрольні питання, перелік завдань, учебні таблиці, в яких ці завдання виконуються, та перелік літератури для підготовки до заняття. Друга частина методичних вказівок містить перелік завдань для самостійної роботи та зразки заповнення її результатів. Додатки являють собою довідковий матеріал, необхідний для виконання як лабораторної, так і самостійної роботи. Це — вищі разові та вищі добові дози лікарських засобів, прейскурант, тарифи за виготовлення ліків, норми споживання етилового спирту тощо (всього 17 додатків).

Запропонована методика побудови навчального процесу курсу “Організація лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів” з використанням зазначених вище методичних вказівок забезпечує подолання відокремлення і пов’язує елементи навчання в єдине ціле, надає змісту навчання закінченого вигляду, забезпечує ув’язку цілей навчання та його змісту.

Трирічне випробування зазначененої методики викладання дозволяє зробити такі висновки:

- учебний час використовується зі значною ефективністю, що дозволяє розширювати і поглиблювати програму в колишніх рамках навчальних годин;
- студенти з ентузіазмом і цікавістю сприймають методику викладання;
- відмічається значна активізація діяльності студентів, підвищується рівень їх мотивації до засвоєння матеріалу;
- самостійна робота спонукає студентів усвідомлено і творчо підходити до теми, що вивчається, аналізувати й осмислювати інформацію, що отримується;
- можливість здійснювати контроль знань усіх студентів за кожною темою і широкого використання активних методів навчання (рішення ситуаційних задач, тестів).

1. Попов Ю., Полеснов В., Кучеров В. и др. // Высшее образование России. — 1996. — № 2. — С. 97—102.

Надійшла до редакції 06.05.2001.

*Б.П.Громовик, О.Л.Гром*

#### К МЕТОДИКЕ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ-ОРГАНИЗАТОРОВ

Представлены результаты трехлетнего апробирования методики преподавания учебного курса “Организация лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений”.

*B.P.Hromovyk, O.L. Hrom*

#### THE METHOD OF PARMACEUTIST-ORGANIZERS STUDY

#### SUMMARY

The results of three years trying of teaching method of course “Organization of drug providing of population a cure-preventive establishmant has been presented”.

Одним з найгостріших питань, що постійно по-рушується на багатьох симпозіумах, конференціях, нарадах і в офіційних документах Міністерства охорони здоров'я Росії, є питання про державну політику в області лікарського забезпечення. Проблема ця багатопланова, піддається впливу багатьох факторів, внаслідок чого важко вирішувана на всіх рівнях державної влади.

**ЖАН-ІВ ВІДО**, генеральний менеджер Гуманітарного медико-фармацевтичного центру (CHMP), Франція, БОНЬЄ ФУНДАФУНДА, Медична служба Echo\* International, Великобританія

## ВІДТВОРЮВАНІ ПРЕПАРАТИ: ПРИХОВАНІ ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ ТА ВАРТОСТІ

У міру входження в нове століття громадська охорона здоров'я стикається з дедалі зростаючим розривом між багатими і бідними країнами. Труднощі полягають у наданні прийнятного рівня медичного обслуговування за розумною ціною населенню країн, що розвиваються (включаючи все зростаючу кількість переміщених общин), що відстали в економічній гонці. Хоча виробництво найважливіших дженериків є реальним шляхом досягнення цієї мети, якість таких продуктів може виявитися недостатньо надійною внаслідок впливу цінової політики. Забезпечення якості і безпечності найнеобхідніших ліків винятково важливо у справі ефективної реалізації національної лікарської політики, фармацевтичних програм і дій по наданню гуманітарної допомоги [1].

Забезпечення якості медикаментів являє собою комплекс процедур і процесів, використовуваних в усьому ланцюжку, включаючи розроблення, виробництво, нагляд, розподіл і кінцеве використання. На жаль, неможливо оцінити якість продуктів шляхом пред'явлення сертифіката відповідності правилам GMP або за результатами контрольних випробувань. Кожний специфічний критерій якості підтверджує надійність тієї або іншої стадії виробництва або контрольної точки процесу. Якість, таким чином, повинна створюватися на кожному критичному етапі виробничого процесу, кінцевий результат якого — одержання лікарського препарату, придатного для використання відповідно до свого призначення [2].

Офіційна інформація, яка відбиває виробничий статус і походження імпортованих медикаментів, наприклад, одержування через Систему ВООЗ сертифікації якості фармацевтичних продуктів у міжнародній торгівлі, дуже важлива, однак може бути використана лише в тому випадку, якщо препарати допущені до продажу у країні виробництва. Країни, що розвиваються, повинні також оцінювати свої власні потреби і стандарти з урахуванням національної та міжнародної обстановки. Відкриті міжнародні тендери, здавалось би, можуть мати переваги, оскільки заохочують до конкуренції і підвищують доступність найважливіших ліків за рахунок зниження цін. Проте найважливіший недолік цього варіанту полягає в тому, що якості не завжди приділяють пріоритетну увагу порівняно з цінами.

\* Equipment for Charily Hospitals Overseas

Типовий перелік ВООЗ основних ліків та його концепцію було розроблено в 70-х роках минулого століття для стимулювання розумної доступності медикаментів у країнах, що розвиваються.

Основні ліки, що дозволяють задовольнити потребу переважної частини населення, повинні бути доступні у будь-який час, у достатніх кількостях і в потрібних лікарських формах. Типовий перелік ВООЗ основних ліків дозволяє країнам визначати пріоритети і самим здійснювати вибір ліків.

Термін “дженеричні” (тобто відтворені) препарати був юридично визнаний у Франції, як “копії оригінального лікарського препарату, виробництво і збут яких можливі після закінчення терміну дії патенту, що захищає інноваційний препарат” [3]. Він, далі роз’яснений у Кодексі громадянської охорони здоров’я таким чином: “препарат конкретного виробника, істотно схожий (з оригінальним продуктом), представлений у тій самій лікарській формі і з тим саме якісним та кількісним складом активних інгредієнтів і біоеквівалентністю, що і оригінальний продукт”[4].

До дженериків так само, як і до інноваційних продуктів, можна застосувати три концепції: якість, ефективність і безпечність. Контрольно-дозвільні органи повинні вимагати, щоб документація відносно відтвореного фармацевтичного продукту відповідала таким критеріям:

- виробництво (GMP) і контроль якості;
- інструкції по застосуванню, маркування;
- терапевтична еквівалентність.

Повинна бути надана достатня гарантія того, що відтворений препарат клінічно взаємозамінний з номінально еквівалентним зареєстрованим продуктом [5]. Коли терапевтична дія активного інгредієнта відома і правильно відтворена, клінічні випробування не обов’язкові, хоч визначення біоеквівалентності вимагається. Дані щодо безпечності подаються у формі літературних посилань, вони можуть підкріплятися інформацією відносно профілю домішок, включаючи продукти деградації діючої речовини, а також результати випробувань стабільності. Зрозуміло, що ці принципи не матимуть сенсу, якщо не використовуються якісні вихідні матеріали: активні інгредієнти, допоміжні речовини, напівпродукти і матеріали первинної упаковки.

Для відтвореного препарату якість активних інгредієнтів набуває особливої важливості. Майже 90 % найважливіших препаратів, включених у Типовий перелік ВООЗ основних ліків, втратили патентний захист і доступні з різних джерел. Інші види сировини також можуть бути одержані від численних постачальників; їх ціна може коливатися у значних межах залежно від вартості праці, технічного рівня виробництва, репутації постачальника і застосовуваних методів очищення матеріалів. Процес закупівлі таких матеріалів має базуватися на професійному судженні, оскільки відповідність фармакопейним специфікаціям не обов’язково вказує на високу якість. Вартість сировини часто перевищує 50 % собівартості виробництва дженерика, що може підштовхнути виробників до пошуку низькосортної сировини у прагненні вийти на конкурентно привабливі ціни.

## Якість вихідних матеріалів

На жаль, якість вихідних матеріалів — параметр, який рідко береться до уваги при видачі експортних ліцензій на дженерики, якщо вони не зареєстровані у країні виробництва; цей параметр рідко вважається важливим при закупівлях на світовому ринку.

Рівною мірою облік методу синтезу є важливим фактором, що сприяє за-безпеченю якості препарату. Фармаколейні статті ґрунтуються на найновіших синтетичних процесах, в яких домішки, сполуки спорідненої природи і продукти розпаду добре визначені. Отже, зміна методу синтезу повинна супровод-

живатися відповідною адаптацією контролю процесу, що не завжди має місце. Замовник відтворених препаратів повинен знати, що проведення аналізів, основаних тільки на фармакопейних монографіях, необов'язково виявляє ризик токсичності, пов'язаний з продуктами деградації або технологічними домішками у випадку зміни методу синтезу [1].

Світовий ринок сировини вельми широкий і може надати різноманітний вибір різних матеріалів. У випадках, коли постачальники знаходяться в інших регіонах світу, можуть виникати нижчеперелічені проблеми, пов'язані з якістю продукції.

— Географічна віддаленість утруднює ідентифікацію дійсних постачальників і одержання від них необхідної інформації. Практика використання пе-рекупників або комерційних посередників для полегшення організаційних аспектів закупівель веде до ослаблення зв'язків по лінії постачальник—клієнт. Крім того, посередник може мати справу з кількома виробниками, що поста-чають різні компоненти одного готового продукту.

— Можуть виникнути утруднення в пошуку виробника сировини і в одер-жанні докладних відомостей відносно процедури синтезу, таких як профіль домішок і продуктів деградації.

— Навіть якщо виробник відомий, відстань може здорожити й ускладни-ти інспектування.

— Виробництво може бути призупинене у випадку зміни постачальника або при припиненні поставок, або при зміні якості одержуваного матеріалу, що може викликати необхідність уточнення припису.

У зв'язку з цим необхідна підвищена пильність у ситуації, коли постачаль-ники знаходяться на великій відстані. Разом з тим, у деяких країнах існують адекватні системи і можливості контролю.

### **Допоміжні речовини**

Оскільки допоміжні речовини часто становлять основну частину припи-су, до них застосовуються ті ж самі вимоги і критерії якості. У зв'язку з вели-кою різноманітністю і використанням допоміжних речовин в інших галузях встановлення вимог до їх чистоти, а також до хімічних і фармацевтичних аспектів якості має першорядне значення. Випробування повинні включати визначення реологічних властивостей, розчинність і кінетику розчинення (*dissolution*), виз-начення питомої поверхні, встановлення гранулометричної кривої та інших ха-рактеристик.

Будь-яка зміна у складі допоміжних речовин може несприятливо вплинути на біодоступність і викликати токсичні явища або алергію. Мали місце випад-ки таких відхилень і з фатальними наслідками для пацієнтів. ВООЗ опубліку-вала рекомендації відносно контролю і безпечної торгівлі вихідними матеріа-лами [6]. Сертифікати аналізів і оцінка постачальників повинні відповісти методичним рекомендаціям Міжнародної ради з фармацевтичних допоміжних речовин (IPEC) [7].

### **Пакувальні матеріали/контейнери**

Слід пам'ятати, що контейнер знаходиться у прямому контакті з фарма-цевтичним продуктом. Отже, матеріали і склад контейнера заслуговують на пильну увагу. Виробник повинен чітко вказувати у сертифікаціях медичну ка-тегорію, оскільки постачальник контейнерів не обов'язково усвідомлює рівень необхідних вимог.

Наприклад, у тропічних країнах пластикові контейнери можуть бути не-бажаними внаслідок взаємодії між порошками і стінками контейнера. Адсорбція пластичних матеріалів може також змінити стабільність продукції. Зміни складу лікарського продукту в результаті прилипання до стінок контейнера можуть

змінити стабільність, що може викликати погану переносність або токсичні явища.

## **Випробування стабільності**

Стабільність препарату оцінюється за його здатністю зберігати хімічні, фізичні, мікробіологічні і біофармацевтичні властивості в установлених межах протягом усього терміну придатності. Розрізняють два типи випробування стабільності:

— дослідження прискореної деградації мають за мету підвищити швидкість хімічного розпаду ліків у надзвичайних умовах зберігання;

— вивчення стабільності в реальному часі. Це повинно бути експериментальним вивченням хімічних, фізичних, біологічних і мікробіологічних характеристик лікарського продукту протягом терміну придатності і за його межами, в реальних умовах зберігання, характерних для ринку, який мається на увазі.

Особливо важливі випробування стабільності при підвищенні вологості, оскільки ризик при застосування препаратів у напівпроникній упаковці значно підвищується. Фактичні результати випробувань стабільності відносяться до найважливіших параметрів, які необхідно брати до уваги постачальнику, оскільки:

— кліматичні умови у багатьох країнах, що розвиваються, різко відрізняються від таких у зоні помірного клімату, які слугують точкою відліку у випробовуваннях;

— мала стабільність може привести до токсичності ліків або до зростаючої втрати активності;

— стабільність не може бути перевірена за допомогою контролю якості при поставці готового продукту.

## **Біоеквівалентність**

Біоеквівалентність пов'язана зі швидкістю засвоєння організмом препарату — його діючої речовини або активної частини молекули. Два фармацевтичні продукти біоеквівалентні, якщо вони фармацевтично еквівалентні і якщо швидкість і ступінь засвоєння після прийому в однаковій молярній дозі дуже близькі. Для демонстрації цього можуть застосовуватися різні методи:

— порівняльні випробування біодоступності у людини, які полягають у визначенні рівня вмісту активного інгредієнта або одного з його метаболітів у біологічній рідині (у плазмі, крові або сечі);

— порівняльні фармакодинамічні дослідження на людях;

— порівняльні клінічні випробування;

— випробування розчинності *in vitro*.

## **Методи оцінки ліків**

У багатьох країнах, що розвиваються, було створено центральні закупівельні бази, функціонуючі на основі системи відкритих тендерів. Однак, хоча ця система дозволяє одержувати медикаменти за дуже низькими цінами, вона недостатньою мірою враховує аспекти якості. Іншими недоліками такої системи можуть бути такі обставини:

— заявики на участь подає велика кількість постачальників з різних країн;

— у країнах, що розвиваються, недостатньо контрольно-аналітичних лабораторій. Там де вони функціонують, їх ресурси обмежені щодо персоналу, матеріального та фінансового забезпечення;

— значна частка препаратів, що закуповують за відкритими тендерами, не зареєстрована у країні виробництва;

— навіть якщо препарат зареєстрований, реєстраційні вимоги можуть відрізнятися між країнами. Більше того, упаковка зареєстрованого препарату може бути змінена при поставці “*in bulk*” у країнах, що розвиваються, або в

рамках гуманітарної допомоги. Наприклад, препарат, який звичайно постачали в упаковці для індивідуального пацієнта на курс лікування, що триває 28 днів, може бути поставлений “in bulk” в упаковці на 1000 таблеток;

— експертні сертифікати можуть не відповідати вимогам імпортера, а перевірка інформації про фактичну постановку виробництва майже завжди виключена.

Для оцінки лікарських препаратів можуть застосовуватися такі підходи:

1. Докази контролю якості на різних етапах, наприклад, на стадії одержання вихідних матеріалів, у процесі виробництва і відносно готового продукту.

2. Інспектування виробника, включаючи валідацію виробництва і забезпечення якості.

3. Реєстрація препаратів у країні виробництва і в країні-імпортері. У випадках, коли ліки не призначенні для місцевого споживання, реєстраційний орган повинен гарантувати застосування однакових законів і правил до виробництва для внутрішнього ринку і для експорту.

Поєднання цих підходів зміцнить заходи по наданню якісних ліків за найнижчими цінами.

## Приховані затрати

Більшість покупців товарів для охорони здоров'я і лікарських продуктів знає про типові приховані затрати, такі, наприклад, як транспортні витрати. Досвід підкаже їм, що необхідно домагатися включення цих затрат в загальну вартість товарів, що закуповуються. Ці неминучі витратні статті слід ураховувати при складанні бюджету і прогнозуванні потреб.

Один з незавжди очевидних компонентів затрат — закупівля медикаментів низької якості. Постачальники, що пропонують найнижчі ціни, часто виграють тендери, особливо, коли країна закуповує ліки на власні кошти або розпоряджається фондами, одержаними у вигляді пожертвувань. Хоча завжди є бажання розтягнути кошти на покриття якомога ширшого переліку потреб, закупівельні структури не повинні упускати важливий аспект якості ліків. Слабка дія закуплених ліків не тільки дорога у фінансовому плані, але й відбивається на пацієнтах, які споживають неякісні або неефективні препарати. Важливо, щоб ті, хто здійснює закупівлі, пам'ятали про наслідки своїх дій у ширшому плані, а саме про спасіння людських життів, а не тільки про економію коштів. Якщо товари закуплені від постачальників і виробників з перевіrenoю репутацією, це буде достатньою гарантією, яку постачальники з найнижчими цінами не зможуть надати.

## Пропонована стратегія

Першим кроком повинна бути відмова від практики відкритих тендерів, навіть там, де діють суворі правила їх проведення. Перевагу слід віддавати закритим тендерам за участю обмеженої кількості попередньо оцінених (кваліфікованих) постачальників [1]. У цьому випадку фактори забезпечення якості будуть пристосовані рівною мірою до дистрибуторів і до виробників.

## Безпечність і забезпечення якості

Необхідне систематичне проведення аудиту виробників шляхом оцінки документації, що міститься у досьє виробничої дільниці (site master file) або ефективного інспектування за правилами GMP. При цьому слід робити акцент на валідацію процесів і здатність виробляти продукти, придатні для використання за призначенням.

## Реєстрація у країні походження

Будь-який виробник, що не подав заявики на реєстрацію у країні походження, повинен представити розділи досьє, достатні для здійснення оцінки.

Країна-імпортер повинна оцінити ці матеріали відповідно до своїх власних критеріїв відносно біоеквівалентності, очікуваного використання, медичної інформації, маркування і зразків.

Країна-експортер має бути у змозі забезпечити якість ліків шляхом оцінки інформації, що міститься у досьє і має можливість інспектувати виробника на цій основі. Крім того, до обов'язків відповідних органів влади повинно входити забезпечення такого порядку, при якому існує чітка відмінність між ліцензуванням виробництва ліків та інших товарів для потреб охорони здоров'я і товарів медичного призначення.

### **Взаємне визнання інспекцій**

Необхідно підтримувати практику проведення інспекцій для перевірки представлених даних. Слід заохочувати приєднання країн, що розвиваються, до угоди під назвою "Конвенція щодо фармацевтичних інспекцій" (PIC).

### **Висновки**

Забезпечення якості — важливий елемент у контролі й оцінці ліків. Це єдиний підхід, здатний у наш час гарантувати безпечність продуктів для людини. Однак він пов'язаний із затратами на конкуренцію між постачальниками. Крім того, виробники повинні тіsnіше співробітничати з контрольно-дозвільними органами для забезпечення якості експортованих ліків. Це сприятиме стандартизації якості і впорядкуванню роботи у цій галузі у країнах, що розвиваються.

Важливо забезпечити такий порядок, при якому додержувалися б вимоги до виробників та постачальників щодо якості лікарських продуктів. Рівною мірою важливо щоб організації-замовники визнавали необхідність затрат, пов'язаних із забезпеченням якості. Наївно вірити, що якісне виробництво і заходи стосовно забезпечення якості можуть здійснюватися без значних вкладень. Необхідне розуміння факторів, що відносяться до процесу закупівлі медикаментів:

- якість має свою ціну;
- закупівля у постачальників, які не пройшли валідацію, пов'язана з ризиком для здоров'я пацієнтів;
- дешеві лікарські продукти часто пов'язані з небезпекою для здоров'я;
- постачальники мають бути валідовані відповідно з установленими у країні стандартами відносно якісних поставок;
- при відсутності національних стандартів рекомендується використання документів ВООЗ;
- необхідно прагнути до додержання міжнародних стандартів, рекомендованих ВООЗ.

1. Andriollo O., Machuron L., Videau J.Y. et al. Supplies for humanitarian aid and development countries: the quality of essential multisource drugs. S.T.P. Pharma Pratiques, 8: 137—155 (1998).
2. Sharp J. The concept of quality. Quality in the manufacture of medicines and other healthcare products. Pharmaceutical Press, 2000. — P. 19—20.
3. Directive 87/21, 22 December 1986.
4. Decree Number 97—221, 13 March 1997.
5. Quality Assurance of Pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials. — Vol. 1. — P. 62—104 (1997).
6. WHO Drug Information, 12: 134—135 (1998).
7. WHO Drug Information, 12: 130—132 (1998).

"Фарматека", № 2—2001.

# ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ GMP У ВИРОБНИЦТВО

А.П.МЕШКОВСЬКИЙ, Москва

## УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ У ПРОЦЕСІ ВИРОБНИЦТВА: СТАРІ ТА НОВІ ПІДХОДИ\*

### Правила GMP

У межах даного огляду правила GMP можна розглядати одночасно як старий і новий підхід. У світовій практиці правила GMP уперше з'явились у 60-х роках минулого століття, однак у нашій країні почали енергійно впроваджуватися лише через тридцять років, наприкінці століття. Очевидно, саме цим можна пояснити труднощі, яких зазнають чимало підприємств галузі при переході до стандартів GMP.

Правила так званої «Належної виробничої практики» (GMP) були розроблені спеціально для фармацевтичного виробництва і застосовуються лише в цій галузі. Вони є обов'язковими і регламентують усі без винятку сторони діяльності підприємства, які можуть справляти вплив на якість продукції.

### Стандарти ICO сімейства 9000

Міжнародні стандарти ICO серії 9000 з'явилися в 1987 р., на чверть століття пізніше правил GMP. В їх основі лежали висновки, досить близькі до ідеології GMP, які можна сформулювати таким чином:

*«Перевірка зразків на відповідність специфікаціям має рацію лише за умови однорідності серій, тобто продукції, виробленої у належних умовах. Сертифікації якості продукції самі по собі не гарантують однорідності серій.*

*Звідси, крім специфікацій на конкретні продукти, необхідна система управління якістю на виробництві.»*

Інакше кажучи, перші правила GMP на 25 років випередили появу міжгалузевих стандартів відносно системи якості на виробництві. Разом з тим, стандарти ICO сімейства 9000, будучи міжгалузевими і добровільними, істотно відрізняються від правил GMP за ступенем деталізації і за рекомендованою ділянкою застосування.

За наявними даними нині погоджені й обговорені раніше проекти нової версії стандартів ICO 9000, 9001 і 9004, затверджені як Міжнародні стандарти:

— Стандарти ICO 9000:2000 «Системи менеджменту якості. Основні положення і словник» замість ICO 8402:1994 та ICO 9000-1:1994.

— Стандарти ICO 9001:2000 «Системи менеджменту якості. Вимоги» замість ICO 9001:1994, ICO 9002:1994 та ICO 9003:1994.

— Стандарти ICO 9004:2000 «Системи менеджменту якості. Рекомендації щодо поліпшення діяльності» замість ICO 9004-1:1994.

У новій версії ICO 9001 та ICO 9004 утворюють погоджену пару стандартів відносно менеджменту якості. Перший спрямований на забезпечення якості продукції і підвищення задоволеності споживачів, тоді як другий призначений для надання методичної допомоги за більш широким спектром цілей, зокрема, за підвищенням задоволеності інших зацікавлених сторін і поліпшенням діяльності самої організації. ICO 9004, на відміну від ICO 9001, не призначений для цілей сертифікації та укладення контрактів.

Основною метою цього, третього перевидання стандартів ICO сімейства 9000 є підвищення зручності для користувачів (якість, що позначається в за-

\*Стаття публікується у скороченому вигляді.

рубіжній літературі як userfriendly). У другому виданні (середина 90-х років) кількість окремих документів серії збільшилась до дюжини за рахунок дроблення деяких з них. Так, ISO 9000 та ISO 9004 існували у чотирьох частинах кожний. З'явилася тенденція перегляду окремих частин документів у різні терміни. Термінологічний довідник існував окрім і за цифровим позначенням відносився до другої серії (ISO 8402). Крім того, не секрет, що тексти стандартів ISO 9001, ISO 9002 та ISO 9003 другого видання такою мірою повторювали один одного, що при поверховому ознайомленні іноді важко було ідентифікувати відмінності між ними.

У версії 2000 р. цю різноманітність документів було зведено до трьох, перелічених вище. Частини стандартів другого видання, які не ввійшли в нову версію, будуть опубліковані у вигляді окремих технічних рекомендацій. У новому виданні дублювання також має місце, однак фрагменти тексту, запозичені з інших стандартів серії, виділено в рамки.

Якщо говорити про зміст, то можна відмітити той самий принцип концентрації. Замість 20 елементів вимог до систем якості або «глав» у версії 1994 р. (Відповіальність керівництва. Оцінка контракту. Контроль на етапі розробки тощо аж до статистичних методів) в новому виданні є г'ять великих розділів: Системи менеджменту якості. Відповіальність керівництва. Менеджмент ресурсів. Виробництво продукції. Вимірювання, аналіз і поліпшення. Крім того, сформульовано вісім основних принципів менеджменту якості:

- орієнтація на споживача;
- лідерство керівника;
- залучення працівників;
- процесний підхід;
- системний підхід до менеджменту;
- постійне поліпшення;
- прийняття рішень, що ґрунтуються на фактах;
- взаємовигідні відносини з постачальниками.

У тексті усіх трьох стандартів нової версії відзначається найважливіша роль «менеджменту», тобто управління, а також важливість створення нових цінностей.

Доцільно звернути увагу на нове, уточнене визначення терміну «якість». Згідно з ISO 9000:2000 це — «ступінь, з якого сукупність власних характеристик виконує вимоги». У поясненнях зазначено, що вимоги можуть формуватися споживачем, самою організацією (внутрішні стандарти виробника) і «зацікавленими сторонами» (наприклад, державою). Для порівняння наведено попередню версію цього визначення: «якість — це сукупність характеристик об'єкта, що відносяться до його здатності задовольняти встановлені і прогнозовані потреби» (ISO 8402:1994). Тут не згадується роль інших «зацікавлених сторін».

Трактування поняття «якість» у стандартах ISO 9000 нової версії відповідає змісту терміну «якість лікарських препаратів», що знайшов відображення у міжнародних правилах GMP. Нагадаємо, що це поняття включає три критерії:

- відповідність призначенному застосуванню;
- відповідність усім вимогам реєстрації стосовно умов виробництва і контролю;
- відповідність офіційно затвердженій специфікації якості готового продукту, а також усім іншим офіційним вимогам, застосовуваним до даного продукту (і виробництва).

Неважко зрозуміти, що перший критерій відбуває вимоги споживача, а другий — охоплює внутрішні стандарти підприємства: вимоги до проміжної продукції, різні інструкції, передбачені правилами GMP (т.з. SOP). Третій критерій відповідає фармакопейним та іншим «державним» стандартам.

Найважливішим уявляється тезис про необхідність орієнтації на споживача. Перший з наведених вище основоположних принципів менеджменту

якості розкривається в ICO 9000:2000 таким чином: «Організації залежать від своїх споживачів і тому повинні розуміти їх поточні і майбутні потреби, виконувати їх вимоги і прагнути перевершити їх очікування». Що ж до офіційних вимог, установлених законодавчими або підзаконними актами, відповідно до ICO 9004:2000 такі вимоги, так само як міжнародні, регіональні та інші промислові стандарти, повинні включатися як один з елементів загальної системи менеджменту якості.

На нашу думку, акцент на споживача, що має місце у стандартах ICO 9000, особливо актуальний для російської фармацевтичної індустрії. В СРСР, а згодом і в Росії, як ні в якій іншій країні, у результаті цілеспрямованих дій вітчизняної контрольно-дозвільної системи чимало працівників галузі опинились дезорієнтованими стосовно цілей у сфері якості, у зв'язку з чим випустили з уваги своє основне завдання: задоволення запитів і потреби пацієнта.

Згадаємо, що галузеве поняття «якість» визначено Федеральним законом, як «Відповідність лікарських засобів державному стандарту якості лікарських засобів». Це трактування не бере до уваги споживача з його запитами. Слово «державний» входить до назви системи реєстрації нових препаратів, національної фармакопеї і органу, що її розробляє, Фармакологічного комітету, Наукового центру експертизи ліків і підрозділу Міністерства охорони здоров'я, керуючого усією роботою у даній галузі.

Виходячи з досвіду інших країн, немає необхідності орієнтувати виробника ліків виключно на задоволення вимог, установлених державою. Замість цього держава повинна заохочувати орієнтацію на сукупного споживача, тобто на пацієнтів різних країн та народів, і у зв'язку з цим на врахування світових та регіональних вимог. Для порівняння відмітимо, що в Швейцарії, Великобританії та інших індустріальних країнах підрозділи контрольно-дозвільної системи, за рідким винятком, не менш «державні», однак їх співробітники не прагнуть щохвилини нагадувати про це. У результаті, продукція фармацевтичних фірм цих країн конкурентоспроможна на світовому ринку, тоді як аналогічна продукція наших заводів відступає перед імпортом у себе вдома.

Тут немає спроби принизити роль держави. У світовій практиці, яка сформувалася за умов ринкового середовища, «державні» вимоги до якості ліків (фармакопейні та інші офіційні стандарти) дуже важливі як мінімальні. Вони розглядаються як нижня межа, вихід за яку неприпустимий, оскільки при цьому продукція перетворюється з товару у брак. Разом з тим, для досягнення і підвищення конкурентоспроможності кожний виробник прагне відірватися від них якомога далі в напрямі задоволення запитів споживача, заявлених або невисловлених, існуючих сьогодні і тих, що, можливо, з'являться завтра. Ступінь такого відриву можна вважати мірилом якості (висока, низька якість) й одночасно мірилом конкурентоспроможності.

Звідси можна зробити висновок, що в ринкових умовах поняття «якість ліків» і «конкурентоспроможність» — близнюки-брати. Інакше кажучи, за умов існування світового ринку «якість» — поняття швидше міжнародне, ніж національно-державне. Нагадаємо, що на відміну від цього, у межах соціалістичної, планової економіки виробник найчастіше бачив своє завдання в тому, щоб досягти рівня державних вимог і утриматися на ньому. Саме цей рівень асоціювався з поняттям «висока якість продукції». Бажання перевищити встановлені вимоги в інтересах споживача, як правило, не виникало.

Отже, виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що ознайомлення із стандартами ICO 9000, особливо у версії 2000 р., може надати істотну допомогу у зміні ставлення до якості продукції від соціалістичного до ринкового. Втім, до такого ж результату можна прийти шляхом ознайомлення з коментарями до цих стандартів або з публікаціями стосовно комплексного управління якістю (Total Quality Management — TQM) [2, 10].

Документи, що розглядаються, містять корисні відомості відносно систем і політики якості, відповідальності і ролі керівництва підприємств у формуванні і реалізації політики якості. Виходячи з досвіду зарубіжних фірм, які впровадили стандарти ISO 9000, можна очікувати, що використання нової версії вітчизняними підприємствами будь-якого профілю, в т.ч. і виробниками медичної продукції, дозволить підвищити ефективність їх роботи. Крім зниження рівня браку і задоволення запитів клієнтів, дотримування стандартів ISO 9000 сприятиме скороченню витрат на забезпечення якості продукції, підвищенню продуктивності праці і додержанню графіків поставок.

Що ж до питання, яке хвилює багатьох працівників вітчизняних підприємств з виробництва ліків, відносно можливості впровадження ISO сімейства 9000 замість правил GMP, на нього слід відповісти негативно. Стандарти ISO ніколи не замінять і не можуть замінити вимог GMP. Найавторитетніша думка щодо цього міститься у преамбулі останнього видання Європейських правил GMP: «... на виробництво лікарських продуктів не поширюються стандарти CEN (Європейський центр по стандартизації)/ISO. Гармонізовані стандарти, прийняті Європейськими органами по стандартизації CEN/ISO, можуть використовуватися галузю за її розсудом як інструмент для впровадження системи якості у фармацевтичному секторі [13].

### Методи математичної статистики

Перший досвід застосування статистичних методів для управління якістю продукції відноситься до 1924 р. і пов'язаний з ім'ям американського статистика Уолтера Шухарта (1891—1967 рр.). Разом з тим, ці методи є важливим елементом сучасних підходів до побудови систем якості, зокрема на основі стандартів ISO сімейства 9000. Як уже відзначалось, у версії 1994 р. їм було присвячено окрему главу (20-й розділ вимог). У новій версії ці вимоги також знайшли відображення (ISO 9000 : 2000, розділ 2.10; ISO 9001:2000, розділ 8.1; ISO 9004:2000, підрозділ 8.1.2). Як за рубежем, так і в нашій країні видано значну кількість методичних матеріалів стосовно використання методів математичної статистики для управління якістю продукції на підприємствах [3—6, 8, 9, 11, 12].

Слід також відмітити, що застосування методів математичної статистики передбачається окремими документами, що відносяться до сфери GMP, зокрема стандартом FDA (США) «Поточна належна практика виробництва готових фармацевтических продуктів», розділ 211.110, підрозділ (a)6. Як уявляється, цей елемент світового досвіду не привернув належної уваги вітчизняних спеціалістів. Наведені нижче відомості можуть посприяти пробудженню інтересу працівників російських підприємств по виробництву ліків до цих вельми перспективних і достатньо простих методів підвищення якості продукції.

Під статистичними методами управління якістю продукції мають на увазі вибіркові методи контролю, при яких рішення про обсяг вибірки і про характеристики та прийнятність контролюваних процесів або продукції приймаються на основі теорії ймовірності і математичної статистики. Вони дозволяють за обмеженою кількістю випробувань приймати обґрунтовані рішення при управлінні якістю продукції. З їх допомогою розв'язуються такі основні задачі:

- аналіз точності і стабільності технологічних процесів;
- регулювання технологічних процесів;
- вибірковий приймальний контроль якості;
- оцінка загального рівня якості продукції.

Часто застосування одного методу дозволяє одночасно розв'язувати дві або більше задачі з числа вищенаведених. У межах кожного з цих напрямів може використовуватися один із двох основних підходів: контроль за кількісною ознакою (на основі вимірювань) і контроль за альтернативною ознакою (за рівнем дефектності). З урахуванням різних модифікацій кожного з підходів можна

говорити про існування великої кількості конкретних форм і видів застосування статистичних методів.

У рамках даної статті можна розглянути на двох прикладах лише один підхід: аналіз точності і стабільності технологічних процесів при контролі за кількісною ознакою з використанням контрольних карт Шухарта. Метод, що розглядається, дозволяє одночасно регулювати процес, а також оцінювати якість одержуваної продукції.

Даний підхід ґрунтуються на законі «нормального» гаусовського розподілу, згідно з яким 99,7 % відхилень змінної величини (тобто практично майже всі відхилення) лежать у межах  $\pm 3$  значень стандартного (середньоквадратичного) відхилення від середнього значення. У малих виборках у цих саме межах середні значення відхиляються від справжнього середнього значення для даної сукупності, а також значення стандартного відхилення від справжнього стандартного відхилення. Оскільки у математиці стандартне відхилення часто позначається грецькою літерою  $\delta$  («сигма»), зазначені межі відхилень іноді умовно називають «3 сигма ліміти».

У межах запропонованої Шухартом логіко-математичної моделі прийняття рішень, докладно описаної в його знаменитій книзі «Економічний контроль якості промислової продукції» [12], усі відхилення властивостей продукції, не перевищуючі «3 сигма ліміти», вважаються притаманними самому процесу. При відсутності інших відхилень кажуть, що технологічний процес знаходиться у стані статистичного контролю. Вихід контролюваного параметра за межі розглядається як ознака нестабільності процесу, що виникла з якихось певних причин, тобто в результаті діяння зовнішніх факторів. Згідно з цією моделлю при виявленні властивостей продукції, що виходять за «3 сигма ліміти», рекомендується зупинити процес, за можливістю з'ясувати й усунути причини нестабільності.

Відомо, що обчислення стандартного відхилення основано на громіздкій формулі і є складною операцією навіть за наявності обчислювальної техніки. Перевага методу, який розглядається, полягає в тому, що за рахунок використання результатів раніше проведених розрахунків у формі таблиць, а також завдяки графічному способу подання одержаних даних контроль простий та наочний. Справжнє стандартне відхилення оцінюється непрямо, за розмахом значень у малих групах, розрахунок якого не викликає труднощів. Така оцінка найбільш точна для груп, не перевищуючих 10 одиниць продукції (оптимально — 5—10 одиниць).

Приклад 1. Розглянемо найпоширеніший вид контролю якості у процесі виготовлення дозованих лікарських форм: перевірку середньої маси й однорідності маси таблеток (капсул) під час їх пресування (наповнення). Як відомо, з цією метою періодично зважуються проби, наприклад, з 10 дозованих форм. (Згадані вище американські вимоги GMP прямо наказують проводити такий контроль). У випадках, коли при цьому статистичні методи не використовуються, рішення про зупинку і коректування (підналагодження) процесу таблетування (наповнення капсул) приймаються на основі емпіричних правил, що не завжди веде до оптимальних результатів.

Не зовсім зрозуміло, якою мірою пропонований метод придатний для дільниць таблетування з програмним управлінням, що дозволяє здійснювати автоматичне коректування процесу. Однак для процесів, не забезпечених такими вдосконаленнями, достатньо широко використовуваними у вітчизняній промисловості, цей метод може бути вельми корисним.

Для визначення маси індивідуальних лікарських форм необхідні ваги з точністю до 1 мг (бажане використання автоматичних цифрових ваг типу Меттлер, Сарторіус). На першому етапі проводиться попереднє вивчення параметрів процесу у формі збирання вихідних статистичних даних. На практиці для цього індивідуально зважуються лікарські форми, які відбирають відповідно до існуючого порядку, наприклад, по 10 таблеток (капсул) кожних 15 або 30 хви-

лин роботи процесу (машини по фасовці в капсули). Кожній точковій виборці лікарських форм (названій підгрупою або малою групою вимірювань) присвоюється порядковий номер.

За результатами зважуваннякої малої вибірки реєструється маса кожної зваженої лікарської форми, а також два розрахункових показники: середня маса і розмах, тобто різниця між найбільшою і найменшою масами у вибірці. Як вихідна база даних беруться розрахункові показники 10 точкових вибірок, взятих підряд протягом однієї зміни або одного робочого дня. При цьому виключаються дані вибірок, в яких було виявлено дефекти.

Далі одержані таким чином розрахункові показники 10 точкових вибірок (охоплюючі в сумі 100 індивідуальних вимірів) об'єднуються в одну велику вибірку (інакше — велику групу). Для неї розраховується загальне середнє значення маси (т.з. середнє значення процесу) і середній розмах.

