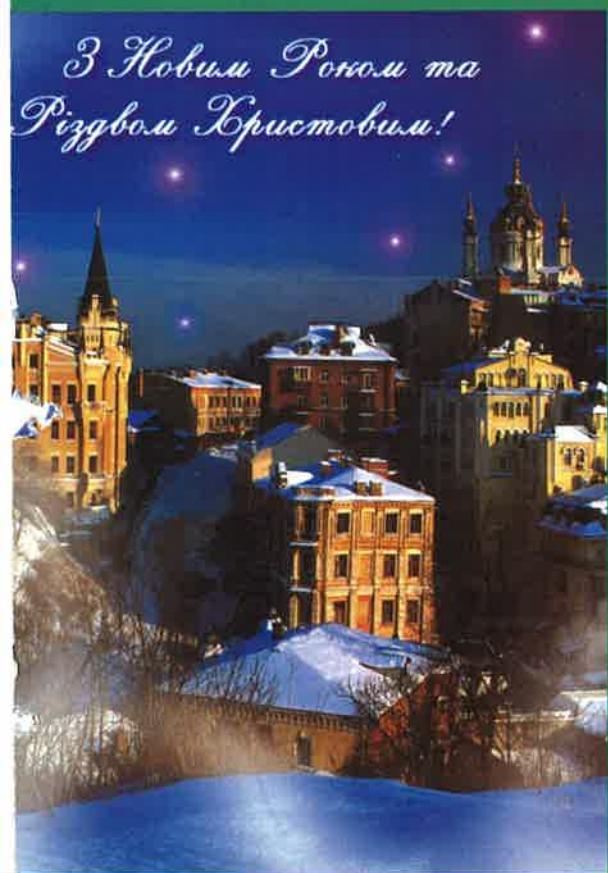


ISSN 0367-3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



З Новим Роком та  
Різдвом Христовим!

6 · 2006

# Колдакт бронхο

Вживаєте –  
про кашель  
забуваєте!



## Новий комбінований сироп

- Ефективний для полегшення сухого кашлю
- Сприяє відкашлюванню
- Виявляє протизапальну дію
- Використовується при гострих та хронічних станах

Телефон гарячої лінії (дзвінки безкоштовні): 8 800 501 60 30

Перед використанням обов'язково ознайомтеся з інструкцією та порадьтеся з лікарем!

**RANBAXY**  
[www.ranbaxy.com.ua](http://www.ranbaxy.com.ua)

Реклама. Лікарський засіб. Зберігати в недоступному для дітей місці. Відпускається без рецепту. Р. л. МСЗ України № ЦА/0210/02-01 від 25.01.05. виробник: "Ранбаксі лабораторія" Імпакт", Індія. Склад: анбрексолу (дексброрексол), клорфенідіну малеат, глафеназин, фенілфеніну пароксозид.

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ

2006 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

- Громовик Б.П., Борищук В.О., Мокрянин С.М., Кухар О.О. Дослідження стратегічних пріоритетів управління фармацевтичними організаціями за умови змін середовища функціонування ..... 3

- Кричковська А.М., Марінцова Н.Г., Червецьова В.Г., Комар В.С., Хоменко А.І., Новіков В.П. Оптимізація фінансування лікарського забезпечення шляхом державного регулювання цін та створення системи страхової медицини ..... 9

- Мнушко З.М., Тіманюк І.В., Преснякова В.В. Дослідження ринку та доступності протигрибкових лікарських засобів ..... 15

### ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

- Слабий М.В. Аналіз динаміки підготовки провізорів у вищих навчальних закладах МОЗ України за 2001—2006 роки ..... 22

### ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

- Шаповалова В.О., Юхта Л.О., Шаповалов В.В., Коляда В.В. Фармацевтичне право: заходи протидії незаконному транзитному перевезенню контролюваних засобів та речовин ..... 27

### ПРОДУКИ ФАРМАКОНУТРИЦІОЛОГІЇ ЯК ДЖЕРЕЛО ПОПОВНЕННЯ АРСЕНАЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Сметаніна К.І. Фармаконутриціологія як науково обґрунтований напрямок профілактичного використання біологічно активних добавок. Повідомлення I ..... 33

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Зіменковський Б.С., Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б., Куцік Р.В., Атаманюк Д.В. Вивчення антимікробної активності та молекулярне моделювання похідних тіазолідину з піразоло-бензоказиновим фрагментом у молекулі як потенційних інгібіторів МурВ-ферменту ..... 41

- Щербаков О.Б., Корчак Г.І., Сурмашева О.В., Скороход І.М., Міхєнкова Г.І., Горваль А.К. Вивчення антимікробної активності синтезованих комплексних сполук йоду та срібла ..... 49

- Липка В.В. Вивчення методу ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів біофлавоноїдної фракції ..... 54

- Гайдук О.В., Панталер Р.П., Бланк А.Б. Експрес-тест для ідентифікації похідних нотатізину в лікарських препаратах ..... 58

- Яковішин Л.О., Кузнецова Г.Л., Рубінсон М.А., Корж О.М. Визначення тритерпенових созидів у препараті «Геделікс» за допомогою тонкошарової хроматографії ..... 62

- Кухтенко О.С., Ханін В.А., Грудко В.О. Розробка методу кількісного аналізу діючих ін супозиторіїв «Проктопантезин» ..... 65

- ажеєвський М.Є., Миронюк П.Л. Хемілюмінесцентне визначення допаміну та інших розчинах за допомогою нітрату 9-ціано-10-метилакридинію ..... 69

- вчишин С.В., Панько А.В., Суховій М.В., Авер'янов Є.В., Семеняка В.І., Петренко О.О. О-механічні та лікувальні властивості ранозагоювальної та кровоспинної композиції каоліну та кремнезему ..... 73

- Т.С., Ткачук І.О., Скрипник Ю.В. Використання протизапальних і знеболюючих олій чайного дерева у стоматології ..... 78

- Г.М., Кошова О.Ю. Гепатопротекторна активність екстракту пирю повзучого ..... 80

- Ковальчук Т.В., Гудзенко А.В. Кульбаба лікарська: розробка методики сировини ..... 84

- Доля В.Г. Технологічні аспекти створення інфузійних лікарських нокислот ..... 88



Кушнарьов Є.А., Гладух Є.В., Шматенко О.П. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини при одержанні фіточай в у фільтр-пакетах. Повідомлення I .... 93

#### ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Рехлецька О.В., Калинюк Т.Г., Ващенко К.Ф., Бензель Л.В., Вольбин С.В. Застосування ефірних олій для лікування вугрової хвороби ..... 98

Авторський покажчик статей, опублікованих у «Фармацевтичному журналі» за 2006 рік .... 103

---

## До відома авторів!

Адреса редакції: 04112, м. Київ-112,  
вул. Дорогожицька, 9, кімната 47.  
Тел./факс (044) 205-49-19.

---

#### 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, д-р фармац. наук, професор, 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. КОРНІНЮК, 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. МЕШИШЕН, д-р біол. наук, професор, 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, академік 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 М.О.І. ГРІЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, д-р фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, професор, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, Ф.А. КОНЄВ, д-р фармац. наук, О.П. ЛАЗАРЄВ, д-р біол. наук, А.П. ЛІФ канд. с.-г. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, професор, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, професор, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, д-р фармац. наук, Ф.І. МАМЧУР, д-р фармац. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, професор, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, професор, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац. наук, професор, О.І. РУДЕНКО, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.ЧУК, д-р фармац. наук, професор, Ф.П. ТРІНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН чл.-кор. НАН і АМН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук

Б.П. ГРОМОВИК, д-р фармац. наук, проф., В.О. БОРИЩУК, канд. фармац. наук, доц., С.М. МОКРЯНИН, асистент, О.О. КУХАР, канд. фармац. наук

Одеський державний медичний університет,  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,  
Медичний інститут Української асоціації народної медицини

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТРАТЕГІЧНИХ ПРИОРИТЕТІВ УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ОРГАНІЗАЦІЯМИ ЗА УМОВИ ЗМІН СЕРЕДОВИЩА ФУНКЦІОНУВАННЯ

**Ключові слова:** фармацевтична організація, зовнішнє та внутрішнє середовище, стратегічне управління змінами, форми і шляхи пристосування до змін

**Постановка проблеми у загальному вигляді.** Фармацевтична організація як відкрита система знаходиться у постійній взаємодії із зовнішнім середовищем, характерною рисою якого є турбулентність і непередбачуваність змін, котрі проявляються в невизначеності і нестабільноті поведінки споживачів, постачальників, конкурентів, державних органів влади, законодавчих актів, інфраструктури тощо [6]. Тому фармацевтична організація змушена пристосовуватися до змін зовнішнього середовища, щоб зберегти або підвищити рівень своєї конкурентоспроможності. Проте за останній час велика частина оптових фармацевтичних підприємств та аптек (насамперед комунальної форми власності) зазнавала невдач у реалізації своєї місії через неадекватну стратегічну реакцію на зміну вимог зовнішнього середовища, що засвідчує про необхідність опрацювання методологічних підходів з пристосування фармацевтичної організації до динамічних умов існування.

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** З питань пристосування організацій до змін зовнішнього середовища є чимало досліджень, результати яких знайшли відображення у відповідних теоріях. Так, основою теорії формальної раціональності є твердження, що в організації у процесі її розвитку засоби досягнення цілей стають все обмеженішими, тому для того, щоб вижити, вона повинна набути типізованих ознак раціональності, а саме пристосуватися до умов існування на підставі масового уподібнення [11]. На відміну від теорії формальної раціональності теорія ізоморфізму стверджує, що головною причиною можливості та необхідності трансформації організації є подібність зовнішніх умов існування, обумовлених відносною гомогенністю впливу факторів зовнішнього середовища [10]. Питання розвитку фармацевтичних організацій знайшли грунтовне відображення також у працях вітчизняних науковців [4, 5]. При цьому діагностика діяльності вітчизняних аптек показала, що ними зас滔совувалися такі шляхи управління змінами, тобто внутрішньої структурної перебудови з корекцією цілей та форм розвитку [1]:

— ігнорування, тобто не сприйняття змін в надії, що вони щезнуть самі по собі. Ця стратегія управління змінами значною мірою притаманна комунальним аптекам;

— реактивний, тобто запізнене реагування на зміни зовнішнього або внутрішнього середовища, що є визначальним для частини колективних аптек, утворених внаслідок приватизації аптек комунальної форми власності у середині 90-х років минулого століття;

— проактивний, тобто попередня підготовка до змін, передбачення та планування їх, очікування певних зрушень у зовнішньому середовищі та всередині організацій, введення організаційних змін заздалегідь. Цю стратегією сповідують аптеки та аптечні мережі, що взяли на озброєння сучасні теорії фармацевтичного управління.

Проте механізм реалізації процесу пристосування фармацевтичних організацій вивчений недостатньо, хоча динамічний розвиток ринкових відносин у фармацевтичній галузі передбачає необхідність постійного удосконалення теоретичних і методологічних положень, пов'язаних з опрацюванням практичних рекомендацій управління фармацевтичними організаціями. Насамперед це стосується формування конкретної технології менеджменту змін, тобто процесу послідовного безперервного перебігу основних функцій менеджменту, в результаті якого реалізуються його спеціальні функції, що спрямовані на трансформування фармацевтичної організації до змін умов функціонування в такий спосіб, щоб забезпечити якнайповнішу реалізацію своєї місії та цілей.

**Формулювання цілей статті.** Ураховуючи вищезазначене, ми поставили собі за мету розкрити сутність та зміст стратегічних пріоритетів управління фармацевтичними організаціями як відкритими системами за умов динамічного зовнішнього середовища. При проведенні дослідження використані методи спостереження, порівняння, аналізу, синтезу, формалізації та моделювання.

**Виклад основного матеріалу.** У процесі розбудови національного фармацевтичного ринку стратегічні пріоритети управління фармацевтичними організаціями трансформуються і впливають один на одного з різним ступенем реагування, що суттєво утруднює пошук оптимального варіанту використання ресурсів, які є в розпорядженні організації. Перспективу та орієнтир майбутньої діяльності фармацевтичної організації визначає функція менеджменту — планування, у процесі якого встановлюють місію, візію та цілі, проводять аналіз середовища існування, оцінку стратегічних альтернатив. Опрацювання стратегії діяльності організації здійснюється шляхом стратегічного планування, яке полягає у передбаченні ймовірних змін у середовищі функціонування організації та їх можливого впливу на результати діяльності. Стратегічне планування базується на використанні сукупності способів та прийомів, що дозволяють на засадах оцінювання та аналізу ретроспективних зовнішніх і внутрішніх даних, а також їх змін в аналізованому періоді часу сформувати судження певної вірогідності стосовно майбутнього розвитку об'єкта під впливом факторів середовища існування. Способом же реалізації обраної стратегії з метою досягнення виконання місії організації є тактичне планування.

Процес прийняття і здійснення стратегічних рішень, центральною ланкою якого є стратегічне планування, являє собою стратегічне управління. Під ним розуміють діяльність, спрямовану на досягнення цілей організації в умовах динамічного, мінливого і нестабільного зовнішнього середовища, шляхом проведення своєчасних змін як усередині організації відповідно до вимог оточення, так і в зовнішньому середовищі з метою формування конкурентних переваг, що дозволяють ефективно функціонувати організації у довгостроковій перспективі [2]. Теоретичним підґрунтам стратегічного управління є сім базових принципів [9], а саме:

— принцип рефлексії, який свідчить про те, що ефективність стратегічних рішень визначається не тільки ступенем оцінки об'єктивних факторів, але і тим, як враховуються інтереси суб'єктів з їх рефлексіями у внутрішньому та зовнішньому середовищах, тобто з їх переходами з однієї позиції на іншу, що перетворює минулу діяльність (ситуацію) в об'єкт аналізу та змін;

— принцип самоорганізації, який вказує на те, що організація може функціонувати не тільки зменшуючи небажані відхилення, але і збільшуючи бажані за допомогою позитивного зворотного зв'язку;

— принцип обмеженої раціональності, при якому рішення ухвалюється на основі прогнозної інформації та знань про тенденції зміни факторів зовнішнього середовища. Ці рішення підлягають коректуванню в міру надходження нових даних до моменту початку їх реалізації та подальшої адаптації у ході реалізації;

— принцип самовизначення, який полягає в тому, що організація сама по собі не тільки визначає своє положення в зовнішньому середовищі, але й оцінює свій вплив на це середовище, тобто є активним її елементом;

— принцип диверсифікації, який направлений на вирішення проблеми раціонального використовування ресурсів шляхом повнішого зачленення в підприємницький обіг усіх наявних ресурсів організації при найефективнішому їх розподілі між альтернативними варіантами використання;

— принцип резервування, відповідно до якого для ефективного управління необхідно мати резерви, а щодо управління ресурсами (асортиментом готової продукції) треба мати у своєму розпорядженні резерви ресурсів (готової продукції);

— принцип безперервної адаптації, який забезпечує можливість випереджаючих дій у разі непередбачених обставин та отримання на виході сукупності стратегічних планів діяльності організації, призначених для використання при певному збурі обставин.

Тому зміни зовнішнього середовища можуть відкривати для фармацевтичної організації нові сприятливі можливості, мати негативний вплив або їх дія може бути не визначеною. Ступінь передбачуваності змін визначається об'єктивними ознаками динамізму факторів середовища впливу, що обумовлюють рівень його нестабільності, а також суб'єктивною здатністю організації передбачувати ймовірні зміни [8]. При цьому їх можна класифікувати за напрямком, характером, обсягом та інтенсивністю впливу. Цим визначається зміст реакції на зміни середовища існування та вибір моделі стратегічного управління процесом пристосування. Як видно з даних, поданих на схемі 1, можна виділити два основних види реакцій:

— термінову стратегічну реакцію — відповідь фармацевтичної організації на суттєві, незворотні, комплексні (обмежені), негативні (позитивні) зміни. При затримці відповіді наслідки таких змін для фармацевтичної організації можуть бути катастрофічними як у разі неконтрольованого поширення негативних змін, які можуть поставити питання про саме існування організації, так і за умови невикористання потужних позитивних зрушень, що загрожує втратою конкурентних позицій, особливо за умови адекватної реакції конкурентів;

— поточну стратегічну реакцію — відповідь фармацевтичної організації на суттєві, зворотні, комплексні (обмежені), позитивні (негативні), а також на несуттєві, незворотні, комплексні (обмежені), негативні (позитивні) зміни. Це означає планову підготовку до змін внаслідок їх очікування на підставі вивчення зрушень у середовищі функціонування.

Стратегічна реакція фармацевтичної організації повинна проявлятися не лише в глибинній трансформації її внутрішнього середовища відповідно до суттєвих незворотних змін зовнішнього середовища. Вона діє у поєднанні з елементами корпоративного впливу на зовнішні чинники і передбачає коригування параметрів зовнішнього середовища у вигідному для себе баченні.

Оскільки такі дії потребують значних ресурсних зусиль, рішення про регулювання умов зовнішнього середовища мають бути економічно та організаційно виваженими і послідовними. Проте необхідно розуміти, що протидія суттєвим негативним змінам можлива, але не безмежна внаслідок зверхності зовнішнього середовища фармацевтичної організації над внутрішнім (схема 2). Успішність протидії залежить від відповідності між складністю і швидкістю прийняття стратегічних управлінських рішень у фармацевтичній організації та складністю і швидкістю самих змін.

Середовище можна коригувати, але не можна змінити повністю, тому що глибина корекції залежить від умов існування та можливостей фармацевтич-

Схема 1

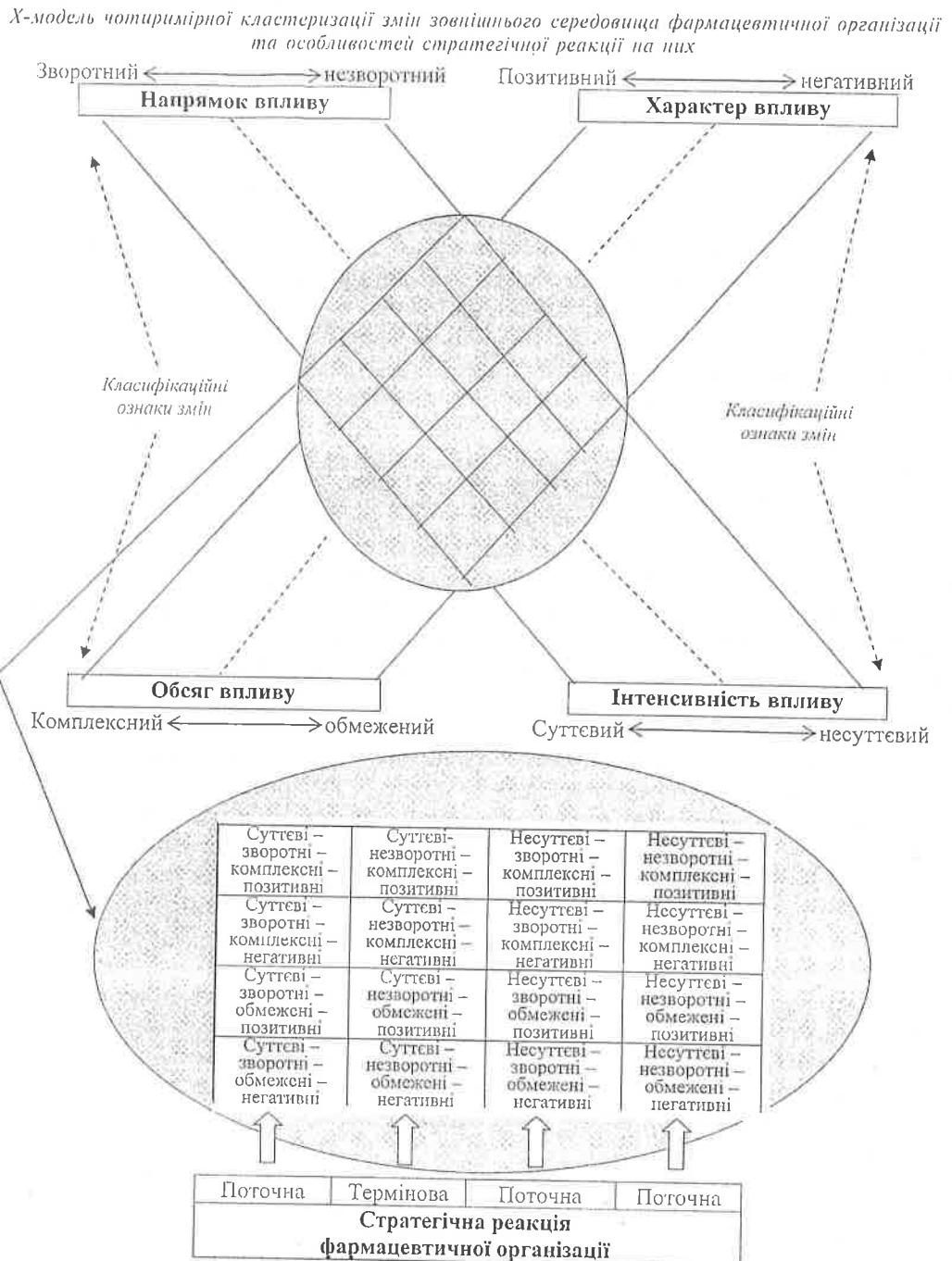


Схема 2

Взаємозв'язок зовнішнього і зовнішнього середовища фармацевтичної організації



ної організації. Тому важливим і складним питанням є вибір форми відповіді (реакції) — внутрішньої, зовнішньої чи обопільної. Сутність першої форми полягає у трансформації внутрішнього середовища до змін зовнішнього, другої — у коригуванні параметрів зовнішнього середовища. Внутрішня трансформація показана при обмеженості ресурсів, необхідності термінової реакції та невизначеності обсягів діяльності фармацевтичної організації, коригування зовнішніх умов діяльності — при контролюванні суттєвих незворотних змін середовища, наявності резервних ресурсів, вагомості та високого рівня спеціалізації фармацевтичної організації на ринку, обопільне пристосування — при суттєвих, незворотних, комплексних змінах середовища, достатності ресурсів і високому рівні диверсифікованості фармацевтичної організації.

Стратегічна реакція на зміни зовнішнього середовища фармацевтичної організації може реалізовуватися через систему моделей стратегічного управління [7]. Як видно з даних, наведених у табл. 1, на сьогодні можна запропонувати п'ять основних моделей: модель аналітичного управління, модель формалізованого стратегічного управління, модель ситуативного управління, модель принципологічного управління та модель бенчмаркінгового управління (остання пропонується нами). Вибір моделі стратегічного управління визначається, насамперед, напрямком, характером, обсягом та інтенсивністю впливу факторів зовнішнього середовища.

Таблиця 1

*Характеристика моделей стратегічного управління*

Назва моделі	Сутність моделі	Основний методологічний інструментарій
Модель аналітичного управління	Майбутнє неможливо дослідити методами екстраполяції, але характер змін цілком передбачуваний	SWOT-аналіз
Модель формалізованого стратегічного управління	Чітка регламентація процедур, обґрутування і реалізації стратегії	Кількісні та сценарні прогнози
Модель ситуативного управління	Реакція на прояв змін факторів зовнішнього середовища повинна бути швидкою та адекватною	Завчасне (на ранніх стадіях появи ознак загроз) нарощування гнучкості
Модель принципологічного управління	Прогнози при подальшому ускладненні зовнішнього середовища будуть помилковими, а стратегічні рішення необґрутованими	Визначення принципів поведінки організації на підставі інтуїтивного та ситуативного управління
Модель бенчмаркінгового управління	Узагальнення щодо лідерів фармацевтичного підприємництва досвіду управління процесом пристосування	Бенчмаркінг

Залежно від швидкості та обсягу реакції на зміни середовища функціонування фармацевтичної організації можна здійснювати вибір з чотирьох шляхів пристосування: адаптація, реконструкція, еволюція та революція [3]. Як видно з даних запропонованої матриці (табл. 2), шлях адаптації показаний при поточному пристосуванні окремої підсистеми фармацевтичної організації. Якщо ж цю підсистему організації необхідно трансформувати терміново, то варто використати шлях реконструкції. У разі поступового пристосування всієї організації обирають еволюційний, а термінового — революційний шлях.

Таким чином, стратегічні пріоритети управління фармацевтичними організаціями за умови змін середовища функціонування мають бути націлені на майбутнє організації, визнання особливої важливості і відповідності вимогам середовища обраної стратегічної реакції. При цьому критерієм є відповідність її зовнішньому середовищу. У відповіді фармацевтичної організації на зміни повинен простежуватися логістичний підхід — необхідна стратегічна реакція (поточна або термінова) необхідної якості (внутрішня, зовнішня чи обопільна), необхідного обсягу (часткова, повна), в необхідному місці (конкретна фармацевтична організація), в необхідний час, з необхідними витратами.

Таблиця 2

Матриця «швидкість—обсяг» пристосування до змін умов існування фармацевтичної організації

Швидкість реакції	Обсяг трансформації	
	часткова	повна
Термінова	Шлях реконструкції	Шлях революції
Поточна	Шлях адаптації	Шлях еволюції

## Висновок

На основі методів спостереження, порівняння, аналізу, синтезу, формалізації та моделювання розкрита сутність і зміст стратегічних пріоритетів управління фармацевтичними організаціями, як відкритими системами, за умов динамічного зовнішнього середовища.

- Громовик Б.П., Серебрякова О.В. Створення, виробництво, стандартизація, фармаекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участию. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. — С. 445—448.
- Закирона Д.Ф. // Вести. ТИСБИ. — 2004. — № 1. — С. 37—45.
- Козаченко С.В., Ярошенко Ф.А. // Вісн. Академії економ. наук України. — 2003. — № 2 — С. 3—11.
- Кузьмін О.Є., Громовик Б.П., Гасюк Г.Д. та ін. Менеджмент у фармації: Підручник / За ред. О.Є. Кузьміна і Б.П. Громовика. — Вінниця: Нова книга, 2005. — 448 с.
- Мнушко З.М., Діхтар'єва Н.М. Менеджмент і маркетинг у фармації. Ч. I. Менеджмент у фармації. Підручник для фармац. вузів та факультетів / За ред. З.М.Мнушко. — Основа: Вид-во Укр. ФА, 1998. — 255 с.
- Семенів О.М., Грибик І.І. // Вісн. НУ «Львівська політехніка». — 2004. — № 507. — С. 70—75.
- Смолін І.В. // Статистика України. — 2003. — № 4. — С. 52—55.
- Смолін І.В. // Там же. — 2004. — № 1. — С. 87—90.
- Шапошников О.В. Методология стратегического управления промышленным предприятием <http://www.uran.donetsk.ua/~masters/2003/fem/shaposhnikov/diss/index.htm>.
- DiMaggio P.J., Powell W.W. // Am. Soc. Rew. — 1983. — Vol. 48. — P. 147—160.
- Weber M. Economy and Society. — Berkeley: University of California Press, 1978. — Vol. 2. — 1248 р.

Надійшла до редакції 15.05.2006.

*Б.П.Громовик, В.А.Борищук, С.М.Мокрянин, А.А.Кухар*

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ПРИОРИТЕТОВ  
УПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ  
В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ СРЕДЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

**Ключевые слова:** фармацевтическая организация, внешняя и внутренняя среда, стратегическое управление изменениями, формы и пути приспособления к изменениям

На основании методов наблюдения, сравнения, анализа, синтеза, формализации и моделирования раскрыта сущность и содержание стратегических приоритетов управления фармацевтическими организациями как открытыми системами в условиях динамической внешней среды.

*B.P.Hromovskyk, V.O.Boryshchuk, S.M.Mokryanyin, O.O.Kukhar*

THE RESEARCH OF STRATEGIC PRIORITIES OF MANAGEMENT  
OF PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS IN CONDITIONS OF CHANGE  
OF ENVIRONMENT OF FUNCTIONING

**Key words:** pharmaceutical organization, external and internal environment, strategic management of changes, form and way of the adaptation to changes of external environment

## SUMMARY

On the basis of methods of supervision, comparison, analysis, synthesis, formalization and modeling the essence and contents of strategic priorities of management of pharmaceutical organizations, as by open systems, in conditions of dynamic external environment is investigated.

А.М.КРИЧКОВСЬКА, Н.Г.МАРІНЦОВА, канд. хім. наук, доц.,  
В.Г.ЧЕРВЕЦОВА, канд. біол. наук, доц., В.С.КОМАР, канд. фармац. наук, доц.,  
А.І.ХОМЕНКО, В.П.НОВІКОВ, д-р хім. наук, проф.

Національний університет «Львівська політехніка»,  
Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

## ОПТИМІЗАЦІЯ ФІНАНСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ШЛЯХОМ ДЕРЖАВНОГО РЕГУЛЮВАННЯ ЦІН ТА СТВОРЕННЯ СИСТЕМИ СТРАХОВОЇ МЕДИЦИНІ

**Ключові слова:** система медичного страхування, фінансування, приватні,  
державні соціальні фонди

Характерною ознакою розвинutoї ринкової економіки є вільні відносини між суб'єктами господарювання та вільне ціноутворення. Однак ринок лікарських засобів (ЛЗ) має певні особливості. По-перше, пацієнт не впливає на вибір препарату, виписаного лікарем. Часто препарати для лікування одного захворювання не можуть взаємозамінюватись. По-друге, для ринку ЛЗ характерним є те, що частина видатків сплачується не споживачем, а державними структурами соціального забезпечення.

Загалом державне регулювання ціноутворення має місце як в економічно розвинутих країнах, так і в країнах зі змішаною економікою, яка базується на ринковій конкуренції та макроекономічному регулюванні з боку держави.

Таким чином, на фармацевтичному ринку будь-якої держави поряд із саморегулюванням цін на ЛЗ на цей процес впливатимуть нормативні акти, прийняті відповідними державними органами.

Важливою проблемою для суб'єктів фармацевтичного ринку є прогноз подальшого розвитку галузі та прийняття правильного рішення щодо розширення або звуження підприємницької діяльності, планування можливих змін її форми.

Метою наших досліджень є аналіз змін державного регулювання цін у фармацевтичній галузі та їх вплив на формування джерел фінансування системи охорони здоров'я, а також встановлення пріоритетних напрямків, за якими повинні йти у своєму бізнесі суб'єкти фармацевтичного господарювання.

**Виклад основного матеріалу.** Переїзд держави до ринкових відносин у кінцевому підсумку сприяє розвитку економіки, однак при цьому збільшується кількість кризових ситуацій. Тому держава змушена втручатися в економічні процеси для згладжування негативних явищ, що має загалом антикризовий характер. Державний вплив на ціни здійснюється не лише через систему ціноутворення, а і через регулювання ставок оподаткування, відсоткових ставок на кредити, розмірів орендної плати, антимонопольне регулювання. Ступінь регулювання цін з боку держави визначається конкретними економічними умовами.

Згідно з Директивою 89/105 ЄС у табл. 1 наведені показники впливу європейських держав на процес ціноутворення у сфері охорони здоров'я.

Ураховуючи той факт, що видатки на ЛЗ становлять досить значний відсоток (7,7–31,0 %) від видатків на охорону здоров'я, стає зрозумілим, чому в більшості країн ЄС впроваджують закони по контролю за цінами. Вжиті заходи формують політику держав ЄС у галузі охорони здоров'я, яка має забезпечити найефективніше лікування громадян без зайвих соціальних витрат.

