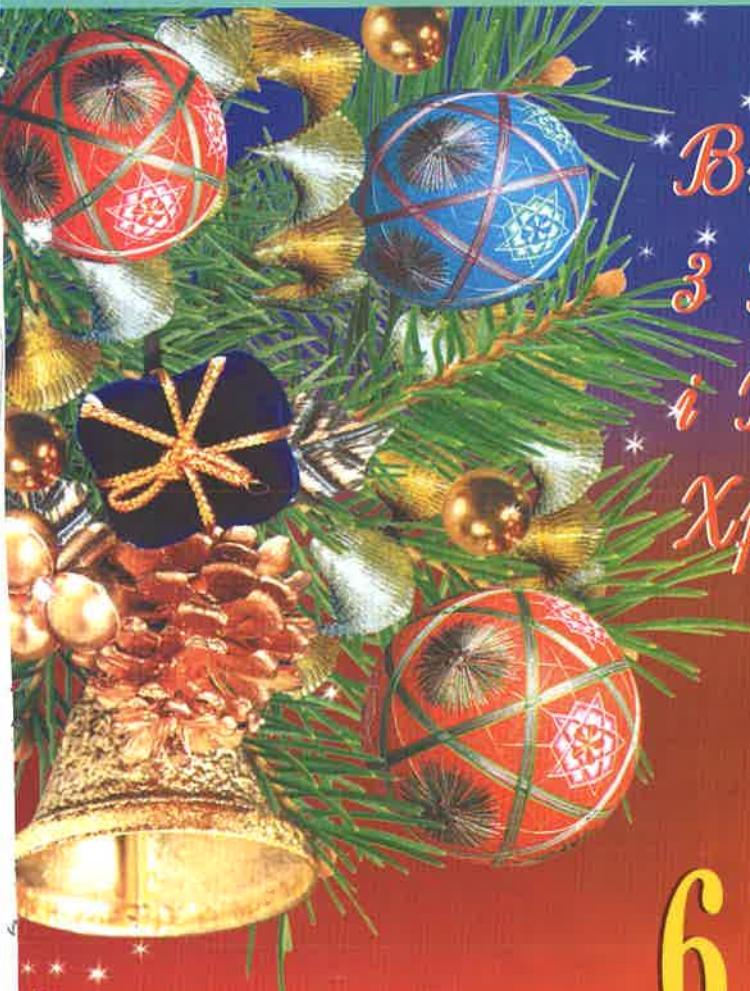


ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



Вітаємо
з Новим роком
і Різдвом
Христовим!

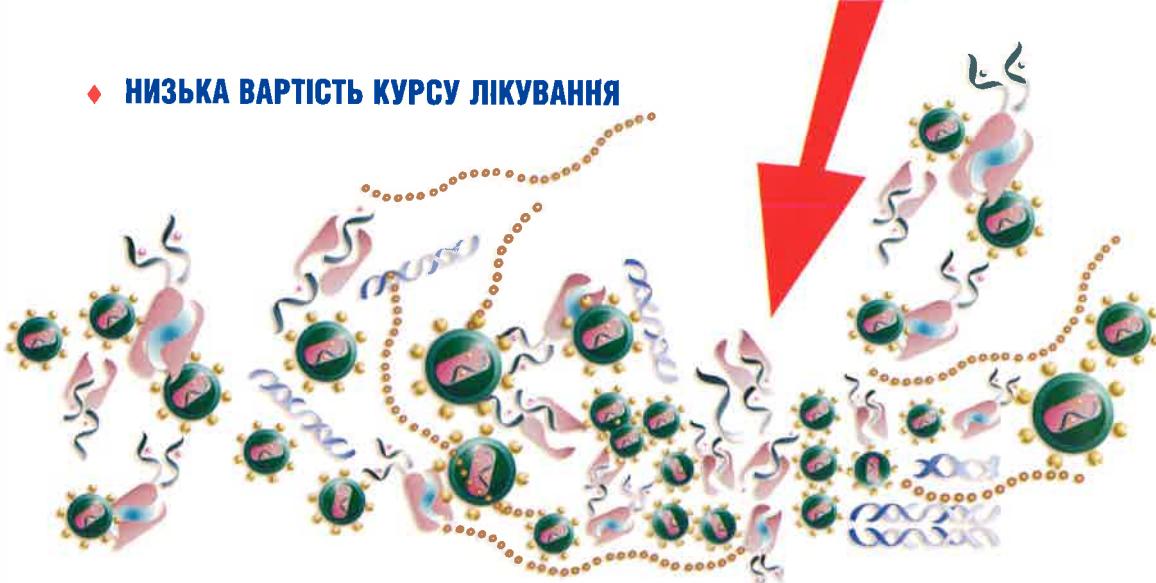
6 · 2005

ІФІЦИПРО®

Розчин для інфузій (Ципрофлоксацин 200 мг/100 мл)
Таблетки 250 мг, 500 мг

ВИСОКА ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

- ◆ ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО МІКРООРГАНІЗМІВ, СТІЙКИХ ДО ЗВИЧАЙНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
- ◆ ВИСОКА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ТКАНИХ
- ◆ ШВІДКА І ТРИВАЛА БАКТЕРИЦИДНА ДІЯ
- ◆ ХОРОША ПЕРЕНОСНІСТЬ
- ◆ ЗРУЧНИЙ РЕЖИМ ДОЗУВАННЯ
- ◆ НИЗЬКА ВАРТІСТЬ КУРСУ ЛІКУВАННЯ



ІФІЦИПРО® — КРАЩИЙ ВИБІР ДЛЯ ВАШОЇ ПРАКТИКИ



Юнік Фармасьютікал Лабораторіз
E-mail: rx@jbcpl.kiev.ua
Tel./факс (044) 258-52-28, 258-50-98

Реєстраційне свідоцтво
UA/3061/02/01 від 01.12.05
UA/3061/02/02 від 01.12.05
UA/3061/01/01 від 07.04.05

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ № 6

Двомісячний
науково-практичний журнал
ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.
ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ
2005 • Київ
Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

КОДЕКС ЕТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

Дацко А.Й., Мандюк Я.О. До питання підготовки Кодексу етики фармацевтичного працівника України 3

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Мнушко З.М., Слободянюк М.М., Жадько С.В. Інновації у фармації: наука, практика, навчальний процес 6

Бушуєва І.В., Доля Є.В., Білоус М.В. Фармакоекономічні підходи до лікування хворих на епілепсію 12

Толочко В.М., Єрмоленко Т.І. Оптимізація витрат на лікарське забезпечення хворих гломерулонефритом шляхом стандартизації лікування в умовах спеціалізованого стаціонару 15

Фармацевтичні аспекти біологічно активних добавок

Мнушко З.М., Сотникова Н.В. Пріоритети регулювання національного ринку біологічно активних добавок 21

До питання виготовлення лікарських засобів в аптеках

Коритнюк Р.С., Руденко В.В., Власенко І.О. Про виготовлення лікарських засобів в аптеках міста Києва. Повідомлення I 25

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

Слабий М.В. Аналіз вікової складової та мобільності фармацевтичних кадрів в Україні 30

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Голота С.М., Владзімірська О.В., Лесик Р.В. Синтез 5-заміщених похідних 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолілону та їх протипухлинна активність 33

Шабельник К.П., Коваленко С.І., Павлов С.В., Беленічев І.Ф. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот. Повідомлення I 38

Драпак І.В., Огуцюв В.В., Кленіна О.В. Вивчення залежності «структурна—активність» в ряду гідрозонів ізонікотинової кислоти методами квантової хімії 45

Лисоченко Л.М., Шкляєв С.А. Розробка методики визначення рутину у вісмутовмісному препараті «Вікалін». Повідомлення 51

Ясна Н.С., Шевцов І.М., Мартинов А.В., Костіна Т.А., Кисличенко В.С. Методологічні особливості використання імунологічних серологічних методів для якісного та кількісного аналізу наднізької кількості високомолекулярних лікарських засобів в лікарських формах 54

Кабба Самер, Гладух Є.В. Роль допоміжних речовин при одержанні таблеток з густим екстрактом кори вільхи 60

Федченкова Ю.А., Хворост О.П. Вибір оптимальної технології отримання густого екстракту з листя клену ясенелистого 63

Погоріла Л.І. Зміни антигепаринової дії тканинних екстрактів в умовах курсового лікуванально-профілактичного застосування олії чорниці 66

Сотникова О.П., Фесюнова Г.С., Котов А.Г. Ідентифікація та кількісне визначення суми кумаринів у водному екстракті з трави буркуну лікарського 70

Смелянова І.В., Кoval'iov C.B., Журавель І.О. Вивчення мінерального складу гринделії розчепіреної 74





<i>Кічимасова Я.С., Хорост О.П.</i> Визначення деяких числових показників листя та кори ясена звичайного як перспективних видів лікарської рослинної сировини.	76	
<i>Грицук А.Р.</i> Виділення та вивчення полісахаридного комплексу рослин роду Тирлич.	79	
<i>Дроздова О.О., Георгіянц В.А., Гарна С.В.</i> Вплив похідних 7-заміщених-8-гідразино-3-метилксантину на емоційний стан тварин залежно від хімічної структури.	83	
ФАРМАКОТЕРАПІЯ		
<i>Цимбалюк В.І., Бровченко М.С., Бичкова С.А., Костюк М.Р., Жельман В.О.</i> Вивчення впливу препарату «Вазиліп» на іммунний статус хворих з наслідками ішемічного інсульту в період реабілітації.	87	
Корпоративна інформація		
<i>Омельянчик Л.І., Панкрух А.Г., Пудка І.В., Ніколаєнко В.Г., Пашенка П.А., Тищенко В.К., Стрижак С.К.</i> Застосування препарату «Ферумбо» при залізодефіцитній анемії у дітей.	93	
Корпоративна інформація		
<i>Комаревцев В.М., Гонцов Ю.В.</i> Ефективність та безпечність препарату «Іфіципро» при урогенітальних інфекціях.	99	
РЕЦЕНЗІЙ		
<i>Омельянчик Л.О.</i> Рецензія на книгу В.В. Головкіна «Рослинний світ і фітозасоби для дітей та підлітків».	101	
Авторський покажчик статей, опублікованих у «Фармацевтичному журналі» за 2005 рік.		103

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), *О.П. ВІКТОРОВ*, д-р мед. наук, професор (заступник головного редактора), *В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ*, д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН 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*, д-р фармац. наук, професор, *Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ*, д-р фармац. наук, академік АТК України, *Р.С. КОРИТЮК*, 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, академік НАН України, *Н.П. МАКСЮТИНА*, д-р хім. наук, *Н.Ф. МАСЛОВА*, д-р біол. наук, *І.І. МАТИЙЧИН*, *І.Ф. МЕЩІШЕН*, д-р біол. наук, академік АН України, *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*, канд. фармац. наук, *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)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Н.О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, *Д.С. ВОЛОХ*, д-р фармац. наук, академік МАІ, *О.І. ГРИЗОДУБ*, д-р фармац. наук, *О.П. ГУДЗЕНКО*, д-р 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. ЛАЗАРЄВ*, д-р біол. наук, *А.П. ЛЕБЕДА*, канд. с.-г. наук, *М.О. ЛЯПУНОВ*, д-р фармац. наук, *І.А. МАЗУР*, д-р фармац. наук, *О.Ю. МАКОВЕЦЬКА*, д-р фармац. 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*, *В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ*, *А.Л. СЯТИНЯ*, *В.В. ТРОХИМЧУК*, д-р фармац. наук, професор, *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

КОДЕКС ЕТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

УДК 614.27:615.15:614.25:174

А.Й.ДАЦКО, канд. фармац. наук, доц., Я.О.МАНДЮК, провізор

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ДО ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ КОДЕКСУ ЕТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАЦІВНИКА УКРАЇНИ

Ключові слова: фармацевтична етика і деонтологія, кодекс

У даний час більшість спеціалістів вважає, що достойна діяльність у сфері лікарських засобів є неможливою без визначення чітких норм етичної поведінки. Тому у багатьох країнах значна увага приділяється створенню етичних кодексів фармацевтичних працівників. В Україні створенню Кодексу етики присвячені праці професорів Б.Л.Парновського, Б.С Зіменковського, Т.Г.Калинюка [6] та З.М.Мнушко [5]. У 2004 р. ряд фармацевтичних компаній — членів Європейської Бізнес Асоціації зобов'язалися дотримуватись етичних норм поведінки на ринку України і підписали кодекс маркетингової практики [2]. Однак до сьогодні в Україні не впроваджено ні етичного кодексу лікаря, ні етичного кодексу фармацевта.

Витоки становлення фармацевтичної етики і деонтології нероздільно поєднані з лікарською етикою та деонтологією, оскільки на певному історичному етапі функції лікування та приготування ліків були невід'ємними одної від одної.

Професійна етика фармацевта, так само як і лікаря, підпорядкована охороні здоров'я та життя людини. Незалежно від соціально-суспільного облаштування обов'язковою умовою медичної та фармацевтичної допомоги завжди було і залишається дотримування певних морально-етичних принципів у взаємостосунках лікарів та провізорів з хворими. Згідно з цими принципами фахівці, які стоять на сторожі здоров'я людей, повинні мати високі моральні якості, виявляти співчуття до хворого, бути терплячими і спокійними, ніколи не втрачати стриманості.

20 серпня 1789 р. в Росії було прийнято «Аптекарський статут», в якому були сформульовані вимоги до аптечних працівників: «аптекар як добрий громадянин, що вірно зберігає присягнуту посаду, повинен бути вправним, щирим, совісним, розсудливим, тверезим, стараним, у будь-який час присутнім на роботі, використовувати знання на загальне благо. Аптекар повинен бути надзвичайно стараним, щоб ліки, які він виготовляє, були за речовинами та виглядом точно такі, як виписав лікар, щоб була відвернена будь-яка погрішність, що піддає здоров'я і життя хворого небезпеці, а добре ім'я лікаря неславі» [4].

Це положення актуальне і в наш час, оскільки узгоджується з суспільною роллю фармацевта, глибоким соціальним значенням фармацевтичної професії.

Світова наукова спільнота та міжнародні організації, такі як ЮНЕСКО, ЮНІСЕФ, ВООЗ та інші, пріоритетним напрямком подальшого розвитку медицини та біології вважають біоетику. На сьогодні існує кілька визначень цієї галузі науки. Так, В.Райх вважає, що біоетика — це наука про людську поведінку щодо життя і здоров'я у світлі моральних принципів та цінностей. Е.Згречча твердить, що, зважаючи на розвиток технологій, біоетика займається етичними

проблемами, пов'язаними з розвитком біології, медицини та екології. Е. Педріно і Д. Томазма звертають головну увагу на відносини лікар— пацієнт, тому визначають біоетику як медичну етику, що оберігає традиції Гіппократа, відкидаючи медичний патерналізм [7, 8].

У багатьох країнах були спроби розробити етичні кодекси фармацевтичних працівників, однак дуже важливо при розробці цих документів визначити, що буде лежати в основі філософії фармацевтичної діяльності ХХІ століття. Очевидно, що це вже не будуть принципи класичного маркетингу — одержання максимального прибутку, який власник може використовувати будь-яким чином. Пом'якшенні форми класичного маркетингу — соціальний маркетинг, ураховуючи його негативні аспекти в медицині та фармації, також не вирішує повністю проблеми. Найбільш перспективною є доктрина фармацевтичної підтримки — забезпечення пацієнтів кваліфікованою сучасною і доступною фармацевтичною допомогою та отримання прибутку в розумних розмірах, реінвестованого в розвиток.

Незважаючи на очевидну перспективу, доктрина фармацевтичної підтримки ще не отримала належного визнання та застосування. Суспільні лідери ще не оцінили значення моральних норм і правил як необхідної та першочергової основи перетворень в ім'я людини та її блага.

Ситуація, яка склалася на даний час, вимагає значного збільшення активності прогресивних вчених та створення закріплених у громадській свідомості та професійній фармацевтичній діяльності моральних норм та принципів, а також інших механізмів, які забезпечують потреби громадськості та держави. Тому дана проблема вимагає системних рішень, які можуть бути розроблені на національних та міжнародних форумах, присвячених проблемам фармацевтичної біоетики.

У 1997 р. Радою Міжнародної фармацевтичної асоціації був прийнятий Кодекс фармацевтів, в якому сформульовані принципи, що визначають зобов'язання і відповідальність фармацевтичних працівників [3].

Незважаючи на те, що роль фармацевта в останні роки значно змінилась, етичні принципи залишилися сталими. Ці принципи засновані на моральних зобов'язаннях та цінностях і встановлені з метою надання національним фармацевтичним організаціям можливості використовувати власні етичні кодекси для регулювання відносин між фармацевтами і пацієнтами, іншими медичними працівниками та суспільством у цілому.

Фармацевти прагнуть працювати чесно та неупереджено, розподіляючи ресурси охорони здоров'я, які вони мають у своєму розпорядженні.

Кодекси етики Росії та Польщі поділені на певну кількість основних розділів, у кожному з яких є окремі статті, які пояснюють та уточнюють бажані норми і правила поведінки фармацевтів та провізорів у цих державах.

25 квітня 1993 р. в Любліні на Надзвичайному державному засіданні з'їзду аптекарів було ухвалено новий Кодекс етики [10].

У сучасній редакції Кодексу порівняно з Кодексом 1983 р. деякі статті виключено, оскільки вони втратили свою актуальність, деякі замінено новими, зроблено певні доповнення, проте його суть не змінилась — аптекарі повинні працювати згідно з морально-етичними нормами та правилами.

Польський Кодекс аптекаря має таку структуру:

- загальні принципи;
- ставлення фармацевта до пацієнта;
- зв'язок з наукою та ставлення до фаху;
- принципи поведінки відносно інших фармацевтів;
- фармацевт і суспільство.

Дещо іншу структуру має Етичний кодекс фармацевтичного працівника (провізора і фармацевта) Росії [9], прийнятий у 1996 р.:

- фармацевтичний працівник і суспільство;
- фармацевтичний працівник і пацієнт;
- фармацевтичний працівник і лікар;
- відносини фармацевтичного працівника з колегами;
- фармацевтичний працівник і прогрес фармації;
- межа дії Кодексу, порядок його перегляду та відповіальність за його порушення [10].

За останні декілька років з'явилася нова професія — медичні представники. За вимогою часу Етичний кодекс було створено і для даної професії. Цей кодекс має вирішувати проблеми, які виникають між конкуруючими компаніями на фармацевтичному ринку, особливо у сфері промоційної діяльності.

Кодекс маркетингової практики фармацевтичних виробників та їх представництв(компаній) (далі Кодекс) було розроблено на основі міжнародних кодексів маркетингової практики, прийнятих у науково-дослідній сфері фармацевтичної промисловості для висвітлення мінімальних вимог, яких мають дотримуватися всі члени Європейської Бізнес Асоціації під час здійснення маркетингу фармацевтичної продукції в Україні [1]. Він має допомогти компаніям розвивати і застосовувати норми чесної і відповідальної маркетингової політики з урахуванням стану загальної системи охорони здоров'я. Кодекс не може замінити чинне законодавство України; навпаки, в ньому чітко зазначено, що національне законодавство завжди є пріоритетним.

Зазначений Кодекс є збірником основних принципів, якими керуються члени Європейської Бізнес Асоціації. Він складається з двох основних розділів: маркетинг рецептурних лікарських засобів і маркетинг засобів самолікування, безрецептурних лікарських засобів.

Найбільш вдалими і такими, що отримали широку підтримку, є Кодекс фармацевтичного працівника Росії та Кодекс етики аптекаря Польщі. На нашу думку, для проекту Фармацевтичного кодексу України доцільно запропонувати таку структуру, основою якої є Кодекс фармацевтичного працівника Росії. Що ж до змісту окремих розділів, то в них слід врахувати рекомендації Міжнародної фармацевтичної асоціації, які необхідно трансформувати до умов України.

Етичний кодекс фармацевтичного працівника України повинен бути сукупністю етичних норм і моральних принципів поведінки фармацевтичного працівника при наданні ним кваліфікованої, доступної та своєчасної фармацевтичної допомоги, яка включає забезпечення населення і конкретно кожного громадянина всіма товарами аптечного асортименту, зокрема лікарськими засобами, а також надання науково-консультаційних послуг з усіх питань, пов'язаних з лікарськими препаратами.

Даний Кодекс повинен визначати відносини між фармацевтичними працівниками і суспільством — пацієнтом та медичними працівниками, і бути склерованим насамперед на забезпечення прав і здоров'я особистості та суспільства в цілому, а також прав та моральної відповідальності спеціалістів фармацевтичних організацій та підприємств.

Висновки

1. Проведений порівняльний аналіз діючих кодексів Польщі та Росії.
2. Обґрутована доцільність прийняття Кодексу етики фармацевтичного працівника України і подані рекомендації відносно його структури та змісту.

1. Кодекс маркетингової практики фармацевтичних виробників та їх представництв(компаній) // Еженедельник «Аптека». — 2004. — № 8. — С. 6.
2. Кодекс маркетингової практики діє // Мистер Блістер. — 2005. — № 2. — С. 2.
3. Міжнародні етичні принципи фармацевтів // Еженедельник «Аптека». — 2001. — № 20 (291). — С. 8–11.

4. Мнушко З.М., Дихтярьова Н.М. Менеджмент та маркетинг у фармації. — Х.: Основа, 1998. — Т. 1. — С. 240—244.
5. Мнушко З.Н., Дихтярева Н.М., Чернобровая Н.В. и др. Фармацевтическая этика и деонтология: Тексты лекций. — Х.: Золотые страницы, 2002. — 88 с.
6. Парновський Б.Л., Зіменковський Б.С., Калинук Т.Г. // Вісн. фармації. — 1999. — № 2. — С. 4—6.
7. Полякова Д. // Еженедельник «Аптека». — 2004. — № 41 (462). — С. 6.
8. Сгречча Э., Тамбоне В. Биоэтика: Учебник. — М.: Библ.-Богослов. ин-т св. ап. Андрея. — 2002. — С. 8—14.
9. Этический кодекс фармацевтического работника России // Ліки і здоров'я. — 1998. — С. 5.
10. Kodeks etyki aptekarza Rzeczypospolitej Polskiej. — 1993. — 6 s.

Надійшла до редакції 28.08.2005.

A. Й. Дацко, Я. О. Мандюк

К ВОПРОСУ ПОДГОТОВКИ КОДЕКСА ЭТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РАБОТНИКА УКРАИНЫ

Ключевые слова: фармацевтическая этика и деонтология, кодекс

Обоснована целесообразность принятия Кодекса этики фармацевтического работника Украины, проведен сравнительный анализ действующих кодексов Польши и России, приведены рекомендации относительно структуры и содержания проекта Кодекса этики фармацевтического работника Украины.

A. Yo. Datsko, Ya. O. Mandyuk

TO THE QUESTION OF PREPARATION OF ETHIC PHARMACEUTICAL STATUTE-BOOK OF UKRAINE

Key words: pharmaceutical ethic and deontology, statute-book

SUMMARY

Necessity of preparation of ethic pharmaceutical statute-book of Ukraine has been grounded. Comparative analyses of available polish and russian statute-books was worked out. Some recommendations according structure and contents project of ethic pharmaceutical statute-book of Ukraine have been proposed.

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

УДК 615.1.001.76:371.388

З.М. МНУШКО, д-р фармац. наук, проф.,

М.М. СЛОБОДЯНЮК, д-р фармац. наук, проф., С.В. ЖАДЬКО, викладач

Національний фармацевтичний університет

ІННОВАЦІЇ У ФАРМАЦІЇ: НАУКА, ПРАКТИКА, НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

Можливості організації існувати в ринкових умовах базуються на конкурентоспроможних складових, зокрема на товарі (матеріальні вироби, послуги, ідеї, технології) та його якісних характеристиках, що задовольняють потреби споживачів.

Збільшення кількості фармацевтичних підприємств, обсягів виробництва, розширення асортименту лікарських препаратів і поліпшення їх якості істот-

чо підвищують конкуренцію. Фундаментальною основою постійного підтримування іміджу підприємства та реалізації корпоративних цілей на основі задоволення потреб споживачів є використання маркетингових стратегій та маркетингової товарної політики, а джерелом нових лікарських препаратів активна і результативна інноваційна діяльність.

З погляду маркетингу основним критерієм інноваційності є новизна, але не лише діючої речовини, лікарської форми, сфери застосування, а і способу просування, сегментування ринку, виділення цільової групи, позиціонування та ін. Інновація процесу полягає також у змінах маркетингу, структур підприємств, організації і технологій процесів тощо. У конкурентній боротьбі фармацевтичні підприємства все ширше використовують методи бенчмаркінгу як системи підвищення якості продукції та конкурентоспроможності підприємства в цілому і створюють сучасні структури: відділи стратегічного розвитку, наукових розробок, маркетингу, інновацій, впровадження, логістики та ін. [1, 8, 9].

За новизною критеріїв нововведення можна поділити на технологічні, технічні, продуктові, економічні, соціальні, організаційні та правові типи, об'єднавши їх в радикальні або базові та модифікаційні. За умови перетворення нововведення в новий фактор виробництва воно стає інновацією. Існує декілька класифікацій інновацій, у т.ч. інновацій у фармації [2, 8]. Інноваційна діяльність включає науково-технічну, організаційну, фінансову та комерційну діяльність. Для ліків характерна і соціальна складова. Лікарські препарати поділяють на оригінальні, дженерики нового покоління, традиційні та старі. Для виробників та споживачів доступними є економічно більш вигідними та безпечними є дженерики нового покоління, субстанції яких пройшли значно довший термін клінічної апробації та медичного застосування в період використання оригінального препарату. Однак при цьому посилюється проблема підтвердження біологічної і терапевтичної еквівалентності дженеричних копій оригінальному препарату [3, 7].

Ринкова економіка ставить все нові підвищені вимоги до організації розробки, впровадження, виробництва і просування ліків [3, 7, 9]. Висока наукова ємкість та вартість здійснюваних науково-дослідних робіт по створенню лікарських засобів, збільшення фінансового ризику проекту в конкурентному середовищі змушують підприємства проводити значні маркетингові дослідження і складати прогнози щодо майбутнього препарату. Важливо складовою виступає поєднання комерційної доцільності та соціальної значущості фармацевтичної продукції, обґрунтоване визначення стратегії і тактики на етапах підтвердження не лише доцільності конкретного препарату є асортименту в цілому, а і черговості впровадження. Прогнозоване поєднання в інвестиційному портфелі препаратів різних ступенів прибутковості з їх соціальною значущістю на основі сіткових графіків та моделювання інвестиційних процесів оптимізує діяльність підприємства в цілому. Кінцевим критерієм конкурентоспроможної успішності препарату є його терапевтична ефективність, високі середньомісячні продажні покриття і швидкість окупності інвестиційних затрат.

Наукові дослідження, що проводилися працівниками кафедри менеджменту та маркетингу у фармації в останні роки, були спрямовані на аналіз та узагальнення стратегії та маркетингової товарної політики фармацевтичних підприємств, динаміку та результативність інноваційних процесів. З урахуванням інноваційних потреб практичної фармації і підготовки спеціалістів: маркетологів та провізорів — кафедрою суттєво доповнено робочі програми щодо набуття практичних навичок студентами, особливо дослідницького й аналітичного характеру, шляхом наукових, курсових та дипломних робіт, проектів та ін., залучення їх до участі у виконанні загальнокафедральних науково-дослідних тематик [4—6].

Результати дослідження підтверджують, що фармацевтичний ринок України характеризується більш довгим, ніж в ринковорозвинутих країнах, життєвим циклом препарату, іншими групами лідеруючих препаратів, впливом низького рівня вітчизняної профілактичної медицини та недостатньою компенсацією за лікування, високим рівнем самолікування, значною лояльністю населення до старих торгових назив і дуже незначною місткістю ринку ліків. Обсяг вітчизняного ринку лікарських препаратів у 2004 р. становив близько 1,1 млрд. дол. США, з яких на продукцію вітчизняного виробництва припадало близько 467 млн. дол., що в 2–3 рази менше оптимальних потреб. Встановлено, що частка вітчизняних готових лікарських засобів у загальній реєстрації препаратів за проаналізований період (2000–2004 рр.) становила в середньому 39,5 %. Частка вітчизняних препаратів у 2004 р. становила всього 38,11 %. Перше місце на ринку вітчизняних виробників ліків займає Фармацевтична фірма «Дарниця» — близько 14 % усього обсягу з приростом за останній рік у 8,9 % (табл. 1). Бюджети наукових розробок провідних вітчизняних фармацевтичних підприємств — 1,5–3,0 млн. грн. на рік. Портфелі включають від 18 до 32 лікарських препаратів і мають тенденцію до зниження. Проведені дослідження доступних джерел показали, що рентабельність вітчизняних виробників ліків за основною номенклатурою постійно знижується. Незважаючи на істотне розширення асортименту за рахунок нових препаратів, їхня частка у валовому фінансовому покритті поки що залишається незначною (блізько 4–9 %). Із закордонних виробників найактивніші позиції займають фірми Німеччини, Індії, Угорщини та Словенії, частка реєстрації лікарських засобів яких в Україні становить 30–32 %. Якщо в 2003 р. частка реєстрації ГЛЗ фірмами Індії становила 16 %, то в 2004 р. цей показник збільшився до 21,9 %. При цьому фірми Індії збільшили частку в імпорті ліків в Україну в грошовому обсязі на 65,5 %, або майже до 100 млн. дол. США, посівши друге місце після Німеччини. Індійські фірми активно й успішно використовують політику дженериків нового покоління. Можна прогнозувати і подальше збільшення частки фірм Індії в імпорті ліків в Україну.

Висока рентабельність нової продукції (понад 100 %) та збільшення її частки у продажах дають можливість підприємствам у цілому швидко відшкодовувати інвестиційні витрати. Однак за окремими препаратами таке повертення коштів протягом двох років їх комерційного використання досягається в середньому лише у 28 % нових препаратів. Відмічається, що чим довше препарат знаходиться на стадії розробки та освоєння виробництва, тим він все більше набирає характеристики групи препаратів основної номенклатури, а саме: незначний приріст обсягів продажів та зниження рівня рентабельності.

Підтверджено, що провідні вітчизняні фармацевтичні підприємства вже міцно зайніли свій ринковий сегмент усередині країни і їхній подальший ріст пов'язаний з розширенням номенклатури за рахунок нових препаратів і виходом на ринки інших країн. А це ставить перед ними нові завдання щодо товарної політики, виведення на ринок оригінальних препаратів та препаратів-дженериків нового покоління і мінімізацію ризиків комерційної діяльності.

Таблиця 1

Ринок провідних вітчизняних готових лікарських засобів

Виробник	2004 р., тис. дол.	Частка, %		Приріст, %
		2003 р.	2004 р.	
Фармацевтична фірма «Дарниця»	34 563	13,8	13,6	8,9
ВАТ «Фармак»	24 204	10,4	9,5	1,4
ТОВ ФК «Здоров'я»	23 274	8,8	9,2	15,1
ВАТ «Кіївмедпрепарат»	22 574	9,7	8,9	0,9
Борщагівський ХФЗ	22 286	9,3	8,8	4,3

Результати досліджень показують, що вітчизняні фармацевтичні підприємства і сьогодні вибірково, найчастіше не системно, підходять до попередньої оцінки проектів щодо впровадження нових препаратів і, відповідно, включення конкретних препаратів у програми розробок. Це призводить до непрограмованого підвищення ступеня ризику: практично кожне підприємство має провальні або низько рентабельні продукти через дублювання, перенасичення ринку, низьку ефективність препаратів, цінову конкуренцію, використання старих дженериків та ін. Оновлення номенклатури продукції підприємств проводиться в основному за рахунок впровадження традиційних дженеричних препаратів, а в останні роки і препаратів у формі «in bulk». Для зменшення ризику, скорочення терміну виходу препарату на ринок та швидкої окупності проектів навіть провідними вітчизняними підприємствами досить агресивно продовжувалось подальше дублювання номенклатури продукції за рахунок реєстрації старих, але все ще ринково привабливих дженеричних препаратів. Серед них цинаризин, ранітидин, диклофенак, пірацетам, дротаверин, піроксикам, котримоксазол та ін. Усе це призвело до посилення конкуренції, включаючи цінову, на сегментах ринку та до його перерозподілу. В той же час вітчизняні виробники сміливіше використовували фірмові назви препаратів, більш інтенсивно збільшували фінансування на рекламу не окремого препарату підприємства, а підприємства в цілому, посилили увагу до упаковки як інструменту впливу на покупця та підвищення іміджу підприємства. Це дало їм змогу більш чітко індивідуалізувати та позиціонувати свою продукцію, утримувати або збільшувати частку ринку як по окремій продукції, так і по всій номенклатурі. В номенклатурі продукції вітчизняних виробників ліків виділено дженерики нового покоління та нові за складом лікарські засоби. Серед комерційно привабливих препаратів відмічено такі, як амлодипін, лоратадин, амброксол, кларитроміцин, симвастатин, триметазидин, азитроміцин та ін. Високими темпами йде приріст продажів глутаргіну (50–120 % залежно від лікарської форми), і як оригінальний препарат компанії «Здоров'я» він має шанс увійти в розряд бренду.

Комплексні маркетингові дослідження кафедри базувалися на аналізі патентно-інформаційних матеріалів щодо препаратів, визначені ринкової ситуації, потреби у препараті та місткості ринку, реєстраційній активності фірм, динаміці продажів, розрахунку собівартості, прогнозі прибутковості, потребах в інвестиціях та їх структурі, комерційній ефективності і терміні повернення інвестицій. Так, одним з привабливих лікарських препаратів є амлодипін (оригінальний препарат «Норваск») (табл. 2), який характеризується високою прибутковістю та місткістю ринку. Ріст місткості ринку даного препарату прогнозувався в 17–18 млн. упаковок, у т.ч. за рахунок часткового витіснення препаратів ніфедипінової групи. Одним з найближчих конкурентів є еналаприл. Подальше визначення критичного обсягу виробництва препарату, структури інвестицій та моделювання їх перебігу протягом 3–5 років дозволило науково обґрунтувати обсяги продажів, повне повернення суми інвестицій

Таблиця 2

Динаміка державної реєстрації в Україні ГЛЗ амлодипіну, амброксолу, лоратадину і панкреатину

Назва препарату	Роки					
	2005 (1–4)	2004	2003	2002	2001	2000
Амлодипін	4	28	37	10	4	3
Амброксол	3	16	18	13	7	10
Лоратадин	3	13	18	12	4	1
Панкреатин	1	6	10	3	3	—

протягом 12—15 міс. Підтвердженням високої комерційної активності амлодипіну є динаміка його продажів (табл. 3). Наведені в табл. 3 дані свідчать, що, незважаючи на вихід на ринок амлодипіну основних провідних вітчизняних виробників, більша його частина все ще належить фірмам Індії. Загальний обсяг квартальних продажів препарату сягає 3,4 млн. упаковок, з яких 1,3 млн. упаковок — це амлодипін по 0,01 г, або близько 18,8 млн. упаковок за рік (перерахунок на 0,005 г).

Таблиця 3

Динаміка продажів препарату «Амлодипін» CO8C A01 (таблетки по 0,005 г) в Україні

Торгова назва, виробник	Номер державної реєстрації	Продано упаковок в I кв. 2004 р.	Частка ринку, %	Продано упаковок в I кв. 2005 р.	Частка ринку, %	Приріст, % (2004/05)
Амло (Gennom Biotech Ltd, Індія)	P.11.02/05564	900 915	14,6	813 250	20,2	-9,7
Стампло (Др. Реддіс Лаборатор. Лтд, Індія)	UA/1421/01/01	236 290	11,7	273 300	13,2	15,7
Амлодипін-Здоров'я (ТОВ ФК «Здоров'я»)	P.10.01/05751	219 505	10,9	264 237	12,7	20,4
Нормодипін (Gedeon Richter, Угорщина)	UA/2777/01/02	164 709	8,2	131 925	6,4	-19,9
Амлоприл-Дарница (ЗАО «Фармацевтична фірма «Дарница»)	P.03.03/06236	132 756	6,6	127 489	6,1	-4,0
Емлодин (Egis Pharmac., Угорщина)	P.07.02/05124	84 832	4,2	107 147	5,2	26,3
Амлодак-5 (Cadila Healthcare Ltd, Індія)	P.10.01/03827	71 239	3,5	90 947	4,4	27,7
Амлонг (Мікро Лабс, Індія)	P.07.02/04957	92 027	4,6	68 285	3,3	-25,8
Норваск (Pfizer Соргр., Бельгія)	P.04.02/04529	32 210	1,6	33 265	1,6	3,3
Амлодипін-Авант (ТОВ «Авант»)	P.04.03/06402	—	—	31 686	1,5	—
Амлодипіл-Лугал (ВАТ «Луганський ХФЗ»)	P.05.03/06664	—	—	31 503	1,5	—
Амлодипін (ТОВ «Астра-фарм»)	P.07.03/07127	12 179	<1	30 300	1,5	148,2
Амлодипін (ЗАТ «Технолог»)	UA/1427/01/01	—	—	24 750	1,2	—
Дуактин (Фарма Інтернеш., Йорданія)	P.08.03/07172	—	—	18 214	0,9	—
Амловас (Uniqe Pharmac., Індія)	P.07.02/05089	30 623	1,5	15 035	0,7	-50,9
Амлодин (Ameda Pharma, Індія)	UA/0107/01/02	—	—	7348	0,4	—
Амлодин (Макс Фарма імітед, Індія)	P.03.03/06182	43 657	2,2	3001	0,14	-93,1
Амлодил (Босналек, Боснія і Герцеговина)	UA/1794/01/01	—	—	1075	0,05	—
Амлопін (Макпар Інтернеш., Індія)	P.05.03/06627	—	—	138	—	—
Інші	—	—	—	1577	0,08	—
Усього:		2 020 942	—	2 074 572	—	—

У цілому, результати досліджень показують особливості комерційної результативності по окремих препаратах.

Висновки

1. Проведено комплексні наукові дослідження інноваційних процесів у фармації при впровадженні лікарських препаратів у виробництво. Узагальнено практику включення нових препаратів у план розробок підприємств.

2. Показано, що на сучасному етапі відсутні комплексні маркетингові дослідження по обґрунтуванню доцільності окремих проектів та їх взаємовпливу, що значно підвищує ризики в інноваційній практиці вітчизняних виробників ліків.

3. Визнано за необхідне здійснювати більш практично спрямовану участі студентів у вирішенні насущних проблем інноваційної політики фармацевтичних підприємств.

4. На основі проведених наукових досліджень препаратів різних фармакологічних груп обґрунтовано систему етапів робіт з маркетингової та після-маркетингової оцінки проектів та методичні підходи для прийняття стратегічних рішень.

1. *Загорій В.А.* Комплексне програмно-цільове управління виробництвом лікарських засобів в умовах впровадження правил GMP на фармацевтичному підприємстві: Дис. ... д-ра фармац. наук. — К., 1998. — 450 с.
2. Инновационная деятельность предприятия: резервы совершенствования. Модели инновационных процессов / Под редакцией С.Д.Ильинской. — К., 1996. — 199 с.
3. *Карпов О.І.* // Фармац. журн. — 2005. — № 1. — С. 36—41.
4. *Мнушко З.М., Бовкун Л.П., Страшний В.В. та ін.* Методичні рекомендації з визначення ємності ринку нового продукту (для лікарських препаратів на етапі розробки та виходу на ринок). — Х., 1998. — 16 с.
5. *Мнушко З.Н., Дихтярева Н.М.* Практикум по товарной инновационной политике: Учеб. пособие для студентов высших учеб. заведений. — Х.: Золотые страницы, 2004. — 92 с.
6. *Мнушко З.М., Ткаченко О.М., Страшний В.В.* Методичні рекомендації по прогнозуванню збути фармацевтичної продукції. — Х.: УкрФА, 1997. — 20 с.
7. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: МОРИОН, 1999. — 896 с.
8. *Посилкіна О.І.* Інноваційно-інвестиційний розвиток фармацевтичного виробництва: проблеми фінансового забезпечення. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 528 с.
9. *Півень О.П.* Теоретичні і організаційні засади підвищення ефективності науково-виробничої діяльності фармацевтичної промисловості: Дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 2005. — 319 с.

Надійшла до редакції 14.07.2005.

З.Н.Мнушко, Н.Н.Слободянюк, С.В.Жадько

ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦИИ: НАУКА, ПРАКТИКА, УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

На современном этапе в Украине отсутствуют комплексные маркетинговые исследования в фармации по обоснованию целесообразности отдельных инновационных проектов и их взаимному влиянию, что значительно повышает риски отечественных фармацевтических предприятий при внедрении в производство новых лекарственных препаратов.

Показана необходимость координировать участие студентов в решении насущных проблем инновационной политики фармацевтических предприятий.

Обоснована система этапов работ по маркетинговой и постмаркетинговой оценке проектов и методические подходы к принятию стратегических решений.

Z.M.Mnushko, M.M.Slobodyanyuk, S.V.Zhadko

THE INNOVATION IN PHARMACY: SCIENCE, PRACTICE, THE EDUCATIONAL PROCESS

SUMMARY

Nowadays in Ukraine there are no complex marketing researches in pharmacy as to the substantiation of the expediency of the single innovational projects. Therefore, considerably increase the risks of the home pharmaceutical enterprises during the introduction of the drugs to production.

The necessity to coordinate the role of the students in solution of the actual problems of innovative policy of the pharmaceutical enterprises is based.

The system of the stages of works as to the marketing and post marketing estimation of the projects and the methodological approaches to the taking of the strategic decisions is substantiated.

I.В.БУШУЄВА, доц., Є.В.ДОЛЯ, аспірант, М.В.БІЛОУС, провізор

Запорізький державний медичний університет

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРІХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Ключові слова: епілепсія, захворювання, вартість, ефективність, корисність, лікарський засіб, витрати, напад, монотерапія, курс лікування

Епілепсія відноситься до захворювань, які відомі з давніх часів. Її присвячено багато досліджень. Однак у теперішній час епілепсія є однією з медико-соціальних проблем.

Виходячи з даних сучасної статистики, епілепсія є однією з найбільш тяжких та розповсюдженіших захворювань нервової системи. Захворюваність на цю недугу в усьому світі становить 0,8—0,9/1000 чоловік, а розповсюдженість досягає 10—15/1000 чоловік. Крім того, протягом усього життя близько 10 % населення переносить не менш одного-двох нападів, у 30—35 % населення це захворювання класифікується як хронічне.

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), потрібна інформація щодо епідеміологічної характеристики епілепсії у багатьох країнах світу відсутня. Такі обставини зумовлюють істотні недоліки у наданні медичної допомоги хворим. Це підтверджує той факт, що близько 75 % з нарахованих у світі приблизно 50 млн. хворих на епілепсію не отримують достатнього лікування. Цей сумний факт посилюється тим, що профілактичних засобів щодо усунення даного захворювання досі не існує, а альтернатив фармакотерапії дуже мало. До них можна віднести кетогенну дієту, стимуляцію блукаючого нерва та хірургію. Існуючі лікарські протиепілептичні препарати першої та другої генерації доцільно застосовувати тільки на стадії пригнічення гостровиникаючих нападів, а також при хронічному основному захворюванні.

Згідно з даними аналітичних оглядів за 2003—2004 рр. обсяг продажів протиепілептичних препаратів в Україні становив 30 057 млн. долларів. При цьому слід відмітити, що частка ринку цих лікарських засобів швидко змінюється у бік збільшення за рахунок росту кількості хворих. У сучасній медичній практиці вітчизняні лікарі для лікування даного захворювання призначають лікарські препарати першої лінії терапії — вальпроати та карбомазелін, а також загальновідомі фіrmові бренди — «Фінлепсин», «Тегретол», «Депакін-хроні» та ін. Перевага в призначенні вищезазначеній групи препаратів пов'язана з біодоступністю лікарських форм, низьким порогом побічних дій, незначною токсичністю.

Метою цього дослідження є оцінка клініко-економічної ефективності застосування найбільш розповсюджених схем лікування епілепсії [1—4].

Розрахунок основних показників базувався на юмовірних статистичних даних. У дослідженні враховувалась сегментація хворих за демографічним фактором (вікові групи: діти (до 14 років); підлітки (15—17 років); дорослі (18—60 років). Ранжування за географічним (регіон, чисельність, густота населення, клімат), психографічним (соціальний шар, стиль життя), соціальним (рівень доходів, переважний рід занять, рівень освіти, національні традиції тощо), поведінковим (статус постійних клієнтів, лояльність лікарів щодо відношення до фірми — виробника лікарського засобу, ступінь готовності лікарів призначати, а хворого придбати той або інший конкретний препарат, емоційне відношення до продукту фірми та ін.) факторами не проводилося.

У дослідженні враховувалися медичні витрати для проведення прямої терапії даного захворювання. Витрати, пов'язані з різного роду ускладненнями, які виникають у процесі лікування епілепсії і потребують додаткового застосування лікарських препаратів, не враховувалися. Витрати на лікування хворих похилого віку (60—85 років) також не бралися до уваги [1—4].

Загальну оцінку витрат на проведення терапії протиепілептичними препаратами робили за середньодобовими дозами з урахуванням сегментації хворих за типами нападів. У розрахунках застосовувався обмінний курс — за 1 долар — 5,2 грн.

Результати попередніх досліджень за показниками звернень у лікувально-профілактичний заклад (без урахування звернень до приватних лікарів) та захворюваності з встановленим діагнозом подані в табл. 1.

Таблиця 1

Дані щодо звернень в лікувально-профілактичні заклади пацієнтів з патологією нервової системи (епілептичний статус, епілепсія)

Зареєстровано звернень									
діти (до 14 років)			підлітки (14 — 17 років)			дорослі (18 — 60 років)			
абсолютна кількість	%	на 100 тис. населення	абсолютна кількість	%	на 100 тис. населення	абсолютна кількість	%	на 100 тис. населення	
2003 р.									
32 546	4,9	213	21 775	4,4	205	100 157	5,2	165	
2004 р.									
6546	22,7	73	4775	19,5	65	15 157	9,4	15,1	

Близько 3—5 % хворих на епілепсію госпіталізуються щороку. Такі засоби зумовлені нападом, який стався, або тим, що прогнозується на фоні майбутнього обстеження з приводу нападу, враховуючи тих, у кого діагноз встановлений вперше. Кількість госпіталізованих хворих може досягати близько 5 тис. пацієнтів на рік, середня вартість госпіталізації — 1,2—1,4 млн. долларів на рік. Крім того, треба брати до уваги, що хворі на епілепсію часто потрапляють у дорожньо-транспортні пригоди або одержують побутові травми (опіки, порізи, забій, переломи тощо).