На наступному етапі розраховуються верхній та нижній контрольні межі (ліміти) відхилень для середніх значень вибірки від загального середнього і для розмаху в одній вибірці від середнього розмаху. Таким чином, усього розраховується чотири ліміти. При цьому ліміти для середніх значень вибірки симетричні відносно загального середнього і тому розраховуються за однією формулою з використанням одного коефіцієнта. На відміну від цього верхній та нижній ліміти для розмаху в одній вибірці відстоють на різних відстанях від середнього розмаху, для їх обчислення використовуються два варіанти формул, інакше кажучи, одна формула з використанням двох коефіцієнтів.

Ліміти (верхній та нижній) для середніх значень вибірки розраховуються за формулою

$$LC_{BH} = \bar{X} \pm \bar{R} \cdot A2,$$

де  $\bar{X}$  — середнє значення процесу;

$A2$  — коефіцієнт, взятий з таблиць (у нашому прикладі 0,308);

$R$  — середній розмах.

Формули для верхнього і нижнього лімітів розмаху в одній вибірці мають такий вигляд

$$LP_B = D_4 \cdot \bar{R} \text{ i } LP_H = D_3 \cdot \bar{R},$$

де  $LP_B$  — верхній ліміт;

$LP_H$  — нижній ліміт;

$D_3$  і  $D_4$  — коефіцієнти, взяті з таблиць (у нашому прикладі 0,223 і 1,777);

$\bar{R}$  — середній розмах.

Таблиці коефіцієнтів наведені в різних методичних посібниках стосовно статистичного контролю якості, вітчизняних та зарубіжних [9, 11]. Значення коефіцієнтів, а також символи у формулах в різних джерелах можуть не збігатися.

На перший погляд, нижню межу розмаху можна було б не вираховувати і не наносити на карти, оскільки вихід на неї вказує на особливо добру якість (високу однорідність). Проте, звернемо увагу, що карти використовуються не для контролю якості, а для управління процесами. Виявлення причин різкого поліпшення процесу може сприяти удосконаленню технології.

Закінчивши розглянуті вище розрахунки, можна перейти до побудови двох контрольних карт за Шухартом, окремо для середніх значень і для розмаху. Найпростіше для цього використовувати звичайний «міліметровий» папір. Для зручності розглядання карти звичайно розміщують одна під одною. Загальний вигляд такої здвоєної карти (або графіка) зображений на рис.

На цьому етапі можна зробити деякі попередні висновки відносно процесу. Наприклад, при погляді на карти, зображені на рис., можна зробити висновок, що процес у цілому достатньо стабільний, оскільки більшість точок знаходиться всередині контрольних лімітів. Разом з тим, не можна сказати, що він знаходить у стані статистичного контролю, оскільки дві точки (у другій

та сьомій вибірках) виходять за розрахункові межі. У відповідних посібниках описано й інші ознаки нестабільності [5, 11]. Слід відмітити, що навички оцінки контрольних карт за зовнішнім виглядом, без будь-яких розрахунків, швидко набуваються з практикою.

Розрахункові дані по малих групах, точки яких вийшли за контрольні ліміти, виключають із зібраних вихідних даних і заново обчислюють значення загального середнього і середнього розмаху, після чого заново будують карти. Після такого перерахунку межі відхилень звужуються.

До цього моменту ми оцінювали параметри процесу, але не якість продукції. Провівши нескладні розрахунки за допомогою запропанованих для цього формул, можна визначити, наскільки контролювана ознака відповідає офіційним вимогам, у наведеному прикладі — наскільки однорідність маси таблеток (капсул) відповідає фармакопейним стандартам. Для цього попередньо визначимо приблизне значення стандартного (середньоквадратичного) відхилення за формулою

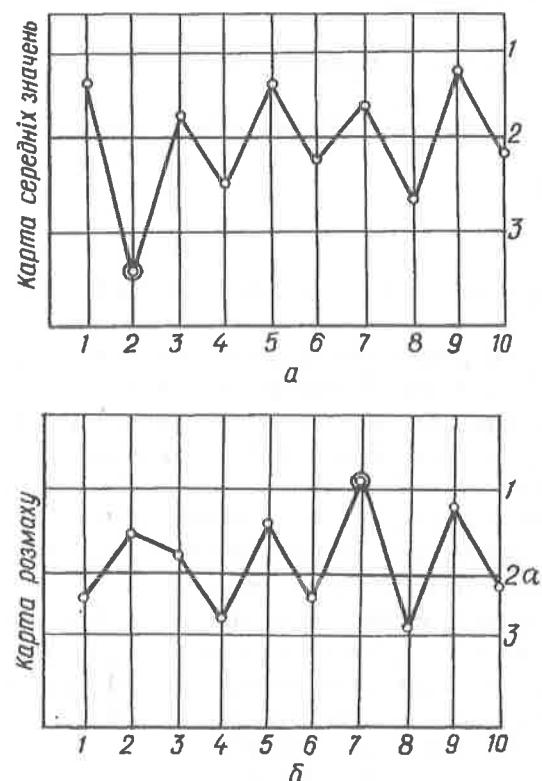
$$\delta = \frac{\bar{R}}{d},$$

де  $\delta$  (сигма) — приблизна оцінка стандартного відхилення;

$d$  — коефіцієнт, взятий з таблиці (в нашему прикладі 3,078);

$\bar{R}$  — середній розмах.

Зіставимо далі величину «3 сигма» і припустиму межу відхилень. Припустимо, що розраховане (відносне) стандартне відхилення дорівнює 2 %, а фармакопейні вимоги щодо однорідності маси таблеток припускають коливання в межах  $\pm 5\%$ . У цьому випадку значення маси вироблених таблеток буде в межах  $\pm 6\%$  ( $3 \cdot 2\% = 6\%$ ), що перевищує припустиму межу відхилень. Інакше кажучи, при будь-якому налагодженні процесів частина продукції виходить за припустимі ліміти. Отже, дана технологія (розглядати яку необхідно починаючи з припису) не може забезпечити виготовлення лікарських форм, повністю відповідаючих установленим вимогам. Однак у випадку її удосконалення і зниження стандартного відхилення до 1,6 %, продукція виявиться придатною, оскільки у цьому випадку вона вкладатиметься у дopusk ( $3 \cdot 1,6\% = 4,8\%$ , що менше 5 %).



Загальний вигляд карт Шухарта:

$a$  — карта середніх значень,  $b$  — карта розмаху, 1 — верхній контрольний ліміт, 2 — загальне середнє (середнє процесу),  $2a$  — середнє значення розмаху, 3 — нижній контрольний ліміт

Метод статистичного регулювання процесів, що розглядається, може надати істотну допомогу у пошуках оптимальної технології. Принцип використання з цією метою контрольних карт Шухарта уявляється великою нескладним. На основі вже складених карт готуються заготовки для контролю наступних вибірок (у даному разі вибірок № 11—20). Якщо на вихідних картах немає точок, що виходять за ліміти, і якщо дозволяє формат «міліметрового» паперу, найпростіше це зробити, продовживши вправо всі горизонтальні лінії. В інших випадках готу-

ються копії раніше побудованих карт без нанесених точок. На заготовки наносяться описаним вище способом дані нових 10 вибірок у міру їх обрахування.

На даному етапі активного контролю втручання у процес здійснюється у міру необхідності, тобто до завершення перевірки 10 нових вибірок. У разі виходу хоча б однієї точки за раніше обчислені ліміти процес зупиняється і здійснюється пошук причин виниклої нестабільності; виявлено причина усувається. Послідовне повторювання цих операцій дозволяє значно поліпшити процес, зробити його стабільним і скоротити межі відхилень.

Приклад 2. Точно такий саме підхід можна використати для перевірки однорідності кількісного вмісту діючих речовин в лікарських формах. Відмінність цього прикладу полягає в тому, що контролюється однорідність не тільки всередині однієї серії, але також між послідовно вироблюваними серіями. Крім того, даний варіант можна застосовувати до будь-яких лікарських форм, а не тільки до твердих дозованих.

У межах цього методу кількісний вміст в одній серії визначається шляхом аналізу як мінімум двох незалежно відібраних від серії проб. З точки зору статистики, бажано мати результати 3—4 паралельних аналізів, однак це здорожить вартість контролю. Результати аналізів одної серії розглядаються як точкова вибірка або «мала група». Так само, як і у попередньому прикладі, по кожній малій групі розраховуються два значення: середнє (у даному разі із двох) і розмах (різниця між двома визначеннями). Середнє значення може бути зазначено у протоколі аналізу серії.

Для одержання «великої групи» вимірюються результати виконаних таким чином аналізів 20—30 вироблених підряд серій. При цьому виключаються серії, що мали якісь відмінності від норми стосовно умов виробництва або якості продукції. Таке об'єднання іноді має назву «надсерією». За «надсерією» розраховуються загальне середнє значення контролюваного параметра (середнє процесу) і середній розмах.

Подальші етапи: побудова двох контрольних карт за Шухартом, їх попередній аналіз, побудова наступних контрольних карт для оперативного управління процесом виготовлення лікарської форми і власне управління процесом та якістю продукції здійснюється за аналогією з попереднім прикладом. У цьому разі при виході хоча б однієї точки за контрольні ліміти виробництво наступної серії не починається без пошуків причин нестабільності і спроб їх усунення.

Як зазначено у посібнику ВООЗ з валідації виробничих процесів, аналіз карт (графіків) статистичного контролю є ефективним підходом до ретроспективної валідації [1]. У цьому зв'язку необхідно нагадати, що ретроспективну валідацію не можна застосовувати до процесів стерилізації лікарських препаратів.

### **Система Аналізу Ризиків (HACCP — Hazard Analysis and Critical Control Points)**

Російською мовою ця назва перекладається по-різному, наприклад «Система управління ризиками» або ж «Аналіз небезпечних факторів і критично контролльні точки». В основі її лежить систематичний підхід до виявлення, оцінки і запобігання ризику погіршання якості продукції у виробничому процесі, а також до вироблення і реалізації заходів щодо усунення цього ризику.

Систему Аналізу Ризиків було розроблено на початку 70-х років американською фірмою Pillsbury разом з Аерокосмічним агентством США (NASA) та армійською дослідною лабораторією в місті Натік для забезпечення безпеки продуктів харчування американських космонавтів. У середині 80-х років Академія наук США запропонувала використати її у «земних» цілях. Остаточний варіант системи створений у 1996 р.; система була ухвалена президентом США Б.Кліntonом. Нині система широко використовується у харчовій промис-

ловості ряду країн: США, Франції, Данії, інших держав Західної Європи. При цьому у Данії введення системи приписано в законодавчому порядку, в інших країнах вона використовується на добровільних засадах.

В основі НАССР лежить виявлення і контроль т.з. «критичних контрольних точок» технологічного процесу, інакше кажучи — параметрів, що впливають на безпеку вироблюваної продукції. Докладніший аналіз системи вказує на існування таких основних принципів:

- аналіз небезпечних факторів;
- виявлення критичних контрольних точок;
- встановлення критичних меж;
- встановлення процедури моніторингу;
- розробка коректуючих дій;
- зберігання й оновлення документів;
- оцінка ефективності.

Небезпечні фактори можуть мати фізичне, хімічне або біологічне походження. Вони можуть з'явитися на будь-якій стадії життєвого циклу продукції — починаючи із закупівлі сировини і закінчуючи етапом її споживання.

Система НАССР спрямована на гарантування якості, насамперед харчових продуктів, і охоплює широке коло гігієнічних та інших вимог до процесу, персоналу тощо. Вона може бути інкорпорована у системи менеджменту якості за типом стандартів ISO 9000:2000 або в межах комплексного управління якістю (TQM). Однак область її застосування не охоплює всіх загальних правил гігієни і всіх міжнародних або європейських нормативів стосовно питань гігієни для конкретних видів продукції.

Виходячи з цього, виробники, організації оптової торгівлі тощо, які відповідають вимогам стандартів ISO 9000 і додержуються гігієнічних норм, основаних на системі НАССР, не можуть розглядатись як такі, що повністю відповідають вимогам, які відносяться до гігієни продовольства. З другого боку, сертифікація, що включає всі положення в області гігієни харчових продуктів, не може бути прирівнена до сертифікації на відповідність стандартам ISO 9000, навіть незважаючи на те, що в неї було інтегровано систему управління, основану на НАССР.

Методичні вказівки щодо застосування системи НАССР були ухвалені у 1993 р. Комісією «Codex Alimentarius» у межах спільної програми ФАО (Спеціалізована організація системи ООН з продуктів харчування та сільського господарства — Food and Agriculture Organization, FAO) і ВООЗ по розробці вимог до якості харчових продуктів. Нині здійснюється перегляд цих вказівок у бік більшої гнучкості з тим, щоб її принципи могли використовуватися на малих підприємствах і у країнах, що розвиваються [7].

Аналогічні підходи починають використовуватися в автомобільній індустрії та інших галузях. У рамках ВООЗ розглядається питання про можливість застосування системи НАССР у виробництві ліків. Вироблені в рамках цієї системи прийоми можуть використовуватися на рівні окремих підприємств фармацевтичного профілю в ході формування системи якості. На галузевому або національному рівні окремі положення системи НАССР могли би бути включені у додатки до правил GMP, наприклад, відносно виробництва лікарських субстанцій або препаратів з природної (рослинної, тваринної) сировини.

## Висновки

Найважливішим з розглянутих підходів є правила GMP. Вони принципово відрізняються від інших підходів насамперед тим, що містять обов'язкові, а не добровільні вимоги. Концепція GMP розроблена спеціально для фармацевтичного виробництва і застосовується лише у цій галузі, тоді як область вико-

ристання інших підходів значно ширше. Стандарти GMP регламентують усі без винятку сторони діяльності підприємства, які можуть чинити вплив на якість продукції. Інші підходи не носять такого всеохоплюючого характеру. Жоден з них не може замінити правил GMP.

Міжнародні стандарти ISO 9000 можуть бути використані в галузі на добровільній основі разом з GMP, насамперед, як методичний посібник по створенню або зміцненню системи якості на підприємстві.

Застосування статистичних методів є обов'язковим елементом впровадження стандартів ISO 9000. Ці методи можуть також використовуватися у валідаційних дослідженнях, що провадяться в рамках GMP.

Нині розглядається можливість використання Системи Аналізу Ризиків (системи НАССР) у фармацевтичному виробництві. Не виключена можливість застосування її окремих положень в уdosконаленні системи якості підприємств по виробництву ліків.

1. Береговых В.В., Мешковский А.П. Нормирование фармацевтического производства. — М., 2001. — С. 222–223.
2. Версан В.Г. Управление качеством на новом витке. — ВНИИС Госстандарта России, 2000.
3. Методическое пособие по статистическим методам управления качеством продукции. — ВНИИС Госстандарта России, 1995.
4. Обеспечение стабильности технологических процессов в системах качества по моделям стандартов ИСО серии 9000. Приемочные контрольные карты. Р 50.1.021-99. — Госстандарт России, 1999.
5. Обеспечение стабильности технологических процессов в системах качества по моделям стандартов ИСО серии 9000. Контрольные карты Шухарта. Р 50.1.018-98. — Госстандарт России, 1998.
6. Применение статистических методов регулирования технологических процессов. — ВНИИС Госстандарта России, 1997.
7. Сборник материалов по управлению рисками и применению системы НАССР. — ВНИИС Госстандарта России, 2000.
8. Система качества. Организация внедрения статистических методов управления качеством продукции на предприятиях. — ВНИИС Госстандарта России, 1992.
9. Статистические методы. Контрольные карты Шухарта. ГОСТ Р 50779.42-99. — Госстандарт России, 1999.
10. Чайка И.И. За какими системами качества будущее? — ВНИИС Госстандарта России, 2000.
11. Bauer E.L. A Statistical Manual for Chemists. Second edition. — New York: Academic Press, 1971.
12. Shewhart W.A. Economic Control of Quality of a Manufactured Product. Van Nostrand-Reinhold. — Princeton, New Jersey, USA. 1931.
13. The rules governing medicinal products in the European Union. — Vol. 4. — Good manufacturing practices. — European commission, 1997.

## A.П.Мешковский

### УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА: СТАРЫЕ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Важнейшим из подходов, пригодных для управления качеством лекарств в процессе их производства, являются правила GMP. Они принципиально отличаются от других подходов прежде всего тем, что содержат обязательные, а не добровольные требования. Концепция GMP разработана специально для фармацевтического производства и применяется только в этой отрасли, тогда как область использования других подходов значительно шире. Стандарты GMP регламентируют все без исключения стороны деятельности предприятия, способные оказать влияние на качество продукции. Другие подходы не носят столь всеобъемлющего характера. Ни один из них не может заменить правил GMP.

Международные стандарты ISO 9000 могут быть использованы в отрасли на добровольной основе вместе с GMP, в первую очередь, как методическое пособие по созданию или укреплению системы качества на предприятии.

Применение статистических методов является обязательным элементом внедрения стандартов ISO 9000. Эти методы могут также использоваться в валидационных исследованиях, проводимых в рамках GMP.

В настоящее время рассматривается возможность использования Системы Анализа Рисков (системы НАССР) в фармацевтическом производстве. Не исключена возможность применения ее отдельных положений в совершенствовании системы качества предприятий по производству лекарств.

SUMMARY

Different approaches to quality management in the pharmaceutical manufacture are compared: GMP, ISO International Standards of 9000 family, statistical control charts (XR charts) and HACCP (Hazard Analysis and critical Control Points). Of these GMP is the most important. It is the only concept developed specifically for the drug industry; it is a most comprehensive standard officially enforced in many countries.

ISO International Standards of 9000 family are dealing with quality systems requirements. They are generic and independent of any specific industry or economic sector. Iso Standards may be implemented on a voluntary basis by pharmaceutical manufacturers. However ISO 9000 certification cannot replace GMP certification.

Statistical control charts is an old approach. It was first proposed by W.A.Shewhart in 1924. Control charts and other statistical methods are recognised as useful tools in ISO 9000 Standards and certain GMP guidelines. Hazard Analysis and critical Control Points system (HACCP) is a relatively new approach. It is becoming increasingly important for food industry. WHO considers its implementation in the pharmaceutical manufacture.

«Фарматека», № 3—2001.

## З ДОСВІДУ РОБОТИ АПТЕК РОСІЇ

УДК 614.27

*Д.В.СТОФОРАНДОВ, головний провізор аптеки HBO “Пульс”, Ставрополь*

### СІМЕЙНА АПТЕКА

За умов низької платоспроможності населення конкуренція між фармацевтичними закладами зводиться, як правило до “демпінгу”. Аптеки змагаються між собою в цінах, цілеспрямовано знижуючи їх. А це призводить навіть не до зниження рентабельності, але й до прямої збитковості аптечного закладу. Товарообіг, який збільшився завдяки заниженні ціні, обманливо свідчить про збільшення рентабельності. Політика “демпінга” є по суті регресивною для економіки підприємства.

На жаль, більшість невеликих аптечних підприємств звикли працювати постарому. Аналіз фінансової діяльності на таких підприємствах або зовсім не проводиться, або проводиться нерегулярно. Тому наслідки цінового “демпінгу” стають помітними лише при очевидній збитковості.

До таких саме результатів призводить затоварювання роздрібних точок. Відсутність товарного ліміту тягне за собою осідання грошових засобів на складі підприємства при низькій товарооборотності. Від цього не виграє ніхто. Саме тому ми вирішили реорганізувати власну мережу аптек таким чином, щоб забезпечити сумісність високої прибутковості підприємства і максимального задоволення клієнтів. Виходили із принципу “ліки — товар особливий, а покупець — не просто клієнт, а хвора людина, яка чекає і сподівається на допомогу”. Відповідно і провізор повинен бути не просто реалізатором товарів, а професіоналом у своїй справі і навіть психологом.

За умов “боротьби ціноутворень” ми вирішили не змагатися з колегами у зниженні ціни, а зробити ставку на розширення кількості послуг і поліпшення їх якості.

Згідно з останніми дослідженнями вітчизняних та зарубіжних соціологів і нашими спостереженнями 80 % прибутку забезпечують 20 % постійних клієнтів. Ось вони-то і стали об’єктом нашої уваги.

© Д.В.Стофорандов, 2001

Як відомо, все нове — це добре забуте старе. Згадаймо дореволюційну Росію, сімейну медицину, лікаря, який знає напам'ять усі захворювання, особливості психології кожного члена родини, вміючого на основі своїх знань передбачити розвиток хвороби і запобігти її наслідкам. Такий лікар, як правило, працював разом з провізором. Ось той необхідний зв'язок “лікар—провізор—пациєнт”, який було втрачено і який ми зробили спробу відновити, до деякої міри видозмінити. Відповідно, за аналогією, ми вирішили назвати нашу нову аптеку сімейною.

Сімейна аптека — це та, в якій відвідувач завжди одержить необхідні ліки, қваліфіковану консультацію, де його вислухають, поспівчують, порадять. Саме тому ми ввели у штат посаду лікаря-консультанта. Він веде прийом у спеціально відведеному затишному, конфіденціальному кабінеті, де людина має змогу розслабитися. Регулярно лікар відвідує своїх пацієнтів, консультує на дому практично всіх членів родини. Результатом такої роботи є збільшення кількості постійних клієнтів, які через деякий час стають друзями аптеки, а провізори — друзями родини.

Працівники аптеки намагаються допомогти кожній людині незалежно від її достатку. Найбільш незахищеними у соціальному плані є пенсіонери. У нас вони одержують 10 % знижку на будь-який необхідний препарат. Пенсіонери, що одержують пенсію через відділення Ощадбанку, мають право на 15 % знижку. Таким чином, клієнти банку стають постійними відвідувачами аптеки, а клієнти аптеки — вкладниками Ощадбанку. Нашим покупцям ми надаємо ще одну дуже зручну послугу — пошук потрібного препарату в інших містах. Робиться це досить швидко. Транспортування через міжнародну експрес-пошту “DHL” укладається у 2—3 дні. За бажанням клієнта будь-який лікарський препарат може бути доставлений додому. Будь-яка послуга, навіть найзручніша, не дає ефекту, якщо пропонується непрофесіоналом. Тому з особливою старанністю ми підходимо до формування персоналу аптеки. Це мають бути люди з високим рівнем освіти, культури, певною мірою психологи і навіть дипломати. При прийомі на роботу ми пропонуємо кандидатам систему професійних та психологічних тестів. Після успішного проходження тестів працівника приймають на посаду з випробувальним терміном. У цей час в аптекі склався високопрофесійний колектив. Доказом його стійкості є вільне функціонування аптеки без зривів та конфліктів.

Що ж до економічної сторони справи, то на сьогодні аптека також не має збитків. У 2000 р. порівняно з 1999 р. її товарообіг зріс в 1,5 разу, і це при тому, що націнки на ліки у нас порівняно невисокі: у 35 % медикаментів — 15 %, у 65 %—25 %. Товарооборотність медикаментів дорівнює 30 дням. Як правило, співвідношення її із залишком товару становить 1:1.

“Фармацевтический вестник”, № 9—2001.



## РЕДАКЦІЯ

«ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ»  
ЗАПРОШУЄ ДО СПІВПРАЦІ  
РЕКЛАМОДАВЦІВ

## **КОГРЕСИ. З'ЇЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ**

*Нещодавно за ініціативою Голови Асоціації фармацевтичних працівників Києва В.Г.Бабяк проведено науково-практичну конференцію, присвячену діяльності відомого вченого й організатора фармацевтичної служби в Україні Івана Максимовича Губського.*

*Професійні читання та проведення науково-практичних конференцій з актуальних проблем сучасного розвитку аптечної справи на постійній основі через призму використання досвіду відомих вчених-фармацевтів, організаторів та практиків були започатковані доповіддю кандидата фармацевтичних наук В.О. Борищук, якому пощастило свої перші кроки на ниві фармації зробити під безпосереднім керівництвом І.М.Губського.*

*Є всі підстави стверджувати, що,крім прагматичних аспектів, практичних результатів використання досвіду попередників, для розвитку аптечної справи на сучасному етапі такі читання, такі конференції стануть сяячим професійного єдання, де кожний зможе знайти професійну, духовну і моральну підтримку, щоб втриматися сьогодні у бурхливому морі фармацевтичного бізнесу.*

УДК 614.27

***В.О.БОРИЩУК, канд. фармац. наук, доц.***

### **НАУКОВО-ПРАКТИЧНА СПАДЩИНА І.М. ГУБСЬКОГО – ВІДОМОГО ВЧЕНОГО Й ОРГАНІЗАТОРА АПТЕЧНОЇ СПРАВИ**

#### **Виступ на науково-практичній конференції Асоціації фармацевтичних працівників Києва**

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

Життя засвідчує, що без використання досвіду минулого, без впровадження надбань наукових та аптечних колективів, використання кращих їх традицій, без критичного аналізу сьогодення не може бути подальшого прогресивного розвитку служби медикаментозного забезпечення населення.

Поняття зв'язку, а головне, спадкоємності поколінь, повинно стати не абстракцією, а особистим моральним обов'язком кожного фармацевтичного працівника перед їх вчителями, конкретними наставниками, перед тими, хто після вузу широ прийняв їх, молодих і недосвідчених фахівців, в аптечні колективи, вчив працювати, хто допоміг піднятися і стати на ноги, допоміг професійно сформуватися, усвідомити місце і значення провізора в системі охорони здоров'я, стати свідомим громадянином України, зайняти гідне місце в суспільстві.

Хіба не потребую душі є необхідність пам'ятати добро, говорити слова вдячності колишньому начальнику Київського обласного аптечного управління Ользі Іванівні Шевчук, начальнику Київського міського аптечного управління Борису Павловичу Єгорову, які не тільки своєю невтомною працею створили розгалужену добре оснащену аптечну мережу і сильну аптечну службу, гідну столиці, а й були людьми щирими, благородними, широкої душі, опікували багатьох молодих провізорів, що приїхали з усіх кінців України, допомогли їм створити сім'ї, одержати посади, житло і стати повноцінними киянами.

Слова вдячності та поваги заслуговують й інші керівники аптечної мережі: В.А.Ткачук, Д.С.Волох, А.Л.Бойко, які зробили багато для розвитку й удосконалення аптечної служби в Києві та в Україні загалом. І згадуючи цих людей та їх внесок у розвиток фармації, використовуючи їх досвід, ми й самі піднімемось над буденністю життя і будемо прагнути позбутися недоліків та працювати для людей.

В лікарському забезпеченні нині нам все доступно. В Україні вже зареєстровано понад 7 тис. найменувань ліків. Але призначений препарат не так легко одержати: ліків є багато, але ті, що потрібні, нерідко відсутні. Не працюють пункти прокату, фактично не працює довідкова служба, хоча всі ці послуги надавались ще 10—15 років тому. Отож, ми втрачаємо свої здобутки.

На початку 2002 р. виповниться 85 років від дня народження І.М.Губського, який тривалий час був начальником Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я України, завідувачем кафедри організації та економіки фармації Київського інституту удосконалення лікарів, головою Наукового фармацевтичного товариства України та Києва. Саме на честь його ювілею ми вперше на нашій конференції будемо говорити про наукову та практичну спадщину І.М.Губського, про необхідність використання її у розвитку аптечної служби на сучасному етапі, промовляти слова пам'яті, слова вдячності цій непересічній особистості. На нашу думку, було б доцільно провести спеціальну тематичну наукову конференцію з нагоди 85-річчя з дня народження І.М.Губського.

Іван Максимович Губський був гарним на вроду, високим, з мужніми рисами обличчя. Всі, кому довелося спілкуватися з ним, знали Івана Максимовича як надзвичайно скромну доброзичливу людину.

Народився І.М.Губський 18 січня 1917 р. в с. Косівці Олександрійського району Кіровоградської області в селянській родині. В 1936 р. закінчив семирічну школу і цього ж року разом зі своїм товаришем по навчанню Василем Олександровичем Сухомлинським, який в подальшому став видатним педагогом, вступив до Кременчуцького медичного технікуму і закінчив його з відзнакою. У числі п'яти кращих випускників технікуму І.М.Губського запросили на навчання до Харківського фармацевтичного інституту. У 1940 р. він успішно закінчив інститут і був зарахований до аспірантури. Цього ж 1940 р. його призвали у Червону армію. Велика Вітчизняна війна застала І.М.Губського на посаді начальника аптеки в м. Високо-Мозовецьке, яке знаходилось у 18 км від західного кордону колишнього Радянського Союзу. Всю війну І.М.Губський прослужив у військових частинах, які безпосередньо брали участь у бойових діях. День Перемоги 9 травня 1945 р. він зустрів у Берліні, війну закінчив у званні капітана медичної служби.

Після демобілізації з Радянської армії з 1947 по 1949 рік Іван Максимович працював директором Станіславської фармацевтичної школи, де активно велася підготовка фахівців з середньою фармацевтичною освітою. З 1949 р. І.М.Губського наказом по Міністерству охорони здоров'я було призначено на посаду керуючого Кіровоградським аптечним управлінням.

Безумовно, що така непересічна особистість не могла не привернути уваги тодішнього керівництва, і в січні 1956 р. І.М.Губського було переведено на посаду начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я України. На цій посаді він працював до грудня 1976 р.

Працюючи на посаді начальника Головного аптечного управління МОЗ України, Іван Максимович повною мірою розкрився як видатний організатор аптечної служби державного масштабу, а як вчений він плідно поєднував практичну роботу з науковими пошуками. Фактично в кожному номері "Фармацевтичного журналу" публікувалися його власноруч написані і підготовлені до друку наукові статті. У 1964 р. він успішно захистив дисертацію на тему: "Етапи і перспективи розвитку аптечної справи в Українській РСР".

У 1968 р. Іван Максимович перейшов на роботу в Київський інститут удосконалення лікарів, де завдяки його плідній діяльності та ініціативі було створено кафедру організації та економіки фармації, на якій він практично працював майже до останніх днів життя на посадах завідувача, а згодом і доцента цієї

кафедри. До речі, кафедра успішно працює дотепер під керівництвом його учня професора М.С.Пономаренка.

Діяльність Івана Максимовича на високих керівних посадах була, ефективна і результативна. Наприклад, за 1960—1965 рр. в Україні було організовано 1260 аптек, тобто стільки, скільки їх було відкрито за попередні 20 років, а це означало, що лікарська допомога прийшла в гірську місцевість Закарпаття, Івано-Франківщини, Буковини, в села Полісся і степу України, які були віддалені від функціонуючих аптек на 30—50 км і фактично до того часу не забезпечувались медикаментозною допомогою.

Велика робота була проведена Іваном Максимовичем Губським щодо створення й активізації Наукового товариства фармацевтів Української РСР, головою правління якого він був 15 років — з 1958 по 1972 рік. За його ініціативою в 1960 р. було відновлено видання “Фармацевтичного журналу”. Іван Максимович є автором 120 наукових робіт, в яких викладено результати наукових досліджень з проблем розвитку аптечної мережі, організації та економіки фармації.

У 1962 та 1976 рр. ним разом з кандидатом фармацевтичних наук Харківського фармінституту М.М.Литвиненко вперше видано українською мовою два підручники “Організація і економіка фармацевтичної справи”, які стали незамінними посібниками цілого покоління провізорів і альтернативи яким немає до цього часу.

У 1964 р. вийшла у світ монографія І.М. Губського “Аптечна справа в УРСР”, в 1970 р. — «Довідник з питань організації та економіки фармації».

Особливий і можливо найбільш зрозумілий і близький присутнім період його діяльності на посаді голови Київського міського фармацевтичного товариства. У цей час він бере участь в організації аптечного управління столиці, надає методичну та практичну допомогу керівництву створеного в 1976 р. Київського міського аптечного управління у вирішенні практичних проблем, організації центральних районних аптек в усіх адміністративних районах міста, безвідмовно консультує керівників і рядових працівників аптек з питань організації лікарського забезпечення населення, планування та економіки аптечних закладів тощо. За його ініціативою в Києві регулярно організовуються науково-практичні конференції, що наповнюють новим змістом професійне життя аптечних працівників столиці.

Результати наукових пошуків І.М.Губського знайшли втілення в нормативних документах — наказах Міністерства охорони здоров'я і навіть у підзаконних актах — постановах Уряду України, а далі вимоги нормативних актів під його керівництвом впроваджувалися у практичну роботу аптечної мережі України.

Отже, діяльність І.М. Губського являє собою своєрідне за формою і змістом поєднання науки і практики, ефективне впровадження наукових досліджень в організацію діяльності аптечної мережі.

У працях І.М. Губського вперше в колишньому Радянському Союзі було запропоновано й обґрутовано низку важливих нормативних положень, які згодом було впроваджено в роботу аптечної мережі для практичного вирішення гострих на той час питань. Зупинимося на найважливіших з них.

1. В аптечних закладах введено бригадну матеріальну відповідальність. До введення цієї норми за крадіжки і нестачі товарно-матеріальних цінностей матеріальну відповідальність несли керівники аптек. Після введення консолідований бригадної відповідальності за збереження матеріальних цінностей усіх працівників, які мають відношення до збереження і відпуску медикаментів, ситуація змінилась на краще і кількість нестач в аптечній мережі республіки значно зменшилась.

2. За пропозицією І.М.Губського було введено атестацію провізорів з присвоєнням вищої та першої кваліфікаційних категорій і грошову надбавку до за-

робітної плати провізорам за ці кваліфікаційні категорії. Проведення атестації стимулювало підвищення професійних знань фахівців, необхідність проходження курсів підвищення кваліфікації, самоосвіту тощо. Навіть важко уявити, що атестація фахівців колись була відсутня.

3. В усіх сільських адміністративних районах було створено центральні районні аптеки, на які покладено функції керівництва сільською аптечною мережею, її розвитку, а в ряді випадків забезпечення сільських аптек і аптечних пунктів лікарськими препаратами, яке здійснювалось транспортом центральних районних аптек. Згодом були створені центральні районні аптеки в містах з адміністративним поділом.

За умов сувереної централізації управління цей захід мав велике значення, оскільки підвищував статус керуючого аптечного аптечного в районі до керівника районного рівня, якому надавалось право вирішувати в партійних та радянських органах усі важливі питання на місцях.

4. Вперше в Радянському Союзі І.М. Губським було створено службу фармацевтичної інформації в аптечній мережі, зокрема відділи інформації при аптечних складах і при Головному аптечному управлінні, а також кабінети інформації при поліклінічних відділеннях. Справедливим буде відмітити, що послідовники І.М.Губського — В.А.Ткачук та Д.С.Волох активно і послідовно розвивали цю службу. Нині, на жаль, служба інформації в Україні практично розвалилась. Безумовно, вона повинна прийняти інші форми: насамперед мати сучасне технологічне оснащення і бути комп'ютеризованою. Адже відсутність централізованої служби інформації про ліки, особливо у великих містах, призводить до неможливості своєчасного одержання хворими призначених ліків. Отже, інформаційна служба про лікарські засоби для хворих повинна бути відновлена і чітко відпрацьована на безоплатній основі.

Ше раз звертаємо увагу на те, що наукові ідеї І.М.Губського щодо створення всеохоплюючої цілісної служби інформації про ліки актуальні і сьогодні — вона повинна бути сучасною за формою і слугувати населенню.

5. Під безпосереднім керівництвом І.М. Губського великого розвитку набула спеціалізація аптечної мережі. Вперше в Радянському Союзі в 1961 р. у Сімферополі було створено міжлікарняну аптеку, що стало поштовхом до наукового обґрунтування, а згодом і створення спеціалізованих міжлікарняних аптек для обслуговування стаціонарів. Ця програма, активно реалізована послідовниками І.М.Губського, дала можливість забезпечити високий рівень якості виготовлення ліків для стаціонарних хворих, що за умов тодішнього тотального дефіциту мало важливе значення, дозволила закрити лікарняні аптеки, що розміщувались у невідповідних приміщеннях. І хоча нині ситуація змінилась, міжлікарняні аптеки продовжують відігравати позитивну роль у забезпеченні стаціонарів ін'єкційними розчинами та іншими ліками.

6. Запропоновано зміну структури аптечних складів відповідно до фармакологічної дії ліків з метою механізації і автоматизації обліку та відпуску ліків аптекам, вивчення потреби населення в медикаментах. Нині, коли йде децентралізація ринку і медикаментозного постачання ця пропозиція начебто застаріла. Разом з тим, буквально через кілька років з укрупненням аптечних складів фахівці знову повернуться до ідеї раціональної структури аптечних складів та раціонального розміщення в них медикаментів, тому спадщина І.М.Губського з цього питання лишатиметься актуальною.

7. І.М.Губським запропоновано здійснювати планування потреби в лікарських засобах на душу населення з урахуванням рівня захворюваності замість планування потреби на лікарняні ліжка і наявність ліжкового фонду. Ця ідея раціональна й актуальна до сьогодні, аналогічний підхід при плануванні бюджетних асигнувань здійснюється в охороні здоров'я.

8. Іван Максимович був фактично єдиний спеціаліст з проблем обґрунтування потреби у фармацевтичних кадрах, удосконалення системи підготовки і роботи з ними. Його розробки були спрямовані на підготовку фахівців високої кваліфікації і, безумовно, адаптації до реалій стану охорони здоров'я та, зокрема, аптечної справи. У своїх наукових розробках він особливо підкреслював, що у підготовці та формуванні провізора важливу роль відіграє сам аптечний колектив, де здійснюється передача знань, традицій, досвіду цього колективу. Становище, коли заочно за 2 або 3 роки, не маючи середньої фармацевтичної освіти, людина одержує диплом провізора, не можна вважати нормальним.

Дослідження наукової та практичної спадщини відомого вченого й організатора аптечної справи І.М.Губського засвідчує, що на даному етапі розвитку аптечної справи доцільно використовувати такі його рекомендації та наукові розробки:

- створення на державному та обласних рівнях структури, у функції якої входила б організація контролю за фармацевтичною дільністю аптечної мережі, її інформаційно-фармацевтичне, методичне та методологічне забезпечення. У Франції, наприклад, у складі Міністерства охорони здоров'я існує фармацевтичне управління;

- впровадження сучасних методик здійснення планування діяльності аптечних закладів незалежно від форми власності та регулярне проведення аналізу їх економічної діяльності;

- реструктуризація відповідно до сучасних вимог служби інформації про лікарські засоби для населення та лікувально-профілактичних закладів;

- поліпшення рівня професійної підготовки спеціалістів у вищих фармацевтичних закладах;

- удосконалення системи створення резерву кадрів на заміщення відповідальних посад, організація постійного навчання спеціалістів, зарахованих у резерв, впровадження сучасних методик.