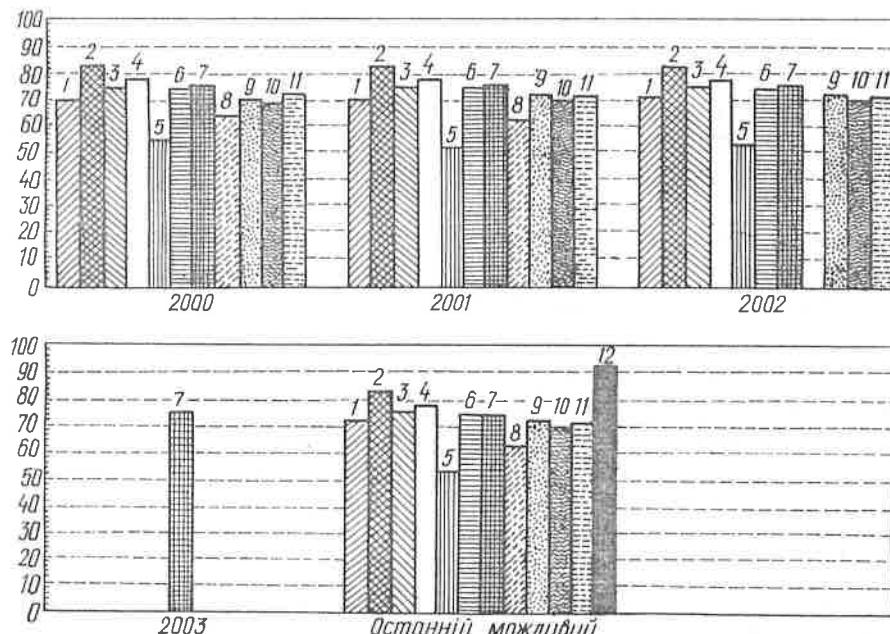
Беручи до уваги досвід європейських країн і те, що наша держава взяла курс на інтеграцію в ЄС, імовірно, більш жорстке регулювання цін на ЛЗ відбу-

Таблиця  
Показники впливу держави на процес ціноутворення

Держава	Витрати держави на ціноутворення	Загальні видатки на охорону здоров'я, у % від ВВП	Видатки на лікарські препарати, у % від витрат на охорону здоров'я	Компенсація вартості лікарських препаратів, у % від загальних видатків
Бельгія	Контроль за ціноутворенням	6,3	16,8	66
Данія	Вільне ціноутворення	6,1	11,1	61
Німеччина	Вільне ціноутворення	13,1	15,9	63
Греція	Контроль за ціноутворенням	6,6	31,0	70
Іспанія	Контроль за ціноутворенням	5,3	14,3	61
Франція	Контроль за ціноутворенням	8,2	17,1	64
Ірландія	Вільне ціноутворення разом з фармацевтичними фірмами	6,6	7,7	75
Італія	Контроль за ціноутворенням з урахуванням середніх цін в ЄС	5,2	17,9	69
Нідерланди	Вільне ціноутворення	9,9	7,7	68
Португалія	Контроль за ціноутворенням	3,7	30,6	62
Велика Британія	Вільне ціноутворення + контроль	6,7	11,6	78

ватиметься і в Україні. Такий розвиток фармацевтичної галузі був передбачений авторами раніше [5].

Необхідність державного регулювання яскраво демонструє наведена діаграма [3].



Діаграма державних (соціальних) витрат на охорону здоров'я в різних країнах, у % від загальних витрат:

1 - Бельгія, 2 - Данія, 3 - Франція, 4 - Німеччина, 5 - Греція, 6 - Ірландія, 7 - Італія, 8 - Нідерланди, 9 - Польща, 10 - Португалія, 11 - Іспанія, 12 - Україна

Частка державних витрат на охорону здоров'я, зокрема на стаціонарну допомогу та на медикаменти, відносно загальних витрат для України становить один з найвищих у світі показників.

Державною службою лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України винесено на публічне обговорення проект наказу МОЗ та Міністерства економіки з питань європейської інтеграції «Про затвердження Переліку вітчизняних та імпортних лікарських засобів і виробів медичного при-

значення, ціни на які підлягають державному регулюванню» [1]. Після обговорення та затвердження цей наказ повинен замінити аналогічний нормативний наказ № 480/294 від 03.12.2001 р.

У проекті за основу було взято Перелік ЛЗ, які можуть закуповуватись закладами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються державним або місцевим бюджетом. Базовий перелік затверджено наказом МОЗ України № 86 від 27.02.2006 р.

У проекті наказу запропоновано доповнити Базовий перелік низкою ЛЗ, а також виробами медичного призначення (ВМП). Нова редакція документа значно розширює сферу державного регулювання цін, оскільки запропонований Перелік включатиме понад 700 позицій. Слід відмітити, що в діючий на сьогодні норматив входить 130 міжнародних непатентованих найменувань ЛЗ, що дозволяє регулювати ціни на 900 позицій. Таким чином, можна очікувати, що введення Переліку з 700 міжнародних непатентованих найменувань збільшить кількість регульованих позицій ЛЗ приблизно в шість разів, що становитиме більшість лікарських засобів та виробів медичного призначення фармацевтичного ринку України.

Позитивним, на нашу думку, є також певне дублювання переліків, оскільки держава регулюватиме ціни на ліки, які закуповуються за бюджетні кошти, і відповідно зможе забезпечити належне фінансування державних лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ).

Універсальним інструментом державного підходу є формулярна система. За Державною програмою забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 роки, затверджену Постановою Кабінету Міністрів України № 1162 від 25.07.2003 р., відповідно до Національного переліку основних життєво необхідних лікарських засобів повинна бути розроблена формулярна система. Запровадження формулярної системи скероване на вирішення завдань соціального, клінічного та економічного характеру.

Ряд українських науковців [4], які досліджують регулювання ціноутворення за кордоном, вказують на активізацію та більш жорсткий підхід держав до цього питання. Так, у Російській Федерації із введенням додаткового лікарського забезпечення розширено перелік ЛЗ, ціни на які регулюються державою шляхом реєстрації митної вартості (цини виробника) та обмеженням оптово-роздрібних накладень. У результаті проведеного аналізу було встановлено, що рентабельність багатьох російських виробників сягає 100 % [4].

Наведені вище дані підтверджують проведені нами дослідження структури ціни на ЛЗ у країнах ЄС:

- виробництво — 40 %,
- розробки та дослідження — 15 %,
- медична інформація та реклама — 15 %,
- розподіл та реалізація — 9 %,
- адміністративні витрати — 11 %,
- прибуток та покриття ризику — 10 %.

Ураховуючи досвід державного регулювання цін у країнах ЄС і те, що наша держава взяла курс на інтеграцію в ЄС, можна прогнозувати встановлення подібної структури цін на лікарські препарати і в Україні. Така структура цін дозволить визначитись суб'єктам господарювання фармацевтичного ринку, оскільки, на нашу думку, левова частка вкладень, а, відповідно, і прибутку має належати виробникам ЛЗ. Рентабельність виробництва повинна сягати 100 і більше відсотків. На розподіл та реалізацію ЛЗ та ВМП припадатиме значно менша частка, як і прийнято в усьому світі, а саме ~ 9 %.

Слід зауважити, що сегмент виробників лікарських засобів значно менший, ніж сегмент посередників та операторів фармацевтичного ринку України. Отже,

при необхідності впровадження регуляторно-правових норм і контролю з боку державних органів за формуванням оптових цін на фармацевтичних підприємствах є процесом швидким та дійовим. Крім цього, державне регулювання даного процесу ціноутворення виявляє ресурси для можливого зниження рівня цін на ліки.

Як було зазначено вище (рис.), державні витрати на охорону здоров'я в Україні одні з найвищих у світі, а закупівля ЛЗ та ВМП для більшості лікувально-профілактичних закладів відбувається за бюджетні кошти з проведеним тендерних торгів; регулювання ціноутворення дозволяє по-новому підійти до проблеми фінансування охорони здоров'я.

В Україні широкий процес встановлення обсягу бюджету та розподіл коштів по різних державних відомствах традиційно виявляє відносну слабкість сфери охорони здоров'я, яка представлена МОЗ, порівняно з іншими міністерствами та силовими структурами. Кошти, які виділяються державою, не забезпечують належну медичну допомогу, оскільки задіяні не всі можливі джерела фінансування. Впровадження системи страхової медицини допоможе вирішити проблему такого недофінансування.

Дослідження літературних даних та практичний досвід функціонування існуючих систем охорони здоров'я (ОЗ) свідчить про те, що частка приватного медичного страхування в системі страхової медицини може бути лише додатковою і доповнювати обов'язкове (соціальне) страхування [6—8].

Для оптимального фінансування лікарського забезпечення створення системи страхової медицини як державної ланки і залучення функціонуючих приватних компаній було б рішучим кроком уперед до євроінтеграції. З фінансової точки зору лікарське забезпечення можна уявити у спрощеному вигляді як процес руху коштів: постачальник медичних послуг направляє кошти на задоволення потреб хворих, а хворі або сторонні платники (наприклад, страховики) направляють фінансові кошти постачальникам.

Система страхової медицини являє собою класичний трикутник: між споживачем і виробником медичних послуг існує страховик. Щоб фінансувати послуги охорони здоров'я, третій учасник безпосередньо або опосередковано повинен зібрати кошти від населення, яке він зобов'язується захистити від ризиків. Отриманий таким чином дохід використовується для компенсації витрат хворого або постачальника.

Закон України «Про страхування» від 2005 р. [2] дає визначення процесу страхування, в якому цей процес передбачає наявність трьох сторін: виробника послуг, споживача послуг та страховика.

Процес обігу страхових коштів проходить за двома механізмами: залучення та накопичення коштів, з одного боку, та розподіл виплат коштів, з другого. Для залучення коштів та створення грошових пулів у світових системах медичного страхування використовуються певні джерела фінансування, механізми залучення коштів та агентів інкасациї [6]. Джерелами фінансування можуть бути фірми, акціонерні товариства, підприємці, індивідуали, сім'ї та робітники, іноземні та вітчизняні недержавні організації та благодійні установи, іноземні уряди та компанії тощо.

Серед механізмів залучення страхових коштів розрізняють прямі і опосередковані податки, внески обов'язкового страхування і податки з зарплати, премії добровільного страхування, медичні депозитні рахунки, виплати готівки з кишені покупця послуг, позики, субсидії, дотації.

Агентами інкасациї можуть бути центральна, регіональна або місцева влада, залежний державний орган або агенція соціального страхування, приватні некомерційні або комерційні страхові фонди, постачальники медичних послуг.

Для забезпечення оптимального фінансування медичного обслуговування необхідно, щоб сума дохідної частини дорівнювала сумі видатків згідно з формулою фінансування Еванса [6]

$$СП + СС + ПГ + ПС = ЦК = ЮЯ.$$

Дохідна частина складається із суми податку (*СП*), обов'язкових внесків або внесків соціального страхування (*СС*), виплат готівкою та зборів з користувачів (*ПГ*) і з добровільних або приватних страхових премій (*ПС*).

Видаткову частину формулюють у результаті множення ціни (*Ц*) на кількість товарів та послуг (*K*). При цьому дохідна і розхідна частини, у свою чергу, повинні бути рівні доходу постачальників послуг системи охорони здоров'я — загальній кількості різноманітних вкладень (*Ю*), помножених на їх ціну (*Я*). Наведена формула не передбачає дефіциту і дозволяє розглянути різноманітні варіанти як поповнення дохідної частини, так і зменшення видаткової частини.

Вплив джерел фінансування (доходу) на ціну та кількість товарів та послуг (*ЦК*) і на сукупність різноманітних вкладень (*ЮЯ*), а також зворотний вплив представлених формулами Еванса. Концентрація важелів регулювання двох частин рівняння Еванса в руках держави дозволить уникнути низки проблем.

Лише деякі з європейських систем охорони здоров'я мають одне джерело отримання коштів дохідної частини. У більшості систем дохід складається з податкових надходжень, внесків соціального страхування, виплат готівкою з кишені хворого та приватних страхових компаній.

Основним джерелом фінансування є податкові надходження та соціальне медичне страхування. Податки — основне джерело доходів охорони здоров'я в Албанії, Великобританії, Данії, Іспанії, Італії, Казахстані, Литві, Польщі, Португалії, Румунії та Швеції. Соціальне страхування є основним джерелом для охорони здоров'я Угорщини, Німеччини, Нідерландів, Словенії, Франції, Хорватії, Чехії та Естонії. Обидва джерела відіграють важливу роль у фінансуванні охорони здоров'я Бельгії, Греції та Швейцарії.

В усіх європейських країнах, за винятком Франції та Нідерландів, виплати готівкою займають у структурі приватних витрат більш значне місце, ніж приватне медичне страхування. У Великобританії охорона здоров'я фінансується переважно шляхом прямого оподаткування. Адресні прибуткові податки відіграють першочергову роль у Франції та Італії. Цікавим є досвід Бельгії та Великобританії, де частина податків від продажу тютюнових виробів переходить на потреби охорони здоров'я.

На нашу думку, вибір методів фінансування необхідно здійснювати на основі поєднання кількох альтернативних джерел.

Основною привабливою рисою соціального медичного страхування для ряду країн була незалежність страхування від держави. В країнах Центральної та Східної Європи були створені єдині фонди медичного страхування, які функціонують в Угорщині, Словаччині, Хорватії, Естонії, Бельгії та деяких інших країнах.

Більшість країн стикається з проблемами, які пов'язані зі зростанням видатків та обмеженістю ресурсів. В арсеналі політиків три можливості: стримування видатків, збільшення фінансування охорони здоров'я або поєднання цих двох підходів. Небажання допустити надмірний ріст видатків призвело до змін у системі організації та фінансування охорони здоров'я. Проблема стримування видатків в охороні здоров'я індустріальних країн була предметом дискусій, починаючи з 70-х років минулого століття. Разом з тим, збалансований бюджет можливий лише за умови достатніх надходжень.

Оскільки масштабні державні кредити у багатьох країнах виключені з числа нормальних економічних методів, основна увага приділяється політиці забезпечення надходжень, або, іншими словами, фінансуванню охорони здоров'я на сталій основі.

Ріст видатків на охорону здоров'я пояснюється різними причинами, серед яких — старіння населення, особлива трудомісткість медичних послуг, швидкий розвиток техніки, тиск з боку постачальників послуг.

Зіткнувшись із зростанням видатків на охорону здоров'я, політики можуть вжити заходів по стримуванню видатків, які не є тотожними зростанню економічності. Політики також можуть спробувати підвищити технічну ефективність медичних послуг з метою максималізації віддачі від фінансових вкладень.

У 2005 р. [3] державні видатки на соціальне забезпечення у багатьох країнах стабілізувались, а видатки на охорону здоров'я в реальних сумах продовжують зростати. Існуючу тенденцію можна пояснити підвищенням частки валового доходу на душу населення цих країн.

Незважаючи на те, що діюча в Україні система приватного медичного страхування привносить вагомий внесок у лікарське забезпечення населення, лише створення системи загального (соціального) медичного страхування дозволить піднести медицину на якісно новий рівень.

## Висновки

1. Показано, що зміни у державному регулюванні цін фармацевтичної галузі, які повинні незабаром відбутися в Україні, носять позитивний характер і дозволять прискорити процес євроінтеграції.

2. Встановлено структуру ціни на ЛЗ, а, відповідно, і пріоритетні напрямки, за якими повинні йти у своєму бізнесі суб'єкти фармацевтичного господарювання. Жорстке регулювання процесу ціноутворення з боку держави вплине на формування джерел фінансування системи охорони здоров'я.

3. Зазначені зміни сприятимуть впровадженню в Україні системи загального медичного страхування.

1. Державна Служба лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України // [www.dslz.gov.ua](http://www.dslz.gov.ua)
2. Закон України «Про страхування». Документ 85/96-вр, редакція від 01.01.2005.
3. Медико-статистичне бюро МОЗ України // [www.medstat.com.ua](http://www.medstat.com.ua)
4. Немченко А.С., Кубарєва І.В. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. — 2006. — Вип. XV, Т. 2. — С. 420—421.
5. Новиков В.П., Кричковська А.М., Заярюк Н.Л., Болібрух Л.Д. та ін. // Вісн. Нац. ун-ту «Львівська політехніка»: Менеджмент та підприємництво в Україні: етапи становлення і проблеми розвитку. — 2003. — № 478. — С. 217—223.
6. Финансирование здравоохранения: альтернативы для Европы / Под ред. Э.Моссиалоса. — М.: ООО Изд-во «Весь Мир», 2002. — 354 с.
7. Kolarska-Bobinska Lena. Cztery reformy. Od koncepcji do realizacji. Oficyna Naukowa. — Warszawa, 2000. — 392 с.
8. Kolarska-Bobinska Lena. Druga faza polskich reform. Oficyna Naukowa. — Warszawa, 2000. — 209 с.

Надійшла до редакції 25.05.2006.

*А.М.Кричковская, Н.Г.Маринцова, В.Г.Червецова, В.С.Комар,  
А.И.Хоменко, В.П.Новиков*

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФИНАНСИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
ПУТЕМ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЦЕН И СОЗДАНИЕ  
СИСТЕМЫ СТРАХОВОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Ключевые слова:** система медицинского страхования, финансирование, частные, государственные социальные фонды

Проведен анализ изменений государственного регулирования цен фармацевтической отрасли и их влияния на формирование источников финансирования системы здравоохранения. Определены приоритетные направления, которых должны придерживаться субъекты фармацевтической отрасли в своем бизнесе. Исследуется по формуле Эванса взаимозависимость количества товаров и услуг, их цены на фармацевтическом рынке и формирование доходной части бюджета расходов на здравоохранение.

OPTIMIZATION OF FINANCING OF MEDICAL PROVIDING  
BY STATE ADJUSTING OF PRICES AND CREATION  
OF MEDICINE INSURANCE SYSTEM

**Key words:** medical insurance system, financing, private, government social funds

SUMMARY

The changes of the state adjusting of prices in pharmaceutical industry and their influence on forming of sources of financing of the guard of the health care system are analyzed. Priority directions are set, after which must go in the business of the subject pharmaceutical manage. Evans interdependence of amount of benefits and their price is explored after a formula at the pharmaceutical market and forming of profitable part of budget.

❸

УДК 615.282:339.1

З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., І.В.ТИМАНЮК, асистент,  
В.В.ПРЕСНЯКОВА

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ТА ДОСТУПНОСТІ  
ПРОТИГРИБКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ключові слова:** фармацевтичний ринок, доступність лікарських засобів, ліквідність цін, адекватність платоспроможності

Грибкові захворювання — актуальна проблема сьогодення. За останні 10 років кількість грибкових захворювань збільшилася в 2,5 раза. П'ята частина населення планети заражена грибковими інфекціями [1, 5]. Зростає поширеність мікозів стоп та оніхомікозів, якими хворіє кожен другий, що зумовлено, насамперед, погіршенням екології, а в деяких державах і соціально-економічною ситуацією [14]. Так, в Україні грибковими захворюваннями страждає 31 % населення, з них 52 % — оніхомікозом [16]. Однак ці захворювання діагностуються й успішно лікуються. Набагато небезпечнішими є глибокі і системні грибкові захворювання, діагностувати які значно складніше, а в запущеному стані вони навіть можуть привести до втрати кінцівок, а іноді до смерті [15].

Грибкові захворювання часто є супутніми захворюваннями. Це можна пояснити тим, що при лікуванні антибіотиками відновлюється кисле середовище, в якому багато бактерій гинуть. Грибки ж, навпаки, чудово себе почують у кислому середовищі. І тому в цих умовах, коли кількість хвороботворних бактерій знизилась, а нормальній захист ще не встиг відновитися, грибок починає активно розвиватися, що призводить до появи супутнього захворювання. Деякі лікарі призначають протигрибкові лікарські засоби (ПГЛЗ) як профілактичні при різних захворюваннях.

Серйозної уваги заслуговують питання про грибкові захворювання вуха, горла, носа як у дорослих, так і у дітей. Так, питома вага отомікозів серед отитів іншої етіології становить у дорослому віці 18,6 %, а в дитячому — 26,3 %. Росте кількість випадків захворювання грибковою ангіною або кандидозом мигдалин. Ще одне серйозне грибкове захворювання локалізується в пазуках носа. В останні роки почалися випадки виявлення хворих з тривалими запальними захворюваннями придаткових пазух носа, які безрезультатно лікуються найсучаснішими методами антибактеріальної терапії та шляхом хірургічних втручань. При аналізі захворюваності мікозом гортані встановлено, що у чоловіків вона вдвое вища, ніж у жінок. Очевидно, це можна пояснити більшою частотою

хронічних неспецифічних захворювань гортані у чоловіків, впливом різного роду подразників (куріння, алкоголь) [6]. Збудниками мікозів ЛОР-органів можуть бути особливо патогенні гриби, які викликають глибокі мікози. До останнього часу вважали, що глибокі мікози, такі як кокцидійоз, гістоплазмоз, бластомікоз, криптококоз, споротрихоз, — захворювання, властиві тільки країнам з тропічним вологим кліматом, і можуть бути поширені в епідемічних місцевостях. Але в останні роки дані захворювання привертають усе більше уваги медичних працівників, що обумовлено поширенням випадків цих тяжких мікозів у багатьох країнах, у т.ч. і в Україні. Узагальнення наданої вище інформації стало підґрунтям для того, щоб зосередити увагу на даній проблемі і дослідити ПГЛЗ, які є на ринку України.

Мета даної роботи — дослідження ринку та доступності протигрибкових лікарських засобів. Для дослідження даного сегмента ринку використано різні методи збору інформації: фінансова і статистична звітність фармацевтичних підприємств, дані про збут ЛЗ, дані попередніх досліджень [2, 4, 7, 10, 12], опитування та спостереження. Попередніми дослідженнями встановлено, що вітчизняний ринок ПГЛЗ динамічно розвивається. Відрізняє цей ринок якісна та кількісна розмаїтість. Установлено, що інтервал розкиду на імпортні препарати (у т.ч. російського виробництва) більший порівняно з вітчизняними лікарськими засобами. Для збору первинних даних була розроблена анкета та проведено опитування відвідувачів аптечних закладів Харкова. Обробка анкет проводилася за допомогою прикладної програми Microsoft Excel. Використовувався математичний, графічний та логічний аналіз.

Ринок ПГЛЗ в Україні представлений 121 протигрибковим препаратом, у той час як на світовому ринку є близько 300 ПГЛЗ. 35 країн виробляють ПГЛЗ на основі 86 діючих речовин. Лідером з виробництва даної групи препаратів є Індія, де виробляється 18,11 % асортименту препаратів. Друге місце займає Україна, третє місце — США, де відповідно виробляється 11,93 % та 8,63 % протигрибкових препаратів (рис. 1).

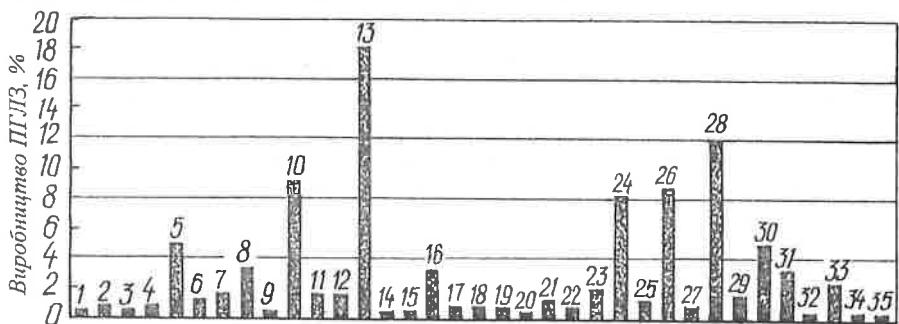


Рис. 1. Країни — виробники протигрибкових лікарських засобів:  
1 — Австралія, 2 — Австрія, 3 — Бангладеш, 4 — Білорусь, 5 — Бельгія, 6 — Болгарія, 7 — Великобританія, 8 — Угорщина, 9 — В'єтнам, 10 — Німеччина, 11 — Греція, 12 — Египет, 13 — Індія, 14 — Йорданія, 15 — Іспанія, 16 — Італія, 17 — Канада, 18 — Кіпр, 19 — Китай, 20 — Ліван, 21 — Македонія, 22 — Нідерланди, 23 — Польща, 24 — Росія, 25 — Словенія, 26 — США, 27 — Туреччина, 28 — Україна, 29 — Франція, 30 — Чехія, 31 — Швейцарія, 32 — Швеція, 33 — Югославія, 34 — Естонія, 35 — Японія

З 86 зареєстрованих у світі діючих речовин в Україні використовуються лише 47. Це викликано дорожнечею діючих речовин, обмеженістю потужностей вітчизняних виробників для синтезу цих речовин, великими грошовими вкладеннями на закупівлю діючих речовин за кордоном.

Виходячи з росту кількості грибкових захворювань і збільшення випадків захворювання глибокими мікозами, доцільним є розподіл ПГЛЗ на засоби місцевої і системної дії (табл.).

Для лікування глибоких мікозів застосовуються системні ПГЛЗ, оскільки грибки — це істоти, що мають набагато складнішу будову і високу організацію

ПГЛЗ місцевої дії	ПГЛЗ системної дії
Батрафен, крем, пудра, р-н, лак	Ламікон, крем
Бінафін, крем	Ломексин, крем, капс. вагінал.
Біфонал, гель	Лотридерм, крем
Біфунал, крем	Лотримін, крем
Віосепт, мазь	Лоцерил, крем, лак
Гінезол, крем, суп. вагінал.	Мазь декамінова
Гіно-Дактарин, суп. вагінал.	Мазь мебетизолова
Гінозол, суп. вагінал.	Мазь ністатинова
Гіно-Лотримін, крем, табл. вагінал.	Мікогал, крем, суп. вагінал.
Гіно-Певарил, набір, суп. вагінал.. крем	Мікогель-КМП, гель
Гіно-Певарил, суп. вагінал.	Мікозил Стома, аерозоль
Гіно-Травоген, суп. вагінал.	Мікозолон, мазь
Гіно-Трозид, суп. вагінал.	Міконазол, крем
Горosten, р-н	Міконазолу нітрат, крем
Гризеофульвін, лінім.	Мікосептин, мазь
Дактарин, крем	Мікроспор, крем, р-н, мазь, гель
Дермазол, крем, шампунь	Мірамістин, крем
Дермо-Рест, крем, р-н	Міфунгар, крем
Еберсепт, шампунь	Нео-Пенотран, суп. вагінал.
Екзіфін, крем	Нізорал, шампунь, крем
Екзодерил, крем, р-н	Ністатин, суп. ректальні
Екодакс, крем	Ністаформ, мазь
Еколін, крем	Нітрофунгін НЕО, р-н
Еконазол ЛХ, суп. вагінал.	Нітрофунгін, р-н
Еконазол, гель	Певарил, крем, р-н
Залайн, крем	Перхотал, шампунь
Йенамазол, крем, табл. вагінал.	Пімафукоорт, крем, мазь
Кандерм БГ, крем	Пімафуцин, крем,
Кандибене, табл. вагінал., крем, р-н	суп. вагінал.
Кандид, табл. вагінал., крем, р-н	Себодерм, шампунь
Капістен, крем, р-н, мазь, табл. вагінал.	Синіум, мазь, табл. вагінал.
Канізон, крем, табл. вагінал.	Стопангін, аерозоль, р-н
Кеназол, шампунь	Тербізил, крем
Кетодин, крем	Тербінокс, крем
Кетозорал-Дарниця, крем, шампунь	Терфін, крем
Кетоконазол, табл.	Толміцен, крем
Клон-Д, табл. вагінал	Травоген, крем
Клотримазол, табл. вагінал., мазь, р-н	Травокорт, крем
Клотрисал-КМП, мазь	Ундециленова кислота, р-н
Ламізил, крем, спрей, р-н	Ундецин, мазь
	Фактодин, крем
	Форкан, р-н
	Фунгібель, крем
	Фунгініт, р-н
	Фунготербін, крем
	Фунгтек, крем
	Фунгур, крем
	Хінофуцин-ЛП, суп. вагінал.
	Цинкундан, мазь
	Антифунгін, р-н
	Апо-Кетоконазол, табл.
	Апо-Флуконазол, капс., табл.
	Атрикан, капс.
	Біолайн Кандида, табл.
	Гінекіт, табл.
	Гризофульвін, табл.
	Деказоль, аерозоль
	Дермазол, табл.
	Дифлазон, капс., інфуз. р-н
	Дифлюзол, капс.
	Дифлюкан, капс., інфуз. р-н
	Екзіфін, табл.
	Ізол, капс.
	Ітраконазол, капс.
	Ітрап, капс.
	Ітрасин, капс.
	Ітрунгар, капс.
	Кетозол, табл.
	Кетозорал-Дарниця, табл.
	Кетоконазол, капс.
	Клотримазол, табл.
	Ламізил, табл.
	Леворин, табл.
	Медофлюкон, капс.
	Мікомакс ІНФ, інфуз. р-н
	Мікомакс СИР, сироп
	Мікомакс, капс.
	Мікосист, капс., інфуз. р-н
	Мікостоп, капс.
	Нагелмікоз-Нозод-Ін'ель, р-н д/ін.
	Нізорал, табл.
	Ністатин, табл.
	Ороназол, табл.
	Орунгал, капс.
	Орунзол, капс.
	Пімафуцин, табл.
	Состатин, табл.
	Споргал, капс.
	Тербізил, табл.
	Тербінокс, табл.
	Тетрациклін з ністатином, табл.
	Тієрліт, капс.
	Флугал, капс.
	Флузон, табл., інфуз. р-н
	Флукон, капс.
	Флуконаз, капс., інфуз. р-н
	Флуконазол, табл., капс., р-н д/ін.
	Флуконазол-Авант, капс.
	Флюзак, табл.
	Форкан, капс., табл., в/в р-н
	Фунгід, капс.
	Фунгізон, пор. д/ін.
	Фунголон, капс.
	Фунготек, табл.
	Фуцис, табл., р-н д/ін.

порівняно з бактеріями. Тому створення препаратів, які б долали грибкову інфекцію, потребує багатьох зусиль. Це пояснює відсутність широти асортименту системних лікарських засобів.

Згідно з даними за 2004 рік в Україні в оптовій мережі було реалізовано ПГЛЗ на 11 914 540,60 доларів США (рис. 2).

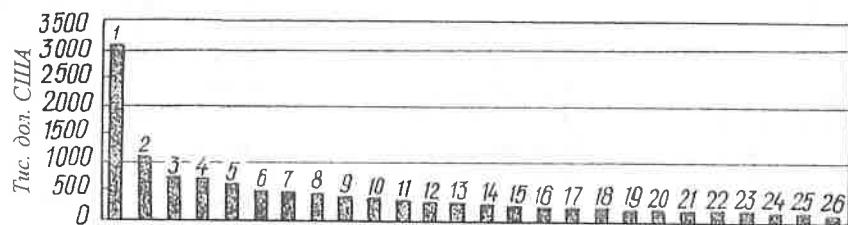


Рис. 2. Обсяг оптових продажів протигрибкових лікарських засобів за 2004 рік по регіонах України:

1 — Київ, 2 — Харків, 3 — Дніпропетровськ, 4 — Одеса, 5 — Львів, 6 — Сімферополь, 7 — Київська обл., 8 — Запоріжжя, 9 — Полтава, 10 — Донецьк, 11 — Миколаїв, 12 — Рівне, 13 — Чернівці, 14 — Чернігів, 15 — Херсон, 16 — Луганська обл., 17 — Тернопіль, 18 — Донецька обл., 19 — Вінниця, 20 — Івано-Франківськ, 21 — Луцьк, 22 — Кіровоград, 23 — Житомир, 24 — Суми, 25 — Хмельницький, 26 — Ужгород

Більшість ПГЛЗ, наявних на фармацевтичному ринку України, імпортуються (77 %), і лише невелика частина ринку належить вітчизняному виробникам (23 %). Серед вітчизняних фірм-виробників лідерами з виробництва ПГЛЗ є Борщагівській ХФЗ, ФФ «Здоров'я» і ВАТ «Київмедпрепарат», які випускають по 16 % ПГЛЗ від загального асортименту.

При аналізі ринку ПГЛЗ за технологічними параметрами визначено, що лідеруючі позиції займають креми, вагінальні супозиторії, пігулки та капсули (рис. 3).