Більшість пацієнтів мають ту або іншу групу інвалідності та є непрацевдатними. Фактор непрацевдатності викликається бар'єрами, які створюють самі хворі, їх родичі, опікуни, лікарі. Такі обмеження пов'язані зі страхом, що напад відбудеться на роботі, в дорозі, у транспорті. Проте, згідно із статистичними даними, подібні випадки трапляються у невеликої кількості пацієнтів [5].

При необхідності лікування хворі на епілепсію знаходяться у стаціонарі від 21 до 40 діб. У тяжких випадках для підбирання протисудомної терапії цей період досягає 60 діб. До вартості ліжко-дня нами включалися прямі медичні витрати, комунальні витрати, харчування пацієнтів, амортизація меблів та інвентаря. Вартість самої медикаментозної терапії у розрахунок не бралась. Таким чином, вартість госпіталізації одного хворого на епілепсію становить від 647 (21 день стаціонару) до 1995 грн. (60 днів стаціонару).

Ці дані прирівнюються до річної вартості протиепілептичних препаратів, що застосовуються найчастіше. Крім того, потрібно враховувати, що, незважаючи на те, що більшість хворих на епілепсію відносно швидко і порівняно з невеликими витратами на лікування досягають ремісії, все ж до 35 % пацієнтів тяжко піддаються лікуванню і беруть на себе більшу частину прямих медичних витрат. Близько 65 % хворих на епілепсію потребують постійної терапії, безперервного медичного догляду. Прямі витрати ще більше зростають, якщо взяти до уваги тих пацієнтів, які мають одне або декілька

супутніх захворювань (депресія, олігофренія, церебральний інсульт, шизофренія та ін.).

Проблема «вартість—ефективність» більш гостро стоїть на перших етапах лікування. Існує певний відсоток хворих, у лікуванні яких та в медикаментозному підбиранні препаратів взагалі немає ніяких альтернатив. Наприклад, ламотриджин є препаратом високої вартості і призначається хворим з тяжкими формами епілепсії. Цей препарат не часто застосовується в лікуванні пацієнтів, напади у яких можна легко контролювати. Таким чином, передбачаючи вартість лікування, як лікарі, так і хворі на епілепсію дуже обмежені у виборі лікарського засобу [5, 6].

Вибір специфічної медикаментозної терапії при лікуванні даного захворювання у багатьох випадках залежить від клінічного типу нападу. Враховуючи мету дослідження, ми провели розрахунок річної ціни препарату шляхом корекції його вартості в перерахунку 1 мг на 1 кг до середньодобової дози і середнього курсу лікування. Вартість препаратів розраховували на базі даних щодо їх середньої оптової вартості, що були взяті з праїс-листів фармацевтичних фірм, які надають таку інформацію на сторінках «Дайджест провізор» (додаток до журналу «Провізор»).

Вартість лікарських засобів ураховувалась перед підвищенням цін на групу товарів «лікарські засоби» за рахунок введення (наступного анулювання податку) на додану вартість.

У ході дослідження була проведена оцінка доцільності тривалості лікування для кожного препарату зокрема. При цьому застосовувались дані опитування респондентів (лікарів), де вказувалось призначення та наступне використання препаратів залежно від специфіки захворювання.

Оскільки певний відсоток хворих застосовував лікарські засоби в домашніх умовах, існує вірогідність недотримання режиму та схем лікування. Кореляцією щодо цього фактора є зниження цін на препарати до 20 %.

Середні показники річної вартості монотерапії протиепілептичними препаратами, які часто застосовуються, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Середні показники річної вартості монотерапії протиепілептичними препаратами, які часто застосовуються

Препарат/тривалість лікування у дінях	Середня вартість на рік, дол. США	Препарат/тривалість лікування у дінях	Середня вартість на рік, дол. США
Фінлепсин (224)	75,69	Суксилеп (223)	96,33
Тегретол (224)	148,9	Ламіктал (217)	920,00
Депакін (223)	190,67	Фенобарбітал (223)	2,56
Депакін-хроно (223)	275,87	Дифенін (250)	9,98

Примітка. Розрахунок вартості препаратів проводили, враховуючи середні статистичні ціни на підставі стандартного режиму дозування.

Висновки

1. При включені карбамазепінів або валпроатів у монотерапію хворих на епілепсію зменшується тяжкість та частота нападів, збільшується відсоток ремісій.
2. Показники «вартість—ефективність» та «вартість—корисність» були найкращими в ряду карбамазепінів у фінлепсину, в ряду валпроатів — у депакіну-хроно.
3. При прийомі депакіну-хроно знижується кількість нападів до 1,5 на рік, а, отже, і кількість госпіталізацій та подальших витрат на лікування.

1. Заліська О.М. Використання методів фармакоекономічної оцінки лікарських засобів в Україні: Метод. рекомендації, затверджені МОЗ України та Укрмедпатентінформом. — Львів, 2002. — 23 с.
2. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Реєстр галузевих нововведень МОЗ України. — 2002. — № 16—17. — С. 105—106.
3. Пестун І.В. Оптимізація управління асортиментом лікарських засобів у фармацевтичних організаціях: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2002. — 19 с.
4. Про затвердження Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 рр. // Офіц. вісн. України. — 2003. — № 31. — С. 56—59.
5. Begley C.E. // Epilepsia. — 2001. — № 43. — Р. 342—351.
6. <http://medi.ru/doc.htm>

Надійшла до редакції 29.06.2005.

И.В.Бушуева, Е.В.Доля, М.В.Белоус

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Проведена оценка клинико-экономической эффективности лечения эпилепсии. Показатель «стоимость—эффективность» и «стоимость—полезность» были наилучшими в ряду карбамазепинов у финлепсина, в ряду валпроатов — у депакина-хроно. При их применении количество припадков снижалось до полутора в год.

I.V.Bushueva, E.V.Doly, M.V.Belous

PHARMACOECONOMICAL WAYS IN THE EPILEPSY TREATING

SUMMARY

Clinicoeconomical estimate of the effectiveness of the epilepsy treating was done. The indexes «cost-effectiveness» and «cost-usefulness» were the best in the line of Carbamazepin-Finlepsin and in the line of Valproat-Depakine-chrono.

While using the number of attacks is reduced to the pant of 1,5 per a year.

УДК 614.27

В.М.ТОЛОЧКО, д-р фармац. наук, проф., Т.І.ЄРМОЛЕНКО, здобувач

Національний фармацевтичний університет

ОПТИМІЗАЦІЯ ВИТРАТ НА ЛІКАРСЬКЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ ШЛЯХОМ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ В УМОВАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО СТАЦІОНАРУ

Гломерулонефрит (ГН) є найпоширенішим захворюванням нирок у клініці внутрішніх хвороб, а його хронічна форма — найчастішою причиною хронічної ниркової недостатності, при лікуванні якої необхідно застосовувати позаниркові методи очищення крові (гемодіаліз, перитонеальний діаліз), а також пересадження нирки. Висока вартість та значний дефіцит останніх в Україні, висока захворюваність на ГН, інвалідизація та смертність від нього осіб молодого віку зумовлюють актуальність даної проблеми [2, 3, 5, 6].

Відсторочити термінальну ниркову недостатність або повністю ліквідувати необхідність у замінних методах лікування дозволяє нефропротективна стратегія на основі медикаментозної терапії. Її вивчення в умовах спеціалізованого стаціонару й обумовило мету нашого дослідження [4, 7, 11].

Було встановлено, що в кожному випадку захворювання ГН застосовується комплексна медикаментозна терапія з використанням лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп вітчизняного і закордонного ви-

робництва. А тому постало питання аналізу схем лікування фармакоекономічними методами та експертної оцінки обґрунтованості його результатів [1, 8–10]. Як вихідні матеріали було використано викопіювання 100 історій хвороб на ГН, відібраних за профілем. Експертами виступали провідні лікарі — фахівці з нефрології.

Усі захворювання ГН були класифіковані як гостра та хронічна форма, а хронічна, у свою чергу, поділялась на нефротичну, гіпертонічну, змішану і латентну, кожна з яких потребує певних методів медикаментозного лікування. Зокрема, для лікування хворих гострим ГН застосовуються різні поєдання лікарських засобів, з яких виділено п'ять варіантів, що можуть розглядатись як стандартизовані. Вони базуються на використанні 29 найменувань лікарських засобів вітчизняного і закордонного виробництва (табл. 1).

Таблиця 1

Номенклатура лікарських засобів та варіанти їх поєдання при лікуванні хворих гострим гломерулонефритом без хронічної ниркової недостатності

Лікарські засоби	Дозування	Форма
<i>Стандартизований варіант поєдання лікарських засобів № 1</i>		
Альбумін	100 мл	фл.
Гепарин	5 тис. ОД по 5 мл	«
Дипіридамол	0,5 % по 2 мл № 5	амп.
Кверцетин	2 г	пакети (драже)
Метіонін	25 мг № 50	табл.
Ністатин	500 тис. ОД № 20	«
Пентоксифілін	2 % по 5 мл № 5	амп.
Піриодоксину гідрохлорид	5 % по 1 мл № 10	«
Рибоксин	2 % по 10 мл № 10	фл.
Реополіглюкін	200 мл	«
Розчин натрію хлориду	0,9 % по 200 мл	«
Розчин тіаміну хлориду	5 % по 1 мл № 10	амп.
Цефттриаксон	1 г	фл.
Фуросемід	1 % по 2 мл № 10	амп.
<i>Стандартизований варіант поєдання лікарських засобів № 2</i>		
Актовегін	40 мг по 2 мл № 25	«
Вазиліп	10 мг № 28	табл.
Гептрапал	400 мг по 5 мл № 5	амп.
Зинацеф	750 мг	фл.
Канефрон	№ 60	драже
Курантил	25 мг № 100	табл.
Лазікс	1 % по 2 мл № 10	амп.
Мілдронат	10 % по 5 мл № 10	«
Ністатин	500 тис. ОД № 20	табл.
Розчин глюкози	5 % по 200 мл	фл.
Фрагмін	0,2 г № 10	шприці
<i>Стандартизований варіант поєдання лікарських засобів № 3 (додатково до варіантів № 1 та № 2)</i>		
Преднізолон	5 мг № 40	табл.
<i>Стандартизований варіант поєдання лікарських засобів № 4 (додатково до варіантів № 1 та № 2)</i>		
Метипред	4 мг № 30	«
<i>Стандартизований варіант поєдання лікарських засобів № 5 (додатково до варіантів № 1 та № 2)</i>		
Еналаприл	10 мг № 20	табл.
Атенолол	50 мг № 20	«

З даних, наведених у табл. 1, видно, що до переліку лікарських засобів для лікування хворих гострим ГН внесені вазиліп в таблетках, гептрапл в ампулах, курантіл в таблетках, лазикс в ампулах, канефрон у драже, що не входять до Переліку лікарських засобів вітчизняного і закордонного виробництва, які можуть закуповуватись організаціями та установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного чи місцевого бюджету (накази Міністерства охорони здоров'я України № 169 від 14.04.2003 р. та № 256 від 11.06.2003 р.). Проте у своїх дослідженнях ми цього не враховували, бо керувалися результативністю фармакотерапії, коли до виділених стандартизованих варіантів лікування входили й вищезазначені лікарські засоби. Одержані нами результати збігаються з думкою експертів, які вважають, що вазиліп, гептрапл, курантіл, лазикс та канефрон мають залишатися у схемах лікування.

Так, стандартизований варіант поєднання лікарських засобів № 1 (табл. 1) включає вітчизняні препарати, а тому витрати на курс лікування протягом 19,5 ліжко-днів сягають 131,45 у.о. або 6,79 у.о. на один ліжко-день. Варіант № 2 базується на використанні, в основному, лікарських засобів закордонного виробництва, що потребує більше коштів на їх придбання, зокрема 350,44 у.о. на курс лікування і 18,07 у.о. на один ліжко-день.

Вивчення історій хвороби показало, що гострий ГН може супроводжуватися нефротичним синдромом, а тому додатково у схему лікування за базовими варіантами № 1 та № 2 необхідно вводити глюокортикоステроїди преднізолон або метипред в таблетках. Якщо вводиться преднізолон, вартість курсу лікування збільшується на 3,25 у.о. або на 0,17 у.о. на один ліжко-день (варіант № 3), а при застосуванні метипреду — на 7,35 у.о. і на 0,37 у.о відповідно (варіант № 4).

При тенденції підвищення артеріального тиску під час лікування гострого ГН одночасно призначають інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (enalapril в таблетках) і β-адреноблокатори (atenolol в таблетках). Для цього передбачений варіант поєднання лікарських засобів № 5 і витрати збільшуються на 1,43 у.о. на курс лікування та на 0,07 у.о. на один ліжко-день.

Таким чином, для лікування гострого ГН рекомендовано п'ять стандартизованих варіантів фармакотерапії з коливанням витрат на курс лікування протягом 19,5 ліжко-днів від 131,45 до 350,44 у.о., які можуть бути змінені залежно від супровідних захворювань на суму від 7,35 у.о. (варіант № 4) до 1,43 у.о. (варіант № 5).

На наступному етапі дослідження в такій же послідовності була встановлена загальна номенклатура лікарських засобів (30 найменувань) і стандартизовані варіанти їх поєднання для лікування хворих хронічним ГН (табл. 2).

З даних, наведених у табл. 2, видно, що для лікування нефротичної форми хронічного ГН можуть розглядатися сім стандартизованих варіантів поєднання лікарських засобів. Базовим є варіант № 1, який ґрунтуються на використанні 15 найменувань лікарських засобів вітчизняного і закордонного виробництва. З урахуванням їх потреби на курс лікування терміном 17,5 ліжко-днів, а також вартості препаратів витрати становитимуть 113,93 у.о. або 6,51 у.о. на один ліжко-день. Варіант № 2 відрізняється тим, що в стандартизованому поєднанні лікарських засобів (варіант № 1) замість преднізолону використовується метипред, замість аскорутину — кверцетин, замість сторвасу — вазиліп і тому витрати на курс лікування зростають до 120,68 у.о. або до 6,90 у.о. на один ліжко-день.

Спостерігаються випадки, коли при лікуванні нефротичної форми хронічного ГН може виникнути потреба в антибактеріальній і одночасно протигрибковій терапії шляхом використання антибіотиків, які не мають нефротоксичної дії (ампіокс, ністатин, ципринол). Це варіант № 3, за яким до загальної схеми лікування за варіантом № 1 додаються зазначені препарати.

Таблиця 2

Номенклатура лікарських засобів та варіанти їх поєднання при лікуванні хворих хронічним гломерулонефритом без хронічної ниркової недостатності

Лікарські засоби	Дозування	Форма
<i>Стандартизований варіант поєднання лікарських засобів № 1</i>		
<i>При нефротичній формі захворювання</i>		
Альбумін	100 мл	фл.
Аскорутин	№ 50	табл.
Гепарин	5 тис. ОД по 5 мл	фл.
Еналаприл	10 мг № 20	табл.
Курантіл	25 мг № 100	«
Метіонін	25 мг № 50	«
Пентоксифілін	2 % по 5 мл № 5	амп.
Пірідоксину гідрохлорид	5 % по 1 мл № 10	«
Преднізолон	5 мг № 40	табл.
Розчин глюкози	5 % по 200 мл	фл.
Розчин кислоти аскорбінової	5 % по 2 мл № 10	амп.
Розчин тіаміну хлориду	5 % по 1 мл № 10	«
Сторвас	10 мг № 30	табл.
Фуросемід	1 % по 2 мл № 10	амп.
Хофітол	200 мг № 60	табл.
<i>Стандартизовані варіанти поєднання лікарських засобів 2—7, в яких до загальної схеми лікування за варіантом № 1 додають нижче наведені препарати</i>		
<i>Варіант № 2</i>		
Метипред (замість преднізолону)	4 мг № 30	«
Кверцетин (замість аскорутину)	2 г	пакети (драже)
Вазиліп (замість сторвасу)	10 мг № 28	табл.
<i>Варіант № 3</i>		
Ампіокс	0,5 г	фл.
Ністатин	500 тис. ОД № 20	табл.
<i>Варіант № 4</i>		
Ципринол	200 мг по 10 мл № 5	амп.
Ністатин	500 тис. ОД № 20	табл.
Розчин натрію хлориду	0,9 % по 200 мл	фл.
<i>Варіант № 5</i>		
Імуран	50 мг № 100	табл.
<i>Варіант № 6</i>		
Циклофосфан	200 мг	фл.
<i>Варіант № 7</i>		
Вікасол	1 % по 1 мл № 10	амп.
Кверцетин	2 г	пакети (драже)
Розчин кислоти амінокапронової	5 % по 100 мл	фл.
<i>При гіпертонічній формі захворювання</i>		
<i>Варіант № 8</i>		
Діакордин	60 мг № 50	табл.
Еналаприл	10 мг № 20	«

Лікарські засоби	Дозування	Форма
Кандесар	4 мг № 10	табл.
Курантил	25 мг № 100	«
Метіонін	25 мг № 50	«
Пентоксифілін	2 % по 5 мл № 5	амп.
Пірацетам	20 % по 5 мл № 10	«
Розчин натрію хлориду	0,9 % по 200 мл	фл.
Сторвас	10 мг № 30	табл.
Фуросемід	1 % по 2 мл № 10	амп.

При змішаній формі захворювання

Варіант № 9

Еналаприл	10 мг № 20	табл.
Кандесар	4 мг № 10	«
Пірацетам	20 % по 5 мл № 10	амп.
Піридоксину гідрохлорид	5 % по 1 мл № 10	«
Реополіглюкін	200 мл	фл.
Розчин кислоти аскорбінової	5 % по 2 мл № 10	амп.
Розчин тіаміну хлориду	5 % по 1 мл № 10	«
Фуросемід	1 % по 2 мл № 10	«

При латентній формі захворювання

Варіант № 10

Гепарин	5 тис. ОД по 5 мл	фл.
Еналаприл	10 мг № 20	табл.
Кверцетин	2 г	пакети (драже)
Курантил	25 мг № 100	табл.
Пентоксифілін	2 % по 5 мл № 5	амп.
Розчин натрію хлориду	0,9 % по 200 мл	фл.

Варіант № 11. До лікарських засобів варіанту № 10 додано:

Хофітол	200 мг № 60	табл.
---------	-------------	-------

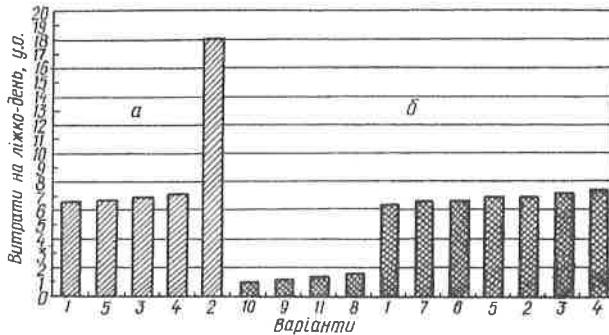
У цьому разі загальні витрати на курс лікування становлять 124,53 у.о. або 7,12 у.о. на один ліжко-день, і варіант № 4 відповідно із загальними витратами 131,56 у.о. або 7,52 у.о.

Якщо у хворих нефротичною хронічною формою ГН є протипоказання до кортикостероїдної терапії або при її неефективності, використовують негормональні імунодепресанти імуран (варіант № 5) і циклофосфан (варіант № 6) і тоді витрати на придбання лікарських засобів відповідно становлять 120,01 та 118,13 у.о. на курс лікування і 6,85 у.о. та 6,75 у.о. на один ліжко-день.

При інтенсивній гематурії додатково до загальної схеми лікування за варіантом № 1 призначають вікасол в ампулах, розчин кислоти амінокапронової та збільшують дозу кверцетину в пакетах (варіант № 7). Тому витрати на придбання лікарських засобів за варіантом № 7 становлять 116,78 у.о. на курс лікування або 6,68 у.о. на один ліжко-день.

Стандартизований варіант № 8 для лікування гіпертонічної форми хронічного ГН включає 10 лікарських засобів, а витрати на їх придбання на курс лікування становлять 28,82 у.о., а на один ліжко-день — 1,65 у.о.

У варіанті № 9 наведений перелік лікарських засобів (8 найменувань) для лікування змішаної форми хронічного ГН, загальні витрати на придбання яких на курс лікування становлять 19,32 у.о., а на один ліжко-день — 1,11 у.о.



Узагальнені витрати на один ліжко-день при лікуванні глумерулонефриту (ГН) в умовах стаціонару:

a — гостра форма ГН, *b* — хронічна форма ГН

відповідно 25,82 у.о. та 1,48 у.о. (варіант № 11).

Таким чином, виділено одинадцять стандартизованих варіантів лікарського забезпечення хворих хронічним ГН в умовах стаціонарного лікування залежно від його форм. Варіанти різняться поєднанням лікарських засобів, потрібною в них на курс лікування і витратами на їх придбання.

Узагальнені результати досліджень подано на рис. Найбільш затратними є варіанти лікування гострого ГН — від 6,79 до 18,07 у.о. на один ліжко-день. Для лікування хронічного ГН найбільш затратними є варіанти для лікування його нефротичної форми — від 6,51 до 7,52 у.о. на один ліжко-день.

На підставі отриманих результатів створені методичні рекомендації для визначення потреби у фінансуванні спеціалізованих стаціонарів (відділень) нефрологічного профілю, поточного контролю за їх цільовим використанням, а також для формування бізнес-плану аптечними закладами, які обслуговують такі стаціонари (відділення).

Висновки

1. Досліджено схеми медикаментозної терапії хворих глумерулонефритом в умовах спеціалізованого стаціонару.
2. Визначено стандартизовані варіанти лікарського забезпечення хворих гострим та хронічними формами глумерулонефриту (16 варіантів) та витрати на курс лікування і на один ліжко-день.

1. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. // Клин. фармакология. — 1996. — № 3. — С. 43—45.
2. Борзых О.А. // Урология. — 1997. — № 1. — С. 23—27.
3. Гломерулонефрит / Под ред. С.И.Рябова. — Л.: Медицина, 1980. — С. 93—96.
4. Іванов Д.Д. Вибрані питання нефрології. — К.: Ходак, 2003. — 140 с.
5. Никила Т.Д. Діагностика глумерулонефриту та хронічної ниркової недостатності. — К.: Задруга, 2000. — 134 с.
6. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2002—2003 рр. — К.: МОЗ України, 2004. — 193 с.
7. Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України. — К.: МОЗ України, 1999. — Т. 1. — 500 с.; — Т. 2. — 500 с.
8. Bergenon M.G. // Med. Clin. North Amer. Antimicrobial Therapy. — 1995. — Vol. 79, № 3. — P. 619—649.
9. Davey P. // Pharmacoeconomics. — 1996. — № 9. — S. 26—30.
10. Davey P., Malek M. // Curr. Opin. Infect. Dis. — 1990. — № 3. — P. 780—785.
11. Ponticelli C., Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. — Kidney Int., 1994. — P. 595—604.

Надійшла до редакції 03.10.2005.

ОПТИМИЗАЦІЯ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННЕ ОБЕСПЕЧЕННЯ БОЛЬНИХ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ ПУТЕМ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛЕЧЕННЯ В УСЛОВІЯХ
СПЕЦІАЛІЗИРОВАННОГО СТАЦІОНАРА

Ключові слова: захворювання почок, гломерулонефрит, лекарственне обслуговування, стандартизовані варіанти лекарственного обслуговування

Исследованы схемы лечения больных гломерулонефритом в условиях специализированного стационара и на этой основе обоснованы стандартные варианты их лекарственного обеспечения с учетом формы заболевания и затрат на приобретение лекарственных средств на курс лечения и один койко-день.

V.M. Tolochko, T.I. Yermolenko

EXPENSE OPTIMIZING FOR THE MEDICAL ENSURING
OF THE PATIENTS SUFFERING WITH GLOMERULONEPHRITIS
BY THE STANDARDIZATION OF THE TREATMENT
IN SPECIALIZED HOSPITAL CONDITIONS

Key words: kidney diseases, glomerulonephritis, remedies, medical ensuring standard variants

SUMMARY

We have investigated treatment schemes for patients suffering with glomerulonephritis in specialized hospital conditions and as a matter of fact we have grounded their medical ensuring standard variants including the disease form and medical expense for treatment course and one-day treatment.

● **Фармацевтичні аспекти біологічно активних добавок**

УДК 338.24:330.131.7

З.М. МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., Н.В. СОТНІКОВА, аспірант

Національний фармацевтичний університет

**ПРИОРИТЕТИ РЕГУЛЮВАННЯ НАЦІОНАЛЬНОГО РИНКУ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК**

Розвиток ринку біологічно активних добавок (БАДів) в Україні характеризується невизначеністю їх статусу, а також обмеженою і неповною інформацією щодо основних суб'єктів ринку даної продукції. Достатньо суперечлива інформація відносно БАДів, постійні зміни в законодавчій базі і «непрозорість» ринку спровокають негативний вплив не тільки на споживачів цієї продукції, які ризикують придбати неякісну або фальсифіковану продукцію, а і на сумлінних виробників біологічно активних добавок.

Незважаючи на кілька прийнятих в Україні нормативно-правових актів, серед яких акти «Про затвердження Порядку проведення державної реєстрації спеціальних харчових продуктів і висновків державної санітарно-епідеміологічної експертизи на продовольчу продукцію» і «Про затвердження Порядку проведення експертизи щодо віднесення харчових продуктів до категорії спеціальних та експертизи спеціальних харчових продуктів для потреб державної реєстрації (перереєстрації)», регулювання і контроль за обігом БАДів залишаються ще на відносно низькому рівні [5, 6]. Основні зміни згідно з вимогами згаданих законодавчих актів полягають у тому, що реєстрація БАДів повинна відбуватися в «Центрі реєстрів Державної санітарно-епідеміологічної служби України» (Київ). Створення Реєстру офіційно зареєстрованих біологічно

активних добавок дозволить зробити ринок БАДів прозорішим і зрозумілішим для виробників і споживачів даної продукції, проте це не вирішить проблем, пов'язаних з просуванням і позиціонуванням біологічно активних добавок.

Одна з основних проблем у галузі обігу біологічно активних добавок, як і раніше, пов'язана з питаннями реалізації БАДів за допомогою прямих продажів (компанії сільового маркетингу, телемагазини і т.ін.). Найчастіше дана продукція позиціонується як така, що має лікувальні властивості, але це вводить в оману споживачів і сприяє виникненню нездорової конкурентної ситуації відносно сумлінних виробників як БАДів, так і лікарських препаратів. Внаслідок цього виникає потреба у створенні відповідних нормативно-правових актів, усуненні суперечностей у вже існуючих законодавчих актах і розробці методичних рекомендацій, які б дозволили чіткіше розмежувати галузі застосування біологічно активних добавок і лікарських препаратів.

Метою нашої роботи стало вивчення методів регулювання ринку біологічно активних добавок як у нашій країні, так і за кордоном щодо визначення пріоритетів його розвитку і формування основних принципів створення.

Для реалізації мети перед нами були поставлені такі завдання: вивчення нормативно-правової бази, регулюючої обіг БАДів, а також визначення основних споживчих переваг відносно даної продукції. Під час проведення дослідження нами використаний метод анкетування споживачів, а для вивчення відповідної нормативно-правової бази здійснено порівняльний аналіз вітчизняних і російських законодавчих актів, методичних розробок і санітарно-гігієнічних правил.

Згідно з Гігієнічними нормативами 4.4.8.073-2001 в Україні біологічно активні добавки класифікуються за трьома групами: нутрицевтики, еубіотики та парафармацевтики.

Нутрицевтики призначенні для раціоналізації харчування і відновлення в організмі бракуючих нутрієнтів; еубіотики — бактерійні препарати, які регулюють діяльність мікрофлори шлунково-кишкового тракту, тому ці групи біологічно активних добавок не є такими, що мають лікувальні властивості. Найчастіше виникають розбіжності відносно парафармацевтиків, оскільки вони є чимось середнім між лікарськими препаратами і біологічно активними добавками.

Основними критеріями, які дозволяють відрізняти парафармацевтики від лікарських засобів, можуть вважатися такі:

- концентрація біологічно активної речовини в БАДах не повинна перевищувати терапевтичну дозу;
- ефективність після вживання БАДів очікується через 8—12 тижнів;
- побічні ефекти відсутні [8].

Дані критерії можуть викликати сумніви: багато лікарських рослин, що входять до складу БАДів, важко стандартизувати і визначити необхідну терапевтичну дозу, а в такому разі складно заявляти про відсутність яких-небудь побічних ефектів. На сьогодні методологія віднесення заявленої виробником продукції саме до біологічно активних добавок не розроблена, не визначені фізіологічні потреби людини в необхідних нутрієнтах, що значно знижує ефективність заходів, які повинні поліпшити якість ринку БАДів в Україні.

У Російській Федерації уже розроблені відповідні Методичні рекомендації (МР 2.3.1.1915-04), які мають важливе значення при проведенні клінічної експертизи і здійсненні контролю за якістю і безпекою вживання БАДів. Крім того, діють СанПіН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». Наведені нормативні документи містять перелік інгредієнтів, які не завдають шкоди здоров'ю людини і можуть використовуватися при виготовленні БАДів. До таких інгредієнтів належать харчові

речовини (білки, жири, вуглеводи, вітаміни, мінеральні речовини, а також їх похідні), мінорні компоненти їжі, ферменти, поліфенольні сполуки, природні метаболіти, пробіотики, рослини, мінерало-органічні субстанції, а також продукти бджільництва. СанПіН 2.3.2.1078-01 містять також перелік інгредієнтів, які можуть справляти шкідливу дію на організм людини і, відповідно, не повинні входити до складу БАДів. У даний перелік входять майже 200 рослин, які, в основному, містять сильнодіючі, наркотичні та отруйні речовини і, таким чином, можуть стати загрозою для організму людини при їх застосуванні [1].

Крім того, важливе значення для здійснення ефективного контролю за безпекою і якістю БАДів має регулювання методів збути даної продукції. Наприклад, у Російській Федерації згідно з СанПіН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)» роздрібна реалізація БАДів може здійснюватися тільки через аптечні заклади, а продаж за допомогою сільового маркетингу не передбачається чинним законодавством [2]. В Україні цього не існує, що призводить до виникнення різних порушень при реалізації БАДів і, відповідно, не запобігає розповсюдженням продукції, якість і безпека якої викликають сумніви.

Багато виробників і реалізаторів біологічно активних добавок використовують неетичні методи при просуванні даної продукції, проте достатньо складно це проконтролювати, оскільки існують певні суперечності в законодавчій базі України. Так, у доповнений редакції Закону України «Про рекламу» відмічено: «У реклами косметичних засобів, харчових продуктів, вітамінних та інших харчових добавок забороняється посилення на те, що ці товари мають лікувальні властивості, якщо такі властивості не підтвердженні центральним органом виконавчої влади з охорони здоров'я». Згаданий закон надає можливість (за наявності результатів проведення клінічної експертизи) рекламиувати лікувальні властивості БАДів, незважаючи на те, що в Законі України «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» немає положення щодо можливості використання БАДів для лікування захворювань [7, 9].

Крім того, в листі заступника міністра МОЗ України для суб'єктів господарської діяльності робиться акцент на неможливість позиціонування БАДів навіть як профілактичного засобу, що знову суперечить Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» [3].

Створення чіткої програми по регулюванню методів позиціонування БАДів можливе тільки при усуненні законодавчих суперечностей і формуванні чітких та адекватних вимог. Вимоги щодо рекламиування БАДів у засобах масової інформації не повинні суперечити матеріалам, узгодженим при реєстрації даної продукції. Неприпустимо вводити в оману споживачів, розповсюджуючи інформацію, що нібито використання натуральної сировини є гарантією безпеки БАДів. Їх реклама не повинна підривати віру споживачів в ефективність інших профілактичних засобів і створювати враження, що рекомендація лікаря для застосування біологічно активних добавок непотрібна, особливо для БАДів парафармацевтичної групи [4].

Згідно з проведеним нами анкетуванням, в якому взяли участь близько 400 респондентів — споживачів біологічно активних добавок, майже у 42 % опитаних виникають сумніви стосовно того, що саме придбати: лікарський засіб чи біологічно активну добавку, і лише 15 % завжди роблять вибір на користь лікарського засобу.

Серед чинників, що впливають на перевагу БАДів над лікарськими засобами, близько 63 % респондентів виділили передусім безпеку даної продукції порівняно з лікарськими препаратами і 41 % — її ефективність (рис. 1). Отже, можна зробити висновок, що для більшості респондентів дана продукція асоціюється з безпечним чудодійним засобом, який не викликає побічних ефектів.

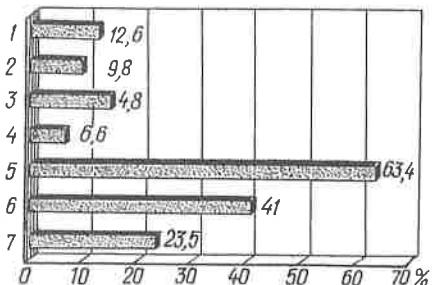


Рис. 1. Фактори, під впливом яких респонденти віддають перевагу при виборі ЛЗ або БАДів:

1 – довіра конкретному виробнику, 2 – престижність продукції, 3 – підсвітка до ЛЗ, 4 – продаж не тільки в аптекі, 5 – більша безпека, 6 – більша ефективність, 7 – доступна ціна

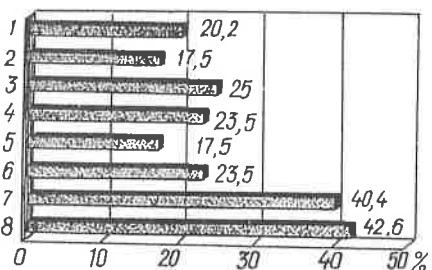


Рис. 2. Негативні фактори застосування БАДів за оцінкою споживачів:

— відсутність засобів для опціональної споживача, 1 — складність у придбанні, 2 — обмежена інформація про БДи, 3 — можлива фальсифікація, 4 — неспевність та ефективності, 5 — неспевність в якості, 6 — відхиленість результату лікування, 7 — затрати на курс лікування, 8 — тривалість застосування

також позиціонуючи свою продукцію як таку, що має чудодійні властивості. Водночас, створення окремої ніші для продукції, яка потрібна для профілактики та зміцнення здоров'я населення, на даний момент не приносить відчутної вигоди.

Дана ситуація може змінитися лише за умови об'єднання зусиль державних органів, виробників даної продукції і громадських організацій з метою донесення до населення інформації про доцільність використання БАДів для збереження здоров'я, а не для лікування захворювань

Висновки

1. Проаналізована законодавча база, яка регулює обіг біологічно активних добавок, виділені основні пріоритети формування ринку БАДів в Україні: створення методичних рекомендацій по визначенню рекомендованих норм споживання БАДів, а також посилення вимог до методів їх збути, що дозволить ефективніше регулювати обіг даної продукції.

2. Визначені основні суперечності в законодавчій базі щодо позиціонування даної продукції, запропоновані рекомендації відносно коректування вимог до реклами біологічно активних добавок.

3. Проаналізовані споживчі переваги відносно даної продукції порівняно з ринком лікарських препаратів, запропоновані рекомендації по створенню окремої ринкової ніші біологічно активних добавок.

Подальші дослідження направлені на розробку рекомендацій щодо законодавчого регулювання методів збути БАДів, а також позиціонування даної продукції з метою розмежування сфер застосування біологічно активних добавок і лікарських препаратів.

Проте респонденти відзначили також негативні, на їх погляд, чинники, які виникають при використанні БАДів. Близько 42 % опитаних вважають недоліком біологічно активних добавок тривалість їх застосування, а також значні витрати на курс лікування (рис. 2). Значна кількість респондентів — близько 25 % відзначили можливість фальсифікації даної продукції як фактор, який негативно впливає на споживачів біологічно активних добавок.

Незважаючи на те, що більше половини опитаних оцінює ефективність БАДів як високу, понад 20 % вважають, що вони є мало-ефективною продукцією.

Можна зробити висновки, що в цілому респонденти готові купувати дану продукцію як безпечнішу альтернативу лікарським засобам. Разом з тим, споживачі оцінюють три-валість застосування БАДів як негативний аспект вживання цієї продукції, що свідчить про те, що особливої різниці між лікарськими препаратами і БАДами респонденти не бачать.

Конкуренція БАДів і лікарських препаратів матиме місце до тих пір, поки в національно-му менталітеті не дозріє потреба займатися насамперед профілактикою, а не лікуванням захворювань.

Нині виробники біологічно активних добавок можуть отримувати значний прибуток, тільки позиціонуючи свою продукцію як таку.

1. Абрамова С. // Рос. аптеки. — 2004. — № 10. — С. 51—52.
2. Закон України № 771/97 від 23.12.1997 г. «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини». — www.rada.kiev.ua
3. Клюкина Л. // Рос. аптеки. — 2004. — № 10. — С. 50—51.
4. Сироштан А. // Еженедельник «Аптека». — 2005. — № 20. — С. 5.
5. Наказ Державної санітарно-епідеміологічної служби МОЗ України № 2 від 29.11.2004 р. «Про затвердження Порядку проведення експертизи щодо віднесення харчових продуктів до категорії спеціальних та експертизи спеціальних харчових продуктів для потреб державної реєстрації (перереєстрації)». — www.cmt.kiev.ua
6. Нова редакція Закону України «Про рекламу» // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 43.
7. Постанова Кабінету Міністрів № 942 від 23.07.2004 р. «Про затвердження Порядку проведення державної реєстрації спеціальних харчових продуктів і висновків державної санітарно-епідеміологічної експертизи на продовольчу продукцію». — www.rada.kiev.ua
8. Тимчасові гігієнічні нормативи. Постанова Головного санітарного лікаря України № 131 від 20.04.2001 р. — Гігієнічні нормативи 4.4.8.073. — 2001. — С. 316 —332.
9. Уваров М.Г. // Фармац. вести. — 2004. — № 26 (347). — С. 44—46.

Надійшла до редакції 14.07.2005.

З.Н.Мнушко, Н.В.Сотникова

ПРИОРИТЕТЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО РЫНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

Проведен анализ нормативно-правовой базы, регулирующей оборот биологически активных добавок в Украине. Определены противоречия в национальной законодательной базе относительно продвижения и позиционирования данной продукции. Проанализированы потребительские предпочтения в отношении биологически активных добавок и лекарственных препаратов. Предложены рекомендации по формированию рынка данной продукции в Украине.

Z.M.Mnushko, N.V.Sotnikova

PRIORITIES OF REGULATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIONS NATIONAL MARKET

SUMMARY

Analysis of normatively-legal base regulative a circulation biologically active additions in Ukraine is conducted. Contradictions in a national legislative base concerning to advancement and positioning of this products are determined. The consumers preferences regarding to biologically active additions and medicinal preparations are analyzed. Recommendations on forming of this products market in Ukraine are offered.

До питання виготовлення лікарських засобів в аптеках

УДК 614.27

*Р.С.КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф., академік МАІ,
В.В.РУДЕНКО, канд. фармац. наук, доц., І.О.ВЛАСЕНКО, старший провізор*

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Комунальне підприємство «Фармація», Київ*

ПРО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ МІСТА КИЄВА

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Одним з пріоритетних напрямків державної діяльності є охорона здоров'я. Важлива складова цієї діяльності — забезпечення населення України доступними та необхідними ліками.

В сучасних умовах внаслідок об'єктивних причин аптечне виготовлення ліків зменшено вдвое, значно зменшилась і кількість аптек, що займаються виготовленням лікарських засобів. Разом з тим допустити зникнення аптечного

виготовлення ліків, яке має давні історичні корені, не можна, тому що існує потреба в цих лікарських формах.

Виготовлення лікарських засобів (ЛЗ) в умовах аптек скороочується за рахунок розширення асортименту готових лікарських форм [7]. У цьому є певні переваги і певні недоліки. До недоліків слід віднести відсутність геріатричних, педіатричних та індивідуальних ліків. Багатьом пацієнтам доводиться розділяти готові лікарські форми на кілька частин через відсутність необхідної дози і певного сполучення терапевтично-активних субстанцій.

Промисловість на сьогодні не може забезпечити в повному обсязі потребу лікувальних закладів у ЛЗ, у т.ч. в ін'єкційних та інфузійних розчинах. Особливо це відноситься до ЛЗ для лікування специфічних захворювань, ліків з обмеженим терміном придатності багатокомпонентного складу, з індивідуальними дозами та при наявності несумісних інгредієнтів. Загальна потреба в таких ЛЗ по Україні незначна, тому промислове виробництво їх нерентабельне, але є життєво необхідним для певного контингенту хворих.

Дану нішу заповнюють ЛЗ аптечного виготовлення, і це не приводить до конкуренції з промисловим виробництвом. Екстемпоральні препарати дозволяють забезпечити індивідуальний підхід до лікування хворих і мають при цьому доступну для широких верств населення ціну [5, 8, 9].

Комунальне підприємство «Фармація» міста Києва зберегло в повному обсязі послуги з медикаментозного забезпечення населення, у т.ч. за індивідуальною рецептурою. Виготовленням ЛЗ займаються 77 аптек, територіально розміщених в кожному адміністративному районі, що становить 14 % від загальної кількості аптек міста.

Нами був проведений аналіз рецептури більше як 2000 ЛЗ, що виготовляються протягом одного місяця в аптеках Києва. Це становить близько 900 найменувань, не враховуючи об'єм (масу) фасовок. З них 8,2 % — стерильні і 91,8 % — нестерильні ЛЗ.

Результати аналізу рецептури (найменувань) в розрізі основних лікарських форм наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати аналізу загальної рецептури лікарських засобів аптек КП «Фармація» міста Києва

Лікарська форма	Відсоток від загальної кількості найменувань
Стерильні лікарські засоби	8,2 %, у т. ч.:
Розчини для парентерального застосування	2,6
Очні лікарські засоби	4,8
Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування	0,8
Нестерильні лікарські засоби	91,8 %, у т. ч.:
Рідкі лікарські засоби для орального застосування	13,5
Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування	42,4
Порошки для орального та зовнішнього застосування	12,2
М'які лікарські засоби для місцевого застосування	21,3
Лікарські засоби для вагінального та ректального застосування	2,4

Аналіз досліджуваної рецептури показав, що залежно від профілю аптечного закладу, специфіки обслуговування населення та лікувально-профілактичного закладу вона значно відрізняється. В аптеках, які обслуговують лікувальні заклади, переважають стерильні ЛЗ в основному для парентерального застосування, а в аптеках, які обслуговують населення, — розчини для зовнішнього і внутрішнього застосування та м'які ЛЗ для місцевого застосування.

У 14 аптеках Комунального підприємства «Фармація» Києва, що становить 2,5 % від загальної кількості аптек міста, виготовляють ін'єкційні та інфузійні

розчини — всього близько 300 найменувань ЛЗ. З урахуванням об'єму (маси) фасовок це становить близько 450 ЛЗ.

Профіль обслуговування визначає рецептуру. Так, у міжлікарняних аптеках, які здійснюють медикаментозне забезпечення лікувально-профілактичних закладів, половину асортименту становлять рідкі ЛЗ для зовнішнього застосування, з них на нестерильні припадає 47,4 %, на стерильні — 3,4 %. Значну частину (21,4 %) становлять стерильні лікарські засоби для парентерального введення, які використовуються у великих кількостях. На інші лікарські форми припадає незначний відсоток.

Результати аналізу рецептури аптек, які займаються виготовленням парентеральних лікарських засобів, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Рецептура аптек КП «Фармація» міста Києва, що виготовляють стерильні ЛЗ

Лікарська форма	Міжлікарні аптеки, %	Нелікарні аптеки, %
Стерильні лікарські засоби	21,4, у т.ч.:	3,6, у т.ч.:
Розчини для парентерального застосування	7,8	—
Очні лікарські засоби	10,2	3,6
Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування	3,4	—
Нестерильні лікарські засоби	78,6, у т.ч.:	96,4, у т.ч.:
Рідкі лікарські засоби для орального застосування	7,1	16
Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування	47,4	42,6
Порошки для орального та зовнішнього застосування	14,9	10,4
М'які лікарські засоби для місцевого застосування	7,8	24,7
Лікарські засоби для вагінального та ректального застосування	1,4	2,7

Решта аптек (63), що мають ліцензію на виробництво готують ЛЗ за індивідуальними рецептами та вимогами лікувально-профілактичних закладів. Вони не виготовляють стерильні ЛЗ, за винятком очних лікарських форм. Ці аптеки мають необхідний набір приміщень, у т. ч. асептичний блок. Загалом у 63-х аптеках виготовляються ліки за близько 700 прописами, а з урахуванням об'єму (маси) фасовок це становить більше 1200 одиниць (табл. 2).

Профіль обслуговування визначає рецептуру, тобто рецептура аптек відображає спеціалізацію медичного закладу, який розташований в районі обслуговування. Наприклад, у місті функціонують спеціалізовані аптеки: гомеопатичні, матері та дитини, фітоаптеки, геріатричні, гормональні тощо. Є також аптеки, де рецептура спеціалізована за нозологічними захворюваннями, наприклад, алергічними, психо-неврологічними, дерматологічними, офтальмологічними, діабетичними та ін.

Для належного забезпечення лікувально-діагностичного процесу виникає велика потреба в ЛЗ, які не випускаються фармацевтичною промисловістю, а виготовляються виключно в умовах аптеки [6].

Однією із проблем, яка виникає при виготовленні ЛЗ і потребує вирішення на державному рівні, є використання субстанцій.