Ми розглянули науково-практичну спадщину І.М.Губського, відомого вченого, який працював у фармацевтичній галузі, та її значення для практичної фармації. Проте не менш цікавою і корисною є спадщина інших вчених та практиків, які стояли у витоків створення фармації в Україні і, зокрема, в Києві. Гідні пам'яті і шанування в кожному аптечному колективі ті, хто створював ці аптеки і колективи, був і лишається їх професійною гордістю. Насамперед необхідно воскресити в пам'яті наших сучасників — професорів: М.А.Красовського, М.А.Валяшка, Ю.Г.Борисенка, Д.П.Сала, В.П.Крамаренка та багатьох інших, які наполегливо і плідно працювали на благо здоров'я людей, залишили по собі велику спадщину і передавали свої наукові здобутки майбутнім фахівцям фармацевтичної галузі.

Велика і прекрасна наша Україна; вона по справедливості повинна мати щастя вільно користуватися спадщиною і працею всіх її синів та дочок, пам'ятати про них і шанувати їх. Адже єднання вчених і практичних працівників, проблема спадкоємності поколінь, про яку йшлося, є державною справою.



# ОГЛЯДИ

УДК 615.31:547.7].012.1.015.11

*Е.Т.ОГАНЕСЯН, проф., М.Г.КАДІЄВА, доц., Л.П.СМИРНОВА, канд. фармац. наук*

## СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК В РЯДУ ПОХІДНИХ БЕНЗОФУРАНУ

*П'ятигорська фармацевтична академія*

### ПОВІДОМЛЕННЯ II

**Похідні, що впливають на обмін арахідонової кислоти, та сполуки,  
які мають антимікробну дію**

Ядро бензофурану характеризується широким спектром фармакологічних властивостей, що зумовлено його структурними особливостями. Це створює передумови до більш активного вивчення потенціалу похідних бензофурану як біологічно активних сполук, виявленню взаємозв'язку "структура — активність" і використанню цих закономірностей при цілеспрямованому синтезі сполук із заданими властивостями. Доцільність досліджень у даній області підтверджується тим, що бензофуран є ізостером індолу, а офіцинальні препарати ряду індолу належать до найрізноманітніших фармакологічних груп.

У цьому огляді розглянуто похідні бензофурану, що чинять вплив на метаболізм арахідонової кислоти, та сполуки, що мають антимікробну, протигрибкову, противірусну і деякі інші види активності.

#### **Вплив похідних бензофурану на обмін арахідонової кислоти**

Більшість ксенобіотиків, що характеризуються антилейкотріеною дією, є носіями кислотної функції, мають копланарну будову і в бі- або трициклічній ароматичній системі містять малооб'ємні замісники та є носіями кислотної функції [97]. Ці ж самі закономірності справедливі і для похідних бензофурану, що впливають на метаболізм арахідонової кислоти.

Існує взаємозв'язок між структурними особливостями сполук даного ряду та механізмом їх дії, згідно з яким усі похідні ми умовно поділили на три групи:

- сполуки, що інгібують 5-ліпоксигеназу,
- сполуки, що інгібують тромбоксансінтетазу,
- сполуки, що інгібують циклооксигеназу.

#### **Сполуки, що інгібують 5-ліпоксигеназу**

Більшість речовин цього ряду можна розглядати як похідні бензофуран-2-карбонової кислоти.

Сполуки, які замість карбоксигрупи містять первинну спиртову групу (похідне 2-гідроксиметилбензофурану), виявились безперспективними [117], оскільки за активністю ці речовини значно поступаються навіть кромоглікату натрію.

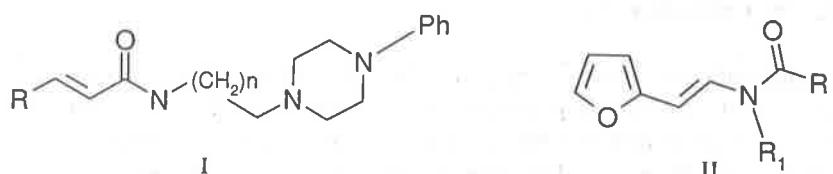
Одним з напрямів досліджень є вивчення впливу гетарильного фрагмента на рівень антилейкотріеної активності. Одержано похідні бензофуран-2-карбонової кислоти та їх хроменовий [3], бензопірановий [22, 69, 73, 118], бензтіопірановий [69], нафталіновий [73, 106, 118], індольний [73, 77, 79, 107], бензотіофеновий [62, 70, 77, 79, 106, 107], трициклічні [62, 69, 73] аналоги. Відзначається, що найактивнішими є похідні бенз-γ-пірону [118].

До інгібіторів 5-ліпоксигенази відносяться також складні ефири (етил- [26, 65], бензил- [63], метил-, феніл-, гетарил- [72], трет-бутилзаміщені [60]) бен-

зофуран-2-карбонової кислоти. Важливо відзначити, що найвищу активність виявляють 5-тетразолілзаміщені аміди [62, 70, 74, 106]. Ця ж закономірність простежується і стосовно інших гетероциклічних похідних [14, 22, 48, 64, 75]. Очевидно, що для виявлення антилейкотрієнової дії обов'язковою умовою є виражені кислотні властивості замісника, що характерно для тетразолу. Непрямим підтвердженням такого висновку є значно нижча активність феніл- [69] або алкіламідів [66, 67, 79, 92].

Є відомості про спробу створення структурних бензофуранових аналогів лейкотрієнів шляхом подовження алкільного ланцюга [71] у положенні 2 і включення в нього одного або кількох [22] алільних та пропаргілового [28] фрагментів.

Одержано піперазиніламіди фур-2-іл-(хіноліл-, піридил-)акрилової кислоти (I) [119], фурилвініламіди різних карбонових кислот (II) [78], що проявляють антилейкотрієнові властивості



I  
R = феніл, хіноліл, фурил, піридил, нафтил, піперидил

II  
R = алкіл, алкеніл, феніл, нафтіл тощо  
R<sub>1</sub> = H, алканоїл, ароїл тощо

Очевидно, що даний напрям пошуку є вельми перспективним.

#### *Сполуки, що інгібують тромбоксансинтезазу*

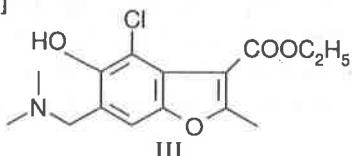
При наявності одного або кількох малооб'ємних донорних замісників (хлор, фтор, алкокси, алкіл, гідрокси) в анельованому бензольному ядрі має місце інгібування ліпоксигенази [26, 60, 63, 65, 123]. Акцепторні замісники (форміл, нітро), навпаки, підвищують інгібуючу активність відносно тромбоксансинтезази [56, 59, 107] й альдозоредуктази [25, 59, 120], що, у свою чергу, сприяє зниженню агрегації еритроцитів. Біс-бензофуран-2-кетони [23] також пригнічують активність альдозоредуктази, що дає підставу рекомендувати їх для профілактики діабету [24], тромбозів і ретинопатії.

#### *Сполуки, що інгібують циклооксигеназу*

Аналгетичний і протизапальний ефекти деяких карбоксипохідних бензофурану пояснюються інгібуванням синтезу простагландинів. Вважається, що карбоксигрупа взаємодіє з активними центрами циклооксигенази [95], викликаючи її інгібування.

Характерно, що кислотна функція у сполук даної групи знаходитьться не в положенні 2 бензофуранового ядра [1, 10, 57, 96, 108, 123], хоча арилзаміщені аміди бензофуран-2-метилкарбонової кислоти також мають болетамувальну дію [5]. Аміди 3-алкоксибензофуран-2-карбонової кислоти інгібують клітинну адгезію і характеризуються протизапальним ефектом [103].

Представником описаної групи сполук є болетамувальний засіб центральної дії — бензофурокайн, який являє собою етиловий ефір 6-диметиламінометил-2-метил-5-окси-4-хлорбензофуран-3-карбонової кислоти (III). Протизапальний ефект цього препарату виникає за рахунок інгібування циклооксигенази [91], що і є підставою для його застосування при місцевих запальних реакціях [94], гострому інфаркті міокарда [41], для лікування опіків [6], в офтальмології [87], стоматології [13, 86, 87, 93].



Результативними виявилися дослідження по створенню бензофуранових аналогів фенілоцтової кислоти [10], яка становить структурну основу більшості нестероїдних протизапальних препаратів. Так, наприклад, анальгетична активність 7-(4-тіометилбензоїл)-бензофуран-5-оцтової кислоти перевищує аналогічну активність аспірину [108]. Аміди  $\alpha$ -(N-піперидиніл)- $\beta$ -бензофуран-3)-пропіонової кислоти також мають протизапальну дію [17]. Поряд з серцевосудинною 6-бром-4-диметиламінометил-3-(2,5-диметоксibenzoїл)-5-оксибензофуран [2] виявляє й анальгетичну активність.

Якщо відбувається пригнічення циклооксигеназного шляху обміну арахідонової кислоти, то активізується ліпоксигеназний шлях. У зв'язку з цим більш перспективним є пошук препаратів протизапальної дії серед гетероциклічних похідних акрилової кислоти, гальмуючих обидва напрями метаболізму [95].

Оскільки ефіри й особливо аміди бензофураніл-карбонових кислот чинять вплив на метаболізм арахідонової кислоти, то, на нашу думку, актуальними є подальші дослідження у цій галузі з точки зору створення ефективних лікарських засобів.

#### Антибактеріальна, протигрибкова та противірусна активність

Припускається, що найбільший вклад у даний вид фармакологічної активності вносить фурановий фрагмент [38, 40, 49]. Дійсно, одержано алкіл- [43, 54] або фенілпохідні [4, 38, 50–53, 89] фурану, а також фурилпохідні тіазолу [88, 90], піразолу [40], піразоліну [7], 1,3-діоксану [30], імідазолу, бензімідазоліну, бензоксазолу [39], хіноліну [37, 49], морфоліну, піперидину та піролу [3], які характеризуються даним видом активності. Встановлено, що 5-бензилфурил-2-етинілпеніцилін значно активніший, ніж бензилпеніцилін, по відношенню до стейких пеніциліназопродукуючих стафілококів [47]. Нітроарилфурані значно менш активні відносно *St.aureus*, *E. coli*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolitica*, ніж їх дифурильні аналоги [102].

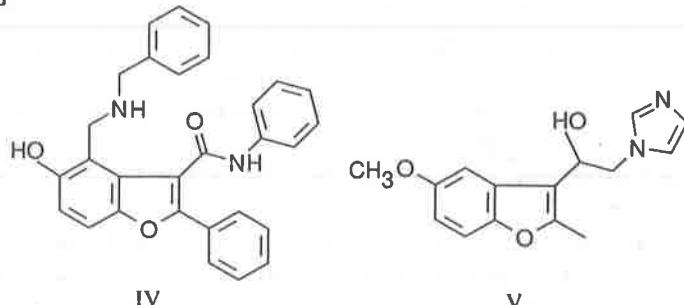
Зіставлення структур халконів, їх гетероциклічних аналогів з фурановими аналогами коричної кислоти дозволяє стверджувати, що обов'язковою умовою антимікробної активності є наявність супряженої системи, яка включає ароматичний (або гетероароматичний) фрагмент, пов'язаний із залишком акрилової кислоти [16]. Показано, що фуранові аналоги коричної кислоти проявляють високу антимікробну активність [31, 43, 47, 54], особливо при наявності нітрогрупи в положенні 5 [3, 43, 89, 105, 115]. Можна припустити, що аналогічну дію слід очікувати і для бензофуранових аналогів коричної кислоти, що, на наш погляд, перспективно.

Слід відмітити, що однозначно диференціювати лише за хімічними ознаками сполуки з антибактеріальними, противірусними та протигрибковими властивостями неможливо. Ми вважаємо, що зазначені види активності характерні взагалі для бензофуранового ядра. Так, незаміщенна бензофуран-2-карбонова кислота є сполукою, якій притаманна протимікробна дія [125]. Введення ж замісників тільки посилює один з видів активності, що, власне, і повинно становити основне завдання хіміка при цілеспрямованому синтезі сполук. Відзначено, що у випадку похідних 3-арил-2-метилбензофурану введення атома хлору в положення 5 посилює фунгістатичний, а атома брому — бактеріостатичний ефекти [9, 55].

Іншими факторами, що зумовлюють антимікробну активність, є наявність кислотної функції і/або ланцюга супряження, що включає ароматичні і/або гетероароматичні цикли.

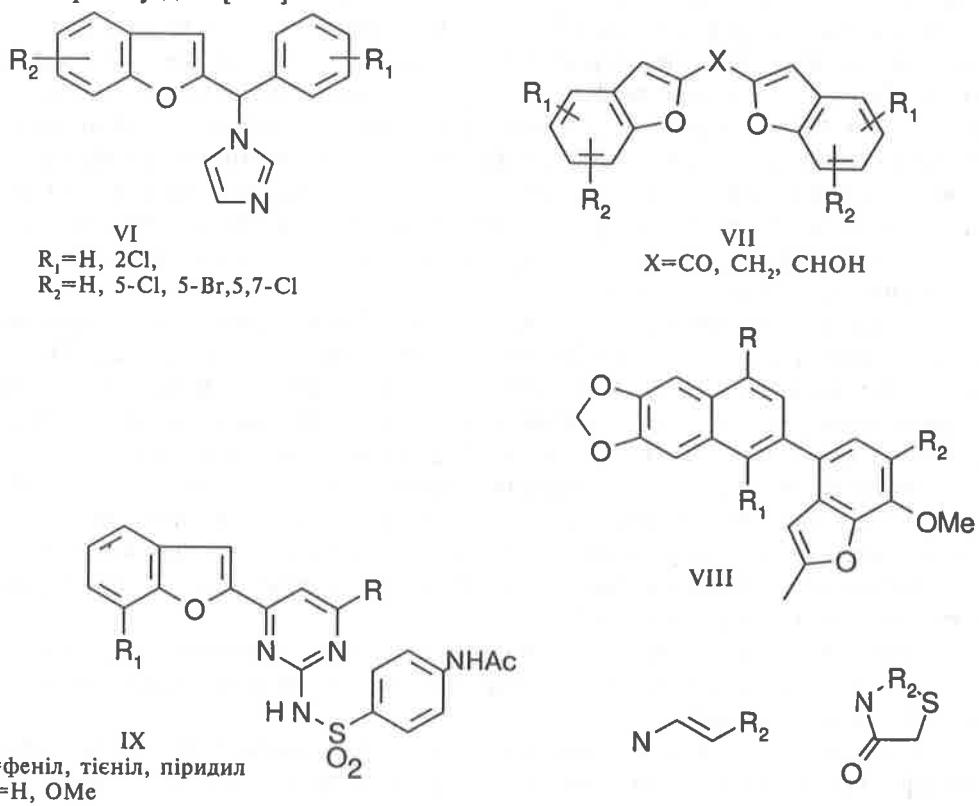
На підтвердження важливості наявності супряження відзначається, що заміна фенілу на циклогексил призвела до втрати противірусної активності [33]. Бензофуран, зв'язаний з насыщеним азотовмісним гетероциклом, має незначну активність по відношенню *St. aureus*, *E. coli* [112]. Переривання ланцюга

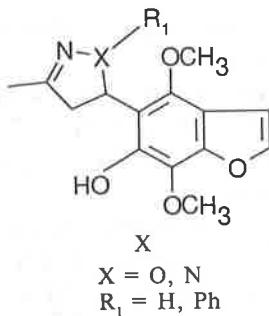
супряження призводить до ослаблення antimікробних властивостей (сполуки IV, V) [35]



Для проявлення даного виду активності перевага віддається наявності гетарильних замісників. Дійсно, похідні 2- [27, 113, 116, 122] або 3-фенілбензофурану [9, 58, 61] малоактивні. До деякої міри посилює активність введення в 2,3-дифенілбензофуран азотвмісного насыченого гетероциклу [55]. Високою протибактеріальною та фунгіцидною активністю характеризуються С-бензофuran-2-іл-C-(1-іміазоліл)-С-фенілметан (сполука VI) [27], бензофuran-2-іл-іміазолілметилбензоксазин [124]. Похідні біс-(бензофuran-2-іл-кетону) (сполука VII) [21] мають противірусну і протипухлину активності. Сполука VIII також виявляє активність проти ВІЛ-1 та ВІЛ-2 [114].

Згідно з цим підходом було одержано сульфаніламідний препарат [ $N'$ -(4-арил-6-(2-бензофuranіл)-2-піримідиніл)сульфаніламід] (сполука IX) [98]. 2-(2-Диметиламіновініл)-3-нітро-5-оксибензофуран також активний проти вірусів герпесу та грипу [44]. Своєрідним є одержання з бензофuranового аналога халкону [аліл-(6-гідрокси-4,7-диметокси-бензофuran-5-іл)-кетону] бензофuranілпіразоліну або бензофuranілізоксазоліну (сполука X), що проявляють antimікробну дію [111]





Високу антибактеріальну активність виявляють кобальтові, кадмієві, ртутні, нікелеві, цинкові комплекси з 3-амінобензофуран-2-ілфенілкетоном [113] та бензофuranові похідні тіадіазоліну, селенадіазоліну, тіадіазоло [2, 3-*b*]хіназоліну, арилазотіазолу [99]. Можна припустити, що це пов'язано з посиленням супряження при заміні сірки на менш електронегативний селен.

Введення тетразолу як носія кислотних властивостей в молекулу фенілбензофuranу [58, 61] через вініленову групу значно підвищує антимікробну дію. 2,3,4,6-Тетразаміщений бензофуран-5-іл-оксазолідин-2-он має антибактеріальну дію [20]. Противірусна активність характерна і для бензофуран-2-карбонових кислот з амінометильними замісниками [45].

Ймовірно, роль карбоксилу зводиться до забезпечення гідрофільності, а на ступінь біологічного ефекту впливає наявність у положенні 3 або 4 об'ємних радикалів. Це припущення підтверджується порівнянням ступеня фармакологічної дії 2-диметиламінометилпохідних і 3-диметиламінометильних аналогів: лише у другому випадку має місце противірусна активність, яка зростає при заміні метилу на ацетил [11]. 3-Амінопохідні біскатіонних сполук бензофuranу виявляють хіміотерапевтичну активність [104]. 4-Заміщенному 2-бензил- або 2-ізопропілметилбензофuranу притаманна противірусна активність [45]. Більш виражену противірусну дію порівняно з аналогічними ефірами чинять аміди бензофуран-3-пропіонової кислоти [34], протимікробну дію мають також аміди бензофуран-3-карбонової кислоти [8].

Відсутність карбоксилу в положенні 3 бензофuranового ядра 2-бензил-3-карбетоксибензофuranу повністю виключає противірусну активність, а введення амінометильного залишку в положення 4 або 6 залежно від положення інших замісників, навпаки, істотно підвищує біологічну дію [45].

Посиленню фармакологічного ефекту сприяють сірковмісні замісники [11, 22, 33]. Прикладом цьому є бензофuranовий аналог арбідолу [32, 33].

Такі ж саме закономірності прийнятні і для сполук, які мають протитуберкульозну активність: біс-бензофuranів [96] та бензофuran-3-карбонових кислот, що містять метоксіамінометильну [12] або сірковмісну [36] функції у положенні 2.

#### **Похідні бензофuranу, що мають інші види активності**

До них віднесено різні похідні, які мало вивчені і тому не можуть бути віднесені до вищерозглянутих груп сполук.

Описано 4,7-диметокси-5-алкіл(гетарил)-6-алкіл(гетарил)-аміноалкоксибензофuran, що має противиразкову дію [18]. До застосування в дерматології та косметології рекомендовані 2-(4-півалоїламінофеніл)-бензофuran [80] та похідні 2-(п-діалкіламінофеніл)-бензофuranу [80, 84] як засоби для захисту від ультрафіолетового опромінення. Мутагенні властивості відносно *Salmonella typhi* мають 2-діоксето[3,4-*b*]бензофuran [100], а 2-(2-аміно-4-метоксифеніл)-6-метоксибензофuran є напівпродуктом для синтезу бензофурохінолінів, що використовуються для лікування остеопорозу [29].

6-Метокси-2,3-дифеніл-5-арилвінілбензофuranу притаманна естрогенна активність [109]. При естрогензалежних захворюваннях (рак грудей, карцинома ендометрію, гіперплазія простати) застосовуються 3-алкіл-2-фенілбензофурані [19]. Контрацептивами є 2-(4-R-бензоїл)-3-метил-5-ацетил-6-гідроксибензофурані [110]. Висловлюють думку, що 3-алкіл-2-фенілпохідні, ймовірно, мають певну спорідненість до жіночих статевих гормонів.

Протипухлинну активність виявляють похідні 1-(бензофuran-2-метил)-імідазолу [101], а також бензофuran-5-заміщені аміди індол-2-карбонової кис-

лоти [85]. Заміщені 2-бензил-6-метокси-3-(4'-діалкіламіноетоксифеніл)-бензофурани інгібують розсмоктування кісткової тканини [83].

У ряду бензофуранових сполук проводиться пошук засобів, які знижують алкогольну залежність [15]. Виявлено антиоксидантну дію таких різних за структурою і фармакологічною дією препаратів, як бензофурокайн та фенікаберан [42]. Похідні 1-[бензофуран-2(5)-іл]-2-( $\omega$ -діалкіламіноалкокси)-етанолу усувають гіпоксію [121], а похідні 5,6-діалкоксибензофуран-2[3]-карбонової кислоти знижують вивільнення з тканин пероксидів [68]. Описано детоксикуючу і проліферативну дію різних похідних бензофурану [46]. Похідні 4-(бензофуран-2-іл)-5-метилоксазолу мають гіпоглікемічну дію [46, 81, 82].

Наведені відомості не претендують на повноту інформації, що відноситься до проблеми в цілому, але дозволяють зробити деякі висновки.

## Висновок

Для похідних бензофурану найхарактернішими є серцево-судинна та протимікробна активності.

Інгібіторами лейкотрієнів є різні бензофуран-2-карбонові кислоти; деякі карбоксипохідні впливають і на інші шляхи метаболізму арахідонової кислоти.

Визначальною для проявлення протимікробної активності є наявність фуранового циклу.

Формування супряжених систем, що включають бензофуранове ядро та вініленову (i) групу (ii), дозволяє здійснювати цілеспрямований пошук структур, які характеризуються антимікробною, антиоксидантною та антилейкотрієновою активностями.

1. А. с. 1708345 ССР / А.С.Столярчук, П.А.Галенко-Ярошевский, Т.В.Таратута и др. // РЖХим. — 1993. — 4 О 28 П.
2. А. с. 1681502 ССР / Т.И.Муханова, А.А.Столярчук, Г.И.Степанюк и др. (ССР) // Там же. — 1996. — 4 О 31 П.
3. А. с. 264988 ЧССР / D.Vegh, J.Kovac (ЧССР) // Там же. — 1991. — 11 О 28 П.
4. Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д., Колеватова Е.А. и др. // Хим.- фармац. журн. — 1990. — Т. 24, № 12. — С. 33—35.
5. Атаходжаяева М.А., Махсумов А.Г. // III Региональное совещание республик Средней Азии и Казахстана по хим. реактивам: Тез. докл. — Ташкент, 1990. — С. 210.
6. Бобрук В.П. Экспериментальное обоснование применения ненаркотического анальгетика бензофурокайна для лечения ожоговой болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Вінниця, 1989. — 22 с.
7. Братенко М.К., Дайнека С.Е., Проданчук Н.Г. // Хим.-фармац. журн. — 1991. — Т. 25, № 6. — С. 23—24.
8. Гринев А.Н., Зотова С.А., Гололобова Т.М. и др. // Там же. — 1985. — Т.19, № 4. — С.427—430.
9. Гринев А. Н., Зотова С. А., Михайлова И. Н. и др. // Там же. — 1979. — Т. 13, № 8. — С. 39—45.
10. Гринев А.Н., Зотова С.А., Муханова Т.И. и др. // Там же. — 1982. — Т. 16, № 3. — С. 35—38.
11. Гринев А.Н., Любчанская В.М., Николаева И.С. и др. // Там же. — 1987. — Т. 21, № 11. — С. 1318—1320.
12. Гринев А. Н., Шведов В. И., Панишева Е. К. и др. // Там же. — 1970. — Т. 4, № 1. — С. 26—32.
13. Грицук С. Ф., Медведь Т. Н., Черноусенко А. С. и др. // Стоматология. — 1991. — № 2. — С. 39—41.
14. Гущин И.С., Сараф А.С. // Хим.-фармац. журн. — 1992. — Т. 26, № 4. — С. 4—20.
15. Данильчук В.В. // VI съезд фармакологов УССР: Тез. докл. — Х., 1990. — С. 89—90.
16. Жданов Ю.А., Ковалев Г.В., Анисимова В.А. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1985. — Т. 19, № 4. — С. 412—419.
17. Заявка 2292144 Великобританія / Lewis R.T., Macleod A.M. // РЖХим. — 1997. — 20 О 59 П.
18. Заявка 3710469 ФРГ / Schlecker R., Rubsamen K. // Там же. — 1989. — 14 О 65 П.
19. Заявка 4117512 ФРГ / Angerer E., Erber S., Schneider M. // Там же. — 1993. — 16 О 25 П.
20. Заявка 4425609 ФРГ / Riedl B., Hdbich D., Stelle A. et al. // Там же. — 1997. — 24 О 86 П.
21. Заявка 59-231080 Японія / Нагахара М., Наканіси Т., Курияма К. // Там же. — 1986. — 1 О 96 П.
22. Заявка 62-230760 Японія / Араи Й., Накаї К., Тоді М. // Там же. — 1989. — 2 О 14 П.
23. Заявка 60-181081 Японія / Нагахара М., Осіс Й., Такэсіса Й. // Там же. — 1986. — 18 О 73 П.
24. Заявка 61-236773 Японія / Нагахара М., Осіс Й., Ядзіма М. и др. // Там же. — 1988. — 8 О 95 П.
25. Заявка 62-155269 Японія / Осіс Й., Нагахара М., Кадзікава Н. // Там же. — 1988. — 14 О 75 П.
26. Заявка 1-199957 Японія / Като К., Иситоку Т., Имуда Д. // Там же. — 1990. — 22 О 42 П.

27. Заявка 2-48524 Япония / Найто Х., Китано С., Фукумото Й. и др. // Там же. — 1991. — 4 О 20 П.
28. Заявка 1-213276 Япония / Сираиси М., Огава С. // Там же. — 4 О 21 П.
29. Заявка 324069 Япония / Камидзе Т., Цубаки А., Ямыгути Т. и др. // Там же. — 1993. — 19 О 26 П.
30. Зеликман З. И., Калашникова В. Г., Кульевич В. Г. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1978. — Т.12, № 1. С. 58—61.
31. Зиганшина Э. Х., Казанцева В. Н., Писарева В. С. и др. // Химия и хим. технология. — 1988. — № 11. — С. 40—42.
32. Зотова С. А., Корнеева Т. М., Шведов В. И. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1995. — Т. 29, № 1. — С. 51—56.
33. Зотова С. А., Корнеева Т. М., Шведов В. И. и др. // Там же. — 1992. — Т. 26, № 1. — С. 52—55.
34. Зотова С.А., Николаева И.С., Ильина М.Г. // Там же. — 1989. — Т. 23, № 2. — С. 191—195.
35. Зотова С. А., Шведов В. И. // Там же. — 1994. — Т. 28, № 3. — С. 22—24.
36. Зотова С.А., Шведов В.И., Прянишникова Н.Т. и др. // Там же. — 1989. — Т. 23, № 12. — С. 1473—1477.
37. Кистенев Б. М. // Тез. докл. X конферен. молодых ученых и специалистов.— М., 1992. — С. 12—15.
38. Ключкова И. Н., Норицина М.В., Куликова Л.К. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т.11, № 9. — С. 63—67.
39. Куатбекова К. Синтез и превращение азолов и аминопроизводных триазина, содержащих фурановые фрагменты. — М., 1994.
40. Куликова Л.Г., Черкесова Л.В. // Хим.-фармац. журн. — 1974. — Т. 8, № 3. — С. 18—21.
41. Ландер Н.М. Бензофурокайн и кетамин в лечении болевого синдрома у больных острым инфарктом миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1990. — 23 с.
42. Лебедев А.В., Кузьмин А.В., Левицкий Д.О. и др. // Фармакология и токсикология. — 1989. — Т. 52, № 3. — С. 59—62.
43. Лукевич Э., Трушуле М., Дейнека С. и др. // Тез. докл. IX Всесоюз. симп. по целенаправленному изысканию лекарственных веществ.— Рига, 1991. — С. 21.
44. Любчанская В.М., Богданова Г.А., Николаева И.С. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1990. — Т. 24, № 3. — С. 34—37.
45. Любчанская В.М., Вележева В.С., Николаева И.С. и др. // Там же. — 1989. — Т.23, № 7. — С. 843—847.
46. Маковецкий В.П., Лукьянчук В.Д. // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Биоантиоксидант". — М., 1989. — Т.1. — С. 231—232.
47. Мндженян А.Л., Цинкер М.Г., Мкртчан Э.С. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1970. — Т. 4, № 5. — С. 15—21.
48. Оганесян Э.Т., Тускаев В.А., Саркисов Л.С. // Там же. — 1994. — Т. 28, № 12. — С. 17—23.
49. Олейник А.Ф., Адамская Е.В., Кистенев Б.М. и др. Химия и технология фурановых соединений. — Краснодар: Изд-во КПИ, 1988. — С. 98—107.
50. Олейник А. Ф., Адамская Е. В., Новицкий К. Ю. и др. // Хим.- фармац. журн. — 1980. — Т.14, № 3. — С. 49—53.
51. Олейник А.Ф., Возякова Т.И., Новицкий К.Ю. // Там же. — 1979. — Т. 13, № 10. — С. 36—39.
52. Олейник А.Ф., Дозорова Е.Н., Соловьевна Н.П. и др. // Там же. — 1983. — Т. 17, № 8. — С. 928—931.
53. Олейник А.Ф., Модникова Г.А., Новицкий К.Ю. // Там же. — 1974. — Т. 8, № 5. — С. 7—13.
54. Пат. 282006 ГДР / K.Jähnisch, S.Schwerter, H.Seboh et al. // РЖХим. — 1991. — 17 О 34 П.
55. Пат. 1600630 СССР / В.Пестеллини, М.Гелардони, Д.Джаннонти и др. // Бюл. открытий и изобрет. — 1990. — № 38.
56. Пат. 4455427 США / R.A.Johnson // РЖХим. — 1985. — 7 О 96 П.
57. Пат. 4816473 США / J.P.Dunn // Там же. — 1986. — 6 О 76 П.
58. Пат. 4526896 США / R.A.Scherrer, R.M.Stern, W.J.Hammer // Там же. — 1986. — 14 О 78 П.
59. Пат. 4666931 США / Y.Ohishi, M.Nagahara, N.Kajikawa et al. // Там же. — 1988. — 3 О 89 П.
60. Пат. 4663347 США / J.G.Atkinson, Y.Guindon, C.K.Lau // Там же. — 1988. — 3 О 90 П.
61. Пат. 4675320 США / R.A.Scherrer, R.M.Stern, W.J.Hammer // Там же. — 1988. — 7 О 98 П.
62. Пат. 4703053 США / D.T.Connor, W.A.Cetenko, P.C.Unangst // Там же. — 1988. — 14 О 76 П.
63. Пат. 4745127 США / J.G.Atkinson, Y.Guindon, C.K.Lau // Там же. — 1989. — 5 О 27 П.
64. Пат. 4748183 США / W.A.Cetenko, D.T.Connor, M.D.Mulligan et al. // Там же. — 1989. — 5 О 80 П.
65. Пат. 4778805 США / J.Adams, Y.Guindon, P.C.Belanger et al. // Там же. — 1989. — 14 О 31 П.
66. Пат. 4761424 США / Carethers M.E., Cetenko W.A., Connor D.T. et al. // Там же. — 1989. — 14 О 96 П.
67. Пат. 4822803 США / Atkinson J., Guindon Y., Lau C.K. // Там же. — 1990. — 18 О 44 П.
68. Пат. 4863923 США / Ho P.P.K., Panetta J.A. // Там же. — 1990. — 16 О 234 П.
69. Пат. 4868205 США / Carethers M.E., Cetenko W.A., Connor D.T. et al. // Там же. — 1990. — 20 О 89 П.
70. Пат. 4910317 США / Connor D.T., Mulligan M.D., Sorenson R.J. et al. // Там же. — 1991. — 5 О 71 П.
71. Пат. 4912131 США / Adams J., Guindon Y. // Там же. — 1991. — 14 О 33 П.
72. Пат. 4933351 США / Atkinson J.G., Guindon Y., Lau C.K. // Там же. — 1991. — 8 О 285 П.
73. Пат. 4868195 США / Carethers M.E., Cetenko W.A., Connor D.T. et al. // Там же. — 1992. — 1 О 23 П.

74. Пат. 4931459 США / Connor D.T., Mullican M.D., Sorenson R.J. et al. // Там же. — 1992. — 9 О 77 П.
75. Пат. 4996214 США / Cousins R.D., Frazee J.S., Gleason J.G. et al. // Там же. — 1992. — 12 О 65 П.
76. Пат. 5087638 США / Belanger P.C., Scheigets J., Rokach J. // Там же. — 1993. — 8 О 40 П.
77. Пат. 5093351 США / Batt D.G. // Там же. — 1993. — 13 О 31 П.
78. Пат. 5112848 США / Brooks D.W., Gunn B.P., Holms J.H. et al. // Там же. — 1993. — 19 О 31 П.
79. Пат. 5250565 США / Brooks D.W., Sammers J.B. // Там же. — 1995. — 1 О 37 П.
80. Пат. 5362481 США / Raspanti G. // Там же. — 1996. — 7 О 19 П.
81. Пат. 5401716 США / Goldstein S.W., Hultin B. // Там же. — 1996. — 22 О 49 П.
82. Пат. 5463070 США / Goldstein S.W., MaDermott R.E. // Там же. — 1997. — 9 О 73 П.
83. Пат. 5489587 США / Fontana S.A. // Там же. — 1997. — 19 О 40 П.
84. Пат. 5468470 США / Raspanti G. // Там же. — 1997. — 19 О 41 П.
85. Пат. 5475092 США / Chari Ravi V.J., Goldmakher V.S., Blatter W.A. // Там же. — 1998. — 10 О 48 П.
86. Пшеничный Н.Ф., Диденко Л.Г. // Сб. тр. Укр. республ. науч. мед. о-ва стомат. — К., 1990. — Вып. 25. — С. 46—47.
87. Разик А. Эффективность применения бензофуроксана в профилактике иридоциклита после экстракции катаракты с имплантацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 21 с.
88. Салдабол Н.О., Гиллер С.А., Алексеева Л.Н. // Хим.-фармац. журн. — 1971. — Т.5, № 10. — С. 15—17.
89. Салдабол Н.О., Зиле А.Я., Гиллер С.А. // Там же. — 1971. — Т. 5, № 7. — С. 7—10.
90. Салдабол Н.О., Попелис Ю.Ю., Зиле А.Я. и др. // Там же. — 1974. — Т 8, № 1. — С. 25—29.
91. Степанюк Г.И., Столлярчук А.А., Мевх А.Т. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1990. — Т. 53, № 2. — С. 60—62.
92. Тускаев В.А. Синтез и изучение взаимосвязи структура—активность в ряду продуктов взаимодействия хромон-3-альдегида с некоторыми N- и C-нуклеофилами: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Пятигорск, 1994. — 21 с.
93. Черноусенко А.С., Косорукова Н.Я., Персиц М.М. // I Съезд науч. о-ва стомат. Эстонии: Тез. докл. — Таллин, 1988. — С. 73—74.
94. Черноусенко И.С., Медведь Т.Н., Логинова Н.К. // Сб. ст. Всесоюз. науч. о-ва стомат. — М., 1987. — С. 138—140.
95. Шварц Г.Я. // Хим.-фармац. журн. — 1988. — Т. 22, № 11. — С. 1317—1326.
96. Шведов В.И., Зотова С.А., Корнеева Т.М. // Там же. — 1990. — Т. 24, № 12. — С. 31—33.
97. Яхонтов Л.Н., Каминка М.Э., Мастафанова Л.И. // Там же. — 1987. — Т.21, № 10. — С. 1173—1185.
98. Abdelal A. M., Moustafa M. A., Shehata I. A et al. // Sci. pharm. — 1991. — Vol. 59, № 4 — Р. 265—274.
99. Abdelhamid A. O., Attaby F. A., Mayssoune Y. Z. // Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. — 1990. — Vol. 53, № 1—4. — Р. 403—410.
100. Adam W., Albrecht O., Feineis E. et al. // Liebigs Ann. Chem. — 1991. — № 1. — Р. 33—40.
101. Bakshwan S.A., Owen C.P., Nicholls P.J. et al. // J. Pharm. Pharmacol. — 1997. — Vol. 49, № 4. — Р. 59.
102. Bilger C., Demerseman P., Buisson J. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 22, № 3. — Р. 213—219.
103. Boschelli D.H., Kramer J.B., Khatana S.S. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 38, № 22. — Р. 4597—4614.
104. Brengel E. Über die Darstellung von 3-aminoderivaten chemotherapeutisch wirksamer, biskationischer Benzofuran-und Indolverbindungen: Diss. Doktorgrad. — Erlangen-Nürnberg, 1982. — 107 s.
105. Castro I., Napoles A. I., Callejas D. et al. // Rev. ICIDA. — 1989. — Vol. 23, № 1. — Р. 56—58.
106. Connor D.T., Cetenko W.A., Mullican M.D. et al. // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35, № 5. — Р. 958—965.
107. Cross P. E., Dickinson R. P., Parry M. J. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 29, № 9. — Р. 1643—1650.
108. Dunn J.P., Ackerman N.A., Tomolonis A.J. // Ibid. — 1986. — Vol. 29, № 11. — Р. 2326—2329.
109. El-Diwani H.I., Abu-Bakr S.M., Hishmat O.H. et al. // Indian J. Chem B. — 1993. — Vol. 32, № 10 — Р. 494—496.
110. Geetanjali Y., Rajitha B., Kanakalingeswara R.M. // Ibid. — 1985. — Vol. 24, № 11. — Р. 1129—1132.
111. Hafes O.M.A., Ahmed K.M., Mandour A.M. et al. // Pakistan J. Sci. and Ind. Res. — 1990. — № 5—6. — Р. 197—200.
112. Hiremath A., Halli M. B., Huggi N. V. et al. // Indian J. Microbiol. — 1989. — Vol. 29, № 1. — Р. 73—75.
113. Hishmat O. M., Atta S. M. Sh., Atalla M. M. et al. // Arsneim.- Forsch. — 1985. — Vol. 35, № 5. — Р. 784—786.
114. Ishikawa T., Watanabe T., Tanigawa H. et al. // J. Org. Chem. — 1996. — Vol. 61, № 8. — Р. 2774—2779.
115. Lamotte G., Demerseman P., Royer R. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 21, № 5. — Р. 379—383.
116. Majdik C., Kovendi A., Matei S. et al. // Rev. Chim. — 1989. — Vol. 40, № 8. — Р.689—693.
117. Mouyisset G., Payard M., Tronche P. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 23, № 2. — Р. 199—202.
118. Nakai H., Mitoshi K., Shunji K. et al. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31, № 1. — Р. 84—91.
119. Nishikawa Y., Shindo T., Kon T. et al. // J. Pharm. Sci. — 1987. — Vol. 76, № 11. — Р. 166.