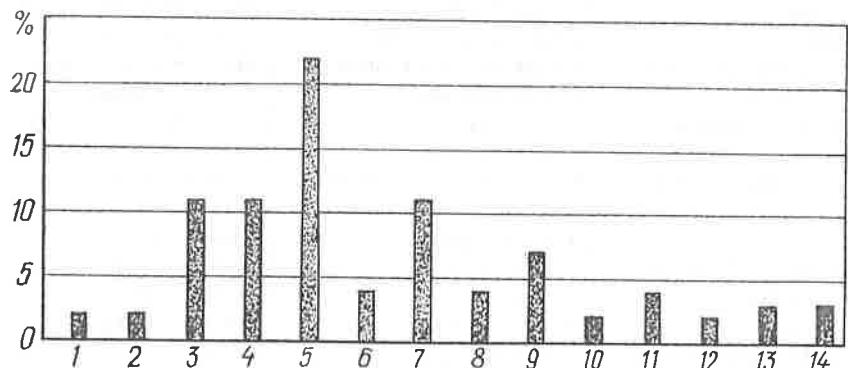


Рис. 3. Структура ринку протигрибкових препаратів за формою випуску:  
1 — вагінал. супозиторії, 2 — вагінал. табл., 3 — гелі, 4 — зовнішній розчинн., 5 — інфузійн. розчинн.,  
6 — капсули, 7 — креми, 8 — лаки для нігтів, 9 — мазі, 10 — пігулки, 11 — пудри, 12 — спреї, 13 — шампуні,  
14 — інші форми

Для ПГЛЗ характерні особливі лікарські форми, наприклад, лак для нігтів, який застосовується при оніхомікозах, а також форми, менш характерні для інших фармакотерапевтических груп, — вагінальні пігулки, креми, лосьйони і медичні шампуни. Однак для цієї групи необхідне застосування і більш нових лікарських засобів, таких як трансдермальні пластири, що значно полегшать доставку діючої речовини безпосередньо в зону локалізації інфекції.

Оскільки при купівлі будь-якого лікарського засобу одним з основних чинників усе ще залишається його ціна, то для дослідження доступності протигрибкових лікарських засобів важливим є розподіл покупців за рівнем доходу. Більшість жителів Харкова являють собою споживачів із середнім рівнем доходу. Дослідження, проведені раніше, свідчать, що споживач готовий придбати ЛЗ за ціною у межах від 3 до 7 грн. [8, 9]. Проведений нами аналіз дає

підставу стверджувати, що діапазон цін збільшується до 30 грн. Це можна пояснити зростанням купівельної спроможності, а також тим, що середня ціна ПГЛЗ становить 33 грн. Таке становище характерно не тільки для ПГЛЗ, але і для інших ЛЗ, які застосовуються при тривалому лікуванні. За таких обставин споживач готовий платити більшу суму, щоб гарантувати собі швидке одужання.

Дані, одержані при аналізі прайс-листів, опублікованих у тижневику «Аптека» і додатку до журналу «Провізор» — «Провізор Дайджест» [3], дозволили розрахувати показники коефіцієнта ліквідності для кожного з препаратів. Коефіцієнт ліквідності цін ( $C_{lq}$ ) розраховували за формулою

$$C_{lq} = \frac{(P_{\max} - P_{\min})}{P_{\min}},$$

де  $P_{\max}$  — найвища ціна однієї позиції препарату;

$P_{\min}$  — найнижча ціна препарату.

Коефіцієнти ліквідності цін, розраховані для ПГЛЗ, відрізняються великою дисперсією (від 0 до 2,8) для окремих лікарських засобів, зокрема, мікосисту, капс. 100 мг № 28 і дифлазону, капс. 100 мг № 28. У цілому для більшості ПГЛЗ коефіцієнт ліквідності цін не відрізняється значними коливаннями, що характеризує стабільний попит на дану групу ЛЗ.

У ході дослідження розраховано коефіцієнт адекватності платоспроможності  $C_{a.s.}$  [11] з урахуванням кількості пакувань препарату певної форми дозування, необхідних для лікування протягом одного місяця. Використана формула розрахунку величини  $a$  і модифікована формула розрахунку коефіцієнта адекватності платоспроможності представлена нижче

$$\alpha = \frac{n \cdot t}{N},$$

де  $\alpha$  — кількість упаковок препарату певної форми дозування, необхідних для лікування протягом одного місяця;

$n$  — кількість пігулок певного дозування на один день (дорівнює відношенню середньої добової дози препарату до дози, що міститься в одній пігулці);

$t$  — кількість днів у місяці, протягом яких необхідно приймати препарат;

$N$  — кількість пігулок певного дозування в одній упаковці препарату.

$$C_{a.s.} = \frac{\bar{P} \cdot \alpha}{W_{a.w.}} \cdot 100 \%,$$

де  $C_{a.s.}$  — коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$\bar{P}$  — середня роздрібна ціна препарату за певний період (місяць, квартал, рік);

$W_{a.w.}$  — середня заробітна плата за певний період (місяць, квартал, рік).

Введення додаткової змінної  $a$  дозволяє оцінити, яку частину займає лікування препаратом в даному дозуванні в об'ємі середньомісячної заробітної плати.

Коефіцієнти, розраховані для деяких ПГЛЗ, наявних на ринку, представлені на гістограмі (рис. 3) станом на квітень 2005 року.

Коефіцієнт адекватності платоспроможності дає можливість виявити противірбикові лікарські засоби, які є доступними більшості населення. Так, клотримазол (табл. вагінальні 0,1 г № 10 і № 6, 0,2 г № 3), канізол (табл. вагінальні 0,1 г № 6), флуконаз (капс. 0,05 г № 10), флуконазол (капс. 0,15 г № 1 і 0,05 г № 7) мають ціну, яку населення спроможне оплатити, виходячи із заробітної плати.

Однак треба зазначити, що доступність — це не тільки низька ціна лікарських препаратів, це також якість препаратів з доведеною біоеквівалентністю та наявність їх на ринку. Тому предметом наших подальших досліджень є визначення попиту на ПГЛЗ в окремих регіонах України, ступеня його задоволення та маркетингової доступності.

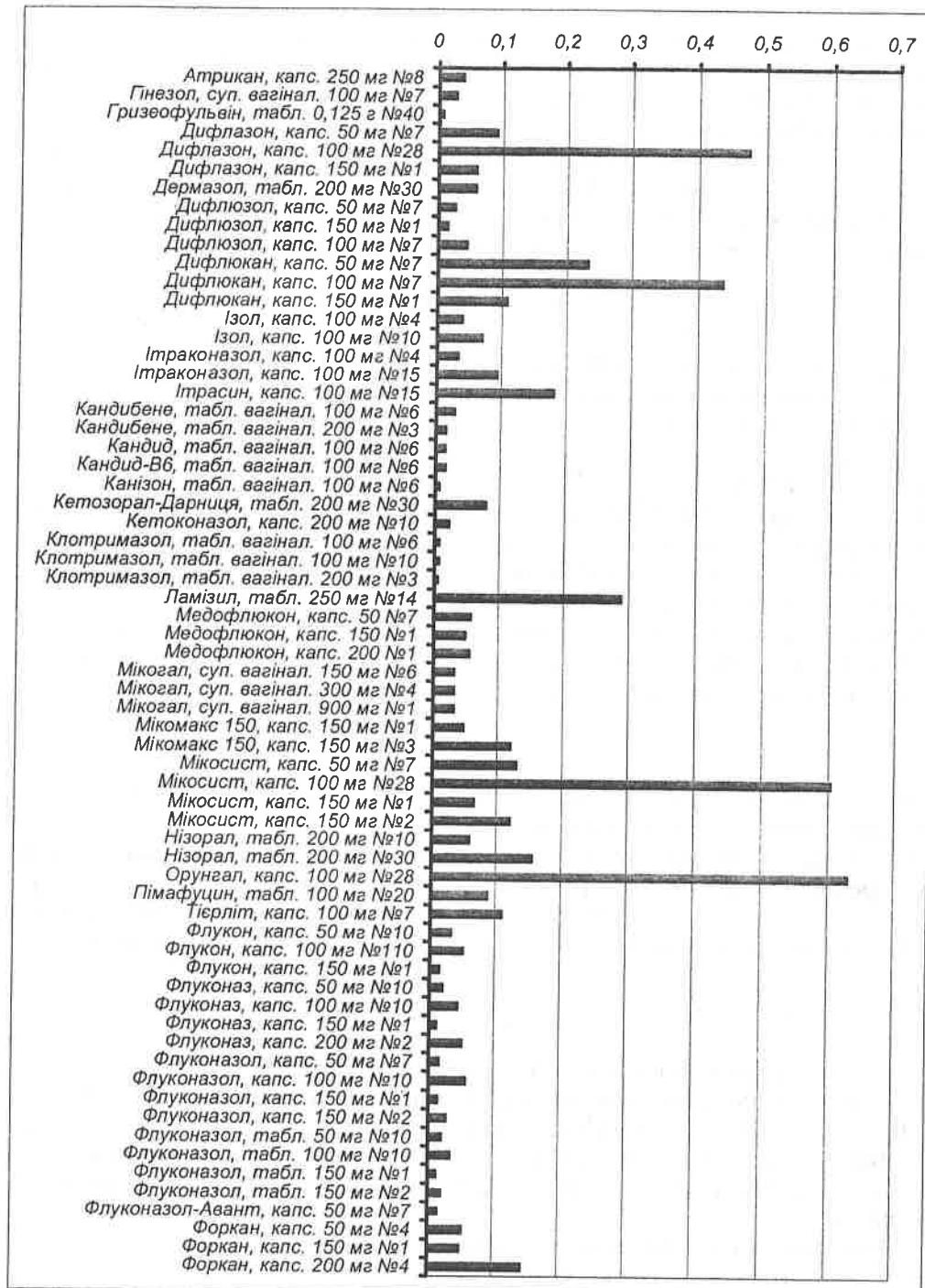


Рис. 4. Коєфіцієнти адекватності платоспроможності, розраховані для деяких протигрибкових препаратів

## Висновки

- Проаналізовано світовий та національний ринок ПГЛЗ. Встановлено, що лідером з виробництва ПГЛЗ є Індія (18,11 %), друге місце посідає Україна (11,93 %), третє — США (8,63 %).
- Розподіл ПГЛЗ на препарати системної та місцевої дії показав, що 63 % ПГЛЗ мають місцеву дію, а системну дію виявляють лише 37 % ПГЛЗ.

3. Аналіз реалізації ПГЛЗ за регіональним принципом показав, що лідерами за обсягом оптових продажів ПГЛЗ є Київ, Харківський та Дніпропетровський регіони.

4. При аналізі ринку ПГЛЗ за технологічними параметрами визначено, що лідеруючі позиції займають креми, вагінальні супозиторії, пігулки та капсули. З урахуванням тенденцій створення нових лікарських форм вказано на доцільність розробки та випуску трансдермальних пластирів.

5. Проаналізовано ціни на ПГЛЗ, розраховано коефіцієнти ліквідності цін та адекватності платоспроможності. Зазначено, що розраховані коефіцієнти ліквідності ціни для ПГЛЗ відрізняються великою дисперсією: від 0 до 2,8. Отримані значення коефіцієнтів адекватності платоспроможності дозволили виділити найбільш доступні ПГЛЗ: клотrimазол (табл. вагінальні 0,1 г № 10 і № 6, 0,2 г № 3), канізол (табл. вагінальні 0,1 г № 6), флуконаз (капс. 0,05 г № 10), флуконазол (капс. 0,15 г № 1 і 0,05 г № 7) та ін.

1. Агаев А.Н. // Экономическое обозрение. — Логос Пресс. — № 18 (418).
2. Винников I.I., Гребльов M.G. // Маркетинг в Україні. — 2003. — № 5. — С. 10—12.
3. Еженедельник «Аптека». — 2005. — № 10 (481), № 7 (478), № 2 (473), № 114 (485).
4. Зейгарник M. // Рос. аптеки. — 2000. — № 7 (11). — С. 14—17.
5. Зупанец И.А., Гринцов Е.Ф. // Фармацевтъ Практикъ. — 2003. — № 3. — С. 33—35.
6. Кунельская В.Я. // Consilium-Medicum. — Т. 3/Н — 8/2001.
7. Листвопад А. // Провизор. — 1999. — №10. — С. 23—27.
8. Мищко З.Н., Грекова И.А., Пестун И.В. // Там же. — 2000. — № 7. — С. 21—23.
9. Мищко З.Н., Пестун И.В. // Там же. — 2000. — № 20. — С. 24—26.
10. Мищко З.М., Тіманюк І.В. // Вісн. фармації. — № 1 (41). — 2005. — С. 57—60.
11. Мищко З.Н., Труфан С. // Провизор. — 2002. — № 21. — С. 18—21.
12. Панфилова А.Л. // Там же. — 2002. — № 7. — С. 24—26.
13. Провизор-Дайджест. — 2005. — № 3 (127). — № 8 (132).
14. Рукавишникова В.М., Федоров С.М. // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1997. — № 2. — С. 23—25.
15. Соловченко Э.Н. // Medicus Amicus. — 2005. — № 2.
16. Хендрос Борис // Зеркало недели. — 1997. — № 23 (140).

Падійшла до редакції 07.03.2006.

*З.Н.Мищко, І.В.Тіманюк, В.В.Преснякова*

### ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА И ДОСТУПНОСТИ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** фармацевтический рынок, доступность лекарственных средств, спрос, ликвидность цен, адекватность платежеспособности

Проанализирован мировой и национальный рынок противогрибковых лекарственных средств. Проведено распределение противогрибковых лекарственных средств на лекарственные средства системного и местного действия. Установлены объемы продаж противогрибковых лекарственных средств по регионам Украины. Проанализированы цены на противогрибковые лекарственные средства и определены коэффициенты ликвидности и платежеспособности.

*Z.M.Mnushko, I.V.Timanyuk, V.V.Presnykova*

### RESEARCH OF MARKET AND AVAILABILITY OF ANTIMICOTICS DRUGS

**Key words:** pharmaceutical market, availability of drugs, liquidity of price, demand, ability of approximation

### SUMMARY

The world and national market of medicinal antimicotics is analysed. Distributing of medicinal antimicotics is conducted on medications of system and local action. The volumes of sales of medicinal antimicotics are set on the regions of Ukraine. Prices are analysed on medicinal antimicotics and liquidity and solvency ratios are certain.

# **ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ**

УДК 615.608.3

*M.B. СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц.*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ У ВІШІХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ МОЗ УКРАЇНИ ЗА 2001—2006 РОКИ**

В літературі є дані щодо аналізу та обґрунтування подальшої стратегії підготовки фармацевтичних кадрів в Україні [2, 3], а також наведений прогноз стосовно щорічних випусків провізорів 13-и вищих навчальних закладів МОЗ України за спеціальностями «фармація» та «клінічна фармація» до 2010 р. [1]. Метою даної роботи стало узагальнення закономірностей динаміки кількісних показників підготовки провізорів в Україні по кожному з 13-и вищих навчальних закладів МОЗ України на початку ХХІ сторіччя та встановлення їх тенденцій на перспективу. Об'єктом статистичного аналізу були показники набору студентів на стаціонарне (табл. 1) та заочне (табл. 2) навчання до фармацевтичних та медичних вищих навчальних закладів МОЗ України за спеціальностями «фармація» та «клінічна фармація» в 2001—2006 роках.

З даних, наведених у табл. 1, видно, що лише Національний фармацевтичний університет, Вінницький та Львівський національні медичні університети одночасно готують студентів за спеціальностями «фармація» та «клінічна фармація». Закономірно, що інтегрально найбільшим є річний набір студентів у Національному фармацевтичному університеті. Слід відмітити, що у вищих навчальних закладах МОЗ України, за винятком Донецького державного медичного університету, Дніпропетровської державної медичної академії та Кримського державного медичного університету, у 2006 р. чисельність набору студентів на стаціонарне навчання значно зменшилась. Тому ми поставили собі за мету провести аналіз динаміки питомої ваги чисельності набору студентів для кожного вищого навчального закладу МОЗ України. Відповідні показники набору студентів на стаціонарне навчання за спеціальностями «фармація» та «клінічна фармація» наведені в табл. 1.

За даними, наведеними в табл. 1, класичні українські вищі навчальні заклади МОЗ України, де здійснюється підготовка провізорів, зокрема: Національний фармацевтичний університет, Запорізький державний та Львівський національний медичні університети, у 2001 р. сумарно мали 75,7 % набору студентів для навчання за спеціальністю «фармація» (відповідно на новостворені вищі навчальні заклади припадало 24,3 % набору), а в 2006 р. — лише 54,5 % набору, тобто суттєво менший показник. Така тенденція до зменшення набору в класичних вищих навчальних закладах за рахунок його збільшення у новостворених вищих навчальних закладах вимагає спеціальних досліджень науково-педагогічного потенціалу, навчально-методичного та матеріального забезпечення останніх.

Наведені в табл. 1 дані свідчать, що у 2006 р. більше половини набору студентів за спеціальністю «клінічна фармація» (55 %) припадало на Буковинський та Кримський державні медичні університети, тоді як на класичні: Національний фармацевтичний та Львівський національний медичний університети — припадало лише 21 %. Отже, починаючи з 2003 року, спостерігається тенденція поступового зменшення набору студентів для навчання за спеціальніс-

Таблиця 1

*Динаміка набору студентів на стаціонарне навчання у вищих навчальних закладах МОН України за спеціальностями «фармація» та «клінічна фармація» за 2001—2006 pp.*

№ з/п	Назва вищого навчального закладу	Набір студентів на перший курс									
		2001 р. кількість %	2002 р. кількість %	2003 р. кількість %	2004 р. кількість %	2005 р. кількість %	2006 р. кількість %				
<b>За спеціальністю «фармація»</b>											
1	Національний фармацевтичний університет	1202	56,4	1499	56,3	1634	52,6	1209	43,9	1288	44,2
2	Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця	190	8,9	214	8,0	193	6,2	176	6,4	176	6,0
3	Буковинський державний медичний університет	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова	98	4,6	98	3,7	382	12,3	431	15,6	343	11,7
5	Дніпропетровська державна медична академія	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	Донецький державний медичний університет ім. М.Гришка	—	—	70	2,8	89	2,9	75	2,7	70	2,4
7	Запорізький державний медичний університет	237	11,1	303	11,4	394	12,7	410	14,9	347	11,9
8	Івано-Франківський державний медичний університет	60	2,8	63	2,4	67	2,1	91	3,3	233	8,0
9	Кримський державний медичний університет	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	Луганський державний медичний університет	57	2,7	68	2,6	55	1,8	91	3,3	117	4,0
11	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	174	8,2	173	6,5	194	6,2	183	6,6	140	4,8
12	Одесський державний медичний університет	14	0,7	25	0,9	46	1,5	46	1,7	143	4,9
13	Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського	99	4,6	148	5,6	53	1,7	45	1,6	60	2,1
<b>Усі огі:</b>											
<b>За спеціальністю «клінічна фармація»</b>											
1	Національний фармацевтичний університет	52	26,5	43	12,1	42	12,3	31	11,6	38	16,1
2	Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Буковинський державний медичний університет	43	21,9	77	21,6	100	29,2	93	34,8	70	29,7
4	Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова	—	—	47	13,2	44	12,9	40	15,0	41	17,4
5	Дніпропетровська державна медична академія	14	7,1	27	7,6	20	5,8	14	5,2	15	6,3
6	Донецький державний медичний університет ім. М.Гришка	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	Запорізький державний медичний університет	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	Івано-Франківський державний медичний університет	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	Кримський державний медичний університет	—	—	31	8,7	58	16,9	48	18,1	49	28,0
10	Луганський державний медичний університет	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	37	18,9	54	15,2	52	15,2	25	9,4	12	6,1
12	Одесський державний медичний університет	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського	50	25,5	77	21,6	26	7,6	16	6,0	11	4,7
<b>Усі огі:</b>											

Примітка. Знак «—» означає, що за досліджуваний період у зазначених вищих навчальних закладах підготовка студентів за даною спеціальністю не проводилась.

тю «клінічна фармація», яка потребує грунтовних заходів з оптимізації підготовки та використання клінічних провізорів.

Далі нами був проведений аналіз динаміки підготовки провізорів за заочною формою навчання. Результати аналізу показали, що на даний час заочну форму підготовки провізорів здійснюють вісім вищих навчальних закладів МОЗ України (табл. 2), причому загальна чисельність даного набору студентів до цих навчальних закладів з 2001 по 2006 рік зросла в 2,4 раза. Тому нашим наступним завданням стало визначення загального набору на стационарне та заочне навчання (табл. 3) і порівняння динаміки набору на обидва ці види навчання (табл. 4).

Таблиця 2

*Динаміка набору студентів на заочне навчання у вищих навчальних закладах МОЗ України за спеціальністю «фармація» за 2001–2006 pp.*

№ з/п	Назва вищого навчального закладу	Набір студентів на перший курс					
		2001 р.	2002 р.	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.
1	Національний фармацевтичний університет	577	579	972	709	778	857
2	Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця	96	124	99	99	92	182
3	Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова	—	—	296	350	285	247
4	Запорізький державний медичний університет	98	167	249	265	200	340
5	Івано-Франківський державний медичний університет	—	—	—	—	120	120
6	Луганський державний медичний університет	—	—	—	41	54	80
7	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	93	77	95	76	63	95
8	Одеський державний медичний університет	—	—	—	—	86	117
<b>У съого:</b>		<b>864</b>	<b>1127</b>	<b>1711</b>	<b>1540</b>	<b>1714</b>	<b>2082</b>

Таблиця 3

*Результати визначення загальної чисельності набору студентів на стационарне та заочне навчання 13-ти фармацевтичних вищих навчальних закладів МОЗ України*

Роки	Набір на навчання за спеціальністю «фармація»		
	стационарне	заочне	усього
2001	2131	864	2995
2002	2661	1127	3788
2003	3107	1711	4818
2004	2757	1540	4297
2005	2917	1714	4631
2006	1080	2082	3162

За наведеними в табл. 3 даними, загальна чисельність набору студентів у 2002 та 2003 роках зростала, у 2003–2005 роках вона практично стабілізувалась, а в 2006 році зменшилась майже до рівня 2001 року. При цьому у 2006 році порівняно з 2001 роком набір на стационарне навчання зменшився в 2 рази, а на заочне навчання зріс у 2,4 раза. Таким чином, у 2006 році для студентів першого курсу домінуючою (65,8 %) була заочна форма підготовки за спеціальністю «фармація».

Для повноти аналізу чисельності набору студентів у вищезазначені фармацевтичні та медичні вищі навчальні заклади МОЗ України слід додати, що у 2006 р. за спеціальністю «фармація» до Медичного інституту Української асоціації народної медицини було прийнято 45 студентів на стационарне та 44 студенти на заочне навчання. У цьому ж році створений прецедент підготовки за спеціальністю «клінічна фармація» за заочною формою навчання — відповідний набір 30 студентів до Дніпропетровської медичної академії.

Таблиця 4

Підомка вага (%) чисельності набору студентів на стаціонарне навчання у загальному наборі фармацевтичних та медичних вищих навчальних закладів в 2001—2006 рр.

№ з/п	Назва вищого навчального закладу	Набір студентів						2005 р.											
		2001 р.	2002 р.	2003 р.	2004 р.	2005 р.													
	Уг.ч. на загальній загальності, % навчання	Уг.ч. на стаціо- нарній навчання	2005 р.																
1	Національний фармацевтичний університет	1779	1202	67,6	2258	1499	66,4	2606	1634	62,7	1918	1209	63,0	2066	1288	62,3	1217	360	29,6
2	Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця	286	190	64,2	338	214	63,3	292	193	66,1	275	176	64,0	268	176	65,7	266	84	31,6
3	Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова	98	98	100,0	98	98	100,0	678	382	56,3	781	431	55,2	628	343	54,6	306	59	19,3
4	Запорізький державний медичний університет	335	237	70,7	470	303	64,5	643	394	61,3	675	410	60,7	547	347	63,4	488	148	30,3
5	Івано-Франківський державний медичний університет	60	60	100,0	63	63	100,0	67	67	100,0	91	91	100,0	353	233	66,0	238	118	49,6
6	Луганський державний медичний університет	57	57	100,0	68	68	100,0	55	55	100,0	132	91	68,9	171	117	68,4	128	48	37,5
7	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	267	174	65,2	250	173	69,2	289	194	67,1	259	183	70,7	203	140	69,0	176	81	46,0
8	Одесський державний медичний університет	14	14	100,0	25	25	100,0	46	46	100,0	46	46	100,0	229	143	62,4	182	65	35,7
	Усіх	2896	2032	70,2	3570	2443	68,4	4676	2965	63,4	4177	2637	63,1	4465	2787				
																	963	32,1	

Встановлена закономірність динаміки набору студентів на стаціонарне навчання для фармацевтичних та медичних вищих навчальних закладів, які готують студентів за стаціонарною формою навчання, підтверджується даними, наведеними у табл. 4.

Наведені в табл. 4 дані свідчать, що інтегрально для восьми фармацевтичних та медичних вищих навчальних закладів МОЗ України у 2001 році набір студентів на стаціонарну підготовку становив 70,2 % (відповідно на заочну — 29,8 %), тоді як у 2006 році набір на стаціонарну підготовку зменшився до 32,1 %, а на заочну — збільшився до 67,9 %. Отже, у 2006 році мала місце різка зміна домінуючої форми підготовки провізорів за спеціальністю «фармація» із стаціонарної до заочної.

## Висновки

1. Для 13-и фармацевтичних вищих навчальних закладів МОЗ України встановлена тенденція до зменшення, починаючи з 2003 року, набору студентів за спеціальністю «клінічна фармація», а у 2006 році — за спеціальністю «фармація».

2. Інтегральний набір студентів на стаціонарне навчання за спеціальністю «фармація» у 2006 р. зменшився в 2 рази порівняно з 2001 роком, а набір на заочне навчання за цей період зріс у 2,4 раза. У 2006 р. для студентів-першокурсників домінуючою (65,8 %) була заочна форма підготовки.

1. Слабий М.В., Парновський Б.Л., Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2006. — № 1. — С. 29—32.
2. Черних В.П. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 4—13.
3. Черных В.П., Зупанец И.А., Бездетко Н.В. и др. // Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. «Клінічна фармація: 10 років в Україні». — Х.: Золоті сторінки, 2003. — С. 5—10.

Надійшла до редакції 17.10.2006.

*M. V. Slabyi*

## АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ В ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ МЗ УКРАИНЫ ЗА 2001—2006 ГОДЫ

Проанализированы показатели подготовки студентов на фармацевтических факультетах вузов системы Министерства здравоохранения Украины. Установлена тенденция к уменьшению набора студентов для обучения по специальности «клиническая фармация», начиная с 2003 года, а по специальности «фармация», начиная с 2006 года.

В 2006 г. общий набор студентов по специальности «фармация» для стационарного обучения уменьшился в 2 раза по сравнению с 2001 годом, а набор на заочное обучение за этот же период возрос в 2,4 раза. В 2006 г. доминирующим (65,8 %) было заочное обучение студентов-первокурсников.

*M. V. Slabyi*

## THE ANALYSIS OF DYNAMICS OF EDUCATION OF PHARMACISTS IN PHARMACEUTICAL FACULTIES OF THE HEALTH MINISTRY IN UKRAINE FOR 2001—2006

### SUMMARY

Parameters of a set of students on pharmaceutical faculties of system of the Ministry of health are analysed, the tendency to reduction of a set on a speciality « clinical pharmacy » since 2003, and on a speciality «pharmacy» — since 2006 is established.

The general set of students on a speciality «pharmacy» for stationary training has decreased in 2,0 times at comparison of the data of 2006 by 2001. And a set 2,4 times have increased by correspondence course. In 2006 of dominating (65,8 %) there was a correspondence course of students of first-year students.

# **ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ**

УДК 615.214:615.212.7:614.272:613.83

*В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф., Л.О.ЮХТА, здобувач  
В.В.ШАПОВАЛОВ, д-р фармац. наук, доц., В.В.КОЛЯДА, здобувач*

*Національний фармацевтичний університет,  
Комітет з контролю за наркотиками,  
Слідче управління УМВС України в Харківській області,  
Державний фармакологічний центр МОЗ України*

## **ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО: ЗАХОДИ ПРОТИДІЙ НЕЗАКОННОМУ ТРАНЗИТНОМУ ПЕРЕВЕЗЕННЮ КОНТРОЛЬОВАНИХ ЗАСОБІВ ТА РЕЧОВИН**

**Ключові слова:** фармацевтичне право, контролювані засоби та речовини, транзитне перевезення

Одним із завдань України у сфері боротьби зі світовою наркозлочинністю є недопущення використання території України для транзиту наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів (далі — контролювані засоби та речовини). Визначальним фактором ускладнення становища у сфері наркообігу є зростання ролі України як транзитної території для переміщення контролюваних засобів і речовин, які головним чином спрямовані до Європи.

Порушення правил транзитного перевезення контролюваних засобів та речовин може спричинити збільшення кількості випадків зловживання ними на території України. Діяльність Державної митної служби України, відповідних підрозділів МВС та СБ спрямована на запобігання випадкам незаконного проникнення контролюваних засобів та речовин на територію України, виявлення випадків порушення встановлених митних правил та конфіскації незаконних поставок.

Метою даної роботи є розробка заходів протидії незаконному транзитному перевезенню контролюваних засобів та речовин. Використано загально-прийняті методи нормативно-правового, документального, статистичного та математичного аналізу.

Функціонування системи міжнародного контролю за обігом контролюваних засобів та речовин можливе лише за умови створення і належного функціонування національних законодавств, спрямованих на скорочення незаконного попиту на ці речовини, та на основі розроблених і впроваджених програм міжнародного співробітництва.

Одним з основних документів Організації Об'єднаних Націй, що визначає напрямки діяльності урядів країн світу у боротьбі проти незаконного обігу наркотичних засобів та психотропних речовин, є Єдина Конвенція про боротьбу проти незаконного обігу наркотичних засобів 1988 р. (далі — Конвенція 1988 р.), яка ратифікована 162 країнами світу.

Положення Конвенції 1988 р. визначають створення механізму боротьби з противправною діяльністю, пов'язаною з обігом наркотиків [1].

Одним із факторів, що ініціювали створення Конвенції 1988 р., стало значне поширення у світі незаконного виробництва наркотичних засобів та психотропних речовин, пов'язане з легкодоступністю прекурсорів.

Згідно з прийнятыми статтями Конвенції кожна з країн повинна створити власне національне законодавство, основною метою якого є встановлення заходів щодо запобігання незаконним видам діяльності у сфері виробництва, виготовлення, екстрагування, приготування, пропонування, розповсюдження, продажу, поставки на будь-яких умовах, посередництва, переправлення, транзитного перевезення, транспортування, імпорту або експорту будь-яких контролюваних засобів та речовин. окремими статтями (ст. 10, 12) деталізовано процедуру здійснення Сторонами (тобто країнами-учасницями ратифікації Конвенції) операцій щодо експорту—імпорту і транзиту: окрім оговорено надання фінансової допомоги і також обов'язкове представлення повідомлень щодо імпорту, експорту або транзиту речовин, що є прекурсорами, які включені до таблиць I або II цієї Конвенції, а також наркотичних засобів та психотропних речовин, які підлягають міжнародному контролю [1].

Конвенція 1988 р. фактично складається з двох основних частин: одна з них стосується визначення основних положень, які можуть бути прийняті урядами держав на національних рівнях для запобігання незаконному обігу контролюваних засобів та речовин, а друга — переліків тих речовин, які можуть бути використані при незаконному виробництві. Хімічні речовини включені до двох таблиць Конвенції. Такий їх розподіл пов'язаний з тим, що речовини списку I можуть бути використані як похідні для виготовлення наркотичних засобів або психотропних речовин, а хімічні речовини списку II — окиснювачі та розчинники — можуть бути використані у процесі перетворення похідної речовини в інші — небезпечні.

Статті Конвенції 1988 р. закладають основу для створення системи контролю за обігом контролюваних речовин у світі в цілому та на регіональних рівнях. Одним із прикладів створення міжнаціональних програм є Програма ООН щодо міжнародного контролю над наркотичними засобами, створена відповідно до резолюції Генеральної асамблей № 45/179 від 21.12.1990 р.

За цією програмою основні напрямки діяльності передбачають:

- визначення політики урядів країн у сфері контролю обігу контролюваних засобів та речовин;
- координування діяльності країн з метою попередження незаконного обігу контролюваних засобів та речовин;
- контроль за виконанням міжнародних договорів.

Проблема розповсюдження контролюваних засобів та речовин, обмеження їх використання лише в медичних цілях, контролю за легальним обігом може бути вирішена тільки на рівні урядів держав. Розроблення планів роботи діяльності урядових організацій — Державних програм — у кожній країні направлено на вирішення однотипних завдань, визначення механізмів та методів, що стосуються профілактичних заходів та розв'язання вже існуючих проблем, пов'язаних, насамперед, з удосконаленням законодавчої бази.