Аналіз рецептури виробничих аптек столиці свідчить, що для виготовлення ЛЗ за рецептами лікарів та замовленнями лікувально-профілактичних закладів необхідно використовувати близько 90 діючих та допоміжних речовин, з яких на сьогодні зареєстровано тільки 53, і відповідно 37 речовин не мають дозволу МОЗ України на застосування. Вкрай обмежений арсенал зареєстрованих субстанцій унеможливлює виготовлення багатьох екстемпоральних ЛЗ, необхідних для забезпечення лікувального процесу. Аптеки на сьогодні не можуть повною мірою задовольнити потребу населення і лікувально-профілактичних закладів в ЛЗ аптечного виготовлення через відсутність зареєстрованих в Україні субстанцій, перелік яких наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Перелік незареєстрованих в Україні діючих речовин (субстанцій),
які необхідні для виготовлення лікарських засобів в умовах аптек міста Києва

№ з/п	Найменування субстанцій	№ з/п	Найменування субстанцій
1	Амідолірин	13	Калію перманганат
2	Глютамінова кислота	14	Камфора
3	Норсульфазол натрію	15	Кислота молочна
4	Норсульфазол	16	Міді сульфат пентагідрат
5	Алюмокалієвий галун	17	Натрію бромід
6	Амонію хлорид	18	Натрію тетраборат
7	Бензойна кислота	19	Олія крапу
8	Парматор	20	Олія соняшникова
9	Етакридину лактат	21	Резорцин
10	Йод кристалічний	22	Сірка осаджена
11	Йодоформ	23	Хлорильгідрат
12	Калію бромід	24	Цинку сульфат

Наведені субстанції використовуються в незначних кількостях, тому реєстрація їх в Україні є економічно недоцільною для суб'єктів господарювання. У той же час аналіз номенклатури ЛЗ аптечного виготовлення, до складу яких входять зазначені субстанції, свідчить про необхідність їх обов'язкової наявності для забезпечення лікувального процесу, а також про відсутність аналогічних ліків промислового виробництва. Найбільша кількість цих субстанцій потрібна для виготовлення ЛЗ, які використовуються в дитячій практиці, для лікування дерматологічних та інших захворювань, що вимагають індивідуального підходу до кожного хворого.

Із 26 найменувань терапевтично-активних речовин, які використовуються при виготовленні ЛЗ в умовах аптеки, 21 входить до «Переліку допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів», затвердженого наказом МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. (зі змінами і доповненнями).

Ураховуючи положення Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 11) про те, що «Для виробництва лікарських засобів можуть використовуватись діючі та допоміжні речовини і пакувальні матеріали, дозволені до застосування Міністерством охорони здоров'я України або уповноваженим ним органом», при виготовленні ЛЗ в умовах аптек за рецептами лікарів та замовленнями лікувально-профілактичних закладів необхідно надати дозвіл на використання наведених у табл. 3 субстанцій за умови обов'язкової наявності сертифікату якості виробника, висновку щодо якості, виданого уповноваженою МОЗ України лабораторією з контролю якості ЛЗ, та проходження мікробіологічного контролю.

У зв'язку з відсутністю субстанцій припинення виготовлення таких ЛЗ в умовах аптеки призведе до виникнення критичних ситуацій при лікуванні хворих. Тому, враховуючи виробничу необхідність та соціальне і медичне значення порушеного питання, фармацевтичній громаді необхідно звернутися до Міністерства охорони здоров'я України для надання можливості реєстрації даних субстанцій на пільгових умовах.

Аптечне виробництво ліків має давні історичні корені і повинно існувати і в майбутньому. Ale в цій частині діяльності фармацевтичної галузі повинен відбуватися прогрес та удосконалення [3].

У зв'язку з переходом на Європейські стандарти, виходом Державної фармакопеї України [1] та «Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки», затверджених наказом МОЗ України № 626 від 15.12.04,

вимоги для аптек значно підвищилися [10]. Організація екстемпорального виготовлення лікарських форм потребує значних фінансових вкладень на приведення приміщень та обладнання у відповідність вимогам забезпечення технологічного процесу та контролю якості ЛЗ на сучасному рівні, утримування та навчання висококваліфікованого фармацевтичного персоналу. Концентрація необхідного обладнання у визначених аптеках, зменшення кількості працюючих у виробничій сфері та одночасне збільшення навантаження на кожного працівника дозволять при значному зменшенні обігових витрат збільшити обсяг та ефективність виготовлення ЛЗ в умовах аптеки [2, 4]. Сучасні вимоги прискорять процес оптимізації виготовлення ЛЗ — концентрації процесу у визначених аптеках, які відповідатимуть усім вимогам і залишаться рентабельними.

Шляхами зменшення ризику для якості, ефективності і безпечності екстемпоральних ліків безпосередньо можуть бути:

- розробка офіційних рекомендацій з технології виготовлення ліків в аптеках [5];
- створення системи забезпечення якості екстемпоральних ліків в аптеках;
- створення надійної системи контролю активних та допоміжних речовин, а також таро-пакувального матеріалу.

Усі ці заходи гарантуватимуть підвищення якості ЛЗ, що виготовляються в аптеках.

Висновок

Показано, що в аптеках міста Києва є можливості зберігати класичні традиції індивідуального підходу до лікування і, як результат, підвищувати якість медикаментозного забезпечення населення.

1. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 532.
2. Грищенко С.В., Тихонов О.І., Ярних Т.Г. // Фармац. журн. — 2004. — № 1. — С. 32—37.
3. Законодательная инициатива в адрес производства лекарств в аптеках // www.DrMed.ru
4. Левин М.Б. // www.Новая аптека.
5. Немченко А.С. // Провізор. — 2002. — № 10. — С. 5—10.
6. Руденко В.В., Коритнюк Р.С. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 32—35.
7. Соболевський В.П. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 33—38.
8. Тихонов О.І. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 40—46.
9. Тихонов О.І., Ярних О.І. Аптечна технологія ліків. — Х.: РВП «Оригінал», 1995.
10. Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки» // Еженедельник «Аптека». — 2005. — № 3. — С. 74—76.

Надійшла до редакції 18.08.2005.

P.C. Коритнюк, B.B. Руденко, И.А. Власенко

ОБ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКАХ ГОРОДА КИЕВА

Сообщение I

Проведен анализ рецептуры 77 аптек Коммунального предприятия «Фармация» города Киева, которые имеют лицензию на изготовление лекарственных средств и готовят лекарства по заказу лечебно-профилактических учреждений и индивидуальным рецептам врачей. Показано, что в аптеках изготавливается около 900 наименований прописей. Проведен анализ рецептуры по лекарственным формам и показано, что в межбольничных аптеках значительную часть составляют стерильные (21,4 %) и жидкые (47,4 %) лекарственные средства для наружного применения. Анализ экстемпоральной рецептуры аптек показал, что большую ее часть составляют жидкие лекарственные средства для наружного применения (42,6 %) и значительную часть — мягкие лекарственные средства для местного применения (24,7 %). Показана необходимость изготовления экстемпоральной рецептуры для обеспечения индивидуального подхода в лечении больных. Для обеспечения изготовления лекарств в условиях аптек необходимо решить на законодательном уровне вопросы использования субстанций и вспомогательных веществ.

SUMMARY

In this report there is a structure analysis of 77 drugstore of «Pharmaciya», public company, Kiev, Ukraine. This company has licenses for production drugs and produce them by request of patient care institutions or doctor's prescriptions. There are produced about 900 drugs. According our analysis interhospital drugstore has such saling structure: 21,4 % — sterile medicines, 47,4 % — liquid medicine for external use. Drugstore has such selling structure: 42,6 % — liquid medicine for external use, 24,7 % — soft medicine for local use. As shown in report — there is necessity of producing drugstore's popular medicines for providing individual patients treatment. For providing producing medicines in drugstore it's need to resolve in legislative level question of using drug substances and adjuvant.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

УДК 615:658.3

М.В.СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

АНАЛІЗ ВІКОВОЇ СКЛАДОВОЇ ТА МОБІЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ В УКРАЇНІ

Стан та структура фармацевтичних кадрів України у далекій ретроспективі описані у роботах О.Л.Грома, Н.Б.Ярко [2], Л.І.Силки, Б.Л.Парновського, О.М.Заліської [4], М.В.Слабого та співавторів [5]. Однак аналіз показників розподілу фармацевтичних кадрів за віком та мобільністю у період ринкової економіки, збільшення кількості аптечних, а також вищих фармацевтичних навчальних закладів не проводився, незважаючи на те, що результати такого аналізу конче необхідні при визначенні потреби у фармацевтичних кадрах для України в цілому, а також у розрізі Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя.

У зв'язку з вищенаведеним метою дослідження було:

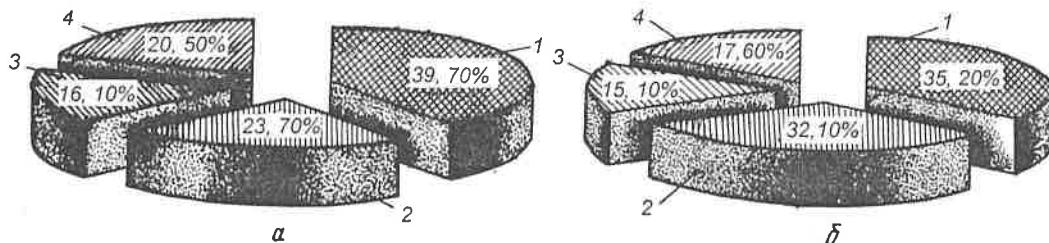
— вивчити та порівняти показники потреби, розподілу за віком провізорських кадрів аптечних закладів України та її окремих регіонів;

— промоделювати визначення коефіцієнта мобільності (вибудтя) провізорських кадрів на прикладі статистичної вибірки аптек Львова та Львівської області.

Об'єктом дослідження була статистична сукупність провізорських кадрів, розподіл їх за статтю та віком. Відповідну інформацію статистичного характеру одержано згідно з листом МОЗ України № 237/П-2 від 26.07.2004 р. у 2004—2005 роках.

Загалом зазначена сукупність включає 6800 провізорів, тобто понад 30 % загальної кількості провізорів аптечної системи України, у т.ч. 1160 чоловіків та 5640 жінок, з Вінницької, Волинської, Донецької, Житомирської, Закарпатської, Запорізької, Івано-Франківської, Кіровоградської, Київської, Луганської, Львівської, Миколаївської, Одеської, Полтавської, Рівненської, Сумської, Тернопільської, Херсонської, Хмельницької, Черкаської, Чернігівської областей, міст Києва та Севастополя. Отже, питома вага провізорів-жінок у загальній сукупності становить 82,9 %, тоді як за станом на 2004 рік питома вага лікарів-жінок у загальній сукупності лікарів України становила 61,1 % [3].

За віком провізорів-чоловіків розподіляли на такі статистичні групи: до 45 років, від 45 до 55 років, від 55 до 60 років і більше 60 років (пенсійний вік), а провізорів-жінок відповідно: до 40 років, від 40 до 50 років, від 50 до 55 років і більше 55 років (пенсійний вік). Розподіл працюючих провізорів за вказаними статистичними групами представлений на рис.



Вікова структура працюючих провізорів:

а – чоловіків (1 – до 45 р., 2 – 46–55 рр., 3 – 56–60 рр., 4 – 60 р. і більше), б – жінок (1 – до 40 р., 2 – 41–50 рр., 3 – 51–55 рр., 4 – 55 р. і більше)

Як видно з наведених даних, найбільша питома вага у чоловіків припадає на статистичні групи до 45 років, а у жінок – до 40 років, що можна характеризувати як перспективні показники.

Загальна кількість працюючих провізорів-чоловіків та провізорів-жінок пенсійного віку (1228 осіб) становить 18,1 % досліджуваної сукупності. Цікаво порівняти зазначений показник з аналогічним показником у лікарів, який включав на 2002 рік 19,5 % пенсіонерів [3]. Слід звернути увагу на те, що для Львівської області такий показник виявився значно більшим – 23,7 %. У той же час у Запорізькій області загальна питома вага працюючих пенсіонерів-чоловіків та пенсіонерів-жінок становить лише 4,8 %.

Показники фактичного розподілу фармацевтичних кадрів за віком слід брати до уваги при визначенні потреби регіонів у них на перспективу. На момент дослідження наявність вакантних посад провізорів декларували у Вінницькій, Житомирській, Закарпатській, Івано-Франківській, Київській, Миколаївській, Полтавській, Рівненській, Сумській, Тернопільській, Херсонській, Хмельницькій, Черкаській, Чернігівській областях та в Севастополі (загалом 116,5 вакантних посад).

При визначенні потреби у фармацевтичних кадрах слід враховувати показники їх мобільності. За даними літератури [1], коефіцієнт мобільності фармацевтичних кадрів в Україні наприкінці 1980-х років становив 11–14 %.

Нами промодельовано розрахунки мобільності фармацевтичних кадрів на прикладі провізорів – спеціалістів з організації та економіки фармації – з сукупності 251 аптеки Львова та Львівської області. Було проведено порівняльний аналіз кадрового складу зазначених спеціалістів за станом на 01.06.2004 р. та на 01.06.2005 р. у 89 аптеках міста Львова (№ 1; 3; 5; 7; 11; 13; 14; 16; 17; 19; 22; 24; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 34; 37; 38; 39; 42; 43; 44; 45; 46; 48; 49; 50; 51; 224; 232; 249; 257; 266; 269; 270; 271; 272; 278; 283; 284; 285; 289; 293; 294; 296; 297; 300; 318; 321; 326; 341; 346; «Аптека Кальмія», «Аптека матері і дитини», «Аптека Марта», «Аптека на Марійській площі», «Аптека на Новому Львові», «Аптека № 18 «Під Вознесінням», «Артур-К», «Атена-Фарма», «Ваш порятунок», «Ваше здоров’я», «Вента», «Вітафол», «Галицький провізор», «Гомеовіта», «Дан-фарм», «Доната», «Елодея», «Кутасевич і син», «Лікарняна аптека № 252», «Любисток», «Навчально-виробнича аптека ЛНМУ ім. Данила Галицького», «Неосвіт», «Обласний аптечний склад», «Ольвія-2000», «Оптіма-Фарм», «Під золотим Левом», «Під святым духом», «Під святым Миколаєм», «Під срібним орлом», «Під Фемідою», «Під чорним орлом», «Три-І» «Фармакон», «Фармсервіс») й аналогічно в 162 аптеках районів (міст) Львівської області, у т.ч. у

Бродівському, Буському, Городоцькому, Дрогобицькому, Жидачівському, Жовтівському, Золочівському, Кам'янка-Бузькому, Миколаївському, Мостиському, Перемишлянському, Пустомитівському, Радехівському, Самбірському, Сокальському, Сколівському, Стрийському, Старосамбірському, Турківському, Яворівському, а також у містах Бориславі, Трускавці, Червонограді.

З 251 провізора — спеціаліста з організації та економіки фармації, яких зафіксували станом на 01.06.2004 р., за рік вибуло 9 (з аптек Львова та районів Львівської області).

Таким чином, модельний річний коефіцієнт мобільності, який становив 3,6 %, наближений до широкого показника вибуття лікарів в Україні (блізько 3 %) [3]. Аналогічно і для провізорів інших спеціальностей можна визначити показники мобільності, які враховуються при плануванні потреби у фармацевтичних кадрах.

Висновки

1. Розраховані показники розподілу фармацевтичних кадрів за статю і віком, у т.ч. пенсійним, сукупності 6800 провізорів аптечних закладів з 21 області України та міст Києва і Севастополя.

2. Промодельовано визначення мобільності фармацевтичних кадрів на прикладі провізорів — спеціалістів з організації та управління фармацією — аптек Львова та Львівської області.

1. Базарный В.Л. Теоретические основы организации и управления системой устойчивости фармацевтических кадров: Автореф. ... дис. д-ра фармац. наук. — Х., 1983. — 48 с.
2. Гром О.Л., Ярко Н.Б. // Фармац. журн. — 1985. — № 5. — С. 65–67.
3. Основні шляхи подальшого розвитку системи охорони здоров'я в Україні. Наук. вид. / За ред. В.М.Лехан, В.М.Рудого. — К.: Вид-во Раєвського, 2005. — 168 с.
4. Силка Л.І., Парновський Б.Л., Заліська О.М. // Фармац. журн. — 1994. — № 2. — С. 45–51.
5. Слабий М.В., Парновський Б.Л., Заліська О.М. // Там же. — 2005. — № 2. — С. 34–38.

Надійшла до редакції 08.11.2005.

M.B. Слабый

АНАЛИЗ ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ И МОБИЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ В УКРАИНЕ

Приведены результаты статистического анализа показателя распределения по возрасту и показателя мобильности провизоров аптечных учреждений Украины и ее отдельных регионов.

M.V. Slabiy

THE ANALYSIS OF THE AGE COMPONENT AND MOBILITY OF THE PHARMACEUTICAL STAFF IN UKRAINE

SUMMARY

Results of the statistical analysis of a parameter of distribution on age and a parameter of mobility of pharmacists of drugstores in Ukraine and separate regions are resulted.

Найпопулярніша дитяча газета



Передплатний індекс 23147
Передплатна ціна 0.91 грн

С.М. ГОЛОТА, аспірант, О.В. ВЛАДЗІМІРСЬКА, д-р фармац. наук, проф.,
Р.Б. ЛЕСИК, д-р фармац. наук, проф.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

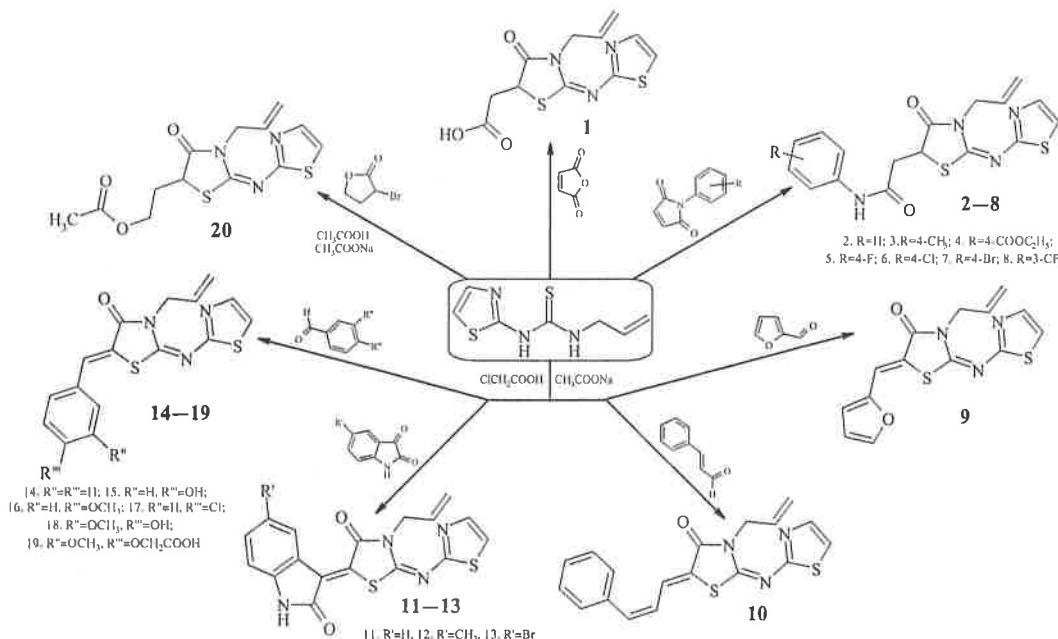
СИНТЕЗ 5-ЗАМИЩЕНИХ ПОХІДНИХ 3-АЛІЛ-2-(2-ТІАЗОЛІЛ)ІМІНО-4-ТІАЗОЛІДОНУ ТА ЇХ ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ

Ключові слова: синтез, 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідони, протипухлинна активність

На основі QSAR-2D-аналізу результатів скринінгу протипухлиної активності великої групи оригінальних похідних 4-тіазолідону, синтезованих на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічої хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, встановлено критичний вплив тіазольного й алільного фрагментів на реалізацію протипухлиного ефекту [1]. Для розвитку потенціалу нових протиракових агентів та формування оригінальних баз даних взаємоз'язку «структур—протипухлинина активність» ми синтезували ряд 5-заміщених похідних 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідону та вивчили протипухлину активність синтезованих сполук.

Результати дослідження та їх обговорення

Стратегія синтезу реалізована на основі використання як ключового «структурного блоку» N-аліл-N’-(2-тіазоліл)-тіосечовини. Зазначений реагент одержано взаємодією 2-амінотіазолу та алілізотіоціанату в середовищі бутанолу. Синтез 5-заміщених похідних 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідону здійснено реакцією [2+3]-циклоприєднання N-аліл-N’-(2-тіазоліл)-тіосечовини з малеїновим ангідридом, рядом арилмалеїнімідів, монохлороцтовою кислотою та набором оксосполук, а також α -бром- γ -бутиролактоном (див. схему). Слід



Таблиця 1
5-Заміщені 3-алік-2-(2-тиазолін)іміно-4-тиазолідони

Строка	Темп, °С	Вихід, %	Спектр ПМР, δ (М.ч.), J (Гц)				Сигнали інших протонів			
			CH ₃ — CH=CH ₂	CH ₃ — CH ₂ CH ₃	CH ₃ , — CH ₂	поздовжнє ядро (2Н)				
1	179 — 182	37	2,40 д, 2,90 дд	4,30 м	4,40 д	5,20 д, 5,30 д	5,90 м	7,10 д, 7,50 д	—	
2	207 — 208	40	2,90 дд, 3,30 дд	4,40 м	4,50 д	5,20 д, 5,30 д	5,90 м	7,20 д, 7,50 д	7,00 т, 7,30 т, 7,60 д (5Н, C ₂ H ₅)	
3	209 — 210	30	2,90 дд, 3,30 дд	4,40 м	4,50 д	5,20 д, 5,30 д	5,90 м	7,20 д, 7,50 д	7,00 д, 40 д (4Н, C ₂ H ₅)	
4	214 — 215	50	3,00 дд, 3,40 дд	4,30 м	4,40 д	5,20 д, 5,30 д	5,90 м	7,15 д, 7,50 д	7,70 д, 90 д (4Н, C ₂ H ₅)	
5	194 — 195	45	—	—	—	—	—	—	—	
6	212 — 213	42	3,00 дд, 3,24 дд	4,50 м	4,40 д	5,20 д, 5,30 д	5,90 м	7,33 д, 7,55 д	7,29 д, 59 д (4Н, C ₂ H ₅)	
7	221 — 222	55	2,90 дд, 3,30 дд	4,40 м	4,50 д	5,20 д, 5,30 д	5,90 м	7,15 д, 7,50 д	7,35 д, 60 д (4Н, C ₂ H ₅)	
8	194 — 195	25	—	—	—	—	—	—	—	
9	163 — 164	57	—	—	—	4,51 д	5,18 д, 5,20 д	5,90 м	7,42 д, 7,68 д	—
10	169 — 170	35	—	—	—	—	—	—	—	
11	63	—	—	—	—	—	—	—	—	
12	60	—	—	—	—	—	—	—	—	
13	> 250	40	—	—	—	—	—	—	—	
14	165 — 166	58	—	—	4,54 д	5,20 д, 5,30 д	5,90 м	7,45 д, 7,66 д	7,48 т, 7,56 т, 7,69 д (5Н, C ₂ H ₅)	
15	219 — 221	53	—	—	4,53 д	5,19 д, 5,22 д	5,92 м	7,42 д, 7,68 д	6,94 д, 50 д (4Н, C ₂ H ₅)	
16	180 — 182	49	—	—	—	—	—	—	—	
17	171 — 174	57	—	—	4,54 д	5,19 д, 5,22 д	5,90 м	7,45 д, 7,69 д	7,60 д, 66 д (4Н, C ₂ H ₅)	
18	166 — 168	63	—	—	—	—	—	—	—	
19	213 — 214	81	—	—	4,51 д	5,18 д, 5,19 д	5,92 м	7,52 д, 7,74 д	7,11 д, 7,21 д, 7,35 с, (3Н, C ₂ H ₅)	
20	85 — 86	40	—	4,30 м	4,40 д	5,10 д, 5,20 д	5,80 м	7,40 д, 7,60 д	3,85 с (3Н, CH ₃), 4,79 с (2Н, CH ₂), 7,82 с (1Н, =CH), 13,06 шир (1Н, COOH) 2,00 с (3Н, CH ₃), 2,20 м, 2,30 м, 4,10 м, 4,20 м (4Н, CH ₂ —CH ₂) —	

здзначити, що проведення реакції N-аліл-N'-(2-тіазоліл)-тіосечовини з α -брому- γ -бутиrolактоном у спирті приводить до класичних 5-(β -окси)-етил-4-тіазолідонів [5]. Цікаво, що заміна середовища на оцтову кислоту дозволяє одержати ацетильований продукт 20, у спектрі ПМР якого спостерігається сигнал протонів ацетильного фрагменту при 1,98 м.ч. та відсутній сигнал протона спиртового гідроксилу. Атоми водню етильного фрагменту в положенні 5 сполуки 20 є діастереотопними, що проявляється на спектрі ПМР у вигляді чотирьох мультиплетів при 2,19, 2,36, 4,13 та 4,22 м.ч.

Структура синтезованих речовин підтверджена методом ПМР-спектроскопії (табл. 1). Так, протони тіазольного фрагменту залежно від природи замісника в положенні 5 тіазолідинового циклу проявляються у вигляді двох дублетів у ділянці ~7,20 м.ч. та ~7,60 м.ч. Для протонів алільного фрагменту характерний дублет при ~4,50 м.ч., два дублети при ~5,20—5,30 м.ч. та мультиплет при ~5,90 м.ч.

Для групи синтезованих речовин був проведений скринінг противухлинної активності в Національному Інституті Раку США (NCI — National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA) у рамках договору між ЛНМУ ім. Данила Галицького і зазначеною установою від 05.09.2003 р. На першому етапі (табл. 2) вивчали вплив сполук на мітотичну активність трьох ліній ракових клітин людини (MCF7 — рак молочної залози, NCI-H460 — рак легені та SF-268 — рак ЦНС), діючи на них лише однією дозою препарату (10^{-4} М) та проведеним досліду за стандартною процедурою NCI методом флуоресцентного зафарбовування (барвник — сульфородамін Б, еталони — 5-фторурацил та андріаміцин) [2—4]. Серед тестованих сполук найвища активність характерна для 3-аліл-5-(4'-окси)-бензиліден-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідону (15), який проявив виразний цитостатичний ефект на всіх тестованих лініях ракових клітин, що згідно з вимогами NCI* є обґрунтуванням для поглиблена *in vitro* скринінгу речовини на 60 лініях клітин раку. Як видно з результатів прескринінгу (табл. 2), оптимальним для реалізації противухлинного ефекту є наявність у положенні 5 синтезованих молекул (4-окси)-бензиліденового фрагменту, структурне ускладнення якого метильними та карбоксиметильними групами або введенням додаткових метоксильних груп у бензольне кільце призводить до зниження або зникнення активності взагалі.

Таблиця 2

Протипухлинна активність сполук на трьох лініях ракових клітин *in vitro*

Сполука	Мітотична активність, %			Висновок NCI про сполуку
	NCI-H460	MCF7	SF-268	
2	96	92	101	Неактивна
3	111	96	99	«
4	96	80	94	«
7	88	69	91	«
9	109	58	84	«
11	49	76	82	«
15	1	3	6	Активна
16	76	95	108	Неактивна
17	82	68	106	«
19	61	72	66	«
20	92	95	90	«

*Критерієм для трактування сполуки активною або неактивною є мітотична активність 33 % і менше хоча б на одній з тестованих ліній.

Таблиця 3
Результати поглибленого *in vitro* скринінгу сполуки 15

Лінії ракових клітин, на яких сполука 15 проявляла активність	Основні дозозалежні параметри		
	Ig GI ₅₀	Ig TGI	Ig LC ₅₀
Лейкемія			
CCRF-CEM	-4,72	>-4,00	>-4,00
HL-60(TB)	>-4,00	>-4,00	>-4,00
K-562	-4,23	>-4,00	>-4,00
MOLT-4	>-4,00	>-4,00	>-4,00
RPMI-8226	-4,77	-4,34	>-4,00
SR	-4,31	>-4,00	>-4,00
Недрібноклітинний рак легень			
A549/ATCC	4,58	>-4,00	>-4,00
EKVX	-4,57	>-4,00	>-4,00
HOP-62	-4,62	-4,31	>-4,00
HOP-92	-4,77	-4,46	-4,16
NCI-H226	-4,66	-4,30	>-4,00
NCI-H23	-4,73	-4,44	-4,16
NCI-H322M	-4,90	-4,53	-4,15
NCI-H460	-4,74	-4,20	>-4,00
NCI-H522	-4,56	>-4,00	>-4,00
Епітеліальний рак			
COLO 205	-4,81		
HCC-2998	-4,89	-4,59	-4,29
HCT-116	-4,76	-4,51	-4,25
HCT-15	-4,84	-4,54	-4,26
HT29	-4,80	-4,53	-4,27
KM12	-4,79	-4,43	-4,07
SW-620	-4,51	-4,10	>-4,00
Рак ЦНС			
SF-268	-4,71	-4,29	>-4,00
SF-295	-4,51	-4,14	>-4,00
SF-539	-4,68	-4,37	-4,06
SNB-19	-4,70	-4,35	-4,01
U251	-4,74	-4,50	-4,25
Меланома			
LOX IMVI	—	-4,35	-4,18
M14	-4,66	-4,42	-4,19
SK-MEL-2	-4,39	>-4,00	>-4,00
SK-MEL-5	-4,71	-4,42	-4,13
UACC-257	-4,60	-4,19	>-4,00
UACC-62	-4,80	-4,53	-4,26
Рак яєчників			
IGROV1	-4,61		>-4,00
OVCAR-3	-4,66	-4,33	>-4,00
OVCAR-5	-4,70	-4,37	-4,05
OVCAR-8	-4,62	-4,20	>-4,00
SK-OV-3	-4,87	-4,38	>-4,00
Рак нирок			
786-0	-4,76		
A498	-4,71	-4,38	-4,05
ACHN	-4,70	-4,47	-4,23
CAK1-1	-4,62	-4,16	>-4,00
RXF 393	-4,63	-4,27	>-4,00
SN12C	-4,77	-4,51	-4,24
TK-10	-4,76	-4,32	>-4,00
UO-31	-4,56	>-4,00	>-4,00
Рак простати			
PC-3	-4,66	-4,33	-4,00
Рак молочної залози			
MCF7	-4,67		>-4,00
NCI/ADR-RES	-4,75	-4,46	-4,18
MDA-MB-231/ATCC	-4,70	-4,37	-4,05
HS 578T	-4,42	>-4,00	>-4,00
MDA-MB-435	-4,69	-4,34	>-4,00
BT-549	-4,69	-4,36	-4,03
T-47D	-5,58	-4,63	>-4,00

На другому етапі біологічних досліджень проведено грунтовний *in vitro* скринінг сполуки 15, який полягав у тестуванні речовини у мінімум п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні на 54 лініях людських ракових клітин лейкемії (6 ліній), недрібноклітинного раку легень (9 ліній), епітеліального раку (7 ліній), раку ЦНС (5 ліній), меланоми (6 ліній), раку яєчників (5 ліній), раку нирок (8 ліній), раку простати (1 лінія) та раку молочної залози (7 ліній) за стандартною процедурою NCI [2–4]. У результаті експерименту одержано три дозозалежні параметри: пригнічення росту клітин лінії на 50 % (**growth inhibition of 50 % — GI₅₀**); концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту (**total growth inhibition — TGI**); концентрація речовини, що дає 50 % зменшення забарвлення (поглинання) сульфородаміну Б після експозиції речовиною відносно початкового стану (**LC₅₀**). Обчислено значення Ig GI₅₀, Ig TGI та Ig LC₅₀, на основі яких встановлено, що сполука 15 проявила помітну цитотоксичну дію на 52 з 54 ліній. Середні значення основних дозозалежніх параметрів протипухлиної активності на 54 лініях ракових клітин для речовини 15 становили: Ig GI₅₀ = -4,66, Ig TGI = -4,30 та Ig LC₅₀ = -4,07.

При аналізі результатів поглибленого *in vitro* скринінгу сполуки 15 встановлено, що на фоні помітного цитотоксичного ефекту на більшість клітинних ліній не відзначено суттєвої селективності дії. Відносна специфічність спостерігалась до ракових клітин лейкемії та раку молочної залози, зокрема RPMI-8226 та T-47D, для яких показники Ig GI₅₀ та Ig TGI становлять -4,77, -4,34 та -5,58, -4,63 відповідно.

Експериментальна частина

Дані елементного аналізу одержаних сполук на вміст азоту та сірки узгоджуються з теоретичними розрахунками ($\pm 0,3\%$). Спектри ПМР знімали на приладі Gemini-300 (стандарт — тетраметилсілан, розчинник — DMSO-d₆).

5-Карбоксиметил-3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідон (1). Суміш 0,005 моль N-аліл-N'-(2-тіазоліл)-тіосечовини та малеїнового ангідриду кип'ятять у круглодонній колбі зі зворотним холодильником в середовищі 15 мл льодяної оцтової кислоти протягом 2 год. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та перекристалізовують з оцтової кислоти.

Методика одержання 5-R-фенілацетамідів 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідону (2–8). Суміш 0,005 моль N-аліл-N'-(2-тіазоліл)-тіосечовини та R-фенілмалеїніміду кип'ятять у круглодонній колбі зі зворотним холодильником в середовищі 15 мл льодяної оцтової кислоти протягом 2 год. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та перекристалізовують з бутанолу.

Методика одержання 5-іліденпохідних 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідону (9–19). У круглодонній колбі зі зворотним холодильником нагрівають протягом 3 год суміш 0,01 моль N-аліл-N'-(2-тіазоліл)-тіосечовини, 0,01 моль монохлороцтової кислоти, 0,015 відповідної оксосполуки та 0,02 моль ацетату натрію в 20 мл льодяної оцтової кислоти. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують, промивають водою, етанолом та дієтиловим етером. Перекристалізовують з бутанолу (9, 10, 14–19), суміші ДМФА—етанол (11, 13) або ДМФА (12).

5-(β -Ацетокси)-етил-3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідон (20). У круглодонній колбі зі зворотним холодильником нагрівають протягом 2 год суміш 0,01 моль N-аліл-N'-(2-тіазоліл)-тіосечовини, 0,01 моль α -брому- γ -бутиролактону та 0,01 моль ацетату натрію в 15 мл льодяної оцтової кислоти. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують, промивають водою, етанолом та дієтиловим етером. Перекристалізовують з етанолу.

Висновки

1. Показано, що реакція [2+3]-циклоприєднання N-аліл-N'-(2-тіазоліл)-тіосечовини з малеїновим ангідридом, арілмалеїнімідами, монохлороцтовою кислотою та рядом карбонільних сполук, α -брому- γ -бутиролактоном є зручним методом синтезу 5-заміщених 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідонів.

2. Встановлено, що реакція N-аліл-N'-(2-тіазоліл)-тіосечовини з α -брому- γ -бутиролактоном залежить від середовища і в оцтовій кислоті проходить з утворенням 5-(β -ацетокси)-етил-3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідону.

3. На основі вивчення протиракової активності 5-похідних 3-аліл-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідону ідентифіковано високоактивну сполуку 3-аліл-5-(4'-окси)-бензиліден-2-(2-тіазоліл)іміно-4-тіазолідон, що проявляє помітну цитотоксичну активність на 52 з 54 тестованих ліній ракових клітин з відносною специфічністю дії до ліній лейкемії та раку молочної залози.

1. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 105 с.
2. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // Cancer Research. — 1988. — Vol. 48. — P. 589–601.
3. Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Development Research. — 1995. — Vol. 34. — P. 91–109.
4. Grever M.R., Scheartz S.A., Chabner B.A. // Seminars in Oncology. — 1992. — Vol. 19, № 6. — P. 622–638.
5. Usui Yoshiro // Ann. Rep. Takeda Res. Lab. — 1968. — Vol. 27. — P. 130–143. — Ref. // Chem. Abst. — 1969. — Vol. 70. — № 9668x.

Надійшла до редакції 06.09.2005.

СИНТЕЗ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЛЛИЛ-2-(2-ТИАЗОЛИЛ)-ИМИНО-4-ТИАЗОЛИДОНА И ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Ключевые слова: синтез, 3-аллил-2-(2-тиазолил)имино-4-тиазолидоны, противоопухолевая активность

Синтезирован ряд не описанных в химической литературе 5-производных 3-аллил-2-(2-тиазолил)имино-4-тиазолидона на основе реакций [2+3]-циклоконденсации N-аллил-N'-(2-тиазолил)-тиомочевины и малеинового ангидрида, арилmaleинимидов, α -бром- γ -бутиrolактона, а также монохлоруксусной кислоты и ряда карбонильных соединений. В результате изучения противораковой активности синтезированных соединений в Национальном Институте Рака США идентифицировано высокоактивное соединение (3-аллил-5-(4'-окси)-бензилиден-2-(2-тиазолил)-имино-4-тиазолидон), которое проявляет заметное цитотоксическое действие на 52 из 54 тестированных клеточных линий рака с относительной специфичностью действия на линии лейкемии и молочной железы.

S.M. Golota, O.V. Vladzimirska, R.B. Lesyk

SYNTHESIS OF 5-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 3-ALLYL-2-(2-TIAZOLYL)-IMINO-4-TIAZOLIDONE AND THEIR ANTICANCER ACTIVITY

Key words: synthesis, 3-allyl-2-(2-thiazolyl)imino-4-thiazolidones, anticancer activity

SUMMARY

Raw of new 5-substituted 3-allyl-2-(2-thiazolyl)imino-4-thiazolidones have been synthesized in the [2+3]-cyclocondensation reactions between N-allyl-N'-(2-thiazolyl)-thiourea and maleic anhydride, arylmaleimides, monochloracetic acid and some carbonyl compounds and also α -brom- γ -butyrolactone. As a result of anticancer activity studying in National Cancer Institute (USA) active compound 3-allyl-5-(4'-oxy)-benzylidene-2-(2-thiazolyl)imino-4-thiazolidone with significant cytotoxic effect on the 52 from 54 tested cell line with a relative specificity of action on leukemia and breast cancer was selected.

УДК 547.856.1.057.03/04

К.П.ШАБЕЛЬНИК, здобувач, *С.І.КОВАЛЕНКО*, д-р фармац. наук, проф.,
С.В.ПАВЛОВ, здобувач, *І.Ф.БЄЛЕНІЧЕВ*, д-р біол. наук

Запорізький державний медичний університет

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМІДІВ
(6-R-4-ОКСО-4Н-ХІНАЗОЛІН-3-ІЛ)АЛКІЛ(АРИЛ)КАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

ПОВІДОМЛЕННЯ 1

**Синтез, фізико-хімічні властивості та антиоксидантна активність
анілідів (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової кислоти**

Відомо, що активація вільнорадикальних процесів (ВРП) призводить до окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, а в подальшому — до порушення генерації, провідності нервового імпульсу, зниження чутливості та специфічності рецепторних білків, погіршення синаптичної передачі збудження [1—5, 12, 14, 16], тобто оксидативний стрес, як наслідок гострої гіпоксії або ішемії головного мозку, впливає на різні дефіцити мnestичних і когнітивних функцій [3, 5, 13]. Слід відмітити, що останнім часом для нормалізації зазначених процесів використовуються антагоністи NMDA-рецепторів, агоністи AMPA-рецепторів, антигіпоксантини, антиоксиданти, інгібітори NO-синтази, вибіркові інгібітори COX-2, інгібітори IL-1 β -рецепторів, блокатори кальцієвих

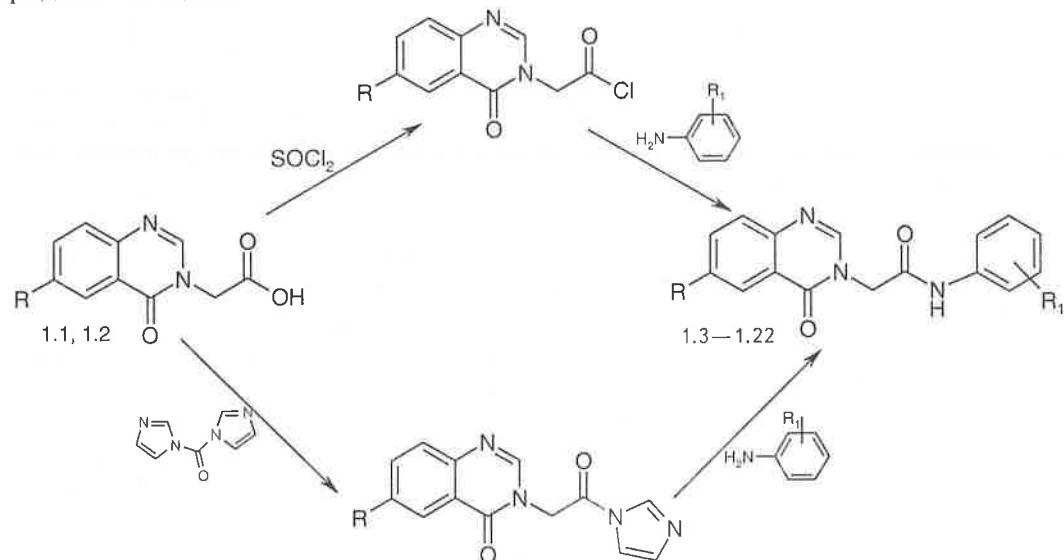
рецепторів L-типу, інгібітори апоптозу, речовини, які регулюють внутрішньоклітинний вміст циклічних нуклеотидів, непептидні аналоги екзогенних лігандів пептидних рецепторів тощо [2, 5, 10, 12, 16].

Аналіз наукових публікацій щодо біологічної активності (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот показав наявність у них антиоксидантної, церебропротективної, протизапальної, анальгетичної дії [7–9]. З урахуванням того, що «прямі» антиоксиданти незначним чином зменшують розвиток антероградної амнезії [4], а для антиоксидантів, які є «пастками» активних форм кисню (АФК) або гальмують шляхи їх утворення [4, 10], та непептидних аналогів екзогенних лігандів пептидних рецепторів [10] характерна більш висока антиамнестична активність, нами було вирішено створити віртуальну бібліотеку речовин, які б поєднували у собі зазначені алгоритми. Крім того, попреднє комп’ютерне тестування (програма PASS C&T) створеної віртуальної бібліотеки серед похідних (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот підтвердило високу ймовірність появи зазначеної активності.

Метою даної роботи є цілеспрямований синтез анілідів (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот, вивчення будови одержаних сполук за допомогою сучасних фізико-хімічних методів та пошук ефективних і малотоксичних речовин з антиоксидантною активністю, які у подальшому можуть бути використані як структури-лідери для пошуку лікарських засобів з антиамнестичною активністю.

Результати дослідження та їх обговорення

Як вихідні сполуки було використано (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтові кислоти, одержані алкілованням 4(3Н)-хіназолону та його 6-нітро-заміщеного хлороцтовою кислотою у спиртовому або водному середовищі при наявності лугу [7]. Синтез анілідів (1.3–1.22) проведений кількома методами, які полягають в амінолізі відповідних етилових ефірів, хлорангідридів та імідазолідів кислот аніліном та його заміщеними. Слід відмітити, що одержати аніліди кислот через відповідні етилові ефіри нам не вдалося через незначну електрофільність самих ефірів (1.1, 1.2) і невисоку нуклеофільність самих амінів [11]. Синтез анілідів (1.3–1.22) через хлорангідриди та імідазоліди кислот показав, що найбільш препаративним виявився карбонілдіімідазольний метод. Насамперед він відзначається простотою одержання відповідної активуючої компоненти та більш високими виходами (55–85 %) кінцевих продуктів порівняно з хлорангідридним методом.



Синтезовані сполуки (1.1—1.22, табл. 1) являють собою білі (1.1—1.5, 1.9—1.13), жовті (1.14—1.16, 1.18—1.22), сірі (1.6—1.8, 1.17) кристалічні речовини, розчинні в діоксані, ДМФА, нерозчинні у воді, спиртах та ефірі. Для аналізу ці сполуки очищали кристалізацією зі спирту ізопропілового (сполуки 1.12, 1.15), діоксану (сполуки 1.3, 1.4, 1.5, 1.7, 1.9, 1.13, 1.14, 1.21, 1.22), суміші ДМФА—вода (1:1) (сполуки 1.6, 1.8, 1.10, 1.11, 1.16—1.20).

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R ₁	Т.топл., °C	Вихід, %	Знайдено N, %	Емпірична формула	Вирахувано N, %
1.1	H	—	246—248	75	13,75	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃ **	13,72
1.2	NO ₂	—	244—248	75	16,75	C ₁₀ H ₇ N ₂ O ₃ **	16,86
1.3	H	H	262—264	61; 48,3*	15,03	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	15,04
1.4	H	2-CH ₃	258—260	55	14,52	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	14,33
1.5	H	3-CH ₃	218—220	55	14,39	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	14,33
1.6	H	2-OH	249—251	85	14,37	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	14,23
1.7	H	3-OH	260—262	58	14,06	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	14,23
1.8	H	4-OH	300—302	55	14,21	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	14,23
1.9	H	2-OCH ₃	184—186	81	13,68	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	13,58
1.10	H	3-Cl	258—260	56	13,45	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	13,39
1.11	H	4-Cl	270—272	71	13,28	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	13,39
1.12	H	3-CF ₃	274—276	67	11,96	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂	12,10
1.13	H	3-Cl-2-OCH ₃	256—258	68	12,33	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	12,22
1.14	H	3-NO ₂	258—260	49	17,32	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄	17,28
1.15	H	4-NO ₂	274—276	84	17,36	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄	17,28
1.16	NO ₂	H	278—280	88	17,33	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄	17,28
1.17	NO ₂	4-OH	290—294	65	16,43	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₅	16,46
1.18	NO ₂	2-OCH ₃	240—242	49	15,87	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₅	15,81
1.19	NO ₂	3-Cl	280—284	59	15,58	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄ O ₄	15,62
1.20	NO ₂	4-Cl	260—262	74	15,72	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄ O ₄	15,62
1.21	NO ₂	3-CF ₃	268—270	59	14,44	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₄	14,28
1.22	NO ₂	3-Cl, 2-OCH ₃	226—228	57	14,38	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ O ₅	14,41

*Сполуку 1.3 одержано за методом А з виходом 61 % і за методом Б з виходом 48,3 %.

**Сполуки 1.1, 1.2 за фізико-хімічними властивостями відповідають даним літератури [8].

Індивідуальність сполук підтверджена хромато-мас-спектрометрично, будова — елементним аналізом та ПМР-спектрами. ПМР-спектри (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)оцтової кислоти (сполука 1.1) характеризуються сигналами хіазолінової системи з відповідною мультиплетністю у вигляді послідовно розташованих синглету (H²), дублету (H⁵), триплетів (H⁶ та H⁷) і дублету (H⁸) з відповідним розщепленням (табл. 2). Крім того, для сполуки 1.1 характеристичним є синглет метиленової (—CH₂—) групи у ділянці 4,75 м.ч. і розширений синглет протона карбоксильної групи, який проявляється у слабкому магнітному полі (13,0 м.ч.). Наявність нітрогрупи в положенні 6 хіазолінового циклу (сполука 1.2) відповідним чином відбувається на мультиплетності протонів циклу. Так, H⁷ проявляється у вигляді триплету (табл. 2). Слід відмітити, що протони хіазолінової системи проявляються у більш слабковому магнітному полі внаслідок дезекрануючого впливу нітрогрупи. Хімічний зсув у більш слабкі магнітні поля характерний також і для протонів метиленової (4,85 м.ч.) та карбоксильної (13,4 м.ч.) груп порівняно зі сполукою 1.1.