120. Ohishi Y., Mukai T., Nagahara M. et al. // Chem. Pharm Bull. — 1989. — Vol. 37, № 9. — P. 2398—2405.
121. Ono Satoshi, Yamafuji Tetsuo, Chaki Hisoaki et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 43, № 9. — P. 1492—1496.
122. Pandey G., Krishna A., Bhalekar U.T. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30, № 14. — P. 1867—1870.
123. Sangwan N.K., Rastogi S.N., Kar K. // Eur. J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 22, № 2. — P. 153—156.
124. Sastry C. V. R., Rao K. Sh., Rastogi K. et al. // Indian J. Chem. B. — Vol. 28, № 12. — P. 1096—1098.
125. Yamaguchi S., Yamamoto Y., Matsumoto Y. et al. // J. Heterocycl. Chem. — 1991. — Vol. 28, № 1. — P. 129—131.

Надійшла до редакції 06.07.2000.

**Э.Т.Оганесян, М.Г.Кадиева, Л.П.Смирнова**

## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА

### Сообщение II

*Производные, влияющие на обмен арахидоновой кислоты, и соединения, обладающие antimикробным действием*

Систематизирована и обобщена имеющаяся информация о производных бензофурана, обладающих antimикробной, противогрибковой, противовирусной и некоторыми другими видами активности и оказывающих влияние на метаболизм арахидоновой кислоты. Дан анализ зависимости "структура — активность". Установлено, что в основном соединения бензофуранового ряда оказывают антиаритмическое, antimикробное и антилейкотриеновое действие. Обзор может быть полезен для химиков и фармакологов, занимающихся исследованием новых синтетических лекарственных препаратов.

**E.T.Oganesjan, M.G.Kadieva, L.P.Smirnova**

## THE STATE AND PERSPECTIVES FOR BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS SEARCH AMONG BENZOFURAN DERIVATIVES

### Report II

*Inhibiting arachidonic acid metabolism derivatives and antimicrobial agents*

### SUMMARY

Information concerning the antimicrobial and leukotriene biosynthesis inhibiting activity of benzofuran derivatives have been generalised as well as "structure — activity" relationship. It was established, that the most perspective benzofuran derivatives possess antiarrhythmic, antimicrobial and leukotriene biosynthesis inhibiting activity. The review may be usefull for chemists and pharmacologists who are concerned with new synthetic drugs elaboration.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 547.856.1:615.012.1.07

**С.І.КОВАЛЕНКО, канд. фармац. наук, І.А.МАЗУР, д-р фармац. наук, проф.,  
Р.С.СИНЯК, д-р фармац. наук, проф., О.А.БРАЖКО, канд. фармац. наук, доц.,  
А.В.АНДРУЩЕНКО, В.О.НІКІТІН, О.В.КАРПЕНКО**

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ГІДРАЗИДІВ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ N-(ХІАЗОЛІЛ-4)-АМІНОАРИЛКАРБОНОВИХ КІСЛОТ

*Запорізький державний медичний університет,  
Запорізький державний університет*

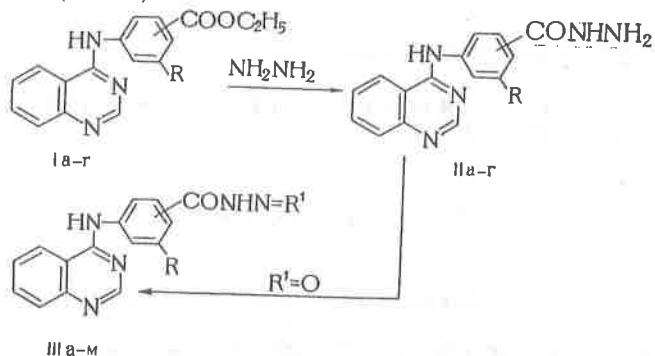
Відомо, що реакція складних ефірів карбонових кислот з гідразином гідратом залежно від умов її проведення приводить до утворення як моно-, так і діацетильних похідних гідразину.

Різні підходи до методів синтезу цих сполук, загалом, залежать від властивостей вихідних речовин (їх електрофільність) та утвореного продукту реакції. Це потребує використання різноманітних розчинників, катализаторів, змін температурних умов і тривалості реакції.

У продовження дослідження в цьому напрямку нами було вивчено умови проведення реакції гідразинолізу етилових ефірів 4-хіазоліл-аміноарилкарбонових кислот. У подальшому на основі одержаних гідразидів було синтезовано іліденгідразиди N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот для розширення банку даних протимікробної активності [2–6].

Гідразиди N-(хіазоліл-4)-аміноарилкарбонових кислот (ІІа–г) синтезовано взаємодією етилових ефірів відповідних кислот (Іа–г) з гідразину гідратом. Як показали результати досліджень, реакцію необхідно проводити в середовищі діоксану при додаванні п'ятикратного надлишку гідразину гідрату протягом 1–1,5 год (схема). Вищенаведені умови реакції максимально запобігають утворенню діацильних похідних.

Гідразиди (ІІа–г) було використано як вихідні речовини для синтезу іліденгідразидів N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот (ІІІа–ІІІм). Зазначені сполуки одержано при дії на гідразиди (ІІа–г) альдегідами ароматичного та алкілгетероциклічного ряду в середовищі діоксану або диметилформаміду (ДМФА) протягом 3–5 год (схема)



Синтезовані сполуки — білі (ІІв, ІІд–з), жовті (ІІа, ІІб, ІІг, ІІІа–в, ІІІк–м) або коричневі (ІІг, ІІи) кристалічні речовини, практично нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані (виняток важко розчинна сполука ІІг) та ДМФА, для аналізу очищенні кристалізацією зі спирту (сполуки ІІа–в), ДМФА (ІІг) та суміші діоксан—вода (2:1) (ІІІа–м).

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії у різних системах розчинників, будова — елементним аналізом (табл. 1), спектрально (табл. 2).

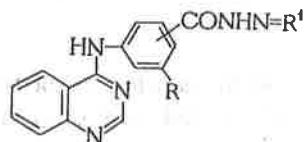
ІЧ-спектри гідразидів N-(4-хіазоліл)аміноарилкарбонових кислот (ІІа–г) характеризуються наявністю смуг поглинання  $\nu\text{NHaco}$ ц. груп у межах 3450–3100  $\text{cm}^{-1}$ , карбонільна група гідразидів порівняно з такою в ефірів, зміщена у високочастотну ділянку спектра і проявляється у ділянці 1680–1600  $\text{cm}^{-1}$  (І амідна смуга). У ділянці 1640–1500  $\text{cm}^{-1}$  є смуга деформаційних коливань NH-групи (ІІ амідна смуга). окрім цього, для сполуки ІІг характерні валентні коливання OH-групи у ділянці 3080  $\text{cm}^{-1}$  (табл. 2).

В іліденгідразидів N-(4-хіазоліл)аміноарилкарбонових кислот (ІІІа–м) поглинання карбонільної групи зміщається у високочастотну ділянку спектра і проявляється в ділянці 1640–1610  $\text{cm}^{-1}$  (І амідна смуга).

Результати досліджень на протимікробну активність показали, що синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність по відношенню до мікроорганізмів та грибів (максимальна концентрація, яка затримує ріст мікроорганізмів, — 250–500 мкг/мл).

Таблиця 1

Гідразиди та іліденгідразиди N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот



ІІа-г, ІІІа-м

Сполучка	Положення CONHN=R¹-груп	R	R¹	Т.топл., °C	Вихід, %	Знайдено: %, N	Емпірична формула	Вирахувано: %, N	Rf·100*
ІІа	о—	H	H <sub>2</sub>	236—239	74	24,9	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	25,1	72
ІІб	м—	H	H <sub>2</sub>	225—227	89	25,3	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	25,1	70
ІІв	п—	H	H <sub>2</sub>	189—200	93	25,1	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	25,1	70
ІІг	п—	OH	H <sub>2</sub>	196—199	74	24,1	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	28,7	67
ІІІа	о—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (o)	258—260	92	20,8	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20,4	72
ІІІб	о—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (m)	179—181	82,5	20,6	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20,4	73
ІІІв	м—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (o)	267—269	82,5	20,3	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20,4	70
ІІІг	м—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (m)	272—274	82	19,9	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20,4	71
ІІІд	п—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (o)	206—208	68	20,6	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20,4	74
ІІІе	п—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (m)	207—209	66	20,3	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	20,4	69
ІІІж	п—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (п)	198—200	60	20,3	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	17,6	73
ІІІз	п—	H	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(п)	215—216	57	19,9	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O	17,4	74
ІІІи	п—	H		212—215	62,8	19,3	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	19,6	70
ІІІк	п—	H		208—210	63	20,1	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	20,6	38
ІІІл	п—	OH	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (o)	224—226	63	19,9	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	19,6	72
ІІІм	п—	OH	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (m)	216—217	81,6	19,3	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	19,6	73

\* Rf·100 знято в системах розчинників: н-бутанол—оцтова кислота—вода (4:1:5) для сполучок ІІа-г, ІІІа-м.

Таблиця 2

ІЧ-спектри гідразидів N-(4-хіазоліл)аміноарилкарбонових кислот

Сполучка	ІЧ-спектри, см⁻¹					
	vNH	vCНаром.	vC=O (І амідна)	vNH (ІІ амідна)	vCN	Інші групи
ІІа	3440—3200	3100—3000	1650—1620	1620—1590	780—750	
ІІб	3450—3100	2950—2920	1620—1600	1580—1500	760	
ІІв	3400—3310	3100—2980	1680—1650	1640—1500	750	
ІІг	3390—3280	2950—2920	1620—1600	1580—1500	760	vOH—3080

Слід відмітити, що вищезазначений факт не дозволяє провести будь-яку закономірність "будова—дія" у зв'язку з тим, що активність цих сполучок мінімальна і практично не залежить від введення замісників (о-, м-нітробензиліден-, п-метоксибензиліден-, п-хлорбензиліден, ізатиліден-, 5-нітроакроліден) до гідразидів N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот.

Виходячи з вищевказаного, необхідно відмітити, що гідразиди та іліденгідразиди N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот не є перспективними

сполуками для пошуку серед них лікарських засобів з бактеріостатичною та бактерицидною активністю.

### Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук реєстрували на спектрофотометрі UR-20 "Specord" в диску калію броміду (1 мг речовини у 200 мг калію броміду) в області від 4000 до 600 см<sup>-1</sup>.

Індивідуальність сполук визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol UV-254". Проявлення хроматограм здійснювали за допомогою УФ-променів.

**Гідразиди N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот (Іа-г).** Суміш 0,01 моля відповідного етилового ефіру (Іа-г) і 0,05 моля гідразину гідрату в 10 мл діоксану кип'ятять протягом 1—3 год, охолоджують, вливають у холодну воду, утворений осад відфільтровують, сушать.

Синтезовані сполуки — жовті (ІІа, ІІб, ІІг) або біла (ІІв) кристалічні речовини, практично нерозчинні у воді, розчинні у спиртах та діоксані (виняток — сполука ІІг), ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією зі спирту (сполуки ІІа-в) та ДМФА (ІІг).

**Іліденгідразиди N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот (ІІІа-м).** До розчину 0,001 моля відповідних гідразидів (Іа-г) в 10 мл діоксану додають 0,001 моля альдегіду (о- або м-нітробензальдегід, о-метокси-бензальдегід, п-хлорбензальдегід, 5-нітрофурилакролеїн) або ізатину і кип'ятять протягом 3—5 год, після чого охолоджують, вливають в холодну воду, утворений осад відфільтровують і сушать.

Синтезовані сполуки — білі (ІІІд-з), жовті (ІІІа-в, ІІІк-м) або коричневі (ІІІг, ІІІи) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу очищені кристалізацією з суміші діоксан—вода (2:1).

### Експериментальна біологічна частина

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали за загальновідомою методикою серійних розведені на рідкому живильному середовищі [1], використовуючи нижче наведені штами мікроорганізмів: грампозитивні (*St. aureus* 209-p, *Vac. Anthracoides* № 1312), грамнегативні (*Es. Coli* № 675, *Ps. Aeruginosa* № 165) та грибів (*Candida albicans* № 624). Для розмноження бактерій використовували амінопептид, розведений водою у два рази (рН 7,2), кількість бактерій становила  $2,5 \cdot 10^5$  клітин 18-годинної культури в 1 мл середовища. Максимальна концентрація сполук, які вивчалися, — 500 мкг/мл.

Для вирощування грибів використовували середовище Сабуро (рН 6,8), кількість тілець — 500 000 в 1 мл середовища.

Антимікробну та мікостатичну активність оцінювали за мінімальною концентрацією хімічної сполуки, вираженою у мкг/мл.

### Висновки

1. Гідразинолізом етилових ефірів N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот одержано відповідні гідразиди, конденсацією яких з карбонільними сполуками синтезовано іліденгідразиди N-(хіазоліл-4)аміноарилкарбонових кислот.

2. Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою фізико-хімічних методів.

3. Синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність.

1. Ведьмина Е.А., Фурер Н.М. Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — М., 1964. — 602 с.
2. Коваленко С.І. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя, 1997. — Вип. 1. — С. 37—44.
3. Коваленко С.І. // Фармац. журн. — 1998. — № 3. — С. 50—53.

4. Коваленко С.І. // Там же. — 1999. — № 1. — С. 64—68.  
5. Коваленко С.І., Синяк Р.С., Мазур І.А. та ін. // Там же. — 1992. — № 5. — С. 38—40.  
6. Синяк Р.С., Коваленко С.І., Панасенко О.І. та ін. // Там же. — 1997. — № 1. — С. 76—79.

Надійшла до редакції 23.02.2000.

*С.І. Коваленко, І.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Бражко,  
А.В. Андрушенко, В.А. Нікітін, А.В. Карпенко*

**СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ГИДРАЗИДОВ И ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ N-(ХИНАЗОЛИЛ-4)-АМИНОАРИЛКАРБОНОВЫХ  
КИСЛОТ**

Гидразинолизом этиловых эфиров N-(хиназолил-4)аминоарилкарбоновых кислот получены соответствующие гидразиды, конденсацией которых с карбонильными соединениями синтезированы илиденгидразиды N-(хиназолил-4)аминоарилкарбоновых кислот. Строение синтезированных веществ подтверждено с помощью физико-химических методов. Синтезированные вещества проявляют умеренную противомикробную активность.

*S.I.Kovalenko, I.A.Mazur, R.S.Sinyak, O.A.Brashko,  
A.V.Andrushenko, V.O.Nikitin, O.V.Karpenko*

**SYNTESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND  
ANTIMICROBIC ACTIVITY OF HYDRAZIDES AND ILIDENHYDRAZIDES  
N-(QUINAZOLIL-4)-AMINOARYLCARBONIC ACIDS**

**SUMMARY**

The corresponding hydrazides of N-(quinazolil-4)-aminoarylcarbonic acids were obtained by the hydrazinolysis of their ethyl esters, by the condensation of hydrazides with carbonyl compounds the ilidenhydrazides of N-(quinazolil-4)-aminoarylcarbonic acids were obtained. The structure of the synthesised compounds was confirmed with the physico-chemical methods. The synthesised compounds show moderate antimicrobic activity.

УДК 542.91:541.483:547.583.5:547.835.1:577.15/17

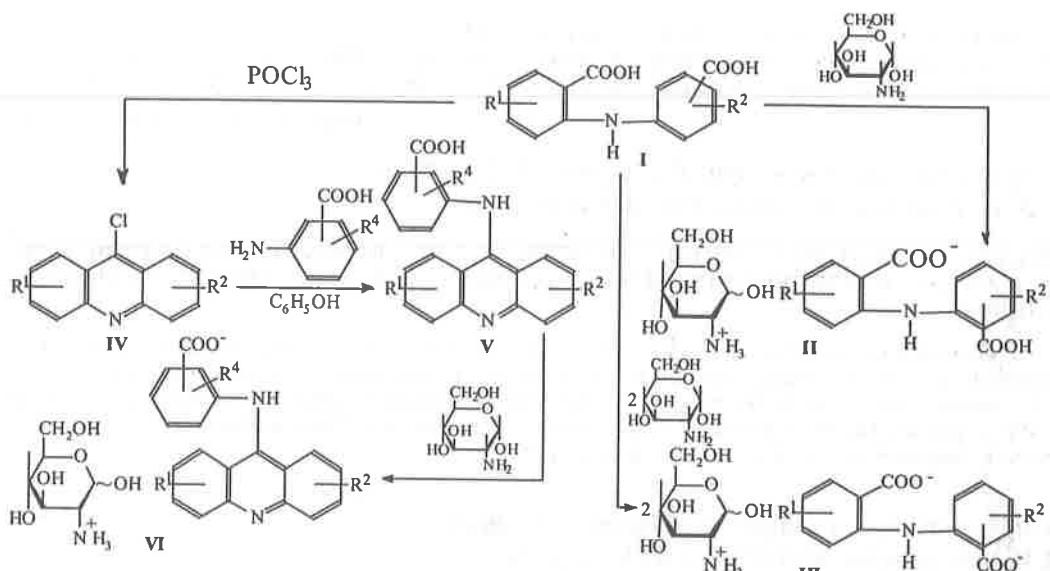
*А.О. ТКАЧ, канд. фармац. наук, О.О. ПАВЛІЙ, пошукувач,  
С.Г. ІСАЄВ, канд. фармац. наук, доц., І.І. КАНУРНІЙ, пошукувач,  
І.А. ЗУПАНЕЦЬ, д-р мед. наук, проф.*

**D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВІ СОЛІ  
ЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ,  
9-(КАРБОКСИФЕНІЛ)АМИНОАКРИДИну,  
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ**

*Національна фармацевтична академія України*

Похідні N-фенілантранілової кислоти (N-ФАК) та акридину широко застосовуються як високоефективні лікарські засоби [3—9, 12, 14]. Важливим аспектом оптимізації створення лікарських препаратів є пошук економічно вигідних умов їх синтезу, визначення закономірностей зв'язку “структура—біологічна активність”, що дозволяє уникнути тотального фармакологічного скринінгу численних похідних N-ФАК та акридину. Наявність у структурі двох фармакофорів: N-ФАК або 9-(карбоксифеніл)аміноакридину та D-глюкозаміну дозволяє сподіватися на поліпшення фармакологічних характеристик у D-глюкозиламонієвих солей N-ФАК, акридину.

N-ФАК (I) синтезовано за модифікованою нами реакцією Ульмана шляхом конденсації заміщених о-хлорбензойної кислоти з ароматичними амінами без розчинника при температурі 180—200 °C протягом 2 год [4, 10]. Одержання водорозчинних D-(+)- та ди- D-(+)-глюкозиламонієвих солей N-ФАК прово-



дили взаємодією N-ФАК з глюкозаміном у співвідношенні 1:1 або 1:2. Для синтезу 5-нітро-9-(карбоксифеніл)аміноакридину було використано відповідні 9-хлоракридини (IV), які синтезовано шляхом циклізації N-ФАК (I) надлишком хлорокису фосфору за способом [6]. Взаємодією 9-хлоракридинів (IV) з ароматичними кислотами одержано 9-(карбоксифеніл)аміноакридини (V) та на їх основі синтезовано глюкозиламонієві солі (VI). Кристалізацію солей (II, III, VI) проводили при температурі 0 °C протягом 10–12 год. Глюкозиламонієві солі (II, III, VI) являють собою кристалічні речовини, які добре розчинні у воді, і дають характерні реакції на цукровий компонент. Структуру солей підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектрів, а індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (табл. 1, 2). Катіонно-аніонний характер сполук (II, III, VI) підтверджується наявністю в ІЧ-спектрах смуг поглинання в області 2950–2926  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}_3^+}$ ), 1648–1608  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$ ), 1446–1416  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$ ).

Вивчення ІЧ-спектрів 5-нітро-9-(карбоксифеніл)аміноакридинів (Va–g) дозволило виявити основні характеристичні смуги поглинання 3318–3303  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1710–1675  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1520–1512  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}}$ ), 1313–1299  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}}$ ).

Виходячи з даних літератури [3–9], структурних передумов, 5-нітро-9-(карбоксифеніл)аміноакридин (V), D-(+)-глюкозиламонієві солі N-ФАК (II), 9-(карбоксифеніл)аміноакридину (VI) та ди-D-(+)-глюкозиламонієві солі N-ФАК (III) було досліджено на наявність протизапальної [3], діуретичної [2], гіпотензивної [1, 11], антимікробної активності (табл. 2, 3).

Протизапальна активність в дозі 20 мг/кг N-ФАК та акридину знаходиться в тісному зв’язку з будовою, за антиексудативною дією вони розташовуються в ряд: диглюкозиламонієві солі та глюкозиламонієві солі N-ФАК (II, III) > солі 5-нітро-9-(карбоксифеніл)аміноакридину (VI) > 5-нітро-9-(карбоксифеніл)аміноакридини.

Біологічний скринінг на діуретичну активність дозволив виявити п’ять сполук (ІІ, ІІІ, ІІІІа, VIb), які діють на рівні гіпотіазиду в дозі 50 мг/кг.

Дослідження гіпотензивної активності виконані на білих пацюках у умовах хронічного експерименту [1, 11]. Результати досліджень показали, що глюкозиламонієві солі N-ФАК проявляють гіпотензивний ефект в дозі 20 мг/кг і знижують артеріальний тиск на 20–35 мм рт. ст. (табл. 3).

Бактеріостатична активність нітрозаміщених 9-(карбоксифеніл)аміноакридину відносно до золотистого стафілокока, сінної, кишкової та синьогнійної паличок знаходиться в межах 31,2–125 мкг/мл.

Таблиця 1

Характеристики глюкозиламонієвих солей *N*-фенілантранілових кислот та 5-нітро-9-(карбоксифеніл)аміноакридину

Сп-лука	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Положення COOH або COO-	R <sup>4</sup>	Вихід, %	Т.топл*, °C	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %		Rf**
							N	C		N	C	
ІІа	3-NO <sub>2</sub>	H	2'-COOH	-	89	231—233	9,03	50,99	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	8,95	51,17	0,49
ІІб	3-NO <sub>2</sub>	H	4'-COOH	-	88	148—151	8,94	51,22	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	8,95	51,17	0,51
ІІв	3-NO <sub>2</sub>	4'-Br	2'-COOH	-	90	183—185	7,73	43,90	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	7,66	43,81	0,44
ІІг	3-NO <sub>2</sub>	2'-Cl	3'-COOH	-	85	175—178	8,42	47,65	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	8,34	47,67	0,46
ІІд	3-NO <sub>2</sub>	6'-NO <sub>2</sub>	2'-COOH	-	84	214—217	12,03	51,22	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	11,93	51,17	0,48
ІІе	4-NO <sub>2</sub>	H	4'-COOH	-	91	199—202	9,09	51,04	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	8,95	51,17	0,58
ІІе	4-Cl	H	3'-COOH	-	92	253—255	6,04	50,97	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	5,95	51,02	0,55
ІІІа	3-NO <sub>2</sub>	H	2'-COO-	-	90	201—203	8,69	48,06	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>16</sub>	8,63	48,14	0,37
ІІІб	3-NO <sub>2</sub>	H	4'-COO-	-	85	193—197	8,69	47,98	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>16</sub>	8,63	48,14	0,39
ІІІв	3-NO <sub>2</sub>	4'-Br	2'-COO-	-	84	226—231	7,63	42,30	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>16</sub>	7,58	42,23	0,28
ІІІг	4-NO <sub>2</sub>	H	4'-COO-	-	90	199—202	8,60	48,01	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>16</sub>	8,63	48,14	0,37
ІІІд	4-Cl	H	3'-COO-	-	91	157—160	6,57	48,18	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>14</sub>	6,46	48,04	0,34
Va	5-NO <sub>2</sub>	H	3'-COOH	2'-Cl	75	255—256	11,77	66,95	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	11,73	67,04	0,65
Vб	5-NO <sub>2</sub>	H	2'-COOH	6'-NO <sub>2</sub>	79	258—260	13,93	59,36	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	13,86	59,41	0,58
Vв	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	2'-COOH	H	81	278—281	11,33	67,73	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	11,28	67,74	0,62
Vг	5-NO <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3'-COOH	H	82	263—264	11,20	67,64	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	11,28	67,74	0,60
VІа	5-NO <sub>2</sub>	H	3'-COO-	2'-Cl	90	201—204	10,55	58,88	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	10,42	59,00	0,29
VІб	5-NO <sub>2</sub>	H	2'-COO-	6'-NO <sub>2</sub>	91	197—199	12,14	53,60	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>11</sub>	12,00	53,52	0,25
VІв	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	2'-COO-	H	93	214—217	11,01	62,87	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	10,87	62,91	0,33
VІг	5-NO <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3'-COO-	H	89	209—212	10,96	63,04	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	10,87	62,91	0,34

\* Сполуки ІІа-с, ІІІа-д, VIа-г при топленні карамелізуються.

\*\* Значення Rf наведені в системі ацетон—гексан—хлороформ—ДМФА (1:1:2:0,5), для сполук Va-г — в системі ацетон—гексан—хлороформ (1:4:1).

Таблиця 2

Максимуми вбирання в ІЧ-спектрах та біологічна активність глюкозиламонієвих солей *N*-фенілантранілових кислот, 5-ніtro-9-(карбоксифеніл)аміноакридину

Сп-лука	ІЧ-спектри, см <sup>-1</sup>						Протизапальна, в дозі	Діуретична, в дозі	DL <sub>50</sub> , мг/кг (внутрішньошлунково)		
	v <sub>NH</sub>	v <sub>NH<sub>3</sub></sub>	v <sub>C=O</sub>	v <sub>C(=O)O<sub>2</sub></sub>	v <sub>CN</sub>	v <sub>NO<sub>2</sub></sub>	v <sub>C-Hal</sub>	10 мг/кг	20 мг/кг		
ІІа	3337	2928	1620	1436	1242	1520	1340	-	-	236,4±12,4	
ІІб	3346	2933	1624	1432	1244	1518	1334	-	-	214,7±10,9	
ІІв	3360	2930	1626	1434	1230	1522	1328	806	13,60	34,50	184,1±9,10
ІІг	3345	2926	1628	1436	1240	1528	1326	795	19,84	35,19	201,4±10,3
ІІд	3308	2936	1638	1440	1250	1538	1344	-	0	18,1	80,9±6,2
ІІе	3288	2936	1648	1416	1280	1536	1352	-	-	218,5±9,1	
ІІе	3288	2940	1620	1416	1232	-	-	776	-	-	237,0±10,4
ІІІа	3352	2942	1618	1430	1244	1532	1346	-	-	110,7±6,4	
ІІІб	3356	2938	1620	1433	1242	1536	1344	-	-	124,3±7,7	
ІІІв	3344	2936	1628	1432	1236	1540	1346	788	31,30	35,90	>4000
ІІІг	3392	2942	1608	1424	1232	1536	1312	-	-	180,1±8,7	
ІІІд	3392	2936	1672	1440	1264	-	-	772	-	-	201,0±9,9
Va	3310	-	1675 (v <sub>C=O</sub> )	-	1518	1310	769	0	0	-	-
Vб	3303	-	1680 (v <sub>C=O</sub> )	-	1512	1299	-	0	0	-	-
Vв	3307	-	1710 (v <sub>C=O</sub> )	-	1520	1313	-	10,3	15,1	165,3±6,1	>2000
Vг	3318	-	1692 (v <sub>C=O</sub> )	-	1518	1302	-	11,8	0	114,0±7,2	-
VІа	3280	2942	1630	1442	-	1507	1300	816	11,2	26,4	>4000
VІб	3276	2940	1640	1446	-	1510	1302	-	18,1	29,4	210,3±11,4
VІв	3342	2954	1642	1444	-	1514	1306	-	17,3	30,6	-
VІг	3336	2950	1636	1438	-	1516	1304	-	0	21,4	194,5±9,4
Вольтарен (DE <sub>50</sub> = 8 мг/кг)								37,5	-	363	
Мефенамова кислота								30,0±3,2	-	620	
Гіпотіазид									212±7,5		

Таблиця 3

*Гіпотензивна активність D-(+)- та ди-D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених N-фенілантранілової кислоти*

Сполучка	Серія експерименту	Артеріальний тиск після стресу до введення сполучки, мм рт.ст.	Час дії сполучки, хв	Артеріальний тиск після введення сполучки, мм рт.ст.	Зниження артеріального тиску, мм рт.ст.
IIe	1	200	90	170	30
	2	150	120	130	30
	3	200	120	170	30
	4	190	205	165	25
	5	180	210	160	20
	6	150	210	120	30
IIe	1	140	270	110	30
	2	150	180	120	30
	3	180	180	140	40
	4	150	180	125	25
	5	150	180	120	30
	6	150	180	120	30
IIIg	1	110	90	90	20
	2	150	100	120	30
	3	150	132	125	25
	4	145	130	110	35
IIId	1	190	90	145	35
	2	170	120	140	30
	3	155	120	120	35
	4	150	150	120	30

Гостра токсичність вивчених груп сполучок при внутрішньошлунковому введенні лежить у межах 2000—4000 мг/кг. Найменшу  $DL_{50}$  мають ди-D-(+)-глюкозиламонієві солі N-ФАК (III) та солі 5-нітро-9-(карбоксифеніл)аміноакридину (VI). Таким чином, введення у структуру N-ФАК, акридину аміноцукру приводить як до підвищення активності, так і до зниження гострої токсичності.

### Експериментальна частина

Елементний аналіз сполучок проводили на автоматичному аналізаторі M-185 фірми "Hewlett Packard". ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Specord M-80" в таблетках калію броміду (концентрація 1 %). Значення Rf встановлювали на пластинах "Silufol UV-254" чехословацького виробництва.

N-фенілантранілової кислоти (I) одержували за методом [4, 10], 9-хлоракридини (IV) та 9-(карбоксифеніл)аміноакридини — за методикою [5].

D-(+)-Глюкозиламонієва сіль 3-нітро-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти (IIa). До розчину 3,02 г (0,01 моль) 3-нітро-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти у 20 мл етанолу додають 1,8 г (0,01 моль) глюкозаміну в 10 мл етанолу. Сіль кристалізується при стоянні на холоді. Осад відфільтровують, промивають ефіром. Вихід 4,17 г (89 %). Аналогічно одержують сполучки IIб-е, VIa-д.

Ди-D-(+)-глюкозиламонієва сіль 3-ніtro-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти (IIIa). 3,02 г (0,01 моль) 3-нітро-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти розчиняють у 25 мл диметилформаміду, нагрівають до 40 °C і додають 25 мл етанолу (розчин А). Одночасно готують розчин Б: 0,8 г (0,02 моль) натрію гідрат окису розчиняють у 80 мл води, додають 4,3 г (0,02 моль) D-(+)-глюкозаміну гідрохлориду, нагрівають до 40 °C. Розчин Б при перемішуванні додають до розчину А, суміш охолоджують протягом 10 год. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 5,83 г (90 %). Аналогічно одержують сполучки IIIб-д.

## Висновки

1. Здійснено синтез заміщених N-фенілантранілових кислот, 9-(карбоксифеніл)аміноакридину та їх D-(+)-глюкозиламмонієвих солей. За допомогою інструментальних методів встановлено їх будову.

2. За результатами біологічного скринінгу знайдено малотоксичні субстанції з протизапальнюю, діуретичною та гіпотензивною активністю, а також виявлено закономірності зв'язку “структура—протизапальна дія”.

1. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. — К.: Здоров'я, 1983. — 136 с.
2. Дроговоц С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, применяемых в качестве противовоспалительных средств (изд. официальное). — К.: ФК МОЗ України, 1994. — 40 с.
3. Зупанец И.А. Экспериментальное обоснование использования глюказамина и его производных в медицине: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Минск: Купавна, 1993. — 90 с.
4. Isaev С.Г. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — № 1(27). — С. 38—40.
5. Isaev С.Г. // Фармац. журн. — 1999. — № 3. — С. 52—54.
6. Isaev С.Г., Яременко В.Д., Русакова Н.П. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 72—75.
7. Isaev С.Г., Зупанец И.А., Ткач А.А. Перспективы поиска новых низкотоксичных соединений в ряду нитропроизводных фенилантраниловой кислоты и глюказамина. — Х., 1997. — 12 с. — Деп. в ГНТБ України 09.01.97. — № 30. — Ук. — 97.
8. Свєчнікова О.М. // Клін. фармація. — 1997. — Т. 1. — № 1. — С. 86—88.
9. Свєчнікова О.М. Реакційна здатність, зв'язок структура — біологічна активність та використання похідних N-фенілантранілової кислоти та акридину: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1999. — 35 с.
10. Способ получения 3-, 4-, 5-, 6-нитро-N-фенилантраниловых кислот: Информ. письмо №118-98 / Сост.: С.Г.Исаев, А.А.Ткач, А.И.Павлий и др. — Х., 1998. — Вып. № 12 (по проблеме «Фармация»). — 2 с.
11. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1981. — 232 с.
12. Шульга І.С., Гончаренко Ю.Л., Isaev С.Г. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — № 4. — С. 76—78.
13. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. — Х., 1987. — 6 с. — Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. — № 1908. — Ук.—87.
14. Isaev S.G. // Drugs for man: International science-practice conference in creating and approving new medicinal preparations. — Moscow, 1998. — Vol. VII. — P. 281—282.

Надійшла до редакції 12.09.2000.

*A.A. Tkach, O.A.Pavliy, С.Г. Isaev, И.И.Канурный, И.А.Зупанец*

D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАММОНИЕВЫЕ СОЛИ ЗАМЕЩЕННЫХ  
N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ,  
9-(КАРБОКСИФЕНИЛ)АМИНОАКРИДИНА,  
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Осуществлен синтез N-фенилатраниловых кислот, 5-нитро-9-(карбоксифенил)аминоакридинов и их D-(+)-глюкозиламмониевые соли. Строение синтезированных веществ подтверждено физико-химическими методами. Установлено, что синтезированные вещества проявляют противовоспалительную, диуретическую, гипотензивную и бактериостатическую активность.

*A.O.Tkach, O.O.Pavliy, S.G.Isaev, I.I.Kanurniy, I.A.Zupanets*

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY  
OF D-(+)-GLUCOSILAMMONII SALTS SUBSTITUTED  
N-PHENYLANTRANILIC ACID,  
9-(CARBOXYPHENIL)AMINOACRIDINE

## SUMMARY

It has been carried out the synthesis of N-phenylantranilic acid, 5-nitro-9-(carboxyphenyl)aminoacridine and theirs D-(+)-glucosilammonii salts. The structure of the obtained compounds has been proved by physical-chemical methods.

It has been determined the antiphlogistic, diuretic, bacteriostatic and hypotensive activity of the compounds which had been synthesized.

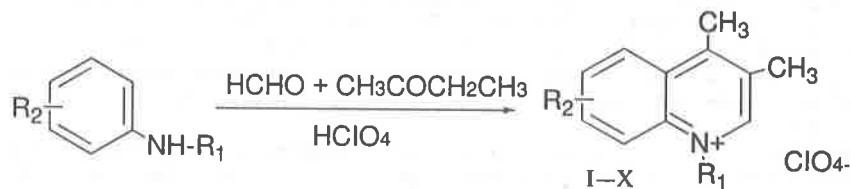
*O.М.ВЕРСТА, канд. хім. наук, Б.М.ГУЦУЛЯК, д-р хім. наук,  
С.Т.ДЗЮБАК, проф., О.С.КІНІНА, канд. мікробіол. наук*

## ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПЕРХЛОРАТІВ ТРИМЕТИНХІНОЦІАНІНІВ СИМЕТРИЧНОЇ ТА НЕСИМЕТРИЧНОЇ БУДОВИ

*Прикарпатський університет ім. В.Стефаника,  
Івано-Франківська державна медична академія*

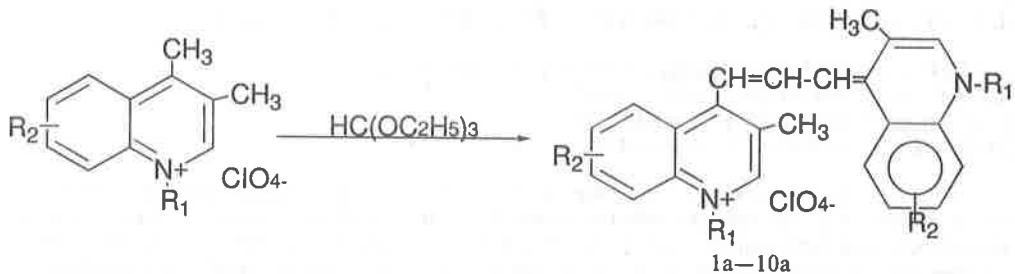
Стирилхіолінієві солі широко відомі як препарати, що мають протимікробну, антигельмінтну, протипухлинну та ристрегулюючу активність [1, 2]. Невідомими щодо цього залишилися стирилхіолінієві солі, що містять у положенні 3 хіолінієвого ядра метильну групу [3].

Четвертинні солі 3-метиллепідинію, що містять біля гетероатома азоту і в положенні 6 хіолінієвого ядра різні замісники, було синтезовано гетероциклізацією вторинних ароматичних амінів з формальдегідом та етилметилкетоном у присутності хлорної кислоти [3]

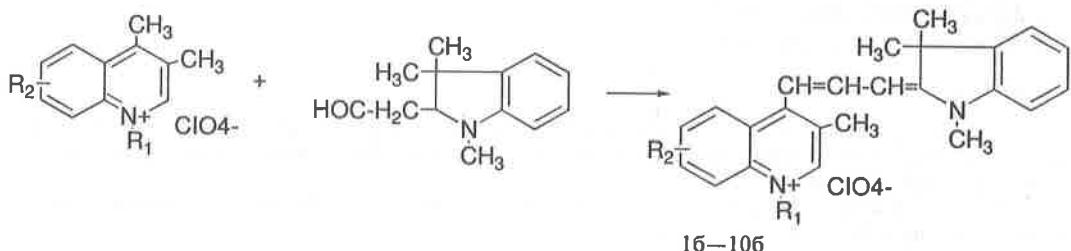


Одержані четвертинні солі лепідинію містять реакційноздатну метильну групу, що знаходиться в положенні 4 хіолінієвого ядра і здатна вступати в різні реакції конденсації.