У кожній з держав — країн-учасниць ратифікації Конвенції ООН — прийняті Державні програми визначають напрямки діяльності урядів, як правило, на значний період часу. Так, наприклад, у Республіці Білорусь функціонувала Державна програма комплексних заходів протидії зловживанню наркотичними засобами і психотропними речовинами та їх незаконному обігу на 2001—2005 роки ( затверджена Постановою Ради Міністрів РБ № 25 від 10.01.2001 р.). Одним із документів, що розроблені на виконання цієї Державної програми, є затвердження Постановою МОЗ Республіки Білорусь № 26 від 28.05.2003 р. «Республіканського переліку наркотичних засобів, психотропних речовин та їх прекурсорів, які підлягають державному контролю в Республіці Білорусь» [7].

Урядом Республіки Молдова (Постанова № 746 від 22.07.2005 р.) ратифікована «Програма співробітництва країн — учасниць СНД у боротьбі з неза-

конним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин та їх прекурсорами на 2005—2007 роки» [9].

В Україні Постановою Кабінету Міністрів України № 877 від 04.06.2003 р. (зі змінами) затверджена «Програма реалізації державної політики у сфері боротьби з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів на 2003—2010 роки» [3]. Основні положення зазначеної програми також передбачають поетапне впровадження заходів контролю, що дозволяють зменшити обсяги незаконного обігу контролюваних засобів та речовин на території України. Основні етапи реалізації Державної програми України наведені в табл. 1.

Таблиця 1

*Періоди реалізації Державної Програми України*

Етапи (періоди)	Коротка характеристика діяльності
Період з 2003 р. до 2006 р.	Цей період характеризується акцентуванням уваги на таких етапах: — удосконалення нормативно-правової бази, що регулює обіг наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів; — проведення моніторингу поширення наркоманії та незаконного обігу контролюваних речовин; — удосконалення механізму міжвідомчого співробітництва; — створення міжвідомчого автоматизованого банку даних, що пов'язані зі злочинами та удосконаленням заходів превентивного характеру
Період з 2006 р. по 2010 р.	Даний період має більшу направленість на введення та впровадження соціально-виховних програм серед підлітків та молоді й удосконалення вже розроблених заходів контролю за обігом наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів

Для кожного з наведених в табл. 1 періодів визначені обсяги фінансування та відповідальні міністерства (МВС, МОЗ) та відомства (Генеральна Прокуратура, СБУ, Верховний Суд та ін.).

Напрямки діяльності урядових організацій, які визначені Державними програмами, мають важливе значення також і тому, що такі країни, як Республіка Білорусь, Республіка Молдова та Україна, через своє географічне положення є транзитними. За інформацією Міжнародного Комітету з контролю за наркотиками, існує два головних маршрути перевезення наркотичних засобів, зокрема геройну: з України через Молдову до Західної Європи та із Туреччини через Румунію та Молдову до країн пострадянського простору. Через Республіку Білорусь контролювані речовини потрапляють до Російської Федерації. Зафіковано нелегальне їх ввезення з Російської Федерації, Кавказу і Туреччини до країн Західної Європи. Отже, проблема транзитного перевезення наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів через території зазначених країн є дуже серйозною.

Прикладом оптимізації співробітництва на регіональних рівнях є Програма по боротьбі з незаконним обігом наркотичних засобів та психотропних речовин у Республіці Білорусь, Україні та Республіці Молдова. Для цих країн транзиту створена Програма під назвою «БУМАД», яка діє під патронатом ЄС. Основною метою даної програми є зменшення поставок наркотичних засобів у країни ЄС шляхом удосконалення роботи контрольно-пропускних пунктів на митницях суміжних держав. Насамперед, це стосується відповідної підготовки працівників митниці.

Для запобігання незаконному перевезенню контролюваних засобів та речовин через території зазначених країн урядом кожної з цих держав розроблений комплекс нормативно-правових актів, що визначають порядок здійснення легальних поставок до країни та їх транзиту, а також спрямовані на запобігання нелегальному перевезенню наркотичних засобів, психотропних речовин або прекурсорів через території цих країн.

Законодавство кожної із зазначених країн складається з пакета документів, серед яких основним є Закон країни (табл. 2). Кожний з даних Законів урядів країн встановлює окремими статтями порядок здійснення експорту—імпорту і транзиту через території країн.

Таблиця 2

*Основні законодавчі акти країн — учасниць програми БУМАД*

Країна	Закон країни	Дата прийняття
Республіка Білорусь	«Про наркотичні засоби, психотропні речовини та їх прекурсори»	22.05.2002 р. № 102-З
Республіка Молдова	«Про обіг наркотичних, психотропних речовин та їх прекурсорів»	15.07.1999 р. № 382-XIV
Україна	«Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів»	08.07.1999 р. № XIV-64

Закон Республіки Білорусь «Про наркотичні засоби, психотропні речовини та їх прекурсори» (№ 102-З від 22.05.2002 р.) є комплексним і визначає регулювання порядку легального обігу і заходи протидії їх незаконному обігу [5].

У даному Законі, крім визначення основних термінів, класифікації, затвердження назви списків і таблиць Переліку контролюваних засобів та речовин, також визначені основні напрямки державної політики; порядок ліцензування діяльності, яка пов’язана з обігом контролюваних засобів і речовин; список урядових організацій, які здійснюють контроль за обігом підконтрольних речовин. Стаття 15 Закону Республіки Білорусь визначає, що транзит наркотичних засобів, психотропних речовин та їх прекурсорів може бути здійснений юридичними особами згідно з відповідним дозволом, який видає МОЗ на кожну окрему партію в порядку, визначеному законодавством [5].

Характерна особливість цього Закону полягає в тому, що його статті конкретно визначають порядок ввезення фізичними особами ЛЗ, які віднесені до наркотичних засобів або психотропних речовин. Таким чином, фізичним особам дозволено перевозити через державний кордон наркотичні засоби та психотропні речовини в кількості, що не перебільшує 90 разових доз, за умови наявності документів, виданих органами МОЗ, які підтверджують необхідність їх перевезення. Перевезення прекурсорів через кордон фізичним особам заборонено.

Статті Закону Республіки Молдова «Про обіг наркотичних, психотропних речовин та прекурсорів» подають визначення правил порядку здійснення транзитних операцій. Так, ст. 26 визначає, що транзитне перевезення наркотичних засобів та психотропних речовин здійснюється на підставі дозволу відповідного органу з контролю за наркотиками, під його наглядом за встановленим маршрутом. Відповідно ст. 28 визначає, що контролювані засоби та речовини, які перевозяться через територію країни, не підлягають обробці, що може привести до зміни їх природи, а упаковка таких речовин не може бути змінена без дозволу вищезазначеного органу [8].

Окремо оговорено правила провезення контролюваних ЛЗ як лікарських засобів для проведення необхідного курсу лікування іноземними особами.

Ст. 19 (ч. 1) визначає, що перевезення наркотичних та психотропних речовин іноземними особами, які проходять курс лікування і перетинають кордон Республіки Молдова, а також перевезення цих речовин в аптечках транспортних засобів здійснюється на підставі дозволів, виданих національними компетентними органами, і не вважається імпортом, експортом або транзитом. Однак кількість наркотичних засобів або психотропних речовин, які

дозволені до ввезення, не повинна перевищувати 7-денної дози для речовин, що включені до таблиці II Національного переліку, тобто для наркотичних засобів, що включені до списків I та 2 Єдиної Конвенції 1961 р., та для психотропних речовин, що включені до списку 2 Конвенції 1971 р. (всі вони дозволені до використання в медичній практиці). Для речовин, що включені до таблиці III Національного переліку, а саме для наркотичних засобів, включених до списку 3 Єдиної Конвенції 1961 р., та психотропних речовин, що включені до списків 3 та 4 Конвенції 1971 р., дозволено кількості, що необхідні для проходження 30-денного курсу лікування.

Законодавство України теж не є винятком у даному питанні і також відповідає вимогам Єдиної Конвенції 1988 р. Так, стаття 12 Закону України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів» визначає необхідність представлення до митних органів України відповідного дозволу на проведення експортно-імпортних операцій або транзиту через територію України. Такий дозвіл надається у визначеному законодавством України порядку на кожну окрему операцію. На території України також заборонено здійснювати будь-які дії, що можуть змінити природу тих засобів та речовин, що проходять транзитом через її територію [2].

Слід зазначити, що в Україні залишається невизначеним порядок ввезення та встановлення кількості ЛЗ, які можуть бути ввезені іноземними громадянами для проведення необхідного курсу лікування. Не визначено також і порядок вивезення фізичними особами контролюваних ЛЗ з метою продовження лікування за кордоном. Отже, ці питання потребують негайного належного вирішення на рівні урядових органів.

Як відомо, перевезення вантажів, зокрема і ЛЗ, за кордоном здійснюється через відповідні митні пости згідно з правилами, встановленими та затвердженими Митною Службою кожної країни. Так, на території України Постановою КМУ № 1950 від 25.12.02. р. «Про затвердження переліку пунктів пропускання через митний кордон України, через які дозволяється переміщення наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів» (зі змінами) були затверджені пункти пропускання через митний кордон України, через які дозволяється переміщення наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів [4]. Визначено, що на митному кордоні (для автомобільного сполучення) з Республікою Білорусь митне оформлення контролюваних лікарських засобів дозволено здійснювати лише на пунктах Доманове та Нові Яриловичі; а з Республікою Молдова — на пунктах Могилів-Подільський, Кучурган, Рені та Старокозаче. Для залізничного транспорту митне оформлення вантажу, що містить контролювані засоби та речовини, на кордоні з Республікою Молдова здійснюється на пунктах Могилів-Подільський, Кучурган і Рені, а на кордоні з Республікою Білорусь — через пункти Заболоття та Горностаївка [4].

## Висновки

1. Проведено систематизацію нормативно-правових документів, основні положення яких надають можливість протистояти незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів та/або зменшити об'єми їх незаконного обігу.

2. З'ясовано, що деякі питання, які потребують вирішення на державних рівнях, залишаються відкритими. До них належать:

— розробка порядку транзиту, ввезення або вивезення фізичними особами контролюваних лікарських засобів, що будуть використані для продовження курсу лікування;

— визначення організаційно-правового механізму здійснення транзитних перевезень контролюваних засобів та речовин через територію України.

1. Єдина Конвенція про боротьбу проти незаконного обігу наркотичних засобів 1988 р. / <http://zakon.rada.gov.ua/>.
2. Закон України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів» № XIV-64 від 08.07.1999 // Відомості Верховної Ради України. — № 10. — Ст. 60.
3. Постанова Кабінету Міністрів України № 877 від 04.06.2003 «Програма реалізації державної політики у сфері боротьби з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів на 2003—2010 рр.» // Офіцій. вісн. України. — 2003. — № 24. — С. 49.
4. Постанова Кабінету Міністрів України № 1950 від 25.12.2002 «Про затвердження переліку пунктів пропуску через митний кордон України, через які дозволяється переміщення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // Там же. — 2003. — № 52. — С. 77.
5. Закон Республіки Білорусь «О наркотических средствах, психотропных веществах и их прекурсорах» № 102-З от 22.05.2002 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. — 2002. — № 59. — № 2/851.
6. Постанова Кабінету Міністрів Республіки Білорусь № 25 від 02.09.1996 р. «Концепция государственной политики по контролю за наркотическими средствами и психотропными веществами и их злоупотреблением в Республике Беларусь» // Ведомости Верховного Совета Республики Беларусь. — 1996. — № 34. — Арт. 608.
7. Постанова МОЗ Республіки Білорусь № 26 від 28.05.2003 р. «Об утверждении Республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, которые подлежат государственному контролю в Республике Беларусь» / <http://www.pravo.by/classifier/clasif.asp?code=09>
8. Закон Республіки Молдова «Об обороте наркотических, психотропных веществ и их прекурсоров» № 382-XIV від 15.07.1999 р. / <http://www.base.spinform.ru/show.fwx?Regnom=3491>
9. Постанова Уряду Республіки Молдова № 746 від 22.07.2005 р. «Программа сотрудничества государств — участниц СНГ в борьбе с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров на 2005—2007 года» / <http://cis.minsk.by/main.aspx?uid=436>

Надійшла до редакції 01.08.2006

*B.A.Шаповалова, Л.А.Юхта, В.В.Шаповалов, В.В.Коляда*

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО: МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ НЕЗАКОННОМУ ТРАНЗИТНОМУ ТРАНСПОРТИРОВАНИЮ КОНТРОЛИРУЕМЫХ СРЕДСТВ И ВЕЩЕСТВ

Проведен сравнительный анализ законодательств, регулирующих оборот наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров таких стран, как Украина, Республика Беларусь и Республика Молдова, которые являются участниками программы «БУМАД». Рассмотрены преимущества и недостатки существующих нормативных актов этих стран. Акцентировано внимание на необходимости совершенствования законодательства Украины в вопросе определения правил ввоза—вывоза—транспортирования контролируемых веществ гражданами для индивидуального использования.

*V.O.Shapovalova, L.O.Ychta, V.V.Shapovalov, V.V.Kolyada*

### LAW OF PHARMACY: COUNTERMEASURES AGAINST THE ILLEGAL TRANSPORTING (TRANSIT) OF CONTROLLED PRODUCTS AND SUBSTANCES

#### SUMMARY

There has been made a comparative analysis of legal systems regulating the circulation of narcotic drugs, psychotropic substances and precursors in the countries, such as Ukraine, Byelorussia, Moldova, which are the participants of «BUMAD» program. A consideration has been given to the advantages and disadvantages of the present statutory acts of these countries. The main attention has been paid to the need for better legislation of Ukraine in defining rules for importing-exporting-transporting the controlled substances by subjects for individual use.



# ПРОДУКИ ФАРМАКОНУТРИЦІОЛОГІЇ ЯК ДЖЕРЕЛО ПОПОВНЕННЯ АРСЕНАЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 615.359

*K.I. СМЕТАНІНА, канд. фармац. наук*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## ФАРМАКОНУТРИЦІОЛОГІЯ ЯК НАУКОВО ОБГРУНТОВАНИЙ НАПРЯМОК ПРОФІЛАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК

### ПОВІДОМЛЕННЯ I

**Ключові слова:** фармаконутриціологія, біологічно активні добавки, нутриціологія, мікронутріентологія, дієтичні добавки, спеціальні харчові продукти, харчові добавки

Основою сучасної стратегії щодо охорони здоров'я, як зазначено в «Основах законодавства України про охорону здоров'я» (1992 р.) та відображене в Міжгалузевій комплексній програмі «Здоров'я нації» (2004 р.), є формування здорового способу життя [9].

Вагомою складовою соціальної політики України в напрямку збереження та поліпшення здоров'я нації [9] є профілактика захворювань, у т.ч. за допомогою макро- та мікронутрієнтів: вітамінів, мікроелементів, ненасичених жирних кислот, комплексів рослинного або тваринного походження тощо.

На сучасному етапі для профілактичного, дієтичного та лікувального застосування доволі розповсюдженими є біологічно активні добавки (БАДи) — порівняно нові продукти, ринок яких активно почав розвиватися в нашій країні з 1998 р. з прийняттям Закону України «Про лікарські засоби». За кордоном БАДи є об'єктом дослідження вже 20 (Росія), 30 (США, Великобританія, Франція, Нідерланди, Німеччина тощо) і навіть 50 (Японія) років.

Сучасна медицина приділяє велику увагу взаємозв'язку між здоров'ям людини та особливостями її харчування. На Міжнародній конференції з питань харчування в Римі в 1992 р. дефіцит мікронутрієнтів в організмі людини було визнано найважливішою проблемою, яка може привести до кризи і подальшого розвитку «хвороб цивілізації»: гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, раку, алергії, цукрового діабету тощо [8, 26]. Тому останнім часом у клінічній та профілактичній медицині увагу вчених, спеціалістів, фірм-виробників привернули розробка та стандартизація препаратів біологічно активних речовин (БАР) рослинного, тваринного і мінерального походження, отриманих з натуральних продуктів, у т.ч. харчових, за допомогою високих технологій у концентрованому вигляді, у зручних для споживання і тривалого зберігання формах: капсулах, таблетках, драже, сухих та рідких екстрактах, чаях тощо. Дослідження були розпочаті за кордоном ще в 50-х роках ХХ ст. з часу створення в 1956 р. Об'єднаного комітету експертів з харчових добавок [15]. При цьому БАДи розглядалися лише в плані курсу *дієтології (дієтотерапії)* — наукового напрямку лікувально-профілактичної медицини, що займається суто проблематикою споживання класичної їжі.

З розвитком фармакології, удосконаленням технологічних процесів виробництва ліків сформувалась і набуває розвитку *мікронутріентологія (micro-nutrientology)* [23] — один з напрямків оздоровлення людини, пов'язаний з

лікувально-профілактичним використанням біологічно активних речовин їжі. Під цим терміном у світовій практиці розуміють науково-практичний напрямок оздоровчого та профілактичного значення, що інтегрує завдання вітамінології, вчення про біологічну роль мікроелементів, біологічно активних речовин їжі, скероване на використання фізіологічного, захисного та лікувально-профілактичного впливу різних мікронутрієнтів на життєво важливі функції здорового та хворого організму. Об'єктами дослідження даного напрямку є *мікронутрієнти* (nutrient composition, micronutrients, micronutrient supplementation) [8, 10, 15]. У країнах Західної Європи та Америки протягом останніх 50 років проведено чимало фундаментальних досліджень з питань використання мікронутрієнтів з профілактичною, дієтичною та лікувальною метою в різних галузях медицини. З результатами таких досліджень можна ознайомитися на сторінках Інтернету [16–26]. Постійно вивчаються досягнення нутригеноміки — сучасного напрямку профілактичної медицини, що обґрунтовує вплив нутрієнтів на генетичний код і подальший розвиток патологічного процесу — Nutrigenomics [11, 13], із залученням широкого кола фахівців: Dr. Atkins, Ben van Ommen, M. Muller, H. Kitano, D. Labadarios, M. Mequid, Stanley S. Bass, T. McAlindon та ін. У Росії цим питанням займаються видатні науковці сучасності — О. Покровський, Ю. Гічев, С. Орлова, О. Орехов, Т. Л. Пілат, В. А. Тутельян та ін. [3, 7–8, 16, 21].

В Україні, на жаль, біологічна та лікувально-профілактична активність нутрієнтів належним чином не вивчалась. Спеціальна література з цього питання практично відсутня, а популярна — характеризується поверхневою інформацією, недостатнім професіоналізмом.

Успіхи нутриціології — широко розвинутого за кордоном наукового напрямку про збалансоване харчування з використанням мікронутрієнтів, здатних впливати на регуляцію обмінних процесів і нормалізувати функції окремих органів та систем [8], який доводить, що досягнення оптимальної забезпеченості всіх груп населення енергією та біологічно активними речовинами, що надходять з їжею, можливі лише при використанні комплексів мікронутрієнтів (вітамінів та мінералів, фітокомпозицій, живих бактерій та продуктів їх життєдіяльності тощо); успіхи біологічної хімії та біотехнології, які дозволили отримувати в очищенному вигляді біологічно і фармакологічно активні компоненти практично з будь-якого біосубстрату (мікроорганізмів, рослин, тварин); успіхи фармакології, яка розшифрувала механізм дії і особливості біотрансформації природних сполук і силами якої створені нові технології отримання їх ефективних лікарських форм, привели до розвитку наукового напрямку — **фармаконутриціології** — пограничної науки між нутриціологією і фармакологією, яка розробляє теоретичні та практичні аспекти застосування БАДів [3, 20].

На відміну від мікронутрієнтології основу даного наукового напрямку становлять: профілактика захворювань та нормалізація змінених функцій організму за допомогою БАДів і продуктів, прирівняних до них, що надходять з їжею або у вигляді препаратів рослинного, тваринного чи мінерального походження для підвищення стійкості організму до різних негативних впливів [3].

Якщо розглядати БАДи до їжі в глобальному аспекті, то можна прийти до висновку, що це продукти накопичених різними народами протягом багатьох часів знань про цілющі властивості рослин, об'єктів тваринного походження і мінеральної сировини. Ще до нашої ери в країнах Сходу склалися системи профілактики і терапії, які базувались на використанні рослинних, мінеральних і тваринних препаратів. Ці методи використовували Гіппократ, Авіценна та ін., а на початку XIX ст. К. Галеном вперше були розроблені технологічні прийоми виготовлення лікарських форм (настоїв, чаїв, екстрактів, порошків) з природної сировини. Значні досягнення хімії кінця XIX — початку ХХ століть,

особливо в галузі органічного синтезу, зробили революцію у фармакології та відтіснили на задній план природні лікарські засоби (ЛЗ). Однак в останні роки після спаду помітною є тенденція до росту популярності природних, нетоксичних ліків, які б характеризувалися можливістю тривалого використання без ризику виникнення складних побічних наслідків. Таким вимогам відповідають БАДи, які є об'єктом дослідження і вивчення фармаконутриціології — сучасного наукового напрямку, який вивчає можливість застосування біологічно активних речовин, що надходять з їжею або у вигляді ЛЗ, для підвищення стійкості організму до різних негативних впливів, профілактики захворювань і нормалізації змінених функцій організму, підтримки здорового способу життя.

По суті, фармаконутриціологія — це один з розділів валеології, яку останнім часом називають науковою ХХІ сторіччя.

Основною метою нашого дослідження є викладення теоретичних основ фармаконутриціології, відповідно до яких з наукових позицій — обґрутування реальних можливостей використання БАДів з профілактичною метою і накреслення основних шляхів впровадження фармаконутриціології у практику.

Висвітлення таких питань є необхідним за сучасних умов, оскільки БАДи — це група препаратів, що реалізуються переважно через аптечну мережу без рецепта лікаря і використовуються здебільшого для самолікування, що є абсолютно неприпустимим, оскільки майже 50 % аптечного асортименту БАДів (вітчизняного виробництва) не проходить стадії преклінічних та клінічних досліджень, що суперечить вимогам європейського законодавства.

Основним же завданням дослідження є:

- обґрутування необхідності чіткого розуміння термінології БАДів;
- доведення необхідності чіткого розуміння місця БАДів у сучасній профілактичній медицині;
- розгляд теоретичних зasad та принципів використання БАДів у практиці дієтології та фармаконутриціології;
- формулювання перспективного погляду та обґрутування доцільності впровадження фармаконутриціології в навчальний процес медичних (фармацевтичних) вузів;
- накреслювання основних шляхів подолання низького рівня інформаційної освіченості провізорів щодо основних аспектів використання БАДів як об'єкта дослідження фармаконутриціології.

Згідно зі ст. 1 Закону України «Про якість і безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» № 2681-III від 13 вересня 2001 р. *біологічно активні добавки* — це «речовини або їх суміші, які використовуються для збагачення раціону харчування з метою надання спеціальних дієтичних або лікувально-профілактичних властивостей», які належать до категорії «спеціальних харчових продуктів» (СХП). За новою версією Закону (№ 7587-І від 2005 р.), *біологічно активна харчова добавка* — спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування або харчових продуктів з метою надання їм дієтичних, оздоровчих, профілактичних властивостей для забезпечення нормальних та відновлення пошкоджених функцій організму людини [16, 22, 25].

Часто термін «біологічно активна добавка» замінюють на «дієтична добавка» (ДД), «спеціальна харчова добавка» (СХД) або «харчова добавка» (ХД). Цей аспект потребує глибокого висвітлення, адже БАДи не можна ототожнювати з ДД, СХД та вкрай неприпустимо називати «харчовою добавкою». Невірне трактування даних понять пов'язано з неправильним перекладом англійського та американського відповідних визначень.

У 1994 р. Конгресом США був прийнятий закон про дієтичні добавки (*dietary supplements*, DS) «Dietary Supplement Health and Education Act of 1994»

(DSHEA) [4]. Згідно з DSHEA *дієтична добавка* (dietary supplements) — це продукт (крім тютюну), який призначається для дополнення їжі шляхом збільшення споживання харчових речовин, що містять один або кілька з наведених нижче інгредієнтів: вітаміни, мінерали, лікарські трави та інші рослини, амінокислоти, інші субстанції, концентрати, метаболіти, екстракти або їх комбінації. ДД, призначені для внутрішнього споживання у вигляді таблеток, капсул, рідин, порошку, м'яких капсул тощо, представлені не як звичайна їжа або її замінювач, обов'язково промарковані на етикетці згідно з вимогами спеціальної Комісії по етикетках для БАДів (Commission on Dietary Supplement Labels) терміном «дієтична добавка», причому цей термін розповсюджується на всі дієтичні добавки, крім нових, представлених на ринку до 15 жовтня 1994 р., так званих нових дієтичних інгредієнтів (new dietary ingredients) без доведеної інформації про їх безпечноість для людини [18, 19].

У 1995 р. на базі Національного інституту здоров'я (США) (National Institutes of Health (NIH) був організований відділ дієтичних добавок (Office of Dietary Supplements (ODS), діяльність якого скерована на проведення наукової інтеграції, підтримку дослідницьких проектів, ініціацію програм щодо удосконалення аналітичної методології та створення стандартів за DS на основі преклінічних дослідів та клінічних досліджень; складання бази даних, таких як International Bibliographic Information on Dietary Supplements (IBIDS) та Computer Access to Research on Dietary Supplements (CARDS) [4]. Останнім досягненням ODS є стратегічний план розвитку на 2004—2009 рр., основними напрямками якого є з'ясування ролі DS у попередженні хвороб та скороченні факторів ризику розвитку захворювань; ініціювання та сприяння проведенню клінічних досліджень, скерованих на поглиблена визначення біохімічних та клітинних ефектів у біологічних системах та фізіологічний вплив дієтичних добавок на життєвий цикл; виявлення позитивних та негативних сторін їх застосування [20]. У травні 2003 р. Управління по харчуванню та ліках (Food & Drug Administration — FDA) оприлюднило нові положення щодо виробництва та маркування DS «FDA Proposes Labeling and Manufacturing Standards For All Dietary Supplements». Основним завданням даного документа є надходження до споживача нефальсифікованих, коректно маркованих добавок за рахунок провадження нових вимог до їх виробництва, упакування та контролю, з оцінкою про ідентичність, якість, активність, склад останніх. Термін положення збігає в 2007 р. [4].

У США БАДи називають «*food supplement*» (в перекладі — *харчова добавка (добавка до їжі)*). У Великобританії вони законодавчо закріплені терміном «*пограничний медичний продукт*» (Borderline Medicinal Products (BMP) і на них чітко регламентованими є кількість діючих речовин у певному дозуванні. На добавки розповсюджені ті ж самі вимоги, що і на харчові продукти. У більшості європейських країн (Німеччині, Франції, Австрії) БАДи займають проміжне положення між харчовими продуктами і лікарськими засобами. У Бельгії, Нідерландах, Греції терміном «БАД» об'єднані лише вітаміни та мінеральні речовини, які вважаються специфічними продуктами харчування, але з чітко встановленими разовими та добовими дозами вітамінів та мінералів [4, 20].

В Європейському Союзі процеси об'єднання законодавчих систем держав — членів ЄС привели до прийняття Директиви 2002/46/ЄС Європейського Парламенту і Європейської Ради від 10 червня 2002 р. з гармонізації правових норм держав-членів відносно харчових добавок (food supplements, FS) [4]. Норми Директиви стосуються переважно вітамінів та мінеральних речовин. Зазначені на Директиві включає закритий для загального доступу список вітамінів та мінералів, дозволених до використання при виробництві добавок до їжі (FS), з чітко визначеними їх максимальними безпечноістю дозами. Список має бути поповнений до 12 липня 2007 р. з обов'язковим доведенням доцільності вве-

дення тих або інших речовин з боку виробників даної продукції. Планується створення закритого списку хімічних речовин, дозволених Науковим комітетом по харчових продуктах (Scientific Committee on Food), які можуть бути використані при виготовленні FS [26].

Якщо терміни «дієтичні добавки», «спеціальні харчові добавки», «біологічно активні добавки» за своєю суттю є продуктами з профілактично-лікувальними властивостями, то чисто «харчова добавка» (food additives) [26] згідно з визначенням Комісії ВООЗ — це «речовина, яка не використовується у харчуванні в чистому вигляді і не є інгредієнтом харчових продуктів (незалежно від наявності в них харчової цінності), а спеціально додається до їжі в технологічних цілях (для поліпшення органолептичних та фізико-хімічних властивостей у процесі виробництва, обробки, упаковки, транспортування або зберігання харчових продуктів)». Харчові добавки (ХД) — це емульгатори, ароматизатори, антиоксидантні, барвники та ін., усього 23 функціональних класи, позначені літерою Е і тризначним цифровим кодом (Е\*\*\*) [26]. Тому вкрай неприпустимо поєднувати й ототожнювати терміни БАД та ХД.

Чітке розуміння термінологічних моментів фармаконутриціології вимагає точного розуміння місця БАДів у сучасній практиці як окремої одиниці між дієтичними та лікарськими засобами. Встановлення межі між біологічно активними добавками та лікарськими засобами: саме в цьому полягає складність, гострота та суперечливий характер проблеми, оскільки не завжди можна визначити, саме до якої категорії належить продукція.

Згідно із Законом України «Про лікарські засоби» [22] ЛЗ — це «речовини або їх суміші природного, синтетичного або біотехнологічного походження, які використовуються для профілактики, діагностики та лікування захворювань або змін стану і функцій організму людей. До них належать: діючі речовини (субстанції), готові ЛЗ (ліки, лікарські засоби, медичні препарати), гомеопатичні засоби, засоби, що використовуються для виявлення збудників хвороб, а також для боротьби зі збудниками чи паразитами, лікувальні косметичні засоби та лікувальні домішки до харчових продуктів». З введенням нової термінології: «харчові продукти для спеціального дієтичного споживання (використання)», «функціональний харчовий продукт» (ФХП), «дієтична добавка» — ця проблема набуває вагомого значення. Адже продукція такого роду відпускається з аптечної мережі без рецепта лікаря, відповідно контроль з боку медичних працівників з оцінки ефективності та безпечності їх застосування відсутній: споживач сам визначає доцільність їх використання, виходячи, головним чином, із ступеня переконливості надпису на етикетці, інших інформаційних матеріалів та реклами. З іншого боку, офіційними законодавчими документами затверджено, що продукти спеціального дієтичного харчування є складовою дієти і не можуть застосовуватись самостійно, особливо замість ЛЗ. Функціональні харчові продукти можуть містити лікарські засоби та/або пропонуватися для профілактики чи пом'якшення перебігу хвороби людини [25], причому до їх складу може входити лише зареєстрований належним чином в Україні ЛЗ. Але це положення суперечить ст. 21 Закону України «Про рекламу», в якому чітко вказано, що в рекламі добавок «заборонено посилятися на те, що ці товари мають лікувальні властивості, якщо такі не підтвердженні у встановленому законодавством порядку спеціально уповноваженим центральним органом виконавчої влади з охорони здоров'я», та Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини», ст. 8 якого акцентує увагу на тому, що в рекламі заборонено «використовувати інформацію щодо можливої лікувальної дії, усунення болю» за допомогою БАДів [22].

Фундаментальні дослідження в даному напрямку зроблені американськими вченими. Достатньо зазначити, що ринок БАДів США за об'ємом реалізації більше ніж у 10 разів перевищує ринок України. З року в рік там виділяються величезні суми на проведення клінічних досліджень БАДів у спеціально акредитованих центрах, що знаходяться під контролем FDA. Так, на п'ять років отримали фінансування в розмірі 1,0–1,5 млн. доларів університети: Каліфорнійський у місті Лос Анджелес (дослідження щодо ефективності та якості БАДів з вмістом холестину та ізофлавонів), Іллінойський у місті Чікаго (дослідження різних аспектів застосування БАДів рослинного походження для жінок), Арізонський (висвітлення питань і проблем Аюрведичної медицини), Алабамський (дослідження з впровадження поліфенолів у практику нутриціології та їх роль у вигляді БАДів при проведенні профілактики хронічних захворювань), Міссурійський (вивчення ізофлавонів), університет штату Айова (дослідження БАДів та іншої продукції, що містить ехінацею), Канадський інститут науки харчування і технології, науково-дослідницький центр якого проводить доклінічне дослідження активності БАДів [18].