Таблиця 2
Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	¹ H ПМР-спектр, δ (ppm)										(M+) ⁺ , m/z
	H ² xH., c.	H ³ xH., л.	H ⁶ xH., τ. (a)*	H ⁷ xH., τ. (a)*	H ⁸ xH., л.	NH (c., шир.)	NH (c.)	CH ₃	R		
1.1	8,27	8,19	7,5	7,78	7,68	—	4,75	—	13,0 (c., 1H, COOH)	—	
1.2	8,6	8,85	—	8,88	7,85	—	4,85	—	13,4 (c., 1H, COOH)	—	
1.3	8,25	8,18	7,46	7,78	7,69	10,25	4,82	7,60 (д., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph); 7,25 (н., 2H, H ³ Ph, H ³ Ph); 6,99 (т., 1H, H ⁴ Ph)	—	280,0	
1.4	8,24	8,19	7,49	7,75	7,68	9,58	4,85	7,15 (д., 1H, H ³ Ph); 7,10 (т., 1H, H ⁴ Ph); 7,04 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,48 (н., 1H, H ⁶ Ph)	—	293,6	
1.5	8,24	8,17	7,45	7,75	7,67	10,15	4,9	7,44 (с., 1H, H ² Ph); 6,82 (д., 1H, H ⁴ Ph); 7,13 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,37 (н., 1H, H ⁶ Ph)	2,31 (c., 3H, 3CH ₃)	294,4	
1.6	8,36	8,15	7,57	7,86	7,72	10,3	4,79	7,34 (д., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph); 6,69 (н., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph)	—	296,4	
1.7	8,37	8,16	7,56	7,84	7,73	10,28	4,81	6,97 (с., 1H, H ² Ph); 6,46 (н., 1H, H ⁴ Ph); 7,11 (м., 2H, H ⁵ Ph, H ⁶ Ph)	9,38 (c., 1H, 3-OH)	296,4	
1.8	8,35	8,14	7,55	7,8	7,71	9,87	4,95	6,91 (м., 2H, H ³ Ph, H ¹ Ph); 6,73 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,80 (н., 1H, H ⁶ Ph)	9,68 (c., 1H, 2-OH)	296,4	
1.9	8,22	8,08	7,49	7,75	7,65	9,43	4,9	6,94 (н., 1H, H ³ Ph); 7,00 (т., 1H, H ⁴ Ph); 6,85 (т., 1H, H ⁵ Ph); 8,19 (н., 1H, H ⁶ Ph)	3,92 (c., 3H, 2-OCH ₃)	310,4	
1.10	8,24	8,17	7,47	7,75	7,67	10,89	4,8	7,11 (д., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph); 7,22 (н., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph)	—	314	
1.11	8,38	8,14	7,58	7,85	7,72	10,7	4,87	7,78 (с., 1H, H ² Ph); 7,12 (д., 1H, H ⁴ Ph); 7,35 (н., 1H, H ⁵ Ph); 7,46 (н., 1H, H ⁶ Ph)	—	314,4	
1.12	8,45	8,18	7,47	7,83	7,75	10,6	4,82	8,01 (с., 1H, H ² Ph); 7,29 (д., 1H, H ⁴ Ph); 7,48 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,68 (н., 1H, H ⁶ Ph)	—	348,4	
1.13	8,24	cM. Ph	7,48	7,75	7,16	9,63	4,9	6,92 (м., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph) 8,16 (м., 2H, H ⁵ xHn., H ⁶ Ph)	3,90 (c., 3H, 2-OCH ₃)	344,4	
1.14	8,26	cM. Ph	7,48	7,76	7,67	10,89	4,88	7,86 (д., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph); 8,17 (нероз'язний м., 3H, H ³ Ph, H ⁵ Ph, H ⁵ xHn.)	—	325,2	
1.15	8,26	8,17	7,49	7,27	7,17	10,78	4,85	8,56 (с., 1H, H ² Ph); 8,05 (н., 1H, H ⁴ Ph); 7,53 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,36 (н., 1H, H ⁶ Ph)	—	325,2	
1.16	8,50	8,95	—	8,54	7,88	10,30	4,9	7,59 (н., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph); 7,25 (н., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph); 7,02 (т., 1H, H ⁴ Ph)	—	325,2	
1.17	8,55	8,85	—	8,63	7,96	10,43	4,94	7,36 (н., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph); 6,71 (н., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph)	9,23 (c., 1H, 4-OH)	339,2	
1.18	8,56	8,84	—	8,62	7,95	9,82	4,98	7,09 (м., 2H, H ³ Ph, H ⁴ Ph); 6,88 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,90 (н., 1H, H ⁶ Ph)	3,89 (c., 3H, 2-OCH ₃)	355,2	
1.19	8,58	8,84	—	8,62	7,94	10,62	4,89	7,60 (н., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph); 7,39 (н., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph)	—	359,2	
1.20	8,58	8,84	—	8,11	7,95	10,67	4,91	7,77 (с., 1H, H ² Ph); 7,15 (н., 1H, H ⁴ Ph); 7,91 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,94 (н., 1H, H ⁶ Ph)	—	359,2	
1.21	8,56	8,86	—	8,60	7,93	10,82	4,95	8,07 (с., 1H, H ² Ph); 7,43 (н., 1H, H ⁴ Ph); 7,09 (т., 1H, H ⁵ Ph); 7,77 (н., 1H, H ⁶ Ph)	—	393,2	
1.22	8,57	8,34	—	8,61	7,93	10,06	5,02	7,12 (н., 1H, H ³ Ph); 6,97 (н., 1H, H ⁴ Ph); 8,05 (с., 1H, H ⁶ Ph)	3,88 (c., 3H, 2-OCH ₃)	389,2	

*Для сполук 1.16–1.22 H⁷ хіназоліну реєструється у вигляді дублету.

Спектри ПМР анілідів кислот (1.3—1.15) характеризуються наявністю синглету протона амідної групи у ділянці 10,89—9,43 м.ч. (табл. 2). Зміщення (10,89—9,87 м.ч.) зазначеного протона у слабке магнітне поле для ряду сполук (1.10, 1.11, 1.12, 1.14, 1.15) можна пояснити вираженими електроноакцепторними властивостями замісників в аніліновій субституенті. Електроно-донорні замісники (1.4, 1.9) та декілька замісників (1.13) в аніліновій субституенті зміщують синглет амідного протона у більш сильні магнітні поля (9,63—9,43 м.ч.). Амідний протон в анілідах (6-нітро-4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)оцтової кислоти (1.16—1.22) проявляється як синглет у слабкому магнітному полі при 10,82—9,82 м.ч., і для нього характерна подібна залежність у хімічних зсувах, як і для сполук 1.3—1.15 (табл. 2). Слід відмітити, що зміщення амідного протона також залежить від розташування замісника. Так, найбільше зміщення у слабкі поля спостерігається для *n*-заміщених сполук (1.8, 1.11, 1.15) і убуває в порядку *m*- (1.10, 1.14) та *o*- (1.6) заміщених.

Сигнали протонів арильного замісника анілідів 1.3, 1.16 характеризуються як A_2B_2C -система двома еквівалентними дублетами H^2 , H^6 (7,6 м.ч.) і триплетами H^3 , H^5 (7,25 м.ч.), а також триплетом H^4 (7,0 м.ч.). Введення замісників у *n*-положення анілідів (1.8, 1.11, 1.15, 1.17, 1.20) приводить до зміни мультиплетності (H^2 і H^6 д., H^3 і H^5 д.), і ароматичний фрагмент являє собою A_2B_2 -систему (табл. 2). Аніліди з *o*-замісником (1.4, 1.6, 1.9, 1.18) мають таку мультиплетність: H^3 д., H^4 т., H^5 т., H^6 д. — і характеризуються як ABCD-система. У *m*-заміщених анілідів (1.5, 1.7, 1.10, 1.12, 1.14, 1.19, 1.21) протони арильного замісника характеризуються таким чином: H^2 с., H^4 д., H^5 т., H^6 д. Крім того, аніліди 1.4, 1.5 мають синглети протонів метильної групи при 2,48—2,31 м.ч.,

Таблиця 3

АОА синтезованих сполук у дослідах *in vitro*, %

Сполука	Недферментативне ініціювання ВРО	Інгібування супероксиддідрігідази
1.3	83,0	31,4
1.4	47,2	37,1
1.5	77,7	60,0
1.6	80,5	62,8
1.7	77,7	20,0
1.8	41,6	40,0
1.9	22,2	28,5
1.10	75,0	51,4
1.11	73,1	42,8
1.12	86,1	54,2
1.13	61,1	40,0
1.14	78,8	48,5
1.15	86,0	48,5
1.17	44,4	28,5
1.18	36,1	42,8
1.20	58,3	22,8
1.21	52,7	25,7
1.22	22,2	40,0
Ноофен	65,3	42,8
Емоксипін	64,0	31,4
Тіотриазолін	53,3	22,8
Тіосечовина	45,5	48,5

що характерно і для сполук 1.9, 1.13, 1.18 та 1.22. Протон фенільного гідроксильу анілідів 1.6—1.8, 1.17 проявляється у вигляді синглету у слабкому магнітному полі при 9,68—9,23 м.ч., а у випадку сполуки 1.8 він не проявляється внаслідок дейтерообміну з розчинником.

Хромато-мас-спектральне дослідження в умовах «м'якої» іонізації (хімічна іонізація при атмосферному тиску) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона $[MH]^+$, який має високу інтенсивність і однозначно доводить індивідуальність синтезованих сполук (табл. 2). Отже, сукупність спектральних даних дозволила однозначно встановити будову та чистоту синтезованих анілідів 1.3—1.22.

Результати фармакологічних досліджень *in vitro* (табл. 3) показали, що антиоксидантна активність (АОА) для анілідів (6-R-4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)оцтових кислот (1.3—1.22) загалом визначається природою замісника і, що важливо, практично не залежить від його розміщення в арильній субституенті (табл. 3).

Найбільшу АOA на моделі ферментативного ініціювання проявляють сполуки, які в арильній субституенті містять замісники як з вираженими електронодонорними (1.5), так і з електроноакцепторними (1.6, 1.7, 1.10—1.15) властивостями. Наприклад, сполука 1.12 з трифторметильним замісником, який проявляє значний негативний індуктивний ефект, має найбільшу активність і її АOA на 22,1 % вище класичного антиоксиданту емоксипіну. Незначно поступаються за силою дії сполуки, в яких в арильній субституенті містяться замісники з негативним індуктивним та мезомерним як позитивним (1.6, 1.7, 1.10, 1.11), так і негативним (1.14, 1.15) ефектом. Введення замісника у положення 6 хіназолінового циклу (1.17—1.22) призводить до суттєвого зниження активності, і, що важливо, АOA залежить від природи замісника в арильній субституенті. Так, найбільшу активність проявляють сполуки 1.21 (трифторметильний замісник) та 1.20 (хлор) з вираженими негативними індуктивними ефектами. Слід відмітити, що вищезазначена залежність характерна і для моделі інгібування супероксидрадикала (табл. 3).

Провести будь-яку кореляцію залежності АOA від розміщення замісника в арильній субституенті не вдалося, що, на нашу думку, пов'язано з недостатністю експериментального матеріалу. Наведені твердження цілком узгоджуються з літературними даними [15, 16], в яких обговорюється здатність АФК, а саме гідроксилрадикала, атакувати бензольні кільца ароматичних сполук, утворюючи при цьому гідроксильновані сполуки, зокрема стеричні ізомери фенолів. Однак говорити про роль замісників та співвідношення ізомерів ароматично-го гідроксилювання у даних випадках немає підстав. Проте результати аналізу взаємозв'язку структури досліджуваних сполук та біологічної активності дозволяють стверджувати, що на АOA суттєво впливає природа замісників в ариліденовому фрагменті молекули. Таким чином, проведені дослідження показали, що аніліди (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтових кислот (1.3—1.22) є перспективною групою сполук з високою АOA і в подальшому можуть бути використані як структури-лідери для пошуку лікарських засобів з антиамнестичною активністю.

Експериментальна хімічна частина

НМР спектри знімали на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Mercury 400 (400 МГц), розчинник — ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуваним ($\pm 0,3\%$). Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, хроматографічна колонка Eclipse XDB-C18 2,1 м · 30 мм (р/н 973700—932). Спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

(4-Оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтова (1.1) та (6-нітро-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтова кислоти (1.2, табл. 1)

Синтез здійснено за відомою методикою з константами, які відповідають літературним даним [7, 8].

Аніліди (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової кислоти (1.3—1.15, табл. 1)

М е т о д А. До розчину 2,04 г (0,01 моль) (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової кислоти (1) у 20 мл діоксану додають 2,10 г (0,013 моль) N,N-карбодіімідазолу і залишають при кімнатній температурі на 30 хв з хлоркальцієвою трубкою (для запобігання контакту з вологою повітря). Суміш нагрівають протягом 20 хв. До утвореного N-імідазоліду кислоти (1) додають 0,01 моль відповідного аміну (анілін, o-, m-толуїдин, o-, m-, n-гідроксіанілін, o-анізидин, m-, n-хлоранілін, m-(трифторметил)анілін, 5-хлор-2-метоксіанілін, m-, n-нітроанілін); суміш кип'ятять протягом 2—2,5 год. Охолоджують, вливають у холодну воду, підкислюють хлористоводневою кислотою до pH 4—5, осад відфільтровують та сушать.

М е т о д Б. До розчину 2,04 г (0,01 моль) (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової кислоти (1) в 10 мл безводного діоксану додають 1,29 г (0,011 моль) тіонілхлориду і перемішують на магнітній мішалці протягом години, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього до реакційної суміші при перемішуванні додають 0,93 г (0,01 моль) аніліну і залишають при кімнатній температурі на 15 год. Суміш вливають у воду, утворений осад відфільтровують і сушать.

Сполука 1.3, одержана за методами А і Б, не дає депресії температури топлення, а також характеризується подібним ПМР- та хромато-мас-спектрами.

Аніліди 6-нітро-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової кислоти (1.16—1.22, табл. 1)

До розчину 2,49 г (0,01 моль) 6-нітро-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової кислоти (2) у 20 мл діоксану додають 2,10 г (0,013 моль) N,N-карбодііміда золу і залишають при кімнатній температурі на 30 хв з хлоркальцієвою трубкою. Суміш нагрівають протягом 20 хв. До утвореного N-імідазоліду кислоти (2) додають 0,01 моль відповідного аміну (анілін, *n*-гідроксіанілін, *o*-анізидин, *m*-, *n*-хлоранілін, *m*-(трифторметил)анілін, 5-хлор-2-метоксіанілін), суміш кип'ятять протягом 2—2,5 год, охолоджують, вливають у холодну воду і підкислюють хлористоводневою кислотою до pH 4—5. Осад відфільтровують та сушать.

Експериментальна біологічна частина

Оцінку антиоксидантної активності (AOA) сполук у дослідах *in vitro* проводили на двох моделях: при неферментативному ініціюванні ВРО та інгібуванні супероксидрадикала [6]. Досліджувані сполуки визначали в таких дозах: при неферментативному ініціюванні ВРО — 10^{-6} М; при інгібуванні супероксидрадикала — $0,25 \cdot 10^{-6}$ М; ноофен, емоксипін, тіотриазолін, тіосечовина, пірацетам — 10^{-6} М відповідно до моделей ініціювання ВРО.

Висновки

1. Розроблено препаративні методи синтезу, встановлено будову та вивчено фізико-хімічні властивості анілідів 6-R-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтових кислот.

2. Показано, що синтезовані сполуки проявляють високу антиоксидантну активність і можуть бути використані як сполуки-лідери для подальшого пошуку лікарських засобів з антиамнестичною активністю.

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Медицина, 1991. — 248 с.
2. Воронина Т.А. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 9. — С. 27—33.
3. Гомазков О.А. // Успехи физiol. наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 42—54.
4. Громов Л.А., Середа П.И., Калащникова Л.В. // Биоантиоксидант. — М.: Б.И., 1989. — С. 157—160.
5. Громова Е.А. Эмоциональная память и ее механизмы. — М.: Наука, 1980. — 180 с.
6. Губський Ю.І., Дунаев В.В., Беленічев І.Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах *in vitro*: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ, 2002. — 14 с.
7. Коваленко С.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Львів, 2000. — 38 с.
8. Мазур І.А., Дунаев В.В., Синяк Р.С. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 1. — С. 80—82.
9. Пат. 44737 Україна, С 07 Д 239/88, А61 К31/517, А 61 Р 9/10. Натрієва сіль 6-нітро-3Н-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти, що має антиоксидантну та протиішемічну активність / І.А. Мазур, С.І. Коваленко, Р.С. Синяк та ін. (Україна). — Опубл. 15.03.2002, Бюл. № 3.
10. Сидорова І.В., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. // Вісн. фармакології та фармації. — 2004. — № 9. — С. 22—25.
11. Терній А. Современная органическая химия: Пер. с англ. / Под ред. Н.Н. Суворова. — М.: Мир, 1981. — Т. 2. — 678 с.
12. Bourchuladze R. // Cell. — 1999. — Vol. 79, № 2. — P. 59—68.
13. Glenberg A.M. // Memory. Cognition. — 1999. — Vol. 7, № 11. — P. 92—112.
14. Green R.L. // J. Exp. Physiol. Learning. Memory. Cognition. — 1989. — Vol. 15, № 3. — P. 371—377.

15. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases. — London: St. Lucia: OICA, 1999. — 410 p.
16. Kim J. // Sci. — 1998. — Vol. 256, № 1. — P. 675—686.

Надійшла до редакції 01.07.2005.

К.П.Шабельник, С.И.Коваленко, С.В.Павлов, И.Ф.Беленичев

**СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИДОВ
(6-R-4-ОКСО-4Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ)АЛКИЛ(АРИЛ)КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Сообщение I

**Синтез, физико-химические свойства и антиоксидантная активность анилидов
(6-R-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)уксусной кислоты**

Разработаны препаративные методы синтеза, установлено строение и изучены физико-химические свойства анилидов 6-R-(4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)уксусных кислот. Показано, что синтезированные соединения проявляют высокую антиоксидантную активность и могут быть использованы как соединения-лидеры для дальнейшего поиска лечебных средств с антиамнестической активностью.

K.P.Shabelnyk, S.I.Kovalenko, S.V.Pavlov, I.F.Belenichev

**SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES AMIDES
(6-R-4-OXO-4H-QUINAZOLINE-3-YL)ALKYL(ARYL) CARBONIC ACIDS**

Report I

**Synthesis, physico-chemical properties and antioxidant activity anilides
(6-R-4-oxo-4H-quinazoline-3-yl)acetic acid**

SUMMARY

Are developed preparative methods of synthesis, the structure is established and the physico-chemical properties anilides 6-R-(4-oxo-4H-quinazoline-3-yl)acetic acids are investigated. Is shown, that the synthesized connections show high antioxidant activity and can be used as connection-leader for the further search of medical means with antiamnestic activity.

УДК 615.355:577.164.15:543

*I.В.ДРАПАК, провізор, В.В.ОГУРЦОВ, канд. фармац. наук, доц.,
О.В.КЛЕНІНА, канд. фармац. наук*

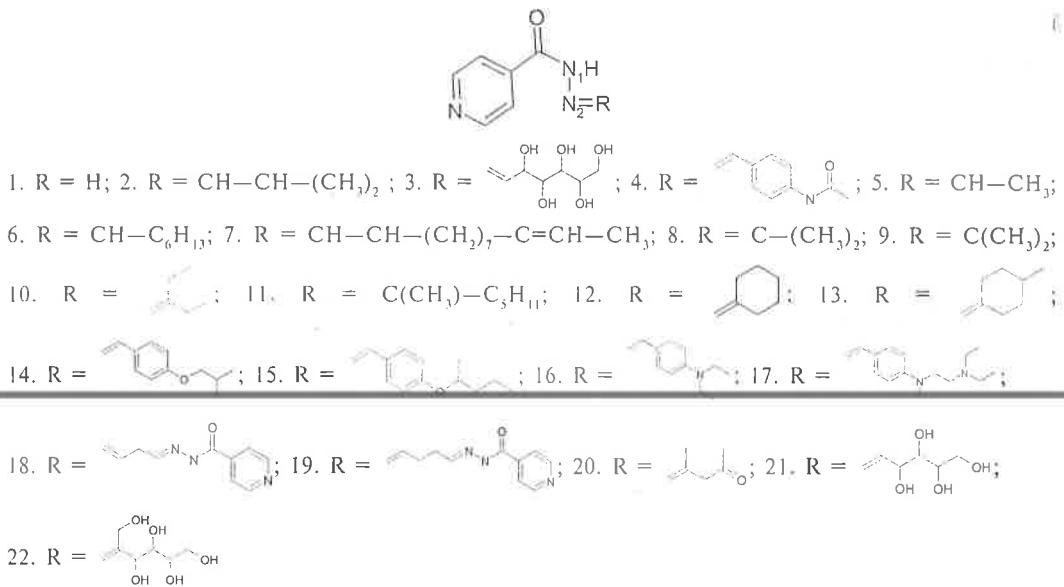
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ «СТРУКТУРА—АКТИВНІСТЬ»
В РЯДУ ГІДРАЗОНІВ ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТІ
МЕТОДАМИ КВАНТОВОЇ ХІМІЇ**

Туберкульоз є однією з найактуальніших проблем сьогодення [3]. А враховуючи широке розповсюдження захворювання і появу резистентних до лікарських засобів штамів збудника [3], вивчення механізмів дії протитуберкульозних препаратів і синтез нових є дуже важливим. Починаючи з середини минулого століття, для лікування туберкульозу застосовують похідні ізонікотинової кислоти (ГІНК), які сьогодні є одними з найефективніших у терапії туберкульозу [1].

Метою дослідження було встановлення кількісної залежності між електронно-просторовою структурою похідних ГІНК та їхньою протитуберкульозною дією. Для вивчення впливу структури були вибрані 22 сполуки — ізонікотиноїлгідразони (одержані конденсацією ізоніазиду з заміщеними оксосполуками [2]), які є активними до *Micobacterium tuberculosis* і менш токсичними за ізоніазид [4]. Будову молекул цих сполук можна зобразити загальною формулою

© Колектив авторів, 2005



Як відомо, кількісним параметром ефективності протитуберкульозних засобів є мінімальна концентрація речовини, що повністю пригнічує ріст мікроорганізмів, — мінімальна інгібуюча концентрація речовини в мкг/мл (МІК) [1]. Величини МІК досліджуваних сполук знаходяться в досить широкому діапазоні [4, 7], тому нами як показник активності використана величина pC_{MIK} , де C_{MIK} — мінімальна молярна інгібуюча концентрація речовини.

Оптимізацію структури досліджуваних сполук проводили напівемпіричним квантово-хімічним методом AM1 з використанням програмного пакета HyperChem 7,51 Evalution [6], що дозволило провести розрахунок ряду квантово-хімічних і 3D дескрипторів, які описують структуру молекул, а саме: розподіл електронної густини, зарядів, дипольних моментів, а також геометрических параметрів молекул.

Протитуберкульозна активність досліджуваних речовин безпосередньо пов'язана з рядом їх молекулярних параметрів: розподілом електронної густини та значеннями енергії вищої зайнятої та нижчої вакантної молекулярних орбіталей (ВЗМО і НВМО), що визначають реакційну здатність молекул, гідрофільно-гідрофобним балансом молекули, кількісним критерієм якого є величина дипольного моменту, молекулярними енергетичними параметрами, а також просторовою будовою молекули. Тому для вивчення кількісної залежності «структура—активність» були використані квантово-хімічні дескриптори: ВЗМО, НВМО, загальна енергія молекули (TE), енергія зв'язків (BE), дипольний момент (D), коефіцієнт розподілу вода—октанол ($\log P$), енергія гідратації (GE), рефрактивність (R), поляризовність (P), об'єм молекули (V), величини зарядів на окремих атомах ізонікотиноїлгідразидної групи — атомі кисню (Ch_O), азоту піридинового циклу (Ch_N), азотів гідразидної групи (Ch_N_1 , Ch_N_2). Крім того, були визначені 3D дескриптори, що характеризують просторову будову досліджуваних сполук: відстані між атомами азоту піридинового циклу, кисню та азоту гідразидної групи ($\text{Dist}_\text{N-N}_1$, $\text{Dist}_\text{N-N}_2$, $\text{Dist}_\text{N-N}_1-\text{N}_2$, $\text{Dist}_\text{O-N}_2$). Величини квантово-хімічних та 3D дескрипторів досліджуваних сполук наведені в табл. 1.

На основі обчисленіх квантово-хімічних і 3D дескрипторів проводили побудову математичної QSAR-моделі за методикою GA-MLRA з використанням програми BuildQSAR [5], яка дозволяє вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції (r) та мінімальною величиною стандартного відхилення (s). На наступному етапі вибрані моделі

Таблиця 1

Коштово-хімічні та 3D дескриптори гідразонів ізонікотинової кислоти

Сполука	ρC_{MIK}	TE, ккал/моль	DE, ккал/моль	B3MO, еВ	HOMO, еВ	D, D	Ch_O	Ch_N	Ch_N1	Ch_N2
1	6,836	-41616	-1767	-10,310	-0,620	1,455	-0,349	-0,119	-0,310	-0,192
2	6,282	-55327	-2757	-9,634	-0,518	3,973	-0,288	-0,122	-0,325	-0,003
3	6,300	-99483	-3841	-9,540	-0,470	4,437	-0,340	-0,122	-0,298	-0,037
4	6,548	-82549	-3827	-8,641	-0,860	5,290	-0,296	-0,116	-0,310	-0,003
5	6,611	-48141	-2194	-9,598	-0,692	3,839	-0,300	-0,117	-0,320	-0,001
6	6,891	-66109	-3603	-9,565	-0,679	3,922	-0,301	-0,118	-0,320	-0,004
7	6,282	-79825	-4598	-9,544	-0,681	3,918	-0,301	-0,117	-0,320	-0,004
8	5,984	-80484	-4731	-9,567	-0,679	3,926	-0,301	-0,118	-0,320	-0,004
9	6,947	-51735	-2476	-9,369	-0,663	4,118	-0,302	-0,118	-0,315	-0,008
10	7,011	-58911	-3029	-9,272	-0,660	4,112	-0,302	-0,118	-0,313	-0,031
11	6,891	-66109	-3603	-9,565	-0,679	3,923	-0,301	-0,118	-0,320	-0,004
12	7,559	-61882	-3214	-9,453	-0,506	4,089	-0,357	-0,117	-0,305	-0,051
13	6,519	-65475	-3494	-9,453	-0,228	4,176	-0,337	-0,125	-0,312	-0,044
14	6,172	-85276	-4336	-8,639	-0,767	2,358	-0,299	-0,117	-0,311	-0,007
15	6,794	-88875	-4623	-8,961	-0,446	4,099	-0,334	-0,123	-0,314	-0,037
16	5,694	-82962	-4381	-7,892	-0,665	4,332	-0,302	-0,118	-0,311	-0,012
17	6,645	-98817	-5371	-8,571	-0,666	3,698	-0,289	-0,120	-0,316	-0,001
18	6,316	-92058	-4001	-9,692	-0,619	3,482	-0,331	-0,119	-0,315	-0,029
19	5,812	-95655,	-4287	-9,724	-0,835	4,202	-0,353	-0,116	-0,295	-0,055
20	5,409	-62070	-2735	-9,664	-0,738	5,944	-0,297	-0,117	-0,320	0,004
21	6,731	-88496	-3455	-9,821	-0,668	4,125	-0,286	-0,119	-0,322	0,007
22	6,698	-99486	-3844	-9,634	-0,596	3,787	-0,289	-0,120	-0,313	0,009

Сполука	Dist_N ₁ - N ₂ , Å	Dist_O - N ₂ , Å	Dist_N - N ₁ , Å	Dist_N - N ₂ , Å	V, Å ³	GE, ккал/моль	Log P	R	P
1	1,361	2,806	5,135	6,472	448	-14,69	0,49	36,90	14
2	1,335	2,819	5,077	6,403	655	-6,09	1,93	53,80	21
3	1,331	2,935	5,098	6,429	846	-26,67	-1,18	70,22	28
4	1,329	2,781	5,175	6,482	849	-11,31	1,89	78,61	30
5	1,335	2,793	5,169	6,485	546	-7,17	0,74	44,59	17
6	1,336	2,789	5,172	6,487	817	-5,20	2,96	67,63	26
7	1,336	2,787	5,173	6,487	1020	-5,09	4,28	87,15	33
8	1,336	2,787	5,173	6,487	1034	-3,75	4,54	86,03	34
9	1,333	2,791	5,169	6,482	592	-6,00	1,70	49,07	19
10	1,332	2,789	5,170	6,482	684	-4,90	2,96	58,32	23
11	1,336	2,789	5,172	6,487	818	-5,20	2,96	67,63	26
12	1,328	3,482	5,297	5,360	694	-4,71	2,85	61,12	24
13	1,331	3,485	5,163	5,032	743	-4,29	3,18	65,67	26
14	1,331	2,783	5,172	6,481	944	-8,51	4,00	85,73	33
15	1,331	3,480	5,179	5,082	989	-6,91	0,66	96,36	35
16	1,333	2,785	5,173	6,484	935	-6,78	3,99	89,45	34
17	1,331	2,812	5,102	6,421	872	-15,42	1,58	78,34	30
18	1,331	3,487	5,198	5,121	924	-14,73	1,51	82,89	32
19	1,329	2,915	5,169	6,498	971	-15,34	1,44	87,44	34
20	1,334	2,784	5,174	6,486	659	6,18	0,12	54,56	21
21	1,332	2,811	5,093	6,414	776	-24,88	-0,81	64,26	25
22	1,326	2,807	5,089	6,404	826	-25,46	-0,40	70,44	28

аналізували за величиною коефіцієнта Фішера (F) і «leane-one-out» методики з підтвердженням передбачуваної здатності моделі, яку перевіряли за величиною коефіцієнта крос-вальдації (Q^2), розрахованого на основі суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS). Перед побудовою моделей була вивчена взаємна кореляція дескрипторів, щоб виключити моделі з висококорелюючими параметрами. Кореляційна матриця використаних квантово-хімічних та 3D параметрів наведена в табл. 2.

Аналіз одержаних моделей показав, що при використанні двопараметричних залежностей, які базуються на величинах ефективних зарядів на атомах азоту піридинового циклу (Ch_N) і кисню ізонікотинового фрагмента молекули (Ch_O), а також відстанях між цими атомами і атомами азоту гідразидної групи ($\text{Dist}_\text{O}-\text{N}_2$, $\text{Dist}_\text{N}-\text{N}_2$), величина коефіцієнта кореляції лежить в межах $0,72-0,86$. Залежність активності досліджуваних сполук від величини зарядів та міжатомної відстані описується рівняннями

$$pC_{\text{MIK}} = -25,41 (\pm 8,99) \text{Ch}_\text{O} + 188,66 (\pm 72,48) \text{Ch}_\text{N} + 18,14 (\pm 8,63) \quad (1)$$

(n = 22; r = 0,862; s = 0,482; F = 27,41; $Q^2 = 0,639$; SPRESS = 0,571);

$$pC_{\text{MIK}} = -30,90 (\pm 12,01) \text{Ch}_\text{O} - 1,85 (\pm 1,04) \text{Dist}_\text{O}-\text{N}_2 - 0,59 (\pm 3,71) \quad (2)$$

(n = 22; r = 0,788; s = 0,585; F = 15,51; $Q^2 = 0,474$; SPRESS = 0,689);

$$pC_{\text{MIK}} = -25,63 (\pm 12,44) \text{Ch}_\text{O} + 0,77 (\pm 0,59) \text{Dist}_\text{N}-\text{N}_2 - 9,20 (\pm 6,088) \quad (3)$$

(n = 22; r = 0,726; s = 0,654; F = 10,57; $Q^2 = 0,346$; SPRESS = 0,768).

Графічні залежності прогнозованої активності, встановленої на основі врахування впливу на її величину відповідних параметрів електронно-просторової структури, від експериментальної наведені на рис. 1.

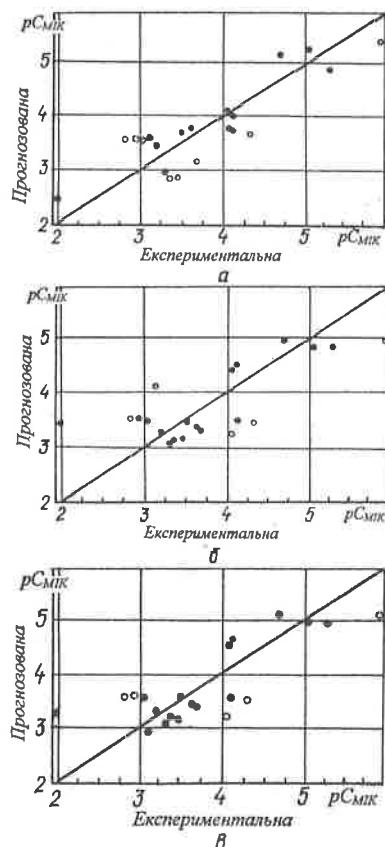


Рис. 1. Графічні залежності величини прогнозованої та експериментальної активності для двопараметричних моделей:
a — модель 1; б — модель 2; в — модель 3

При переході до трипараметричних моделей, в яких додатковими дескрипторами є відстані між атомами азоту піридинового циклу і кисню ($\text{Dist}_\text{N}-\text{O}$), й атомами азоту піридинового кільця та гідразидної групи ($\text{Dist}_\text{N}-\text{N}_1$, $\text{Dist}_\text{N}-\text{N}_2$, $\text{Dist}_\text{N}_1-\text{N}_2$), значення коефіцієнта кореляції збільшується до 0,9 з одночасним зменшенням стандартної похибки моделі.

$$pC_{\text{MIK}} = -27,06 (\pm 8,52) \text{Ch}_\text{O} + 179,06 (\pm 68,05) \text{Ch}_\text{N} -$$

$$- 4,38 (\pm 4,49) \text{Dist}_\text{N}-\text{N}_1 + 39,05 (\pm 22,89) \quad (4)$$

(n = 22; r = 0,889; s = 0,446; F = 22,706;

$Q^2 = 0,711$; SPRESS = 0,524).

Крім того, на величину активності значною мірою впливають також об'єм молекул (V), їх

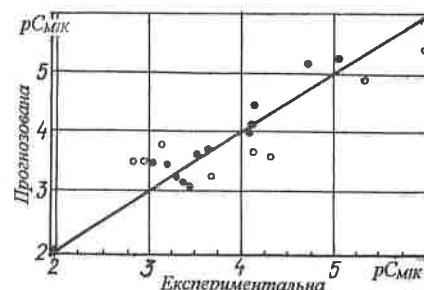


Рис. 2. Графічна залежність величин прогнозованої та експериментальної активності для трипараметричної математичної моделі 4

Таблиця 2

Кореляційна матриця квантово-хімічних та 3D дескрипторів структур іоніко-кислоти

	Ch_O	Ch_N	Ch_N ₁	Ch_N ₂	Dist_N ₁ -N ₂	Dist_O-N ₂	Disl_N-N ₁	Disl_N-N ₂	V	GE	Log P	R	P	TE	BE	B3MO	HBMQ	D	
Ch_O	1	0,03	0,085	0,073	0,007	0,199	0,05	0,07	0,015	0,099	0,008	0,022	0,018	0,001	0	0,004	0,063	0,05	
Ch_N		1	0,056	0,126	0,002	0,507	0,032	0,481	0,041	0,014	0,016	0,021	0,026	0,006	0,008	0,012	0,704	0,025	
Ch_N ₁			1	0,189	0,027	0,062	0,04	0,015	0,021	0,146	0,029	0,045	0,049	0,117	0,019	0,01	0,001	0,002	
Ch_N ₂				1	0,54	0,436	0,012	0,033	0,152	0,015	0,02	0,103	0,12	0,111	0,146	0,143	0,045	0,346	
Dist_N ₁ -N ₂					1	0,072	0,014	0,054	0,228	0,009	0	0,234	0,257	0,321	0,235	0,178	0,001	0,349	
Dist_O-N ₂						1	0,137	0,687	0,019	0,002	0,006	0,002	0,006	0,019	0,02	0,055	0,388	0,085	
Dist_N-N ₁							1	0,18	0,006	0,313	0,234	0,018	0,014	0,006	0	0,015	0,003	0,01	
Dist_N-N ₂								1	0,014	0,008	0	0,045	0,033	0,008	0,014	0	0,47	0	
V									1	0,013	0,133	0,951	0,973	0,646	0,871	0,18	0,021	0,022	
GE										1	0,363	0,008	0,015	0,339	0,027	0,02	0,001	0,069	
Log P											1	0,124	0,129	0,026	0,106	0,152	0,009	0,016	
R												1	0,991	0,631	0,86	0,293	0,014	0,018	
P													1	0,668	0,879	0,264	0,018	0,019	
TE														1	0,695	0,118	0,009	0,024	
BE															1	0,293	0,007	0,011	
B3MO																1	0,022	0,043	
HBMQ																	1	0,006	
D																		1	

поляризованість (P) та енергія гідратації (GE). Залежність активності від цих параметрів описується такими рівняннями:

$$pC_{MIK} = -29,34 (\pm 12,11) Ch_O - 1,71 (\pm 1,05) Dist_O-N_2 + \\ + 0,001 (\pm 0,001) V - 1,34 (\pm 3,87) \quad (5)$$

$$(n = 22; r = 0,808; s = 0,576; F = 11,24; Q^2 = 0,428; SPRESS = 0,738); \\ pC_{MIK} = -24,42 (\pm 8,92) Ch_O + 179,62 (\pm 72,27) Ch_N + 0,02 (\pm 0,04) P + \\ + 16,71 (\pm 8,71) \quad (6)$$

$$(n = 22; r = 0,876; s = 0,470; F = 19,83; Q^2 = 0,618; SPRESS = 0,603); \\ pC_{MIK} = -27,15 (\pm 9,53) Ch_O + 195,83 (\pm 73,49) Ch_N - \\ - 0,02 (\pm 0,03) GE + 18,29 (\pm 8,60) \quad (7)$$

$$(n = 22; r = 0,871; s = 0,479; F = 18,92; Q^2 = 0,623; SPRESS = 0,600).$$

Висновки

1. На основі побудованих дво- і трипараметричних моделей залежності активності ряду гідразонів ізонікотинової кислоти від параметрів електронно-просторової структури молекул встановлено, що активність у досліджуваному ряду сполук зростає із зменшенням ефективного заряду на атомі кисню, збільшенням заряду на атомі азоту піридинового циклу, а також із зростанням відстаней O—N₂ і N—N, ізонікотинолгідразидного фрагмента.

2. Розроблена методика побудови математичних моделей впливу структури на протитуберкульозну активність гідразонів ізонікотинової кислоти дозволяє підвести теоретичну базу для інтерпретації численних існуючих даних емпіричних клінічних досліджень закономірностей зв'язку «структуро-дія», що, у свою чергу, стане основою для розробки напрямків цілеспрямованого створення нових протитуберкульозних препаратів та передбачення їх властивостей.

1. Визель А.А., Гурилева М.Э. Туберкулез: Этиология. Патогенез. Клинические формы. Диагностика. Лечение. — М.: Медицина, 1999. — 208 с.
2. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. — М.: Наука, 1974. — 415 с.
3. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О. // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 1. — С. 48—49.
4. Bernstein J., Loot B., Steinberg B. // Am. Rev. Tuber. — 1952. — Vol. 65. — P. 357.
5. De Olivera D.B.; Gaudio A.C. BuildQSAR: A new computer program for QSAR Studies, Quant. Struct. — Act. Relat. — 2000. — Vol. 19 (6). — P. 599—601.
6. Hyper Chem. 7.5 Evalution / http: www.hyper.com.
7. Klopman G., Fercu D., Jacob J. // Chemical Physics. — 1996. — Vol. 204. — P. 181—193.

Надійшла до редакції 06.06.2005.

І.В.Драпак, В.В.Огурцов, О.В.Кленина

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА—АКТИВНОСТЬ»
В РЯДУ ГИДРАЗОНОВ ИЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТЫ
МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

Полуэмпирическим квантово-химическим методом AM1 проведен расчет квантово-химических и 3D дескрипторов 22 производных изонікотинової кислоти. Рассчитаны математические модели, описывающие зависимость между электронно-пространственной структурой исследованных соединений и их противотуберкулезной активностью.

I.V.Drapak, V.V.Ogurtsov, O.V.Klenina

STUDYING OF DEPENDENCE «STRUCTURE—ACTIVITY» HYDRAZONES ISONICOTINIC ACIDS BY QUANTUM-CHEMICAL METHODS

SUMMARY

Semiempirically quantum-chemical method AM1 quantum-chemical and 3D descriptors for 22 derivative isonicotinic acids have been determined. The mathematical models describing dependence between electron-spatial structure searched compounds and their antitubercular activity have been calculated.

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ РУТИНУ У ВІСМУТОВМІСНОМУ ПРЕПАРАТІ «ВІКАЛІН»

У медичній практиці широко застосовують різні комбіновані лікарські засоби, в яких для одержання максимального фармакологічного ефекту поєднують синтетичні субстанції і біологічно активні речовини рослинного походження. До таких препаратів відносяться таблетки «Вікалін», що використовуються як репаративні засоби. До складу таблеток входять такі компоненти: вісмуту нітрат основний — 0,35 г, магнію карбонат основний — 0,4 г, натрію гідрокарбонат — 0,2 г, порошок кореневища аїру і кори крушини — по 0,025 г, рутину та келіну — по 0,005 г. Діюча аналітична нормативна документація (АНД) на препарат не передбачає кількісне визначення всіх інгредієнтів, зокрема визначення вмісту рутину. Втім сучасні вимоги до АНД припускають найбільш повний контроль якості лікарських препаратів, тому ми поставили собі за мету розробити методику визначення рутину у присутності надлишку солі вісмуту в таблетках «Вікалін». Нижче пропонуємо варіант кількісного визначення рутину у вісмутовмісному препараті «Вікалін».

Експериментальна частина

При розробці методики використовували зразок рутину виробництва фірми MERCK, каталожний номер 159664, таблетки «Вікалін» експериментального наробітку, спектрофотометр «Specord-M 40».

До складу препарату, крім рутину (0,005 г в одній таблетці), у достатньо великій кількості входить вісмуту нітрат основний (0,350 г в одній таблетці).

Застосувати найбільш використовувану реакцію з алюмінію хлоридом для визначення флавоноїдів неможливо, бо вісмут, що входить у препарат, є d-елементом, взаємодіє з рутином з утворенням комплексу, аналогічного продукту взаємодії рутину з алюмінієм. І оскільки вісмут ще у процесі одержання таблеток утворює з рутином стійкий комплекс, що було підтверджено нами експериментально, пряме визначення рутину ні спектрофотометричним методом, ні методом ВЕРХ в даному разі неможливе. Використання гідролізу для визволення рутину і переведення його у кверцетин також не дає позитивних результатів.

Нами були апробовані різні варіанти пробопідготовки для екстрагування рутину. Виходячи з того, що рутин та його відомі комплекси добре розчинні у 70 % розчині спирту при нагріванні, ми обрали цей варіант, який дозволяє повністю екстрагувати компонент препарату, що визначається, і уникнути його втрат. Спектр поглинання розчину штучної суміші рутину і вісмуту нітрату у 70 % розчині спирту (співвідношення компонентів відповідає їх вмісту у препараті) практично ідентичний спектру поглинання розчину препарату і має максимум при тій самі довжині хвилі (λ_{\max} 410 нм), що підтверджує утворення комплексу рутину з вісмутом.

У випробовуваному розчині наявний келін, максимум спектра поглинання якого знаходитьться близько 325 нм. Таким чином, з урахуванням концентрацій рутину та келіну у препараті максимум поглинання комплексу рутину знаходитьться на схилі спектра поглинання келіну. Використання розчину келіну як компенсуючого надлишкове поглинання дає велику похибку. На основі

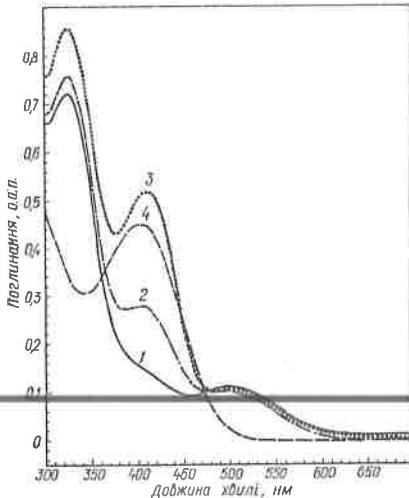


Рис. 1. Спектри поглинання випробуваних розчинів:

1 — препарату без додавання рутину, 2 — препарату з додаванням 0,005 г рутину, 3 — препарату з додаванням 0,010 г рутину, 4 — штучної суміші 0,005 г рутину і 0,350 г вісмуту нітрату

2,2 г), у дві з них додають 10 і додають по 50 мл 70 % розчину спирту, доводячи місткість до 100 мл. Залишок на фільтрах промивають 70 % розчином спирту, доводячи місткість до 100 мл. Вимірюють оптичну густину випробуваних розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 70 % розчин спирту.

Розрахунок вмісту рутину ($C_{26}H_{28}O_{16}$) в одній таблетці проводили методом регресійного аналізу в середовищі табличного процесора Excel 2000.

Приклад розрахунку вмісту рутину у препараті «Вікалін». Після спектрофотометрування випробуваних розчинів А, Б і В були одержані такі середні значення оптичних густин: 0,270, 0,560 і 0,850. Отже, значення x_1 , x_2 та x_3 дорівнюють 0, 0,10 і 0,20 г відповідно, а y_1 , y_2 та y_3 — 0,270, 0,560 і 0,850 відповідно.