При взаємодії вищезазначених солей з триетилортоФорміатом утворюються симетричні триметинціанінові барвники 1a–10a [4], які являють собою порошкоподібні речовини з металічним блиском, добре розчинні в полярних (спирти, ДМФА, ДМСО) та нерозчинні в неполярних розчинниках і воді



При взаємодії солей 1–10 з 1,3,3-триметил-2-формілметиленіндоліном в оцтовому ангідриді утворюються несиметричні індохінокарбоціаніни 16–106 [5], які являють собою темно-сині порошки, добре розчинні в полярних і нерозчинні в неполярних розчинниках, малорозчинні у воді



Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук наведено у табл. 1, результати вивчення їх протимікробної активності в табл. 2.

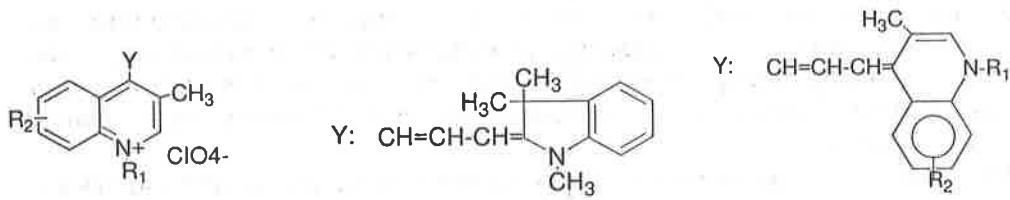
Як видно з даних, поданих в табл. 2, індохінокарбоціаніни (16—106) виявляють антимікробну активність на порядоквищу, ніж симетричні хінокарбоціаніни (1a—10a). Найчутливішими до сполук обох груп виявилися Bac. Subtilis, менш активними Candida albicans i Escherichia coli. Найменш чутлива до сполук класу а Pseudomonas aeruginosa, а по відношенню до сполук класу б — Staphylococcus aureus. Найбільш активними проти всіх мікроорганізмів в класі а є препарати 1a і 2a (за винятком Bac. subtilis. i Can. albicans), що містять метильні групи біля атома азоту хінолінового ядра. Дещо менш активний препарат 7a, що містить фенільний замісник. Найнижчу активність мають препарати 3a (R = етил), 4a (R = бензил) і 10a (R = фентіо). Серед препаратів групи б найбільш активним є 16 (R = метил), дещо менш активним — препарат 4b (R = бензил).

## Експериментальна частина

**Перхлорати [3-(1-алкіл\арил)-3-метилхіноліден-4]-1-пропеніл]-3-СН<sub>3</sub> хінолінію.** Суміш 4 ммоль відповідного перхлорату четвертинної солі 1—3 ммоль ортомурашиного ефіру і 4 мл піридину нагрівали при кипінні реакційної маси на масляному огрівнику протягом години. Витримували 48 год, зелений осад, що випав, обробляли ефіром і перекристалізовували із водно-спиртової суміші (1:1).

Таблиця 1

Триметинкарбоціанінові барвники симетричної і несиметричної будови



1—10

16—106

1a—10a

Сполука	Т топл., °C	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %		Вихід, %
		хлору	азоту		хлору	азоту	
1a	136—138	7,74	6,2	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7,83	6,48	99
2a	158—159	7,54	5,84	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	7,32	5,78	93
3a	131—133	7,14	5,94	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7,37	5,84	85
4a	177—179	5,97	4,74	C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	5,86	4,64	66
5a	140—144	5,54	4,34	C <sub>39</sub> H <sub>37</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	5,60	4,44	35
7a	145—147	6,15	4,94	C <sub>35</sub> H <sub>29</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	6,14	4,86	84
8a	198—199	5,17	4,18	C <sub>43</sub> H <sub>33</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	5,24	4,14	40
9a	136—137	5,34	4,34	C <sub>43</sub> H <sub>33</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	5,24	4,14	44
10a	204—205	5,67	4,54	C <sub>35</sub> H <sub>25</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	5,56	4,40	44
1b	130—131	7,15	6,14	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7,14	6,16	55
2b	150—151	7,40	6,04	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	7,54	5,94	68
3b	135—137	7,64	5,78	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7,56	5,98	18
4b	145—147	6,54	5,04	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	6,68	5,30	94
5b	159—161	6,40	5,18	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	6,54	5,17	51
6b	158—161	6,47	5,07	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	6,35	4,98	81
7b	140—141	6,95	5,30	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	6,86	5,41	51
8b	180—181	8,75	4,81	C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,68	4,91	35
9b	175—177	8,61	4,87	C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,68	4,91	34
10b	164—165	6,40	5,18	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	6,25	5,14	55

Таблиця 2

Протимікробна активність солей 1а—10а і 1б—10б

№	Замісники		Мінімальна концентрація, інгібуюча ріст мікробів, мкг/мл											
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Staphylococcus aureus		Escherichia coli		Pseudomonas aeruginosa		Bacteria subtilis		Candida albicans			
			а	б	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
1	метил	H	10	1,5	6	1	8	1	6	2	6	1,5		
2	«	6-ОН	10	5	6	5	8	4	6	4	6	4		
3	етил	H	14	5	11	1,5	14	1,5	11	1,5	14	3		
4	бензил	H	12	1,5	12	1,5	12	2	22	1	12	1		
5	«	6-метил	—	5	—	5	—	5	—	3	—	3		
6	бензилметокси	6-ОН	3	3,5	3,5	—	1,5	—	2	—	1,5			
7	феніл	H	7,2	5	9	5	5,4	4	7,1	9	4			
8	1-нафтіл	H	10	—	10	—	10	—	8	—	8	—		
9	феніл	бензо-f	10	—	10	2	10	3,5	10	1	10	1		
10	фентіо		12	2,5	12	1,5	12	2,0	11	1,5	11	1,0		

**Перхлорати 4-[3-(1,3,3-триметиліндоліден-4)-1-пропеніл]-3-метилхінолінію.** Суміш 10 ммоль відповідного перхлорату четвертинної солі і 10 ммоль 1,3,3-триметил-2-формілметиленіндоліну нагрівали в 4 мл оцтового ангідриду до температури  $115 \pm 5$  °С при помірному кипінні протягом години. Одержанували розчин інтенсивно-синього кольору, який охолоджували. Осад непрореагованого альдегіду, що випав, відфільтровували, а до фільтрату додавали ефір і залишали на 48 год. Осад, що випав з фільтрату, відфільтровували і перекристалізовували з водно-спиртової суміші (4:1).

Протимікробну активність одержаних сполук вивчали загальноприйнятым методом серійних розведенінь досліджуваного продукту в м'ясо-пептонному бульйоні. Як тест-мікроби використовували *Staphylococcus aureus* (золотистий стафілокок, штам 209), *Escherichia coli* (кишкова паличка), *Pseudomonas aeruginosa* (синегнійна паличка).

Мікробне навантаження на 1 мл живильного середовища, що містить визначену кількість препарату, становило  $10^6$ — $10^7$  мікробних клітин (за бактеріальним стандартом мутності Інституту стандартизації та контролю медичних біологічних препаратів ім. Л.А. Тарасевича).

### Висновки

1. Синтезовано нові антимікробні препарати — похідні хіноліну і виявлено їх активність проти золотистого стафілокока сінної, синьогнійної та кишкової паличок та грибів типу Кандіда.

2. Серед симетричних триметинів особливо активні сполуки з фенільним та метильним замісниками біля атома азоту хінолінового ядра, а також з гідроксозамісником в ядрі.

3. Активність індохінокарбоціанінів значно вища порівняно з активністю симетричних триметинхіноціанінів і перевищує її у 5—7 разів. Найактивніші індохінокарбоціаніни з бензильними замісниками біля азоту та з фенотіазино-вим ядром.

- Братенко М.К., Чернюк І.С., Вовк М.В. // Журн. орган. хімії. — 1997. — Т. 14, № 5. — С. 1500—1518.
- Гуцуляк Б.М. // Успехи хімії. — 1972. — Т. 41, Вип. 2. — С. 346—357.
- Гуцуляк Б.М., Корнілов М.Ю., Туроєв А.В. и др. // Журн. орган. хімии. — 1982. — Т. 18, Вип. 8. — С. 1295—1300.

Надійшла до редакції 12.04.2001.

*O.M.Versta, B.M.Gutsuliak, S.T.Dziubak, O.S.Kinina*

## ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРХЛОРАТОВ ТРИМЕТИНХИНОЦИАНИНОВ СИММЕТРИЧНОГО И НЕСИММЕТРИЧНОГО СТРОЕНИЯ

Исследована противомикробная активность двух классов новых соединений. Полученные замещенные четвертичные соли хинолиния оказались активными реагентами в синтезе полиметиновых красителей. На их основе были получены полиметиновые красители симметричного и несимметричного строения, которые исследовались на противомикробную активность на таких штаммах бактерий, как сенная, синегнойная и кишечная палочка, золотистый стафилококк, грибковые бактерии. Особенно активными против всех испытанных типов микроорганизмов оказались несимметричные триметиновые красители.

*O.M.Versta, B.M.Gutsuliak, S.T.Dziubak, O.S.Kinina*

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TRYMETHYNQUINOCYANINE PERCLORATES OF SYMMETRICAL AND INSYMMETRICAL STRUCTURE

### SUMMARY

Antimicrobial activity of two classes of new compounds. The substituted quaternary salts of quinoline, synthesised by Versta O.M., are active reagents in synthesis of polymethyne dyes. Polymethyne dyes of symmetrical and insymmetrical structure have been obtained and investigated on antimicrobial activity considering such bacteria: Bac. Subtilis, Can. Albicans, Esch. Coli, Ps. Aeruginosa, Staph. Auricus. Insymmetrical trimethyne dyes approved very active against all the investigated types of microorganisms.

УДК 543.544:615.07

*О.Г.МАКАРЕНКО, канд. хім. наук, С.В.СУР, канд. хім. наук,  
Т.В.ГЕРАСИМЧУК, канд. фармац. наук, М.В.ШУМЕЙКО, інженер*

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІЗОМЕРІВ ТОКОФЕРОЛУ В СУПОЗИТОРІЯХ "ЛІВАРЕКС" ЗА ДОПОМОГОЮ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

*Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів*

Токофероли — група жиророзчинних вітамінів, які мають здатність запобігати безпліддю тварин та підтримувати функції розмноження (від грецької *tocos* — потомство, *phero* —несу) [2]. Всього відомо вісім природних сполук, які мають біологічну активність вітаміну Е. Найбільш розповсюдженими є  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -та  $\delta$ -токофероли. Токофероли містяться в рослинних оліях, особливо збагачене ними насіння пшениці. Так, в кукурудзяній олії вміст токоферолів становить 40–80 мг на 100 г, в соняшниковій — 40–70 мг на 100 г, бавовниковій — 50–100 мг на 100 г, а в олії із зародків пшениці — 100–400 мг на 100 г продукту [3]. Їх біологічна активність базується на здатності утворювати стійкі вільні радикали в результаті відщеплення атома водню від гідроксильної групи. Це радикали, які самі не утворюють органічних пероксидів, можуть вступати у взаємодію з іншими реакційноздатними вільними радикалами, зв'язуючи їх [4]. Таким чином вітамін Е запобігає окисненню ненасичених ліпідів та руйнуванню біологічних мембрани.

Останнім часом дослідники почали зосереджувати увагу на ґрунтовному дослідженні біологічної активності інших ізомерів токоферолу. Було знайдено, що регулярне споживання  $\gamma$ -токоферолу у п'ять разів зменшує ризик захворіти на рак простати [5]. Цей ефект переважає дію  $\alpha$ -токоферолу, але поступається сумарній дії  $\alpha$ -токоферолу та  $\gamma$ -токоферолу.  $\gamma$ -Токоферол також значно зменшує шкідливий вплив алкоголю на діяльність мозку [6], який проявляється в галь-

муванні процесу окиснення і знищення жирних кислот, які є важливими для нормального функціювання клітинних мембрани.

НВО “ЕКОРЕГІО-ЕТХІ” розробило супозиторії “Ліварекс”, активними компонентами якого є екстракт чистотілу, уреофосфат та гермогран (олія зародків пшеници). Препарат використовують як антинеопластичний засіб з протизапальними, протимікробними, адаптогенними, імуномодуючими та біостимулюючими властивостями. При середній масі супозіторіїв 3,77 г, вони вміщують 0,5 г олії зародків пшеници.

Метою даної роботи була розробка методів ідентифікації та визначення токоферолів у супозіторіях “Ліварекс” за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

### Прилади, матеріали та реактиви

ВЕРХ проводили на рідинному хроматографі НР 1100, що включав квадратичний насос, автосамплер, ультрафіолетовий діодно-матричний детектор (ДМД), комп’ютерну станцію з програмою збору та обробки даних HP ChemStation Rev. A.06.03 (Х’юлет-Пакард, США). Використовували колонку Hypersil ODS розміром 150 x 4 мм з оберненою нерухомою фазою, розмір часток 5 мкм (Х’юлет-Пакард, США). Суміш 900 мл ацетонітрилу та 100 мл очищеної води використовували як рухому фазу при швидкості 1,0 мл/хв. Об’єм проби становив 20 мкл, температура термостата колонки — 40 °С. Детектування здійснювали при довжині хвилі 290 нм із записом спектрів у піках речовин в діапазоні від 210 до 400 нм. Використовували реактиви і розчинники для хроматографії фірм Мерк та Флука, ФРН. α-Токоферол, δ-токоферол та γ-токоферол (Сігма, США) використовували як стандартні речовини.

Апробацію розроблених методів ідентифікації та визначення проводили на зразку супозіторіїв с. 1, наданому НВО “ЕКОРЕГІО-ЕТХІ”.

### Експериментальна частина

Желатинова основа супозиторіїв “Ліварекс” містить діючі речовини, серед яких є й олія зародків пшеници. Тому першим етапом підготовки проби для хроматографії було відокремлення жиророзчинних фракцій від желатинової основи, для чого запропоновано розчинити супозиторії у воді з подальшою екстракцією гексаном. Природні токофероли знаходяться в олії зародків пшеници у вигляді суміші різноманітних сполук, ідентифікація кожної з яких є досить складною проблемою. В таких випадках проводиться процес омилення, в результаті якого ці складні сполуки розкладаються на складові компоненти, одним з яких є ізомери токоферолу. Оскільки токоферол швидко окиснюється під дією атмосферного повітря, під час омилення і наступної обробки омиленої фракції до розчинів додавали антиоксиданті (аскорбінова кислота, бутилгідроксіанізол).

**Приготування розчину зразка.** Два супозиторії розрізали на дрібні қусочки і вміщували в конічну колбу об’ємом 250 мл, додавали 100 мл води і витримували при температурі 36—38 °С протягом години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, переносили кількісно в ділильну лійку об’ємом 250 мл, промиваючи конічну колбу двічі водою по 15 мл і двічі гексаном по 10 мл, додавали 10 мл гексану і проводили екстрагування. Екстракцію повторювали ще тричі по 20 мл гексану. Гексанові фракції об’єднували, а водну фракцію відкидали. Отриманий гексановий розчин сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали у вакуумі водоструминного насоса. Сухий залишок розчиняли в 10 мл пропанолу-2 і проводили омилення жирової фракції.

**Омилення.** Отриманий розчин кількісно переносили в конічну колбу об’ємом 100 мл, додавали 500 мг аскорбінової кислоти і 15 мл очищеної води. Після

перемішування до вмісту колби додавали 3 мл 50 % водного розчину гідроксіду калію. До колби приєднували обернений холодильник і ставили на водяний огрівник при температурі 85 °С. Вміст колби витримували у зазначених умовах протягом 30 хв, періодично перемішуючи. Після омилення через обернений холодильник в колбу додавали 15–20 мл очищеної води й охолоджували до кімнатної температури. Вміст колби переносили в ділильну лійку об'ємом 250 мл і після додавання 50 мл очищеної води чотири рази по 20 мл екстрагували суму токоферолів сумішшю гексан—ефір (1:1). До об'єданої органічної фракції додавали кілька кристаликів бутилгідроксіанізолу і промивали водою до нейтральної реакції. Екстракт висушували безводним сульфатом натрію й упарювали у вакуумі водоструминного насоса. Сухий залишок кількісно переносили в мірну колбу об'ємом 10,0 мл за допомогою рухомої фази, перемішували і фільтрували через фільтр з порами діаметром 0,45 мкм, відкидаючи перші 2 мл розчину.

*Приготування стандартного розчину α-токоферолу.* 30 мг α-токоферолу вміщували в мірну колбу об'ємом 100 мл, додавали 50 мл рухомої фази і доводили до мітки тим же розчинником.

*Приготування стандартного розчину γ-токоферолу.* 10 мг γ-токоферолу вміщували в мірну колбу об'ємом 100 мл, додавали 50 мл рухомої фази і доводили до мітки тим же розчинником.

*Приготування стандартного розчину δ-токоферолу.* 30 мг δ-токоферолу вміщували в мірну колбу об'ємом 100 мл, додавали 50 мл рухомої фази і доводили до мітки тим же розчинником.

*Приготування стандартного розчину α-токоферолу та γ-токоферолу.* В мірну колбу об'ємом 5 мл вміщували по 1,0 мл приготовлених розчинів стандартних речовин, α-токоферолу та γ-токоферолу і доводили до мітки рухомою фазою.

## Результати та їх обговорення

*Ідентифікація α-токоферолу та γ-токоферолу.* Ізомери токоферолу в розчині зразка ідентифікували порівнянням часу утримання піків на хроматограмі розчину зразка з часом утримання піків на хроматограмах стандартних розчинів α-токоферолу, γ-токоферолу та δ-токоферолу. На хроматограмах стандартних розчинів (рис. 1) піки δ-токоферолу, α-токоферолу та γ-токоферолу мали час утримання відповідно 5,62, 7,03 та 8,98 хв. На хроматограмі розчину зразка (рис. 2) були присутні інтенсивні піки γ-токоферолу (час утримання 7,08 хв) та α-токоферолу (9,05 хв). Пік на хроматограмі розчину зразка з часом утри-

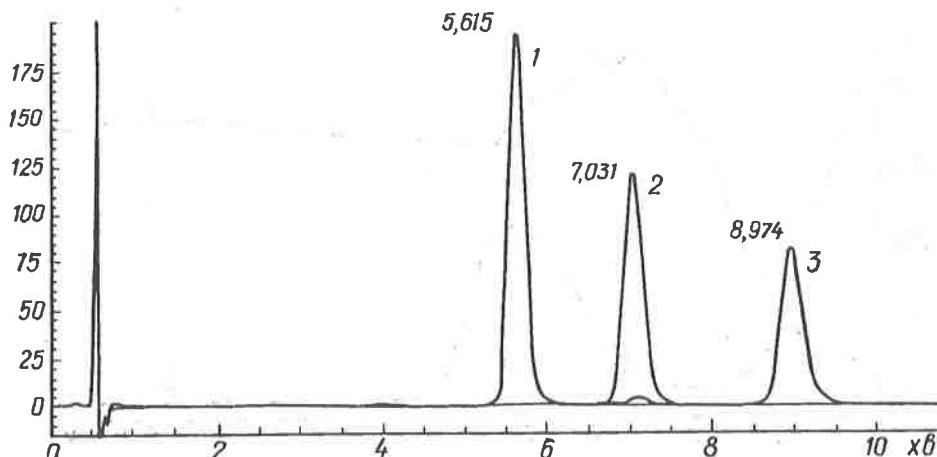


Рис. 1. Накладені хроматограми стандартних розчинів:  
1 — δ-токоферолу, 2 — γ-токоферолу, 3 — α-токоферолу

мання 5,73 хв не був піком  $\delta$ -токоферолу, про що засвідчило порівняння УФ-спектрів (рис. 3) піків на хроматограмах розчинів зразка та стандарту. Таким чином, у зразку препарату були присутні  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ізомери токоферолу та відсутній  $\delta$ -ізомер. Наявність цих двох ізомерів використовували для ідентифікації гермограну в супозиторіях "Ліварекс".

*Критерій тесту на придатність хроматографічної системи.* З хроматограми розчину зразка були розраховані характеристики хроматографічної системи: коефіцієнт симетрії для  $\gamma$ -токоферолу становив 1,11, кількість теоретичних тарілок — 4631, для  $\alpha$ -токоферолу — 1,09 і 5793 відповідно. Коефіцієнт розділення між піком  $\gamma$ -токоферолу та найближчим піком становив 2,11, між піком  $\alpha$ -токоферолу та найближчим піком — 1,88.

Виходячи з одержаних даних, було запропоновано встановити такі мінімальні вимоги тесту на придатність хроматографічної системи:

- коефіцієнт розділення між піком  $\gamma$ -токоферолу,  $\alpha$ -токоферолу та найближчими піками повинен бути більшим 1,5;
- коефіцієнт симетрії для піків  $\gamma$ -токоферолу та  $\alpha$ -токоферолу повинен бути не меншим 0,8 і не більшим 1,5;

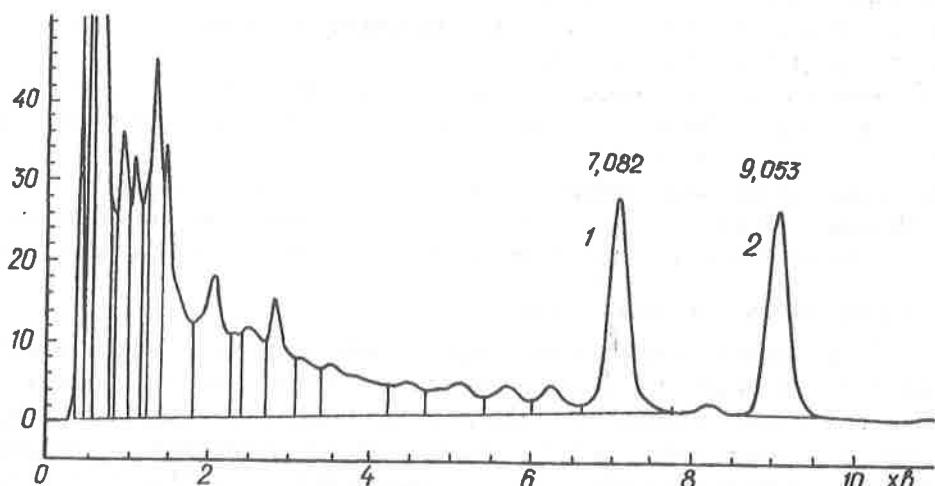


Рис. 2. Хроматограма розчину досліджуваного зразка супозиторіїв "Ліварекс"  
с. 1 виробництва НВО "ЕКОРЕГІО-ЕТХІ":  
1 —  $\gamma$ -токоферол, 2 —  $\alpha$ -токоферол

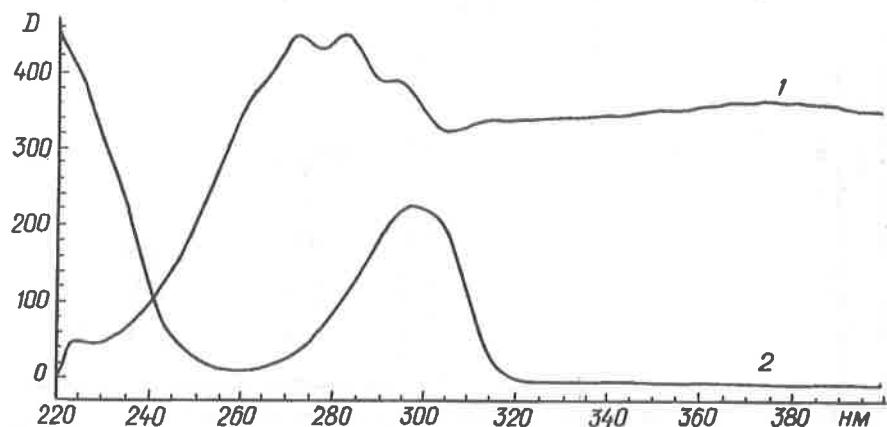


Рис. 3. Спектр невідомої речовини (1) на хроматограмі досліджуваного розчину з часом утримання, близьким до часу утримання  $\delta$ -токоферолу порівняно з спектром  $\delta$ -токоферолу (2)

— кількість теоретичних тарілок для досліджуваних токоферолів повинна бути не менше 2000;

— відносне стандартне відхилення для значень площин піків  $\gamma$ -токоферолу та  $\alpha$ -токоферолу не повинно перевищувати 2,0 %.

*Визначення вмісту токоферолів.* Для кількісного визначення токоферолів було приготовлено три зразки препарату, для кожного з яких отримано по шість хроматограм. Стандартний розчин  $\alpha$ -токоферолу та  $\gamma$ -токоферолу готували згідно з прописом. Результати визначення ізомерів токоферолу наведено в табл. З поданих даних видно, що в зразку олії зародків пшениці, яка входить до складу супозиторій, переважав  $\alpha$ -токоферол. Так, середній вміст  $\gamma$ -токоферолу становив 0,096 мг (відносне стандартне відхилення методу 3,66 %), а середній вміст  $\alpha$ -токоферолу — 0,233 мг (відносне стандартне відхилення методу 5,67 %). Сумарний вміст токоферолів для даного зразка становив 0,329 мг на супозиторій (0,0087 %) або 65,8 мг на 100 г гермограну. Отриманий результат менший від вмісту токоферолів в олії зародків пшениці [2], що можна пояснити їх розкладанням під час зберігання препарату [7].

*Визначення вмісту ізомерів токоферолу в супозиторіях “Ліварекс” с. 1 виробництва НВО “ЕКОРЕГІО-ЕТХІ”*

№ проби	1		2		3	
	$\gamma$ -	$\alpha$ -	$\gamma$ -	$\alpha$ -	$\gamma$ -	$\alpha$ -
Ізомер токоферолу						
Вміст, мг/суп.	0,096	0,230	0,092	0,221	0,099	0,247
Відносне стандартне відхилення, %	0,89	0,58	1,21	0,73	0,96	1,14

Валідація методу, проведена згідно з рекомендаціями [1] на шести модельних розчинах в діапазоні 50—300 % від концентрації токоферолів в розчині досліджуваного зразка, показала його добру лінійність (коєфіцієнт лінійності становив для  $\gamma$ -токоферолу та  $\alpha$ -токоферолу відповідно 0,99975 і 0,99861 при відносному стандартному відхиленні відповідно 1,24 та 1,13 %) та достатню точність (відносне стандартне відхилення від середнього значення для шести повторних хроматограм стандартного розчину не перевищувало для  $\gamma$ -токоферолу та  $\alpha$ -токоферолу 0,20 та 0,13 % відповідно).

## Висновок

Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення токоферолів у супозиторіях “Ліварекс”, до складу яких входить олія зародків пшениці. Жиророзчинні фракції препарату попередньо екстрагують, потім омилюють і виділені вільні токофероли надалі визначають за допомогою методу ВЕРХ. Методика дозволяє ідентифікувати та кількісно визначити вміст у препараті окремих  $\gamma$ - та  $\alpha$ -ізомерів токоферолу. Показано відтворюваність та високу точність методу.

1. Государственная фармакопея Украины. Общая статья “Валидация аналитических методик и испытаний” (проект) //Фармаком. — 1999. — № 6. — С. 44–55.
2. Березовский В.М. Химия витаминов. — 2-е изд. — М., 1973. — 273 с.
3. Савицкий И.В. Биологическая химия. — К., 1982. — 472 с.
4. Халмурадов А.Г., Тоцкий В.Н., Чаговец Р.В. Транспорт жирорастворимых витаминов. — К., 1980. — 216 с.
5. Kathy J.Helzlsouer, Han-Yao Huang, Anthony J.Alberg et al. // J. of the National Cancer Institute. — Vol. 92. — 2000. — № 24. — P. 2018–2023.
6. Miller RR.Jr., Slathar J.R., Luvisotto M.L. // Teratology. — 2000, Jul. — Vol. 62, № 1. — P. 26–35.
7. Handbook of pharmaceutical excipients./edited by Arthur H. Kibbe. — 3 ed. — 2000. — P. 665.

Надійшла до редакції 09.02.2001.

*A.G. Makarenko, S.V. Sur, T.V. Gerasimchuk, N.V. Shumejko*

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗОМЕРОВ ТОКОФЕРОЛА В СУППОЗИТОРИЯХ "ЛИВАРЕКС" С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Разработана методика идентификации и количественного определения токоферолов в суппозиториях "Ливарекс", в состав которых входит масло зародышей пшеницы. Жирорастворимые фракции предварительно экстрагируют, затем омылиают и выделенные свободные токоферолы далее определяют с помощью метода ВЭЖХ. Методика позволяет идентифицировать и количественно оценить содержание в препарате отдельных  $\gamma$ - и  $\alpha$ -изомеров токоферола. Показано, что метод обладает хорошей линейностью, воспроизводимостью и высокой точностью.

*A.G. Makarenko, S.V. Sur, T.V. Gerasimchuk, N.V. Shumejko*

**IDENTIFICATION AND ASSAY OF TOCOPHEROL'S ISOMERS  
IN SUPPOSITORIES "LIVAREX" BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

**SUMMARY**

The technique for identification and quantitative determination of tocopherols in suppositories "Livarex", contained on wheat germs oil, is developed. A liposoluble fractions previously were extracted, then saponified and further tocopherols allocated were determined by HPLC. The technique allows to identify and quantitatively estimate the contents  $\gamma$ - and  $\alpha$ -isomers of tocopherol in the suppositories. The good linearity, reproducibility and high accuracy of a method is shown.

УДК 615.453.2:638.135

*O.Є. МАКАРОВА, аспірант, О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, акад.,  
С.О. ТИХОНОВА, д-р фармац. наук, проф.*

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРИСИПКИ "ПРОПОЦІД"**

*Національна фармацевтична академія України*

Невпинне зростання кількості дерматологічних захворювань є однією з важливих проблем сучасної лікувальної медицини та фармації. Зростання захворюваності пов'язано насамперед з ослабленням імунної системи організму через хронічні хвороби, стресові ситуації, вміст штучних барвників та консервантів у харчових продуктах, вплив нових хімічних технологій та іонізуючого випромінювання. Забруднення екологічного середовища створює передумови для розвитку нової патології шкіри, яка перебігає як токсикодермія.

Міністерство охорони здоров'я України приділяє велику увагу забезпеченістю населення лікарськими засобами. На фармацевтичний ринок України медикаменти і товари медичного призначення постачають 76 вітчизняних виробників, і понад 320 закордонних фірм; співвідношення приблизно 1:4. За сумарним об-

сягом продажу вітчизняні лікарські засоби займають 28 % фармацевтичного ринку, а закордонні — відповідно 72 %; співвідношення близько 1:3 (рис. 1). Проте слід зазначити, що асортимент дерматологічних засобів для профілактики і лікування захворювань шкіри недостатній. За даними мережі "Internet", дерматологічні засоби випускаються у вигляді різних лікарських форм, зокрема мазей, кремів, гелів, лосьйонів, розчинів, пінних аерозолів, спреїв,

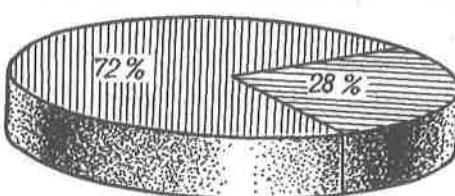


Рис. 1. Діаграма відсоткового співвідношення лікарських препаратів за сумарним об'ємом продажу:

72 % — імпортні препарати, 28 % — вітчизняні препарати

© Колектив авторів, 2001

присипок, мил. На сьогодні основне місце в арсеналі лікарських засобів місцевої дії при лікуванні захворювань шкіри в дерматології посідають м'які лікарські форми та розчини. Номенклатура твердих лікарських засобів цієї фармакологічної групи вкрай обмежена, до того ж слід зазначити, що склад їх не відповідає сучасним медико-біологічним вимогам.

В асортименті аптек населенню пропонується лише кілька найменувань присипок: "Дитяча" та "Аміказолова" (вітчизняного виробництва), "Гальманін" (Росія), "Bübchen" ("Pharmaceutische Fabrik GmbH", Німеччина), "Ruge Baby powder" ("Bingham Farm", США), а з педіатричних дерматологічних засобів — кілька кремів для профілактики і лікування "пелюшкового дерматиту": "Дактоцин" ("Janssen Pharmaceutika"), "Деситин" ("Pfizer"), "Драполен" ("Glaxo Wellkome"). Ураховуючи патогенез дерматологічних захворювань, сучасні методи та засоби загальної та місцевої терапії включають препарати різної спрямованості дії: протизапальні, антимікробні, фунгіцидні, бактеріостатичні, а також такі, що підвищують процеси регенерації у клітинах шкіри [2—4, 9].

Важливим завданням є профілактика і лікування гнійно-запальних процесів, виникаючих у післяопераційний період, і в результаті пошкодження шкірних покривів (подряпини, порізи), з подальшим інфікуванням рані мікроорганізмами [1, 6]. Останнім часом у зв'язку зі змінами видового складу й властивостей збудників, які відзначаються високим ступенем вірулентності та медикаментозною стійкістю, ця проблема набула актуальності. Оскільки застосування таких синтетичних засобів, як антибіотики та сульфаниламіди, викликає, крім появи резистентних форм патогенних мікроорганізмів, також різні побічні впливи, вигравданою є схильність медиків до переходу від синтетичних препаратів до засобів природного походження. Ведуться дослідження у напрямку створення нових антибактерійних і протизапальних та регенеруючих засобів широкого спектра дії і синергідного комбінування їх з уже відомими ефективними лікувальними речовинами. Перспективним щодо цього є прополіс та його біологічно активні субстанції [5, 12—14]. Пріоритет розвитку технологічних досягнень у галузі розробки та впровадження вітчизняних препаратів з продуктами бджільництва залишається за НФАУ, де співробітниками кафедри аптечної технології ліків ведеться цілеспрямований пошук та удосконалення технології препаратів на основі продуктів бджільництва, зокрема прополісу [5, 10, 12]. У результаті багаторічних наукових досліджень ними запропоновано нові ефективні лікарські препарати для застосування в різних галузях медичної практики (див. схему). Аналіз номенклатури лікарських засобів на основі бджолиних продуктів, розроблених на підставі досліджень школи академіка О.І.Тихонова, показує, що 30 % від загальної їх кількості припадає на тверді лікарські форми (таблетки, гранули, драже) (рис. 2, 3).

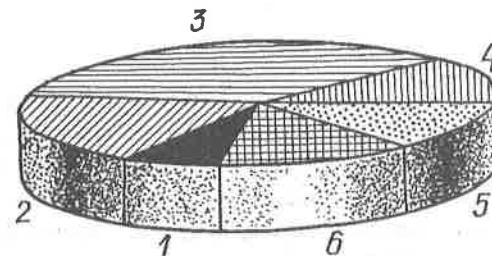


Рис. 2. Діаграма співвідношення твердих лікарських форм на основі продуктів бджільництва за рівнем впровадження у виробництво:  
1 — проходять клінічні випробування (1 препарат); 2 — освоєно промисловий випуск (3 препарати); 3 — завершено доклінічні випробування (5 препаратів); 4 — завершено клінічні випробування (2 препарати); 5 — дозволено до медичного застосування і промислового випуску (2 препарати); 6 — проходять доклінічні випробування (2 препарати)

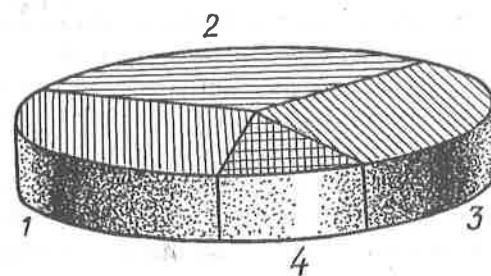
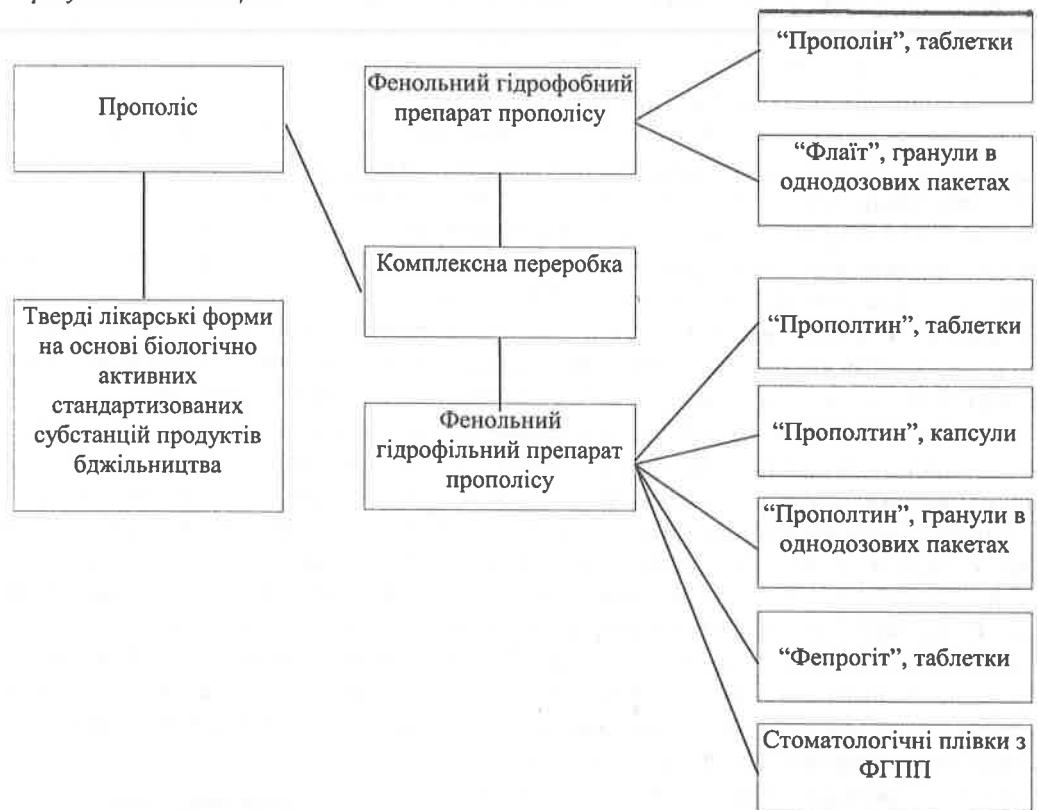


Рис. 3. Діаграма співвідношення лікарських форм на основі продуктів бджільництва:  
1 — рідкі лікарські форми (30 %); 2 — тверді лікарські форми (30 %); 3 — м'які лікарські форми (30 %); 4 — га зоподібні лікарські форми (10 %)

*Тверді лікарські форми на основі біологічно активних стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва*



З метою розширення арсеналу засобів для лікування дерматологічних захворювань, гнійних ран, пролежнів, в'ялагранулюючих ран нами проводяться дослідження в напрямку розробки складу і технології нового лікарського препарату — присипки “Пропоцид” з настоїкою прополісу як головною діючою речовиною, що забезпечує антимікробну, протизапальну і репаративну дію.