На даний момент при сприянні FDA ведеться робота по створенню рекомендацій FDA з Належної Виробничої Практики (GMPs for foods) дієтичних добавок, нагляд за якістю та безпекою яких здійснюється Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA's Center for Food Safety and Applied Nutrition).

Наближення до європейської практики виробництва, реєстрації, стандартизації якості та ін. передбачає насамперед дотримання вимог керівництв ЄС з GMP із додатками (Належної Виробничої Практики (GMPs for foods) дієтичних добавок). Система менеджменту якості, що була створена відповідно до стандартів Міжнародної організації із стандартизації (ISO) серії 9000–9003, дозволяє реально вимірювати якість продукції ще до того, як вона потрапить до споживача [1]. Найбільш відомими світовими авторитетними органами міжнародної сертифікації є Bureau Veritas Quality International (Франція), Det Norske Veritas (Норвегія), Lloyds Register Quality Assurance Ltd. (Великобританія), SGS (Швейцарія), KEMA (Голландія), TUV-CERT (Німеччина).

Крім того, БАД як продукт світового рівня повинен відповідати всім вимогам, визначенім у Директивах ЄС (65/65/ЄС — як продукту, наближеного до ЛЗ, 76/768/ЄС — як косметичного засобу, 2002/46/ЄС — гармонізація правових норм обігу і реєстрації БАД); документації PIC-PIC/S (Системи співпраці по фармацевтичних інспекціях); відповідати стандартам якості GAP (Good Agricultural Practices), GFCP (Good Field Collecting Practices), GLP (Good Laboratory Practices), GCP (Good Clinical Practices), GSP (Good Storage Practices); Euro Nett — Сертифікату національної та/або Міжнародної організації про відповідність виробництва БАД стандартам ISO 9000–9002 [6, 16, 17, 24], а не лише мати сертифікат якості — висновок санітарно-епідеміологічної експертизи, що підтверджує лише нетоксичність даного продукту та відповідність стандартам якості, передбаченим у «Санітарно-гігієнічних нормативах».

Відповідно, світовою проблемою є підвищення вимог до об'єктів дисципліни «фармаконутриціологія» з тим, щоб вони за рівнем якості, безпечності та ефективності, рівнем стандартів поступово наближалися до лікарських засобів.

Теоретичним підґрунтам профілактичного застосування БАДів з позиції фармаконутриціології є чітке дотримання основних принципів їх застосування [7], зокрема:

— принципу системності та функціональності. Усі регулюючі та лікувальні впливи повинні мати комплексний характер, оскільки в цілісному організмі

існує взаємозв'язок між станом харчування та регуляцією тканинного катаболізму і роботою регулюючих систем, насамперед ЦНС;

— принципу етапності. Використання цього принципу дозволяє чітко визначити можливості і значення БАД на різних етапах розвитку захворювання. На ранніх етапах захворювання одночасне поєднання харчування і добавок стає провідним у здатності усунути подальший розвиток захворювання або зменшити його прояви: БАДи використовуються при цьому як засоби додаткового впливу для пониження токсичності та посилення ефективності основної терапії, корекції порушених функцій організму і симптоматичного лікування;

— принципу адекватності. Необхідно підбирати БАДи з урахуванням характеру захворювання, особливостей його перебігу, враховувати наявність ускладнень, чітко уявити спектр терапевтичного впливу кожного компонента біологічно активної добавки;

— синдромального принципу. Необмежене призначення БАДів (або у нечітко визначених дозах) може супроводжуватися розвитком побічних ускладнень з боку серцево-судинної, імунної, кровоносної, нервової, ендокринної та інших систем (тобто спонукати до розвитку певних синдромів);

— принципу оптимальності доз. Вимагає точного підбирання дози БАДу залежно від віку, статі, наявності супутньої патології, урахування сумісності ліків, їжі та ін., зважаючи на рекомендації, викладені в Директивах ЄС;

— принципу комбінування. При початкових ознаках захворювання БАД комбінується з їжею, а при подальшому розповсюдженні або погіршенні стану поєднується зі специфічними засобами і методами лікування.

Задоволення потреби населення в ефективному застосуванні біологічно активних добавок до їжі є можливим лише за умов чіткого розуміння основних термінів і понять, які становлять сутність фармаконутриціології, розуміння місця БАДів у профілактиці захворювань з дотриманням основних принципів. Це завдання потрібно організованої підготовки медичних та фармацевтичних кадрів, здатних кваліфіковано призначати (або пропонувати) БАД з дієтичною, профілактичною або лікувальною метою.

Аналіз вітчизняних та закордонних джерел інформації дозволяє зробити висновки про те, що впровадження в освітні програми на рівнях додипломного навчання тематичних курсів з дієтології, нутриціології, мікронутрієнтології у подальшому виступає серйозним інструментом профілактики негативного впливу на організм людини екзо- та ендогенних факторів ризику окремих захворювань, пониження ризику онкологічних, серцево-судинних, шлунково-кишкових, обмінних та інших видів найбільш поширених захворювань не лише людини, а і тварин. На рівнях післядипломної освіти вивчення курсу фармаконутриціології як теоретичного базису ефективного та безпечного застосування біологічно активних добавок дозволяє поліпшити обізнаність медичних та фармацевтичних працівників з нормативно-правовим регулюванням БАДів.

## Висновок

Практика сучасної охорони здоров'я у світі та в Україні орієнтована на науково обґрунтоване використання БАДів відповідно до теоретичних зasad фармаконутриціології, а також в законодавчому полі, яке формує закони України, ряд наказів МОЗ України, численні державні міжгалузеві програми. Актуальною проблемою є детальне вивченняожної з розглянутих проблем, обґрунтування шляхів впровадження, вивчення нутриціології, а також БАДів з доведеною практичною ефективністю в навчальний процес фармацевтичних (медичних) вузів (факультетів).

1. Закотей М. // Провизор. — 2001. — № 13. — С. 5–7.
2. Мишко З.Н., Сотникова Н.В. // Там же. — 2005. — № 11. — С. 9–12.
3. Нилат Т.Л., Шарманов Т.Ш., Абдуллаевна Р.М. Основные принципы фармаконутрициологии (биологически активные добавки к пище). — Астана-Алматы-Шымкент, 2001. — 310 с.
4. Полякова Д. // Еженедельник «Аптека». — 2004. — № 10 (431).
5. Пушак К.І., Даценко І.І., Парновський Б.Л. та ін. // Фармац. журн. — 2005. — № 1. — С. 3–7.
6. Сур С.В. // Там же. — 2002. — № 5. — С. 64–71.
7. Трахтенберг И.С. // Провизор. — 2002. — № 9. — С. 22–23.
8. Тутелян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П. и др. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. — М.: Колес, 2002. — 212 с.
9. Чебаненко Н.І. // Охорона здоров'я України. — 2003. — № 1. — С. 66–69.
10. Ших Е.В. // Провизор. — 2005. — № 8. — С. 13–15.
11. Labadarios D., Mequid M. // Nutrition. — 2004. — Vol. 20, Is. 1. — P. 2–3.
12. McAlindon T., Jacques P., Zhang Y. et al. // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P. 648.
13. Ommen B. // Nutrition. — 2004. — Vol. 20, Is. 1. — P. 4–8.
14. Shrimpton D. // Chemist and Druggist. — 2004. — 15 May. — P. 38–41.
15. Yip R., Dallman P. In: Ziegel E. and Filer L. Present knowledge in nutrition, 7<sup>th</sup> ed. — ILSI Press, Washington, DC, 1996. — P. 277–292.
16. [www.biodobavki.org](http://www.biodobavki.org)
17. [www.eDict.ru](http://www.eDict.ru)
18. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
19. [www.Medline.com](http://www.Medline.com).
20. [www.nutrition.ru](http://www.nutrition.ru)
21. [www.pitanic-conf.ru](http://www.pitanic-conf.ru)
22. [www.kiev.rada.net](http://www.kiev.rada.net)
23. [www.Science.health.micronutrients](http://www.Science.health.micronutrients)
24. [www.ukrbad.org.ua](http://www.ukrbad.org.ua)
25. [www.kiev.vlasti.net](http://www.kiev.vlasti.net)
26. [www.who.int](http://www.who.int)

Надійшла до редакції 16.05.2006.

*E.I. Сметанина*

## ФАРМАКОНУТРИЦИОЛОГИЯ КАК НАУЧНО ОБОСНОВАННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

Сообщение I

**Ключевые слова:** фармаконутрициология, биологически активные добавки, нутрициология, микронутриентология, диетические добавки, специальные пищевые продукты, пищевые добавки

Раскрываются роль и значение биологически активных добавок на современном этапе. С использованием научных подходов проведена дифференциация таких понятий, как биологически активные добавки, пищевые добавки, диетические добавки и др. Биологически активные добавки рассматриваются как объект исследования фармаконутрициологии — нового научного направления профилактической медицины.

*K.I. Smetanina*

## THE FARMACONUTRICIOLOGY AS SCIENTIFIC-GROUND DIRECTIONS OF PROFILACTICS USES THE BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES

Report I

**Key words:** farmaconutriciology, biologically active additives, nutriiology, micronutrientology, dietary supplements, food supplements, food additives

### SUMMARY

In article are considered part and significance of the biologically active additives in present situation. Using approaches of science the differentiation of words biologically active additives, food additives, dietary supplements, etc. is carried out. The biologically active additives as object of investigation of farmaconutriciology — the new scientific-ground directions of profilactics medicine — are considered.

# ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., Д.Я.ГАВРИЛЮК, аспірант,  
Р.Б.ЛЕСИК, д-р фармац. наук, проф., Р.В.КУЦІК, канд. мед. наук, доц.,  
Д.В.АТАМАНЮК, аспірант

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Івано-Франківський державний медичний університет

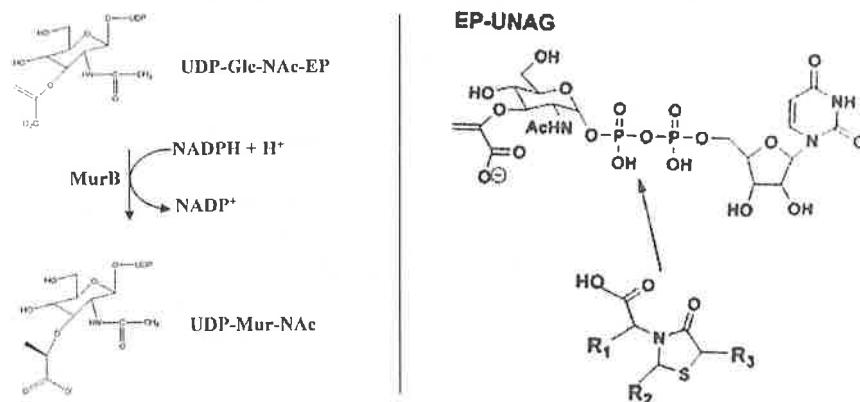
## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ТА МОЛЕКУЛЯРНЕ МОДЕЛОВАННЯ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ З ПІРАЗОЛОБЕНЗОКСАЗИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛІ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ІНГІБІТОРІВ MURB-ФЕРМЕНТУ\*

**Ключові слова:** тіазолідони, піразолобензоксазини, антимікробна активність, MurB-фермент, докінг, QSAR

Поширення антибіотикорезистентних умовно-патогенних мікроорганізмів є гострою проблемою клінічної практики, тому пошук нових класів біологічно активних сполук, здатних впливати на резистентні штами, є одним з ключових аспектів сучасної медичної хімії. MurB-ферменти як невід'ємні компоненти біосинтезу пептидоглікану клітинної стінки бактерій є одними з цільових мішенні для проектування структури нових потенційних антимікробних засобів [11, 13, 19]. Особливої уваги заслуговує MurB-ензим, який відновлює еноліпіруват уридинифосфат-*N*-ацетилглюкозамін (EP-UNAG) до уридинифосфат-*N*-ацетилмурамової кислоти на другому етапі біосинтезу пептидоглікану. MurB-фермент зустрічається як у грампозитивних, так і у грамнегативних мікроорганізмів, тому потенційні інгібітори зазначеного ензиму можуть проявляти широкий спектр антимікробної активності.

Останнім часом встановлено афінітет серії 4-тіазолідонів до MurB-ензиму [4], які стали першим виявленим класом селективних інгібіторів, причому 4-тіазолідоновий фрагмент імітує взаємодію дифосфату EP-UNAG у місці зв'язування з MurB-ферментом (схема). Розвиток тематики MurB-інгібіторів доз-

Схема біохімічної ролі MurB-ензиму та імітування похідними 4-тіазолідонів фосфатної групи природного ліганду



\*Робота частково підтримана грантом-стипендією Шостої Рамкової Програми FP6 для досліджень молодих науковців Марії-Кюрі згідно з контрактом MEST-CT-2004-504018 в Університеті Південної Данії (Оденсе, Данія).

волив також виявiti ряд нових високоафінних структур серед інших класів сполук, зокрема похідних імідазоліонів [8], тією[3,2-с]піразол-3-олів [15], тіазолілсечовин та карбаматів [10].

Метою даної роботи є вивчення антимікробних властивостей нових похідних тіазолідину з піразолобензоксазиновим фрагментом в молекулі як потенційних інгібіторів MurB-ферменту та раціональних підходів до їх молекулярного дизайну.

## Результати дослідження та їх обговорення

Для дослідження використано ряд нових спіранових і неконденсованих гетероцикліческих похідних 1—18, синтез яких описано раніше [1].

*Структура синтезованих спіранових і неконденсованих похідних тіазолідину піразолобензоксазиновим фрагментом у молекулі сполук 1—18*



- 1. X=S, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H
- 2. X=O, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H
- 3. X=O, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>

- 4. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Ar=4-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 5. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Ar=4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 6. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Ar=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 7. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Ar=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 8. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Ar=2-(2'-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>O)-5-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 9. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, Ar=4-(4'-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-furanyl-
- 10. R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 11. R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, Ar=4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 12. R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, Ar=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 13. R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, Ar=4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 14. R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, Ar=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

- 15. X = одинарний зв'язок, R<sup>3</sup>=H
- 16. X = одинарний зв'язок, R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub>
- 17. X = подвійний зв'язок, R<sup>3</sup>=H
- 18. X = подвійний зв'язок, R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub>

## Вивчення антимікробної активності *in vitro* для досліджуваних речовин

Антимікробна активність синтезованих сполук 1—18 вивчена методом дифузії в агар (табл.) [2]. Для порівняння в аналогічних умовах як еталонні препарати використані хлоргексидин (ХГ, 0,05 %) та бетадин (БН, 10 %). Серед синтезованих сполук суттєву протимікробну активність виявили 5-арил-6,6a-дигідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[e]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-ариліден-4'-тіазолідин-2'-они 5—7 та похідне 2,4-тіазолідинндіону з піразолобензоксазиновим фрагментом у боковому ланцюгу 17, що підтверджує попередньо встановлений нами факт критичного впливу характеру ілідензамісників у положенні 5 тіазолідонів на фармакологічний ефект [3]. Дані сполуки є перспективними для поглиблених досліджень і рекомендовані для подальшої модифікації та оптимізації структури.

## Докінгове дослідження сполук 1—18 до молекули MurB-ензиму

З метою пошуку залежності протимікробної активності сполук від їх структури проведено докінгові дослідження сполук 1—18 до молекули потенційної біомішені — MurB-ферменту (комп'ютерне моделювання зв'язування сполук з активним центром MurB-ферменту) та QSAR-дослідження на основі ряду молекулярних дескрипторів та значень отриманих скоринговими функціями під час докінгу. Для докінгових досліджень структури MurB-ферменту були обрані з Protein Data Bank [7] з кодами: 2MBR (структуря виділена з *Escherichia coli*) [6] та 1HSK (структуря виділена з *Staphylococcus aureus*) [5]. У результаті докінгу було одержано ряд значень скорингових функцій, що оцінюють якість та енергію зв'язування досліджуваних структур з молекулою мішені. Слід відзначити, що гіпотеза про можливість імітування взаємодії фрагменту фосфатної

*Результати скринінгових досліджень антимікробної активності сполук I–I8 (середні дані 3–5 дослідів)*

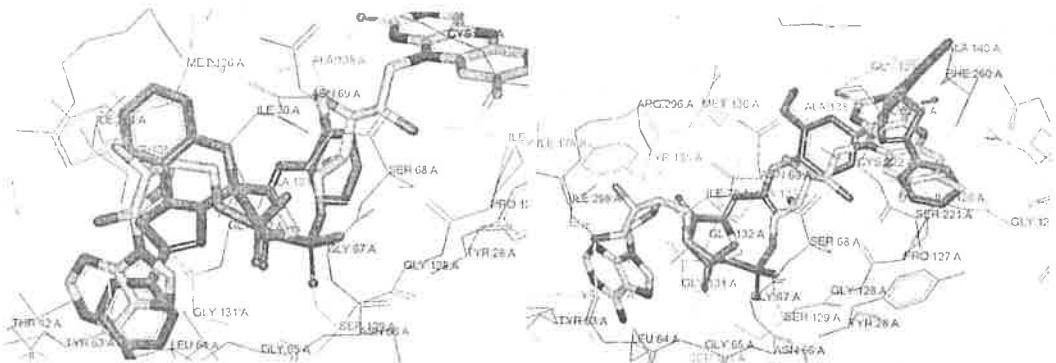
Сполуча	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	R	S	R	S	<i>Candida albicans</i>
	(MRSA)	(MSSA)	IR	(MRSE)								
1	[5,33±0,20]	—	7,10±0,10	—	[5,10±0,10]	—	—	—	—	—	5,75±0,75	8,50±1,50
2	[5,10±0,10]	—	[5,50±0,50]	—	—	—	—	—	—	—	—	[5,10±0,10]
3	—	5,10±0,10	[5,50±0,50]	—	—	[5,30±0,50]	[5,75±0,25]	[5,50±0,50]	—	—	5,85±0,15	9,10±1,10
4	6,10±0,10	5,10±0,10	6,25±0,25	—	—	—	—	[5,50±0,05]	[5,50±0,05]	—	5,25±0,25	7,00±1,00
5	5,93±1,14	—	6,50±1,50	—	[6,10±0,10]	[6,10±0,10]	[6,10±0,10]	[6,10±0,10]	[9,00±1,00]	—	—	9,00±1,00
6	—	—	7,75±0,25	5,50±0,50	[6,10±0,10]	[6,15±0,15]	—	—	—	—	—	8,10±0,10
7	7,25±1,31	7,15±0,35	8,00±1,00	7,75±1,25	[5,10±0,10]	[5,50±0,50]	[7,25±0,25]	—	—	—	—	10,10±0,10
8	—	6,33±0,60	6,50±0,50	5,50±0,50	[5,75±0,25]	—	—	—	—	—	5,10±0,10	—
9	—	6,10±0,10	—	—	—	—	—	—	—	—	5,10±0,10	—
10	—	—	[5,50±0,50]	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	[5,00±0,58]	—	[7,10±0,10]	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	—	[7,10±0,10]	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	—	5,10±0,10	[5,25±0,25]	6,25±0,25	[5,10±0,10]	[5,75±0,25]	[6,25±0,25]	—	—	—	—	5,25±0,25
14	—	[6,10±0,10]	[5,50±0,50]	—	[5,10±0,10]	—	—	—	—	—	—	5,50±0,50
15	[5,88±0,66]	—	10,25±0,25	—	—	—	—	[5,00±1,00]	5,50±0,05	—	—	6,75±0,25
16	—	—	[5,50±0,50]	—	—	[5,10±0,10]	[9,00±1,00]	—	—	—	—	5,10±0,10
17	6,93±1,13	6,50±0,50	7,75±0,25	—	5,90±0,10	—	6,10±0,10	[5,50±0,05]	7,25±0,25	—	—	5,10±0,10
18	[5,10±0,10]	5,50±0,50	5,50±0,50	—	—	—	[6,75±0,25]	—	—	—	—	5,10±0,10
XГ	13,50±0,60	13,60±0,20	—	14,8±0,3	6,89±0,40	6,50±1,30	7,60±0,55	4,90±0,40	—	9,88±0,46	11,71±0,39	—
БН	8,5±0,2	7,9±0,2	—	7,2±0,4	4,10±0,10	4,05±0,02	5,12±0,43	4,42±0,21	—	5,43±0,30	5,46±0,21	—

П р и м і т к и . 1. У квадратних дужках вказані діаметри зон чисткового прегнічесного росту мікроорганізмів.

2. MSSA — метицилін-устійливий *Staphylococcus aureus*. MRSA — метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*.

3. MRSE — метицилін-резистентний *Staphylococcus epidermidis*. IR — помірна резистентність до метициліну, R — антибіотикорезистентний штам, S — антибіотикочутливий штам.

групи УДФ-Н-ацетилглюкозаміну енолпірувату [4] підтвердила лише для активної щодо стафілококів сполуки 7 та сполуки 17 з широким спектром дії, а позиції конформацій інших структур значно відрізнялися від наведених речовин, причому саме 2-оксогрупа при тіазолідиновому циклі у сполуці 7 відтворює водневі зв'язки атома оксигену фосфату (природного ліганду УДФ-Н-ацетилглюкозаміну енолпірувату) з атомами водню амінокислотних залишків Gly-67 та Gly-65 в  $\alpha$ -ланцюгу MurB-ензиму (рис.). Слід зазначити, що у найвигіднішій докованій позиції конформації сполуки 7 її 2-хлор-замісник суміщається з однією з оксигруп пірувату. Докінгові дослідження показали, що для модифікації даної сполуки доцільно є спроба впровадження електронегативних субституентів у положення 3 або 4 фенільного фрагменту при піразольному кільці з метою створення можливості утворення додаткових водневих зв'язків сполуки з оточуючими амінокислотними залишками. Для сполуки 17 2-оксо-група 2,4-тіазоліндіонового кільця в одній з можливих найбільш імовірних конформацій також імітує водневий зв'язок у тому самому місці до атомів водню амінокислотних залишків Gly-67 та Gly-65 (рис.). Доковані сполуки на рисунку суміщені з молекулою природного ліганду для порівняння імітування досліджуваними молекулами фосфатної групи природного ліганду EP-UNAG.



Суміщення (суперпозиція) найвигіднішої докованої позиції конформації сполук 7 (зліва) та 17 (справа) з молекулою УДФ-Н-ацетилглюкозаміну енолпірувату в активному центрі MurB-ферменту (структурі 1HSK)

Рисунки одержані за допомогою програми візуалізації VIDA2 (OpenEye Scientific Software) [18] для результатів докінгу, виконаного за програмою Fred до структури 1HSK MurB-ферменту.

### Кореляція значень докінгових функцій з результатами антимікробної активності

Метою QSAR-дослідження було встановлення кореляції між антимікробною активністю (діаметром зон інгібування росту  $d$ ) та молекулярною структурою, властивостями і результатами докінгу через можливі моно- або мультиваріаційні лінійні моделі регресії

$$d = \sum x_i a_i + b,$$

де  $x_i$  — молекулярний дескриптор.

Попередньо дескриптори були відцентровані за середнім значенням, тому константа  $b$  у рівняннях моделей дорівнює нулю. Якість моделей оцінювали за коефіцієнтом кореляції,  $r^2$ , стандартним відхиленням,  $s$ , статистикою Фішера,  $F$ , крос-валідацію проводили за методом вилучення однієї сполуки з вибірки та оцінки коефіцієнта кореляції,  $q^2$ . Молекулярними дескрипторами наведеного QSAR-аналізу обрано докінгові функції — GlideScore (GS) та E-model (EM) програми Glide [16] та ShapeGauss (SG), ChemGauss (CG), PLP, ChemScore (CS), ScreenScore (SS) та Zapbind (ZB), значення яких отримані за допомогою програми Fred [18]. Оскільки MurB-фермент притаманний лише прокаріотам, то

кореляція результатів активності з результатами докінгу проводилася для всіх мікроорганізмів, крім грибів *Candida albicans*.

При врахуванні для статистичного аналізу як залежної змінної Y-діаметрів зон повного та часткового пригнічення росту мікроорганізмів, знайдено такі лінійні моделі регресії залежності діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів від значень докінгових функцій:

$$d [Staphylococcus epidermidis MRSE] = +0,10862(\pm 0,03320) EM(2MBR) + 13,10662(\pm 2,113947) \quad (1)$$

(n = 004; r = 0,991; s = 0,175; F = 108,397; Q2 = 0,885; SPRESS = 0,440)

$$d [Pseudomonas aeruginosa R] = -0,15207(\pm 0,04260) SG(2MBR) + 0,15404(\pm 0,04264) CG(2MBR) + 7,55032(\pm 0,602450) \quad (2)$$

(n = 005; r = 0,995; s = 0,037; F = 90,161; Q2 = 0,900; SPRESS = 0,111)

$$d [Staphylococcus aureus MSSA] = -0,08419(\pm 0,03215) SG(1HSK) + 0,07738(\pm 0,03103) CG(1HSK) + 2,33690(\pm 2,344110) \quad (3)$$

(n = 009; r = 0,938; s = 0,291; F = 22,114; Q2 = 0,775; SPRESS = 0,400)

$$d [Staphylococcus aureus MRSA] = +0,08069(\pm 0,03859) SG(2MBR) - 0,08296(\pm 0,03811) CG(2MBR) + 3,45647(\pm 2,365988) \quad (4)$$

(n = 009; r = 0,912; s = 0,385; F = 14,912; Q2 = 0,646; SPRESS = 0,560).

Для поліпшення статистичних характеристик одержаних моделей до навчальної вибірки були включені додатково вісім молекулярних дескрипторів, які найчастіше використовуються в QSAR-аналізі: молекулярна маса (M), Log P, топологічна полярна площа поверхні молекули (TPSA), енергії HOMO та LUMO (рівень теорії HF/6-31G\*), дипольний момент молекули ( $\mu$ ), найменший та найбільший часткові заряди на атомах  $q_{\min}$  та  $q_{\max}$  (CHelp-алгоритм). Кванто-хімічні дескриптори були вирахувані з використанням програми Gaussian 03 [12]. У результаті відбору дескрипторів та статистичних обчислень знайдено більш достовірну модель (5):

$$d [Staphylococcus aureus MRSA] = +7,89880(\pm 5,57836) q_{\min} + 0,09917(\pm 0,02707) SG(2MBR) - 0,10274(\pm 0,02727) CG(2MBR) + 7,89797(\pm 3,457369) \quad (5)$$

(n = 009; r = 0,975; s = 0,229; F = 32,179; Q2 = 0,830; SPRESS = 0,425).

Слід відзначити, що була знайдена також лінійна модель залежності діаметра зон пригнічення росту *Staphylococcus aureus* MSSA, яка включає лише молекулярні дескриптори без значень докінгових функцій:

$$d [Staphylococcus aureus MSSA] = +0,41550(\pm 0,18915) LogP - 0,07114(\pm 0,02354) TPSA - 44,91626(\pm 20,41218) HOMO - 53,63772(\pm 16,22949) LUMO + 1,31897(\pm 4,815630) \quad (6)$$

(n = 009; r = 0,979; s = 0,211; F = 22,906; Q2 = 0,758; SPRESS = 0,508).

При врахуванні для статистичних обчислень значень діаметрів зон лише повного пригнічення мікроорганізмів отримані їх моноваріаційні залежності від докінгової функції Zapbind (програми Fred):

$$d [Staphylococcus aureus MRSA] = +0,06716(\pm 0,02121) ZB(2MBR) + 6,94946(\pm 0,213464) \quad (7)$$

(n = 004; r = 0,990; s = 0,109; F = 101,547; Q2 = 0,907; SPRESS = 0,239)

$$d [Staphylococcus epidermidis MRSE] = -0,15747(\pm 0,09360) ZB(1HSK) + 4,06182(\pm 1,403677) \quad (8)$$

(n = 004; r = 0,967; s = 0,332; F = 28,659; Q2 = 0,566; SPRESS = 0,855).

Серед наведених моделей слід відзначити моделі (1), (2) та (7), які мають найбільші значення статистики F (що визначає значущість та передбачувану здатність моделі).

Інші одержані моделі відкидалися через низьку кількість точок навчальної вибірки та незадовільні статистичні параметри, зокрема передбачувану здатність. Кореляція результатів інгібування росту бактерій *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* зі значеннями докінгових функцій та молекулярними дескрипторами не дала достовірних моделей регресії.

Отримані з використанням навчальної вибірки моделі можуть бути використані для прогнозування та попередньої комп'ютерної оцінки протимікробної активності структурно споріднених рядів гетероциклічних сполук. Слід відзначити, що антимікробна активність досліджуваних сполук найкраще та найдостовірніше моделюється за допомогою значень докінгових функцій ShapeGauss та ChemGauss, обчислених в результаті докінгу досліджуваних структур до молекули MurB-ферменту за допомогою програми Fred, що дозволяє використовувати ці параметри при *in silico* скринінгу протимікробної активності нових спіранових та неконденсованих похідних з тіазолідиновим фрагментом у молекулі.

### Експериментальна частина

**Дослідження antimікробної активності.** Розчини досліджуваних сполук (0,1 %) в етанолі і 12,5 % водному розчині DMSO вносили в ямки агару на чащі Петрі. Проводили оцінку діаметра затримки росту мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми були використані клінічні ізоляти умовно-патогенних бактерій: *Staphylococcus aureus* — метицилін-чутливий (MSSA) і метицилін-резистентний (MRSA) штами, *Staphylococcus epidermidis* — метицилін-чутливий (MSSE), помірно резистентний до метициліну (IR) і метицилін-резистентний (MRSE) штами, *Pseudomonas aeruginosa* — антибіотикорезистентний (R) та антибіотикочутливий (S) штами, а також полірезистентні до антибіотиків штами *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* і *Candida albicans*. Як препарати порівняння використані хлоргексидин та бетадин у вигляді 0,05 % та 10 % розчинів відповідно. У контрольних ямках, в які вносили розчинники етанол і 12,5 % водний розчин DMSO, пригнічення росту тест-культур не спостерігалось.

**Молекулярне моделювання.** Докінгові та QSAR-дослідження проводилися за описаною раніше методикою [14]. Для докінгу файли, одержані з PDB, були підготовлені за допомогою пакета Macromodel [16] та утиліт rprep and imref, що входять до нього. Тривимірна структура відповідних стереоізомерів синтезованих сполук була оптимізована молекулярно-механічним силовим полем MMFF. Для кращого моделювання електростатичної взаємодії часткові заряди на атомах були обраховані за методом CHELP на рівні теорії HF/6-31G\* для кожної сполуки, використовуючи програму Gaussian 03 [12]. Структура сполук була повторно оптимізована силовим полем MMFF для врахування більш точних часткових зарядів на атомах.

Гнучкий докінг проведений за допомогою програми Glide [16] (Schrodinger LLC.), що оцінює зв'язування ліганду та мішені за допомогою двох різних скорингових функцій — GlideScore(GS) та EnergyModel(EM) (у т.ч. енергії утворення водневих зв'язків, Ван-дер-Ваальсових взаємодій тощо). Альтернативне докінгове дослідження було проведено за програмою Fred (Openeye Inc.) [18]. Для цього попередньо для структур досліджуваних сполук за допомогою програми Omega (Openeye Inc.) було згенеровано ряд конформацій для оцінки скорингових функцій, причому для побудови QSAR-моделей були обрані максимальні значення цих функцій (для енергетично найвигідніших конформацій відносно кожної функції).

Пошук моделей з багатьма змінними та відбір дескрипторів був проведений за методом часткових найменших квадратів (partial least squares, PLS) з

використанням програм QSAR [17] та BuildQSAR [9]. Вибір кращих статистичних моделей з обмеженням числа змінних у моделі проводився за алгоритмом нормалізації («закалки») моделей (simulated annealing).

## Висновки

1. Дослідження антимікробної активності нових похідних тіазолідину з піразолобензоксазиновим фрагментом у молекулі дозволило виділити чотири активні сполуки, які рекомендовані для поглиблених досліджень та модифікації структури з метою пошуку більш активних молекул.