На підставі одержаних даних будуємо і заповнюємо таблицю значень.

n	X(i)	Y(i)	X(i) ²	Y(i) ²	X(i)xY(i)	X(i)+Y(i)	[X(i)+Y(i)] ²	
1	0	0,27	0	0,0729	0	0,27	0,0729	
2	0,01	0,56	0,0001	0,3136	0,0056	0,57	0,3249	
3	0,02	0,85	0,0004	0,7225	0,017	0,87	0,7569	
Сума	3	0,03	1,68	0,0005	1,109	0,0226	1,71	1,1547

За одержаними даними розраховують значення a і b регресійної залежності

$$b = \frac{n \cdot \sum(x_i \cdot y_i) - \sum x_i \cdot \sum y_i}{n \cdot \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} = \frac{3 \cdot 0,0226 - 0,03 \cdot 1,68}{3 \cdot 0,0005 - 0,0009} = 29,$$

$$a = \frac{\sum y_i - b \cdot \sum x_i}{n} = \frac{1,68 - 29 \cdot 0,03}{3} = 0,27.$$

За одержаними значеннями розраховують вміст рутину у таблетці, г

цих даних кількісне визначення рутину пропонується проводити спектрофотометричним методом у вигляді їх комплексів з вісмутом за методом стандартної добавки, який полягає в тому, що до випробовуваного розчину з невідомою концентрацією компонента, що визначається, додають відомі кількості останнього. Розрахунок вмісту компонента, що визначається, проводять методом регресійного аналізу.

Спектри поглинання в УФ-ділянці випробовуваних розчинів без і з додаванням рутину наведені на рис. 1. Максимум спектра поглинання комплексу рутину з вісмутом спостерігається при довжині хвилі 410 нм.

При опрацюванні методики були оптимізовані умови, при яких найбільш повно проходить взаємодія вісмуту з рутином.

Методика визначення. В три хімічні склянки місткістю 100 мл вміщують однакові наважки порошку розтертих таблеток (блізько 2,2 г), у дві з них додають 10 і додають по 50 мл 70 % розчину спирту, доводячи місткість до 100 мл. Залишок на фільтрах промивають 70 % розчином спирту, доводячи місткість до 100 мл. Вимірюють оптичну густину випробуваних розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 70 % розчин спирту.

Розрахунок вмісту рутину ($C_{26}H_{28}O_{16}$) в одній таблетці проводили методом регресійного аналізу в середовищі табличного процесора Excel 2000.

$$X = \frac{a \cdot \bar{m}}{b \cdot m} = \frac{0,27 \cdot 1,1}{29 \cdot 2,2} = 0,0047.$$

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі одержаних даних встановлено, що у використуваній ділянці кількості доданого рутину спостерігається лінійна залежність оптичної густини випробовуваних розчинів від кількості рутину, доданого у випробовуваний розчин препарату. Графік зазначеної залежності наведений на рис. 2.

Запропонована методика характеризується відносною помилкою визначення 2,6 % і може бути використана для нормування вмісту рутину у вісмутовмісному препараті «Вікалін» в інтервалі 0,0045–0,0055 г у перерахунку на середню масу однієї таблетки.

Висновки

1. Показано, що визначення рутину за утворенням комплексу з алюмінієм неможливе, оскільки вісмут утворює з ним достатньо стійкий комплекс.

2. Розроблено методику кількісного визначення рутину у вісмутовмісному препараті «Вікалін» за методом стандартної добавки.

1. Булатов М.И., Калинкин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. — 5-е изд., перераб. — Л.: Химия, 1986. — 432 с.
2. Георгиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1990. — С. 176–184.
3. Ладыгина Е.Я., Сафонович Л.Н., Отрященкова В.Э. и др. // Химический анализ лекарственных растений / Под ред. Н.И.Гринкевич, Л.Н.Сафонич. — М.: Выш. шк., 1983. — 176 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 14-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Изд-во Новая Волна». Издатель С.Б.Дивов, 2002. — Т. 1. — 540 с.
5. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 560 с.
6. Скуг Д., Уэст Д. Основы аналитической химии: Пер. с англ. / Под ред. Ю.А.Золотова. — М.: Мир, 1979. — Т. 2. — 438 с.
7. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. акад. В.П.Георгиевского и проф. Ф.А.Конева: Сб. науч. тр. ГНЦЛС. — Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. — С. 89–98.

Надійшла до редакції 09.03.2005.

Л.М.Лысоченко, С.А.Шкляев

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РУТИНА В ВІСМУТСОДЕРЖАЩЕМ ПРЕПАРАТЕ «ВІКАЛИН»

Разработана методика определения рутина в висмутсодержащем препарате «Викалин» с целью повышения объективности контроля качества препарата. В связи с тем, что висмут образует более устойчивый комплекс с рутином, чем алюминий, и находится в большом избытке, определение рутина проводится по методу стандартной добавки. Разработанная спектрофотометрическая методика количественного определения рутина характеризуется объективностью, простотой в исполнении и достаточной точностью. Использование предлагаемой методики позволяет повысить качество контроля выпускаемых лекарственных средств.

L.M.Lysochenko, S.A.Shklyayev

THE DEVELOPMENT OF THE RUTIN DETERMINATION PROCEDURE IN THE BISMUTH-CONTAINED MEDICINE «VICALINUM»

SUMMARY

The rutin determination procedure in the bismuth-contained medicine «Vicalinum» in order to increase an objectivity of quality control has been developed. Because of more stable complex bismuth-rutin than aluminium-rutin and there is an excess of bismuth, we have determined rutin by standard addition method by spectrophotometric technique. The procedure is objective enough, simple and accurate. Using of the procedure developed allows to increase a quality control of medicines.

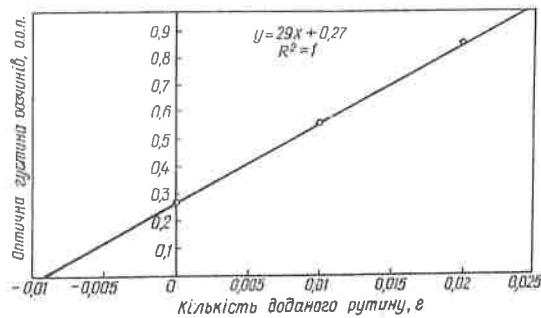


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини розчинів без із додаванням рутину від кількості доданого рутину

Н.С.ЯСНА, аспірант, І.М.ШЕВЦОВ, здобувач,
А.В.МАРТИНОВ, д-р фармац. наук, Т.А.КОСТІНА, канд. хім. наук, доц.,
В.С.КИСЛИЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф.

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України,
Національний фармацевтичний університет

МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ СЕРОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ ЯКІСНОГО ТА КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ НАДНИЗЬКОЇ КІЛЬКОСТІ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Останнім часом все більше уваги розробників ліків привертають продукти біотехнології [19]. Це пов'язано з високою ефективністю даних засобів, відносною їх нешкідливістю і відсутністю привикання до них. До таких засобів можна віднести людські рекомбінантні інтерферони (α -, β -, γ -), інтерлейкін-2, аденоzindezamіназу, рекомбінантний інсулін, імуноглобуліни людини та інші ліки білкової природи [15]. В лікарських формах ці засоби представлені в настільки низьких концентраціях, що не виявляються найсучаснішими інструментальними методами аналізу. Наприклад, ампула рекомбінантного інтерферону α -2- β -, яка відповідає 3 млн. міжнародних одиниць інтерферону, містить усього $3 \cdot 10^{-6}$ мг білка [8, 12]. Таку кількість білка фактично неможливо встановити за допомогою жодного з відомих інструментальних методів аналізу: від банальних УФ- та ІЧ-спектрофотометрії до хромато-мас-спектрометрії. Найбільш чутливим до пікограмової кількості білків залишається високоефективна рідинна хроматографія, але і вона має обмеження в мінімальній кількості білка [5].

Тому, наприклад, для аналізу інтерферону α -2- β - використовують біологічний метод аналізу, суть якого полягає в тому, що культуру клітин обробляють різними розведеннями інтерферону, потім, після інкубації, розчин зливають і до клітин, оброблених інтерфероном, додають літичну дозу тест-вірусу (як правило, референтного віrusу везикулярного стоматиту). Встановлюють наявність або відсутність цитопатичної дії віrusу (руйнування клітин під впливом віrusу в контрольних зразках, де клітини не були оброблені інтерфероном, та відсутність руйнування в оброблених інтерфероном культурах клітин). Те найбільше розведення інтерферону, яке захищає 50 % клітин культури, визнається титром інтерферону [1]. Для кількісного аналізу іншого біотехнологічного препарату — інтерлейкіну-2 використовують його здатність викликати бластну трансформацію лімфоцитів (БТЛ). Найменше розведення інтерлейкіну-2, здатне активізувати БТЛ у 50 % лімфоцитів донорської крові або у культури лімфоцитів, визначається титром інтерлейкіну [2]. Аналогічні складні та дуже дорогі процедури використовуються для біологічного аналізу інших білкових препаратів. Відповідно повністю відсутня уніфікація методів та їх стандартизація. Існує по 10 різноманітних варіацій біологічної стандартизації інтерферонів та інтерлейкінів. При цьому як в Американській і Європейській, так і в Японській фармакопеях не наведені методи аналізу наднизьких концентрацій біотехнологічних препаратів з використанням інструментальних методів. Відповідно, актуальним є розробка методів аналізу, які б дали змогу з використанням інструментальних методів аналізу (спектрофотометра, денситометра та ін.) чітко встановити концентрацію білка в лікарській формі. На сьогодні домогтися цього можна тільки з використанням методів імуноферментного аналізу та методу флуоресціюючих антитіл [9, 22]. Ці методи вже давно використовуються в лабораторній діагностиці, але не стандартизовані та не введені до фармакопей.

© Колектив авторів, 2005

як методи якісного та кількісного аналізу білкових ліків. Саме використання імуноферментного методу аналізу дало можливість дослідити фармакокінетику інтерферонів та інтерлейкінів в організмі хворих, дослідити кон'югати між інтерлейкіном-2 та моноклональними імуноглобулінами [20].

Метою огляду є порівняння двох відомих методів аналізу білків: імуноферментного аналізу та методу флуоресценціючих антитіл, проаналізувати можливість їх уніфікації в загальній фармакопейній статті.

Імуноферментний аналіз

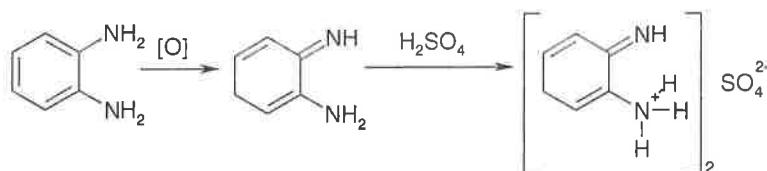
Імуноферментний аналіз (ІФА) білків ґрунтуються на феномені утворення імунних комплексів між специфічними антитілами та білком-мішеню [13] (рис. 1).



Рис. 1. Загальна схема проведення імуноферментного аналізу білків

Як видно з рис. 1, п е р ш и й е т а п — це введення дослідженого розчину до ямки з сорбованими специфічними антитілами. Процес сорбції, як правило, прискорюється після додавання в ямки фосфатно-сольового буферного розчину. Процес утворення імунних комплексів триває від 10 до 40 хв. Найбільш специфічними і чутливими до білка-мішені є імуноглобуліни класу G. Саме цей клас імуноглобулінів бажано використовувати при розробці подібних тест-систем.

Д р у г и й е т а п — це промивання планшета фізіологічним розчином та нанесення кон'юганта імуноглобулінів з пероксидазою (імуноглобуліни в кон'юганті мають бути з тієї ж партії, що і сорбовані у плащі). Пероксидаза являє собою фермент, що руйнує перекис водню до води та атомарного кисню, який добре окиснює аміни до імінів



Третій етап — після відмивання планшета від незв'язаного кон'югента внесення до плашки о-фенілендіаміну з перекисом водню [16]. Якщо кон'юговані антитіла зв'язалися з білком-мішеню і залишились у планшеті, то пероксидаза швидко зруйнує перекис водню, який окиснить о-фенілендіамін до іміну синього кольору. Додавання сірчаної кислоти зупиняє процес утворення іміну, а сірчана сіль іміну набуває жовто-оранжевого забарвлення. Далі плашку встановлюють до ридера спектрофотометра (фотоелектроколориметра), який видає показник поглинання для кожної окремої ямки. Чим більше в ямці білка-мішені, тим більше до нього пристосувалося кон'югант імуноглобулін + пероксидаза, тим більше пероксидаза зруйнує перекису водню, тим більше окисниться о-фенілендіаміну. Відповідно кількість білка-мішені в розчині прямо пропорційна інтенсивності забарвлення в ямці. З калібрувального графіка встановлюють концентрацію білка в розчині. Цей метод дозволяє не тільки встановити концентрацію білка в розчині, а і підтвердити його аутентичність та замінити якісний аналіз, бо імуноглобуліни специфічні виключно до цього самого білка-мішені.

Загальна схема створення тест-системи для певного білка складається з таких етапів:

1. *Імунізація тварин.* Тваринам внутрішньом'язово вводять кожний другий тиждень по 200—500 мкг білка-мішені у повному ад'юванті Фрейда (один об'єм ад'юванта + один об'єм розчину білка у фізіологічному розчині). В разі використання як імуногена токсичної речовини білкової природи спочатку виготовляють анатоксин шляхом обробки розчину білка формальдегідом. Через три місяці сироватку імунізованих кролів (або інших тварин) перевіряють на наявність антитіл до білка-мішені методом Ухтерлоні. В тест-системі також можна використати моноклональні антитіла [17].

2. *Очищення антитіл з використанням афінної [4] або іонообмінної [3] хроматографії.* Антитіла сорбується на білку-мішені, іммобілізованому на сефарозі, після чого їх екстрагують.

3. *Пристосування ферменту.* До очищених антитіл пристосовують пероксидазу хрону за методом Kearney з використанням як кон'югуючого агента глутаральдегіду [18].

4. *Перевірка активності кон'юганта.* У стандартний планшет для ІФА іммобілізують некон'юговані антитіла проти білка-мішені. По-перше, полівінілхлоридний планшет обробляють полілізином [6] або глутаральдегідом [18], наносять імуноглобуліни. Завдяки полілізину або глутаральдегіду імуноглобуліни сорбуються на планшеті. Незв'язані антитіла вимивають фізіологічним розчином натрію хлориду, вносять білок-мішень з лікарської форми, інкубують протягом 30 хв, планшет промивають і додають розчин специфічних антитіл, кон'югованих з пероксидазою, після чого планшет знову промивають і вносять до ямок розчин о-фенілендіаміну. Реакцію окиснення через 10 хв зупиняють додаванням розчину сірчаної кислоти. Після цього, використовуючи планшетний спектрофотометр (фотоелектроколориметр), встановлюють показник поглинання [21]. Будують калібрувальний графік залежності між концентрацією білка у пікограмах та показником поглинання при 560 нм (для о-фенілендіаміну) для цієї тест-системи (або серії тест-систем).

Метод може бути уніфікований за використаними реактивами, стандартними планшетами та фотоелектроколориметрами-ридерами [22]. Змінюватимуться лише імуноглобуліни за специфічністю до мішеней. Концентрація білків, яку здатна виявити така система, коливається від 0,001 до 100 мкг. Як референс-стандарти можна використати ті ж самі білки, але очищені: інтерферон, інтерлейкін та ін. Метод також може бути використаний для аналізу полісахаридів, протеогліканів та інших високомолекулярних речовин як в лікарських формах,

так і в рідинах організму. Метод є достатньо чутливим і потребує уніфікації та стандартизації за багатьма параметрами: породами і видами тварин, яких імунізуватимуть білками-мішенями, методами очищення та виділення імуноглобулінів класу G із сироватки, методами сорбції антитіл на планшеті (з використанням полілізину або глутарового діальдегіду), за спектрофотометрами-ридерами. На сьогодні у світі виробляється близько 200 різноманітних планшетних ридерів. Кожний з них має свої характеристики: від спектра поглинання та пропускання до типу планшетів, які використовуються.

Спектр використання цього методу для кількісного та якісного аналізу білків дуже широкий. Особливо слід звернути увагу на появу нового класу лікарських засобів — ПЕГ-ільзованих та сукцинільзованих білків з пролонгованою дією [7]. У даний час впроваджується у виробництво понад 30 подібних ліків, інформацію про 14 з яких наведено в таблиці. Для цих засобів ще мають бути розроблені уніфіковані методи аналізу та зареєстровані відповідні методи аналізу.

ПЕГ-модифіковані пептиди — продукти біотехнології, дозволені для клінічного використання або проведення подальших клінічних випробувань (FDA USA, 1998—2004) [7, 10, 11, 14]

№ п/п	ПЕГ-похідні	Клінічний статус	Ділянки використання
1	L-аспарагіназа	Дозволено до практичного використання	Гострий лімфобластний лейкоз
2	Аденозиндеаміназа	Те ж	Імунодефіцитні стани
3	Супероксиддисмутаза	ІІ фаза клінічних випробувань	Недостатність перфузії трансплантованої нирки
4	Інтерферон — α -2- β -	Дозволено до практичного використання	Хронічний гепатит С та інші вірусні захворювання
5	STNF-RI	I/II фаза клінічних досліджень	Ревматоїдний артрит, хвороба Крона
6	Уриказа	Те ж	Індукована гіперурикемія
7	Інтерлейкін-2	«	Гіпернефроїдний рак
8	Кatalаза	Доклінічні випробування	Хімічні та термічні опіки
9	Білірубіноксидаза	Те ж	Хронічні білірубінові інтоксикації
10	Стрептокіназа	«	Тромболітична терапія
11	Активатор плазміногену t-PA	«	Те ж
12	Гемоглобін	«	Перфузія при органній трансплантації
13	Гранулоцитарний / мегакаріоцитарний фактор росту	«	Гіпоплазія кісткового мозку

Як видно з даних, поданих у таблиці, дослідження похідних білків проводяться вельми активно і впровадження їх у виробництво є перспективним напрямком розвитку фармації. При цьому на хімічний аналіз цих засобів дуже мало посилань, а фармакопейні статті на ПЕГ-ільзовані білки зовсім відсутні.

Метод флуоресціюючих антитіл (МФА)

Цей метод ґрунтуються на здатності ряду речовин — флуорофорів — світитися при опроміненні УФ-світлом. Отримані між такими речовинами та специфічними імуноглобулінами кон'югanti можна використати для ідентифікації білків-ліків у лікарських формах та субстанціях. У біології та медицині цей метод використовують для ідентифікації мікроорганізмів (у т.ч. вірусів). Мазок з матеріалом обробляють флуоресціюючими антитілами та з використанням люмінесцентного мікроскопа фіксують наявність або відсутність флуоресценції у забарвлених об'єктах (після промивання від незв'язаних антитіл) [23]. У наведеному нами методі використані інші підходи: для стандартизації апаратної частини нами обрана схема імуноферментного аналізу, але з деякими модифікаціями для планшетів.

Загальну схему проведення реакції подано на рис. 2.

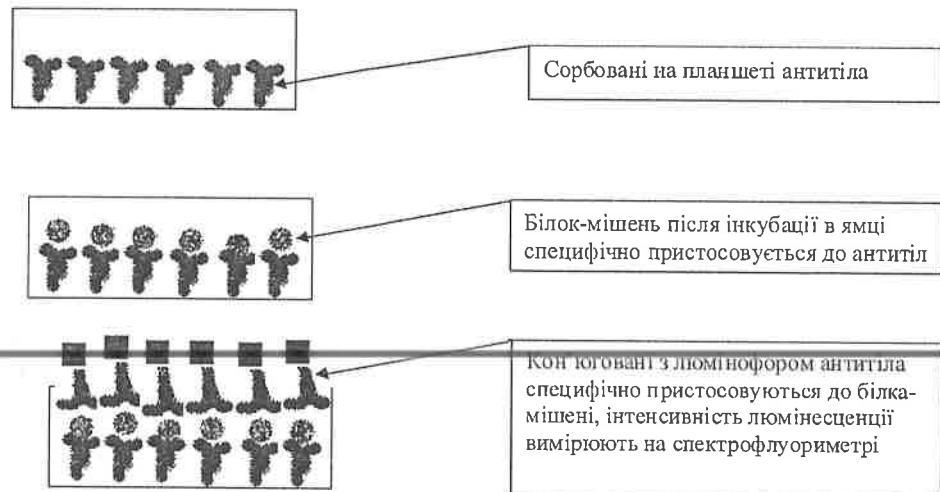


Рис. 2. Загальна схема проведення імунофлуоресцентного аналізу білків

Як видно з рис. 2, основною відзнакою МФА є заміна кон'югованого з антитілами ферменту на флуоресцентний зонд (як правило, флуоресцеїнізотіоціанат). Крім того, відразу ж після промивання планшета можна фіксувати результат: інтенсивність флуоресценції прямо пропорційна концентрації білка-мішені. Використання флуориметричного ридера, замість фотоелектроколориметричного, є відносним ускладненням, бо таких ридерів дуже мало і вони коштують відносно дорого. Але експресність цього методу (до 60 хв) дозволяє швидко та з достатньою чутливістю ідентифікувати білок та встановити його концентрацію в лікарській формі [17].

Загальна схема створення імунофлуоресцентної тест-системи складається з таких етапів [23]:

1. *Імунізація тварин.* Проводиться аналогічно, як і при розробці ІФА-тест-системи.

2. *Очищення антитіл з використанням афінної хроматографії або іонообмінної хроматографії.* Антитіла сорбуються на білку-мішені, іммобілізованому на сепарозі 4В, після чого їх екстрагують. Також можна використати очищення антитіл на колонці з сепадексом G-75 або G-100.

3. *Приєднання флуорофору.* До очищених антитіл пристосовують флуорофор, який містить ациллюочу групу. Наприклад, флуоресцеїнізотіоціанат містить тіоціанатну групу, яка добре реагує з аміногрупами в залишках лізинів та гістидинів. Реакція йде швидко, але по її закінченні необхідно відмивати кон'югант від ФІТЦа, що не прореагував, та від некон'югованих антитіл.

4. *Перевірка активності кон'юганта.* У стандартний планшет для ІФА іммобілізують некон'юговані антитіла проти білка-мішені, аналогічно як і для ІФА. Вносять різні розведення білка-мішені, інкубують протягом 30 хв, планшет промивають і додають розчин специфічних антитіл, кон'югованих з флуорофором. Потім планшет знову промивають і встановлюють інтенсивність флуоресценції у кожній ямці з використанням спектрофлуориметра. Інтенсивність люмінесценції прямо пропорційна концентрації специфічного білка в кожній ямці.

Метод є дешевшим за ІФА та за чутливістю перевищує його на порядок, але незначна кількість спектрофлуориметрів на ринку не дозволяє широко використати його для аналізу білків. Замість спектрофлуориметричного ридера можна використати люмінесцентний мікроскоп з фотометричною насадкою. Остання являє собою пристрій для вимірювання інтенсивності флуоресценції об'єктів. Цей пристрій значно дешевше за спектрофлуориметр і доступний на

ринку. Але при розробці подібних тест-систем також необхідно враховувати відсутність уніфікованих схем та загальної фармакопейної статті на сам метод. Необхідно стандартизувати реактиви, тварин для імунізації, метод імунізації, колонки для очищення та реактиви для очищення специфічних імуноглобулінів, зареєструвати референс — стандарти білків (у т.ч. за концентрацією) для виявлення того або іншого препарату.

Висновок

Використання імунологічних серологічних методів якісного та кількісного аналізу білкових ліків у субстанціях та лікарських формах є вельми перспективним завданням сучасної фармацевтичної хімії. Це пов'язано з поповненням переліку ліків на основі білків та їх похідних. Також необхідно стандартизувати та уніфікувати імуноферментний метод і метод флуоресценціюючих антитіл за багатьма параметрами.

1. Вивчення антивірусної дії потенційних лікарських засобів: Метод. рекомендації МОЗ України. — 2000. — 40 с.
2. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкін — рекомбинантний интерлейкін-2 человека: фармакологія и біологическая активность. — СПб.: Ізд-во С.-Петербург. ун-та. — 2002. — 40 с.
3. Скоупс Р. Методы очистки белков. — М.: Мир, 1985. — 340 с.
4. Туркова Я. Афинная хроматография. — М.: Мир, 1980. — 282 с.
5. Alvarez V.L., Roitsch C.A., Henriksen O. // Immunological Methods (I.Lefkovits and B.Pernis, eds.) — New York: Academic Press. — 1981. — Vol. II. — P. 83—103.
6. Asayama S., Maruyama A., Akaike T. // Bioconjug Chem. — 1999. — Vol. 10, № 2. — P. 246—253.
7. Bruce A. // From Research to Practice. — 2001. — Vol. 3, № 1. — P. 3—9.
8. Creasey A.A., Merigan T.C. // West J. Med. — 1982. — Vol. 136, № 3. — P. 227—235.
9. Fujimoto S., Goda Y. // Nippon Rinsho. — 2000. — Vol. 58, № 12. — P. 2491—2494.
10. Glue P., Rouzier-Panis R., Raffanel C. et al. // Hepatology. — 2000. — Vol. 32, № 3. — P. 674—653.
11. Hershfeld M.S., Buckley R.H., Greenberg M.L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 589—596.
12. Lauta V.M. // Clin Ter. — 1995. — Vol. 146, № 6—7. — P. 393—448.
13. Ling M.L. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1996. — Vol. 25, № 1. — P. 94—97.
14. MacDougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10. — P. 2392—2395.
15. Muggia F. // From Research to Practise. — 2001. — Vol. 3, № 1. — P. 1—3.
16. Payette P.J., Cormier M., Dabek B. et al. // Clin Diagn Lab. Immunol. — 1997. — Vol. 4, № 6. — P. 671—675.
17. Payne W.J., Jr., Marshall D.L., Shockley R.K. et al. // Clin. Microbiol. Rev. — 1988. — Vol. 1, № 3. — P. 313—329.
18. Phillips N.C., Tsoukas C. // Cancer Detect Prev. — 1990. — Vol. 14, № 3. — P. 383—390.
19. Scott M. D., Bradley A. J., Murad K. L. // Transfus. Med. Rev. — 2000. — Vol. 14, № 1. — P. 53—63.
20. Shibuya T.Y., Kim S., Nguyen K. et al. // Laryngoscope. — 2003. — Vol. 113, № 11. — P. 1870—1884.
21. Shindo M., Di Bisceglie A.M., Silver J. et al. // J. Virol. Methods. — 1994. — Vol. 48, № 1. — P. 65—72.
22. Theakston R.D. // Toxicol. — 1983. — Vol. 21, № 3. — P. 341—352.
23. Waterman S.H., Monath T.P. // Acta Virol. — 1982. — Vol. 26, № 5. — P. 376—381.

Надійшла до редакції 20.06.2005.

Н.С.Ясная, И.Н.Шевцов, А.В.Мартынов, Т.А.Костина, В.С.Кисличенко

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СВЕРХНИЗКОГО КОЛИЧЕСТВА ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Приведены результаты анализа литературных данных об иммунологических серологических методах, которые можно в будущем использовать для количественного и качественного анализа белковых препаратов. Приведены наиболее перспективные для такого анализа схемы иммуноферментного и иммунофлуоресцентного анализа, представлен их общий принцип и приведены основные методологические подходы для конструирования подобных аналитических тест-систем. Представлены данные о новых полусинтетических и химически модифицированных биотехнологических лекарственных средствах, для которых необходимо унифицировать метод количественного и качественного анализа. Приведен перечень проблем и задач, решение которых необходимо для унификации методов анализа высокомолекулярных лекарственных средств.

SUMMARY

In the article is presented results of information analysis about immunological serological methods, which possible using in the future for quantitative and qualitative analysis of protein drugs. Is shown the most perspective analytical methods and its scheme: ELISA and immunofluorescence analysis, shown their general principle and are brought main methodological approaches for design like analytical test-systems. Is presented information about new semisynthetic and chemical modified biotechnological drugs, for which necessary to unify quantitative and qualitative analysis. Is shown list of the problems, decision which required for unification of the methods for high-molecular weigh medicinal drugs analysis.

УДК 615.453.6:615.451.16:582.632.1

КАББА САМЕР, аспірант, Є.В.ГЛАДУХ, д-р фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

РОЛЬ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ОДЕРЖАННІ ТАБЛЕТОК З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ КОРИ ВІЛЬХИ

Останнім часом вітчизняний фармацевтичний ринок значно збільшився за рахунок лікарських засобів рослинного походження. Це пов'язано з рядом переваг у їх властивостях порівняно із синтетичними препаратами: різноманітністю фармакодинамічних ефектів лікарської рослинної сировини, можливістю індивідуалізованого вибору фітопрепарату з урахуванням супутніх захворювань, мінімальним негативним впливом на організм, незначною токсичністю, відсутністю привикання й алергічних реакцій. Завдяки цим властивостям, а також відносно низькій вартості фітопрепарати можуть застосовуватися тривалий час у терапії хронічних форм захворювань та для профілактики запальних процесів шлунково-кишкового тракту. Крім того, вони практично не мають аналогів серед синтетичних лікарських засобів [7]. Усе це певною мірою стосується і лікарських рослинних препаратів для лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ).

Фітотерапевтичне лікування ВДШ повинно бути мінімально коротким. Його слід проводити як в період ремісії, так і для профілактики можливого осіннього і весняного загострення. Найкращі результати дає застосування рослин, які проявляють бактерицидну, протизапальну, спазмолітичну, регенерувальну та імуномодулювальну дії [1, 2]. Серед рослинних засобів слід відзначити препарати солодки, нагідок, алтею, м'яти, евкаліпту та багато інших [1].

Співробітниками НФаУ одержана оригінальна субстанція — густий екстракт кори вільхи (ГЕКВ) — новий препарат з комплексом речовин поліфенольної природи, що проявляє антимікробну (зокрема протидифтерійну), протизапальну, антиоксидантну, мембрanoстабілізуючу дії.

Метою проведених досліджень була розробка оптимального складу та технології таблеткової лікарської форми.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом досліджень був густий екстракт кори вільхи — густа сиропоподібна рідина бурого кольору зі слабким специфічним запахом і сильним гіркувато-в'яжучим смаком. Для визначення показників якості таблеткових сумішей ГЕКВ змішували з допоміжними речовинами в певному співвідношенні, гранулювали та сушили в сушильній шафі при температурі 60 ± 5 °C.

Для вивчення вологопоглинання субстанцій їх розташовували в замкнутому просторі, де підтримували постійну 100 % вологість повітря за допомогою води. Вміст вологи визначали скреп-вологоміром протягом 30 днів.

Як допоміжні речовини застосовували крохмаль, цукрову пудру, лактозу, маніт, сорбіт, мікро-кристалічну целюлозу, кальцію стеарат.

Таблетки одержували на настільній таблетковій машині типу НТМ—01Е пуансонами діаметром 9 мм і середньою масою 0,5 г. Одержані таблетки аналізували за зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлювання, часом розпадання, стираністю та середньою масою [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведені результати дослідження вологопоглинання суміші ГЕКВ з допоміжними речовинами. Встановлено, що протягом 30 діб спостережень агрегатний стан суміші не змінювався. Приріст вологи в досліджуваних зразках становив від 0,3 до 1,8 %, що відбилося на показниках якості таблеток, одержаних після зберігання останніх протягом 30 діб. Ці дослідження були спрямовані на вирішення питань, пов’язаних з фізико-механічними змінами під час зберігання одержаних таблеток (кришіння, ущільнення каркасу таблетки та ін.).

Вибір допоміжних речовин для таблеток ГЕКВ обмежений ще тим, що з речовинами лужного характеру та солями важких металів: такими як магнієвим окисом, магнієвим карбонатом основним та ін. — відбувається гідроліз при дії гранулюючого агента на водній основі та комплексоутворення з дубильними речовинами. Крім того, призначення препарату для лікування запальних захворювань ротової порожнини не дозволяє використовувати аеросил, тальк та інші допоміжні речовини в таблетках через їх подразливу здатність.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, до складу таблеток доцільно включати цукор, маніт та сорбіт, які значно поліпшують фізико-хімічні і технологічні властивості таблеткових сумішей, зокрема міцність та стираність таблеток. У зв’язку з цим готували суміші, використовуючи вищезазначені допоміжні речовини. В кожну серію додавали лимонну кислоту, яка в попередніх дослідженнях [5] показала найкращі корегуючі властивості смаку ГЕКВ. Склади мас та їх технологічні характеристики наведені в табл. 2.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, усі склади, що вивчалися, мають приблизно однакові

Склад суміші	Приріст вологи за дні, %						Показники якості таблеток		
	початок	3	5	10	20	30	ропал. с	міцність, Н	стираність, %
ГЕКВ—крохмаль (1:19)	3,02±0,01	3,20±0,02	3,32±0,02	3,68±0,04	3,88±0,02	4,22±0,02	194±5,6	5,56±0,66	8,22±0,06
ГЕКВ—глюкоза (1:19)	2,96±0,02	3,20±0,04	3,54±0,02	3,70±0,02	3,76±0,04	3,88±0,04	320±2,4	23,46±1,08	9,22±0,02
ГЕКВ—пудра цукрова (1:19)	3,06±0,02	3,22±0,02	3,34±0,02	3,58±0,01	3,70±0,02	3,88±0,01	356±4,6	46,88±1,44	2,54±0,02
ГЕКВ—лактоза (1:19)	2,98±0,01	3,06±0,01	3,24±0,04	3,52±0,01	3,68±0,02	3,82±0,01	588±6,6	36,48±1,02	5,28±0,01
ГЕКВ—маніт (1:19)	3,00±0,02	3,26±0,01	3,38±0,01	3,56±0,02	3,72±0,01	3,94±0,01	602±4,2	65,22±1,24	2,66±0,04
ГЕКВ—сорбіт (1:19)	3,00±0,02	3,25±0,02	3,36±0,02	3,54±0,01	3,70±0,01	3,90±0,02	582±4,2	54,82±1,22	2,86±0,05

Таблиця 1
Вологомістість сумішій порошків і показники якості таблеток

Таблиця 2
Технологічні характеристики мас для таблетування з ГЕКВ

№ п/п	Склад маси	Кількість, %	Плинність, с	Пресованість, Н	Вологовміст, %
1	ГЕКВ Цукрова пудра Лимонна кислота Кальцію стеарат	5,0 89,3 4,7 1,0	12,46±0,02	32,6±0,4	3,78±0,02
2	ГЕКВ Маніт Лимонна кислота Кальцію стеарат	5,0 89,3 4,7 1,0	22,88±0,04	22,4±0,6	3,66±0,04
3	ГЕКВ Сорбіт Лимонна кислота Кальцію стеарат	5,0 89,3 4,7 1,0	18,42±0,02	20,2±0,6	3,70±0,01

значення плинності, пресованості та вологовмісту. З наведених складів перспективним слід вважати склад № 1, оскільки він має дещо більші показники пресованості та вигідно відрізняється за показником плинності. Цей склад і був використаний нами в подальшій роботі.

Аналізуючи одержані результати, слід відмітити, що досліджувані таблетки відповідають вимогам Державної фармакопеї України за всіма показниками, крім стираності, яка перевищує 1 % [4, 8].

Для розробки якісних таблеток з ГЕКВ у подальшому використовували метод попередньої вологої грануляції.

Згідно з даними літератури [3, 6, 9] як зв'язувальну речовину при вологому гранулюванні для гідрофобних, гігрокопічних і нестійких препаратів, а також тих, що містять рослинні порошки та екстракти, використовують спирт етиловий різної концентрації, крохмальний клейстер та інші зволожувачі.

Нами розроблена технологія введення ГЕКВ до допоміжних речовин, яка полягає у приготуванні водного розчину лимонної кислоти та густого екстракту кори вільхи з подальшим введенням розчину до подрібненої та просіяної цукрової пудри. Вологу таблеткову масу ретельно перемішують, гранулюють у грануляторі з діаметром сітки 2 мм, сушать, фракціонують, опудрюють кальцію стеаратом і одержують таблетки.

Кількість зволожувача визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється.

Аналіз параметрів технологічних характеристик таблеткової суміші і таблеток показав, що, використовуючи дану технологію, стійкість до стирання вдалося зменшити нижче 1 %.

Таким чином, для одержання якісних таблеток з густим екстрактом кори вільхи нами запропоновано метод вологої грануляції і обрано як зволожувач маси розчин кислоти лимонної та екстракту, кількість якого, визначена експериментально, становила 7 % від ваги маси.

Висновки

1. Проведено цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблеткової форми густого екстракту кори вільхи.

2. Розроблено оптимальну технологію одержання таблеток з використанням методу вологої грануляції.

3. Вивчені показники якості одержаних таблеток.

1. Вихтинская И.Л. // Фітотерапія в Україні. — 1998. — № 2—3. — С. 61.
2. Георгієвский В.П., Оболенцева Г.В. // Фармаком. — 1999. — № 3/4. — С. 27—38.
3. Гладух Є.В. // Фармац. журн. — 2002. — № 3. — С. 92—94.

4. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Кабба Самер, Гладух Є.В. // Ліки України (додаток). — 2004. — № 4 (86). — С. 132.
6. Казаринов Н.А., Штейнгардт М.В., Скаутин Н.Н. // Фармаком. — 1999. — № 3/4. — С. 47—52.
7. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. — К.: Здоров'я, 1986. — 278 с.
8. Пат. № 44321 Україна, 7A61K35/87, C07H3/02. Спосіб отримання суми поліфенолів / Л.В. Безпалько, Т.М.Крицька, А.С.Шаламай та ін. (Україна). — Опубл. 15.02.02.
9. Технология и стандартизация лекарств // Сб. науч. тр. / Под ред. акад. ИА В.П.Георгиевского и проф. Ф.Л.Конева. — Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с.

Надійшла до редакції 25.10.2005.

Кабба Самер, Е.В. Гладух

РОЛЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ТАБЛЕТОК С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ КОРЫ ОЛЬХИ

Изучены физико-химические и технологические свойства таблеточных масс с густым экстрактом коры ольхи. Разработан состав и технология таблеток. Исследовано влияние вспомогательных веществ на показатели качества таблеток.

Kabba Samer, E.V. Gladukh

ROLE OF AUXILIARY MATTERS AT THE RECEIPT OF TABLETS WITH THE THICK EXTRACT OF CORA OF ALDER

SUMMARY

The physical-chemical and technological properties of tablets the masses with the thick extract of cora of alder. The composition and technology of tablets was developed. Influence of auxiliary matters on the indexes of quality of tablets is explored.

УДК 615.451.16:582.772.2:66.02:001.891.5

Ю.А.ФЕДЧЕНКОВА, аспірант, О.П.ХВОРОСТ, канд. фармац. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ КЛЕНУ ЯСЕНЕЛИСТОГО

Створення оригінальних вітчизняних препаратів з рослинної сировини є одним з нагальних завдань фітохімічної галузі фармацевтичної промисловості [1]. Рослини роду Клен (*Acer L.*) родини Кленові (*Aceraceae*) досить розповсюдженні в нашій країні [6], а к. ясенелистий (американський) (*A. negundo L.*) є одним з найпоширеніших видів роду [9, 10]. За даними, що одержані в результаті попереднього вивчення хімічного складу листя цієї рослини, встановлена наявність в них ряду сполук фенольної природи.

Метою нашої роботи стала розробка оптимальної технології одержання густого екстракту з листя к. ясенелистого. Для цього було застосовано математичне планування експерименту [2, 7, 8], що дозволяє відокремити малозначні фактори, а також вибрати оптимальний режим самого процесу екстракції. Критеріями оцінки були вихід екстрактивних речовин (ЕР) та кількісний вміст суми окиснюваних фенолів (СОФ).

Методи дослідження та обладнання

Сировину збирали в Харківській області у травні—червні 2004 р. після повного розгортання листкової пластинки, сушили до повітряно-сухого стану, подрібнювали до розміру часток, що проходять крізь сито № 1. Кількісний вміст ЕР та втрату у вазі при висушуванні визначали за методиками ДФУ [4], а СОФ — за

методикою ДФ СРСР XI вид. [3]. Для математичного планування експерименту була застосована статистична графічна система STATGRAPHICS Plus for Windows [5].

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні оптимізації були вибрані такі фактори: співвідношення сировина—готовий продукт, час настоювання, кількість зливів, вид екстрагенту (вода та водно-спрітові суміші зі зростаючим відсотком останнього). Нами був використаний 2⁴-факторний план (четири фактори, кожний має два різних рівні), за допомогою якого отримана математична модель хіміко-технологічного процесу. План експерименту наведений в таблиці. Для функції відгуку брали вихід ЕР та СОФ.

Таблиця 1

Матриця планування по визначення оптимальних умов екстрагування ЕР та СОФ з листя к. ясенелистого

№ досліду	Фактори та їх рівні				Критерії оцінки, вихід, % від абсолютно сухої спирини	
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	ЕР	СОФ
1	1:5	12	1	Вода	12,38	0,96
2	1:15	12	1	«	15,11	1,91
3	1:5	48	1	«	13,95	1,98
4	1:15	48	1	«	18,36	1,54
5	1:5	12	3	«	16,02	1,29
6	1:15	12	3	«	9,24	1,57
7	1:5	48	3	«	15,34	1,15
8	1:15	48	3	«	18,91	1,96
9	1:5	12	1	80 % станол	8,57	1,99
10	1:15	12	1	Те ж	6,46	2,86
11	1:5	48	1	«	13,84	3,31
12	1:15	48	1	«	24,56	5,38
13	1:5	12	3	«	13,32	2,62
14	1:15	12	3	«	18,24	3,04
15	1:5	48	3	«	14,38	2,66
16	1:15	48	3	«	21,69	3,18

На основі результатів експерименту розраховано коефіцієнти регресії:

для ЕР

$$\text{Вільний член} = 15,0231 + 0,9287$$

$$\text{Фактор } X_2 = 5,2113 + 1,8575$$

$$\text{Фактор } X_4 = 1,5850 + 0,3150.$$

Математичною моделлю процесу екстракції є рівняння регресії

$$Y_{\text{ЕР}} = 15,0231 + 5,2113X_2;$$

$$Y_{\text{СОФ}} = 2,3375 + 1,5850X_4,$$

які дають уявлення про кількісний вплив кожного фактора на вихід ЕР та СОФ у процесі екстракції і показують можливість управління цим процесом. Аналіз рівнянь регресії показує, що найбільший вплив на вихід ЕР спрямовує фактор X_2 — час екстракції, а для СОФ головним фактором, що впливає на їх вихід, є X_4 — вид екстрагенту. До них не ввійшли фактори: в першому випадку — X_1 , X_3 , X_4 , у другому — X_1 , X_2 , X_3 , а в обох випадках — взаємодії факторів X_1X_2 , X_1X_3 , X_1X_4 , X_2X_3 , X_2X_4 , X_3X_4 як статистично незначущі. Їх величини знаходяться нижче рівня 95 % значущості на Парето-карті. Фактор X_2 (час екстракції) впливає на вихід ЕР позитивно, а фактор X_4 (вид екстрагенту) таким же чи-

ном впливає на вихід СОФ. На це вказує наявність знака + перед коефіцієнтами при X_2 та X_4 в рівняннях регресії. При такій залежності зі збільшенням значення фактора X_2 збільшується вихід ЕР, а зі збільшенням значення фактора X_4 — вихід СОФ та навпаки.

Для визначення найбільш суттєвого впливу на екстрагування ЕР і СОФ доцільно використати стандартизовані Парето-карти, (рис. А, Б). На карті Парето (рис. А) добре видно, що час екстракції (X_2) має статистично значущий ефект при екстрагуванні ЕР. На це вказує те, що відповідний стовпець перетинає вертикальну лінію, яка представляє 95 % тест для визначення значущості. Як видно з рис. Б, на екстрагування СОФ статистично значуще впливає екстрагент (X_4).

Другий етап експерименту мав за мету більш точне визначення змінних факторів для економії екстрагенту і часу виробництва субстанції. Подальші технологічні дослідження за методом кругого сходу по поверхні відгуку з використанням отриманого лінійного рівняння конкретизували умови вилучення і встановили оптимальний режим екстрагування сировини.

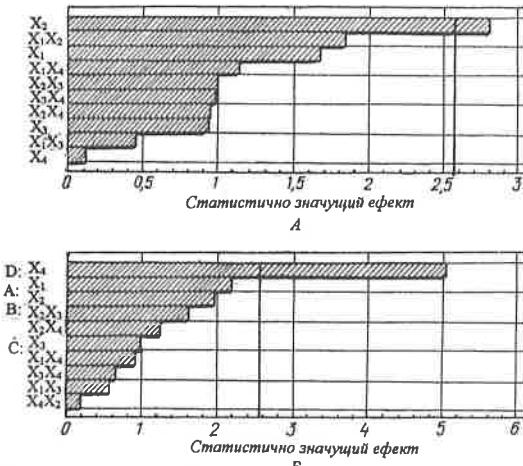
У результаті проведених досліджень встановлені оптимальні технологічні параметри одержання густого екстракту з листя к. ясенелистого. Це співвідношення сировина—екстрагент (1:15), час настоювання — 30 год, кратність зливів — 3, вид розчинника — 30 % етиловий спирт, за цих умов вихід ЕР дорівнює 15,73 %, а СОФ — 4,59 %. Останній показник становить понад 85 % від найвищого вмісту СОФ (при екстракції 80 % спиртом) і близько третини ЕР. На основі цього розроблена оптимальна технологія одержання густого екстракту з даного виду сировини.

Висновки

1. За допомогою математичного планування експерименту вибрані оптимальні значення параметрів технології одержання густого екстракту з листя к. ясенелистого: співвідношення сировина—готовий продукт, час настоювання, кількість зливів, вид екстрагенту. Створена модель дозволила визначити, що найвпливовішими факторами при екстрагуванні ЕР є час екстрагування, при вилученні СОФ — вид екстрагенту.

2. Визначено оптимальні технологічні параметри одержання густого екстракту з листя к. ясенелистого. Це співвідношення сировина—екстрагент (1:15), час настоювання — 30 год, кратність зливів — 3, вид розчинника — 30 % етиловий спирт. За цих умов вихід ЕР дорівнює 30,03 %, а СОФ — 22,47 %. На основі даних розроблена оптимальна технологія одержання густого екстракту з листя к. ясенелистого.