У випадках, коли при лікуванні ранових процесів та інфікованих опіків, методи загальної і місцевої терапії були неефективними, застосування препаратів прополісу давало позитивні результати [6, 11, 12, 15]. Настойка прополісу не токсична, виявляє протизапальні та дезінфікуючі властивості, посилює проліферацію епітелію і стимулює ріст грануляцій, обмежуючи розвиток рубців [13, 15]. Препарат з настоїкою прополісу, крім антимікробної дії, сприяє адсорбуванню ексудату, попереджуючи вторинне зараження рани, і прискорює регенеративні процеси у рановій поверхні. Крім того, прополіс, що входить до складу присипки, виявляє виражений противсвербіжний і анестезуючий вплив, завдяки якому ця лікарська форма добре зарекомендувала себе при лікуванні “пелюшкового дерматиту” у немовлят, а також опріlostей та запалення шкірних складок з проявами гіперемії та набряку [1, 13]. Сипкі компоненти присипки поліпшують контакт лікарських речовин зі шкірою, рівномірно розподіляються по її поверхні, захищаючи від впливу зовнішніх факторів, запобігають тертию поверхонь шкірних складок, забезпечують адсорбування вологи та ексудату, а разом з ним і мікробних токсинів, які спричиняють запальний процес.

В останні роки гостро стоїть проблема щодо обережних і зручних шляхів нанесення лікарських препаратів на сильно уражені ділянки тіла, зокрема на пошкоджену поверхню шкіри та слизові оболонки. Такою лікарською формою є присипки, які можна наносити, обережно посипаючи місце лікування, без травмуючого і болісного намазування або втирання. Присипки, спеціально

призначені для застосування на великих відкритих ранах, інфікованих опіках, виразках або сильно пошкоджений шкірі, повинні бути стерильними і не мати крупинок. Якість присипок контролюється за такими показниками: зовнішній вигляд, подрібненість, pH, однорідність маси, мікробіологічна чистота (стерильність), якісне та кількісне визначення діючих речовин, втрата маси при висушуванні тощо.

### Експериментальна частина

Було виготовлено 10 лабораторних зразків присипки з настоїкою прополісу, різних за складом та співвідношенням інгредієнтів, і досліджено їх фізико-хімічні і технологічні властивості (табл. 1).

Таблиця 1

*Фізико-технологічні властивості експериментальних зразків присипки "Пропоцид"*

Склад	Сипкість, г/с	Насипна маса, г/см <sup>3</sup>	Кут природного укусу,*	Втрата маси при висушуванні, %
Цинку окису 10,0				
Крохмалю 5,0				
Тальку 35,0				
Настойки прополісу 8,5 мл	1,16	1	42	1,02
Цинку окису 8,0				
Магнію окису 12,0				
Тальку 30,0				
Настойки прополісу 12 мл	0,9	0,63	43	0,98
Магнію карбонату основного 30,0				
Тальку 18,0				
Стрептоциду 2,0				
Настойки прополісу 6 мл	2,3	0,5	41	2,43
Цинку окису 5,0				
Тальку 40,0				
Стрептоциду 5,0				
Настойки прополісу 8,5 мл	0,7	1,11	44	0,14
Цинку окису 10,0				
Тальку 34,0				
Аеросилу 1,0				
Стрептоциду 5,0				
Настойки прополісу 12 л	1,4	0,83	41	0,26
Магнію карбонату основного 20,0				
Аеросилу 1,0				
Настойки прополісу 18 мл	2,95	0,63	40	0,78
Стрептоциду 2,0				
Магнію карбонату 20,0				
Цеоліту 25,0				
Настойки прополісу 12 мл	1,6	0,71	40	2,95
Стрептоциду 5,0				
Тальку 24,0				
Бентоніту 16,0				
Аеросилу 2,0				
Настойки прополісу 12 мл	0,95	0,83	41	3,22
Стрептоциду 5,0				
Тальку 25,0				
Стрептоциду 2,0				
Настойки прополісу 15 мл	1,61	0,93	39	0,39
Магнію карбонату 20,0				
Стрептоциду 2,0				
Настойки прополісу 15 мл	0,87	0,7	39	0,76
"Присипка дитяча"				
(Луганський хімфарм завод)	0,4	1,11	43	1,49
"Puder propolisowy 3 %", ("Apipol Farma")	0,43	0,83	45	0,17

\* Наведені дані є середнім результатом з п'яти визначень.

Використовувалися два препарати порівняння: "Дитяча присипка" вітчизняного виробництва (Луганський хіміко-фармацевтичний завод) та імпортна присипка "Puder propolisovy 3%" ("Apipol Farma", Польща).

Кристалографічні характеристики і визначення лінійних розмірів частинок інгредієнтів присипки проводили за допомогою мікроскопа МБІ-15 (при збільшенні у 80 і 400 разів). Мікроскопічні дослідження також дали можливість диференціювати частинки досліджуваних порошків за формою і характером поверхні (гладенька, грубошершава). Дослідження таких технологічних властивостей, як насипна маса, сипкість, кут природного укусу, втрата маси при висушуванні, виконувалися згідно з загальноприйнятими методиками [2, 7, 8]. Однорідність порошкової маси лабораторних зразків присипки визначали візуально. Проводився також якісний аналіз виготовлених зразків для виявлення фенольних сполук, які входять до складу прополісу. Було використано якісні кольорові реакції з хлоридом окисного заліза, спиртовим розчином лугу, спиртовим розчином амонію хлориду, з нейтральним ацетатом свинцю, ціанідинова проба (за Бріантом) з порошком магнію і концентрованою хлористоводневою кислотою.

### Результати та їх обговорення

Для дослідження форми і розміру часток зразки присипки розглядали під мікроскопом при збільшенні у 80 і 400 разів сухими, у краплі води та у гліцерині. Такі інгредієнти, як цинку і магнію оксид, являють собою дуже дрібні часточки, які руйнуються і стають ще дрібнішими під дією води (рис. 4). Тальк у полі зору під мікроскопом має вигляд пласких прозорих дрібних лусочек (рис. 5). Магнію карбонат складається з часточок округлої форми і високої гігростабільності: рідина проникає всередину часточок і краї стають напівпрозорими. Стрептоцид, уведений до складу присипки як діюча речовина має гострі краї і являє собою зростки гострих довгастих кристаликів, які під дією води розпадаються на дрібні часточки і частково розчиняються, що робить його зручним при нанесенні на шкіру або поверхню рані. Цеоліт при розгляданні під мікроскопом має вигляд великих нерівних частинок з гострими краями і не змінюється під дією води та гліцерину.

Отже, якщо доцільність введення у присипку п'яти вищезазначених компонентів підтверджена і результатами мікроскопічних спостережень, то введення цеоліту потребує подальших досліджень і додаткового уточнення: необхідне ретельне подрібнення частинок, щоб виключити подразнюючу дію на шкіру і слизові оболонки при нанесенні присипки. Результати вивчення фізико-технологічних властивостей досліджуваних зразків подано в табл. 1.

Як видно з наведених в табл. даних, досліджені зразки характеризуються порівняно невисокою сипкістю, оскільки часточки присипки мають шершаву



Рис. 4. Частинки магнію оксиду при збільшенні у 400 разів



Рис. 5. Частинки тальку при збільшенні у 400 разів

поверхню і, зчеплюючись між собою, зумовлюють її зниження. Суттєвий вплив на сипкість порошкової маси спровадяє вміст вологи, розмір та форма частинок, а також характер їх поверхні. Незначний розмір частинок або нерівномірна дисперсність порошку може знизити сипкість за рахунок злипання їх часток або прилипання до поверхонь, з якими вони стикаються (наприклад, при фасуванні в упаковки в умовах заводу). Тому при виборі допоміжних речовин було використано тальк, крохмаль, аеросил, які підвищують сипкість порошкової маси. Цей параметр має значення не тільки при фасуванні присипки на виробництві, але і при нанесенні її на пошкоджену поверхню шкіри. Препарат повинен рівномірно розподілятися по поверхні, мати високі адгезивні властивості і високу дисперсність, щоб забезпечити добрий контакт зі шкірою і вивільнення діючих речовин. При зростанні дисперсності збільшується адгезивність частинок. Застосування присипки для лікування опрілостей і ран потребує утримування її на ураженій поверхні, тому висока адгезивність є бажаною. Найнижчу сипкість з досліджених мають зразки 1, 2, 4, 8. Ми вирішили для подальшого вивчення відібрати зразки 3, 5, 6, 9. За фізико-хімічними й органолептичними показниками — це порошки світло-жовтого кольору зі слабким приємним запахом прополісу, тонкі, сипкі, шовковисті на дотик, мають найвищі показники сипкості порівняно з іншими зразками, рівномірно розподіляються по поверхні шкіри і не збиваються у грудочки.

Результати проведення якісного аналізу фенольних сполук в 10 експериментальних зразках присипки показали наявність фенольних сполук в кожному з досліджених зразків присипки, що підтверджено всіма використаними реактивами: ціанідиновою пробою за Бріантом, хлоридом окисного заліза, спиртовими розчинами гідроокису натрію та амонію хлориду нейтральним ацетатом свинцю (табл. 2). Це свідчить про те, що допоміжні речовини, введені до складу присипки, не перешкоджають вивільненню діючих речовин. Для більш детального дослідження якісного складу і вивільнення діючих речовин з присипки, планується використання хроматографічного аналізу (методів ТШХ і хроматографування на папері).

Таблиця 2

Якісний аналіз фенольних сполук у зразках присипки "Пропоцид"

Досліджуваний об'єкт	Якісні реакції на флавоноїди				
	ціанідинова проба за Бріантом	з хлоридом окисного заліза	зі спиртовим розчином гідроокису натрію	з нейтральним ацетатом свинцю	зі спиртовим розчином амонію хлориду
Настойка прополісу	забарвлення октанольного шару темно- рожеве	буро-зелене забарвлення	інтенсивне жовте забарвлення	яскраво-жовтий осад	жовте забарвлення
Присипка "Пропоцид",					
зразок 1	+	+	+	+	+
зразок 2	+	+	+	+	+
зразок 3	+	+	+	+	+
зразок 4	+	+	+	+	+
зразок 5	+	+	+	+	+
зразок 6	+	+	+	+	+
зразок 7	+	+	+	+	+
зразок 8	+	+	+	+	+
зразок 9	+	+	+	+	+
зразок 10	+	+	+	+	+

Примітка. (+) — Позитивна реакція на флавоноїди.

Таким чином, нами вивчено деякі фізико-хімічні і технологічні властивості виготовлених зразків присипки з настоїкою прополісу. Планується дослідження присипки за допомогою хроматографічного аналізу, проведення дослідження мікробіологічної активності, а також вивчення фармакологічної активності на лабораторних тваринах і визначення стабільності у процесі зберігання.

## Висновки

1. Узагальнено літературні дані щодо застосування твердих лікарських форм на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва в медичній практиці.

2. Виготовлено десять лабораторних зразків присипки і проведено дослідження їх хімічного складу (якісне визначення фенольних сполук прополісу) і фізико-технологічних властивостей (сипкість, кут природного укусу, втрата маси при висушуванні, насипна маса).

3. На основі мікроскопічного аналізу діючих і допоміжних речовин вивчено доцільність введення до складу присипки використаних інгредієнтів.

4. За фізико-технологічними властивостями (органолептичними показниками, дисперсністю, адгезивними властивостями, рівномірністю розподілу по поверхні без збивання у грудочки) відібрано для подальшого вивчення зразки 3, 5, 6, 9.

5. Результати проведених досліджень дозволяють дати наукове обґрунтування складу присипки з високою терапевтичною активністю під умовою назвою "Пропоцид".

1. Вельтищев Ю.Е., Комаров Ф.И., Навашин С.М. и др. Справочник практического врача / Под ред. А.И.Воробьева; Сост. В.И.Бородулин. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Баян., 1992. — 608 с.
2. Государственная фармакопея СССР: 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 2. — 530 с.
3. Компендіум 1999/2000 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: Моріон, 1999. — 1200 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 13-е изд., нов. — В 2 т. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 560 с.; Т. 2. — 592 с.
5. Пат. 1741, Україна, МКІ<sup>3</sup> A61K 35/64. Спосіб одержання біологічно активних сполук з прополісу / О.І.Тихонов, А.Є.Бутко, Ю.Л.Благой та ін. — Опубл. 25.10.94, Бюл. № 3.
6. Приходько В.И. // I Всесоюз. конф. по ранам и раневой инфекции: Тез. докл. — М., 1997. — С. 194.
7. Сахатов Э.С., Коканов А.А., Чуешов В.И. и др. Создание твердых лекарственных форм: Метод. указания. — Ашхабад: ТОДНГМИ, 1992. — С. 20—34.
8. Сборник научных трудов ГНИЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ООО "Ригер", 1996. — 784 с.
9. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 2000. — 1408 с.
10. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Курченко І.Н. та ін. // Фармац. журн. — 1996. — № 1—2. — С. 75—81.
11. Тихонов А.И., Будникова Т.Н., Кобзарь А.И. и др. // Апитерапия и пчеловодство. — Гадяч, 1991. — Вып. 2. — С. 83—88.
12. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
13. ФС 42 У-34-18-95. Прополис.
14. ФС 42 У-34-19-95. Настойка прополиса.
15. Metzner J., Beremeir H., Scheidewind E. // Pfarmazie. — 1985. — Bd. 30, № 12. — S. 799—800.

Надійшла до редакції 22.03.2001.

*O.Е.Макарова, А.И.Тихонов, С.А.Тихонова*

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПРИСЫПКИ "ПРОПОЦИД"

На основании литературных данных и проведенных исследований продуктов пчеловодства научно обоснованы принципы их использования при создании лекарственных препаратов. Изучены физико-химические и технологические свойства образцов присыпки "Пропоцид". Установлено влияние вспомогательных веществ на технологические свойства предложенной лекарственной формы.

O.Y.Makarova, O.I.Tikhonov, S.O.Tikhonova

## DEVELOPMENT OF STRUCTURE PUDER "PROPOCID"

### SUMMARY

On the basis of literary given researches of beekeeping products the principles of their use are scientifically proved at creation of medicinal preparations. Some physical-chemical and technological properties of the laboratory samples puder with Propolitincture are investigated. The influence of auxiliary substances improving pourred, on parameters of powder quality is established.

УДК 616.41:615.417.2:615.45:615.384.014.24

Н.І.ГУДЗЬ, магістр фармації, Р.С.КОРИТНЮК, д-р фармац. наук,  
В.М.МУСЯНОВИЧ, канд. фармац. наук., В.С.ГУЛЬПА, канд. фармац. наук

## ДЕЯКІ ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОЛІОННОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,  
Дочірнє підприємство "Львівдіалік" ДАК "Укрмедпром"

У світовій медичній практиці для лікування термінальної стадії ниркової недостатності застосовується замісна терапія порушених функцій нирки, що передбачає такі активні методи лікування, як перитонеальний діаліз (ПД), програмний гемодіаліз або пересадка нирки [2].

Метод ПД полягає у введенні в порожнину очеревини спеціального діалізуючого розчину, в який завдяки концентраційному градієнту через мезотеліальні клітини очеревини дифундують різні речовини, що містяться у крові та рідинах організму. Стерильна рідина для діалізу вводиться в порожнину очеревини і залишається там для досягнення рівноваги з позаклітінною рідиною хворого. Після досягнення рівноваги діалізат, що вміщує кінцеві продукти метаболізму, видаляється з організму і замінюється на новий через певний інтервал часу. Існує кілька варіантів проведення ПД. Найбільш поширений безперервний амбулаторний діаліз, який включає чотири сеанси, рівномірно розподілені протягом доби. За один сеанс хворому вводять приблизно 1,5–2 л діалізуючого розчину. Діалізуючі розчини готуються на 1,5–4,35 % розчинах глюкози і містять електроліти в концентраціях, близьких до плазми крові [1, 2]. Розчин для ПД забезпечує видалення з організму речовин, які фізіологічно виводяться з організму з сечею, і підтримує водно-електролітний і кислотно-лужний баланс.

Світова фармацевтична промисловість випускає низку розчинів для ПД, у той час як виробництво цього виду продукції на вітчизняних фармацевтичних підприємствах відсутнє. Для розробки науково обґрунтованої технології розчину для перитонеального діалізу та подальшого його впровадження на підприємстві нами проведено дослідження щодо отримання лікарського засобу із задовільними фізико-хімічними показниками.

### Об'єкти та методи дослідження

Досліджуваний препарат вміщує іони натрію, калію, кальцію та магнію, хлориди, лактат-іони та глюкозу. Основними процесами, що призводять до зміни фізико-хімічних показників, — є окиснення глюкози та лактату натрію при стерилізації.

Щоб запобігти окисненню лактату натрію і глюкози, при розробці технології виготовлення досліджуваного розчину використовувались різноманітні технологічні прийоми та їх поєднання.

## Результати та їх обговорення

Одним із найпростіших методів інгібування окиснювальної деструкції лікарських речовин в розчинах для ін'єкцій є проведення процесу насищення цих розчинів інертним газом (барботаж) для зменшення концентрації кисню в розчині [3]. Тому першим етапом дослідження стало вивчення впливу величини pH середовища і виду газової фази на стабільність розчину. Для цього було виготовлено три серії розчинів з величиною pH 6,28. Першу серію виготовляли в середовищі повітря, другу — піддавали барботажу азотом, третю — вуглекислим газом. Усі розчини стерилізували протягом 12 хв при температурі 120 °C. Критеріями якості були: зміна кольору, прозорості, світлопропускання, величина pH середовища, оптична густина розчину при довжині хвилі 284 нм, кількісний склад діючих речовин.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості розчинів для ПД залежно від виду газової фази ( $\bar{x}$ ,  $P = 95\%$ ,  $t = 2,78$ ,  $n = 5$ )

Газова фаза	pH до стерилізації	pH після стерилізації	Світлопропускання після стерилізації *, %	Оптична густина розчину при довжині хвилі 284 нм ( $D_{284\text{nm}}$ )
Повітря	6,71	5,92	71	0,444
Азот	7,42	5,82	62	0,648
Вуглекислий газ	5,21	5,33	89,5	0,310

\* Світлопропускання всіх розчинів до стерилізації становило 100 %.

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, серія, яка виготовлена в середовищі вуглекислого газу, найменше піддається розкладу під час термічної стерилізації. Світлопропускання розчинів, виготовлених у середовищі вуглекислого газу, становить 89,5 %, що на 18,5 % і 27,5 % більше, ніж світлопропускання розчинів, виготовлених у середовищі повітря й азоту. Крім того, величина pH розчинів, виготовлених у середовищі вуглекислого газу, практично не змінюється. Найбільша зміна величини pH проходить у серії, що виготовлена у середовищі азоту. Зменшення величини pH розчинів, виготовлених у середовищі повітря й азоту, після стерилізації вказує на термодеструкцію глюкози з утворенням низькомолекулярних кислот.

Відповідно до вимог зарубіжних фармакопей продукти термодеструкції глюкози — 5-оксиметилфурфурол (5-ОМФ) і споріднені сполуки рекомендується визначати методом прямої спектрофотометрії шляхом вимірювання оптичної густини розчину при 284 нм. При цьому оптична густина розведення розчину, що відповідає 0,4 % глюкози не повинна перевищувати 0,25 [4, 5].

Визначення оптичної густини розчинів та реєстрацію УФ-спектрів здійснювали за допомогою УФ-спектрофотометра “GBC UV/VIS 916”. УФ-спектри розчинів підтверджують утворення оптично-активних сполук — продуктів розкладу глюкози. Продукти термічного розкладу глюкози детектувалися спектрофотометричним методом у всіх серіях незалежно від виду газової фази. У спектрі третьої серії присутня смуга поглинання з максимумом 281 нм, характерним для 5-ОМФ. Однак у спектрі першої та другої серій спостерігається зміщення максимуму в короткохвильову область до 268—270 нм (гіпсохромний зсув) з одноважним збільшенням оптичної густини розчину при 284 нм. Гіпсохромний зсув, на нашу думку, пояснюється накладанням спектрів 5-ОМФ та інших оптично-активних речовин, що утворюються в результаті розкладу глюкози в розчині з величиною pH, більшою за 6,5 (в середовищі повітря та азоту). Величина оптичної густини найбільша в другій серії розчинів.

Використання тільки одного газового захисту вуглекислим газом не дозволяє повністю загальмувати окиснювальну деструкцію глюкози в розчині, що

призводить до погіршення фізико-хімічних показників: зниження величини pH, великої оптичної густини, кількісного вмісту глюкози тощо. Тому подальші дослідження були спрямовані на отримання лікарського засобу з оптимальними фізико-хімічними показниками при використанні антиоксидантів та їх комбінації з газовим захистом.

Другий етап дослідження — вивчення впливу натрію метабісульфіту і газової фази на стабільність розчину. Для цього було виготовлено шість серій розчинів з величиною pH 6,30. Першу, другу і третю серії виготовляли без натрію метабісульфіту, а четверту, п'яту і шосту — з додаванням 0,1 % натрію метабісульфіту. Першу і четверту серії — виготовляли в середовищі повітря, другу і п'яту — з використанням азоту, третю і шосту — з використанням вуглексілого газу.

Таблиця 2

*Фізико-хімічні властивості розчинів для ПД при зберіганні залежно від виду газової фази, наявності антиоксиданту ( $\bar{x}$ ,  $P = 95\%$ ,  $t = 2,78$ ,  $n = 5$ )*

Показники	Номер серії					
	1	2	3	4	5	6
<b>Коефіцієнт світлопропускання, % після стерилізації*:</b>						
1 доба	80	75	93	99	99	99,75
14 діб	81	80	94,5	100	100	100
28 діб				100	100	99
pH до стерилізації	6,45	5,83	5,22	5,69	5,58	5,19
pH після стерилізації:						
1 доба	5,79	5,83	5,19	5,28	5,20	5,05
14 діб	5,82	5,82	5,20	5,05	4,91	4,93
28 діб				4,84	4,76	4,81
(D <sub>284nm</sub> ) з терміном зберігання:						
1 доба	0,344	0,433	0,245	0,108	0,105	0,086
14 діб	0,343	0,374	0,251	0,086	0,078	0,063
28 діб				0,064	0,056	0,048

\* Сітлопропускання всіх розчинів до стерилізації становило 100 %.

Як свідчать дані, наведені в табл. 2, використання натрію метабісульфіту в концентрації 0,1 % дозволяє отримати безбарвні розчини з коефіцієнтом світлопропускання 99—100 %. Оптична густина розчинів при 284 нм з натрію метабісульфітом є значно менша, ніж оптична густина розчинів без нього. Йодометричним методом в розчинах після стерилізації виявлено 68—77 % вільного натрію метабісульфіту. Однак протягом 14 діб зберігання відбувається зменшення pH розчинів та концентрації натрію метабісульфіту до 53—63 %. Значне падіння величини pH середовища, на нашу думку, пояснюється перетворенням гідросульфіту натрію в гідросульфат. Згідно з вимогами Європейської фармакопеї величина pH розчинів для ПД повинна знаходитись в межах від 5,0 до 6,5.

У зв'язку з цим подальші експерименти було спрямовано на забезпечення величини pH розчину від 5,0 до 6,5 і коефіцієнта світлопропускання від 99 до 100 % протягом тривалого зберігання за допомогою корекції концентрації натрію метабісульфіту. Для дослідження впливу натрію метабісульфіту в концентрації 0,03 % і газової фази на стабільність розчину було виготовлено шість серій розчину з початковою величиною pH 6,20. Першу, другу і третю серії було виготовлено без натрію метабісульфіту, а четверту, п'яту і шосту — з додаванням 0,03 % натрію метабісульфіту. Першу і четверту серії розчинів виготовляли в середовищі повітря, другу і п'яту — з використанням азоту, третю і шосту — з використанням вуглексілого газу.

Як видно з даних, наведених у табл. 3, використання натрію метабісульфіту в концентрації 0,03 % в комплексі з газовим захистом (серії 4—6) дозволяє от-

Таблиця 3

*Фізико-хімічні властивості розчинів для ПД залежно від виду газової фази, наявності антиоксиданту ( $\bar{x}$ ,  $P = 95\%$ ,  $t = 2,78$ ,  $n = 5$ )*

Показники	Номер серії					
	1	2	3	4	5	6
Коефіцієнт світлопропускання, % з терміном зберігання: 1 доба	94	92	96	99,8	99	99,5
60 діб	95	93	97	100	100	100
Величина pH до стерилізації	6,42	6,57	5,18	5,81	5,76	5,09
Величина pH після стерилізації з терміном зберігання: 1 доба	5,91	5,89	5,09	5,42	5,46	5,03
60 діб	5,97	5,99	5,21	5,32	5,30	5,08
(D <sub>284 nm</sub> ) з терміном зберігання: 1 доба	0,132	0,147	0,131	0,080	0,085	0,053
60 діб	0,110	0,135	0,128	0,067	0,073	0,050

\* Світлопропускання всіх розчинів до стерилізації становило 100 %.

римати безбарвні розчини з коефіцієнтом світлопропускання 99,5—100 %, з величиною pH 5,03—5,46 та величиною оптичної густини 0,053—0,085, що значно перевищує показники якості серій 1—3.

Продукти термічного розкладу глукози детектувалися у всіх серіях незалежно від виду газової фази і наявності антиоксиданта, однак оптична густина розчинів з натрієм метабісульфітом при 284 нм значно менша, ніж оптична густина розчинів без нього. У спектрах розчинів третьої—шостої серій присутня смуга поглинання з максимумом 279—286 нм. Проте у спектрах розчинів першої та другої серій розчинів спостерігається зміщення максимуму в короткохвильову область до 268—270 нм (гіпсохромний зсув), як і на першому етапі дослідження.

## Висновок

Встановлено, що гіпсохромний зсув, значне падіння величини pH і коефіцієнта світлопропускання свідчать про нестабільність під час стерилізації розчинів, які виготовлені в середовищі азоту і повітря без додавання натрію метабісульфіту. Розчини для ПД, виготовлені з додаванням 0,03 % натрію метабісульфіту в комплексі з газовим захистом, дозволяють отримувати такі лікарські засоби з оптимальними фізико-хімічними показниками.

1. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки. — 2-е изд.: Пер. с англ. — С.Пб. — М.: Невский диалект. — Изд. БИНОМ, 1999. — 158 с.
2. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. — М.: Мед. лит., 2000. — Т. 2. — 608 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. Гос. науч. центра лек. средств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ООО "Рирег", 2000. — Т. 2. — 784 с.
4. European Pharmacopeia. — 3-ed. — Council of Europe Strasbourg, 1997. — 1799 р.
5. The United States Pharmacopeia. — XXIII-nd.-ed. — Rockville, 1995. — 1486 р.

Надійшла до редакції 16.03.2001.

*Н.І.Гудзь, Р.С.Коритнюк, В.Н.Мусянович, В.С.Гульпа*

## НЕКОТОРЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИОИОННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

Изучено влияние газовой фазы и концентрации метабисульфита натрия на изменение физико-химических параметров полиоионного раствора для перitoneального диализа.

*N.I.Gudz, R.S.Koritnyuk, V.M.Musyanovich, V.S.Gulpa*

## SOME TECHNOLOGICAL ASPECTS OF A POLYIONIC DRUG FOR PERITONEAL DIALYSIS

### SUMMARY

The influence of a gas phase and concentration disulfite of sodium on change of physicochemical parameters of polyionic solution for peritoneal dialysis is investigated.

*В.В.ШАПОВАЛОВ, канд. фармац. наук, В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук,  
С.Л.ПЕТРЕНКО, пошукувач, О.І.МІНКО, д-р мед. наук*

## **СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ І ТЕХНОЛОГІЧНЕ ВИЗНАЧЕНЯ СИЛЬНОДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ КОФЕЇНУ У КОМБІНОВАНОМУ ПРЕПАРАТІ**

*Кафедра судової фармакії Національної фармацевтичної академії України,  
Слідче управління УМВС України в Харківській області*

Однією з головних проблем, що виникла на початку 90-х років ХХ ст. у фармацевтичному секторі України, було забезпечення пацієнтів (хворих) лікарськими засобами (ЛЗ) вітчизняного виробництва. При цьому рівень забезпечення населення ліками в Україні свідчить про критичний стан цієї проблеми і потребує принципових змін, насамперед виведення даної проблеми на державний рівень (тобто введення принципу держзамовлення) і не перекладання її фінансування на місцеві бюджети, тим більше, що 17 областей України взагалі є дотаційними. За цих умов подальше зволікання питання реформування системи забезпечення населення ліками неприпустиме. Слід зазначити, що цю проблему треба розглядати прозоро, на фаховому рівні, оскільки відомо, що є рівень забезпечення медичними послугами, нижче якого настає гуманітарна катастрофа [7].

Для розв'язання проблеми ліквідації дефіциту ЛЗ для лікування психічних та неврологічних захворювань нами було запропоновано анальгетико-психоактивний препарат на основі сильнодіючих та психотропних речовин [14].

Оскільки до складу цього препарату входить сильнодіюча речовина (СР) — кофеїн і психотропна речовина — фенобарбітал, які являють собою об'єкти судових хіміко-фармацевтичних експертіз (СХФЕ), що проводяться по кримінальних справах [5, 15, 16], порушених за статтею 229 Кримінального Кодексу України [8–10], то певний інтерес викликає розробка методики СХФЕ для кількісного визначення СР (кофеїну) при її спільній присутності з психотропною речовиною (фенобарбіталом) [17–19].

Виходячи з цього, ми поставили собі за мету розробити методику судово-фармацевтичного визначення СР — кофеїну, яка входить до складу комбінованого препарату сумісно з психотропною речовиною.

### **Експериментальна частина**

Як об'єкт дослідження було вибрано таблетки комбінованого ЛЗ, до складу якого входять 0,3 г суміші: кофеїн (К), кислота ацетилсаліцилова (КАС) та фенобарбітал (Ф), у співвідношенні 1 : 6,6 : 1,3.

Найбільш вдалим при розробках методик судово-фармацевтичного аналізу багатокомпонентних ЛЗ є підхід, за яким багатокомпонентна система зводиться до однокомпонентної за допомогою використання однохвильової спектрофотометрії, що має більшу аналітичну точність [1, 2, 4, 11–13].

Безпосередньо визначати К спектрофотометричним методом стандарту (СМС) в УФ-області неможливо, тому що Ф і КА спільно поглинають у ділянці від 220 до 330 нм.

У зв'язку з цим нами було здійснено дослідження по відокремленню К від решти діючих компонентів. Оптимальним варіантом для аналізу К у суміші з вищезазначеними компонентами стала екстракція К хлороформом з лужного середовища, де всі інші компоненти, що входять у препарат, залишаються у водному середовищі, а К повністю переходить у хлороформ.

Для визначення К в комбінованому ЛЗ за допомогою СМС в УФ-області спектра було проведено дослідження критеріїв для вибору оптимальних умов проведення розроблюваної методики. Такими критеріями є:

- умови для проведення екстракції кофеїну та повнота його витяжки хлороформом;
- чутливість спектрофотометричного визначення кофеїну;
- стабільність хлороформних витяжок кофеїну;
- вплив допоміжних речовин об'єкта дослідження при проведенні екстракції кофеїну;
- доступність реагентів.

З урахуванням зазначених критеріїв та після попередньої екстракції К хлороформом було зафіксовано, що К має чутливість поглинання в УФ-області спектра при 275 нм (рис. 1).

Як видно з рис. 1, УФ-спектр К в області поглинання від 200 до 330 нм має максимум при довжині хвилі 275 нм.

Для розробки умов проведення екстракції за вищезазначеними критеріями нами було проведено дослідження в таких напрямках:

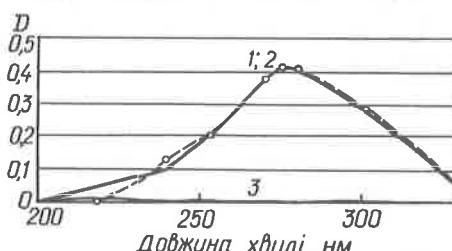
- вивчення впливу pH середовища на стабільність К;
- вивчення поведінки УФ-спектрів поглинання робочого стандартного зразка (РСЗ) К та досліджуваного розчину препарату;
- вивчення динаміки залежності оптичної густини (D) К від концентрації (C).

Для кількісного визначення К у комбінованому ЛЗ, який містить КАС, Ф і К, наважку обробляли в лужному середовищі з pH близько 10 та проводили екстракцію досліджуваного розчину К хлороформом.

Полноту втяжки К було вивчено за допомогою застосування СМС. При цьому встановлено, що в максимумі поглинання К при 275 нм після останньої екстракції D кофеїну була близько 0.

Таким чином, після всіх екстракцій нами було отримано один спектр К з максимумом поглинання при довжині хвилі 275 нм. Ця обставина дозволила звести багатокомпонентну систему до однокомпонентної і розробити методику кількісного визначення К у суміші з КАС і Ф. В даному випадку супровідні речовини не заважають визначенняму тому, що їх оптична густина у максимумі поглинання К близька 0 (рис. 2).

Рис. 1. УФ-спекти поглинання К досліджуваного розчину ( $C=10 \text{ мкг/мл}$ ) (1), робочого стандартного зразка К (2) та розчину плацебо препарату (3) у хлороформі



При цьому інтенсивність поглинання прямо пропорційна концентрації К у межах концентрацій від 2 до 20 мкг/мл. Як видно з рис. 2, залежність оптичної густини (D) від концентрації (C) К у хлороформі підпорядковується закону світлопоглинання Ламберта—Бугера [2, 3].

Встановлено, що у хлороформі К у досліджуваному (D досл.) і стандартному зразках (D ст.) стабільний протягом години (табл. 1).

Як видно з даних, наведених у табл. 1, оптична густина досліджуваного і стандартного розчинів К практично не змінюється протягом години.

Починаючи з 70 хв зберігання досліджуваного і стандартних розчинів К, оптичні густини цих розчинів починають зростати,

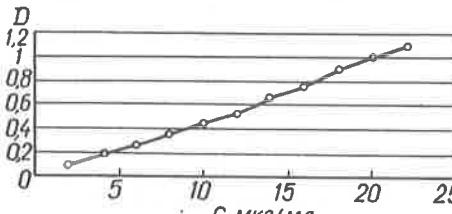


Рис. 2. Залежність оптичної густини від концентрації К у хлороформі, мкг/мл

тобто К у хлороформі посту-  
пово починає руйнуватися.

## Результати та їх обго- ворення

На основі результатів проведених експериментальних досліджень розроблено методику кількісного визначення СР (кофеїну) при спільній присутності з психотропною речовиною (фенобарбіталом) у комбінованому препараті, що може бути використано у судовій фармації при проведенні СХФЕ цих об'єктів.

Методика кількісного визначення кофеїну здійснюється за наступною схемою: близько 1,8 г порошку розтертих таблеток (точна наважка) вміщують у ділильну лійку з 10 мл води, струшують протягом 2—3 хв, додають 10 мл розчину аміаку і знову струшують протягом 3 хв. Далі додають 20 мл хлороформу і повільно струшують протягом 3 хв (у випадку утворення емульсії додають 0,5 г натрію хлориду). Після поділу шарів хлороформний шар фільтрують через паперовий фільтр, який містить 2 г натрію сульфату безводного, у мірну колбу місткістю 100 мл. Розчин у ділильній лійці обробляють хлороформом ще 4 рази по 20, 20, 15 та 10 мл відповідно протягом 3 хв щоразу, фільтруючи хлороформні витяжки через той самий фільтр у ту саму мірну колбу. Об'єм розчину в колбі доводять хлороформом до мітки та перемішують (розчин А). 20 мл отриманого розчину А вміщують у ділильну лійку, що містить 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і струшують протягом 3 хв. Після поділу шарів хлороформну витяжку фільтрують у мірну колбу місткістю 50 мл через фільтр, що містить 2 г натрію сульфату безводного. Розчин, який залишився у ділильній лійці, обробляють хлороформом ще тричі по 20, 10, 15 та 10 мл відповідно протягом 3 хв щоразу і фільтрують хлороформні витяжки через той самий фільтр у ту саму мірну колбу. Об'єм розчину в колбі доводять хлороформом до мітки і перемішують.

1,5 мл отриманого розчину вмішують в мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину хлороформом до мітки і перемішують. Вимірюють оптичну густину досліджуваного розчину і РЗС на спектрофотометрі при довжині хвилі 275 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як розчин порівняння хлороформ. Паралельно вимірюють оптичну густину розчину РЗС кофеїну.

Вміст кофеїну безводного в одній таблетці, в грамах (Х), вираховують за формuloю

$$X = \frac{D_1 \cdot 5 \cdot m_0 \cdot b}{D_0 \cdot m_1 \cdot 6},$$

де  $D_1$  — оптична густина досліджуваного розчину;

$D_0$  — оптична густина розчину РЗС кофеїну;

$m_0$  — маса наважки РЗС кофеїну;

$m_1$  — маса наважки препарату;

$b$  — середня маса однієї таблетки.

Таблиця 1

Результати спектрофотометричного дослідження  
стабільності К в хлороформі

Хвилина	Оптична густина розчинів		Примітка
	досліджуваного	стандартного	
5	0,4108	0,4122	стабільний
10	0,4109	0,4120	«
15	0,4107	0,4119	«
20	0,4108	0,4123	«
30	0,4108	0,4123	«
40	0,4107	0,4123	«
50	0,4105	0,4123	«
60	0,4108	0,4130	«
70	0,4181	0,4193	оптична густина зростає, розвин нестійкий
80	0,4269	0,4281	Те ж
90	0,4360	0,4380	«

Точність методики кількісного визначення СР (кофеїну) встановлювали на модельних сумішах препарату (табл. 2).