2. Проведені докінгові дослідження до двох структур — 2MBR та IHSK MurB-ензиму не заперечують гіпотезу про антимікробний механізм дії досліджуваних сполук через інгібування MurB-ензиму, що відіграє роль однієї з ланок біосинтезу пептидоглікану бактерійної клітини. При цьому для найактивніших сполук 7 та 17 підтверджено, що тіазолідонове ядро імітує взаємодію фосфатної групи природного ліганду у місці зв'язування з ензимом. У результаті аналізу докованих позицій сполук запропоновано можливі шляхи модифікації структури для однієї із сполук-лідерів 7 з метою поліпшення афінітету до MurB-ензиму та протимікробної активності.

3. QSAR-моделювання дозволило отримати ряд достовірних моделей регресії залежності показників антимікробної активності від значень докінгових функцій, одержаних при гнучкому докінгу до структури MurB-ензиму та ряду молекулярних дескрипторів, які можуть бути використані для по-переднього прогнозування активності подібних за структурою сполук та їх віртуального скринінгу. Встановлено, що найкращими показниками для моделювання антимікробної активності є докінгові функції ShapeGauss та ChemGauss, що оцінюють зв'язування досліджуваної сполуки зі структурою MurB-ензиму.

1. Гаарилюк, Д.Я., Лесик, Р.Б., Матійчук, В.С. та ін. // Журн. орган. та фармац. хімії — 2006. — Т. 4, Вип. 2(14). — С. 42—44.
2. Зіменковський Б.С., Куцьк Р.В., Лесик Р.Б. и др. // Хим.-фармац. журн. — Т. 40, № 6. — С. 57—60.
3. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 106 с.
4. Andres C.J., Bronson J.J., D'Andrea S.V. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2000. — Vol. 10. — P. 715—717.
5. Benson T.E., Harris M.S., Choi G.H. et al. // Biochemistry. — 2001. — Vol. 40. — P. 2340—2350.
6. Benson T.E., Walsh C.T., Hogle J.M. // Ibid. — 1997. — Vol. 36. — P. 806—811.
7. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z. et al. // Nucl. Acids Res. — 2000. — Vol. 28. — P. 235—242.
8. Bronson J.J., DenBleyker K.L., Falk P.J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2003. — Vol. 13. — P. 873—875.
9. De Oliveira D.B., Gaudio A.C. // Quant. Struct.-Act. Relat. — 2000. — Vol. 19, Iss. 6. — P. 599—601.
10. Francisco G.D., Li Z., Albright J.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 235—238.
11. Garcia-Lara J., Masalha M., Foster J.S. // Drug Discovery Today: Targets. — 2005. — Vol. 10, Iss. 9. — P. 643—651.
12. @Gaussian03, Gaussian, Inc., Carnegie Office Park, Building Six, Carnegie, PA 15106, USA.
13. Katz A.H., Caufield C.E. // Curr. Pharm. Des. — 2003. — Vol. 9. — P. 857—866.
14. Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14. — P. 5230—5240.
15. Li Z., Francisco G.D., Hu W. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2003. — Vol. 13. — P. 2591—2594.
16. @Maestro, Macromodel, Glide, Schrodinger L.L.C.
17. QSAR: <http://dasher.wustl.edu>
18. @Vida2, Omega, Fred, OpenEye Scientific Software, 3600 Cerrillos Rd., Suite 1107, Santa Fe, NM 87507, USA.
19. Zeeby A.E., Sanschagrin F., Levesque R.C. // Mol. Microb. — 2003. — Vol. 47, Iss. 1. — P. 1—12.

Надійшла до редакції 18.08.2006.

*Б.С.Зименковский, Д.Я.Гаврилюк, Р.Б.Лесык, Р.В.Куцык, Д.В.Атаманюк*

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ  
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА  
С ПИРАЗОЛОБЕНЗОКСАЗИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В МОЛЕКУЛЕ  
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ MURB-ФЕРМЕНТА**

**Ключевые слова:** тиазолидоны, пиразолобензоксазины, antimикробная активность, MurB-фермент, докинг, QSAR

В результате исследования противомикробной активности ряда спирановых и неконденсированных производных с тиазолидиновым и пиразолобензоксазиновым фрагментами на клинических изолятах грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов рода *Candida* выделены четыре высокоактивные соединения для углубленных фармакологических исследований и последующей модификации их структуры. Докинговые исследования подтвердили теорию имитации тиазолидиновым фрагментом фосфатной группы УДФ-Н-ацитилглюказамина эноллирувата при связывании с MurB-ферментом. В результате QSAR-моделирования получен ряд достоверных моделей линейной регрессии зависимости противомикробной активности от молекулярных дескрипторов, в которых как независимые параметры доминировали значения докинговых функций ShapeGauss и ChemGauss (программа Fred) и которые могут быть использованы для предварительного прогнозирования antimикробной активности структурно родственных соединений.

*B.S.Zimenkovsky, D.Ya.Havrylyuk, R.B.Lesyk, R.V.Kutsyk, D.V.Atamanyuk*

**ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND MOLECULAR MODELING STUDIES  
OF THIAZOLIDINE WITH PYRAZOLOBENZOXAZINE FRAGMENT  
IN MOLECULE DERIVATIVES AS POTENTIAL  
MURB-ENZYME INHIBITORS**

**Key words:** thiazolidones, pyrazolobenzoxazines, antimicrobial activity, MurB-enzyme, docking, QSAR

**SUMMARY**

Antimicrobial activity assays at the clinical isolates of gram-positive and gram-negative bacteria and *Candida* fungi for the row of spirane and non-condensed derivatives with thiazolidine and pyrazolobenzoxazine fragments allowed selecting four highly active compounds for in-depth pharmacological studies and further structure modification. Docking studies confirmed the theory about imitation by thiazolidones the phosphate group of enolpyruvyl UDP-N-acetylglucosamine during the binding with MurB-enzyme. QSAR modeling resulted into the row of predictive linear regression models of «antimicrobial activity» / «molecular descriptors» relationships, which could be used for preliminary prediction of antimicrobial activity for structurally related compounds. In the obtained models the docking functions ShapeGauss and ChemGauss (Fred software) have been predominated as independent variables.

**ШАНОВНІ ДРУЗІ!**

**Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»**

**на 2007 рік можна здійснити через:**

- ◆ *Місцеві відділення зв'язку*
- ◆ *Редакцію журналу, тел./факс (044) 205-49-19*
- ◆ *АТЗТ «Самміт», тел./факс (044) 280-94-25, 280-17-42*
- ◆ *ТОВ НПП «Ідея», тел./факс (044) 568-57-15, 417-87-67*
- ◆ *ТОВ «Фірма «Періодика», тел./факс (044) 278-00-24, 278-61-65*

**Редакція**

О.Б.ЩЕРБАКОВ, канд. хім. наук, Г.І.КОРЧАК, д-р мед. наук,  
О.В.СУРМАШЕВА, д-р мед. наук, І.М.СКОРОХОД, канд. біол. наук,  
Г.І.МІХІЄНКОВА, А.К.ГОРВАЛЬ, канд. мед. наук

ТОВ «СанКлінІНТ»,  
Інститут гігієни і медичної екології ім. О.М.Марзєєва АМН України

## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК ЙОДУ ТА СРІБЛА

**Ключові слова:** антисептик, йод, срібло, комплексні сполуки, бактерії

Йод та срібло — добре відомі хімічні елементи, які давно використовуються в медичній практиці. У ряді випадків, наприклад при лікуванні опікових інфекцій, сполуки йоду або срібла практично безальтернативні і проблема вибору обмежується перевагами та недоліками препаратів у межах похідних цих двох елементів [4, 5]. В огляді [5] показано, що препарати срібла активніше виявляють бактерицидну дію в надлишку галогенід-аніонів. Синергізм виявляється і для елементарних (атомарних, молекулярних) галогенів, застосовуваних разом із сріблом. На жаль, літературні дані у цій сфері розрізnenі і стосуються, в основному, спільногo використання іонів срібла та галогенів у процесі водопідготовлення для побутових цілей або для знезаражування води плавальних басейнів.

Ше у роботах Л.А.Кульського [1] показано, що «при додаванні у питну воду спочатку хлору (1 мг/л), а потім, через 5–10 хв, срібла (0,05 мг/л) бактерицидний ефект дезінфектантів посилюється, час контакту скорочується, а консервуючі властивості срібла зберігаються протягом семи місяців і більше» [2].

У даний час вивчено і розроблено чимало методів знезаражування води з використанням різних комбінацій хлору, міді, йоду та срібла [6, 10–12]. Одержані результати вказують на високу знезаражувальну активність таких комбінацій та їх результативність при обробці води.

У медичній практиці загальноприйнятою є думка про несумісність препаратів елементарного йоду та срібла, а також інших важких металів. Так, в «інформаційному листку-вкладиші» на препарат «Бетадин» (повідон-йод, 10 % розчин для зовнішнього застосування) у графі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» зазначено: «Слід уникати використання розчину Бетадину в комбінації з дезінфікуючими засобами, які містять ртуть». З другого боку, ще в 1960 р. робилися спроби введення важких металів у систему ПВП-йод [9]. Одержані стабільні комплекси ПВП-йод-Нg мали підвищену активність (фенольний коефіцієнт понад 500 у поживному бульйоні і близько 22 у присутності тіогліколяту). Крім того, їх токсичність була значно нижче інших ртутевмісних препаратів, оскільки ПВП сам по собі є детоксикантом ртуті.

Є інформація, що для ПВП-йоду характерно посилення активності при введенні й інших солей металів. Так, введення в 3,484 % розчин «Бетадину» (1 % ПВП-йод) 10 мг/л і більше міді або 5 мг/л і більше цинку дозволяло повністю знищувати *P. aeruginosa* при часі контакту  $30 < t < 40$  хв [8]. У роботі [7] розглянуто можливість спільногo використання ПВП-йоду та препаратів срібла: «10 % ПВП-йод в комбінації з сульфадіазином срібла або нітратом срібла (при концентрації срібла 0,302 %) ефективний для знищенння клітин *S. aureus* у біологічній плівці». Крім можливого синергізму антибактеріальної дії срібла та йоду, передбачувані ефекти були б надзвичайно корисні з точки зору даних про бакте-

ріальне обсіменіння концентрованих розчинів йодофору, наведених в огляді [4], на нашу думку, в разі таких концентрованих розчинів актуальним є введення в систему «консерванта для бактерициду».

Виходячи з вищевикладеного, ми спробували одержати антимікробну композицію, яка поєднує у собі два антисептичних елементи — йод та срібло у вигляді комплексної сполуки. Крім того, даний комплекс дозволить вивчити діапазон високих концентрацій йодофору (раніше недосліджений), який потрібне використання додаткового антимікробного компонента («консерванта»). При цьому срібло повинно бути у вигляді йодиду в ультраколоїдному стані, найкраще — у вигляді молекулярного водорозчинного комплексу.

На нашу думку, оптимальним є комплекс йодиду срібла і полівінілпіролідону [3]. Ми одержали стабільний прозорий комплекс ПВП—AgI, який являє собою систему, стійку на світлі і при нагріванні. Система не змінює своїх властивостей у присутності кислот, лугів (у певному діапазоні pH) та фізіологічного розчину і невимоглива до наявності надлишку галогенід-іонів. Розчин не подразнює слизові оболонки і не забарвлює шкіру/оброблювані поверхні (на відміну від інших сполук іонного срібла, у т.ч. цитрату). Після висушування та подрібнення утворюється однорідний легкорозчинний продукт, який повторно може бути переведений у розчин. Більше того, дана система легко розчиняє елементарний йод з утворенням сполуки, аналогічної за фізико-хімічними параметрами ПВП-йоду (як при змішуванні у сухому вигляді, так і у вигляді розчину). Можливий також і зворотний варіант — введення йодиду срібла в комерційний ПВП-йод; обидва варіанти дають ідентичний продукт.

Виходячи із властивостей одержаної сполуки (у т.ч. з наявності характерних піків в УФ- та оптичній ділянці), аналогічно ПВП-йоду має місце утворення комплексного трийодиду срібла (вищих полійодидів або кластерів, утворених полійодидами срібла). Протон, зв'язаний з двома фрагментами піролідонових кілець донорно-акцепторними зв'язками [7], заміщений на катіон срібла, тобто утворюється комплекс ПВП—AgI<sub>n</sub>. Значення n визначається залежно від співвідношення AgI:I<sub>2</sub> (при еквімолярному введенні йодиду срібла та вільного йоду проходить утворення сполуки виду ПВП—AgI<sub>3</sub>). На користь такого припущення говорить і той факт, що ділянка стійкості системи знаходиться в діапазоні існування в розчині трийодиду [4]. Автори [9], які досліджували систему ПВП—йод—Hg, також відмічають, що максимальна стабільність спостерігається при стехіометричному співвідношенні ртуті та йоду; введення надлишку ртуті в систему викликає випадання йодиду ртуті при розчиненні порошкоподібного продукту у воді. Також був відмічений той факт, що опалесціювальний колоїдний розчин йодиду срібла, який утворився через 250 годин експозиції у розведено му 1:500 розчині № 1 (див. нижче), знову стає прозорим при додаванні невеликої кількості елементарного йоду. Даний факт вимагає додаткового вивчення.

## Матеріали та методи дослідження

Одержаній дослідний розчин являє собою композицію полівінілпіролідону з іонами срібла у вигляді йодиду срібла (ПВП—AgI) та елементарного йоду. Вміст йодиду срібла був на рівні 18,8 г/л або 80 мМ. Вивчення антимікробної активності дослідної композиції проведено в порівняльному аспекті з використанням:

— комерційного ПВП-йоду («Бетадин», виробник — фармацевтичний завод ЕГІС А.Т., Угорщина, с. 50600504, термін придатності — 05.2007, вміст ПВП-йоду — 100 мг/мл, що відповідає 10 г/л вільного йоду);

— розчину ПВП—AgI—йод № 1, який містить 5,7 г/л загального йоду (еквімолярна суміш 3,8 г/л або 15 мМ вільного йоду і 3,53 г/л або 15 мМ йодиду срібла, тобто 15 мМ або 7,33 г/л сполуки, яка відповідає емпіричній формулі AgI<sub>3</sub>);

— розчину ПВП—AgI—йод № 2, який містить двократний надлишок вільного йоду: 9,5 г/л загального йоду (7,06 г/л або 30 мМ вільного йоду і 3,53 г/л або 15 мМ йодиду срібла). З точки зору присутності в системі трийодиду, розчин № 2 містив 15 мМ або 7,33 г/л AgI<sub>3</sub> і 15 мМ або 3,8 г/л надлишкового вільного йоду. Беручи до уваги можливість утворення вищих полійодидів, ми прийшли до висновку, що розчин № 2 може містити 15 мМ або 11,13 г/л AgI<sub>5</sub>.

При цьому в системах, які містять AgI, дисоціація йодиду срібла може проходити не тільки за іонним механізмом  $\text{AgI} \leftrightarrow \text{Ag}^+ + \text{I}^-$ , але і за молекулярним —  $2\text{AgI} + h\nu \leftrightarrow 2\text{Ag} + \text{I}_2$ , рівновага в останньому процесі (у присутності надлишку йоду) зсунута ліворуч і практично не впливає на вміст активного йоду. Очевидно, даний процес має значення в дуже розбавлених розчинах (особливо на світлі).

Як тест-культуру використовували *Pseudomonas aeruginosa*, «госпітальний» штам, а також колекційний штам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Штам *P. aeruginosa*, виділений від хворого, стійкий до тетрацикліну, налідиксою кислоти, левоміцетину, амікацину, цефтриаксону, цефотаксиму, норфлоксацину, цiproфлоксацину (але не до йоду або срібла); чутливий до імітенему. Вихідна концентрація обох штамів у дослідах була на рівні 6—7 Ig КТО\*. Дослідження проводили суспензійним методом, результати оцінювали за Ig редукції кількості бактерій у досліді з досліджуваними композиціями порівняно з контролем тест-штаму, проведеним на водопровідній воді. Паралельно проводили контроль експериментальних умов, токсичності нейтралізатора, ефективності нетралізації. Як живильні середовища використовували соєво-казеїновий бульйон та 2 % м'ясопептонний агар. Кожний вид досліджень проведений у трикратній повторності в кожній серії.

### Результати дослідження та їх обговорення

З даних, наведених у табл. 1, видно, що в ділянках високих концентрацій дослідний розчин ПВП—AgI справляв виражену бактерицидну дію, яка посилювалась при подовженні часу контакту, досягаючи редукції більше 6 Ig. При зниженні концентрації на два порядки (роздведення 1/1000) дана композиція все ще чинила антимікробну дію.

Таблиця 1

Ефективність розчину ПВП—AgI в одиницях Ig редукції відносно *P. aeruginosa*

Час контакту, хв	Концентрація розчинів, мкМ AgI (роздведення вихідного розчину)									
	8000	1600	800	400	270	200	160	114	89	53
1:10	1:50	1:100	1:200	1:300	1:400	1:500	1:700	1:1000	1:1500	
5	4,08	3,49	2,54	2,29	2,11	1,92	1,91	2,07	1,86	0
30	5,53	4,38	2,70	2,43	2,23	3,11	2,82	2,19	2,14	0
60	6,83	6,83	3,95	2,69	2,32	1,81	2,25	2,30	2,16	0

Оскільки на ефективність розчинів ПВП—AgI—йод в діапазоні 5—60 хв час контакту значуще не впливав, на рис. 1а і 1б наведені дані, взяті як середнє арифметичне значень редукції Ig за 5, 15, 30, 60 хвилин.

З рис. 1а видно, що введення в розчин ПВП-йоду срібла (у співвідношенні, еквімолярному йоду) на певному діапазоні концентрацій приводить до деякого антагонізму та зниження протимікробної активності композиції (крива 3). Цей факт знаходить пояснення з точки зору утворення трийодиду срібла — здогадно катіон срібла утримує елементарний йод у вигляді полійодидів срібла сильніше, ніж протон у вигляді сполуки H<sub>3</sub>I, і концентрація «максимальної ефективності» зміщується у бік розбавлення. При зниженні вмісту срібла в системі (в мольному співвідношенні у два рази відносно йоду, крива 4) анти-мікробна активність дещо підвищується. Для обох випадків підвищується активність і в ділянці сильно розбавлених розчинів.

\* Колонієствірні одиниці.

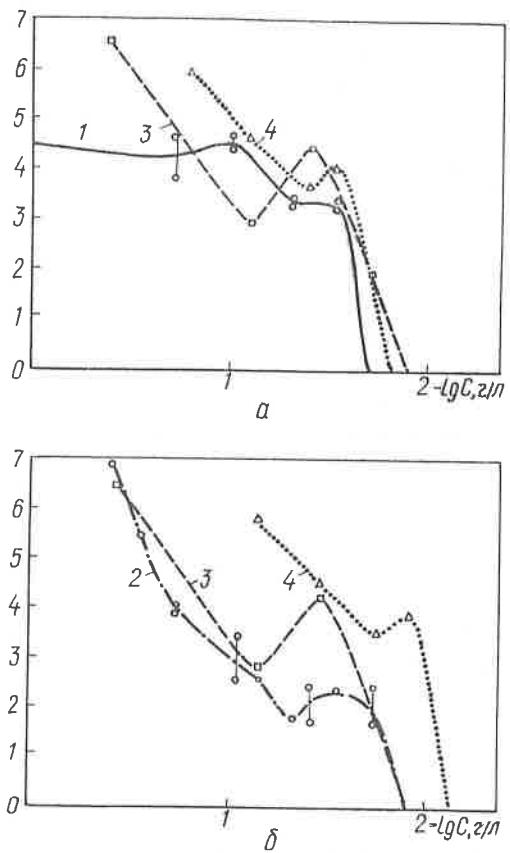


Рис. 1. Криві залежності Ig редукції *P. aeruginosa* від логарифма концентрації:  
 $a$  — вільного йоду,  $\delta$  — йодиду срібла;  
1 — «Бетадин», 2 — розчин ПВП—AgI, 3 — розчин № 1, співвідношення AgI:I<sub>2</sub> = 1:1 (мольн.), 4 — розчин № 2, співвідношення AgI:I<sub>2</sub> = 1:2 (мольн.). (Активність препарату йодиду срібла наведена при часі контакту 60 хв)

швидше (більше ніж у 10 разів). При розведеннях до концентрацій, менших «точки перегину» (рис. 1б, криві 3, 4), система розпадається на AgI та вільний йод і дія компонентів взаємно посилюється (спостерігається синергізм). Дане припущення підтверджується також фізичними властивостями розбавлених розчинів: після певного значення розведення система стає нестійкою.

Введення в систему додаткового вільного йоду (більш еквімолярного, необхідного для утворення трийодиду — рис. 1б, крива 4) веде до істотного збільшення антимікробної активності композиції порівняно з AgI, особливо в ділянці низьких концентрацій; у даному концентраційному діапазоні також спостерігається певний синергізм, причому в ділянці розбавлених розчинів вільний йод більше підвищує активність срібла, ніж срібло — активність вільного йоду (у протилежності концентрованим розчинам йодофору, де спостерігається зворотна картина). З чисто практичної точки зору при введенні йоду антимікробний ефект досягається значно швидше і не залежить від часу контакту в усьому діапазоні концентрацій.

Аналогічна залежність спостерігається і у випадку вивчення антимікробних ефектів на грампозитивні мікроорганізми. При дослідженнях порівняльної антимікробної активності розчинів № 1, № 2 і «Бетадину» відносно *S. aureus* одержано такі результати: контроль культури *S. aureus* — 8 Ig, решта умов — як у попередньому випадку.

Як і передбачалось, істотні зміни (підвищення активності) фіксуються в ділянці концентрованих розчинів йодофору (розведення менше 1:100 комерційного продукту «Бетадин» або 1:1000 ПВП-йоду, що відповідає 0,4 мМ або 0,1 г/л вільного йоду). В обох випадках нерозбавлені композиції, які містять, крім ПВП-йоду, ще і йодид срібла, при однакових концентраціях активного йоду знижали значення КТО Р. *aeruginosa* у 100 разів сильніше (2. Ig). Більше того, комерційний розчин ПВП-йоду «Бетадин» не виявляв 100 % бактерицидний ефект відносно Р. *aeruginosa* в заданих концентраціях при будь-яких розведеннях (навіть концентрований розчин). 100 % бактерицидний ефект на Р. *aeruginosa* (Ig редукції > 6) був досягнутий при діянні ПВП-йоду тільки в комбінації із сріблом.

З рис. 1б видно, що в ділянці високих концентрацій (більше 0,1 г/л йодиду срібла) активність композиції ПВП—AgI—йод (при еквімолярному співвідношенні AgI:I<sub>2</sub>) визначається тільки антимікробними властивостями йодиду срібла — значення кривих 2 (ПВП—AgI) і 3 практично збігаються.

Однак слід зазначити, що антимікробний ефект йодиду срібла при введенні йоду досягається значно

Беручи до уваги той факт, що значення зниження логарифма бактеріального навантаження для досліджуваних систем практично не залежало від часу контакту, одержані дані також відображені у графічному вигляді (рис. 2) як середнє арифметичне Ig редукції кожної серії за весь проміжок часу.

Як видно з рис. 2, в ділянці низьких концентрацій йоду *S. aureus* більш чутливий до присутності срібла, ніж *P. aeruginosa*, що узгоджується з біологічними властивостями даних мікроорганизмів. При концентрації йоду близько 15 мг/л ( $-lgC = 1,8$ ) розчини «Бетадину» вже не активні, в той же час композиції, які містять срібло (при тих же концентраціях вільного йоду), демонструють значення логарифма редукції більше 4, що підтверджує перевагу представлених композицій.

## Висновки

1. Введення в розчин ПВП-йоду йодиду срібла підвищувало антимікробну дію на штам *Pseudomonas aeruginosa* («госпітальний» антибіотикорезистентний штам) і колекційний штам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 у ділянці високих концентрацій, що показано при порівняльному вивчені дії ПВП—AgI і ПВП—AgI—I<sub>2</sub> (при еквімолярному співвідношенні AgI—I<sub>2</sub>).

2. Додаткове введення в композицію ПВП—AgI—I<sub>2</sub> надеквімолярної кількості йоду (розчин № 2) посилювало антимікробну активність порівняно з ПВП—AgI—I<sub>2</sub>: ефект досягався швидше і не залежав від часу контакту, що дає перевагу даній композиції.

3. Розбавлені розчини з надеквімолярною кількістю йоду (розчин № 2) виявляли ефект синергізму. При цьому вільний йод більше підвищував активність срібла, ніж срібло — активність вільного йоду у протилежність дії концентрованих розчинів йодофору.

4. Одержані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення даних композицій в напрямку розширення набору збудників інфекцій та з'ясування ряду умов їх практичного застосування.

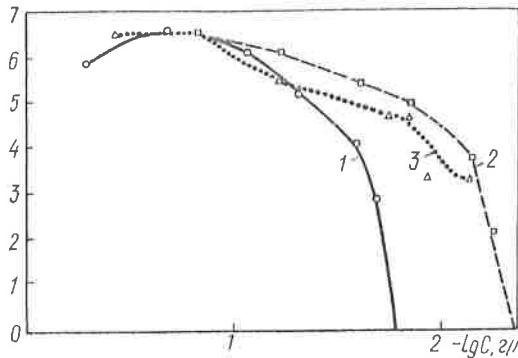


Рис. 2. Криві залежності Ig-редукції *S. aureus* від логарифма концентрації вільного йоду:

1 — «Бетадин», 2 — розчин № 1, співвідношення AgI : I<sub>2</sub> = 1 : 1 (моль/л), 3 — розчин № 2, співвідношення AgI : I<sub>2</sub> = 1 : 2 (моль/л)

1. Кульський П.А. Серебряная вода. — 9-е изд., перераб. и доп. — К.: Наук. думка, 1987. — 134 с.
2. Кульський Л.А., Мороз О.Г., Проскурякова Н.Б. и др. Информ. письмо № 50. Хлор-серебряный метод в практике обеззараживания и консервирования воды. — К.: Наук. думка, 1975. — 5 с.
3. Пат. У 2005 03192 Украина / О.Б.Щербаков, Ю.С.Померанц, В.В.Рибкін. Способ одержання бактерицидного засобу (Україна). — Опубл. 16.05.2005, Бюл. № 5.
4. Щербаков О.Б., Корчак Г.І., Скорочод І.М. та ін. // Фармац. журн. — 2006. — № 3. — С. 55–67.
5. Щербаков О.Б., Корчак Г.І., Сурмашева О.В. та ін. // Там же. — 2006. — № 5. — С. 55–67.
6. Abad F.X., Pinto R.M., Diez J.M. et al. // Appl Environ Microbiol. — 1994, Jul. — Vol. 60, № 7. — P. 2377–2383.
7. Akiyama H., Yamasaki O., Kanzaki H. et al. // J. Antimicrob Chemother. — 1998. — Vol. 42. — P. 629–634.
8. Jacobus J., Zeelie and Terrence J. McCarthy // Analyst. — 1998, March. — Vol. 123. — P. 503–507.
9. Pat. 2,964,447 United States. Polymer-metal process / William A. Hosmer. — 1960, Dec. 13.
10. Pyle B.H., Broadaway S.C., McFeters G.A. // J. Appl Bacteriol. — 1992, Jan. — Vol. 72, № 1. — P. 71–79.
11. Yahya M.T., Landeen L.K., Messina M.C. et al. // Can. J. Microbiol. — 1990, Feb. — Vol. 36, № 2. — P. 109–116.
12. Yahya M.T., Straub T.M., Gerba C.P. // Ibid. — 1992, May. — Vol. 38, № 5. — P. 430–435.

Надійшла до редакції 17.10.2006.

*А.Б. Щербаков, Г.И. Корчак, Е.В. Сурмашева, И.Н. Скороход,  
А.И. Михиенкова, А.К. Горваль*

## ІЗУЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗІРОВАННИХ КОМПЛЕКСНИХ СОЕДИНЕНИЙ ЙОДА И СЕРЕБРА

**Ключові слова:** антисептик, йод, срєбро, комплексні соєднення, бактерії

Представлены результаты изучения влияния комплексных соединений йода и серебра на основе поливинилпирролидона на псевдомонады и стафилококки *in vitro*. Обсуждены особенности строения и химизма этих соединений, а также их antimикробного действия на антибиотикорезистентный штамм *P. aeruginosa* и штам *S. aureus* ATCC 6528. Сделан вывод о перспективности и необходимости дальнейшего изучения разработанных комплексов.

*A.B.Scherbakov, G.I.Korchak, O.V.Surmasheva, I.N.Skorokhod,  
A.V.Mikhienkova, A.K.Gorval*

## STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SYNTHESIZED COMPLEX IODINE AND SILVER COMPOUNDS

**Key words:** antiseptic, iodine, silver, complex compounds, bacteria

### SUMMARY

The results of the study of the impact of complex iodine and silver compounds on the basis of polyvinylpyrrolidone on the Pseudomonads and Staphylococcus *in vitro* are demonstrated. The peculiarities of both structure and chemism of these compounds and their antimicrobial effect on the antibioticoresistant *P. aeruginosa* strain and *S. aureus* ATCC 6528 have been discussed. A conclusion on promise and necessity of the further study of the elaborated complexes has been made.

УДК 615.356+543.544

*В.В.ЛІТКА, канд. фармац. наук*

*Відкрите акціонерне товариство «Фармак»*

## ВІВЧЕННЯ МЕТОДУ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВІЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ БІОФЛАВОНОЇДНОЇ ФРАКЦІЇ

Різноманітні витяжки біологічно активних речовин (фракції), (мікронізовані та немікронізовані) із лікарської рослинної сировини широко застосовуються у фармації та медицині. Тому питання стандартизації витяжок, отриманих із природної сировини, є досить актуальним [3, 4].

З літературних даних відомо, що ідентифікація деяких біофлавоноїдних фракцій проводиться методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинах «Силуфол» УФ-254 та Sorbfill ПТСХ-П-А-УФ в різноманітних системах розчинників з використанням фосфорно-вольфрамової кислоти [1, 2, 5].

Метою даних досліджень стало вивчення методів ідентифікації (ІЧ-спектрометрія, ВЕРХ) та кількісного вмісту діючих речовин в очищенні фракції природного походження. Об'єктом дослідження була змішана фракція діосмін—гесперидин. Відомо, що діосмін описаний в Європейській фармакопеї 5-го видання [7], а нормування показників якості гесперидину проводиться за індивідуальними специфікаціями фірм-виробників [2, 6].

### Експериментальна частина

Експеримент виконували таким чином: спочатку було проведено ідентифікацію зразків субстанції «Діосмін» та діосмін—гесперидин за методикою

Європейської фармакопії 5-го видання [7]. Визначення проводили на приладі IЧ-Фур'є-спектрометрі Tensor-27 фірми «Bruker» (Німеччина) з програмним забезпеченням OPUS 4.0, методом аборбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці. Як зразок порівняння використовували стандартний зразок Diosmin (EP CRS) [1, 6, 7].

**Приготування зразка субстанції.** Наважку досліджуваного зразка субстанції і порошку калію броміду розтирали в агатовій ступці протягом 10–15 хв. Отриману суміш поміщали в отвір циліндра, обережно вставляли плунжер і легкими обертами рівномірно розподіляли зразок, після чого витягували плунжер, вкладали другу плашку в отвір циліндра дзеркальною поверхнею до зразка і закривали цилідр до упору. Зібраний прес-форму поміщали під гідрравлічний прес, вакуумували та пресували, після чого відключали вакуум, витягали та розбирили прес-форму, вилучали диск із зразком, проводили ідентифікацію, сканували спектр та обробляли отримані результати досліджень. Те ж саме робили із зразком змішаної фракції діосмін–гесперидин. На рис. 1–3 представлена IЧ-спектри стандартного зразка Diosmin (EP CRS), субстанції «Діосмін» та змішаної фракції діосмін–гесперидин.

Наступним етапом роботи було визначення кількісного вмісту активних речовин у досліджуваних зразках. Метод кількісного визначення діючих речовин базується на високоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ) [2, 6, 7]. Хроматографування проводили на приладі Agilent 1100 з комп’ютерною програмою ChemStation for LC 3D (Хьюлет–Пакард, США).

Для приготування досліджуваного розчину 20 мг субстанції розчиняли в 15 мл диметилсульфоксиду. Одержаній розчин доводили до необхідного об’єму і перемішували.