1. Георгієвський В.П., Дихтярев С.І., Губин Ю.И. и др. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 1. — С. 3—6.
2. Волянський А.Ю. // Клін. фармація. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 79—84.
3. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — Вып. 2. — 400 с.
4. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Дюк Д.В. Обработка данных на ПК в примерах. — СПб.: Питер, 1997. — 240 с.
6. Кохно М.А. Каталог дендрофлори України. — К.: Фітосоціентр, 2001. — 72 с.



Стандартизована Парето-карта вилучення ЕР (А) та СОФ (Б) з листя к. ясенелистого

7. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — Курск: шк., 1991. — 271 с.
8. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1989. — 312 с.
9. <http://learnbiology.narod.ru>
10. <http://www.krugosvet.ru>

Надійшла до редакції 22.06.2005.

Ю.А.Федченкова, О.П.Хворост

ВИБОР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПОЛУЧЕННЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ КЛЕНА ЯСЕНЕЛИСТНОГО

Впервые методом математического планирования эксперимента были выбраны оптимальные значения параметров технологии получения густого экстракта из листьев клена ясенелистного: соотношение сырье—готовый продукт, время настаивания, количество сливов, вид экстрагента. Это позволило определить, что значимыми факторами при экстракции ЭВ являются время экстракции, при извлечении СОФ — вид экстрагента.

Yu.A.Fedchenkova, O.P.Chvorost

OPTIMAL TECHNOLOGY SELECTIONS FOR ACER NEGUNDO VISCOUS EXTRACT OBTAINING

SUMMARY

Herein optimal parameters for Acer negundo leaf viscous extract obtaining — raw material—ready product; infusing period. Discharge quantities; extragent type have been selected by the mathematics planning method for the first time. It has permitted to determine that the most significant factor in ES extraction is the extraction period, in SRPh extraction — on extragent type.

УДК 616-005.2-084:634.73-035.83

Л.І.ПОГОРІЛА, клінічний ординатор

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

ЗМІНИ АНТИГЕПАРИНОВОЇ ДІЇ ТКАНИННИХ ЕКСТРАКТІВ В УМОВАХ КУРСОВОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЛІЇ ЧОРНИЦІ

Ключові слова: олія чорниці, антигепаринова дія, тканинні екстракти

Олія з ягід чорниці — новий препарат, дія якого на даний момент вивчається [4]. В науковій літературі зустрічаються поодинокі роботи щодо технології екстракції та фармакологічних ефектів олії чорниці.

Дану олію можна віднести до каротинвмісних і поставити в один ряд з оліями обліпихи, журавлини, чорної смородини, шипшини та ін. [14, 15]. Вона належить до одного з найбагатших джерел каротиноїдів. Останні не токсичні [16], мають вітамінні [7], антиокисні [8] та протизапальні властивості [13], регулюють обмін речовин [9], їм притаманні радіопротекторні властивості та позитивний вплив на різноманітні патогенетичні процеси, що викликаються радіацією. Крім того, бета-каротин відіграє важливу роль в окиснювальному метаболізмі клітин, депонуючи у звичайних умовах кисень та віддаючи його тканинам при гіпоксії [10].

Про дію олії чорниці на тканинні фактори згортання крові в науковій літературі немає даних. Значна роль тканинних факторів у балансі системи згортання крові в організмі добре відома [11]. Це стосується і різних форм гепарину

у крові і тканинах, а також гепаринзв'язувальних білків [1, 2]. До основних властивостей тканинних факторів згортання крові можна віднести антигепаринову та антитромбінову дії, тромбопластинову активність, фібринолітичні та антифібринолітичні властивості. Гепарин є фізіологічним антикоагулянтом прямої дії. Виділяється він у кров «опасистими» тканинними клітинами (гепариноцитами). Базофіли периферичної крові депонують гепарин. Особливо багаті на гепарин печінка, легені та м'язи [5]. Він інгібує перетворення протромбіну у тромбін, при цьому гальмує дію тромбопластину; крім того, діє на фазу утворення тромбопластину, гальмує тромбін-фібриногенну реакцію і по-переджує аглютинацію тромбоцитів [5]. Антигепаринова дія тканинних факторів полягає в активації перетворення протромбіну у тромбін та подальшого згортання крові.

Мета роботи — вивчення антигепаринових властивостей тканинних екстрактів кролів при профілактично-лікувальному застосуванні олії чорниці.

Матеріали та методи дослідження

Олію чорниці одержували способом екстракції природних олій з рослинної сировини хладоном-12 [4]. Одержану олію стандартизували за вмістом бета-каротину і каротиноїдів методом розчинення у хлороформі, оскільки в ньому відмічається найбільша розчинність каротиноїдів [6].

Досліди проводили на кролях масою 2,1 — 3,2 кг. Тваринам вводили олію чорниці перорально в дозі 10 мг/кг протягом 60 діб. Курсова доза в перерахуванні на бета-каротин і каротиноїди становила 600 мг/кг. Через добу після останнього введення олії тварин промивали фізіологічним розчином через канюлю у черевній аорті під тиском, який підтримували за допомогою апарату Боброва. Відмивання тканин від крові проводили під рауш-наркозом. З відмітих тканин серця, мозку, печінки, легень, нирок, м'язів, селезінки готували 10 % гомогенати на фізіологічному розчині (200 мг тканини та 1,8 мл фізіологічного розчину). Одержані гомогенати центрифугували 15 хв при 1500 об/хв. Надосадову рідину використовували у дослідах. Антигепаринову активність визначали за модифікованим методом Юргенса та Белера [12]. Як субстратну використовували безтромбоцитарну оксалатну плазму, яку одержували повторним центрифугуванням звичайної оксалатної плазми протягом 30 хв при 3000 об/хв. Безтромбоцитарна оксалатна плазма у присутності 0,1 мл 0,277 % розчину хлориду кальцію та 0,1 мл фізіологічного розчину згорталася за 123 ± 8 с. Розчин кальцію готували з 10 % ампульного препарату для внутрішньовенно-го введення з корекцією його дійсної концентрації. При розрахунках в ампульному 10 % розчині хлориду кальцію є лише 5 % кальцію, а 5 % становить кристалізаційна вода.

У дослідах використовували контроль 1 та контроль 2.

Контроль 1. До 0,1 мл субстратної плазми додавали 0,3 мл фізіологічного розчину і після 60-секундного нагрівання на водяному огрівнику (при 37°C) вносили 0,1 мл розчину тромбіну в концентрації 50 мг/мл та фіксували час згортання субстратної плазми. При цьому час згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми скорочувався до десятків секунд.

Контроль 2. До 0,1 мл субстратної плазми додавали 0,2 мл фізіологічного розчину та 0,1 мл гепарину в концентрації 0,25 од/мл і після 60-секундного нагрівання на водяному огрівнику (при 37°C) вносили 0,1 мл розчину тромбіну в концентрації 50 мг/мл, що викликало подовження часу згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми.

У дослідних пробах проводили реакцію згортання субстратної плазми у присутності досліджуваних тканинних екстрактів. Для цього суміш 0,1 мл субстратної плазми, 0,1 мл фізіологічного розчину, 0,1 мл розчину гепарину (0,25 од/мл),

0,1 мл тканинних екстрактів нагрівали на водяному огрівнику (при 37 °C) протягом 60 с, після чого додавали 0,1 мл розчину тромбіну (50 мг/мл) і фіксували час згортання. Якщо тканинним екстрактам була притаманна антигепаринова активність, то час згортання субстратної плазми скорочувався. Різниця у секундах між часом згортання гепаринізованої плазми (контроль 2) до і після додавання екстракту тканини відображала антигепаринову активність тканини.

Результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики за допомогою пакетів програм STATISTICA 5.0 та Excel XP [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Цифрові дані проведених досліджень наведені в таблиці.

Результати вивчення змін антигепаринової активності тканин кролів під час лікування-профілактичного застосування олії чорниці протягом двох місяців (n = 10)

Термін проведення досліду, місяці	Статистичні показники	Термін згортання дослідних проб, с						
		серце	мозок	печінка	легені	нирки	м'язи	селезінка
Початковий	M±m%	97±5,0* -21,1	92±5,1* -25,2	88±4,8* -28,5	90±5,6* -26,8	85±3,9* -30,9	90±4,1* -26,8	91±6,9* -26,0
1	M±m	112±5,7	115±7,1**	128±7,0**	122±7,2**	127±7,1**	102±5,3*	104±5,5
	%	-8,9	-6,5	+4,1	-0,8	+3,3	-17,1	-15,4
	%	+15,5	+25,0	+45,5	+35,6	+49,4	+13,3	+14,3
2	M±m	130±5,4** +5,7	128±6,7** +4,1	135±7,6** +9,8	137±6,2** +11,4	139±7,0** +13,0	106±6,5 -13,8	111±7,2 -9,8
	%	+34,0	+39,1	+53,4	+52,2	+63,5	+17,7	+21,9

Примітка. Контроль 2 — 123 ± 7,5 с; % — відсотки змін часу згортання субстратної плазми, розраховані порівняно з контролем 2; % — відсотки змін часу згортання субстратної плазми, розраховані порівняно з 0 (вихідні дані у інтактних кролів).

*Різниця порівнянно з контролем 2 статистично вірогідна (р < 0,05).

**Різниця порівнянно з даними інтактних кролів статистично вірогідна (р < 0,05).

Як видно з даних, наведених у таблиці, тканинам інтактних кролів притаманна певна антигепаринова активність. Екстракти тканин скорочують час згортання субстратної гепаринізованої плазми (контроль 2): серця — на 21,1%; мозку — на 25,2; печінки — на 28,5; легень — на 26,8; нирок — на 30,9; м'язів — на 26,8; селезінки — на 26,0%.

Одержані нами результати досліджень щодо антигепаринової активності тканин інтактних кролів можна порівняти з даними, які відомі в науковій літературі. У роботі [12] відмічається, що тканини печінки та нирок мають статистично вірогідну антигепаринову активність; тканинам мозку, легень та м'язів притаманна вірогідно значуща антигепаринова активність, а тканини серця та селезінки в умовах тих самих дослідів мали статистично невірогідну, але певну антигепаринову активність, скорочуючи час згортання субстратної плазми (екстракт тканини серця — на 17,5%, екстракт тканини селезінки — на 18,4%). В наших дослідах здатність цих екстрактів скорочувати час згортання субстратної плазми виявилася більш значною і статистично вірогідною. Певна різниця з цитованою роботою [12] може бути пов'язана з особливостями реактивів, насамперед тромбіну та гепарину.

При введенні олії чорниці тканинні екстракти втрачають антигепаринову дію. Час згортання дослідних проб наближається до часу згортання контролю 2. Цей ефект уже з'являється при введенні олії чорниці протягом одного місяця.

Після місячного курсу застосування олії чорниці тільки тканини м'язів ще мають статистично вірогідну антигепаринову активність. Тканини серця та селезінки втрачають антигепаринову активність і різниця згортання субстратної плазми без додавання тканинних екстрактів і з їх додаванням до контролю 2 (субстратна плазма з гепарином) статистично невірогідна. Ця дія віддзерка-

житься розрахованими відсотками змін порівняно з контролем 2. У тканинах мозку, печінки, легень та нирок час згортання субстратної плазми вже статистично вірогідно подовжується порівняно з даними інтактних кролів, вказуючи на те, що тканини цих органів не тільки втрачають антигепаринову активність, але в них з'являються гепаринові, а, можливо, й інші антикоагулянтні речовини, які подовжують термін згортання субстратної плазми. У тканинах таких органів, як печінка та нирки, відсотки змін часу згортання субстратної плазми порівняно з контролем 2 стали позитивними (печінка — + 4,1; нирки — + 3,3 %).

Після введення олії чорниці протягом двох місяців час згортання субстратної плазми статистично вірогідно подовжується більшою мірою при додаванні екстрактів тканин серця, мозку, печінки, легенів та нирок. Екстракти тканин м'язів та селезінки подовжують час згортання субстратної плазми меншою мірою, відповідно на 17,7 та 21,9 %, і ці результати не є статистично вірогідними. Відсотки змін часу згортання субстратної плазми, розраховані порівняно з контролем 2, для тканин серця, мозку, печінки, легень та нирок є позитивними, а для тканин м'язів та селезінки — негативними, що вказує на деяку антигепаринову активність тканин даних органів, але ці показники статистично нсвірогідні. Таким чином, м'язи та селезінка втрачають антигепаринову активність тільки через два місяці введення олії чорниці.

Отже, при двомісячному введенні олії чорниці кролям ми одержали досить значні позитивні зміни часу згортання субстратної плазми порівняно з вихідними даними в інтактних тварин.

Висновок

Під час вивчення лікувально-профілактичної дії олії чорниці на кролях, яким давали препарат протягом двох місяців курсовою дозою 600 мг/кг, було встановлено, що при застосуванні місячними курсами олія чорниці значно нейтралізує антигепаринову активність тканин і останні набувають гепариноподібну дію. Такі зміни можна оцінити як позитивні, оскільки тканинні екстракти мають гіперкоагуляційні властивості.

Одержані нами дані вказують на необхідність подальшого вивчення дії препарату на систему згортання крові і тканинні фактори згортання в експериментальних умовах, а також на необхідність розробки нормативно-технічної документації для впровадження його в клініку як профілактичного препарату при захворюваннях, що супроводжуються гіперкоагуляційним синдромом, який лежить в основі порушень мікроциркуляції та виникнення стазів і тромбозів.

1. Білоусова Т.В., Ушакова Г.А. // Нейрофізіологія. — 2001. — Т. 33, № 6. — С. 387.
2. Видиборець С.В., Гайдукова С.М., Михайличенко Б.В. // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 5(13). — С. 89—92.
3. Гойко О.В. Практичне використання пакета statistica для аналізу медико-біологічних даних. — К., 2004. — 76 с.
4. Завадецька О.П., Погоріла Л.І., Федорова Т.Т. // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2004. — Вип. 13, Кн. 2. — С. 620—623.
5. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. — М., 1983. — С. 94—95.
6. Кудрицкая С.Е. Каротиноиды плодов и ягод. — К., 1990. — С. 104.
7. Ліпкан Г.Н. Применение плодовояденных растений в медицине. — К.: Здоров'я, 1998. — С. 148—152.
8. Ліпкан Г.М., Чаяло П.П. // Мед. консультант. — 1998. — № 1. — С. 23—24.
9. Ліпкан Г.М., Фунту В.Я. // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2000. — Вип. 9, Кн. 4. — С. 923—927.
10. Ліпкан Г.М. // Фітотерапія в Україні. — 1998. — № 2. — С. 11—13.
11. Ліпкан Г.М., Стрижак Ю.В., Твердохліб М.О. та ін. // Матеріали міжнародного симпозіуму «Гемостаз — проблеми та перспективи». — К., 2002. — С. 64—67.
12. Мхитарян Л.С. // Фармакологія и токсикологія. — К.: Здоров'я, 1975. — Вип. 10. — С. 56—60.
13. Попова Л.Н. Новое в биологии и фармакологии оболочки. — Новосибирск, 1991. — С. 125—138.

14. Твердохліб М.О. // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2003. — Вип. 12. Кн. 1. — С. 969—973.
15. Тихая Н.Б., Липкан Г.Н. // Там же. — К., 2002. — Вип. 11, Кн. 3. — С. 760—767.
16. Biacs P.A., Dávid A.G. // Biochemical nutritional and pharmacological aspects. — Stockholm, Sweden, 1993. — Р. 39—40.

Надійшла до редакції 29.04.2005.

Л.И.Погорелая

ИЗМЕНЕНИЯ АНТИГЕПАРИНОВОГО ДЕЙСТВИЯ ТКАНЕВЫХ ЭКСТРАКТОВ В УСЛОВИЯХ КУРСОВОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАСЛА ЧЕРНИКИ

Ключевые слова: масло черники, антигепариновое действие, тканевые экстракты

Приведены результаты исследований изучения влияния масла черники в условиях курсового лечебно-профилактического применения в течение двух месяцев на антигепариновое действие тканевых экстрактов сердца, мозга, печени, легких, почек, мышц, селезенки.

L.I.Pogorila

CHANGE THE ANTIHEPARINUM ACTION OF TISSULARS IN THE CONDITIONS COURSE OF PREVENTIVE MEDICAL A VACCINIUM MYRTILLUS L. OIL

Key words: Vaccinium myrtillus L. oil, antiheparinum action, tissulars extracts

SUMMARY

The article presents the study results of researchs in to study the influence a Vaccinium myrtillus L. oil in the conditions of preventive medical in the course of two month an the antiheparinum action of tissulars extracts from a heart,a brain, a liver, are lungs, are kidneys, are muscles, a spleen.

УДК 616.15-085:547.587.51-092.9

*О.П.СОТНИКОВА, д-р мед. наук, проф., Г.С.ФЕСЮНОВА, здобувач,
А.Г.КОТОВ, канд. фармац. наук*

*Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова,
Державний науковий центр лікарських засобів*

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ КУМАРИНІВ У ВОДНОМУ ЕКСТРАКТІ З ТРАВИ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО

На сьогодні в науковій медицині використовується близько 300 видів лікарських рослин. Понад 40 % усіх медикаментозних препаратів виготовляють з рослинної сировини. Особливо широко вони застосовуються при захворюваннях серцево-судинної системи, органів дихання, травлення, жіночої статевої сфери тощо.

Україна має величезні природні ресурси для розробки рослинних препаратів зі специфічними фармакологічними властивостями. У цьому плані практичний інтерес для лікувальної медицини викликає трава буркуну лікарського (*Melilotus officinalis* L.) — трав'янистої дворічної рослини із сімейства бобових. Буркун лікарський (а також білій і високий) широко використовується в народній медицині у вигляді трав'яних зборів, настоїв та екстрактів при підвищенні нервової збудливості, безсонні, розладі менструації (особливо в клімактеричному періоді), бронхітах тощо, зовнішньо — при лікуванні запальних захворювань очей, отитах, маститах, артритах, фурункульозах, гнійних ранах [6, 11, 12, 15]. Настій та відвар буркуну мають протизапальну, спазмолітичну,

відхаркувальну, ранозагоювальну дію. Буркун лікарський рекомендується при ішемічній хворобі серця — стенокардії, гіпертонії, тромбозі коронарних судин [5, 7].

За даними літератури, буркун лікарський містить кумарин — 0,4—0,9 %, дикумарол, кумарову кислоту, дегідрокумарин (мелілотин), мелілотову кислоту, фенольний глікозид мелілотозид, азотисті речовини, флавоноїди, цукри, похідні пурину, жироподібні речовини (до 4 %), білок (до 17 %), ефірну олію (блізько 0,01 %), танін, вітаміни С і Є, мікроелементи: калій, кальцій, магній, сірку, фосфор тощо [6, 10, 11, 18].

Продовжуються дослідження хімічного складу трави буркуну. Так, у траві буркуну високого визначено вміст 13 вільних амінокислот (у т.ч., 6 — незамінних), з яких у кількісному відношенні переважають треонін і фенілаланін [9]. З кумаринів ідентифіковані кумарин, скополетин, ескулетин, умбеліферон, герніарин [3].

У траві буркуну лікарського визначено суму флавоноїдів [1, 2]. Ідентифіковано 18 сполук фенольної природи, які, в основному, представлені кумаринами, флавоноїдами, похідними карбонових кислот [4]. Визначено якісний та кількісний склад полісахаридів. Встановлено їх будову, молекулярну масу, фізико-хімічні властивості та біологічну активність [14].

Відмітною рисою трави буркуну є наявність у ній кумариноподібних речовин. Кумарини — група біологічно активних сполук, в основі яких знаходиться кільце 9,10-бензо- α -пірону, як і родинні класи природних фенолів (оксибензойні й оксикоричні кислоти, флавоноїди), що синтезуються виключно рослинами.

Велику практичну цінність мають антикоагулянтні властивості деяких дикумаринів (дикумарол та його аналоги), їх здатність попереджати розвиток тромбозів кровоносних судин [17]. Ряд кумаринів усувають спазм коронарних судин серця і позитивно впливають на процеси гальмування в ЦНС, викликають заспокоєння. Вони застосовуються при лікуванні вітиліго, гніздової плішивості та ряду інших захворювань шкіри [16]. Перспективним є застосування кумаринів як потенційних протипухлинних засобів у зв'язку з їх здатністю затримувати патологічний ріст тканин [13, 19, 20].

У лабораторії фармакології і тканинної терапії Інституту ім. В.П. Філатова розроблена технологія одержання водного екстракту з трави буркуну лікарського (Пат. 3544, 15.11.2004., Бюл. № 11). Доклінічне вивчення показало, що ін'єкційний препарат «Екстракт буркуну» (ЕБ) має високий рівень фармакобіологічної дії і практично нешкідливий. Виявлено антитоксичну дію на стрихніновому тесті. ЕБ має антигіпоксичні властивості при відтворенні гістотоксичної гіпоксії.

Мета даного дослідження — визначення якісних та кількісних показників вмісту кумаринів в екстракти буркуну.

Матеріали та методи дослідження

Визначення в ЕБ кумарину і двох оксикумаринів (скополетин, умбеліферон) проводилося після екстракції їх з препарату хлороформом з наступним хроматографуванням на пластинках Сорбфіл в суміші розчинників циклогексан Р—ацетон Р—2-пропанол Р (20:4:1). Наявність кумаринів встановлювали в УФ-світлі при довжині хвилі 366 нм після обробки пластинки лужними розчинами.

Кількісне визначення суми кумаринів і дослідження спектрів поглинання проводили на спектрофотометрі СФ-46 у кюветі з шаром завтовшки 1 см при довжинах хвиль 240—360 нм. Було досліджено декілька спектрів поглинання спиртових розчинів 1—4: 1 — кумарину; 2 — після попередньої екстракції аглі-

конів кумаринів хлороформом з ЕБ; 3 — після гідролізу препарату хлористоводневою кислотою, розведенюю Р [8], з наступною екстракцією агліконів кумаринів хлороформом з гідролізату; 4 — ЕБ без попередньої пробопідготовки.

Результати дослідження та їх обговорення

Наявність кумарину у препараті виявляли шляхом зіставлення на хроматограмах зон випробуваного розчину і кумарину як розчину порівняння. При цьому кумарин виявляється у вигляді зони, що флуоресцією зеленувато-жовтим кольором. Наявність у препараті оксикумаринів підтверджена зіставленням хроматограм випробуваного розчину з достовірними речовинами-свідками — скополетином і умбеліфероном, що представлені таким чином: зона, що флуоресцією яскраво-блакитним кольором (у середній частині хроматограми), — умбеліферон; зона, що флуоресцією блакитним кольором (у нижній частині хроматограми), — скополетин.

Спектри поглинання випробуваних розчинів 2, 3, 4 препарату ЕБ мають виражений максимум (рис. 1), що однозначно дозволяє проводити кількісне визначення кумаринів при довжині хвилі поглинання кумарину, рівній 272 ± 2 нм. При цьому розрахований за стандартом кумарину кількісний вміст суми кумаринів у розчинах 2, 3, 4 відповідно дорівнював 0,0056, 0,016 і 0,092 %. Цілком ймовірно, що це пов'язано з тим, що при водній екстракції з рослини в основному витягаються глікозиди кумаринів — мелітолозид, скімін, скополін тощо. Тому визначення кількісного вмісту суми кумаринів доцільно проводити без попередньої пробопідготовки при довжині хвилі 272 нм. У результаті нами був розрахований питомий показник кумарину, який при довжині хвилі 272 нм дорівнює 734 ± 10 .

Результати визначення вмісту суми кумаринів у препараті за рівнянням калібрувальної прямої і розраховані із застосуванням питомого показника поглинання збігаються з точністю до 1,3 і 1,5 відносного відсотка.

Метрологічні характеристики методики були також визначені шляхом додавання кумарину до випробуваного розчину ЕБ (рис. 2). Отриманий при цьому коефіцієнт А (0,2544) рівняння лінійної залежності практично дорів-

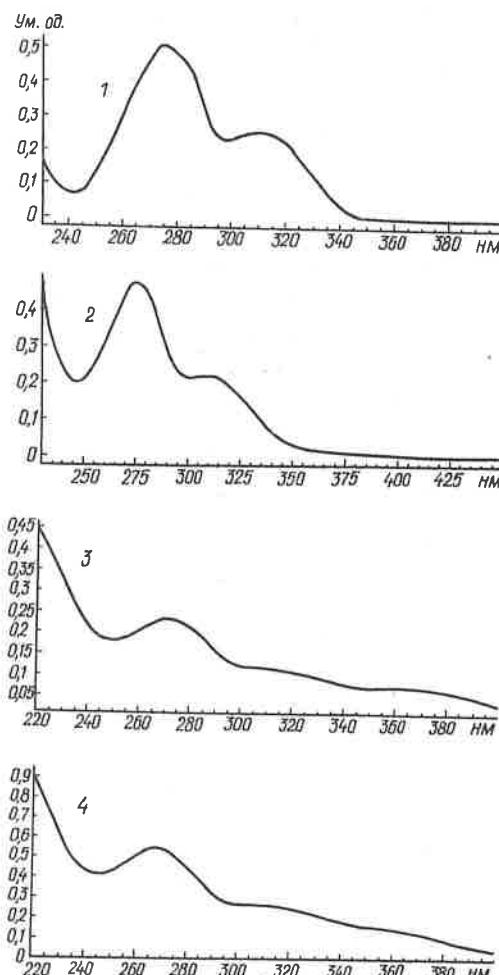


Рис. 1. Спектри поглинання:
1 — розчинів кумарину ($C = 0,000652\%$), 2, 3, 4 — випробуваних розчинів ($C = 10, 2$ і $0,8\%$ відповідно)

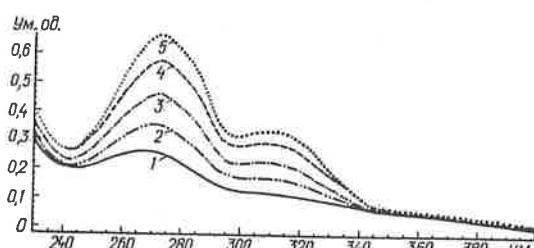


Рис. 2. Спектри поглинання випробуваного розчину препарату (1) з добавками кумарину:
2 — 15 мкг, 3 — 25 мкг, 4 — 40 мкг, 5 — 55 мкг

чуює значенню оптичної щільноті розчину препарату без додавання кумарину (0,2579) (рис. 3). Це свідчить про відсутність додаткового внеску сторонніх речовин у поглинання випробуваного розчину при заданій довжині хвилі, що дозволяє вірогідно визначати вміст суми кумаринів у препараті.

Метрологічні характеристики методики кількісного визначення суми кумаринів у препараті ЕБ: $X, \% = 0,0915$, $\bar{X} = 0,0925$, $f = 4$, $S^2 = 0,0000$, $S = 0,0016$, $P, \% = 95$, $t(P, f) = 2,776$, $\Delta X = 0,0044$, $\Delta \bar{X} = 0,0020$, $\epsilon, \% = 2,13$.

На підставі отриманих фактичних даних встановлено, що вміст суми кумаринів у препараті ЕБ (у перерахуванні на кумарин) становить не менше 0,09 %.

Висновки

1. Запропоновано методику ідентифікації кумаринів у препараті «Екстракт буркуну» (ЕБ) за допомогою хроматографічного методу (кумарин, скополетин, умбеліферон).

2. Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення суми кумаринів у водному ЕБ. Встановлено, що при перерахуванні на кумарин вміст їх у препараті повинен бути не менше 0,09 %.

1. Бубенчикова В.Н., Королев В.А., Кочкаров В.Н. // Актуальные проблемы фармацевтической химии: Сб. ст. — М., 1996. — С. 175—179.
2. Бубенчикова В.Н., Литвиненко В.И., Королев В.А. Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения. — М., 1998. — Ч. 2. — С. 210—213.
3. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л. // Материалы 58-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии. — Пятигорск, 2003. — С. 14—15.
4. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л. // Хим.-фармац. журн. — Т. 38, № 4. — 2004. — С. 24—25.
5. Вишнев В. Целебные травы отечества. Сердечно-сосудистые заболевания. М. — СПб.: МИМ-Дельта, 2004. — С. 23—24.
6. Губергриц А.Я., Соломченко Н.И. Лекарственные растения Донбасса / Под ред. канд. фармац. наук А.Я.Кобзар. — Донецк: Донбасс, 1990. — С. 55—57.
7. Гуков А.О., Гукова О.Д. 230 рецептов лечения растениями болезней сердца и сосудов. — М.: Лайда. — 1992. — 77 с.
8. Державна фармакопея України — Х.: PIPER, 2001. — 556 с.
9. Дроздова И.Л., Бубенчиков Р.А. // Фармация. — 2003. — № 5.
10. Кархут В.В. Жива аптека. — К.: Здоров'я, 1992. — С. 81.
11. Кьюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений. — М.: ЭКСПО-Пресс, 2000. — С. 624—626.
12. Носаль І.М. Від рослинни до людини. Розповіді про лікувальні та лікарські рослини України. — К.: Веселка, 1995. — С. 322—325.
13. Пименов М.Г. Перечень растений — источников кумариновых соединений. — Л.: Наука, 1971. — 201 с.
14. Сичев И.А. Биологическая активность полисахаридов донника желтого: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1995. — 22 с.
15. Товстуха Е.С. Фитотерапия. — К.: Здоров'я, 1990. — 182 с.
16. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Раствительные лекарственные средства. — К.: ИТЭМ, 1993. — 384 с.
17. Черных В.П., Зупанец И.А., Тихонов А.И. // Клін. фармація. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 9—15.
18. Ярошенко-Бондаренко А.И. Изыскание новых тканевых препаратов на базе кумариносодержащих растений рода донника: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Пятигорск, 1966. — 26 с.
19. Finn G.J., Kenealy E., Creaven B.S. et al. // Cancer Lett. — 2002. — Vol. 183, № 1. — P. 61—68.
20. Nair R.V., Fisher E.P., Safe S.H. et al. // Carcinogenesis. — 1991. — Vol. 12, № 1. — P. 65—69.

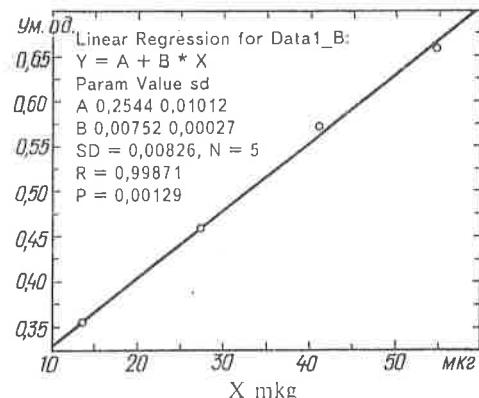


Рис. 3. Графік залежності зміни поглинання випробуваного розчину від доданих кількостей кумарину при довжині хвилі 272 нм

Е.П. Сотникова, Г.С. Фесюнова, А.Г. Котов

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
СУММЫ КУМАРИНОВ В ВОДНОМ ЭКСТРАКТЕ
ИЗ ТРАВЫ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО**

Предложена методика идентификации кумаринов в водном экстракте из травы донника лекарственного с помощью хроматографического метода (кумарин, скополетин, умбеллиферон).

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения суммы кумаринов в экстракте. Установлено, что в пересчете на кумарин содержание их в препарате должно быть не менее 0,09 %.

O.P. Sotnikova, G.S. Fesjunova, A.G. Kotov

**COUMARIN'S IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DEFINITION
IN THE WATER EXTRACT FROM GRASS «DONNIK MEDICINAL»**

SUMMARY

The technique of coumarin identification in a water extract from a grass «donnik medicinal» is offered with help of chromatography (coumarin, scopoletin, umbelliferon). Spectrophotometry is worked out on the base of quantitative definition of the coumarins in this extract. It is established, that coumarin contents in preparation should be not less than 0,09 % in case of it's recalculation.

УДК 615.322:577.118

*I.В. ЄМЕЛЬЯНОВА, асистент, С.В. КОВАЛЬОВ, канд. фармац. наук,
I.О. ЖУРАВЕЛЬ, канд. фармац. наук*

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ ГРІНДЕЛІЇ РОЗЧЕПІРЕНОЇ

Ключові слова: речовини рослинного походження, мікроелементи, макроелементи

Мінеральні речовини відіграють важливу роль у забезпеченні всіх функцій організму. Функціонально ці речовини в організмі зв'язані з білками, вуглеводами, ліпідами, у т.ч. ліпідами біологічних мембрани, та ін. Мінеральні речовини відіграють значну роль у підтриманні кислотно-лужної рівноваги, осмотичного тиску клітинної та зовнішньої клітинної рідин, визначають стан водно-електролітного обміну, беруть участь у м'язових скороченнях, численних ферментативних реакціях. Порушення мінерального обміну призводять до розвитку різноманітних порушень метаболізму [1–3].

Беручи до уваги вищезазначені факти, було цікавим дослідити мінеральний склад рослини родини Айстрових — гринделії розчепіrenoї та отриманих з неї екстрактів.

Вивчення елементного складу рослини проводили атомно-емісійним спектрографічним методом, який ґрунтуються на випаровуванні золи рослин у дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного в спектр випромінювання та вимірюванні інтенсивності спектральних ліній окремих елементів [4, 5].

Підготовка проби для аналізу полягала в обережному обвуглюванні рослинної сировини при нагріванні в муфельній печі з попередньою обробкою проб розведеню сірчаною кислотою.

Випаровування проб проводилося з кратерів графітових електродів у ряді дуги змінного струму (джерело збудження спектрів типу IBC-28) при силі струму 16А та експозиції 60 с. Для отримання спектрів та їх реєстрації на фотопластинах використовували спектрограф ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 шт/мм і трилінзовою системою освітлення щілини. Вимірювалася інтенсивність ліній у спектрах проб та градуювальних зразків (ГЗ) проводився за допомогою мікрофотометра МФ-4. Фотометрували такі лінії у спектрах проб і ГЗ (нм): Al-308.2; Mo-317.0; Cd-326.1; Sr-346.4; Hg-253.6; B-249.6; Sb-259.8; Cu-324.7; Ag-328.0; Ni-305.0; Co-345.3; Ti-307.8; Mn-280.1; Bi-306.7; Sn-303.4; Ga-294.3; As-286.0; Pb-283.3; Cr-302.1; Zn-328.2; Ge-303.9.

Для кількісного аналізу використовували штучно приготовлені градуювальні зразки, специфічні для кожного виду речовин. Основою для приготування градуювальних зразків є суміш оксидів та солей металів, що відповідає складу різnotрав'я (трава): SiO_2 , CaCO_3 , MgO , KH_2PO_4 , K_2SO_4 , KC1 , Na_2SO_4 . Результати аналізу наведені у таблиці.

Кількісний вміст мікро- та макроелементів

Елемент	Досліджувані зразки			Елемент	Досліджувані зразки		
	ліпофільтрний екстракт	поліфенольний екстракт	трава		ліпофільтрний екстракт	поліфенольний екстракт	трава
Fe	0,6	25	61	Cu	85	2,5	0,4
Si	0,06	2,5	350	Ti	0,3	<0,03	0,4
B	0,3	12	8,7	Ag	0,17	0,12	0,04
Mn	0,6	5	7	Zn	51	2,5	17
Al	1,2	2,5	260	K	6800	11 000	2600
Pb	0,006	0,12	0,17	Sr	1,7	<0,03	8,7
Cr	0,003	0,12	0,17	P	290	420	150
Sn	0,006	0,75	8,7	Ca	1400	2000	700
Ga	<0,02	<0,002	0,26	Mg	500	750	260
Co	<0,05	<0,05	<0,05	Ge	<0,01	<0,01	<0,01
Ni	0,02	0,5	0,17	Sb	<0,05	<0,05	<0,05
Bi	<0,02	<0,02	<0,02	Cd	<0,01	<0,01	<0,01
Mo	0,01	0,12	0,09	As	<0,01	<0,01	<0,01
V	<0,02	0,25	0,26	Hg	<0,01	<0,01	<0,01

З даних, наведених у таблиці, видно, що вміст кадмію, миш'яку та ртуті становить менше 0,01 мг/кг. У найбільшій кількості в траві та екстрактах гринделії розчепіrenoї накопичуються мідь, цинк, калій, кальцій та магній. Ці елементи виявляють різноманітні види фізіологічної активності. Мідь відіграє роль у механічній пружності сполучної тканини. Аліментарна недостатність міді викликає ураження судин, призводить до аневризми та розриву аорти, поразки серцевого м'яза. Цинк бере участь у синтезі білків, копіюванні генетично-го матеріалу, кровотворенні, функціонуванні імунної та ендокринної систем, діє як кофактор багатьох ферментів. Нестача цинку викликає відставання в рості. Калій бере участь у внутрішньоклітинному обміні, регулюванні водно-електролітного балансу, обміну та осмотичного тиску. Кальцій становить основу кісткової тканини, бере участь в обміні речовин, процесах передачі нервово-м'язового збудження. Магній — компонент ферментів, міститься у кістках і є регулятором роботи нервової системи [1–3, 6].

Висновки

1. У траві та екстрактах гринделії розчепіrenoї визначений кількісний вміст 28 елементів, з яких максимальні накопичуються мідь, цинк, калій, кальцій та магній.

2. Встановлено, що гринделія розчепірена та її екстракти містять мікроелементи, які є важливими для повноцінної роботи нервової, серцево-судинної та імунної систем організму і можуть бути використані для створення лікарських препаратів та біологічно активних добавок.

1. Кисличенко В.С. // Вестн. пробл. биологии и медицины. — 1997. — № 14. — С. 19—32.
2. Кисличенко В.С. // Провизор. — 1999. — № 11. — С. 32—34.
3. Кисличенко В.С. // Там же. — 1999. — № 12. — С. 38—40.
4. Корниевская В.Г., Бакланова Т.А., Корниевский Ю.И. // Фізіологічно активні речовини. — № 2(30). — 2001. — С. 92—95.
5. Литвиненко В.І., Попова Н.В., Коєух І.О. та ін. // Вісн. фармації. — № 3(23). — 2000. — С. 14—17.
6. Химическая энциклопедия: В 5 т. — М.: Большая рос. энциклопедия, 1992. — Т. 3. — 639 с.

Надійність до рецензії 25.04.2005.

І.В.Емельянова, С.В.Ковалев, И.А.Журавель

ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ГРИНДЕЛИИ РАСТОПЫРЕННОЙ

Проведено изучение микро- и макроэлементного состава липофильного и полифенольного экстрактов и травы гринделлии растопыренной. Определено количественное содержание 28 элементов, из которых максимально накапливаются медь, цинк, калий, кальций и магний. Содержание кадмия, мышьяка и ртути во всех образцах составляет меньше 0,01 мг/кг.

I.V.Yemelyanova, S.V.Kovalev, I.O.Juravel

STUDYING OF MINIRALS OF GRINDELIA SQUARROSA

SUMMARY

The studying of the microelements and microelements contents of lipophilous and polyphenol extract and herb of Grindelia squarrosa herb has been conducted. The quantitative contents of 28 elements, among which copper, zinc, potassium, calcium and magnesium accumulate the most has been determined. Contents of cadmium, arsenic and mercury in all samples conduct less than 0,01 mg/kg.



УДК 615.451.16-582.931.4:547.56:66.02

Я.С.КІЧИМАСОВА, аспірант, О.П.ХВОРОСТ, канд. фармац. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ЧИСЛОВИХ ПОКАЗНИКІВ ЛИСТЯ ТА КОРИ ЯСЕНА ЗВИЧАЙНОГО ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ВІДІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНІ

Рослини роду Ясен (*Fraxinus L.*) родини Маслинові (*Oleaceae*) здавна використовуються в народній медицині [4, 6, 7]. На території країн СНД та зокрема в нашій країні найпоширенішим видом роду є я. звичайний (*F. excelsior L.*) [5]. У літературі зустрічаються відомості щодо розробки за кордоном ряду біологічно активних домішок з витяжками я. звичайного, які мають протиревматичну спрямованість [8]. Зважаючи на достатню сировинну базу та актуальність видів активності, я. звичайний може бути джерелом таких видів перспективної лікарської сировини, як листя та кора.

Мета даної роботи — визначення ряду показників листя та кори я. звичайного (втрата у вазі при висушуванні, середній розмір часток, питома маса, об'ємна вага, насипна маса, пористість, порізність, вільний об'єм шару, питома поверхня часток, плинність, кут природного укусу, коефіцієнт поглинання екстрагенту), а також встановлення залежності виходу екстрактивних речовин

© Я.С.Кічимасова, О.П.Хворост, 2005

(ЕР) та суми окиснюваних фенолів (СОФ) з листя та кори я. звичайного від використаного екстрагенту.

Матеріали та методики

Листя та кору я. звичайного заготовляли в червні—серпні 2003 р. в Харківській області. Сировину подрібнювали комбіновано: за допомогою дезембраторного подрібнювача СО 124 А та валків діаметром 7 см. Ряд технологічних параметрів сировини визначали за загальновідомими методиками [1]. Сировину розділяли на фракції, просіюючи її через набір сит на вібраторі АР-2В. Плинність рослинного матеріалу та кут природного укусу визначали на приладі ВП-12А. Втрату у масі при висушуванні, вміст ЕР визначали за методиками ДФУ [3], а СОФ — за методикою ДФ СРСР 11 вид. [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення технологічних параметрів представлені в таблиці. Як видно з даних, наведених у таблиці, питома маса листя і кори я. звичайного має близькі значення. Ця ж закономірність спостерігалася для об'ємної та насипної маси, вільного об'єму шару та пористості обох видів сировини.

Основні технологічні параметри листя та кори ясена звичайного

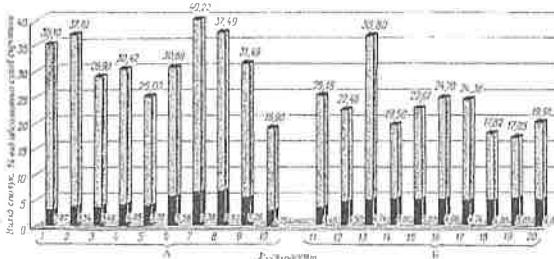
Нафіменування технологічних параметрів	Од. виміру	Результати визначення, $m=3$	
		листя	кора
Втрата в масі при висушуванні	%	$5,99 \pm 0,15$	$3,17 \pm 0,06$
Середній розмір часток	мм	$1,273 \pm 0,090$	$2,154 \pm 0,090$
Питома маса	г/см ³	$1,520 \pm 0,011$	$1,550 \pm 0,014$
Об'ємна маса	«	$0,498 \pm 0,002$	$0,484 \pm 0,003$
Насипна маса	«	$0,233 \pm 0,006$	$0,254 \pm 0,005$
Пористість сировини	—	$0,675 \pm 0,001$	$0,686 \pm 0,002$
Порізність шару	—	$0,532 \pm 0,001$	$0,475 \pm 0,002$
Вільний об'єм шару	—	$0,848 \pm 0,003$	$0,834 \pm 0,004$
Питома поверхня часток	см ² /г	50,53	31,84
Плинність	г/с	$0,608 \pm 0,040$	$0,484 \pm 0,027$
Кут природного укусу	град.	$45,00 \pm 46,00$	$56,00 \pm 57,00$
Коефіцієнт поглинання води	—	$5,78 \pm 0,050$	$3,92 \pm 0,040$
Коефіцієнт поглинання 70 % спирту	—	$4,53 \pm 0,050$	$3,80 \pm 0,040$

Як видно з даних, наведених у таблиці, втрата в масі при висушуванні, порізність шару сировини, питома поверхня часток, плинність, коефіцієнти поглинання води та 70 % спирту вищі для листя, а середній розмір часток та кут природного укусу вищі для кори.

Результати дослідження по вибору оптимального екстрагента для вилучення ЕР та СОФ (у розрахунку на абсолютно суху сировину) з листя та кори я. звичайного в ряду вода та водно-спиртові суміші (зі зростанням вмісту спирту) узагальнені на діаграмі (рис.)

Максимальна кількість ЕР (40,22 %) вилучалася з листя я. звичайного 60 % спиртом, а найбільша кількість СОФ — при екстрагуванні 70 % та 60 % спиртом (6,62 % і 6,36 % відповідно) (рис. А). Найменшу кількість ЕР та СОФ містив екстракт, одержаний при екстрагуванні 96 % спиртом (18,90 % та 2,75 % відповідно). Таким чином, для максимального вилучення цих груп сполук з листя я. звичайного (37,49 % ЕР і 6,62 % СОФ) доцільно використовувати 70 % спирту.

Вихід ЕР з кори я. звичайного при використанні різних розчинників менший порівняно з цим показником листя, а вміст СОФ в екстрактах кори близь-



Кількісний вміст ЕР та СОФ у листі та корі я. звичайного залежно від використаного екстрагенту.

П р и м і т к а . А — показники для листя, Б — показники для кори; □ — вихід ЕР, ■ — вихід СОФ; екстрагент 1, 11 — вода, 2, 12 — 10 % спирт, 3, 13 — 20 % спирт, 4, 14 — 30 % спирт, 5, 15 — 40 % спирт, 6, 16 — 50 % спирт, 7, 17 — 60 % спирт, 8, 18 — 70 % спирт, 9, 19 — 80 % спирт, 10, 20 — 96 % спирт

80 % спирт є оптимальним екстрагентом для вилучення СОФ з кори я. звичайного.

Одержані дані використані при розробці оптимальної технології одержання густих екстрактів листя та кори я. звичайного.

Напрацьовані дослідні зразки густих екстрактів передані на кафедру мікробіології НФаУ проф. І.Л.Дикому та доц. Л.Ф.Сілаєвій для дослідження мікробної контамінації та антимікробної активності.

Висновки

1. Вперше визначено технологічні параметри листя та кори я. звичайного: втрата в масі при висушуванні, середній розмір часток, питома, об'ємна, насипна маси, а також пористість сировини, порізність та вільний об'єм шару, питома поверхня часток, плинність, кут природного укусу і коефіцієнти поглинання води та 70 % спирту.

2. Вперше визначені оптимальні розчинники для екстрагування з листя та кори я. звичайного ЕР та СОФ: для листя це 70 % спирт, для кори — 80 % спирт. Дані показники будуть використані для розробки оптимальної технології одержання густих екстрактів з листя та кори я. звичайного.

1. Вєтров П.П., Гарна С.В., Прокопенко С.О. та ін. // Фармац. журн. — 1987. — № 3. — С. 52—56.
2. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 1. — 336 с.
3. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Носов А. И. Лекарственные растения. — М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. — 350 с.
5. Универсальная энциклопедия лекарственных растений. — Минск, 2002. — С. 218—220.
6. Kostova I. // Fitoterapia. — 2001. — Vol. 72, № 5. — P. 471—480.
7. Guerrera P. // J. Ethnopharmacol. — 1999. — Vol. 68, № 3. — P. 183—192.
8. Mghrani M., Zeggwagh N., Lemhadri A. // Ibid. — 2004. — Vol. 91, № 3. — P. 309—316.