Таблиця 2

*Метрологічні характеристики методики кількісного визначення кофеїну у модельних сумішах досліджуваного препарату*

C, мкг\мл	f	X <sub>cp</sub> , %	S <sup>2</sup>	S <sub>cp</sub>	P(f, t)	t	Δ X <sub>cp</sub>	ε, %	μ
10	5	0,0149	$5,5 \cdot 10^{-8}$	$1,02 \cdot 10^{-4}$	0,95	2,778	0,0003	1,69	—

Як видно з даних, наведених у табл. 2, відносна помилка визначення ( $\epsilon$ , %) К становить 1,69 %. Це свідчить про високу точність визначення і відтворюваність результатів від досліду до досліду. Результати аналізу ( $\mu$ ) не обтяжені систематичною помилкою.

Таким чином, проведені дослідження надали можливості розробити чутливу, відтворювану методику кількісного визначення СР — кофеїну при її сумісній присутності з психотропною речовиною (фенобарбіталом) у комбінованій суміші за допомогою однохвильової спектрофотометрії.

## Висновки

1. Теоретично обґрунтовано доцільність використання однохвильової спектрофотометрії як високочутливого, експресного та доступного методу дослідження при проведенні кількісної оцінки кофеїну в комбінованому препараті.
2. Підібрано оптимальні умови проведення методики визначення сильно-діючої речовини — кофеїну у суміші з психотропною речовиною — фенобарбіталом та кислотою ацетилсаліциловою.
3. Розроблено судово-фармацевтичну методику визначення СР (кофеїну) при спільній присутності з психотропною речовиною (фенобарбіталом) у комбінованому препараті.

1. Анализ сложных порошков с кофеином: Информ. письмо / Сост. В.А.Шаповалова, Л.В.Василенко, Л.П.Лещенко. — Х., 1993. — Вып. 5. — По проблеме "Фармация". — 4 с.
2. Берштейн И.Я. // Журн. анализ химии. — 1988. — Т. 43, № 11. — С. 1962—1967.
3. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — Вып. 1. — М.: Медицина, 1990. — 397 с.
4. Инструктивно-методические материалы по анализу некоторых сложных лекарственных форм / В.А.Шаповалова, Л.Е.Василенко, Л.И.Зинченко и др. — Х., 1993. — 15 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 243 с.
6. Пиняжко Р.М., Каленюк Т.Г. Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе. — К.: Здоров'я, 1976. — 88 с.
7. Спізженко Ю.П. // Ліки України. — 1999. — № 10—11. — С. 4—15.
8. Уголовный кодекс Украины: Научно-практический комментарий / Отв. ред. С.С.Яценко, В.И.Шакун. — К.: Правові джерела. — 1998. — С. 971—1011.
9. Уголовный кодекс Украины: Научно-практический комментарий / Отв. ред. В.И.Шакун, С.С.Яценко. — 5-е изд., доп. — К.: Л.С.К. Правові джерела, 1999. — С. 969—972.
10. Ужик В.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О. та ін. Судова хіміко-фармацевтична експертиза лікарських засобів по кримінальним справам у промисловій фармациї / Уч. зб.: Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті. — Х., 1999. — С. 766.
11. Фармацевтический анализ лекарственных средств / Под общ. ред. В.А.Шаповаловой. — Х.: ИМП "Рубикон", 1995. — 400 с.
12. Шаповалова В.А. Абсорбционные методы анализа в контроле качества детских лекарственных форм. — Х., 1995. — Деп. В ГНТБ Украины 25.01.95, № 229. — 10 с.
13. Шаповалова В.А., Емельяненко К.В. Применение химических методов в анализе органических лекарственных веществ. Сообщение 2. — Х., 1994. — Деп. В ГНТБ Украины 25.11.94, № 2246. — 20 с.
14. Шаповалова В.О. // Фармац. журн. — 1997. — № 1. — С. 112—116.
15. Шаповалов В.В. Розробка науково-практических основ в організації та проведенні судової хіміко-фармацевтичної експертизи лікарських засобів: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1997. — 25 с.
16. Шаповалова В.А., Шаповалов В.В. Справочник по правовой и судебной фармации. — Х.: Торсинг, 1997. — 656 с.
17. British Pharmacopoeia. — London, 1998. — Vol. 1. — 2040 р.

18. Shapovalova V., Zabolotny V., Shapovalov V. // Abstract 5-th World Congress: Innovations in Psychiatry. — London, 1998. — Vol. 8—9. — P. 38.  
19. The United States Pharmacopoeia 23. — Kway. — Rockville. — MD, 1995. — 5991 p.

Надійшла до редакції 22.06.2000.

*В.В.Шаповалов, В.О.Шаповалова, С.Л.Петренко, О.И.Мінко*

**СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА КОФЕИНА  
В КОМБИНИРОВАННОМ ПРЕПАРАТЕ**

Теоретически обоснованы физико-химические исследования по разработке методики количественного определения кофеина в комбинированном лекарственном препарате. Предложенна чувствительная и экспрессная методика количественной оценки сильнодействующего вещества кофеина в смеси с психотропным веществом фенобарбиталом для целей судебной химико-фармацевтической экспертизы.

*V.V.Shapovalov, V.A.Shapovalova, S.L.Petrenko, O.I.Minko*

**FORENSIC & PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL EXAMINATION OF  
STRONGACTION SUBSTANCE CAFFEIN IN THE COMBINED MEDICINE**

**SUMMARY**

Physical and chemical investigation of the quantitative analysis methods of caffeine in the combined medicine were theoretically based.

Proposed sensitive and express methodic of quantitative caffeine analysis in the mixture with psychotropicical medicinal substance — phenobarbital — for goals of forensic chemical & pharmaceutical examination.

УДК 615.322:615.07:547.458.65

*В.І.ЛІТВІНЕНКО, чл.-кор. ІА України, О.О.ТРУБНИКОВ, аспірант,  
І.Л.ОККЕРТ, асистент, Н.В.ПОПОВА, канд. фармац. наук, доц.*

**СТАНДАРТИЗАЦІЯ РОСЛИННОЇ СИРОВИННИ,  
ЩО МІСТИТЬ ГЛЮКОФРУКТАНИ**

*Національна фармацевтична академія України*

Глюкофруктани вищих рослин, одним з яких є інулін, виявляють імуно-модулючу, протипухлинну та протизапальну активність. Сировина, що містить інулін, широко використовується на практиці і позитивно впливає на регуляцію обміну речовин при захворюваннях цукровим діабетом, атеросклерозом, ожирінням. Відомо, що інулін діє комплексно і придатний для лікування інфекційних хвороб, а також може застосовуватись як антикоагулянт [1, 9, 10, 14, 15].

Комплекси гемоглобіну з інуліном, що мають спорідненість до кисню, запропоновані як кровозамінники [9, 16].

Полісахариди (у т.ч. інулін), пов'язані з оксиліровою акриловою матрицею, є ефективними адсорбентами для розподілу лейкоцитів або виділення сусpenзій клітин крові [9].

Полісахаридні композиції для лікування та профілактики захворювань печінки та дитячого харчування запатентовані фірмою Boehringer [9].

Одержаній за спеціальною технологією інулін може бути ефективним при імунотерапії пухлин (меланоми зокрема) та лікуванні інфекційних і викликаних паразитами захворювань [1, 9, 12, 15].

Сульфовані карбоксиметилпохідні інуліну запатентовані як лікарські засоби з низькою токсичністю, що використовуються для лікування ВІЛ [9, 10].

Ряд авторів запропонували при визначенні рівня пропередину у крові використовувати як комплексоутворювач замість зимозалу інулін, оскільки він не має антикомплементарних властивостей [9, 10].

Рослини, що містять інулін, використовуються не тільки для його витяжки, але і можуть відразу перероблятися для отримання інших кінцевих продуктів. Наприклад, кореневище з коренями рапонтикума використовують для отримання густого та сухого екстрактів і препарату "Екдистен", артишок є джерелом етанолу, а з цикорію переважно виробляють сироп фруктози шляхом кислотного або ензиматичного гідролізу інуліну або інулінового рослинного екстракту [3, 5, 7, 13, 15].

Полісахариди, що містять фруктозу, накопичуються в рослинній сировині в різних формах. За природою головних полімерних зв'язків фруктозані поділяються на дві групи: до першої належить група інуліну (містить 2,1-зв'язки); до другої — група флеїну (містить 2,6-зв'язки). Найпоширенішою формою є інулін, який являє собою лінійний полісахарид, де залишки  $\beta$ -D-фруктофуранози пов'язані 1,2 глікозидними зв'язками, полімерний ланцюг інуліну закінчується нередукованим залишком  $\alpha$ -D-глюкози. Крім лінійних полісахаридів у рослинній сировині зустрічаються розгалужені фруктани, в яких до лінійного ланцюжка інулінового типу приєднані бічні ланцюжки.

Проте останнім часом з рослинної сировини виділено інші поліфруктани, які відрізняються від відомих молекулярною масою або іншими показниками [2, 11, 14]. Так, нещодавно виявлено, що підземні органи рослин родини Айстрові містять  $\beta$ -D-фруктофуранозиди, які утворюють гомологічний ряд, кожний член якого відповідає основній формулі  $\Gamma \sim \Phi - [\Phi]_n$ , де  $\Gamma \sim \Phi$  — цукрова група,  $-[\Phi]$  — залишок фруктофуранози. Глюкоза — складова частина молекули фруктозану — є кінцевим залишком у ланцюга, що закінчується нередукованою цукровою групою. Залишки D-фруктози поєднуються в ланцюг  $\beta-(2 \rightarrow 1)$ зв'язками. Гомологічний ряд фруктозанів починається з сахарози — нижчого гомолога (при  $n = 0$ ), а не з фруктози. Наступним є трисахарид кестоза, і далі йде тетрасахарид. Кожний попередній олігофруктозид відрізняється від наступного на один залишок фруктози. Згідно з номенклатурою оліосахаридів вони відповідно називаються (фруктозил) сахароза, (фруктозил)<sub>2</sub> сахароза, (фруктозил)<sub>3</sub> сахароза тощо. Вищим гомологом цього ряду є інулін, при цьому  $n = 35$  [2, 9, 11, 14].

В Україні, Росії та інших країнах СНД лікарські препарати на основі інуліну не зареєстровано [7, 8, 13]. За кордоном вони використовуються як тест-препарат для функціональної діагностики захворювань нирок (діагностичний засіб на гломерулярну (клубочкову) фільтрацію нирок). У США та Великобританії з цією метою застосовується 10 % ізотонічний розчин інуліну для ін'єкцій, у Чехії — препарат інулін, що є стерильною апірогенною речовою [16—20].

Значні коливання у вмісті інуліну в підземних органах рослин, які наводяться в науковій літературі, пояснюються тим, що під інуліном одні розуміють тільки інулін, а інші — суміш інуліну із супутніми поліфруктозанами (інулідами). Незважаючи на те, що останні вилучаються гарячою водою, вони відрізняються меншою молекулярною масою і більш низьким ступенем полімеризації. Тому питання стандартизації рослинної сировини, що містить інулін (чи глюкофруктани), є актуальним.

## Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були підземні органи цикорію звичайного і рапонтикума сафлоровидного (культуривані та дикорослі), заготовлені восени 1998—1999 рр. на фармакопейних ділянках ДНЦЛЗ та НФАУ.

Для стандартизації сировини, що містить глюкофруктозу, було використано методику визначення суми фруктозанів після їх кислотної трансформації, запропоновану В.М.Бубенчиковою та модифіковану стосовно об'єктів дослідження [3, 12].

В основу методики покладено спектрофотометричне визначення продуктів кислотної дегідратації фруктози, яке ґрунтуються на здатності цукрів (фруктози, сахарози) при нагріванні з концентрованими кислотами утворювати продукти — похідні фурфуролу, поглинання яких знаходиться в області 200—380 нм. Аналітичний метод, запропонований Гарретом і Бланшем, ґрунтуються на обробці цукрів 0,1 н розчином хлористоводневої кислоти при температурі 80 °С. Продукт трансформації має максимум поглинання в області 285 нм і являє собою 5-гідроксиметилфурфурол (він стабільний протягом двох годин). Це дозволяє проводити безпосереднє спектрофотометрування 5-гідроксиметилфурфуролу у витяжках із сировини після кислотного гідролізу без додаткових стадій очищення.

З огляду на те, що вуглеводи гідролізуються з різною швидкістю, було вивчено динаміку їх гідролізу 5 % хлористоводневою кислотою.

При дослідженні кінетики утворення продукту трансформації фруктози (5-гідроксиметилфурфуролу) отримували водні витяжки з коренів рапонтикума та цикорію звичайного, після чого проводили контроль повноти утворення 5-гідроксиметилфурфуролу спектрофотометричним методом при  $\lambda$  285 нм через кожні 30 хв. Установлено, що максимальна кількість 5-метоксиметилфурфуролу утворюється через 2,5 год після початку гідролізу (рис.).

При визначенні диференціальних спектрів поглинання розчину фруктози-стандарту і водного розчину з кореневищ та коренів рапонтикума і коренів цикорію після кислотного гідролізу виявлено збіг диференціальних спектрів поглинання фруктози-стандарту і водних витяжок з рослинної сировини після кислотного гідролізу, що дозволило використати фруктозу як стандартну речовину.

Для розробки методики кількісного аналізу фруктанів у рослинній сировині був побудований калібрувальний графік залежності оптичної густини 5-гідроксиметилфурфуролу із фруктози-стандарту від її концентрації, а також установлено питомий показник оптичної густини 5-гідроксиметилфурфуролу.

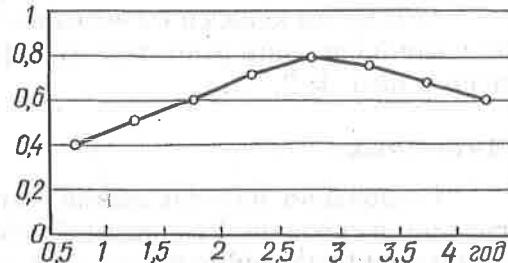
Об'єктами дослідження були підземні органи дикорослих та культуриваних рослин — рапонтикума сафлоровидного та цикорію звичайного.

1 г сировини (точна наважка) вміщували в колбу місткістю 250 мл, заливали 100 мл води, колбу закривали зворотним холодильником і нагрівали на киплячому водяному огрівнику протягом 60 хв.

Охолоджену витяжку фільтрували через складчастий паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 100 мл і доводили водою до мітки.

2 мл витяжки вміщували у кругло-донну колбу місткістю 100 мл, доводили до 50 мл 5 % розчином хлористоводневої кислоти, закривали зворотним холодильником і гідролізували 2,5 год на киплячому водяному огрівнику.

2 мл охолодженого гідролізату вміщували в мірну колбу місткістю 50 мл і



Вплив тривалості гідролізу витяжки з підземних органів досліджуваних рослин родини Айстрові на повноту утворення 5-гідроксиметилфурфуролу

доводили до мітки 5 % розчином хлористоводневої кислоти. Визначали оптичну густину розчину на спектрофотометрі СФ-26 ЛОМО при  $\lambda$  285 нм у кюветі з робочим шаром завдовжки 1 см. Як розчин порівняння використовували суміш, що містила 2 мл солянокислого розчину водної витяжки до гідролізу, і доводили 5 % хлористоводневою кислотою до 50 мл.

Вміст суми фруктозанів у сировині в перерахунку на фруктозу розраховували за відповідними формулами з використанням питомого показника поглинання 5-гідроксиметилфурфуролу і за калібрувальним графіком.

*Розрахунок вмісту суми фруктозанів у сировині в перерахунку на фруктозу за питомим показником поглинання*

$$X, \% = \frac{D \cdot 100 \cdot 50 \cdot 50}{E \cdot 2 \cdot 2 \cdot a},$$

де  $X, \%$  — кількісний вміст суми фруктозанів, %;

$D$  — оптична густина розчину, що досліджувався;

100 — об'єм мірної колби, що використовувалась для збирання витяжок, мл;

50, 50 — об'єм розчинів, що використовувались для розведення та аналізу, мл;

$E$  — питомий показник поглинання 5-гідроксиметилфурфуролу при  $\lambda$  285 нм;

2, 2 — об'єми витяжок, взятих для розведення та аналізу, мл;

$a$  — точна наважка сировини, г.

*Розрахунок вмісту суми фруктозанів у сировині в перерахунку на фруктозу за калібрувальним графіком*

$$X, \% = \frac{C \cdot 100 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100 \%}{2 \cdot 2 \cdot a},$$

де  $C$  — кількість фруктози, знайдена за калібрувальним графіком, г/мл.

Решта позначень така сама, як у попередньому випадку.

Результати кількісного визначення суми фруктозанів у дикорослій та культивованій сировині рапонтикуму сафлоровидного і цикорію звичайного наведено в табл. 1, 2.

## Висновок

Розроблено модифікований метод кількісної оцінки вмісту фруктанів у рослинній сировині. Встановлено питомий показник оптичної густини 5-гідроксиметилфурфуролу і побудовано калібрувальний графік для визначення суми фруктанів у рослинній сировині. Визначено суму фруктанів у коренях цикорію, а також у кореневищі та коренях рапонтикума сафлоровидного культивованих і дикорослих.

Таблиця 1

Результати визначення кількісного вмісту суми фруктозанів у кореневищах та коренях рапонтикуму сафлоровидного і цикорію звичайного

№ досліду	Вміст суми фруктозанів			
	рапонтикум сафлоровидний за питомим показником поглинання	цикорій звичайний за питомим показником поглинання	цикорій звичайний за калібрувальним графіком	цикорій звичайний за питомим показником поглинання
<i>Культивовані рослини</i>				
1	29,6889	30,0000	49,6889	50,0000
2	29,6889	30,1400	49,6780	50,0000
3	28,6087	29,7600	48,6087	48,7500
4	28,6848	29,0000	49,6889	50,0000
5	27,7574	28,6250	50,7500	50,6250
<i>Дикорослі рослини</i>				
1	22,4058	22,5000	32,4058	32,5000
2	23,9181	24,3750	33,9181	34,3750
3	21,3256	21,2500	31,3256	31,2500
4	23,0539	22,5000	33,0539	32,5000
5	20,2454	20,0000	30,2454	30,0000

Таблиця 2

Кількісний вміст суми фруктозанів у шроті кореневища та коренях рапонтикуму сафлоровидного після отримання густого екстракту

№ досліду	Вміст суми фруктозанів, %	
	за питомим показником поглинання	за калібрувальним графіком
1	9,6889	10,0000
2	10,6889	10,1400
3	10,6087	9,7600
4	10,6848	9,0000
5	8,7574	8,6250

1. А.с. 2027441 РФ, МКИ А 61 К 35/78. Средство для профилактики и послеоперационного лечения злокачественных новообразований (его варианты) / Л.П.Бурага. — № 93047762/14. — Заявлено 21.09.93; Опубл. 27.01.95, Бюл. № 3.
2. Аспинал Г.О., Херст Е.Л. Методы химии углеводов: Пер. с анг. / Под ред. чл.-кор. АН СССР Н.К.Кочеткова — М.: Мир, 1967. — С. 370—371.
3. Бубенчикова В.Н. Фармакогностическое изучение некоторых видов семейства астровые и перспектива их практического использования: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Пятигорск, 1993. — 25 с.
4. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 2. — 336 с.
5. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Литвиненко В.И и др. // Вестн. пробл. биологии и медицины. — 1998. — № 3. — С. 23—32.
6. Кахана Б.М., Арасимович В.В. Биохимия топинамбура. — Кишинев: “Штиинца”, 1974. — 87 с.
7. Лекарственные средства, получаемые из растений // Экспресс-информ. М-ва мед. и микроб. пром-сти СССР ЦБНТИ. — 1987. — Вып. 4.
8. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 1998. — 1600 с.
9. Полисахарид инулин и его применение / Информационная справка. — Сост. Л.В.Дарда. — М.: РЦ “Фарммединфо”. — 1992. — 7 с.
10. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. — С.-Пб.: Мир и семья-95, 1996. — 571 с.
11. Топінамбур — сонячний корінь / Під ред. Л.Д.Бобрівника. — К.: Урожай, 1995. — 71 с.
12. Трубников А.А. Фармакогностическое изучение цикория обыкновенного дикорастущего и культивируемого в Ярославской области: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Пермь, 2000. — 23 с.
13. Указатель зарубежных фирм, занятых разработкой и производством фитохимических препаратов. — М.: НПО “Медбиоэкономика”, ВНИИСЭНТИ, 1992. — 110 с.
14. Чушенко В.Н., Дихтярев С.И., Литвиненко В.И и др. // Технология и стандартизация лекарств: Сб. тр. — Х.: ИГ “РИРЕГ”, 2000. — Т.2. — С. 265—278.
15. Яворський О.І. Фармакогностичне дослідження цікорію звичайного: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1997. — 22 с.
16. British Pharmacopeia Codex. — London: Pharm.Press, 1983. — 1433 р.
17. Reynolds L.E.F. Martindale. The Extra Pharmacopea. — 29 ed. — London: Pharm. Press, 1989. — 1896 р.
18. The Merck Index-20 ed, Merck and Co, Whitehouse, N.Y.,USA, 1996. — 1580 р.
19. The United States Pharmacopea 22 ed., US Pharm. Conv Inc. — 1990. — 2067 р.
20. Trease and Evans, W.C. Pharmacognosy. — London: Philadelphia, Toronto: WB Saunders, 1996. — 832 р.

Надійшла до редакції 16.01.2001.

*В.И.Литвиненко, А.А.Трубников, И.Л.Оккерт, Н.В.Попова*

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ГЛЮКОФРУКТАНЫ

Представлены результаты стандартизации лекарственного сырья, содержащего глюкофруктаны: подземные органы цикория обыкновенного, лопуха обыкновенного, одуванчика лекарственного, рапонтикума сафлоровидного. В результате разработан модифицированный метод количественной оценки содержания фруктанов в растительном сырье. Установлен удельный показатель оптической плотности 5-гидроксиметилфурфурола и калибровочный график для определения суммы фруктанов в растительном сырье. Определена сумма фруктанов в корнях цикория и корневище и корнях рапонтикума сафлоровидного культивированных и дикорастущих.

*V.I.Litvinenko, O.O.Trubnikov, I.L.Okkert, N.V.Popova*

## STANDARDIZATION OF RAW MATERIAL WHICH CONTAINS GLUCOFRUCTANS

### SUMMARY

The results of researches of standardization of raw material, which contains glucofructans of underground organs of *Cichorium intybus*, *Taraxacum officinale*, *Arctium lappa*, *Rhaponticum carthamoides* are presented. The result of our work is a modification of the method of quantitative analysis of fructans in raw material. It has been determined a specific index of optical density of 5-hydroxymethylfurfural and calibrated diagram for determination of sum of fructans in raw material. It has been studied the sum of fructans in roots of *Cichorium intybus*, in roots and rhizoma of cultivated and wild *Rhaponticum carthamoides*.

## ВІВЧЕННЯ ВПЛИВУ ОБЛІПИХОВО-М'ЯТНОЇ ОЛІЇ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ УРЕМІЇ

Івано-Франківська державна медична академія

Обліпихово-м'ятну олію було рекомендовано Фармакологічним комітетом МОЗ України до медичного застосування з 1997 р. З того часу єдиним її виробником в Україні є ТзОВ “Фітолік” (Івано-Франківськ).

Виробляється обліпихово-м'ятна олія за затверденою фармакопейною статтею і технологічними регламентами. При розробці нового препарату фахівці сподівалися на те, що цьому комбінованому препарату будуть притаманні фармакологічні властивості його складових — обліпихової та м'ятної олій і не тільки проста сумація дії, але і потенціювання відомих біологічно активних складових олій. Ці сподівання підтвердили багаторічні експериментальні та клінічні дослідження. Незважаючи на те, що обліпихово-м'ятна олія пройшла клінічні випробування, кілька напрямків її біологічної активності лишилися поза увагою дослідників.

Під час доклінічного і клінічного випробувань олії, в основному, вивчалась її антивиразкова дія і лікувальні властивості у хворих гастроenterологічного профілю. Новий препарат вірогідно був більш активний, ніж чиста обліпихова олія, антивиразкова дія якої досить широко вивчена [11, 17].

У переліках фармакологічних властивостей і використання обліпихової олії ми не знайшли даних про її дію на функцію нирок [3, 6, 7, 18], хоча біологічну дію обліпихової олії, як і інших каротинвмісних олій, достатньо повно вивчено [4, 5, 10].

Другою складовою нового препарату є м'ятна олія, яка має протизапальні та аналгетичні властивості, рефлекторно розширює судини серця і головного мозку та легенів [2, 10]. М'ятна олія містить до 70 % ментолу. Останній входить до складу низки лікарських засобів — валідолу, корвалолу, крапель Зеленіна, препаратів, застосування яких показано при захворюваннях, що супроводжуються спазмами коронарних судин, гладеньких м'язів (печінкові, ниркові, кишкові коліки, нудота, морська хвороба, спастичний ентероколіт), а також при посиленні бродильних процесів [2, 5, 10, 14]. Є поодинокі роботи і про позитивний вплив обліпихово-м'ятної олії на систему згортання крові [8, 9, 12, 13].

Метою даної роботи було вивчення дії обліпихово-м'ятної олії на функцію нирок на моделі важкого їх ураження і стійкого передуремічного стану. Обліпихово-м'ятну олію одержували за різними технологіями, екстрагуючи сировину різними екстрагентами: гексаном, хлороформом, хладоном, вуглекислотою. Екстрагенти повністю видаляли з одержаних олій при низькому тиску в роторному випарювачі.

Розвиток уремії у людини пов'язаний з розростанням сполучної тканини в нирках (первинно або вторинно зморщені нирки) та значним зниженням функції ниркової паренхіми. А.В.Сосунов і В.А.Шалімов [15] розробили експериментальну модель, близьку до змін, які відбуваються у нирках людини під час уремії. Більш шурів, які знаходилися під ефірним наркозом, фіксували на операційному столі спинкою додогори. Поверхню нирок, витягнутих через по-перекові розрізи, змазували 10 % настойкою йоду, після чого повертали в їх ложе і рану наглухо зашивали. Як правило, важкі післяоператійні ускладнення (кровотечі, перитоніт, нагноення тощо) не виникали. Вже через кілька го-

дин після операції тварини рухалися, хоча і були пригнічені. Для біохімічного дослідження кров брали з вени хвоста. За даними літератури [15, 16] вміст залишкового азоту в артеріальній крові інтактних нормальних тварин коливався в межах 27—39 мг%, а у венозній крові в межах — 29—38 мг%. Для дослідження кров брали з правого (венозна) та з лівого (артеріальна) шлуночків серця. У піддослідних тварин рівень залишкового азоту підвищувався в артеріальній крові до 55 мг%, а у венозній — до 68 мг%, починаючи з першої доби і до 40—45 діб досліду.

Автори моделі [15] наводять дані гістоморфологічного дослідження нирок і описують ранні та пізні стадії змін. На ранній стадії привертають увагу некробіотичні і некротичні процеси, особливо виражені у корковій частині нирок. Залежно від ступеня ураження нирок виникає більше чи менше виражений поверхневий або глибокий некроз коркової речовини нирок. Як у корковому, так і у мозковому шарах нирок розвивається дифузний запальний процес. Значні запальні зміни виникають і в жировій тканині навколо нирки. Паранефральна тканина також некротизується. Починаючи з 20 доби, запальні зміни у нирках і жирових шарах навколо нирок зменшуються. У корковій речовині нирок і в нирковій капсулі з'являються ознаки утворення уражених тканин. Особливо інтенсивно розвивається сполучна тканина в корковому шарі.

Найсуттєвіша морфологічна зміна, виявлена при цій експериментальній патології, — склероз маліпігієвих тілець. У перші кілька діб після операції в них відмічаються явища гострого запалення. На другому тижні після операції поволі починається зморщування ниркових тілець і кровоносних судин — ниркових артеріол. В кінці першого на початку другого місяця відмічається дифузне розростання сполучної тканини в нирках з формуванням капсули з фіброзної рубцевої тканини. Багато ниркових тілець навколо проростають сполучною гіаліновою тканиною. Таким чином, у нирках розвивається дифузний нефросклероз. Відмічається деякий паралелізм між біохімічними та морфологічними змінами. При більш значному ураженні ниркової паренхіми, обширній деструкції коркової речовини нирок виявляється і більш виражений вміст залишкового азоту крові. Описана модель як в морфологічному, так і в біохімічному відношенні відповідає субуремічному стану організму і може бути застосована у хронічному досліді з метою експериментальної терапії. Модель експериментальної уремії у білих щурів має схожість з субуремічним станом хворих з нирковою недостатністю. На вищепередбаченої моделі можна вивчати ефективність лікарських препаратів і лікувальних засобів, спрямованих на усунення ниркової недостатності та уремічної інтоксикації.

Залишковий азот крові визначали після мінералізації прямою реакцією з реактивом Неслера (метод Боданського). Принцип методу полягає в тому, що безбілкову рідину, добуту після осадження білків сироватки крові, спалюють з сірчаною кислотою. При цьому всі азотисті речовини переходят в сульфат амонію. Амонійна сіль, що утворилася під час взаємодії з реактивом Неслера, дає жовте забарвлення, інтенсивність якого порівнюють із стандартним розчином, що містить відому кількість азоту [1]. Олії, що вивчалися, вводили протягом 40 діб у дозі 7 мг/кг на добу (курсова доза за 40 діб — 280 мг/кг) перорально, в перерахунку на бета-каротин і каротиноїди.

Усі одержані цифрові дані оброблено методом варіаційної статистики.

Як видно з наведених у таблиці даних, через 40 днів після операції рівень залишкового азоту підвищувався від  $33 \pm 0,7$  мг% до  $60 \pm 1,0$  мг%, або на 81,2 %. Це значне підвищення статистично вірогідне ( $P < 0,05$ ). В чотирьох лікованих групах щурів введення обліпіхово-м'ятної олії, одержаної за різними технологіями з застосуванням різних екстрагентів, статистично вірогідно попереджало підвищення рівня залишкового азоту у тварин, але не нормалізувало його

повністю. Різниця між лікувально-профілактичною дією чотирьох варіантів обліпихово-м'ятних олій, одержаних за різними технологіями, статистично не вірогідна. Таким чином, лікувально-профілактична дія досліджуваних олій виражена приблизно однаково, незважаючи на різні середні цифри залишкового азоту (див. табл.).

*Вплив обліпихово-м'ятних олій, одержаних за різними технологіями, на рівень залишкового азоту (мг%) у крові щурів з експериментальним субуремічним станом (n = 16)*

Статистичні показники	Вихідні дані (до операції)	Гіперазотемія через 40 діб після операції	Введення обліпихово-м'ятної олії, одержаної екстракцією різними екстрагентами			
			гексан	хлороформ	хладон	вуглекислота
M ± m	33 ± 0,7	*60 ± 1,0	*43**±1,2	*40**±1,0	*41**±1,2	*39**±0,7
% зміни відносно норми		+81,8	+30,3	+21,2	+24,2	+18,2

\* Вірогідність результатів порівняно з вихідними даними ( $P < 0,05$ ).

\*\* Вірогідність результатів порівняно з гіперазотемією через 40 діб після операції ( $P < 0,05$ ).

Як видно з даних, наведених у табл., через 40 діб після операції залишковий азот крові підвищувався майже вдвое, відсоток зміни відносно норми становив 81,8. При пероральному введенні обліпихово-м'ятних олій, одержаних екстракцією різними екстрагентами, протягом 40 діб після операції (лікувально-профілактична дія) підвищення залишкового азоту було значно меншим і в усіх групах піддослідних тварин вірогідно нижчим за контроль (гіперазотемія без лікування), хоча в усіх групах підвищення загального азоту було вірогідним відносно показників у інтактних нормальнích тварин. Отже, всім оліям, що вивчалися, притаманна лікувально-профілактична дія приблизно однакової вираженості. Таким чином обліпихово-м'ятні олії, які мають значну лікувально-профілактичну дію, можна одержувати доступним для виробника методом, застосовуючи різні екстрагенти — хлороформ, гексан, хладон, вуглекислоту. Відомо, що хлороформ є найкращим розчинником для бета-каротину та каротиноїдів [4]. Гексан відноситься до розчинників, які легко запалюються, тому застосовувати його при одержанні великої кількості обліпихово-м'ятної олії не доцільно.

## Висновок

Одержано в експерименті дані щодо лікувальної дії обліпихово-м'ятної олії при ураженні нирок і субуремічному стані, які можна використовувати в клінічних умовах при запальних захворюваннях нирок, враховуючи гіпоазотемічний ефект обліпихово-м'ятної олії, одержаної за різними технологіями.

1. Аксененко Л.П., Баркаган З.С., Гетте З.П. Клінічна лабораторна діагностика: Практичні заняття з клінічної біохімії. — К.: Вищ. шк., 1994. — 423 с.
2. Алтамышев А.А. Лекарственные богатства (природного происхождения). — Фрунзе: Кыргызстан, 1974. — 292 с.
3. Гродзинський А.М. Лікарські рослини: Енцикл. довідник. — К.: Голов. ред. УРЕ ім. М.П.Бажана, 1991.
4. Кудрицкая С.Е. Каротиноиды плодов и ягод. — К.: Вищ. шк., 1990. — С. 104.
5. Ліпкан Г.М. // Фітотерапія в Україні. — 1998. — № 2—3. — С. 11—13.
6. Ліпкан Г.Н. Целебные свойства растений с ягодными и ягодоподобными плодами. — К.: Здоров'я, 1986. — С. 30—32.
7. Ліпкан Г.Н. Применение плодово-ягодных растений в медицине. — К.: Здоров'я, 1988. — 152 с.
8. Ліпкан Г.М., Гетте З.П., Заїка І.М. та ін. // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. — 1998. — Вип. 7, Кн. 2. — С. 755—768.
9. Ліпкан Г.Н., Кузьменко І.І., Мхитарян Л.С. // Школа академіка А.И.Черкеса: Тез. докл. — К., 1994. — С. 55—56.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 13-е изд. — Х.: Торсинг, 1997. — Т.2. — 592 с.
11. Попова Л.Н. // Новое в биологии и фармакологии облепихи. — Новосибирск, 1991. — С. 125—128.

12. Семенів Д.В., Фундитус В.Я., Ліпкан Г.М. та ін. // Фармакол. вісн. — 2000. — № 6. — С. 14—15.
13. Семенів Д.В., Ліпкан Г.Н., Фундитус В.Я. и др. // Провизор. — 2000. — № 22. — С. 26.
14. Семенова А., Шувалова О. Лечение маслами. — С.-Пб.: Нев. пр., 1999. — С. 88—89.
15. Сосунов А.В., Шалимов В.А. // Фармакол. и токсикол. — 1953. — № 5. — С. 60—63.
16. Терехов Н.Т., Ліпкан Г.Н., Аношина М.Ю. и др. // Пат. фізіол. и эксперим. терапия. — 1985. — № 2. — С. 92—93.
17. Циммерман Я.С., Михайлівська Л.В. // Клін. медицина. — 1987. — № 2. — С. 77—83.
18. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. — К.: ИТЭМ, 1993. — 384 с.

Надійшла до редакції 07.02.2001.

## V.Ya.Funditus

### ІЗУЧЕННЯ ВЛИЯННЯ ОБЛЕПИХОВО-МЯТНОГО МАСЛА НА ТЕЧЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ УРЕМИЇ

Представлены данные, характеризующие лечебно-профилактическое действие нового препарата — облепихово-мятного масла при экспериментальной уремии. Препарат обладает статистически достоверным благоприятным действием на функцию почек, что выражалось в статистически достоверном снижении общего азота в крови белых крыс. Масло облепихово-мятное получали с использованием различных экстрагентов — хлороформа, гексана, хладона, углекислоты. Полученные препараты обладали практически одинаковым фармакологическим эффектом.

## V.Ya.Funditus

### THE STUDY OF SEA-BUCKTHORN AND PEPPERMINT OIL'S EFFECTS ON THE COURSE OF THE EXPERIMENTAL UREMIA

#### SUMMARY

This study presents the data of treatment and prophylactic effects of a new preparation sea buckthorn and peppermint oil in experimental uremia. According to the statistics the preparation has ameliorating effect on renal function that has been proved by the decrease of total nitrogen in the blood of wite rats. The oil of sea-buckthorn and peppermint was obtained with the help of different extragents such as chloroform, hexan, chladon and carbonic acid. The obtained preparation had almost the same pharmacologic effect.

615.035:616.12-007.42.615

**К.Г.МАРЧЕНКО, аспірант**

### АНТИОКСИДАНТНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛОВАСТАТИНУ-КМП І ТЕКОМУ У ХВОРИХ З ГІПЕРЛІПІДЕМІЯМИ

*Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова*

Значна гіполіпідемічна ефективність статинів, узагальнена завдяки метааналізу 59 рандомізованих клінічних досліджень у 173 160 пацієнтів, при порівнянні з усіма відомими групами гіполіпідемічних препаратів дозволяє зробити висновок, що лише статини, успішно застосовані у світі протягом 20 років, сприяють вірогідному зниженню загальної та судинної смертності [1, 5]. Але стратегія створення ліків, що вибірково пригнічують синтез холестерину (ХС), навряд чи зможе повністю вирішити проблеми прогресування атеросклерозу враховуючи значення регулюючих впливів апобілків та фосфоліпідного складу ліпопротеїнів крові. Тому вивчення модифікації фосфоліпідів (ФЛ) в ліпідному обміні є також доцільним, тим більше, що ігнорування порушень у системах транспорту жирних кислот може привести до помилкового висновку, неправильного плану профілактичних програм. Фармакологічне втручання у філогенетичну сталість спектра ФЛ та у процеси синтезу ХС неминуче викликає розбалансованість стабільноті, може активізувати ліпідні аутопатогенні фактори, в т.ч. порушувати ліпідно-перекисний баланс, сприяти оксидантному стресу.

© К.Г.Марченко, 2001

Метою роботи було оцінити вплив ловастатину-КМП і текому, двох гіпоплідемічних препаратів вітчизняного виробництва, на параметри перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при три- і шесттижневому лікуванні.

## Матеріали та методи дослідження

Результати оцінки ефективності терапії ловастатином-КМП базувались на динамічному амбулаторному спостереженні за 42 хворими на ІХС та гіпертонічну хворобу (ГХ) з аналізом ліпідограм крові. Біохімічні дослідження у хворих проводились на базі лабораторії біохімії НДЦ ВДМУ за стандартними біохімічними методами. Матеріали щодо критеріїв включення та клінічних методів спостереження опубліковано раніше [8]. Наявність атеросклерозу було підтверджено проведеним УЗД міокарда у всіх хворих, у яких виявлялися симптоми атеросклерозу аорти, ремоделювання міокарда, ділянки гіпокінезії, іноді клапанні склеротичні порушення без змін гемодинаміки. Слід відмітити, що фармакотерапію хворих ловастатином-КМП проводили на тлі збереження інших факторів ризику: кожний другий—третій хворий відмічав у професійному анамнезі присутність агресивних впливів — токсичних парів, пилу, коливань температур. З побутових шкідливих звичок зберігається паління у 30 % хворих, ще 30 % хворих залишили паління 1–20 років тому, а також вживання алкоголю більше двох разів на місяць у 19 % хворих.