*Розчин порівняння (а).* 5 мг діосміну для придатності хроматографічної системи EP CRS розчиняли у 5 мл диметилсульфоксиду.

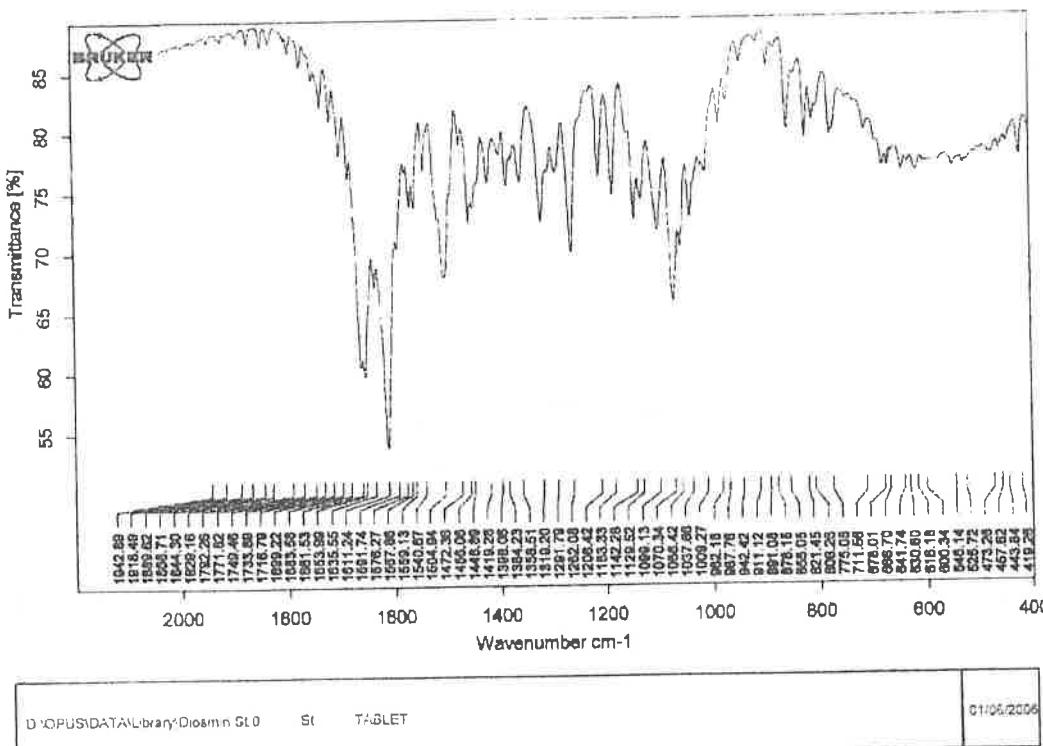


Рис. 1. IЧ-спектр стандартного зразка Diosmin (EP CRS)

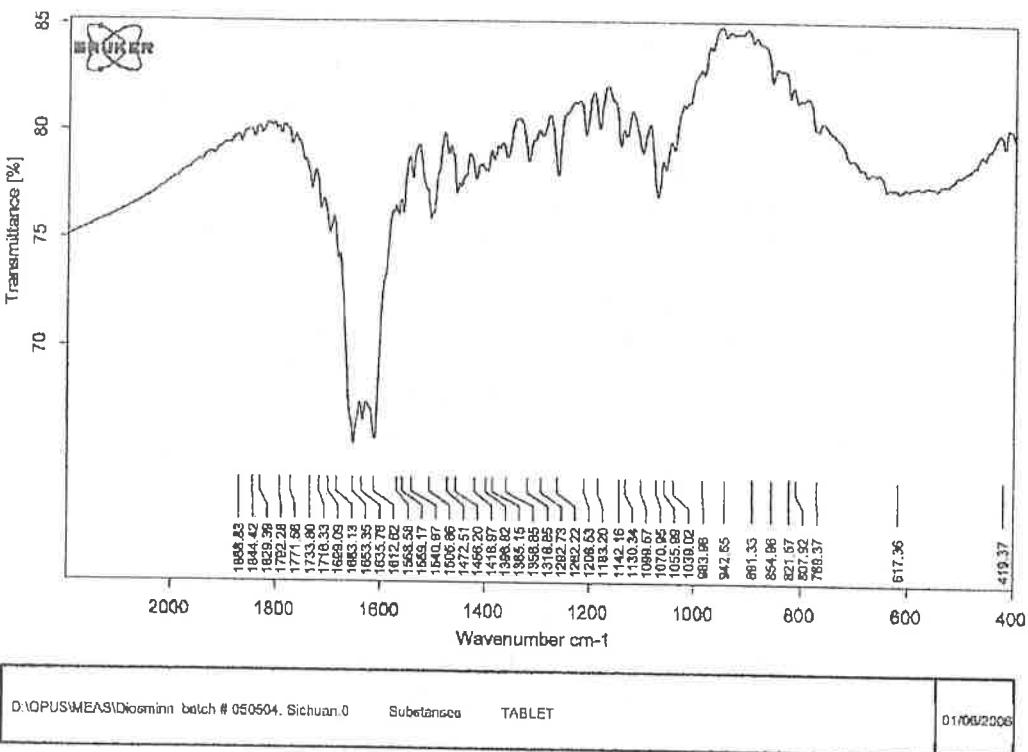


Рис. 2. ІЧ-спектр субстанції «Діосмін»

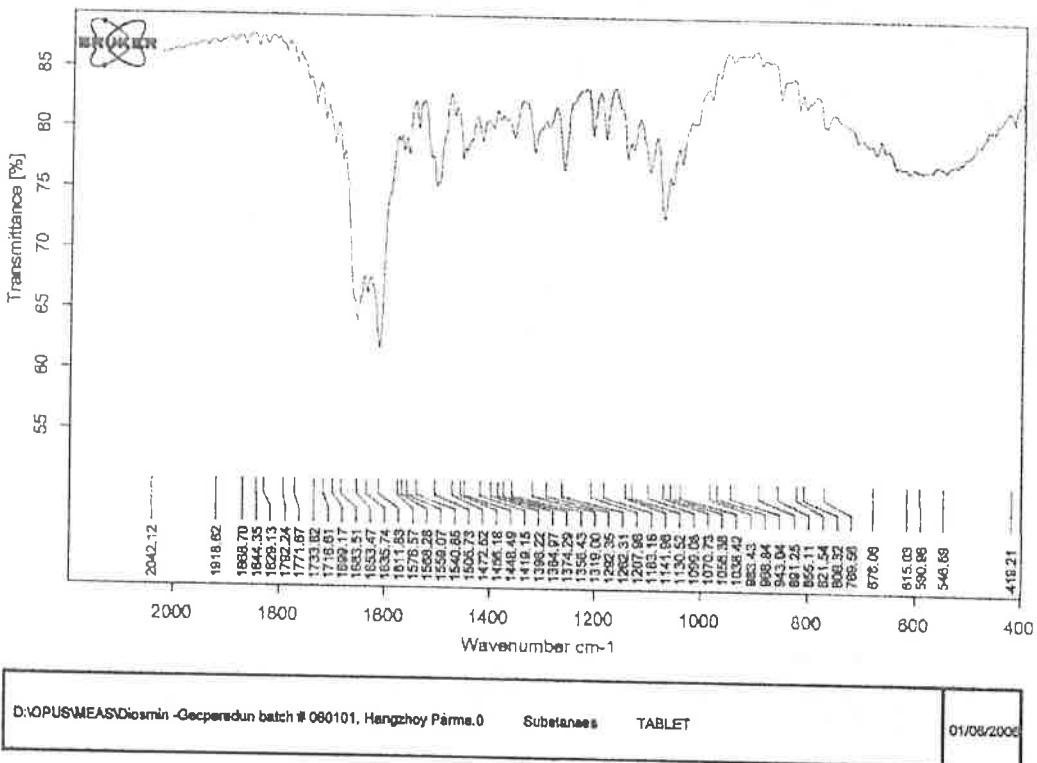


Рис. 3. ІЧ-спектр фракції діосмін—гесперидин

*Розчин порівняння (b).* 20 мг діосміну ЕР CRS розчиняли в 10 мл диметилсульфоксиду, доводили до необхідного об'єму і перемішували.

*Розчин порівняння (c).* 10 мг робочого стандартного зразка (РСЗ) гесперидину розчиняли в 50 мл диметилсульфоксиду, доводили до необхідного об'єму і перемішували.

*Розчин порівняння (d).* 5 мг розчину порівняння (b) доводили диметилсульфоксидом до об'єму 100 мл і перемішували.

Для хроматографування застосовували колонку Spherisorb ODS2 розміром 4,6 x 150 мм, з частками розміром 3 мкм. Рухомою фазою виступали метанол—ацетонітрил—суміш льодяної оцтової кислоти і води (60 та 660 мл); швидкість рухомої фази — 1,0 мл/хв; детектування — при довжині хвилі 275 нм, температура колонки — 40 °C, об'єм проби, що вводили, — 10 мкл. Хроматограмами досліджуваних розчинів наведені на рис. 4–6.

Порівняння хроматограм СЗ Diosmin EP CRS, PC3 гесперидину з хроматограмою досліджуваної фракції показало, що в субстанції час утримання піка діосміну становить 5,381 хв, а час утримання піка гесперидину припадає на 3,873 хв. Це дає можливість ідентифіковати дану речовину як фракцію діосмін—гесперидин.

На основі даних хроматограм проводили розрахунок вмісту діючих речовин у субстанції. Встановлено, що вміст діосміну в перерахунку на безводну речовину становить 85,0—90,0 %, а вміст гесперидину в перерахунку на безводну речовину — 7,0—10,0 %.

Експериментально встановлено, що хроматографічна система придатна тоді, коли:

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піка діосміну і гесперидину з хроматограм розчину порівняння (b) і (c) відповідно для діосміну та гесперидину, має бути не більше 2,0;

- коефіцієнт симетрії, розрахований для площ піка діосміну та гесперидину з хроматограм розчину порівняння (b) і (c) відповідно для діосміну та гесперидину, має бути не більше 2,0.

## Висновки

1. Експериментально підтверджена ідентифікація субстанцій «Діосмін», «Гесперидин» та комплексу діосмін—гесперидин методами ВЕРХ та ІЧ-спектрометрії.

2. Розроблено метод кількісного визначення діючих речовин у досліджуваних зразках субстанції. Встановлено, що вміст діосміну знаходиться в межах 85—90 %, а гесперидину — 7—10 %.

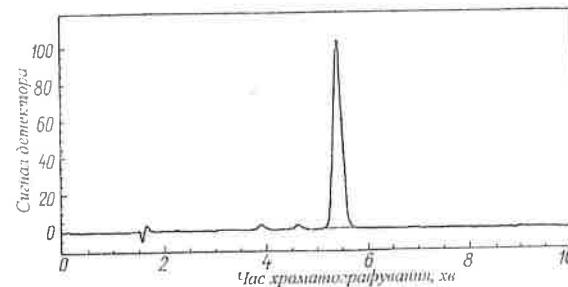


Рис. 4. Хроматограма розчину стандартного зразка діосміну (EP CRS)

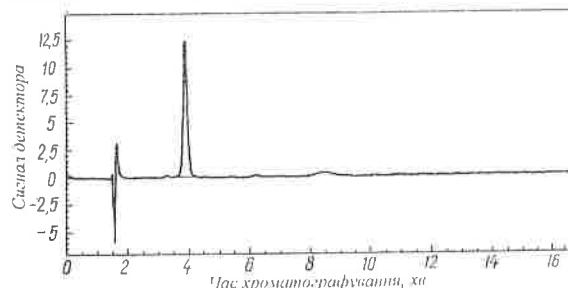


Рис. 5. Хроматограма розчину стандартного зразка гесперидину (PC3)

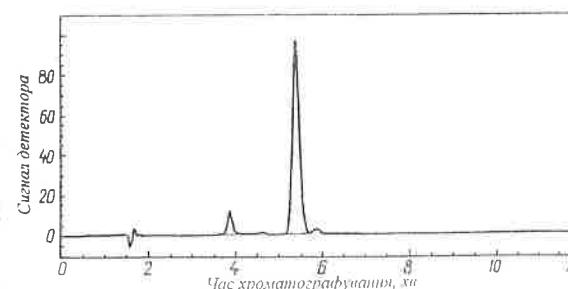


Рис. 6. Хроматограма розчину досліджуваної фракції

1. Аксютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириленко Л.М. и др. Методы анализа лекарств. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.

2. Ереміна А.В., Решетнік В.Ю., Везіришвілі М.О. // Хим.-фармац. журн. — 2004. — Т. 38, № 3. — С. 26—29.

3. Куркин В.А., Жарова О.Г. Материалы VI Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». — СПб., 2002. — С. 248—250.
4. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В. и др. Современные аспекты изучения лекарственных растений. — М., 1995. — С. 151—157.
5. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Минздрава России, 2004.
6. Analytical Method Committee // Analyst. — 1984. — Vol. 109. — P. 1343—1361.
7. European Pharmacopoeia. — 5<sup>th</sup> ed. — Strasbourg, 2005. — Vol. 2. — P. 1452.

Надійшла до редакції 27.09.2006.

*B.V. Литка*

## ІЗУЧЕННЯ МЕТОДОВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ І КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТОВ БІОФЛАВОНОЇДНОЇ ФРАКЦІЇ

Проведено исследования биофлавоноидной фракции природного происхождения. Методами ВЭЖХ и ИК-спектрометрии изучена идентификация субстанции «Диосмин» и фракции диосмин—гесперидин.

Разработана методика количественного определения действующих веществ в исследуемых образцах. Экспериментально установлено, что содержание диосмина и гесперидина в смешанной фракции составляет 85—90 % и 7,0—10,0 % соответственно.

*V.V. Lytka*

### METHODS STUDY OF IDENTIFICATION AND ASSAY OF THE MAIN COMPONENTS OF BIOFLAVONOID FRACTION

#### SUMMARY

The bioflavonoid fraction researches of natural origin were carried out. The assay methods of the samples of mixed fraction of Diosmin—Hesperidin were studied. The Diosmin—Hesperidin fraction the same as the substance of Diosmin was identified by the HPLC and IR-spectrum method.

The method of assay of active ingredients in the investigated samples is developed. It is experimentally determined that the assay of mixed fraction of Diosmin and Hesperidin amounts 85.0—90.0 % and 7.0—10.0 % accordingly.



УДК 543.061:615.214.2

*О.В. ГАЙДУК, Р.П. ПАНТАЛЕР, канд. хім. наук,  
А.Б. БЛАНК, д-р хім. наук, проф.*

*НТК «Інститут монокристалів» НАН України*

### ЕКСПРЕС-ТЕСТ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПОХІДНИХ ФЕНОТІАЗИНУ В ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ\*

**Ключові слова:** нейролептики, фенотіазини, ідентифікація, окиснення, *n*-фенетидин

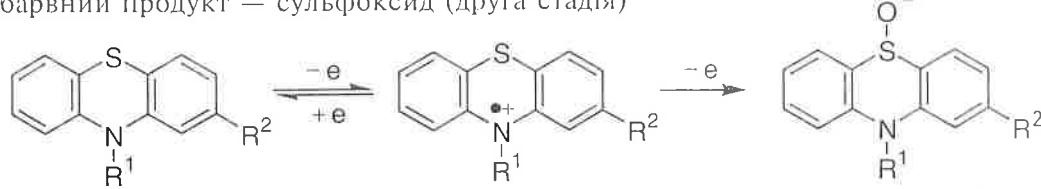
Фенотіазини (ФТА) займають центральне положення серед нейролептиків. Це найбільша група антидепресивних засобів як за кількістю синтезованих і фармакологічно вивчених сполук, так і за своїм значенням у сучасній клінічній психофармакотерапії. Синтезовано багато похідних фенотіазину, які виявляють залежно від характеру замісників у положенні 10 різноманітну фармакологічну дію: протигістамінну, знеболювальну, снодійну і, що найважливіше, депресивну дію на центральну нервову систему. ФТА впливають також на серцево-судинну і дихальну системи, шлунково-кишковий тракт, різні вегетативні функції [6]. Передозування при лікуванні цими препаратами може спричинити тяжкі, навіть летальні, отруєння. При гострих отруєннях настає коматоз-

\*Робота виконана при підтримці Українського науково-технологічного центру (проект 3004).

ний стан, відбувається різке пригнічення дихального і судинорухового центрів, смерть настає при легенево-серцевій недостатності [1].

Зростаюче неконтрольоване споживання психотропних ліків викликає необхідність розробки чутливих експресних методів їх виявлення, придатних для фармацевтичного та хіміко-токсикологічного аналізу, проведення яких не потребує складної апаратури та висококваліфікованого персоналу.

Більшість методів ідентифікації похідних фенотіазину ґрунтуються на використанні реакцій утворення кольорових продуктів окиснення фенотіазинового скелета. Окиснення ФТА відбувається у дві стадії. На першій стадії за втратою одного електрона утворюється інтенсивно забарвлений катіон-радикал (ФТА<sup>•</sup>). При дії більш сильних окисників ФТА<sup>•</sup> перетворюється в безбарвний продукт — сульфоксид (друга стадія)



Одноелектро́нне окиснення найчастіше застосовується при ідентифікації ФТА. Як окиснювачі використовуються бромна вода [8], азотна кислота [3], реагенти Драгендорфа, Манделіна, Маркі або розчин хлориду заліза в 25 % розчині сірчаної кислоти [7, 9]. Ці реагенти містять токсичні речовини й агресивні мінеральні кислоти. Окиснення ФТА до катіон-радикалів для їхнього виявлення проводять також броматом [5] або йодатом [10] калію в середовищі хлороводневої кислоти. Відомо, що катіон-радикали стійкі тільки при високій кислотності розчину — більше 3 моль/л (хлороводнева, сірчана, хлорна кислоти). У слабокислому середовищі відбувається повільне знебарвлення розчину. У нейтральному середовищі розчин знебарвлюється практично миттєво. Методи ідентифікації ФТА з використанням одноелектронного окиснення прості і досить селективні, але мають низьку межу виявлення (1–8 мкг/мл), що не завжди задоволяє вимоги фармацевтичних та хіміко-токсикологічних досліджень. Д.В.Куприч із співавторами [4] запропонували спосіб виявлення ФТА, який ґрунтуються на їх окисненні розчином калію бромату у 16 % розчині сірчаної кислоти у присутності похідних *n*-амінобензойної або сульфанілової кислоти. Використання агресивної сірчаної кислоти не дозволяє застосовувати цей метод у позалабораторних умовах.

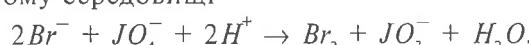
Виходячи з вищевикладеного, метою роботи стала розробка селективного експресного методу ідентифікації алкілпохідних фенотіазину.

## Експериментальна частина

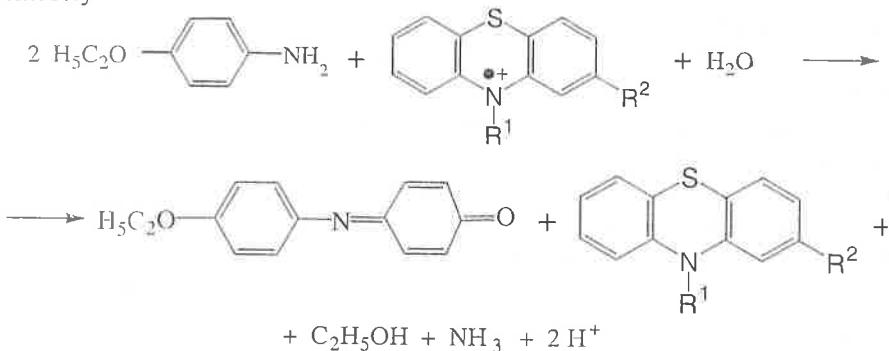
У роботі використовували періодат калію, калію бромід, сульфосаліцилову кислоту (Ssal) кваліфікації х.ч.; комплексон III ч.д.а.; *n*-фенетидину гідрохлорид (ФД) ч.д.а.; дипразин (ДП) — ампули, що містять 0,025 г препарату. Робочі розчини ФТА готували шляхом послідовного розведення основного розчину (1,0 мкг/мл) у день використання. Розчини гідрохлориду *n*-фенетидину стабілізували комплексоном III. Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 або СФ-2000.

## Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що ФТА значно прискорюють процес окиснення деяких ароматичних амінів, наприклад *n*-фенетидину [2]. Як окиснювач, використовували бром, що виділяється при взаємодії броміду з періодатом калію в кислому середовищі



Бром, що виділився, окиснює ФТА до катіон-радикала, який є активним акцептором електронів і відразу ж вступає в окиснюваньно-відновну реакцію з *n*-фенетидином з утворенням інтенсивно забарвленого у фіолетовий колір імінохіону



Як кислотний агент використовували нелетку сульфосаліцилову кислоту. Вивчення зміни оптичної густини розчинів у часі показало, що фіолетове забарвлення з'являється практично миттєво і не зникає щонайменше протягом 20 хв.

Щоб вибрати умови ідентифікації похідних фенотіазину, спектрофотометричним методом, було вивчено залежність оптичної густини розчинів від кислотності середовища і концентрації реагентів.

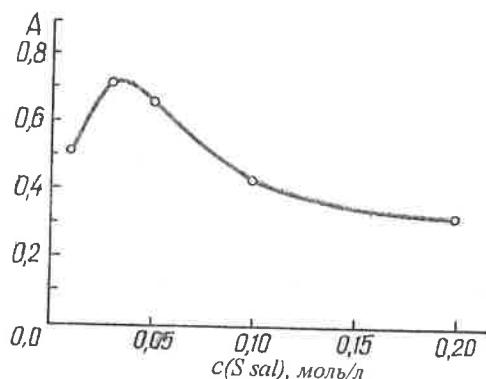


Рис. 1. Графік залежності оптичної густини розчинів від концентрації сульфосаліцилової кислоти:

$$C_{\text{ДП}} = 0,2 \text{ мкг/мл}, C_{\text{ФД}} = C_{\text{КIO}_4} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}, C_{\text{KBr}} = 0,2 \text{ моль/л}$$

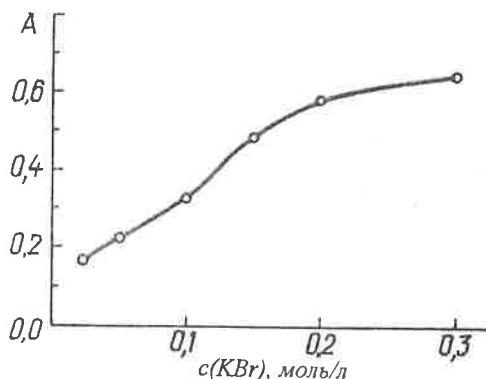


Рис. 2. Крива залежності оптичної густини розчинів від концентрації броміду калію:

$$C_{\text{ДП}} = 0,2 \text{ мкг/мл}, C_{\text{ФД}} = C_{\text{КIO}_4} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}, C_{\text{Ssal}} = 0,05 \text{ моль/л}$$

При вивчені впливу кислотності середовища встановлено (рис. 1), що при концентрації сульфосаліцилової кислоти 0,035 моль/л оптична густина досягає максимального значення, а потім знижується. Оптимальною була обрана концентрація 0,05 моль/л.

Оскільки зі збільшенням концентрації броміду калію до 0,15 моль/л забарвлення розчину підсилюється, а при подальшому зростанні концентрації залишається практично незмінним (рис. 2), для проведення ідентифікації було обрано концентрацію 0,2 моль/л. Зменшення концентрації розчину калію броміду приводить до збільшення межі виявлення ФТА.

З наведених на рис. 3 та 4 графіків видно, що максимального забарвлення розчини ФТА набувають при концентрації  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л періодату калію і  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л *n*-фенетидину. Ці концентрації було визнано оптимальними. Подальше збільшення концентрації періодату калію практично не впливає на оптичну густину розчинів. Збільшення концентрації *n*-фенетидину викликає появу забарвлення в контрольному досліді.

На підставі проведених досліджень був розроблений краплинний експрес-тест

для виявлення похідних фенотіазину в розчинах та порошках лікарських речовин. Індикаторна тест-система складається з двох розчинів, для запобігання передчасному окисненню *n*-фенетидину. Концентрації розчинів наведені в таблиці.

Запропонований експрес-тест був випробуваний на шістьох ФТА: аміназині, дипразині, промазині, метеразині, тизерцині та трифтазині. Дослідження виявили, що він специфічний для всіх алкілпохідних фенотіазину. Межа виявлення становить 1–2 мкг/мл.

Перевірка селективності показала, що лікарські препарати інших груп (аналгетиків, вітамінів, серцевих глікозидів, судинорозширювальних та снодійних засобів, сульфамідних препаратів, транквілізаторів) на запропонований тест в обраних умовах дають негативні результати.

**Методика виявлення ФТА.** На скляну або пластикову пластинку поміщають одну краплю розчину чи 1–2 мг порошку, що аналізуються, додають одну краплю розчину 1 і одну краплю розчину 2. Через 10–20 с візуально порівнюють забарвлення отриманого розчину із забарвленням контрольного розчину, що містить усі зазначені реагенти, крім об'єкта, який аналізують. Поява в розчині, який аналізують фіолетового забарвлення свідчить про наявність похідних фенотіазину. Контрольний розчин протягом зазначеного часу залишається безбарвним.

## Висновок

Вивчено умови ідентифікації похідних фенотіазину за допомогою реакції окиснення *n*-фенетидину бромом, що виділяється при взаємодії броміду та періодату калію. Запропоновано краплинний експрес-тест, що дозволяє протягом 3–5 хв виявити до 0,05 мкг ФТА у краплі розчину або в 1–3 мг сухого препарату.

- Бондар В.С., Маміна О.О., Карпушин С.А. та ін. Токсикологічна хімія. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 160 с.
- Гайдук О.В., Панталер Р.П., Бланк А.Б. // Журн. аналіт. хімії. — 2004. — Т. 59, № 7. — С. 768–772.
- Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
- Пат. 2091769 РФ. Способ ідентифікации производных фенотиазина / Д.В.Куприч, В.И.Прокофьева, В.Л.Багирова (РФ). — Опубл. 27.09.97, Бюл. № 27.
- Прокоф'єва В.І., Єгоренкова Г.І., Фатова Є.Ю. та ін. // Фармац. журн. — 1987. — № 3. — С. 66–67.
- Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
- Темердашев З.А., Киселева Н.В., Клищенко Р.А. и др. // Журн. аналіт. хімії. — 2006. — Т. 61, № 1. — С. 6–9.

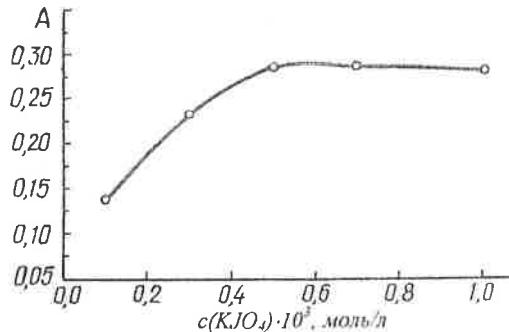


Рис. 3. Крива залежності оптичної густини розчинів від концентрації періодату калію:  
 $C_{\text{ДП}} = 0,2 \text{ мкг/мл}$ ,  $C_{\text{ФД}} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$ ,  
 $C_{\text{KBr}} = 0,2 \text{ моль/л}$ ,  $C_{\text{Sai}} = 0,05 \text{ моль/л}$

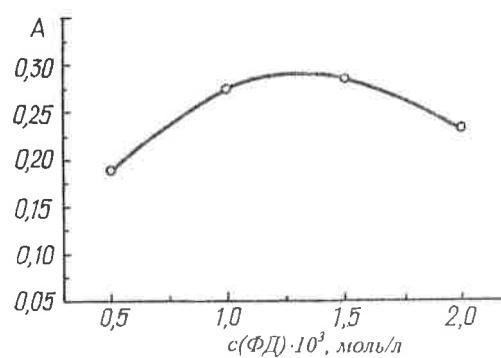


Рис. 4. Крива залежності оптичної густини розчинів від концентрації *n*-фенетидину:  
 $C_{\text{ДП}} = 0,2 \text{ мкг/мл}$ ,  $C_{\text{Sai}} = 0,05 \text{ моль/л}$ ,  
 $C_{\text{KJО}_4} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$ ,  $C_{\text{KBr}} = 0,2 \text{ моль/л}$

## Склад індикаторної тест-системи

Розчин	Реагент	Концентрація реагенту, моль/л
1	<i>n</i> -Фенетидину гідрохлорид	$1 \cdot 10^{-3}$
	Калію бромід	0,2
	Сульфосаліцилова кислота	0,05
2	Періодат калію	$5 \cdot 10^{-4}$

8. Фармацевтична хімія / За загаль. ред. І.О. Безуглого. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 448 с.  
9. Фартишний А.Ф., Мужановський Є.Б., Седов А.І. // Фармац. журн. — 1988. — № 3. — С. 45—49.  
10. Qureshi S.Z. // Indian J. Pharm. Sci. — 1989. — Vol. 51, № 6. — Р. 271—276.

Надійшла до редакції 27.06.2006.

*O.V.Gayduk, R.P.Pantaler, A.B.Blanck*

**ЭКСПРЕСС-ТЕСТ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА  
В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ**

Предложено использовать реакцию окисления *p*-фенетидина смесью бромида и перйодата калия для идентификации производных фенотиазина в лекарственных формах и объектах химико-токсикологического анализа. Изучены зависимости оптической плотности растворов от кислотности среды и концентрации реагирующих веществ, выбраны оптимальные условия проведения реакции. Разработан капельный экспресс-тест, позволяющий в течение 3–5 мин обнаружить до 0,05 мкг ФТА в капле раствора или в 1–3 мг сухого препарата.

*O.V.Gayduk, R.P.Pantaler, A.B.Blanck*

**EXPRESS-TEST FOR IDENTIFICATION OF PHENOTHIAZINE DERIVATIVES  
IN MEDICINAL PREPARATIONS**

**SUMMARY**

It is proposed to use the reaction of *p*-phenetidine oxidation by mixture of the bromide and periodate potassium for identification of phenothiazine derivatives in medicinal forms and objects of chemical-toxicological analysis. It is studied the influence of the reagent concentrations on carrying out reaction. It is designed drop test, allowing during 3–5 min to find until 0,05 мкг of FTA in drop of solution or in 1–3 mg of powder.



УДК 547.918:543.422:615.4

**Л.О.ЯКОВІШИН, канд. хім. наук, доц., Г.Л.КУЗНЕЦОВА,  
М.А.РУБІНСОН, О.М.КОРЖ, канд. хім. наук, доц.**

*Севастопольський національний технічний університет*

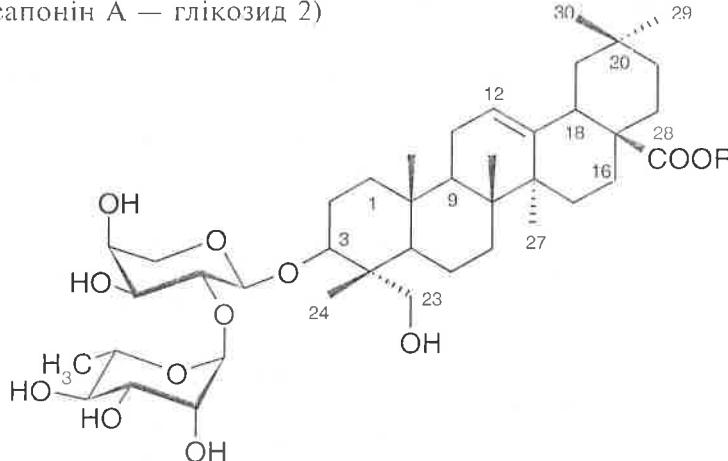
**ВИЗНАЧЕННЯ ТРИТЕРПЕНОВИХ ГЛІКОЗИДІВ  
У ПРЕПАРАТІ «ГЕДЕЛІКС» ЗА ДОПОМОГОЮ  
ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**

Відомо, що плющ (*Hedera helix L.*) використовують у народній медицині як протизапальний та антимікробний засіб для лікування циститу, запалення сечового міхура і пухкої сполучної тканини, при жовчнокам'яній хворобі, це-люліті та зниженні функції щитовидної залози. Він також знайшов застосування для лікування педикульозу, корости, бородавок та облисіння [5, 6].