Надійшла до редакції 22.06.2005.

Я.С.Кичимасова, О.П.Хворост

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИСТЬЕВ И КОРЫ ЯСЕНИ ОБЫКНОВЕННОГО КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Впервые определены технологические параметры листьев и коры ясения обыкновенного семейства Маслиновые. Выбраны оптимальные экстрагенты для извлечения экстрактивных веществ, суммы окисливающихся фенолов из листьев и коры ясения обыкновенного. Полученные данные будут использованы для разработки технологии получения густых экстрактов из листьев и коры я. обыкновенного.

кий до вмісту СОФ в екстрактах з листя. Слід зазначити, що вихід СОФ при використанні різних розчинників коливався в 1,5 раза: від 3,45 до 5,05 % (рис. Б).

Екстрагування кори я. звичайного 20 % спиртом приводило до найбільшого вилучення ЕР (36,80 %), але при цьому вміст СОФ становив лише 4,74 %. Максимальний вміст СОФ спостерігався при використанні 80 % спирту (5,05 %), вміст ЕР при цьому був найнижчий (17,05 %). Найменша кількість СОФ вилучалася з кори при екстрагуванні водою (3,45 %).

DETERMINATION OF SOME NUMBER VALUES OF ASH-TREE LEAVES AND BARK AS A PROMISING SPECIES OF THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL

SUMMARY

For the first time the technological parameters of the leaves and bark of *Fraxinus excelsior* L. have been determined. The optimal extragents for extraction of the extractive substances, the sum of the oxidized phenols from the leaves and bark of *Fraxinus excelsior* L. have been chosen. The data obtained will be used for developing the formulation for obtaining thick extracts from the leaves and bark of *Fraxinus excelsior* L.

●
УДК 615.32

A.P.ГРИЦІК, канд. фармац. наук, доц.

Івано-Франківський державний медичний університет

ВИДЛЕННЯ ТА ВИВЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ РОСЛИН РОДУ ТИРЛИЧ

Рід Тирлич (*Gentiana* L.) належить до родини Тирличеві (*Gentianaceae*). До роду належить близько 300 видів, поширені переважно в помірних широтах і в горах північної півкулі. В Україні проростає 16 видів тирличу [7]. Рослини роду Тирлич флори України поширені переважно на гірських луках, полонинах, кам'янистих скелях субальпійського й альпійського поясу Карпат на висоті 1200—1920 м н.р.м. [2, 4]. Для виготовлення лікарських засобів використовують як підземні, так і надземні частини рослин роду Тирлич [3]. Офіцинальними видами були т. жовтий, включений у Державну фармакопею СРСР I—IХ видання, і т. крапчастий, включений у ДФ СРСР III—VII видань [6]. У зв'язку з недостатньою сировиною базою та неможливістю заготівлі лікарської рослинної сировини ці види в подальші видання Державної фармакопеї СРСР не включені, тому дослідження інших видів тирличу флори України є актуальним.

Рослини роду Тирлич здавна використовуються в офіцинальній та народній медицині. На сьогодні в офіцинальній медицині використовуються алопатичні та гомеопатичні фітозасоби, які вміщують сумарні екстракти тирличу жовтого (трав'яний бальзам Др. Тайсса, Гербіон — шлункові краплі, Шведська гіркота Др. Тайсса, Шведський гіркий бальзам Мауера із 32 лікарських рослин, Афлубін та ін.).

У народній медицині препарати з підземних та надземних частин рослин роду Тирлич застосовують як гіркоти для збудження апетиту і поліпшення травлення, стимулювання діяльності печінки і жовчного міхура, при розладах шлунку, подагрі та артриті, лихоманці; як жарознижувальні, діуретичні, загальнозміцнююальні, проносні, жовчогінні і тонізуючі засоби.

При зовнішньому застосуванні препарати тирличу є ефективними при захворюванні ротової порожнини, парадонтозі, стоматиті, ангіні, ларингіті, як ранозагоювальні і протизапальні засоби при гнійних ранах, виразках; при гіпергідрозії ніг [3, 5, 6]. Широкий спектр фармакологічної дії пояснюється наявністю різноманітних біологічно активних речовин: флавоноїдів, ксантонів, алкалоїдів, жирних олій, вуглеводів, іридоїдів [1, 6]. Однак полісахаридний комплекс видів роду Тирлич вивчений недостатньо. Полісахариди рослинного походження виявляють високу біологічну активність при різноманітних захворюваннях, потенціюють вплив флавоноїдів, пролонгують дію лікарських речовин.

Нами виділено полісахаридні фракції з т. жовтого, т. крапчастого, т. звичайного, т. карпатського, т. весняного і вивчено їх мономерний склад. Для досліджень використовували підземні та надземні органи видів роду Тирлич, які заготовлені в Надвірнянському і Верховинському районах Івано-Франківської області, Рахівському районі Закарпатської області в 2002–2004 роках.

Експериментальна частина

Виділення фракцій полісахаридів проводили за такою схемою: подрібнену сировину (розмір частинок 1–3 мм) обробляли хлороформом в апараті Сокслета до знебарвлення розчинника, після чого сировину обробляли 70 % етанолом для виділення сполук фенольного характеру. Висушену сировину послідовно обробляли очищеною водою, розчином хлористоводневої кислоти та розчином на трію гідроксиду. Кожну фракцію полісахаридів осаджували трикратним об'ємом ацетону. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали ацетоном і дієтиловим ефіром, висушували. Кількісний вміст фракцій визначали гравіметрично. Вихід фракцій водорозчинних полісахаридів (ВРПС), пектинових речовин (ПР) і геміцелюлоз (ГЦ) з підземних і надземних органів видів роду Тирлич відносно використаної сировини наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст полісахаридних фракцій у сировині видів роду Тирлич

Рослина	Сировина	Вміст полісахаридів у фракціях, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 3		
		ВРПС	ПР	ГЦ
Тирлич жовтий	Листки	3,97 ± 0,15	4,08 ± 0,10	4,17 ± 0,10
	Корені	2,12 ± 0,09	5,13 ± 0,09	5,53 ± 0,09
Тирлич крапчастий	Листки	2,79 ± 0,11	3,52 ± 0,13	4,04 ± 0,16
	Генеративні пагони	2,62 ± 0,12	3,00 ± 0,13	2,84 ± 0,13
Тирлич карпатський	Корені	2,47 ± 0,10	4,38 ± 0,10	2,72 ± 0,13
	Трава	2,63 ± 0,10	3,20 ± 0,10	4,00 ± 0,15
Тирлич звичайний	Корені	1,74 ± 0,08	1,00 ± 0,05	4,11 ± 0,11
	Трава	2,35 ± 0,14	3,54 ± 0,11	3,34 ± 0,07
Тирлич весняний	Корені	2,37 ± 0,07	3,98 ± 0,11	3,01 ± 0,12
Тирлич весняний	Трава	2,58 ± 0,10	4,43 ± 0,12	2,68 ± 0,09

Як видно з даних, наведених у табл. 1, в сировині видів роду Тирлич максимальна кількість водорозчинних полісахаридів міститься в листках тирличу жовтого (3,97 %), пектинових речовин і геміцелюлози — в коренях тирличу жовтого (5,13 і 5,51 % відповідно).

Для визначення мономерного складу фракції ВРПС, ПР і ГЦ гідролізували 2 г розчином сульфатної кислоти у співвідношенні 1:50 на киплячому водяному огрівнику протягом 5 год. Гідролізати нейтралізували барію карбонатом, фільтрати упарювали до 5 мл, осаджували етиловим спиртом. Осад, який утворився, відфільтровували, а фільтрати упарювали до сухого залишку, який розчиняли в 70 % етанолі й аналізували методом хроматографії на папері марки «Filtrak FN-1» в системі розчинників н-бутанол—піridин—вода (6:4:3) і в тонкому шарі сорбенту на пластинках «Silufol» в системі розчинників н-бутанол—оцтова кислота—вода (3:1:1) порівняно з достовірними зразками моносахаридів. Осад барієвих солей уронових кислот знімали з фільтра, диспергували в 5 мл води, додавали катіоніт КУ-2 (H^+) до pH середовища 3–4 за універсальним індикатором та упарювали. Одержані розчини, які вміщував кислі моносахариди, хроматографували висхідним способом у системі етилацетат—оцтова кислота—мурашина кислота—вода (18:3:1:4) на папері марки «Filtrak FN-1» і

в тонкому шарі сорбенту в системі н-бутанол—95 % етанол—0,1 % розчин хлористоводневої кислоти (1:10:5) порівняно з достовірними зразками уронових кислот. Хроматограми висушували на повітрі, обробляли розчином анілінфталату і висушували в сушильній шафі при 100—105 °C. Через 10—15 хв спостерігали поява червоно-коричневих плям моносахаридів.

Мономерний склад фракцій полісахаридів рослин роду Тирлич наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Мономерний склад фракцій полісахаридів рослин роду Тирлич

Рослинна сировина		Фракції полісахаридів	Мономерний склад фракцій полісахаридів				
			глюкоза	фруктоза	генціаноза	галактуронова кислота	
Тирлич жовтий	Листки	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
	Корені	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	—	—	+	
Тирлич крапчастий	Листки	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
	Генеративні пагони	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
	Корені	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	—	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
Тирлич карпатський	Трава	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
	Корені	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
Тирлич звичайний	Трава	ВРПС	+	+	+	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
	Корені	ВРПС	+	+	—	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	
Трава тирличу весняного		ВРПС	+	+	—	—	
		ПР	+	+	+	+	
		ГЦ	—	+	—	+	

П р и м і т к а. + — наявність моносахариду в сировині, — — відсутність моносахариду в сировині.

На основі проведених досліджень у підземних і надземних органах видів роду Тирлич у фракціях водорозчинних полісахаридів і пектинових речовин методом паперової і тонкошарової хроматографії ідентифіковані такі моносахариди, як глюкоза, фруктоза, генціаноза. При дослідженні фракцій пектино-

вих речовин та геміцелюлоз, що містили кислі моноцукри, виявлені фруктоза та галактуронова кислота.

Висновки

1. У результаті проведених досліджень у підземних і надземних органах рослин роду Тирлич виділені фракції ВРПС, ПР та ГЦ.

2. Встановлено кількісний вміст окремих фракцій полісахаридних комплексів рослин роду Тирлич.

3. Методами паперової і тонкошарової хроматографії встановлено мономерний склад виділених фракцій полісахаридів видів Тирлич.

1. Бакуридзе А.Д., Даргаєва Т.Д., Николаєва Г.Г. и др. // Химия природ. соединений. — 1987. — № 1. — С. 3–11.
2. Бакуридзе А.Д., Даргаєва Т.Д., Патудин А.В. и др. // Раст. ресурсы. — 1987. — Т. XXIII. Вып. 3. — С. 455–458.
3. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. — 544 с.
4. Максютина Н.П., Комисаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. Растительные лекарственные средства. — К.: Здоров'я, 1985. — 280 с.
5. Олійник Г.В., Бензель Л.В., Сятина М.Л та ін. Лікарські рослини. Фітотерапевт. довідник. — К., 1999. — 312 с.
6. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав и использование; Семейства Caprifoliaceae—Plantaginaceae. — Л.: Наука, 1990. — 328 с.
7. Флора УРСР. — К.: АН УРСР, 1952. — Т. 5. — С. 236–256.

Надійшла до редакції 03.10.2005.

A.R.Grysyk

ВЫДЕЛЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА РАСТЕНИЙ РОДА ГОРЕЧАВКА

Описаны методы выделения и химического изучения полисахаридных комплексов видов рода Горечавка. Из подземных и надземных органов выделены полисахаридные фракции, которые охарактеризованы как водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества и гемицеллюлоза. Методами бумажной и тонкослойной хроматографии установлен качественный состав всех выделенных фракций полисахаридов.

A.R.Grysyk

THE EXTRACTION AND STUDY OF THE POLYSACCHARIDE COMPLEX OF PLANTS OF THE GENUS GENTIANA

SUMMARY

The extraction methods and chemical study of the polysaccharide complex of plants of the genus Gentiana species are described in the article. The polysaccharide fractions were extracted out from the upper ground and over ground parts. They were characterized as water-soluble polysaccharide, pectin's and hemicellulose. The identification data of all the extracted fractions of the polysaccharides was provided with the help of paper and thin-layer chromatography.

НЕ ЗАБУДЬТЕ ПЕРЕДПЛАТИТИ
«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

НА 2006 РІК!

*O.O.ДРОЗДОВА, канд. фармац. наук, В.А.ГЕОРГІЯНЦ, д-р фармац. наук,
С.В.ГАРНА, канд. фармац. наук*

Національний фармацевтичний університет

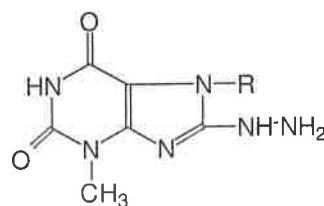
ВПЛИВ ПОХІДНИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ-8-ГІДРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНУ НА ЕМОЦІЙНИЙ СТАН ТВАРИН ЗАЛЕЖНО ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ

На сучасному етапі розвитку фармакологічної науки суттєво переглядаються підходи до експериментального дослідження потенційних лікарських засобів. Зокрема, висуваються вимоги до більш економного використання вихідних матеріалів та лабораторних тварин. Особливо це стосується методів дослідження впливу нових синтетичних речовин на центральну нервову систему, що є здебільшого травматичними для тварин і характеризуються складністю у виконанні. У зв'язку з цим останнім часом проводиться багато досліджень, спрямованих на створення спеціалізованих банків даних хімічних сполук для комп'ютерних прогностичних програм, призначених для передбачення біологічної активності вперше синтезованих речовин [4, 5, 7, 10].

Сучасний темп життя, складні екологічні обставини, велике напруження у суспільстві є чинниками, що викликають у населення негативні емоції, наслідком яких є ціла низка захворювань і розладів не тільки центральної нервової системи, а й інших систем організму. У зв'язку з цим пошук нових оригінальних субстанцій, що дозволяють поліпшити емоційний стан людини, є актуальним завданням фармації у цілому і зокрема фармакології.

Похідним ксантинового ряду приділяється традиційно велика увага з боку науковців [3, 6, 9], що пов'язано з широким спектром біологічної активності цієї групи і порівняно низькою токсичністю. Похідні ксантину традиційно використовуються при різноманітних захворюваннях людини, тому є перспективними для розробки нових потенційних лікарських засобів.

Раніше на лабораторних тваринах було експериментально вивчено вплив похідних 7-заміщених-8-гідразино-3-метилксантину, синтезованих в ЗДМУ, на їх емоційний стан, зокрема на поріг писку [2]. Метою дослідження було обчислення параметрів молекул синтезованих раніше похідних 7-заміщених-8-гідразино-3-метилксантину (сполуки 1–8) та вивчення залежності від них емоційного стану білих шурів.



Сполуки 1–8

Методи дослідження

Фізико-хімічні параметри речовин, що досліджувалися, — молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина і здатність до поляризації (табл. 1) — були розраховані за відомими методиками [8].

Залежність емоційних реакцій від параметрів молекул була розрахована за допомогою програми STATISTICA [1].

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості похідних 7-заміщених-8-гідразино-3-метилксантину

Сполука	Молекулярна маса	Молярна рефракція, см ³	Молярний об'єм, см ³	Парахор, см ³	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, г/см ³	Здатність до поляризації, см ³
1	224,221	54,63	129,7	384,6	1,783	77,2	1,72	21,65
2	280,328	73,07	194,1	539	1,676	59,4	1,44	28,96
3	294,355	77,68	210,2	577,6	1,66	57	1,4	30,79
4	286,292	75,31	182,5	530,4	1,762	71,2	1,56	29,85
5	320,737	79,91	191,8	559,2	1,772	72,1	1,67	31,68
6	365,188	82,87	195,1	573,9	1,792	74,8	1,87	32,85
7	346,343	86,77	218,4	632,4	1,725	70,2	1,58	34,4
8	425,239	94,33	231	676	1,732	73,3	1,84	37,39

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних (табл. 2) показав, що деякі похідні ксантину (1, 4–8) чинять заспокійливу дію, знижуючи агресивність поведінки тварин та підвищуючи поріг писку. Найбільш активними виявилися сполуки 5 і 6, що мають у 7-му положенні м-хлорбензильний і бромбензильний радикали відповідно, що викликали підвищення порога писку на 46,3 % ($p < 0,05$) і 40,9 % ($p < 0,05$).

Сполуки 2 і 3, що мають у 7-му положенні молекули ксантинового біциклу гексильний та гептильний замісники, навпаки, чинять стимулювальну дію, знижуючи поріг писку порівняно з контролем (табл. 2). При проведенні статистичної обробки ці результати були вилучені з вибірки.

Таблиця 2

Вплив похідних 7-заміщених-8-гідразино-3-метилксантинів на поріг емоційних реакцій у білих щурів

Сполука	R	Доза, мг/кг	Поріг писку	
			(M ± m) у вольтах	в % до контролю
Контроль	—	—	24,2 ± 0,08	100
1	C ₂ H ₅	15,0	25,7 ± 0,06	106,2
2	(CH ₂) ₅ CH ₃	7,8	15,9 ± 0,04*	65,7
3	(CH ₂) ₆ CH ₃	7,4	14,8 ± 0,17*	61,2
4	CH ₂ C ₆ H ₅	4,5	28,8 ± 0,19	119,0
5	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl-м	4,8	35,4 ± 0,26*	146,3
6	CH ₂ C ₆ H ₄ Br-м	8,7	34,1 ± 0,17*	140,9
7	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₅	6,6	31,3 ± 0,18*	129,3
8	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₄ Br-п	11,0	33,6 ± 0,25*	138,8

*Результати є достовірними.

Таким чином, логіко-структурний аналіз отриманих результатів свідчить про те, що сприятливою для прояву позитивного впливу на емоційний стан тварин є присутність у ксантиновому фрагменті галогензаміщених бензильних радикалів.

Аналіз результатів кореляційного аналізу даних (табл. 3) свідчить, що найкраща кореляція спостерігається з логарифмом здатності до поляризації (коефіцієнт кореляції 0,64 при статистичній значущості 0,05).

Найчастіше для обчислення кореляційних зв'язків між параметрами структури та показниками фармакологічної активності використовуються логарифмовані показники. Тому ми вважали логічним спробувати знайти кореляцію і

для логарифмованих показників. Як показали результати дослідження, логарифмування показників у цілому поліпшує кореляційні залежності, зокрема для логарифма здатності до поляризації коефіцієнт кореляції становить 0,68 при статистичній значущості 0,04 (табл. 4).

У виборці логарифмованих показників найкращою також виявилась кореляція з логарифмом здатності до поляризації. Оскільки цей показник значною мірою формується кислотно-основними функціональними групою та молекулярною масою, можна зробити певні прогнози щодо спрямування подальшого

Таблиця 3

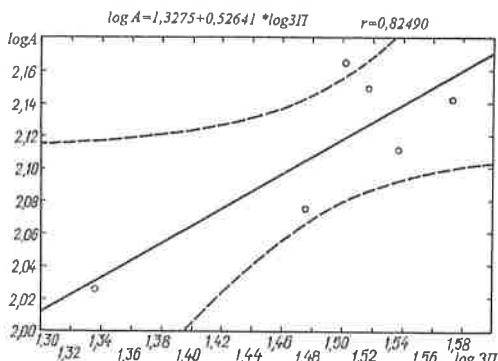
Кореляція порога писку з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t-критерій Стьюдента	Статистична значущість
Молекулярна маса (ММ)	0,662245	2,800518	0,048786
log MM	0,603503	2,467457	0,069135
Молекулярна рефракція (MR)	0,616655	2,536623	0,064211
log MP	0,641468	2,675185	0,055506
Молярний об'єм (МО)	0,529695	2,122527	0,101054
log MO	0,569804	2,301759	0,082779
Парахор (П)	0,541478	2,173405	0,095446
log П	0,580728	2,353794	0,078191
Індекс рефракції (IP)	0,001614	-0,080406	0,939777
log IP	0,001614	-0,080409	0,939775
Поверхневий натяг (ПН)	0,132637	-0,782098	0,477863
log PN	0,124790	-0,755204	0,492156
Густина (Γ)	0,145682	0,825891	0,455278
log Γ	0,142554	0,815484	0,460567
Здатність до поляризації (ЗП)	0,616936	2,538136	0,064108
log ZP	0,641709	2,676585	0,055425

Таблиця 4

Кореляція логарифма порога писку з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t-критерій Стьюдента	Статистична значущість
Молекулярна маса (ММ)	0,691352	2,993286	0,040207
log MM	0,628959	2,603934	0,059800
Молекулярна рефракція (MR)	0,653696	2,747828	0,051489
log MP	0,680216	2,916923	0,043377
Молярний об'єм (МО)	0,567650	2,291674	0,083703
log MO	0,609653	2,499460	0,066805
Парахор (П)	0,578773	2,344369	0,079000
log П	0,620014	2,554741	0,062988
Індекс рефракції (IP)	0,005036	-0,142287	0,893733
log IP	0,005040	-0,142344	0,893690
Поверхневий натяг (ПН)	0,156284	-0,860774	0,437900
log PN	0,147821	-0,832976	0,451704
Густина (Γ)	0,132742	0,782456	0,477675
log Γ	0,129116	0,770088	0,484206
Здатність до поляризації (ЗП)	0,653982	2,749560	0,051398
log ZP	0,680457	2,918543	0,043306



Крива залежності логарифма порога писку ($\log A$) від логарифма здатності до поляризації ($\log 3\Pi$)

пошуку речовин, які сприяють поліпшенню емоційного стану тварин. Крива залежності логарифма порога писку ($\log A$) від логарифма здатності до поляризації ($\log 3\Pi$) наведена на рис.

Висновки

1. Обчислені параметри молекул похідних 7-заміщених-8-гідразино-3-метилксантину.

2. Встановлено, що показник порога писку найкраще корелює з логарифмом здатності до поляризації.

3. Логарифмування зазначених показників поліпшує коефіцієнт кореляції та її значущість.

1. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
2. Дроздова Е.А. Фармакологическая активность производных 7-замещенных-8-гидразино-3-метилксантината: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Купавна, 2002. — 24 с.
3. Крылов Ю.Ф., Карамышева Е.И. // Фармакология и токсикология. — 1991. — № 5. — С. 72—77.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
5. Раевский О.А. // Хим.-фармац. журн. — 1990. — № 1. — С. 43—46.
6. Danielsova V., Chavco M., Shubert P.H. // Neuropharmacology. — 1994. — № 2. — Р. 199—204.
7. Debnath A.K. // Mini. Rev. Med. Chem. — 2001. — Vol. 1, № 2. — Р. 187—195.
8. Garg R., Kurup A., Hansch C. // Crit. Rev. Toxicol. — 2001. — Vol. 31, № 2. — Р. 223—245.
9. Kim H.O., Ji X.D., Melman N. et al. // J. Mtd. Chem. — 1994. — Vol. 20. — Р. 3373—3382.
10. Liu S., Cai S., Cao C. et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2001. — Vol. 40, № 6. — Р. 1337—1348.

Надійшла до редакції 13.06.2005.

Е.А.Дроздова, В.А.Георгиянц, С.В.Гарная

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ-8-ГИДРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Для установления количественных соотношений структура—активность были рассчитаны параметры молекул ранее синтезированных производных 7-замещенных-8-гидразино-3-метилксантината. Полученные результаты и установленные ранее показатели порога писка были подвергнуты корреляционному анализу. Наилучшей является корреляция логарифма порога писка с логарифмом индекса поляризуемости.

O.O.Drozdova, V.A.Georgiyants, S.V.Garnaya

THE INFLUENCE OF THE 7-SUBSTITUTED-8-HYDRAZINO-3-METHYLXANTHINE DERIVATIVES ON ANIMAL EMOTIONAL CONDITION IN DEPENDENCE WITH CHEMICAL STRUCTURE

SUMMARY

For the determination of the structure — activity quantitative relationships the molecular parameters of 7-substituted-8-hydrazino-3-methylxanthine derivatives were calculated. The results obtained and determined earlier threshold of the cheep values were subjected to the correlation analysis. The correlation of threshold of the cheep logarithm with polarizability logarithm is the best.

УДК 616.831-005.4-06:612.017.1:615.03:616-08-039.76.

*В.І.ЦИМБАЛЮК, д-р мед. наук, акад. АМН України, М.С.БРОВЧЕНКО, лікар,
С.А.БИЧКОВА, канд. мед. наук, доц., М.Р.КОСТЮК, канд. мед. наук,
В.О.ЖЕЛЬМАН, канд. мед. наук, доц.*

*Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України,
Київська міська клінічна лікарня № 18,
Українська військово-медична академія*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ВАЗИЛІП» НА ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ

Ключові слова: апоптоз, ішемія головного мозку, клітинний імунітет, препарат «Вазиліп», статини

Захворюваність на цереброваскулярну патологію займає одне з перших місць в Європі, а в Україні простежується тенденція щодо її постійного зростання. Так, у 1991 р. було зареєстровано 233 випадки на 100 тис. населення, а в 2000 р. — 266,3, тобто по відношенню до 1991 р. у 2000 р. кількість інсультів збільшилась в 1,2 раза.

У результаті проведених останнім часом досліджень встановлений складний інтегральний зв'язок між морфофункціональними елементами нервової, ендокринної та імунної систем, про що свідчить наявність спільних рецепторів до лімфокінів, нейропептидів, нейрогормонів на плазматичних мембраних клітин нервової та імунної систем організму [1]. Показано, що нейроімунні зв'язки при різних захворюваннях нервової системи можуть змінюватися, що спричиняє зрушення функції імунної системи та розвитку аутоімунних реакцій до антигенів мозку, і таким чином впливати на перебіг ішемічного інсульту. Незважаючи на значні успіхи у вивчені патологічних процесів, що приводять до зрушень функції імунної системи при ішемічному інсульті, послідовність їх виникнення, взаємозв'язок та вплив на перебіг реабілітаційного періоду потребують уточнення. Слід також провести дослідження шляхів фармакологічного впливу на запально-нейроімунні порушення у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні реабілітаційні періоди та розробити показання до їх корекції. Усе вищевказане обумовило актуальність наших досліджень. Мета дослідження — поліпшити діагностику, лікування та реабілітацію хворих з наслідками ішемічного інсульту на основі аналізу змін імунного і неврологічного статусу та їх кореляцій.

У реабілітаційному періоді у хворих з наслідками ішемічних інсультів медикаментозна терапія спрямована, насамперед, на профілактику виникнення повторних уражень головного мозку або інших судинних катастроф. На практиці для корекції чинників ризику розвитку мозкового інсульту використовують різні лікарські засоби, зокрема препарати для нормалізації артеріального тиску, зниження рівня холестерину та нормалізації інших показників ліпідного обміну, а також антитромбоцитарну або антикоагулянтну (за показаннями) терапію.

Лікування хворих з наслідками ішемічного інсульту має бути спрямоване на розкриття всього ланцюга патологічних реакцій, що можуть привести до

формування віддалених ускладнень і патологічних наслідків, які потребують спеціального лікування. Такий аналіз повинен виявити цілий ряд негативних факторів, своєчасна боротьба з якими в ранній реабілітаційний період дозволить досягти суттєвого зниження рівня інвалідизації даної групи пацієнтів. Лікування хворих з наслідками ішемічного інсульту повинно бути індивідуалізованим, комплексним і патогенетично обґрунтованим, спрямованим на по-передження формування патологічних механізмів розвитку інвалідизуючих факторів.

Дослідженнями останніх років встановлені пов'язані із атеросклеротичними бляшками властивості інгібіторів гідрокси-3-метилглютарил-СоА-редуктази, або «стадинів», як в коронарних, так і в сонних артеріях. Однак все більший обсяг нових даних вказує, що стадинам притаманні значні додаткові властивості, які, крім затримки атеросклерозу, також можуть забезпечувати інші позитивні ефекти. За даними літератури [5], стадини можуть позитивно впливати на кровообіг та паренхіму мозку під час розвитку ішемічного інсульту та реперфузії. Клінічні дослідження показали, що вони зменшують імовірність ішемічного інсульту за рахунок можливого впливу на атеросклеротичні бляшки та антитромботичні механізми. Крім того, під впливом стадинів мало місце зменшення розміру ділянки інфаркту в моделях інсульту у піддослідних тварин. Стадини, з одного боку, викликають перерегуляцію ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS), а з іншого — гальмують індукторну синтетазу оксиду азоту (iNOS), тобто мають потенційно нейропротекторні ефекти. Збереження активності eNOS у мозковій судинній мережі, зокрема в ішемічній напівтіні, може мати особливе значення для збереження кровотоку та обмеження неврологічного дефекту. Стадини також можуть послаблювати запальні цитокінові реакції, що супроводжують церебральну ішемію, і їм притаманні антиоксидантні властивості, що може послаблювати ішемічне окиснювальне навантаження на мозок.

Різні ізоформи синтетази оксиду азоту (NOS) відіграють важливі, хоча і протилежні, ролі під час церебральної ішемії. Індукторна форма NOS (iNOS) задіяна як важливий медіатор запальніх реакцій під час ішемії та реперфузії [1, 5]. Астроцити вивільнюють iNOS у відповідь на дію множинних прозапальних медіаторів, включаючи такі цитокіни, як інтерлейкін-1-бета (IL-1 β), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (IL-6). Експресія iNOS була продемонстрована в нейрофілах, інфільтрованих з ішемічного мозку, та у кровоносних судинах ішемічної ділянки людини з ішемічним інсультом. Оксид азоту (NO) вивільняється з iNOS як тромбоцитами, так і макрофагами, і побічний продукт окиснення пероксиднітрит вважається таким, що прискорює загибелю нейронів внаслідок окиснення структурних нейронних білків під час ішемії. Крім того, нейронний NO (що виробляється нейронною NOS) може брати участь у дегенерації нейронів за рахунок посилення глутамат-опосередкованої нейротоксичності. Оксид азоту, що виробляється ендотеліальною NOS (eNOS), навпаки, відіграє захисну фізіологічну роль і керує паракринною гомеостатичною функцією ендотелію, яка включає гальмування адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, контроль судинного тонусу та збереження тромборезистентної взаємодії між кровотоком та судинною стінкою. Концепцію, що eNOS відіграє захисну роль при вогнищевій церебральній ішемії, підтверджує спостереження, що eNOS допомагає тваринам, які мали великий інфаркт після оклюзії середньої мозкової артерії. І навпаки, у мишей з відсутнім геном f або iNOS мало місце значне зменшення інфарктного об'єму порівняно з дикими тваринами контрольної групи [5]. Разом ці спостереження вказують на відносну специалізацію активності ізоформ NOS у мозку з протилежними функціями eNOS та iNOS під час розвитку ішемії. Попередні дослідження стадинів про-

демонстрували здатність цих сполук модулювати мозкову активність ізоформ NOS нейропротекторним чином.

Статинова терапія позитивно впливає на ендотеліальний контроль вазомоторної функції як у коронарній артерії, так і у кровообігу передпліччя [7]. Аналогічно статинова терапія може мати благотворний вплив на церебральну ішемію за рахунок моделювання мозкової eNOS. Останні експериментальні дані мишаочої моделі ішемічного інсульту свідчать, що профілактична статинова терапія підсилювала церебральний кровотік, зменшувала розмір інфарктної ділянки на 30 % і неврологічний дефіцит у тварин з нормальним рівнем холестерину. У цьому цікавому дослідженні статинова терапія забезпечувала безпосередню перерегуляцію активності eNOS у мозку. Зазначені ефекти виникали незалежно від змін рівня холестерину і їх можна було припинити паралельним уведенням пірофосфату геранілгеранілу або мевалонату. Цей факт вказує на те, що проміжне втручання у біосинтез холестерину незалежно модулює eNOS. І хоча на людях це не перевірялося, вказані спостереження свідчать, що статини можуть захищати церебральний ендотелій та послаблювати ішемічне навантаження. Астроцити за різних умов демонструють активність основної NOS або iNOS. Індукція iNOS у гліальних клітинах може виникати у відповідь на ішемію або прозапальні сигнали. Надлишкове виробництво оксиду азоту в гліальних клітинах може мати токсичний вплив на нейрони прилеглих ділянок мозку, зумовлюючи таким чином подальшу загибель нейронів. Згідно з останніми спостереженнями статинова терапія модулює активність iNOS. Ураховуючи передбачувані негативні ефекти таких iNOS-ізоформ у центральній нервовій системі, їх гальмування статинами може послаблювати запальні реакції, які супроводжують гостру ішемію. Крім того, ці спостереження вказують на подвійну роль статинів при церебральній ішемії, оскільки вони можуть одночасно забезпечувати перерегуляцію eNOS та гальмування iNOS синергічним нейропротекторним чином [7—9].

Крім біохімічної корекції ендотелію, інгібтори HMG-CoA редуктази виявили здатність послаблювати запальні процеси, які, як відомо, мають велике значення при церебральній ішемії. Було доведено перерегуляцію експресії молекулярної адгезії при церебральній ішемії та реперфузії у тварин та людей. Статинова терапія призводить до зменшення посиленіх взаємодій між лейкоцитами й ендотелієм тварин з підвищеними рівнями холестерину та гальмування адгезії нейтрофілів до коронарного ендотелію. У людей і сімвастатин, і ловастатин послаблювали експресію CD11b-моноцитів та в умовах *in vivo* залежну від CD11b адгезію моноцитів до ендотелію в осіб з холестеринемією. Було висунуто припущення, що цей ефект може бути опосередкованим через зменшення ізопреніляції лейкоцитарних G-протеїнів [5] та послаблення ізопреноїд-залежного анчорингу або димеризації злипання з моноцитами таких клітин, як CD11b/CD18. Оскільки статинова терапія викликала зменшення експресії молекулярної адгезії моноцитів і моноклональні антитіла проти CD11b/CD18 виявили здатність зменшувати ураження ішемічних клітин після тимчасової оклюзії середньої мозкової артерії, можна твердити, що статинова терапія також може послаблювати неврологічну травму за рахунок впливу на експресію молекулярної адгезії. Крім таких потенційно позитивних ефектів на адгезію молекул, статинова терапія може модулювати виробництво цитокінів у центральній нервовій системі. Отже, статинову терапію можна розглядати як новітній засіб пригнічення цитокінових реакцій, які мають місце під час ішемії та реперфузії, за рахунок прямого пригнічення *in vivo* індукції таких запальних медіаторів, як iNOS, ІЛ-1 β та ФНП- α , в астоцитах та макрофагах. Той факт, що ці ефекти статинів вдавалося зупинити паралельним уведенням мевалонату або фарнезилу пірофосфату, дає підставу припустити, що статини мають

протизапальні властивості, можливо, внаслідок послаблення ізопреніляції (і відповідно активності) білків, залучених до внутрішньоклітинної передачі сигналів та запалення. Таким чином, ці попередні спостереження підтверджують концепцію, що статини є новим засобом послаблення запальної загибелі нейронів, яка відбувається під час церебральної ішемії.

Інгібтори HMG-CoA-редуктази також можуть мати нейропротекторні властивості за рахунок потенційних антиоксидантних ефектів. Окиснювальне ураження вважається основним механізмом багатьох неврологічних порушень, включаючи цереброваскулярні захворювання [5]. Хроніче окиснювальне ураження може відігравати патофізіологічну роль у прецеребральному атерогенезі, посилюючи виділення вільних радикалів після гострого інсульту, і під час як спонтанної, так і терапевтичної реперфузії може загострювати ураження тканин ішемічної напівтіні. Виділення вільних радикалів спричиняє ураження ендотелію та нейронів за рахунок стимуляції ліпідного перокиснення, білкового окиснення та прямого пошкодження нуклеїнових кислот.

Після завершення ряду багатоцентрових досліджень, питання про позитивний вплив інгібіторів HMG-CoA-редуктази, зокрема симвастатину, на хворих з атеросклерозом може бути остаточно вирішеним. Аналіз результатів найбільших клінічних досліджень, а саме: 4S, WOSCOPS, CARE, HPS, підтверджує багаторічність позитивних ефектів інгібіторів HMG-CoA-редуктази при атеросклеротичному ураженні судин [4]. Метою рандомізованого дослідження HPS (Heart Protection Study), результати якого опубліковані в 2004 р., була оцінка впливу зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на ризик виникнення інсульту у хворих з різним рівнем ризику серцево-судинних захворювань. За п'ять років дослідження було доведено, що статини знижують ризик виникнення ішемічного інсульту на 28 %, при цьому практично не впливаючи на ризик виникнення геморагічного інсульту. Зниження ризику інсульту ставало статистично доведеним наприкінці другого року прийому препарату. Доктор Rory Collins, керівник дослідження HPS, та його колеги (Clinical Trial Service Unit, Оксфорд, Великобританія) радять: «Оскільки в усьому світі інсульт залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності, терапією статинами треба розглядати як рутинну для всіх хворих з високим ризиком інсульту, незалежно від початкового рівня холестерину».

Незважаючи на достатнє розмаїття препаратів групи статинів, одним з найбільш вивчених і широко використовуваних є симвастатин. У даний час на фармацевтичному ринку України широко розповсюджений препарат «Вазиліп» — симвастатин виробництва фірми KRKA (Словенія). Дію симвастатину пов'язано із зворотною блокадою 3-гідрокси-3-метилглютарил коензим А (HMG-CoA)-редуктази. Цей фермент каталізує перетворення HMG-CoA в мевалонат, у результаті чого сповільнюється біосинтез холестерину. Основним місцем дії інгібіторів HMG-CoA-редуктази є печінка. Гальмування синтезу та зменшення внутрішньоклітинних запасів холестерину у печінці призводить до поновлення або до підвищення функції клітинних рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності, збільшення їх кatabolізму, підвищення печінкового кліренсу і зниження у плазмі крові рівнів загального холестерину та його фракцій (ЛПНЩ, ЛПДНЩ). Вважають також, що препарат знижує печінковий синтез і секрецію аполіпротеїну B та ліпопротеїнів з високим вмістом тригліциридів. За хімічною структурою симвастатин є похідним ловастатину, отриманого з продуктів ферmentації гриба *Aspergillus terreus*. Симвастатин — ліпофільна сполука. Препарат являє собою неактивний лактон-проліки, який в організмі гідролізується, після чого набуває фармакологічної активності. Після всмоктування з шлунково-кишкового тракту та гідролізу до 85 % активної речовини поглинається печінкою і тільки 5 % активних метаболітів потрапляє в систем-

чий кровотік. Ліпідознижувальна дія спостерігається вже після триденного прийому препарату, коли досягається його стабільна концентрація у плазмі крові. Метаболічна блокада 3-гідрокси-3-метилглютарила коензим А (HMG-CoA)-редуктази обмежує процес синтезу холестерину на ранніх етапах та не викликає накопичення в організмі токсичних стероїдних дериватів. Статини метаболізуються системою печінкових цитохромів Р-450, у зв'язку з чим лікарські засоби, що впливають на активність цього ферменту, можуть значно змінювати їх властивості (біодоступність, термін дії та ін.). У клінічній практиці вазиліп використовується в дозі від 10 до 80 мг на добу. Корекція дози проводиться з інтервалом чотири тижні під контролем лабораторних показників. Максимальний період безперервного призначення в наш час досягає 8–10 років. Кількість хворих у світі, що лікуються симвастатином, становить близько 40 млн.

Незважаючи на важливість і тривалість вивчення проблеми лікування хворих з наслідками ішемічного інсульту, вона продовжує привертати до себе увагу багатьох учених. Аналіз літературних даних дозволяє констатувати, що на сучасному етапі залишаються недостатньо вивченими окремі властивості дії препарату «Вазиліп» на цитокіно-імунний статус хворих з наслідками ішемічного інсульту у період реабілітації.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 25 пацієнтів віком від 40 до 65 років з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди хвороби під час проведення реабілітаційного лікування. Всі обстежувані хворі були пацієнтами неврологічного відділення та Міського центру нейрореабілітації Київської міської клінічної лікарні № 18.

Діагноз будувався на клінічному анамнезі, обстеженні неврологічного статусу та КТ або МРТ головного мозку. У всіх пацієнтів під час проведення КТ-або МРТ-дослідження було виявлено ознаки ішемічних уражень різної локалізації та розмірів. Хворих з нещодавно перенесеною інфекцією в анамнезі, з серцевими, нирковими, печінковими, аутоімунними, онкологічними, ендокринними та іншими соматичними захворюваннями до обстеження не включали. Також не включали до обстеження пацієнтів з повторними порушеннями мозкового кровообігу і тих, що перенесли черепно-мозкову травму. У всіх хворих проводили контроль звичайних стандартних показників крові. Жоден з них не мав підвищення кількості лейкоцитів, не було також і змін показників цукру крові та біохімічних показників. Кожному хворому двічі на день проводили термометрію (відхилень від нормальних показників у жодного пацієнта не було зафіксовано).

Ступінь порушень неврологічного статусу оцінювали за шкалами Бартела та чотирибалльної оцінки на день госпіталізації та кожні 10 днів перебування у стаціонарі. Усіх пацієнтів було обстежено двічі. Перше дослідження крові проводили до початку базисної терапії, друге — через 20 днів після реабілітаційного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Використання препарату «Вазиліп» у комплексному лікуванні хворих з наслідками ішемічного інсульту в реабілітаційному періоді приводило до змін у клітинній ланці імунної системи зокрема до вірогідного зменшення відносної кількості CD8лімфоцитів з $23,5 \pm 2,13\%$ до $14,3 \pm 1,07\%$, зростання імунорегуляторного індексу з $1,2 \pm 0,05$ до $2,03 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), тенденції до збільшення CD22лімфоцитів з $23,1 \pm 2,65\%$ до $27,8 \pm 3,03\%$. Призначення препарату не впливало на кількість CD3- та CD4лімфоцитів. Наявні зміни відображають позитивний вплив препарату на клітинну ланку імун-

ної системи, оскільки нормалізація кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів та супресорів та зростання імунорегуляторного індексу свідчать про сприятливий прогноз поновлення втрачених функцій під час реабілітаційного лікування та зниження активізаційних процесів в імунній системі, що проявляється зменшенням міграції імунокомпетентних клітин до атеросклеротичних бляшок.

Результати дослідження клітинного імунітету наведені в таблиці.

Вміст основних та активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих з наслідками ішемічного інсульту до та після реабілітаційного лікування ($M \pm m$)

Показник	До лікування, $n = 25$	Після лікування, $n = 25$
Лейкоцити $\times 10^9/\text{л}$	$6,2 \pm 0,65$	$5,75 \pm 0,61$
Лімфоцити, %	$29,3 \pm 3,01$	$30,5 \pm 4,11$
СД3 ⁺ лімфоцити, %	$62,3 \pm 4,07$	$65,8 \pm 5,65$
СД4 ⁺ лімфоцити, %	$36,7 \pm 3,02$	$38,6 \pm 3,58$
СД8 ⁺ лімфоцити, %	$23,5 \pm 2,13$	$14,3 \pm 1,07$
СД4/СД8	$1,2 \pm 0,5$	$2,03 \pm 0,1$
СД19 ⁺ лімфоцити, %	$23,1 \pm 2,65$	$27,8 \pm 3,03$
СД25 ⁺ лімфоцити, %	$12,3 \pm 1,08$	$14,6 \pm 1,62$
СД54 ⁺ лімфоцити, %	$15,1 \pm 1,65$	$9,2 \pm 0,86$
СД95 ⁺ лімфоцити, %	$9,2 \pm 0,85$	$3,4 \pm 0,56$

При застосуванні препарату «Вазиліп» на фоні базисної терапії відбувається вірогідне зменшення кількості CD54лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії ICAM-1 з $15,1 \pm 1,65\%$ до $9,2 \pm 0,86\%$, що відображає нормалізацію процесів адгезії та агрегації лімфоцитів. Даний феномен пов'язаний, на нашу думку, з посиленням продукції NO, нормалізацією функції ендотелію та антиоксидантними властивостями препарату.

Вищепередані властивості препарату «Вазиліп» обумовили зменшення кількості активованих лімфоцитів з фенотипом CD95 з $9,2 \pm 0,85\%$ до $3,4 \pm 0,56\%$ ($p < 0,01$).

Висновок

Встановлено, що препарат «Вазиліп» сприяє зниженню активності активаційних процесів у лімфоцитах, зростанню імунорегуляторного індексу, що свідчить про його позитивний вплив на стан клітинного імунітету та пригнічення імунних механізмів атерогенезу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в період реабілітації.

1. Зозуля Ю.А., Сенько Л.Н. // Журн. АМН України. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 3—25.
2. Нагорнєв В.А., Зота Е.Г. // Успехи современ. биологии. — 1996. — Т. 116, Вып. 3. — С. 320—331.
3. Aslanyan S., Weir C.J., McInnes G.T. et al. // Eur. J. Neurol. — 2005. — Vol. 7, № 7. — P. 493—498.
4. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. // Amer. Heart. J. — 2005. — Vol. 9, № 3. — P. 401—410.
5. Carl J. Vaughan, Norman Delanty // Stroke. — 1999. — Vol. 30, № 9. — P. 1969—1975.
6. Di Napoli P., Di Muzio M., Maggi A. et al. // Microvasc Res. — 2000. — Vol. 1, № 1. — P. 181—185.
7. Di Napoli P., Maggi A., Spina R. et al. // Cardiologia. — 1999. — Vol. 1, № 1. — P. 69—74.
8. Di Napoli P., Taccardi A.A., Grilli A. et al. // Cardiovasc. Res. — 2005. — Vol. 6, № 3. — P. 462—471.
9. Di Napoli P., Taccardi A.A., Oliver M. // Eur. Heart. J. — 2002. — Vol. 12, № 24. — P. 1908—1921.

Надійшла до редакції 24.10.2005.

В.І. Цимбалюк, М.С. Бровченко, С.А. Бичкова,
М.Р. Костюк, В.А. Жельман

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ВАЗИЛИП» НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ

Ключевые слова: цитокины, апоптоз, ишемия головного мозга, клеточный иммунитет, препарат «Вазилип», статины

Обследована группа больных с последствиями ишемического инсульта в период реабилитации с помощью современных методов иммунологического обследования. У 25 пациентов определялось содержание основных субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD54, CD95) с помощью моноклональных антител и методом проточной цитофлюориметрии. Пациентам был рекомендован прием препарата «Вазилип» в дозе 10 мг в сутки. Период наблюдения составил 20 дней, после чего было проведено контрольное обследование. Изучалось влияние препарата «Вазилип» на показатели клеточного иммунитета пациентов.