Слід звернути увагу на ці фактори ризику, тому що вони самі по собі можуть призводити до порушення ліпідно-перекисного балансу у хворих або вимагають напруги антиоксидантного захисту. Ці несприятливі середовищні фактори поєднувалися з негативним впливом генетичних: обтяжений спадковий анамнез спостерігався у хворих з боку матері в 40,5 % випадку, з боку батька — у 32,4 % випадку (інфаркт та ГХ у родичів).

На наступному етапі роботи для оцінки ефективності текому було запрошено 45 хворих з проявами ІХС та ГХ, верифікацію діагнозу проводили в кардіологічному відділенні обласної лікарні ім. М.І.Пирогова з подальшим амбулаторним спостереженням цих хворих. Після біохімічного дослідження порушення ліпідного обміну були виявлені у 27 хворих, яких і включили до групи спостереження при фармакотерапії текомом. Інші 18 хворих при оптимальних межах загального ХС увійшли до групи контролю — це хворі з клінічними проявами атеросклерозу без гіперхолестеринемії. Теком (виробництва ЗАТ “Київський вітамінний завод”) призначали по 1,0 г двічі на добу протягом трьох тижнів, препарат характеризується високим вмістом (понад 43 %) омега-3 ненасичених жирних кислот [6].

## Аналіз і обговорення одержаних результатів

До групи оцінки можливого впливу ловастатину-КМП на оксидантний стрес було включено хворих з початково більш високими показниками загального ХС крові. Відповідно, коли початкові параметри ХС були в межах помірної гіперхолестеринемії, ловастатин-КМП призначали хворим в дозі 40 мг/добу, по 20 мг у два прийоми — зранку і ввечері, з урахуванням короткого, тригодинного періоду напіввиведення та динаміки активності ГМГ-КоА редуктази.

Гіпохолестеринемічний ефект ловастатину-КМП у цій групі характеризувався позитивною динамікою, більш вразливою в перших три тижні лікування, із зниженням рівня загального ХС крові на 22,42 %, ЛПНЩ — на 22,3, індексу атерогенності — на 44,57, приросту ХС-ЛПВЩ — на 17,74 % (табл. 1). Менш чітка динаміка нормалізації показників ліпідного гомеостазу через шість тижнів, можливо, пояснюється механізмами саморегулювання в організмі, що спостерігалось як в літній, так і в осінній періоди лікування.

Динаміка МДА за перших три тижні терапії в літній період не супроводжувалась значним поліпшенням цього параметра, він знизився недостовірно лише на 8,93 %, тому наступних три тижні терапії хворі отримували комбіновану терапію ловастатином-КМП разом з предукталом (“Серв'є”)(табл. 1). Очевидно, що в цій групі хворих з початковою гіперхолестеринемією відсутній ефект ловастатину-КМП, але відмінна ефективність предуктала відома.

видно, що такий підхід відразу викликав вірогідне зниження МДА на 71 % від початкового рівня. Більше того, використання ловастатину-КМП восени протягом шести тижнів без “прикриття” антиоксидантам предукталом супроводжувалось навіть збільшенням рівня МДА на 11,7 %.

Таблиця 1

*Динаміка ліпідів крові при лікуванні ловастатином-КМП (40 мг/добу) з предукталом (60 мг/добу)*

Термін спостереження	Загальний ХС, мМ/л	ХС-ЛПВШ, мМ/л	ЛПНІЩ, г/л	Індекс атерогенний	МДА, мкМ/л
<i>Літній період</i>					
До початку терапії	7,07±0,50 100 %	2,10±0,10 100 %	9,35±0,67 100 %	2,34±0,39 100 %	4,14±0,43 100 %
Через три тижні терапії ловастатином	5,48±0,31 77,58 %	2,48±0,33 117,74 %	7,27±0,78 77,70 %	1,29±0,32 55,43 %	3,77±0,39 91,07 %
Через шість тижнів терапії ловастатином у поєднанні з предукталом	6,23±0,26 88,20 %	2,09±0,15 99,26 %	8,63±1,28 92,26 %	1,906±0,39 81,53 %	1,19±0,3 28,90 %
<i>Порівняльна група без терапії предукталом (осінній період)</i>					
До початку терапії	6,63±0,37 100 %	2,09±0,32 100 %	8,67±0,63 100 %	2,375±0,328 100 %	2,76±0,26 100 %
Через шість тижнів терапії ловастатином	5,79±0,24 87,33 %	2,06±0,19 98,23 %	5,85±1,06 67,47 %	2,231±0,362 93,93 %	3,08±0,46 111,76 %

Таким чином, шеститижнева терапія ловастатином-КМП асоціюється з коливаннями вмісту МДА крові (з індивідуальними відхиленнями до 20—30 % від початкового), але використання антиоксиданту предукталу виразливо знижує величину цього параметра. Це слід розцінювати як опосередковане підтвердження відсутності у ловастатину-КМП антиоксидантного захисту, тому одночасне призначення ловастатину-КМП з предукталом можна вважати більш оптимальним варіантом терапії.

Отримані нами дані знаходять підтвердження в аналогічних дослідженнях, хоча вплив терапії статинами на вільнорадикальні реакції характеризується суперечностями. Теоретичне обґрунтування з урахуванням механізмів їх дії (блокади синтезу мевалонової кислоти) дозволяє прогнозувати одночасне зменшення синтезу убіхіону, антиоксиданту з високою активністю, в т.ч. і попереджуючого окиснення ЛПНІЩ. Доцільність цього механізму антиоксидантного захисту потверджується тим, що при інгібуванні окиснення ЛПНІЩ витрачається ендогенний убіхіон  $Q_{10}$ , а не есенціальний токоферол [4]. З іншого боку, фармакологічна гіпохолестеринемія може супроводжуватися зниженням ролі ХС як структурного антиоксиданту, який блокує в мембрани взаємодією окиснюючих молекул з жирнокислотними ланцюгами.

Клінічні спостереження свідчать про протилежні ефекти статинів на оксидантний стрес. Так, у хворих IXС в Тюменському кардіоцентрі шестимісячна терапія лова- та симвастатином поліпшувала ліпідно-перекисний статус: при зниженні рівня токоферолу рівень МДА все ж таки знижувався, збільшувалась активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази, зменшувалась жорсткість мембрани тромбоцитів при зниженні в них співвідношення вільний ХС/загальні ФЛ [2]. Протилежні результати отримані В.З.Ланкіним із співавторами: при цих же термінах лікування вміст МДА у крові збільшився на 18 %, ліпопероксидів-ЛПНІЩ — на 29, активність СОД знизилась на 27 та глутатіонпероксидази — на 79 %, ці порушення вдавалось корегувати додатковим призначенням убіхіону  $Q_{10}$  [4].

Теком в наших дослідженнях також викликав гіпохолестеринемічний ефект, мало місце вірогідне зниження рівня ХС на 14,42 % через три тижні лікування (що поступається ефектам ловастатину-КМП) на тлі приросту ФЛ (табл. 2). Більше того, вміст у крові іншого пула атерогенних ліпідів — ЛПНІЩ — у хворих з гіперхолестеринемією та клінічними проявами навіть підвищився на 17,48 %. Така динаміка може бути пояснена експериментальними дослідженнями, в яких

риб'ячий жир, багатий омега-3 кислотами, гальмував секрецію ЛПДНЩ та збільшував швидкість їх катаболізму, знижував вміст ХС в ЛПДНЩ та збільшував перетворення ЛПДНЩ у ЛПНЩ (від  $17 \pm 3\%$  до  $56 \pm 7\%$ ) [9, 11], але не впливав на розміри ЛПДНЩ і збільшував розміри ЛПНЩ та ЛПВЩ [10].

Динаміка первинних та вторинних продуктів ПОЛ при лікуванні текомом була різноспрямованою. Так, вміст у крові гідропероксидів був мінімальним у хворих з клінічними проявами, більш високим при проявах гіперліпідемії, але після лікування їх вміст збільшився на 15,72 % (табл. 2). Ці дані насторожують і підтверджують відому з 80-х років небезпеку утворення ліпідних перекисів та потенційно токсичних сполук при додаванні в харчові продукти з лікувальною метою ейкозопентаенової кислоти [13], збільшення утворення супероксиду в ПМЯЛ [12], однак поряд із сприятливими клінічними ефектами омега-3 кислот.

Таблиця 2

*Динаміка ліпідограм крові при тритижневій терапії текомом в дозі 2,0 г/добу*

Групи обстежених хворих	Загальний холестерин, мМ/л	ЛПНЩ, г/л	Загальні фосфоліпіди, г/л	МДА, мкМ/л	Гідроперекиси, у.о./1 мл	ОФЛ – "Індекс окиснення"	ХС/ФЛ "Індекс жорсткості"
Хворі без гіперліпідемії	$4,78 \pm 0,15$	$4,74 \pm 0,3$	$2,12 \pm 0,13$	$2,67 \pm 0,39$	$3,73 \pm 0,61$	$1,42 \pm 0,19$	$0,85 \pm 0,05$
Хворі з гіперліпідеміями до лікування	$7,35 \pm 0,39$ 100 %	$6,29 \pm 0,36$ 100 %	$2,72 \pm 0,11$ 100 %	$2,76 \pm 0,4$ 100 %	$4,73 \pm 0,58$ 100 %	$1,94 \pm 0,26$ 100 %	$1,09 \pm 0,08$ 100 %
після лікування текомом	$6,29 \pm 0,26$ 85,58 %	$7,39 \pm 0,48$ 117,48 %	$3,71 \pm 0,31$ 136,39 %	$1,65 \pm 0,31$ 59,78 %	$5,52 \pm 1,01$ 115,72 %	$1,58 \pm 0,33$ 81,44 %	$0,75 \pm 0,06$ 69,52 %

Вплив текому на вторинні продукти ПОЛ — рівень МДА був вірогідно позитивним: якщо у хворих з гіперхолестеринемією та без неї МДА був початково однаковим, то після лікування текомом він знизився до 59,78 % від початкового. Це свідчить, що збільшення гідроперекисів, як основних продуктів окисного метаболізму ПНЖК в клітинах, відображає їх додаткове надходження у складі текому, однак значне накопичення вторинних продуктів малоімовірне за механізмами саморегуляції, де дія ПОЛ на структурно-динамічні параметри мембрани протилежна впливам ХС та пов'язана з компенсаторними відповідями на зміни мікров'язкості [3].

Підтвердженням у цілому позитивного впливу текому може бути динаміка індексу окисненості ліпідів — КоФЛ, що умовно віддзеркалює ступінь окисної деградації ФЛ. КоФЛ характеризувався максимальними величинами у хворих з гіперліпідеміями та клінічними проявами, після лікування текомом він зменшився до 82,46 % від початкового, але не досяг рівня у хворих без порушень ліпідного обміну (табл. 2).

Індекс співвідношення загального ХС до загальних ФЛ крові більш інформативний, ніж їх абсолютні параметри, тому що дозволяє оцінювати зсуви в гомеостазі ліпідів у бік їх більшої жорсткості та збільшення мікров'язкості мембрани (при збільшенні ХС), або, навпаки, у бік їх пластичності. Привертає увагу те, що "індекс жорсткості" був все ж таки максимальним у хворих з гіперхолестеринеміями та клінічними проявами судинної патології, у той час як у групі хворих лише з клінічними симптомами ІХС був нижче на 26,8 %.

Лікування текомом приводило до вірогідного зниження "індексу жорсткості" на 30,48 %. Біологічне та патофізіологічне значення цього факту, без сумніву, позитивне. Збільшення "індексу жорсткості", цього важливого інтегрального показника, супроводжується каскадом несприятливих зрушень в'язкості гомеостазу ліпідів. По-перше, це інгібування активності так званих візкозотропних (тобто опосередковано залежних) ферментів —  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаз,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази, аденилатклази, цитохромів. Збільшення молярного співвідношення ХС/ФЛ

понад 0,9 в еритроцитарних мембрахах (у 90 % хворих на атеросклероз) прямо корелює з укрупненням розмірів еритроцитів до діаметра більше 7,9 мкм та відповідним зниженням їх пластичності, погіршенням кисневого обміну [7]. Збільшення мікрос'язкості мембран порівнюють з природним відмиранням клітин, аналогічним "замерзанню", з абстрагуванням їх від сигналів зовнішнього середовища [7].

## Висновки

1. Гіполіпідемічна ефективність ловастатину-КМП в дозі 40 мг/добу перевершує гіпохолестеринемічну дію текому в дозі до 2,0 г/добу протягом трьох тижнів.
2. Обидва препарати не мають антиоксидантного захисту, тому одночасне застосування ловастатину-КМП з антиоксидантом предукталом слід оцінювати як більш оптимальний варіант гіполіпідемічної терапії.
3. Теком викликає різноспрямовані, але в цілому позитивні впливи на співвідношення індивідуальних параметрів ліпідів та оксидантної системи крові.

1. Дзяк Г.В., Бабченко Р.А. // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 4/18, VII—VIII. — С. 94—101.
2. Козлов А.А., Сафууллина З.М., Журавлева Т.Д. и др. // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 11—15.
3. Ланкін В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. // Там же. — 2000. — № 7. — С. 48—58.
4. Ланкін В.З., Тихазе А.К., Камінна В.І. и др. // Бюл. эксперим. біології и медицини. — 2000. — Т. 129, № 2. — С. 176—179.
5. Оганов Р.Г., Ахмеджанов Н.М. // Кардиология. — 2000. — № 7. — С. 62—66.
6. Омега-3 ПНЖК. Новый лекарственный препарат Теком / Под ред. Ю.И.Фещенко, В.К.Гаврилюка. — К., 1996. — 124 с.
7. Попухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А. и др. Холестериноз. — М.: Медицина, 1983. — 352 с.
8. Яковлева О.О., Серкова В.К., Марченко К.Г. // Фармац. журн. — 2000. — № 2. — С. 91—97.
9. Daggiy B., Arost C., Bensadaun A. // Lipid. Metal. — 1987. — Vol. 920 (L85), № 3. — P. 293—300.
10. Dolphin P., Amy R.M., Koeslag D.G. et al. // Biochim et Biophys. Acta. — 1988. — Vol. 92, № 3. — P. 317—329.
11. Huff M.W., Telford D.E. // Arteriosclerosis. — 1989. — Vol. 9, № 1. — P. 58—66.
12. Mosconi C., Colli S., Medini L. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, № 8. — P. 3415—3421.
13. Weaver B.J., Holob B.J. // Progr. Food and Nutr. Sci. — 1988. — Vol. 12, № 2. — P. 111—150.

Надійшла до редакції 12.04.2001.

## К.Г.Марченко

### АНТИОКСИДАНТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОВАСТАТИНА-КМП И ТЕКОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЯМИ

Результаты амбулаторного контроля у 42 больных ИБС и ГБ, лечившихся ловастатином-КМП, и у 27 больных, принимавших теком, свидетельствуют об их гипохолестеринемическом эффекте, более выраженным у ловастатина-КМП (в дозе 40 мг в сутки), чем у текома (в дозе 2,0 г в сутки). Однако оба препарата не обладают антиоксидантной защитой или ее эффекты разнонаправлены. Поэтому предложена и доказана более оптимальная тактика терапии — сочетание ловастатина-КМП с предукталом, что способствовало снижению малонового діальдегіда в крови больных при трехнедельном сочетании препаратов. На основании исследования сделаны выводы, что многофакторная регуляция липидного гомеостаза требует более тонких разработок проблем фармакологически обусловленной гиполипидемии.

## K.G. Martchenko

### THE ANTIOXIDANT EFFECTS OF LOVASTATIN-KMP AND TEKOM IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA

#### SUMMARY

Study have demonstrated more hypocholesterolemic effects in 42 patients with ischaemic heart disease and hypertension treated with Lovastatin-KMP at doses 40 mg/day then in 27 patients treated with Tekom (polyunsaturated fatty acids omega-3) at doses 2,0 g/day as monotherapy. But both drugs no have antioxidant protection to lipid peroxidation and such effects are different. Was proposed more optimal pathway of therapy when Lovastatin-KMP was combined with Preductal and concentration of malondialdehyde in blood of patients was decreased for three weeks-period of combination. It means that the several reactions of regulation of lipids homeostase need more different study of problems pharmacological hypolipidemical correction.

*Л.В.ЯКОВЛЄВА, д-р фармац. наук, Є.М. ГОРБАНЬ, д-р мед. наук,  
Т.С.САХАРОВА, канд. фармац. наук*

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ОРИГІНАЛЬНИХ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ**

*Національна фармацевтична академія України,  
Центральна науково-дослідна лабораторія, Харків*

Провідна роль у забезпеченні захисту організму від цитотоксичної дії продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) належить неферментативній антиоксидантній системі, більшість компонентів якої екзогенного походження: токофероли, ретиноли, аскорбінова кислота, рослинні фенольні сполуки тощо [8, 10]. Серед рослинних поліфенолів за виразністю гальмуючого впливу на реакції ВРО в умовах *in vitro* одне з провідних місць посідають дубильні речовини, схильні до гідролізу, зокрема елаготаніни [1]. Наведене стало підставою експериментального дослідження потенційного модулюючого впливу препаратів на основі дубильних речовин — елагової кислоти та альтану на процес патологічної ліпопероксидації (ПОЛ) при модельній патології печінки порівняно з препаратами біофлавоноїдів силібором та кверцетином. Обидва оригінальні препарати, одержані з суплідь вільхи клейкої та сірої (*Alnus glutinosa* L. і *Alnus cinerea* L. (*Betulaceae*), розроблено в НФАУ, а їхнє фармакологічне вивчення проводиться у ЦНДЛ НФАУ.

### **Методи дослідження**

Вивчення гепатозахисної активності елагової кислоти та альтану порівняно із силібором та кверцетином здійснювали на моделі гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту у білих шурів масою 160—180 г [6]. Тварин було розділено на шість груп: перша — інтактний контроль; друга — контрольна патологія (тварини, яким одноразово перорально вводили 50 % масляний розчин тетрахлорметану в дозі 0,7 мл/100 г маси); третя—шоста групи — тварини, які попередньо за годину до введення тетрахлорметану отримували, відповідно, елагову кислоту в дозі 1 мг/кг, альтан в дозі 1 мг/кг, силібор у дозі 25 мг/кг, кверцетин у дозі 5 мг/кг.

Для оцінки інтенсивності процесів ВРО, стану природної антиоксидантної системи (АОС) та функціонального стану печінки визначали такі біохімічні показники: у сироватці крові — активність ферментів супероксиддисмутази (СОД) [2], алланінамінотрансферази (АЛТ) [4], лужної фосфатази (ЛФ) [4], вміст продуктів ПОЛ-дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) [11]; у гомогенаті печінки — активність СОД, каталази, вміст ДК, МДА, відновленого глутатіону (GSH) [13]. Досліджували також інтенсивність жовчоутворення та жовчовиділення [9], вміст у жовчі холестерину та жовчних кислот [7]. Обробку даних здійснювали варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Стьюдента (*t*).

### **Результати та їх обговорення**

З даних, наведених у табл. 1, видно, що одноразове пероральне введення білим шурам тетрахлорметану спричиняє виразну активацію процесу ПОЛ у печінці і супроводжується вірогідним до інтактного контролю накопиченням продуктів перекисної деградації ліпідних компонентів мембрани гепатоцитів — МДА у сироватці крові та ДК і МДА у гомогенаті печінки. Про інтенсифіка-

цію ВРО свідчить також достовірне підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту — СОД та каталази і виснаження пулу GSH. Наслідком прямої мембранотоксичної дії тетрахлорметану, яка реалізується через високу спорідненість до всіх мембрани гепатоцитів та утворення продуктів його метаболізму вільнорадикальної природи, є формування цитолітичного синдрому, про що свідчить достовірне підвищення активності АЛТ (табл. 2). На тлі аномального ПОЛ порушується найбільш специфічна функція печінки — жовчовидільна. Так, швидкість секреції жовчі у тварин групи контрольної патології порівняно з інтактним контролем вірогідно гальмується з  $5,02 \pm 0,32$  до  $2,44 \pm 0,36$  мг/хв/100. Одночасно вірогідно зростає активність ЛФ, що може розцінюватися як ознака внутрішньопечінкового холестазу. Виразну тенденцію до зниження має також показник вмісту холатів, які є фізіологічними стимуляторами процесу жовчовиділення і процес утворення яких знаходиться в антагоністичних взаємовідносинах з процесом ПОЛ, ініційованим тетрахлорметаном [3, 12]. Поряд з цим підвищувалися літогенні властивості жовчі, оскільки вміст холестерину в жовчі тварин контрольної патології на тлі вірогідного зменшення концентрації жовчних кислот залишався в межах значення холестерину інтактних тварин. Усі наведені дані свідчать про порушення специфічних функцій печінки, спричинених гіперактивацією ПОЛ під впливом тетрахлорметану.

Таблиця 1

*Вплив досліджуваних препаратів на стан ПОЛ/АОС  
при гострому тетрахлорметановому гепатиті у білих щурів*

Умови досліду	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Елагова кислота, 1 мг/кг	Альтан, 1 мг/кг	Сілібор, 25 мг/кг	Кверцетин, 5 мг/кг
<i>сироватка крові</i>						
ДК, мкмоль/л	$0,032 \pm 0,007$	$0,04 \pm 0,005$	$0,025 \pm 0,002^2$	$0,021 \pm 0,003^2$	$0,034 \pm 0,004$	$0,021 \pm 0,002^2$
МДА, мкмоль/л	$1,26 \pm 0,03$	$1,6 \pm 0,13^1$	$1,49 \pm 0,1$	$1,24 \pm 0,12$	$1,32 \pm 0,07$	$1,5 \pm 0,26$
СОД, ум.од.	$2,51 \pm 0,42$	$3,74 \pm 0,26^1$	$2,82 \pm 0,25^2$	$2,50 \pm 0,24^2$	$2,87 \pm 0,25^2$	$2,72 \pm 0,22^2$
<i>гомогенат печінки</i>						
ДК, мкмоль/т	$0,41 \pm 0,09$	$4,99 \pm 0,86^1$	$0,98 \pm 0,38^2$	$0,91 \pm 0,34^2$	$1,17 \pm 0,16^{1/2}$	$0,84 \pm 0,35^2$
МДА, мкмоль/г	$61,42 \pm 3,79$	$95,06 \pm 8,24^1$	$66,97 \pm 6,70^{2/4}$	$63,76 \pm 7,05^{2/4}$	$95,72 \pm 7,03^1$	$93,08 \pm 7,12^1$
СОД, ум.од.	$2,50 \pm 0,25$	$5,40 \pm 0,58^1$	$2,92 \pm 0,30^2$	$2,59 \pm 0,17^2$	$2,72 \pm 0,40^2$	$2,93 \pm 0,30^2$
Каталяза, мккат/л	$1,63 \pm 0,53$	$3,40 \pm 0,16^1$	$1,52 \pm 0,40^{2/3}$	$1,81 \pm 0,25^{2/3}$	$2,92 \pm 0,25^{1/3}$	$2,53 \pm 0,35^2$
GSH, мг%	$32,09 \pm 3,97$	$15,76 \pm 1,99^1$	$31,94 \pm 2,75^{2/3}$	$50,32 \pm 8,02^2$	$53,61 \pm 7,34^{1/2}$	$35,45 \pm 3,97^2$

<sup>1</sup> — Відхилення вірогідне відносно інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ).

<sup>2</sup> — Відхилення вірогідне відносно контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

<sup>3</sup> — Відхилення вірогідне відносно показників тварин, лікованих силібором ( $p \leq 0,05$ ).

<sup>4</sup> — Відхилення вірогідне відносно показників тварин, лікованих кверцетином ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 2

*Вплив досліджуваних препаратів на ензимологічні показники та показники екскреторної функції печінки при гострому тетрахлорметановому гепатиті у білих щурів*

Умови досліду	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Елагова кислота, 1 мг/кг	Альтан, 1 мг/кг	Сілібор, 25 мг/кг	Кверцетин, 5 мг/кг
АЛТ, ммоль/г.л	$0,94 \pm 0,17$	$1,93 \pm 0,04^1$	$1,46 \pm 0,19^{1/4}$	$1,26 \pm 0,19^{2/4}$	$1,37 \pm 0,26^1$	$1,95 \pm 0,03^1$
ЛФ, мккат/л	$1,71 \pm 0,13$	$2,45 \pm 0,24^1$	$2,58 \pm 0,33^1$	$2,45 \pm 0,15^1$	$2,35 \pm 0,29$	$2,14 \pm 0,18$
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	$5,02 \pm 0,32$	$2,44 \pm 0,36^1$	$3,22 \pm 0,49^1$	$3,56 \pm 0,29$	$2,76 \pm 0,26^1$	$3,08 \pm 0,31^1$
Жовчні кислоти, мг/100	$270,6 \pm 19,4$	$88,4 \pm 13,3^1$	$446,6 \pm 33,1^{1/2}$	$441,6 \pm 22,1^{1/2}$	$362,3 \pm 82,8^2$	$512,9 \pm 39,0^{1/2}$
Холестерин жовчі, мг/100	$23,6 \pm 2,3$	$29,7 \pm 5,5$	$26,6 \pm 2,7$	$29,0 \pm 3,9$	$35,4 \pm 4,0^1$	$31,6 \pm 5,5$

Примітка. Виноски аналогічні наведеним в табл. 1.

Попереднє введення дослідним тваринам елагової кислоти, альтану, силібору та кверцетину в умовнотерапевтичних дозах відбивалося на перебігу гострого токсичного гепатиту, про що свідчать дані, наведені в табл. 1, 2. Нами встановлено, що під впливом препаратів дубильних речовин та кверцетину відбувалося вірогідне зменшення вмісту проміжних продуктів ПОЛ (ДК) як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки, у той час як силібор виявив здатність пригнічувати накопичення ДК лише в гомогенаті органа. За виразністю гальмуючої дії на вільнорадикальне перетворення ліпідних субстратів до кінцевих продуктів ПОЛ (МДА) у печінці обидва препарати дубильних речовин вірогідно перевищують значення аналогічного показника препаратів порівняння (табл. 1). Усі досліджувані препарати достовірно стримували розвиток гіперферментемії СОД як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки, а за гіпокаталаземічним ефектом альтан та елагова кислота вірогідно перевищували дію силібору. Вищенаведені результати, які відбувають пригнічення реакцій ліпопероксидазії та відновлення активності обох ферментів первинного антиоксидантного захисту, свідчать про виразніші антирадикальні властивості препаратів дубильних речовин порівняно з силібором. Відновлення фонду GSH у гепатоцитах до значення інтактних тварин реєструвалось при застосуванні елагової кислоти та кверцетину, силібор і альтан спроявляли ще більш виразний мобілізуючий вплив на рівень відновленого глутатіону (табл. 1).

Аналіз даних, які характеризують холесекреторну та холеекскреторну функції печінки, дозволив виявити певну відмінність у виразності гепатопротекторної дії препаратів дубильних речовин і біофлавоноїдної природи. Під впливом усіх досліджуваних препаратів вміст жовчних кислот зростав вірогідно значуще не лише відносно значення групи контрольної патології, але і відносно інтактного контролю (за винятком силібору). Оскільки вміст холестерину у жовчі лікованих тварин на тлі підвищення концентрації холатів залишався на рівні значення групи контрольної патології, можна припустити, що застосування препаратів відновлює ушкоджену гідроксилазну активність монооксигеназних ферментних ланцюгів гепатоцитів, забезпечуючи продуктивне перетворення холестерину на жовчні кислоти. Порівнюючи хімічний склад жовчі у тварин дослідних груп, слід зазначити, що кверцетин та препарати дубильних речовин виявляють виразніший антилітогенний ефект, у той час як під впливом силібору зростання рівня холатів відбувається при достовірному зростанні концентрації холестерину у жовчі. В усіх випадках нормалізація швидкості жовчовиділення мала характер тенденції, невірогідно відрізняючись від значення контрольної патології. Ймовірно, що при введенні природних антиоксидантів в умовах нетривалого гострого ушкодження печінки насамперед усувається токсичний вплив тетрахлорметану на субклітинні мембрани ендоплазматичного ретикулума та мітохондрій. Цим забезпечується компенсаторний синтез жовчних кислот, який спричиняє перерозподіл енергетичних ресурсів на користь синтетичних процесів, а вже потім — на забезпечення активного транспорту компонентів жовчі. Про це свідчить також певна сталість гіперферментемії ЛФ, підвищення активності якої має індуктивний характер і залежить як від хімічного складу жовчі, так і від вмісту органічних фосфорних сполук, зокрема АТФ [5].

## Висновки

1. В умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту препарати дубильних речовин альтан та елагова кислота виразніше, ніж силібор, стримують накопичення продуктів ПОЛ і забезпечують більш сприятливі умови функціонування ферментних антиоксидантів (СОД-катализаза).

2. За глютатіонзберігаючою активністю препарати дубильних речовин не поступаються біофлавоноїдним препаратам.
3. Препарати дубильних речовин подібно кверцетину виявляють антилітогенні властивості, стимулюючи процес холатоутворення, що являє інтерес для раціональної фармакокорекції гострих токсичних гепатитів, які супроводжуються холелітіазом.

1. *Барабой В.А.* Растительные фенолы и здоровье человека. — М.: Наука, 1984. — 358 с.
2. *Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф.* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1976. — № 1. — С. 33.
3. *Губский Ю.И.* Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.
4. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1982. — 266 с.
5. *Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.* Биохимические исследования в клинике. — Элиста: АПП "Джангар", 1998. — С. 36—39.
6. Метод. рекомендации по эксперим. изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств (издание официальное) / С.М.Дрогозов, С.И.Сальникова, Н.П.Скакун и др. — К.: ФК МОЗ України, 1994. — 46 с.
7. *Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др.* // Лаб. дело. — 1978. — № 3. — С. 149—153.
8. *Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г.* // Фармакол. и токсикол. — 1990. — Т. 53, № 6. — С. 3—10.
9. *Скакун Н.П., Олейник А.Н.* // Там же. — 1967. — № 3. — С. 334—337.
10. *Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М.* Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернопіль: Збруч, 1995. — С. 7—189.
11. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 42—44, 66—68.
12. Чекман И.С., Гриневич А.И. // Фармакол. и токсикол. — 1984. — № 1. — С. 119—123.
13. *Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M.* // J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, № 15. — P. 882.

Надійшла до редакції 16.03.2001.

*Л.В.Яковлева, Е.Н.Горбань, Т.С.Сахарова*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ

На модели острого тетрахлорметанового гепатита у белых крыс изучены гепатозащитные свойства препаратов альтана и эллаговой кислоты, действующим компонентом которых является эллаговая кислота, в сравнении с силибором и кверцетином. Показано, что препараты дубильных веществ отчетливее, чем силибор, препятствуют накоплению продуктов ПОЛ, обеспечивают условия функционирования ферментных и неферментных компонентов АОС, подобно кверцетину выявляют антилитогенные свойства.

*L.V.Yakovleva, E.M.Gorban, T.S.Sacharova*

## EXPERIMENTAL STUDY OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE ORIGINAL VEGETATIVE DRUGS ON THE BASIS OF AN ELLAGIC ACID

### SUMMARY

On model acute of a tetrachlorometan hepatitis at white rats are investigated of the hepatoprotective property of drugs altan and ellagic acid in comparison with Siliborum and Quercetinum. Is shown, that the drugs of tannic matters more clearly, rather than Siliborum, interfere with accumulation of products a POF, provide conditions of functioning of ferment and nonferment antioxidants, similarly to Quercetinum tap of the antilitogenic property.

## РЕЦЕНЗІЙ

УДК 614.27

**Н.С.Фурса, В.Г. Корниевская, Е.А.Григорьева, С.Н.Соленникова, И.Н.Каргаманян, Ю.И.Корниевский.** Валеріанотерапія. — Запорожье, 2000. — 348 с.

Серед цілющих рослин, що витримали багатовікову практику, гідне місце в фармакопеях багатьох країн займає валеріана лікарська, яка є одним із кращих фітотранквілізаторів.

Валеріанотерапія, як один з методів натуротерапії, поряд з синтетичними антидепресантами, транквілізаторами, нейролептиками, ноотропами і наркотиками застосовується в наші дні у профілактиці та комплексному лікуванні нервово-психічних захворювань. У той же час питання розробки ефективних офіційних форм та методів їх застосування, ще не одержали досить широкого висвітлення в літературі. Вірогідно тому одні клініцисти вважають препарати валеріані неперевершеними седативними препаратами, а інші відносять їх до малоективних.

На нашу думку, автори монографії зробили успішну спробу спростувати останню точку зору і довести, що валеріанотерапія протягом тривалого використання як метод лікування відповідає сучасним медичним вимогам. Крім того останні досягнення фармакогнозії (фармацевтичної біології), фітохімії та фармакології відкривають перед цим методом лікування нові можливості.

Оцінюючи ефективність валеріанотерапії, слід звернути увагу, що людина використовує багато психофармакологічних, наркотичних, наркологічних та інших синтетичних речовин, які часом викликають порушення в її психічній діяльності. Поряд з цим немає необхідності доводити, що розробка та впровадження в клініку безпечних, підвищуючих якість життя хворого методів лікування, є не менш актуальним завданням, ніж синтез нових могутніх транквілізаторів або антидепресантів. На відміну від них препарати валеріані справляють лише нормалізуючу і коректуючу дію на нервові процеси, підвищуючи ефективність стандартної фармакотерапії при неврозах.

Маючи великий досвід роботи у цій області, автори зуміли узагальнити великий фактичний матеріал, збагативши його власними даними, і написати книгу, яка відповідає сучасному рівню.

Власну думку вони висловлюють, показавши факти в їх суперечностях, залишивши читачам можливість робити свої висновки.

Посібник з валеріанотерапії складається з 16 розділів і великого переліку літературних джерел вітчизняних та зарубіжних авторів. У ньому вперше в доступній формі представлені поряд з даними про валеріану ботанічного характеру відомості про фармакологічно активні речовини, головним чином з седативним та спазмолітичним ефектами, їх дію на організм, способи виробництва, біологічної та хімічної стандартизації, численні збори, що переважно використовуються у практичній медицині.

Разом з тим, авторами широко представлені особливості приготування різних лікарських форм в домашніх умовах, що має практичне значення. Вдалими є роздуми, присвячені опису клінічних проявів захворювань, для яких рекомендуються ті або інші лікарські препарати валеріани.

Автори дають правильне уявлення про місце валеріані та інших лікарських засобів в лікуванні різних нервово-психічних захворювань.

Книга являє собою вдалий варіант спільної праці вчених теоретиків та клініцистів, що лише підвищує її наукову та практичну значимість.

Ураховуючи вищевикладене, видання монографії з валеріанотерапії у профілактиці та комплексному лікуванні нервово-психічних хвороб є надто актуальним.

Не викликає сумніву, що дане видання буде з цікавістю зустрінуте як клініцистами, так і фітохіміками та фармакологами. Воно буде корисним і для людей, що цікавляться цілющими властивостями лікарських рослин, здоровим способом життя.

**В.В.ПЕТРЕНКО,**

д-р фармац. наук, професор

Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.03.2001.





«КИЇВМЕДПРЕПАРАТ» —

це півторавікові традиції виробництва медикаментів

# А тепер ми друзі...

## Лоратадин-КМП



Ефективний препарат  
для лікування алергій,  
викликаних:

- шерстю та пухом  
тварин і птахів;
- ліками та засобами  
 побутової хімії;
- побутовим пилом;
- харчовими продуктами;
- квітковим пилком.

Це зручно — лише 1 таблетка на добу

Це вигідно — ціна доступна всім

Це ефективно — вже через 30 хв  
після прийому таблетки  
Ви відчуєте полегшення

З питань закупівлі препарату  
звертайтесь до дистриб'юторів  
ВАТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Звертайтесь в аптеки міста

# «ЛОВАСТАТИН-КМП»



Київ

- «Альфа Україна» АОЗТ, тел. (044) 241-14-94
- «АНДІ» ТОВ, тел. (044) 295-53-39
- «Артур-К» ТОВ, тел. (044) 484-82-68, факс 485-19-51
- «Борисфен» ЗАТ, тел. (044) 450-93-53, 444-35-44, факс 444-32-89
- «Валентин» ТОВ ПКФ, тел/факс 413-38-70, 412-28-42
- «Вілла» ФО, тел. (044) 474-01-89, 472-01-91
- «ВІСС» ЛТД, СП, тел. (044) 213-70-81, 241-17-90, 241-17-91
- «Гігант» ТОВ, тел. (044) 443-82-49, 449-86-65
- «Дарниця» ОК, тел. (044) 231-18-01, 231-18-02
- «Елегант Фарм» НП, тел. (044) 459-56-33, факс 452-45-69
- «Інко України» ДАК, тел. (044) 244-31-09
- «Магнолія» ТОВ, тел. 201-44-20, 201-44-21, 201-44-22
- «Оптима фарм», ЛТД-СП, тел. (044) 250-92-92
- «Файл» ТОВ, тел/факс (044) 252-65-17
- «Фармашіп 2000» ЗАТ, тел. (044) 239-19-04

Дніпропетровськ

- «ДІЛМ» ЛТД - ТОВ, тел/факс (0562) 42-82-37
- «Оптима» ТОВ, тел. (0562) 37-35-40
- «Фармвест» ТОВ, тел. (0562) 770-38-43, 770-38-44



Харків

- «СБС Фармация» ТОВ, тел./факс (0572) 14-21-39

Донецьк

- «Донфармзапад» ТОВ, тел. (062) 381-11-36
- «Фарм-Трейдинг» ТОВ, тел. (062) 338-21-11
- «МИКС-ПОСТИ», тел.(062) 332-85-87, 332-86-98

Луганськ

- «САНА» ТОВ, (0642) 52-14-01, 34-44-17, 52-03-65

Одеса

- «Медфарком» ТОВ, тел.(0482) 21-04-82, 34-63-46

Львів

- «Біогеме» ТОВ, тел.(0322) 64-75-44, 67-81-57
- «Даніфарм» ТОВ, тел.(0322) 97-10-72, 97-10-51