V.I.Tsymbaluk, M.S.Brovchenko, S.A.Bychkova,
M.R.Kostyuk, V.O.Zhelman

STUDY OF VASILIP PREPARATION INFLUENCE ON IMMUNE STATUS OF THE PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF ISCHEMIC STROKE DURING REHABILITATION PERIOD

Key words: cytokines, apoptosis, cerebral ischemia, and cellular immunity, Vasilip, statins

SUMMARY

By investigations of the last years various directed changes in immunogenesis, links at acute ischemic disorders of cerebral circulation were determined. We have inspected a group of patients with consequences of ischemic strokes in various rehabilitation periods, by means of the newest methods of immunologic examination. We have determined that 25 patient had: contents of the basic lymphocyte sub-polations (CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD54, CD95) by means of multi-channel flowing antibodies and by method of flowing cytofluorometry. Patients, included into examination, have been recommended to take Vasilip preparation in dose of 10 mg per day. Observation period constituted 20 days, after that control examination has been realized. Influence of Vasilip preparation on indicators of cell-mediated immunity of the patients has been studied.

Корпоративна інформація

УДК 616.155.194-053.2/5:615.03

Л.І. ОМЕЛЬЧЕНКО, д-р мед. наук, проф., А.Г. ЦИПКУН, д-р мед. наук, проф.,

І.В. ДУДКА, канд. мед. наук, В.Б. НІКОЛАЄНКО, канд. мед. наук,

Л.А. Даценко, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник,

В.К. Тищенко, канд. біол. наук, С.К. Стрижак, молод. наук. співробітник

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ФЕРУМБО» ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ У ДІТЕЙ

Ключові слова: Ферумбо, залізодефіцитна анемія, діти, лікування

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) — захворювання, обумовлене порушенням гомеостазу заліза в організмі внаслідок дефіциту цього мікроелемента у зв'язку з порушенням його надходження, засвоєння або патологічних втрат. Воно характеризується зниженням вмісту гемоглобіну, а в тяжких випадках — і кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові [8].

Залізодефіцитні стани є найчастішою причиною розвитку анемії в усіх групах населення в будь-якій країні світу. Найбільш скильні до виникнення дефіциту заліза (ДЗ) такі вікові категорії населення, як діти, підлітки, вагітні та жінки репродуктивного віку. За даними експертів ВООЗ (2001 р.), в економічно розвинутих країнах ЗДА зустрічається у 20 % дітей до 4 років і у 5,9 % — у дітей віком 5—14 років, а в країнах, що розвиваються, ці показники ще вищі і становлять 39 і 48,1 % відповідно [9]. У Росії поширеність ЗДА серед дітей у різних регіонах становить від 14 до 32,4 % [1]. В Україні, за даними Міністерства охорони здоров'я (2000 р.), частота розвитку ЗДА у дітей становить близько 3,6 % [5], що може свідчити про недостатній рівень діагностики цього захворювання.

Актуальність проблеми залізодефіцитних станів зумовлена не тільки їх поширеністю, але, насамперед, неможливістю нормального функціонування в умовах ДЗ багатьох систем організму і, як наслідок, розвитком органної патології. Відомо, що залізо не тільки відіграє ключову роль у зв'язуванні, транспортуванні і депонуванні кисню гемоглобіном та міоглобіном, але і є найважливішим кофактором для ензимів, що беруть участь у багатьох біохімічних процесах в організмі — в мітохондріальному дихальному ланцюзі, цитратному циклі, синтезі ДНК, метаболізмі колагену, тирозину, катехоламінів. ДЗ в організмі призводить до порушень функцій різних органів і систем: формування астенічного синдрому, ураження слизової оболонки травного тракту, змін шкіри, нігтів та волосся, зниження рівня факторів неспецифічного захисту організму, різних патологічних змін з боку серцево-судинної системи — від тахікардії і гіпотензії до розвитку анемічної дисметаболічної міокардіодистрофії [4].

Транспорт заліза здійснюється за допомогою плазмового гаммаглобуліну трансферину, який синтезується у печінці. Залізо в комплексі з трансферином переноситься до клітин організму, де воно використовується для синтезу гемоглобіну, міоглобіну і деяких ферментів. Залізо, що всмокталося, депонується у вигляді зв'язаної сполуки з феритином, головним чином у печінці. Тривалентне залізо бере участь в утворенні гему, в результаті чого підвищується рівень гемоглобіну [2].

ЗДА у дітей може розвиватися внаслідок ряду причин, які в різні періоди життя дитини поділяють на анте-, інтра- і постнатальні. До виникнення ДЗ призводять: аліментарна недостатність заліза, порушення його всмоктування в кишечнику, порушення транспорту заліза, підвищена потреба в цьому мікроелементі в періоди інтенсивного росту або при крововтратах. У патогенезі ЗДА вирішальне значення мають: нестача надходження заліза у кістковий мозок до клітин — попередників еритроцитів, порушення синтезу гемоглобіну, посилення неефективного еритропоезу, скорочення пула клітин еритроїдного ряду, зниження тривалості життя циркулюючих еритроцитів внаслідок порушень структури ліпідного складу мембрани і дефіциту ферментів антиоксидантного захисту [3].

Для лікування ЗДА традиційно використовують препарати дво- (ІІ) і тривалентного (ІІІ) заліза. Препарати двовалентного заліза добре всмоктуються, але при застосуванні у високих дозах вони можуть викликати пошкодження слизової оболонки шлунка. Солі тривалентного заліза мають меншу пошкоджувальну дію на слизову оболонку травного тракту, але їх біодоступність дещо нижча. Нині у клінічній практиці широко застосовуються препарати на основі комплексних сполук тривалентного заліза. За ефективністю вони не поступаються препаратам на основі солей двovalентного заліза і, на відміну від останніх, значно рідше викликають побічні ефекти у вигляді диспепсії [6].

Нешодавно на ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» було розроблено і впроваджено у виробництво антианемічний препарат у формі сиропу «Ферумбо». Його основною діючою речовиною є полімальтозний комплекс гідроксиду

тривалентного заліза. Препарат призначений для лікування пацієнтів із ЗДА, що виникає в результаті тривалих крововтрат, при підвищенні потребі організму в залізі (у період інтенсивного росту у підлітків, у жінок в період вагітності), аліментарній недостатності заліза, порушеннях його всмоктування при патології травного тракту.

Препарат «Ферумбо» справляє виражену протианемічну дію: стимулює гемо- і еритропоез, нормалізує гематологічні показники, сприяє прискоренню відновлення до рівня нормальніх фізіологічних значень концентрації заліза у сироватці крові. Комплекс гідроксиду заліза (ІІІ) з полімальтозою стабільний і не виділяє залізо у вигляді вільних іонів, у зв'язку з чим не має таких побічних ефектів, властивих препаратам заліза (ІІ), як подразнення слизової оболонки травного тракту, забарвлювання зубів, виникнення металевого присмаку. При вживанні всередину залізо з полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) активно всмоктується у дванадцятипалій кишці і тонкому кишечнику (чим більший дефіцит заліза, тим краще його всмоктування). Активне всмоктування препаратору, який містить залізо (ІІІ), виключає розвиток передозування можливого при всмоктуванні простих солей заліза (ІІ), що проходить за градієнтом концентрації. Залізо, що входить до складу комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) з полімальтозою, не має прооксидантних властивостей, які притаманні простим солям заліза (ІІ). У зв'язку з тим, що залізо входить до складу препарату «Ферумбо» у вигляді комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) з полімальтозою, воно не утворює нерозчинних хелатних сполук з компонентами їжі (фітином, оксалатами, таніном) або лікарськими засобами (тетрациклінами, антацидами).

На базі відділення захворювань сполучних тканин у дітей Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України нами було проведено порівняльне клінічне дослідження ефективності і безпечності сиропу «Ферумбо» виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» і сиропу «Ферум Лек» виробництва компанії «Лек» (Словенія). Було залучено 60 дітей із ЗДА (31 дівчинка, 29 хлопчиків) віком 2—15 років. Пацієнтам основної групи (30 дітей) призначали сироп «Ферумбо» у флаконах по 100 мл, контрольної групи — препарат порівняння. Пацієнти обох груп були порівнянні за віком (середній вік — $7,9 \pm 4,1$ року), соматичним статусом, супутньою патологією, вираженість анемії у них відповідала I ступеню (вміст еритроцитарного гемоглобіну до початку лікування — в межах 90—110 г/л).

Пацієнти основної групи вживали сироп «Ферумбо» в таких дозах: діти від 2 до 3 років — 1 мірну ложку (5 мл) на добу (еквівалент 50 мг заліза); від 3 до 6 років — по 1 мірній ложці 1—2 рази на добу; від 6 до 12 років — по 1 мірній ложці двічі на добу; діти старше 12 років — по дві мірні ложки 2—3 рази на добу. Препарат приймали за 20—30 хв до їди, а в разі підвищеної індивідуальної чутливості до препаратів заліза — через 30 хв після їди або у проміжках між прийомами їжі. Пацієнти контрольної групи одержували референтний препарат у флаконах (100 мл) за аналогічною схемою. Тривалість курсу лікування — 30 днів. Беручи до уваги те, що у більшості дітей відмічалися ті або інші супутні захворювання (патологія травного тракту, органів дихання, нервової системи, дисплазія сполучної тканини, рапіт, ексудативно-катаральний діатез, аліментарна недостатність, глистна інвазія), при проведенні дослідження також допускалось призначення лікарських засобів, використовуваних у схемах їх терапії.

У всіх дітей проводили моніторинг клініко-лабораторних показників до початку прийому заліза і через 30 днів терапії. Вираженість суб'єктивних скарг (запаморочення, слабкість, головний біль, серцебиття, швидка втомлюваність, біль у ділянці серця, задишка при фізичному навантаженні) оцінювали за бальною шкалою: 0 — відсутність ознаки, 1 — помірно виражене виявлення озна-

ки, 2 — виражене виявлення ознаки. План лабораторного обстеження включав проведення загального аналізу крові (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарна формула, ШОЕ), загального аналізу сечі, а також визначення таких показників обміну заліза, як концентрація сироваткового заліза (С3), загальна залізозв'язувальна здатність сироватки крові (ЗЗС), латентна залізозв'язувальна здатність сироватки крові (ЛЗС) (визначалась за різницю між ЗЗС та С3), коефіцієнт насичення трансферину (НТФ) залізом — відношення зв'язаного у трансферині заліза до показника ЗЗС, вираженого у відсотках. Одержані дані були оброблені методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel, достовірність змін показників після лікування оцінювали за допомогою критерію Стьюдента [7].

Діагноз ЗДА встановлювали на основі не тільки зниження вмісту гемоглобіну менше 110 г/л і лабораторних тестів, які свідчать про ДЗ в організмі (низьку концентрацію С3, низький коефіцієнт НТФ, збільшення ЗЗС та ЛЗС), але і наявності клінічних ознак сидеропенічного й анемічного синдромів. Для сидеропенічного синдрому, який обумовлений зниженням активності залізовмісних ферментів, були характерні трофічні порушення шкіри та її придатків (нігтів, волосся, слизових оболонок), порушення процесів кишкового всмоктування, яке супроводжується диспепсичними розладами та дисфагією; спотворення смаку і нюху; астено-вегетативні порушення; міалгії та м'язова гіпотонія; порушення місцевого імунітету (підвищена захворюваність гострими респіраторними та кишковими інфекціями). Установлено, що при значних змінах транспортного фонду заліза у дітей раннього віку (3—5 років) клінічні ознаки сидеропенії виявлялися меншою мірою, ніж у дітей шкільного віку. Це підтверджує залежність частоти і вираженості клінічних виявень сидеропенічних станів від тривалості ДЗ в організмі. Анемічний синдром у всіх пацієнтів проявлявся симптомами, патогенетично обумовленими розвитком циркуляторної і тканинної гіпоксії, насамперед блідістю шкірних покривів та слизових оболонок, слабкістю, швидкою втомлюваністю, сонливістю, дратівливістю, змінами з боку серцево-судинної системи (таксикардія, приглушеність тонів, анемічний систолічний шум, тенденція до гіпотонії, задишка при навантаженні).

Типовими скаргами, які зустрічаються практично у всіх пацієнтів, є зниження апетиту, диспепсичні явища, підвищена втомлюваність, головний біль. Найменш вираженими були такі суб'єктивні ознаки, як запаморочення, серцебиття та біль у ділянці серця. Найбільш вираженими клінічними ознаками ЗДА в обох групах пацієнтів були блідість, сухість шкірних покривів, гіперкератоз у ділянці колінних та ліктівих суглобів, блідість і атрофія слизових оболонок, ангулярний стоматит і задишка при фізичному навантаженні. Гіпотонія була виявлена у 9 (30 %) дітей основної і 7 (23,3 %) контрольної груп. Таксикардію відмічали з однаковою частотою в обох групах у 8 (26,7 %) пацієнтів.

Оцінку клінічної ефективності препарату «Ферумбо» і препарату порівняння проводили за бальною шкалою згідно із загальноприйнятими критеріями. Переносність препаратів оцінювали за бальною шкалою на основі суб'єктивних симптомів та відчуттів, про які пацієнт повідомив лікаря, і об'єктивних даних, одержаних у процесі лікування. Додатково враховували динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення і характер побічних реакцій.

При проведенні клінічного обстеження після 30-денної прийому препаратів заліза у хворих обох груп виявлено значне зменшення вираженості блідості слизових оболонок, втомлюваності, запаморочення, серцебиття, болю в ділянці серця, головного болю, задишки при фізичному навантаженні. У більшості хворих поліпшувався апетит, нормалізувався сон, підвищувався загальний тонус, зменшувалась емоційна лабільність. При цьому достовірних відмінностей у динаміці цих клінічних показників у дітей основної та контрольної груп за-

реєстровано не було. Слід відмітити, що у 3-х хворих в обох групах спостерігалися короткочасні (1—3 дні) диспесичні розлади — нудота, неприємний присmak у роті, послаблення випорожнення, які купірувалися при переході на прийом препарату після їди.

У пацієнтів основної та контрольної груп відмічалась достовірна позитивна динаміка лабораторних показників після лікування (табл.).

Динаміка лабораторних показників хворих основної і контрольної груп до і після лікування

Показник	Основна група (препаратор «Ферумбо»)		Контрольна група (препаратор порівняння)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Гемоглобін, г/л	103+5,83	116+5,62*	103+4,62	115,8+4,89*
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	3,2+0,32	3,84+0,33	3,19+0,23	3,78+0,39
С3, мкмоль/л	10,99+1,96	16,43+1,64*	10,67+1,87	16,52+1,52*
ЗЗЗС, мкмоль/л	71,9+7,05	55,1+8,02*	73,1+7,71	54,82+8,05*
ЛЗЗС, мкмоль/л	56,5+7,5	38,9+8,6*	57,7+8,3	36,8+8,3*
НТФ, %	19,5+4,6	30,9+8,3	20,12+3,72	28,7+8,33
АСТ*, од./л	24,5+6,9	21,5+7,1	27,5+7,7	21,7+9,7
АЛТ*, од./л	21,1+6,2	17,3+6,3	22,7+7,8	15,8+6,7
Сечовина, мкмоль/л	3,74+0,33	4,14+0,78	3,66+0,39	4,31+0,78
Креатин, мкмоль/л	0,054+0,01	0,054+0,01	0,05+0,01	0,06+0,01

* $p < 0,05$ при порівнянні показників до і після лікування.

Як видно з наведених у таблиці даних, у пацієнтів обох груп до початку лікування був виражений ДЗ, про що свідчать знижені показники еритроцитарного гемоглобіну, С3 і коефіцієнта НТФ, підвищені показники ЗЗЗС, ЛЗЗС. Повторне дослідження вивчених показників після завершення прийому препаратору «Ферумбо» і препаратору порівняння виявило у переважної більшості дітей обох груп — 28 (93,3 %) основної і 26 (86,7 %) контрольної — підвищення рівня еритроцитарного (гемоглобіну), плазмового (С3) і транспортного (ЗЗЗС, ЛЗЗС) пулів заліза та відновлення кількості заліза, яке бере участь у процесі еритропоезу (НТФ). При цьому достовірних відмінностей між лабораторними показниками основної та контрольної груп відмічено не було. Вміст у сироватці крові сечовини, креатиніну, активність трансаміназ (АЛТ, АСТ) у всіх пацієнтах до початку терапії препаратами заліза були в межах норми. Аналіз даних показників у динаміці через 30 днів від початку лікування не виявив достовірних відмінностей в основній та контрольній групах і між ними, що свідчить про відсутність негативного впливу препаратору «Ферумбо» і препаратору порівняння на обмінні процеси в організмі.

Встановлено, що ефективність препаратору «Ферумбо» при лікуванні ЗДА у дітей достатньо висока (ефект відмічений у 26 (86,6 %) хворих) і не поступається такій препаратору порівняння, при застосуванні якого ефект був виявлений у 27 (90 %) дітей. Переносність сиропу «Ферумбо» була оцінена як «дуже хороша» у 27 (90 %) і «хороша» у 3 (10 %) пацієнтах, що зіставляється з показниками переносності референтного препаратору (26 (86,7 %) і 4 (13,3 %) хворих відповідно). Випадків розвитку побічних ефектів, які б вимагали відміні досліджуваних препараторів або проведення додаткових медичних заходів, а також серйозних проявів індивідуальної непереносності препараторів не виявлено.

Висновок

Результати порівняльного клінічного дослідження ефективності і безпечності сиропу «Ферумбо» виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» свідчать

* АСТ — аспартамінотрансфераза, АЛТ — аламінотрансфераза.

про його високу клінічну ефективність і хорошу переносність, що відповідає аналогічним властивостям препарату порівняння. При застосуванні в рекомендованих дозах препарат «Ферумбо» позитивно впливає на клініко-лабораторні прояви ЗДА у дітей, добре переноситься, хоча в окремих випадках і вимагатиметься індивідуалізація режиму його прийому. Одержані в ході дослідження дані стали підставою для реєстрації препарату «Ферумбо» в Україні, і в даний час налагоджений його промисловий випуск.

1. Анемии у детей: диагностика и лечение / Под ред. А. Г. Румянцева, Ю. Н. Токарева. — М., 2000.
2. Аркадьева Г. В. Диагностика и лечение железодефицитной анемии. — М., 1999.
3. Гайдукова С. Н., Выдубец С. В., Сивак Л. А. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению. — К., 2003.
4. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей / Под ред. Н. С. Кисляк, Т. В. Казакова, Н. А. Матушиной. — М., 2001.
5. Довідник з гематології / За ред. А. Ф. Романова. — К.: Здоров'я, 1997. — С. 46–58.
6. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 1.
7. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вища школа, 1982.
8. Пясецкая Н.М. Клинический взгляд на проблему железодефицитной анемии в неонатологии и педиатрии (лекция для врачей-практиков). — К., 2004.
9. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control: A guide for programme managers. World Health Organization. — 2001.

Надійшла до редакції 14.10.2005.

*Л.И.Омельченко, А.Г.Цыпун, И.В.Дудка, В.Б.Николаенко,
Л.А.Даценко, В.К.Тищенко, С.К.Стрижак*

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ФЕРУМБО»
ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ**

Ключевые слова: Ферумбо, железодефицитная анемия, дети, лечение

Приведены результаты исследований по применению в лечении детей, больных железодефицитной анемией, препарата «Ферумбо», содержащего железо в виде полимальтозного комплекса гидроокиси трехвалентного железа. Высокая терапевтическая эффективность, хорошая переносимость, которую продемонстрировал препарат «Ферумбо» (сироп) в нашем исследовании, позволяют рекомендовать его для широкого применения в лечении железодефицитной анемии у детей.

*L.I.Omelchenko, A.G.Tsyplkin, I.V.Dudka, V.B.Nikolaenko,
L.A.Datsenko, U.K.Tischenko, S.K.Strizhak*

**THE ESTIMATION OF «FERUMBO» DRUG
AT ASIDEROTIC ANEMIA AT CHILDREN**

Key words: Ferumbo, an iron-deficiency anemia, children

SUMMARY

The results of researches on application in treatment of children sick of an ferum deficiency anemia, such preparation as «Ferumbo» containing iron in the form of a polymaltose hydrate complex of trivalent iron have been presented. High therapeutic efficiency, good bearableness which was shown with «Ferumbo» preparation (syrup) in our research, allow to recommend it for wide application in treatment to an iron-deficiency anemia at children.

УДК 616.6:616.9:615.03

В.М.КОМАРЕВЦЕВ, д-р мед. наук, проф., Ю.В.ГОНЦОВ, лікар-ординатор

Луганський державний медичний університет,
Луганська обласна клінічна лікарня

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ІФІЦИПРО» ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ

З досвіду застосування препаратору «Іфіципро»
в умовах урологічного стаціонару Луганської обласної клінічної лікарні

Інфекції сечостатевих органів є однією з найактуальніших проблем урології. Поширеність інфекційно-запальних захворювань даної локалізації в Україні становить близько 1 млн. випадків, і цей показник щороку підвищується в середньому на 10 %. Неадекватна терапія даної патології може привести до розвитку бактеріемії та сепсису.

Однією з основних груп препаратів для лікування інфекцій сечовивідних шляхів у всьому світі є фторхіолони. Ефективним препаратом цієї групи є «Іфіципро» (ципрофлоксацин виробництва компанії «Юнік Фармасьютікал Лабораторіз») у вигляді розчину для внутрішньовенних інфузій 200 мг/100 мл і таблеток по 250 і 500 мг.

Препарат «Іфіципро» виявляє швидкий бактерицидний ефект завдяки ефективному проникненню в мікробну клітину, блокує фермент ДНК-гідразу, що перешкоджає процесу синтезу бактеріальної ДНК. Ферменти клітин людини нечутливі до фторхіолонів і останні не чинять токсичного впливу на клітини мікроорганізму. До переваг препаратору «Іфіципро» слід віднести високий ступінь безпеки, швидкий антибактеріальний ефект при відсутності розвитку ендотоксичних реакцій під час лізису бактерій, високий рівень проникнення в органи і тканини, а також після антибіотичний ефект.

Протягом 2004 р. у клініці урологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні препаратор «Іфіципро» використовувався для лікування хворих з гострим та хронічним піелонефритом, хронічним простатитом та іншими інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи. Препарат використовували як у комплексній терапії, так і в монотерапії (залежно від тяжкості захворювання) у вигляді розчину для внутрішньовенних інфузій 200 мг/100 мл і таблеток по 250 і 500 мг.

Комплексну терапію одержували 54 хворих, з яких 30 були із загостреним хронічного піелонефриту, а 24 — із загостреним хронічного простатиту. Як монотерапію препаратор використовували при неускладнених формах піелонефриту і простатиту у 32-х випадках, з них у 12-ти чоловік був хронічний піелонефрит, а у 20-ти — хронічний простатит. Вік хворих становив від 28 до 72 років. Серед пацієнтів з хронічним піелонефритом переважали жінки: з 42-х хворих було 37 жінок (88,1 %) і 5 чоловіків (11,9 %).

При лікуванні хворих з хронічним простатитом препаратор «Іфіципро» призначили 44 пацієнтам. Як монотерапію препаратор використовували у 20-ти (45,5 %), а в комплексній терапії — у 24-х пацієнтів (54,5 %). При лікуванні хворих з хронічним піелонефритом «Іфіципро» використовували у 42-х чоловік: в комплексній терапії — у 30-ти (71,4 %), в монотерапії — у 12-ти пацієнтів (28,6 %).

При комплексній терапії у перші 4—5 діб перебування у клініці хворі одержували препаратор «Іфіципро» у вигляді розчину для інфузій 200 мг/100 мл по одному флакону двічі на добу внутрішньовенно крапельно в поєданні з роз-

чином для інфузій «Метрогілом» 500 мг/100 мл по одному флакону двічі на добу внутрішньовенно крапельно. Комплексну терапію призначали хворим з вираженими проявами запального процесу, зокрема вираженим бальовим синдромом, підвищеннем температури тіла, симптомами інтоксикації, лейкоцитозом, підвищеннем ШОЕ, а в деяких випадках підвищеннем креатиніну крові. Крім того, комплексну терапію призначали хворим, яким до прийому в стаціонар проводили лікування за місцем проживання антибіотиками цефалоспоринового ряду або іншими уроантисептиками, яке не дало позитивних результатів.

Після комплексної терапії хворим призначали таблетки «Іфіципро» (250 і 500 мг) по 500 мг всередину двічі на добу протягом 8—10 діб. Антибактеріальну терапію проводили етіотропно, тому що враховувались дані посіву сечі з антибіотикограмою. Перед початком прийому препарату було проведено обстеження всіх пацієнтів, яке включало посів сечі з антибіотикограмою, загальний аналіз сечі та крові, ниркові проби, УЗД, ОЗП, ОМТ. При необхідності проводилось рентгенологічне дослідження. Жоден з хворих не мав порушення пасажу сечі з верхніх сечових шляхів.

Було визначено клінічні та бактеріологічні критерії оцінки ефективності антибактеріальної терапії. Для визначення клінічного критерію необхідно було враховувати суб'єктивний та об'єктивний стан хворих до, у процесі та після лікування. Ефективність препарату оцінювали як «добру», якщо при його використанні відмічалось швидке (на 2-у—3-ю добу) поліпшення суб'єктивного та об'єктивного статусу хворого, нормалізація або зниження до субфебрильної температури тіла, зникнення болів, поліпшення показників аналізів крові та сечі. Клінічний ефект вважався «задовільним», коли мало місце деяке поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану, а також показників аналізів крові та сечі, зменшення вираженості симптомів захворювання до повного зникнення клінічних проявів запального процесу у більш пізні терміни — на 5-у—6-у добу. При «незадовільному» результаті лікування стан хворих не поліпшувався, показники аналізів крові та сечі залишалися без позитивної динаміки.

Бактеріологічні результати визначались шляхом порівняння даних мікробіологічних досліджень, одержаних до початку лікування препаратом «Іфіципро» і після 10-денної курсу терапії. Результати вивчення клінічної ефективності лікування хворих препаратом «Іфіципро» наведені в таблиці.

Результати вивчення клінічної ефективності лікування хворих препаратом «Іфіципро»

Клінічний результат	Монотерапія		Комплексна терапія	
	кількість хворих з хронічним піелонефритом	кількість хворих з хронічним простатитом	кількість хворих з хронічним піелонефритом	кількість хворих з хронічним простатитом
Добрий	7 (58,34 %)	13 (65 %)	24 (80 %)	20 (88,33 %)
Задовільний	4 (33,33 %)	5 (25 %)	4 (13,33 %)	3 (12,5 %)
Незадовільний	1 (8,33 %)	2 (10 %)	2 (6,67 %)	1 (4,17 %)
Усього:	12 (100 %)	20 (100 %)	30 (100 %)	24 (100 %)

Побічних явищ під час прийому препарату «Іфіципро» у хворих не відмічалось. Клінічно значущих змін показників лабораторних аналізів крові та сечі, пов'язаних із застосуванням препарату, також не спостерігалось.

Висновки

1. Результати лабораторного вивчення антимікробної ефективності препарату «Іфіципро» (виробництва компанії «Юнік Фармасьютікал Лабораторіз») дають підставу вважати його високоактивним антибіотиком відносно більшості збудників хронічних піелонефриту та простатиту як грамнегативних, так і грампозитивних.

2. Клінічне застосування препарату «Іфіципро» у вигляді розчину для внутрішньовенних інфузій 200 мг/100 мл і таблетованої форми по 250 і 500 мг показало його високу ефективність і добру переносність у пацієнтів з інфекцією сечостатевої системи.

3. На підставі наведених вище даних (оцінка суб'єктивного й об'єктивного статусу, результатів контрольних аналізів крові та сечі, відсутність побічних ефектів) використання препарату «Іфіципро» як засобу антибактеріальної терапії для лікування хронічних піелонефриту та простатиту є етіологічно обґрунтованим, високоefективним та безпечним.

Надійшла до редакції 17.11.2005.

РЕЦЕНЗІЙ

УДК 614.27

В.В. Головкін. Рослинний світ і фітозасоби для дітей та підлітків

За ред. проф. В.С.Долі і проф. Л.М.Боярської. — Запоріжжя: Просвіта, 2005. — 428 с.

Лікарські рослини — одне з найдоступніших і найраціональніших джерел, створених природою для одержання лікарських засобів. Ряд обставин підтверджує доцільність і необхідність застосування лікарської рослинної сировини у профілактиці та лікуванні хронічних і рецидивуючих захворювань у підростаючого покоління, особливо при ураженнях органів дихання, шлунково-кишкового тракту, шкіри, порушень серцево-судинної, ендокринної, сечостатевої та інших систем організму.

Лікарським рослинам і специфічним фітозасобам для дітей та підлітків присвячена видрукована у видавництві «Просвіта» (Запоріжжя) монографія старшого викладача кафедри фармакогнозії ЗДМУ кандидата фармацевтичних наук В.В.Головкіна. У цій багатоплановій роботі викладені принципи науково обґрунтованого вибору та застосування лікарських рослин і препаратів з них у педіатрії.

У першому розділі книги представлена фармакологічна класифікація та характеристика хімічного складу рослин і лікарської рослинної сировини, які найчастіше застосовуються для лікування дітей та підлітків. У формі компактних таблиць наведено перелік специфічних готових фітопрепаратів для цієї категорії пацієнтів із зазначенням показань, способу застосування та протипоказань.

Багатогранність терапевтичної дії та порівняно невисокий негативний побічний вплив на підростаючий організм сприяють розширенню показань до застосування рослинних засобів у педіатричній практиці. Профілактика і лікування рослинами та фітопрепаратами витримали тривалу багаторічну перевірку в дитячих клініках, і нині, як підтверджує досвід, вони можуть зайняти належне місце при проведенні цілеспрямованої патогенетичної та етіологічної терапії дитини. В монографії подається описання хімічного складу і особливостей понад 200 рослин, плодів та ягід, що застосовуються для лікування дітей та підлітків.

Незважаючи на наявність готових фітопрепаратів, пропонованих вітчизняними і зарубіжними фармацевтичними виробниками, численні магістральні прописи засобів з лікарської рослинної сировини для дітей та підлітків не втратили свого значення. Ліки, що виготовляються за такими прописами, більш доступні населенню з економічної точки зору, а за ефективністю не поступаються багатьом офіційним фітопрепаратам.

У другому розділі книги широко представлена рецептура настоїв, відварів, соків, екстрактів, сиропів з рослинної сировини, а також виготовлюваних на їх основі пероральних, дерматологічних, ректальних, стоматологічних, назальних та інших фітозасобів для дітей та підлітків. Заслуговують на увагу методики виготовлення соків та настоїв із свіжозібраних лікарських рослин, фіtosиропів за індивідуальними прописами, описання технології кондитерських фітопрофілактичних засобів.

Значне місце у цьому розділі відводиться дитячим ректальним, вагінальним і уретральним фітозасобам, що пояснюються значними перевагами таких препаратів щодо швидкості настання терапевтичної дії, безпечності та значного зменшення при їх застосуванні небажан-

них побічних реакцій, особливо алергічного характеру. Актуальність більш широкого використання ректальних або вагінальних фітопрепаратів зростає у зв'язку з пропозицією Міжнародної асоціації дитячих лікарів відмовитися від застосування у педіатричній практиці внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій.

У книзі представлена порівняльна характеристика відомих вітчизняних і зарубіжних супозиторічних основ, наведені прописи оригінальних гідрофільно-ліпофільних (дифільніх) основ-носіїв для виготовлення дитячих супозиторіїв з настоями, екстрактами, індивідуальними фітопрепаратами — глікозидами, флавоноїдами, вітамінами тощо. Описано склад, призначення та застосування понад 70 оригінальних дитячих ректальних фітозасобів, 59 фітозасобів для місцевого застосування в дитячій та підлітковій гінекології, 25 магістральних прописів уретральних лікарських форм з фітопрепаратами. Усього в цьому розділі монографії представлено оригінальні склади, а також показання до застосування понад 750 різноманітних лікарських засобів для дітей на основі рослинної сировини. Більшість рецептурних прописів наведена латинською мовою, що дозволить спеціалісту-лікарю виписати належно оформлені рецепти чи вимогу до аптеки для екстремпорального виготовлення відповідних ліків. Низку нескладних прописів зборів для примочок, купелі, полоскань, а також чаїв, соків, сиропів з рослин і рослинної сировини автор відносить до виготовлюваних у домашніх умовах із застереженням про додержання гігієнічних та санітарних вимог і наводить детальні інструкції для такого виготовлення.

Виходячи з того, що матеріал монографії може використовуватися батьками або підлітками для широкого ознайомлення з рослинним світом, В.В.Головкін звертає увагу на неприпустимість самолікування багатьма фітозасобами.

Третій розділ монографії присвячений використанню рослин і фітопрепаратів у дитячій та підлітковій косметології — напрямку фітокосметології, який швидко розвивається в останні роки. Наведено сучасну номенклатуру фіто- й аромакосметичних засобів догляду за шкірою та волоссям. Вперше представлено оригінальну рецептуру, методики виготовлення та особливості застосування дитячих косметичних масел, лосьйонів, еліксирів, гелів, кремів тощо на основі рослинної сировини і фітопрепаратів. Детально розглянуті готові фітозасоби для профілактики і лікування вад шкіри і волосся у дітей та підлітків.

Матеріал цього розділу, на нашу думку, відкриває нову сторінку у використанні лікарської рослинної сировини для захисту ніжної поверхні шкіри малюків, зняття наслідків її подразнення, попередження попріlostі, місцевої пітливості, потертості тощо. Служним є твердження автора книги, що від народження і аж до похилого віку своєчасне застосування якісної фіто- і аромакосметики забезпечує високоефективне живлення, очищення, відновлення шкіри та придатків.

Особлива увага у цьому розділі приділена проблемі виготовлення і застосування фітозасобів при деяких видах алопеції, себореї та лупи у дітей та підлітків. Описано понад 100 косметичних фітозасобів для догляду за різним типом волосся, особливості попередження та звільнення волосистої частини голови від лупи, проведення профілактичного косметичного фітодогляду за шкірою голови і волоссям при деяких видах алопеції.

У розділі наведено також значну кількість прописів фітозасобів для профілактики і лікування косметичних дефектів шкіри підлітків — бородавок, вугрів, пігментних плям (хлоазми і мелазми), крихкості, ламкості (трихоклазія) волосся.

Список використаної літератури, який наведено в кінці книги, складається із 151 джерела (з них 25 зарубіжних) і включає новітні фахові видання останніх 10 років.

Таким чином, матеріал монографії В.В.Головкіна «Рослинний світ і фітозасоби для дітей та підлітків» представлений професійно і цікаво, свіжо і оригінально висвітлені важливі для сучасної медицини і, зокрема, фармацевтичної галузі проблеми і завдання щодо створення і поповнення арсеналу ліків для дітей та підлітків високоефективними і безпечними фітозасобами.

Слід зазначити, що, працюючи з таким великим обсягом матеріалу (блізько 22,5 ум. друк. арк.), автор не зміг уникнути і деякого перенасичення книги інформаційними даними — описанням складу допоміжних матеріалів для м'яких лікарських форм з фітопрепаратами, наведенням деталізованих методик виготовлення деяких з них тощо. Однак це не зменшує значимості праці і, напевно, викличе більше зацікавлення книгою широкого кола читачів — лікарів-педіатрів, провізорів, біологів, інтернів, аспірантів, курсантів факультетів (академій) післядипломної освіти.

Л.О.ОМЕЛЬЯНЧИК, д-р фармац. наук, проф.
Запорізький державний національний університет

Надійшла до редакції 28.08.2005.

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,
ОПУБЛІКОВАНИХ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ»
ЗА 2005 РІК**

- Авраменко Н.М. 4(62)
Алексеєва Н.М. 5(76)
Андрійчук В.В. 2(50)
Андронаті С.А. 5(93)

Бабич П.М. 3(49)
Барнатович С.В. 2(22), 4(55)
Бебешко В.Г. 2(50)
Бевз Н.Ю. 3(76)
Березнякова Н.Л. 3(76)
Беленічев І.Ф. 6(38)
Білоногова В.Д. 3(86)
Бичкова С.А. 6(87)
Білоус М.В. 6(12)
Бірюкова Л.М. 1(100)
Блахеєвський М.Є. 1(77), 2(75)
Бобрик М.І. 1(100), 3(98)
Бойко І.А. 5(93)
Болотов В.В. 2(87)
Бондар В.С. 1(69)
Бондар Н.М. 5(87)
Бондаренко Н.Ю. 2(75)
Борищук В.О. 5(58)
Братенко М.К. 3(73)
Бровченко М.С. 6(87)
Брусац І.В. 4(66)
Буднікова Т.М. 1(72)
Букачук О.М. 1(64)
Бурденюк І.П. 3(73)
Бутко Л.А. 3(17)
Буцька В.Є. 1(49), 3(90)
Бушуєва І.В. 6(12)

Верста О.М. 3(80)
Вівчарук Л.М. 2(97)
Вікторов О.П. 2(57)
Вішар Г.М. 4(99)
Владзімірська О.В. 2(71), 6(33)
Власенко І.О. 6(25)
Вовк Н.В. 3(73)
Вохі Д.С. 2(26), 3(17)

Гала Л.О. 3(17)
Гарна С.В. 6(83)
Гасюк Г.Д. 1(10)
Георгіянц В.А. 6(83)
Герболка Н.Л. 4(87), 5(64)
Гладух Є.В. 2(80), 3(83), 6(60)
Годованьников Г.В. 3(41)
Голота С.М. 2(71), 6(33)
Гонцов Ю.В. 6(99)
Гончарук В.В. 5(80)
Горохова Т.А. 3(86)
Грибова Н.Ю. 5(98)
Грищенко О.М. 3(90), 5(102)
Гричик А.Р. 6(79)
Гром О.Л. 4(71), 87
Гром Я.О. 4(71)
Громовик Б.П. 1(10), 2(3), 3(8), 4(38, 66), 5(8)
Губицька І.І. 3(67)
Гудзенко О.П. 2(22), 4(55)
Гульпа В.С. 1(72)
Гуцуляк Б.М. 3(80)

Даценко Б.М. 5(37)
Даценко І.І. 1(3)
Даценко Л.А. 6(93)
Дацко А.Й. 6(3)
Дашевський А.М. 1(49)
Дейнека С.Є. 1(64)
Деренська Я.М. 4(52)
Дзюбак С.Т. 3(80)
Доля Є.В. 6(12)
Дорохова Л.П. 1(16), 4(33), 5(3)
Драпак І.В. 6(45)
Дроздова О.О. 6(83)
Друговіна В.В. 3(76)
Дубинський М.В. 5(37)
Дудка І.В. 6(93)

Дульцева О.В. 1(69)
Дьякова Л.Ю. 2(38)

Євтушенко О.М. 4(33)
Єлагін В.В. 2(50)
Ємельянова І.В. 6(74)
Єрмоленко Т.І. 4(82), 6(15)
Єрьоміна З.Г. 3(76)

Жадько С.В. 6(6)
Жельман В.О. 6(87)
Жернокльов В.М. 3(49)
Журавель І.О. 6(74)
Журахівська Л.Р. 3(67)

Загорій В.А. 1(49), 2(38), 3(90)
Зайцев О.І. 2(80), 3(83)
Заліська О.М. 2(28, 34), 3(21), 4(10), 5(22)
Зволінська Н.М. 3(62)
Зіменковський Б.С. 5(70)

Ісаєв С.Г. 3(76), 5(76)

Кабба Самер 6(60)
Карамавров В.С. 2(83)
Карпов О.І. 1(36)
Кініна О.С. 3(80)
Кирієнко Д.В. 1(100), 3(98)
Кисличенко В.С. 2(83), 3(95), 6(54)
Кіскіна О.В. 5(17)
Кічимасова Я.С. 6(76)
Кленіна О.В. 6(45)
Клюйко В.М. 1(100)
Книга О.П. 5(98)
Кобзар Н.П. 5(76)
Коваленко С.І. 6(38)
Ковальов С.В. 6(74)
Ковтун В.П. 1(92), 2(92)
Кожухова Т.В. 4(15)
Козирева О.В. 4(62)
Коляда В.В. 4(93)
Комаревцев В.М. 6(99)
Комаровська-Порохнявець О.З. 3(67)
Коритнюк Р.С. 6(25)
Костіна Т.А. 6(54)
Костюк М.Р. 6(87)
Котвицька А.А. 4(76)
Котов А.Г. 6(70)
Кочкодан В.М. 5(80)
Кравченко В.І. 2(50)
Красніанська Т.М. 3(25), 4(5)
Кузнецова В.Ю. 3(95)
Курловець Л.М. 2(97)
Кухар О.О. 4(66)
Куценко С.А. 1(16), 4(33), 5(3)
Кущик Р.В. 1(81), 2(97)
Кучер М.М. 1(42)

Левицька О.Р. 1(10)
Лесик Р.Б. 1(57), 2(71), 5(70), 6(33)
Лисак Г.М. 2(16), 3(3)
Лисоченко Л.М. 6(51)
Лисун В.М. 3(67)

Макан С.Ю. 5(93)
Макончук Д.Ю. 3(67)
Малиновська С.А. 2(80), 3(83)
Малішевська А.В. 1(64)
Маміна О.О. 2(87), 5(87)
Мандюк Я.О. 6(3)
Марінцова Н.Г. 3(67)
Марсов М.Г. 3(86)
Мартинов А.В. 2(83), 6(54)
Мартюшова В.М. 1(25)
Марчишин С.М. 1(75)
Мізюк Р.М. 2(97)
Мнушко З.М. 1(16), 2(16, 26), 3(3), 4(29, 33), 5(3), 6(6, 21)
Мороз К.А. 2(93)
Моспан І.В. 5(102)

- Немченко А.С. 4(22), 4(76)
 Нікітюк В.Г. 5(42)
 Ніколаєвський А.М. 5(98)
 Ніколаєнко В.Б. 6(93)
 Новіков В.П. 3(67)
 Носенко О.А. 2(38)
 Оглобліна М.В. 1(57)
 Огороднік В.В. 3(25)
 Огурцов В.В. 6(45)
 Омельченко Л.І. 6(93)
 Омельянчик Л.О. 6(101)
 Павлій О.І. 3(76)
 Павлов С.В. 6(38)
 Палій В.І. 5(42)
 Панімарчук О.І. 3(73)
 Панфілова Г.Л. 4(22)
 Парновський Б.Л. 1(3), 2(34), 4(10)
 Насітий М.І. 1(25)
 Пестун І.В. 4(29, 33)
 Пилипенко І.В. 3(62)
 Пилипчук В.С. 5(102)
 Підпружников Ю.В. 1(25), 5(42)
 Погоріла Л.І. 1(88), 6(66)
 Пономаренко М.С. 3(21)
 Пономаренко Т.М. 1(20)
 Посилкіна О.В. 4(48, 62)
 Посохова К.А. 2(57)
 Приходько Т.В. 1(72)
 Пушак К.І. 1(3), 5(22)
 Резніченко В.М. 3(98)
 Рогуля О.Ю. 4(33)
 Руденко В.В. 3(38), 6(25)
 Сабо Янош 3(25)
 Сагайдак Р.В. 4(59)
 Сафіуліна З.Р. 4(29)
 Сиваченко Т.П. 2(50)
 Слабий М.В. 2(34), 3(31), 4(12), 5(31), 6(30)
 Славінський В.П. 5(62)
 Слободянюк М.М. 6(6)
 Сметаніна К.І. 1(8)
 Смульський С.П. 5(93)
 Соленікова С.М. 3(86)
 Сотникова О.П. 6(70)
 Сотникова Н.В. 4(33), 6(21)
 Степанюк Г.І. 3(67)
 Стрижак С.К. 6(93)
 Сур С.В. 3(62)
- Суріков О.О. 4(76)
 Сятина В.Я. 4(71)
 Тендітна О.М. 3(67)
 Терещук С.І. 3(31), 4(66)
 Терещук Т.О. 3(31)
 Тисячна О.В. 3(49)
 Тищенко В.К. 6(93)
 Тіманюк В.М. 4(48)
 Тодорова В.І. 3(90), 5(102)
 Толочко В.М. 2(22), 4(82), 6(15)
 Трохимчук В.В. 4(38), 5(17)
 Турчин В.І. 2(50)
 Тутутченко О.В. 4(29)
 Федін Р.М. 2(93)
 Федорчук Ю.В. 1(94)
 Федченкова Ю.А. 6(63)
 Фесюнова Г.С. 6(70)
 Філіпенко Г.А. 5(98)
 Фрич Н.І. 2(97)
 Фурса М.С. 1(92), 2(92), 3(86)
 Хворост О.П. 6(63, 76)
 Хименко С.В. 2(38)
 Хілал Н. 5(80)
 Хомин Я.В. 3(31)
 Чимбалюк В.І. 6(87)
 Ципкун А.Г. 6(93)
 Чикалова І.Г. 2(50)
 Чикалова С.О. 3(62)
 Чорноус В.О. 3(73)
 Чукмасова М.А. 1(100)
 Чухрай І.Л. 3(31)
 Шабельник К.П. 6(38)
 Шаповалов В.В. 4(93, 99)
 Шаповалова В.О. 4(93, 99)
 Шевельєва Н.Ю. 5(76)
 Шевцов І.М. 6(54)
 Шеремета Р.О. 3(67)
 Шкляєв С.А. 6(51)
 Шкреботько П.Ю. 1(92), 2(92)
 Шматенко О.П. 1(72)
 Шолайко Н.В. 2(26)
 Щербак О.В. 1(100)
 Яковлєва Л.В. 1(94)
 Янишин У.Я. 5(27)
 Ясна Н.С. 6(54)
 Яцкова Г.Ю. 1(3)

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

Журнал включене до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення, Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів

Розрахунковий рахунок журналу: Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я», ЗКПО 02473139 Печерське відділення Київської міської філії АКБ «Укросцбанд», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал».
01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 486-18-29.

Фармацевтичний журнал № 6, листопад—грудень, 2005. 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. Тел. 486-18-29.

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

Здано до набору 14.11.2005. Підписано до друку 12.12.2005. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,47. Зам. 5-2191

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19.
ЗАТ «ВІПОЛЬ», ДК № 15, 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.