Листя плюща протягом століть широко використовували в європейській народній медицині для лікування кашлю [9, 10]. На основі плюща створено кілька лікарських препаратів, зокрема «Геделікс» і «Проспан», що з'явилися останнім часом на фармацевтичному ринку України [2, 3]. Ці препарати показані при катарах дихальних шляхів та хронічних запальних захворюваннях бронхів. Діючими речовинами даних лікарських засобів є тритерпенові глікоциди. Недавно був вивчений повний глікоцидний склад препарату «Геделікс» [8]. Глікоцидний комплекс геделіксу представлений 12-ма тритерпеновими глікоцидами. Було встановлено, що поряд з головним переважним глікоцидом хедера-козидом С (глікоцид 1)—3-O- $\alpha$ -L-рамнопіранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\alpha$ -L-арабінопіранозил-28-O- $\alpha$ -L-рамнопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-глюкопіранозил-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\beta$ -D-глюкопіранозидом хедерагеніну, у складі препарату присутні й інші сапоніни, серед яких великим вмістом відрізняється 3-O- $\alpha$ -L-рамнопіранозил-

© Колектив авторів, 2006

( $1 \rightarrow 2$ )-O- $\alpha$ -L-арабінопіранозид хедерагеніну ( $\alpha$ -хедерин, сапіндозид А, калопанакс-сапонін А — глікозид 2)



$R = H$  (глікозид 1),  $R = \leftarrow\beta\text{Glc}p-(6\leftarrow 1)-\beta\text{Glc}p-(4\leftarrow 1)-\alpha\text{Rhap}$  (глікозид 2).

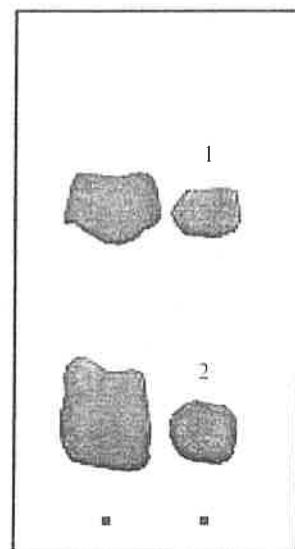
Ідентичність препарату «Геделікс» установлюють методом ТШХ [1]. Для цього препарат без будь-якої попередньої підготовки наносять на пластинку ТШХ і після хроматографування  $R_f$  основного компонента хедеракозиду С порівнюють з відомим зразком цього глікозиду. Однак хроматографічний розподіл у цьому разі ускладнюється присутністю багатоатомних спиртів (гліцеролу і пропіленгліколю), що входять до складу препарату як допоміжні речовини [4]. Спирти істотно збільшують час елюювання і дають на хроматограмах плями великої площини, що перекривають ряд плям тритерпенових глікозидів.

Ми пропонуємо попередньо виділити з препарату суму тритерпенових глікозидів, а потім уже її хроматографувати в тонкому шарі сорбенту. Для цього до препарату доливають *n*-бутанол. До отриманої суміші при перемішуванні додають воду до моменту розшарування рідин. Верхній (*n*-бутанольний) шар містить тритерпенові глікозиди. Багатоатомні спирти переходят у нижній (водний) шар і частково залишаються у верхньому шарі. Далі частину верхнього шару за допомогою капіляра або мікропіпетки переносять на ТШХ-пластинку і хроматографують при елююванні системою хлороформ—метанол—25 % водний розчин аміаку.

Детектування глікозидів на пластинках ТШХ за методикою [1] здійснюють досить агресивним реагентом, що містить концентровану сульфатну і льодяну оцтову кислоти. З цією метою можна використовувати не менш ефективний реагент, який не має концентрованих кислот. Він складається із суміші 1 M розчину сульфатної кислоти і *пара*-оксибензальдегіду [7]. Після обробки цим реагентом і наступного нагрівання хроматограми глікозид 1 виявляється у вигляді синьо-фіолетової, а глікозид 2 — у вигляді фіолетової плями. Через кілька хвилин обидві плями набувають однакового синього відтінку. На хроматограмі також виявляються плями мінорних глікозидів. Ідентифікують переважні глікозиди препарату з відомими зразками глікозидів 1 і 2 (рис.).

#### Експериментальна частина

Досліджували готову лікарську форму «Геделікс» (hedelix® s.a.) (виробник Krewel Meuselbach, Німеччина) — краплі для внутрішнього вживання (реєстрацій-



Хроматограма тритерпенових глікозидів препарату «Геделікс» (показано переважні глікозиди) і відомих зразків глікозидів 1 і 2

ний № 3344/23.07.03—23.07.08). Комплекс тритерпенових глікозидів препарата виділяли за нижченнаведеною схемою.

До 1 мл препарату доливали 1 мл *n*-бутанолу. Суміш насичували водою. *n*-Бутанольний шар відокремлювали, і далі в ньому аналізували тритерпенові глікозиди методом ТШХ.

ТШХ-аналіз проводили на аналітичних пластинках Sorbfil («Сорблімер», Російська Федерація) марки ПТСХ-П-А-УФ-254 з розміром часток силікагелю 5—17 мкм (тип сорбенту — СТХ-1А) і на високоефективних пластинках Sorbfil марки ПТСХ-П-В-УФ-254 з розміром часток силікагелю 8—12 мкм (тип сорбенту — СТХ-1ВЭ). Довжина пластинки — 7,3 см. Для елюювання використовували систему розчинників  $\text{CHCl}_3\text{—CH}_3\text{OH}\text{—25 \%}$  водний розчин аміаку (100:30:5). Хроматографували дворазово. Результати ТШХ-аналізу показали, що значення  $R_f$  глікозидів 1 і 2 на аналітичних пластинках Sorbfil становили відповідно 0,33 і 0,09, а на високоефективних пластинках Sorbfil — 0,32 і 0,07.

Детектування тритерпенових глікозидів здійснювали 0,2 % розчином *пара*-оксибензальдегіду в 1 М розчині сульфатної кислоти [7]. Хроматограми після обробки детектуючим реагентом нагрівали до 100 °C.

## Висновки

1. Розроблено методику екстракції і ТШХ-аналізу тритерпенових глікозидів лікарського препарату «Геделікс».
2. Для детектування глікозидів запропоновано реагент, що містить суміш розчину сірчаної кислоти і *пара*-оксибензальдегіду.
3. Методика може бути використана для визначення ідентичності препарату «Геделікс».

1. АНД 42У—1053—99. Геделікс®, розчин для внутрішнього застосування.
2. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства: Клиническо-фармакологический справочник практического врача. — СПб.: Изд. Дом «Нева»; М.: Олма-Пресс, 2002. — 799 с.
3. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Зузук Л.И. // Провизор. — 2003. — № 12. — С. 13—14.
4. Информация для потребителя. Листок-вкладыш. ГЕДЕЛИКС® с.а. Регистрационный номер № 3344/26.06.98—26.06.03, 23.07.03—23.07.08.
5. Молодожникова Л.М., Рождественская О.С., Сотник В.Ф. Лесная косметика. — М.: Экология, 1991. — 336 с.
6. Осстерров В.Д. Альтернативная фитотерапия. — К.: Наук. думка, 1993. — 224 с.
7. Яковшин Л.А. // Химия природ. соединений. — 2003. — № 5. — С. 419—420.
8. Яковшин Л.А., Гришковец В.И. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 417—418.
9. Biechi S., Bolli R. // Phytotherapie. — 2003. — № 3. — S. 19—22.
10. Hostettmann K., Marston A. Saponins. — Cambridge: Cambridge University Press, 1995. — 548 p.

Надійшла до редакції 05.07.2006.

Л.А.Яковшин, А.Л.Кузнецова, М.А.Рубинсон, Е.Н.Корж

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ В ПРЕПАРАТЕ «ГЕДЕЛИКС» С ПОМОЩЬЮ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Разработана методика выделения и ТСХ-анализа тритерпеновых гликозидов лекарственного препарата «Геделикс». Методика может быть использована для определения идентичности геделикса по двум преобладающим тритерпеновым гликозидам — 3- $O$ - $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)- $O$ - $\alpha$ -L-арабинопиранозида хедерагенина и 3- $O$ - $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)- $O$ - $\alpha$ -L-арабинопиранозил-28- $O$ - $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- $O$ - $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)- $O$ - $\beta$ -D-глюкопиранозида хедерагенина. Для детектирования гликозидов предложен реагент, содержащий смесь раствора серной кислоты и *пара*-оксибензальдегида.

DETERMINATION OF THE TRITERPENE GLYCOSIDES  
IN THE MEDICINAL PREPARATION «HEDELIX» BY TLC

SUMMARY

A technique has been worked out for the isolation and TLC analysis of triterpene glycosides of the medicinal preparation hedelix. A technique can be used for determination of the hedelix authenticity on two dominating triterpene glycosides hederagenin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\alpha$ -L-arabinopyranoside and hederagenin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl-28-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\beta$ -D-glucopyranoside. For detection glycosides is offered reagent, containing mixture of the solution by sulphuric acid and *p*-oxybenzaldehyde.

УДК 616.147.17-007.64:66.063.612:543.42.062

О.С.КУХТЕНКО, аспірант, В.А.ХАНІН, канд. техн. наук,  
В.О.ГРУДЬКО, канд. фармац. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

**РОЗРОБКА МЕТОДУ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН  
СУПОЗИТОРІЙ «ПРОКТОПАНТЕЗИН»**

Досить значний сегмент фармацевтичного ринку України нині займають препарати імпортного виробництва. Оскільки деякі з них мають сумнівну якість, розробка нових лікарських препаратів вітчизняного виробництва є досить актуальним питанням [5]. Найбільш ефективними лікарськими засобами є препарати, виготовлені на основі нової, брендової субстанції або ж такі, що мають у своєму складі декілька діючих речовин, що взаємно потенціюють фармакологічну активність, надають препарату комплексну дію та дозволяють знизити токсичність за рахунок зменшення дози [3, 4].

Кафедрою промислової фармації НФАУ розроблено новий препарат – супозиторій «Проктопантезин» на поліетиленоксидній основі, що мають репаративну, анестезуючу, капілярозміцнюючу, антисептичну та протизапальну дію. Цей лікарський засіб є комплексним, оскільки до його складу входять чотири діючі речовини: декслантенол, троксерутин, анестезин та мірамістин. Розробка препарату, до якого входить більше двох діючих речовин, є доволі складною та копіткою роботою, зокрема особливо важким є аналіз діючих речовин у складі такого лікарського засобу [7, 8]. В умовах переходу фармацевтичної промисловості до стандартів GMP лікарський препарат повинен мати надійну методику аналізу всіх діючих речовин, що входять до його складу. Методика аналізу має бути валідована, проводиться в умовах виробництва, аналіз повинен проводитися швидко і мати низьку похибку [1, 9].

Одним з найсучасніших методів аналізу є рідинна хроматографія (РХ) [1]. Вона може бути застосована як для ідентифікації, так і для кількісного визначення лікарських засобів, дозволяє отримати результати швидко, з високою точністю та надійністю. Тому під час дослідження кількісного складу компонентів нового препарату ми вирішили скористатися саме цим методом (ДФУ 2.2.29). Дослідження проводили на рідинному хроматографі Waters Alliance 2690 з УФ-детектором UV 486.

**Експериментальна частина**

У результаті проведених досліджень запропоновано таку методику кількісного аналізу діючих речовин: три супозиторія (маса кожного 2 г) вміщують

у мірну колбу місткістю 200 мл, об'єм розчину доводять сумішшю метанол—вода (50:50) до мітки, обробляють упродовж 10 хв на УЗ бані, охолоджують, перемішують та фільтрують крізь скляний фільтр ПОР 16 (розчин 1).

По 5 мкл розчину одного препарату і розчину сумарного СЗ (стандартного зразка) почергово хроматографують не менше п'яти разів на рідинному хроматографі в таких умовах:

- колонка розміром 250x4,6 мм, заповнена сорбентом з привитою фазою октадецилікагелю, зернення 5 мкм;
- рухома фаза А: дегазований буферний розчин з pH 3,0;
- рухома фаза Б: дегазований ацетонітрил;
- у процесі хроматографування застосовували градієнтне елюювання, програму якого подано в табл. 1;
- довжина хвилі — 200 нм;
- швидкість потоку — 1 мл/хв;
- температура термостата колонки — 30 °C.

Таблиця 1  
Програма градієнтного елюювання

№ з/п	Час, хв	Потік, мл/хв	Вміст РФ А, %	Вміст РФ Б, %	Режим сплоювання
1	0	0,8	100	0	Ізократичний
2	5	0,8	100	0	Ізократичний
3	22	0,8	30	70	Лінійний градієнт
4	29	1	30	70	Ізократичний
5	30	1	100	0	Лінійний градієнт
6	35	1	100	0	Ізократичний

Вміст декспантенолу, троксерутину, анестезину та мірамістину (Х) в одному супозиторії (у грамах) розраховували за формулою

$$X = (S_i \cdot m_o \cdot 200 \cdot P) / (S_o \cdot 3 \cdot 100 \cdot 100),$$

де  $S_i$  — середнє значення площин піків декспантенолу, троксерутину, анестезину та мірамістину, розраховане з хроматограм розчину одного препарату;

$S_o$  — середнє значення площин піків декспантенолу, троксерутину, анестезину та мірамістину, розраховане з хроматограм розчину сумарного СЗ;

$m_o$  — маса наважки декспантенолу, троксерутину, анестезину або мірамістину в сумарному СЗ, у г;

$P$  — вміст основної речовини (декспантенолу, троксерутину, анестезину або мірамістину) у зразку, взятому для виготовлення сумарного СЗ.

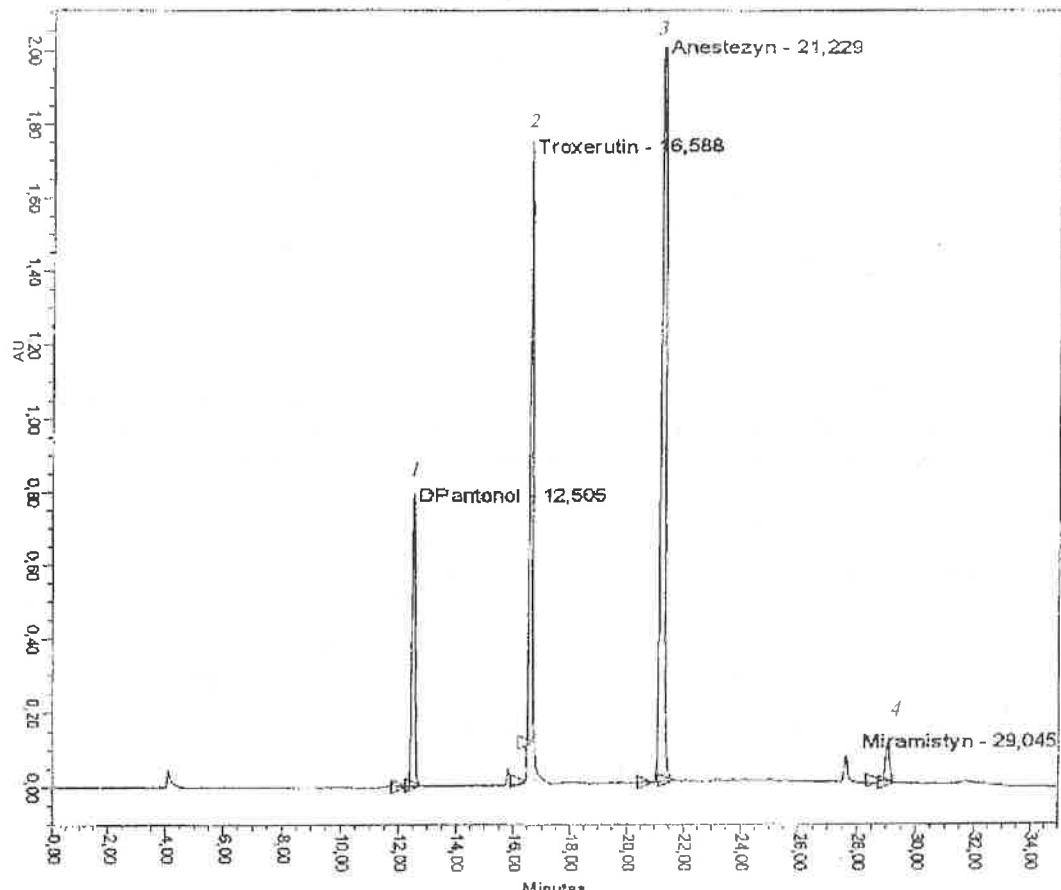
Вміст діючих речовин у складі одного супозиторія повинен бути в таких межах: для декспантенолу — 0,085—0,115 г, троксерутину — 0,034—0,046 г, анестезину — 0,085—0,115 г, мірамістину — 0,0051—0,0069 г. Результати аналізу є достовірними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» [1, 2, 6].

*Приготування розчину сумарного СЗ.* 0,1 г (точна наважка) ФСЗ ДФУ декспантенолу, 0,04 г (точна наважка) ФСЗ ДФУ троксерутину, 0,006 г (точна наважка) ФСЗ ДФУ мірамістину, 0,1 г (точна наважка) ФСЗ ДФУ анестезину вмішують у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл метанолу й обробляють на УЗ бані протягом 10 хв. Отриманий розчин перемішують і фільтрують. Зберігають у темному, прохолодному місці. Термін придатності розчину — 7 діб.

### Результати дослідження та їх обговорення

Хроматограма розчину супозиторіїв з вмістом усіх діючих речовин наведена на рисунку.

**Auto-Scaled Chromatogram**



Хроматограма сумарного СЗ:

1 – декспантенол (12,505), 2 – троксерутин (16,588), 3 – аnestезин (21,229), 4 – мірамістин (29,045)

Для визначення відносного часу утримання компонентів досліджуваного препарату застосовували метод добавок [1, 2].

До розчину сумарного СЗ по черзі додавали подвійну кількість кожного з компонентів та хроматографували в наведених вище умовах. Отримані хроматограми дозволили встановити відносний час утримання та порядок виходу діючих речовин препарату. При зазначених умовах хроматографування відносний час утримання (відносно піка мірамістину) для мірамістину, аnestезину, троксерутину і декспантенолу мав співвідношення 1:0,7:0,6:0,4 відповідно.

Проведені дослідження показали, що поліетиленоксидна основа не впливає на час виходу піків аналізованих компонентів.

З отриманих даних розраховували концентрацію діючих речовин у препараті за вищеною формулою. Дослідження проводили п'ять разів для визначення відносного стандартного відхилення. Результати проведених розрахунків наведені в табл. 2.

Згідно з наведеними в табл. 2 даними відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків, не перевищує 2,37 %, що відповідає вимогам до величини RSD для паралельних вимірювань методом РХ [2].

У зв'язку з тим, що для аналізу багатокомпонентного препарату був застосований градієнтний метод елюювання, який дозволяє змінювати ступінь розділу аналізованих речовин за допомогою зміни співвідношення фаз А та Б, запропонована методика є універсальною і дозволяє проводити визначення аналізованих речовин на різних хроматографічних колонках та аналітичних системах.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики методу аналізу,  $n = 5$ 

Речовина	Середній арифметичний результат, $\bar{X}_{\text{ср}}$	Дисперсія виборки, $S^2$	Стандартне відхилення середнього результату, $S_{\text{ср}}$	Вірогідність доцільності, $P$	Табличне значення критерію Стьюдента, $t(P, v)$	Вірогідний інтервал	Відносна похибка окремої варіанті, $\epsilon, \%$
Анетезин	0,1002	0,000001717	0,000586003	0,95	2,78	$0,10018 \pm 0,00163$	1,6262
Дексапантенол	0,101322	0,000000869	0,000416826	0,95	2,78	$0,101322 \pm 0,00116$	1,1437
Троксерутин	0,040188	0,000000345	0,000262515	0,95	2,78	$0,040188 \pm 0,00073$	1,8159
Мірамістин	0,0060194	0,000000008	$3,98668 \cdot 10^{-5}$	0,95	2,78	$0,006019 \pm 0,00011$	1,8412

## Висновок

Розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин препарату «Проктопантезин» методом рідинної хроматографії дозволяє провести дослідження всього складу лікарського засобу в одній системі.

1. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Державна фармакопея України: Доповнення 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
3. Кухтенко О.С., Рубан О.А., Чусиков В.І. // Вісн. фармації. — 2005. — № 3. — С. 38—41.
4. О. С. Кухтенко, М. В. Деркач, Н. М. Степанчук // Тез. доп. Межрегіон. конф. «Молодь — медичні майбутній». — Одесський медуніверситет, 2005. — С. 95.
5. Перцев И.М., Зупанец И.А., Шевченко Л.Д. и др. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: В 2 т. / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т. 2. — 431 с.
6. European Pharmacopoeia. — 4 cd. — Strasburg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
7. Robinson R.J., Iqbal S.J., Wolfe R. et al // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 1998. — Vol. 12, № 3. — P. 213—217.
8. Sakagami M. // Clinical Pharmacokinetics. — 2004. — Vol. 43 (8). — P. 1254.
9. Wright J.P., Winter T.A., Candy S. et al // Diseases and Sciences. — 1999. — Vol. 44 (9). — P. 1899—1901.

Надійшла до редакції 27.07.2006.

A.C.Кухтенко, В.А.Ханин, В.А.Грудько

## РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ СУППОЗИТОРИЕВ «ПРОКТОПАНТЕЗИН»

Предложен метод идентификации и количественного определения действующих веществ препарата «Проктопантезин» методом высокоеффективной жидкостной хроматографии. Разработанная методика является универсальной и позволяет определить все действующие вещества в одной системе.

A.S.Kuhtenko, V.A.Hanin., V.A.Grudko

## DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE OPERATING MATTERS SUPPOSITORIES «PROCTOPANTEZIN»

## SUMMARY

During work the method of analysis of operating matters of preparation by the method of liquid chromatography and quantitative was offered. The it is received method is universal and allows to define all operating matters in one system.

## ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДОПАМІНУ В ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНАХ ЗА ДОПОМОГОЮ НІТРАТУ 9-ЦІАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНЮ

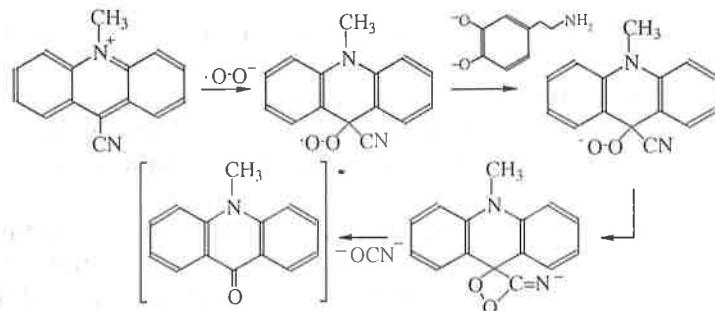
Допаміну гідрохлорид (4-(2-аміноетил)пірокатехіну гідрохлорид) — відомий симпатоміметичний засіб, який застосовується для лікування захворювань серцево-судинної системи. Для кількісного визначення допаміну використовують метод потенціометричного титрування [3], спектрофотометричні [5], кінетико-спектрофотометричні [8] та вольтамперо-метричні методики [2]. Недавно була розроблена чутлива методика кількісного визначення допаміну за ефектом інгібування хемілюмінесценції в реакції каталітичного окиснення люмінолу гідроген пероксидом у присутності гемоглобіну [1], а також методика хемілюмінесцентного визначення  $1 \cdot 10^{-8} \dots 2 \cdot 10^{-7}$  М розчину допаміну у проточно-інжекційному варіанті, яка ґрунтується на інгібіторній дії допаміну в хемілюмінесцентній реакції люцигеніну з солями феруму (II) у присутності оксигену [7].

Інтерес являло опрацювання простої та швидкої методики визначення допаміну в ін'єкційному розчині з солями акридинію в дискретному режимі. Тому ми поставили собі за мету опрацювати нову хемілюмінесцентну методику визначення допаміну за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридиню.

Нами вперше встановлено, що в реакції допаміну з акридинієвими солями — люцигеніном та 9-ціано-10-метилакридиню нітратом (ЦМА) у сильно лужному середовищі спостерігається яскрава хемілюмінесценція. Чутливість реакції з 9-ЦМА значно вища, ніж з люцигеніном. Оптимальними умовами є 0,1 М розчин гідроксиду калію та  $2,5 \cdot 10^{-5}$  М ЦМА. Лінійна залежність максимальної інтенсивності хемілюмінесценції від концентрації спостерігається в інтервалі  $1 \cdot 10^{-7} \dots 2 \cdot 10^{-6}$  М.

Відомо, що ЦМА в лузі специфічно реагує з нуклеофілами-відновниками у присутності в розчині оксигену з утворенням проміжної сполуки — діоксетану ЦМА, який розпадається з утворенням молекули метилакрилону у збудженному стані. Релаксація збудженої молекули метилакрилону в основний стан супроводжується вилученням кванту світла.

Схема перетворень, які обумовлюють утворення емітера ХЛ, має такий вигляд (надоксидний аніон-радикал оксигену утворюється як проміжний продукт у первинній стадії реакції окиснення допаміну до його хінонового дегідропохідного оксигеном):



## Експериментальна частина

Розчини робочого стандартного зразка (РСЗ) допаміну виготовляли об'ємно-ваговим методом на двічі дистильованій воді із субстанції допаміну гідрохлориду, яка відповідала вимогам аналітичної нормативної документації (АНД). Вихідний розчин РСЗ містив 0,5000 г основної речовини у 100 мл. Робочі розчини РСЗ одержували відповідним точним розбавленням вихідного розчину двічі дистильованою водою.

Аналізували готову лікарську форму — 0,5 % розчин для ін'єкцій «Дофамін-Дарница» (Україна).

Нітрат 9-циано-10-метилакридинію синтезували за методикою [4]. Його розчини виготовляли об'ємно-ваговим методом на  $10^{-3}$  М розчині нітратної кислоти. У роботі використовували концентровані розчини гідроксиду калію без карбонатів [6].

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на хемілюмінометрі з чутливістю  $0,43 \cdot 10^7$  (фото)/(4π)/поділка з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0,5 та швидкодіючим потенціометром у відносних одиницях (мВ). Хемілюмінесценцію вимірювали у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл.

Опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення допаміну гідрохлориду в субстанції та 0,5 % розчині для ін'єкцій «Дофамін-Дарница» (Україна) методом стандарту.

**Методика кількісного визначення допаміну в субстанції.** Точну наважку субстанції допаміну гідрохлориду 0,4500—0,0550 г розчиняють у двічі дистильованій воді в мірній колбі на 100 мл, доводять об'єм водою до позначки та ретельно перемішують. Одержаній розчин розбавляють ще раз точно в 100 разів при  $+20^{\circ}\text{C}$  двічі дистильованою водою. У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносять 1,00 мл 1 М розчину калію гідроксиду, 7,5 мл двічі дистильованої води, 1,00 мл розчину проби, ретельно перемішують і переносять у світлонепроникну камеру фотометра, відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М розчину ЦМА. Реєструють максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводять контрольний дослід, в якому замість розчину проби використовують двічі дистильовану воду, та дослід з розчином РСЗ, який містить 50 мкг/мл гідрохлориду допаміну. Розраховують різницю значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчинами проби та РСЗ допаміну, і значенням максимальної інтенсивності світіння, одержаного в досліді з двічі дистильованою водою відповідно.

Вміст допаміну гідрохлориду в субстанції ( $\omega$ ) може бути розрахований за формулою

$$\omega = \frac{\Delta I \cdot C_0 \cdot 10000 \cdot 100\%}{\Delta I_0 \cdot m_n},$$

де  $\Delta I$  — різниця значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчином проби та двічі дистильованою водою, відн. од;

$\Delta I_0$  — різниця максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції у дослідах з розчинами РСЗ допаміну та двічі дистильованою водою відповідно, відн. од;

$C_0$  — концентрація розчину РСЗ допаміну гідрохлориду, г/мл;

$m_n$  — наважка, г.

Результати визначення вмісту основної речовини у субстанції допаміну наведено в табл. 1. Як видно з наведених у таблиці даних, при визначенні 5—10 мкг/мл допаміну гідрохлориду відносне стандартне відхилення становило 3,2—4,1 %. Вміст основної речовини в субстанції становив 99,1 %.

Таблиця 1

Результати визначення допаміну гідрохлориду за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію ( $P = 0,95$ ,  $n = 7$ )

Введено допаміну гідрохлориду, мкг	Знайдено допаміну гідрохлориду, мкг	Метрологічні характеристики
5,0	4,7	$\bar{X} = 4,97$ (99,4 %)
5,0	5,0	$S = \pm 2,06 \cdot 10^{-1}$
5,0	5,2	$S\bar{x} = \pm 0,78 \cdot 10^{-1}$
5,0	4,8	$\Delta\bar{x} = \pm 1,9 \cdot 10^{-1}$
5,0	5,1	$s_r = \pm 4,1 \%$
5,0	4,8	$\delta = -0,6 \%$
5,0	5,2	
10,0	10,2	$\bar{X} = 9,87$ (98,7 %)
10,0	10,0	$S = \pm 3,21 \cdot 10^{-1}$
10,0	9,6	$S\bar{x} = \pm 1,21 \cdot 10^{-1}$
10,0	9,6	$\Delta\bar{x} = \pm 2,97 \cdot 10^{-1}$
10,0	9,4	$s_r = \pm 3,2 \%$
10,0	10,4	$\delta = -1,3 \%$
10,0	9,9	

**Побудова градуювального графіка.** У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносять по 1,00 мл 1 М розчину калію гідроксиду, від 0,50 до 5,00 мл  $2,5 \cdot 10^{-6}$  М розчину РСЗ допаміну гідрохлориду, ( $9,50 - x$ ) мл двічі дистильованої води (де  $x$  — сумарний об'єм гідроксиду калію та розчину РСЗ у мл), суміш ретельно перемішують і переносять у світлонепроникну камеру фотометра, відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М розчину ЦМА. Реєструють максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводять контрольний дослід, в якому замість розчину проби використовують двічі дистильовану воду. Будують градуювальний графік і методом найменших квадратів розраховують рівняння залежності різниці максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції у дослідах з розчинами РСЗ і випробуваним розчином з двічі дистильованою водою від концентрації допаміну гідрохлориду.

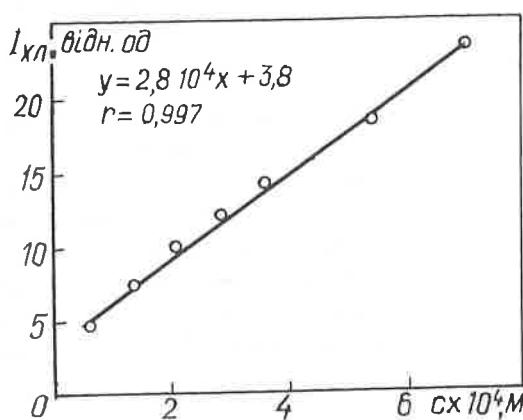
На рисунку представлено градуювальний графік визначення допаміну за реакцією з ЦМА, який має лінійний характер в інтервалі концентрацій  $(1-6) \cdot 10^{-7}$  М допаміну гідрохлориду. Рівняння має вигляд

$$\Delta I = (8,0 \pm 0,1) \cdot c + (0,5 \pm 0,1),$$

де  $c$  — концентрація допаміну гідрохлориду в моль/л кінцевого об'єму.

Розрахована за даними градуювального графіка нижня межа визначуваних концентрацій  $c_{\text{н}} = 1 \cdot 10^{-7}$  М ( $P = 0,95$ ,  $n = 7$ ).

**Методика кількісного визначення допаміну в розчині для ін'єкцій 0,5 % «Дофамін-Дарниця» (Україна).** 1,00 мл 0,5 % розчину допаміну гідрохлориду переносять в мірну колбу на 100 мл, доводять об'єм до позначки двічі дистильованою водою при  $+20^{\circ}\text{C}$ , ретельно перемішуючи. Одержаній розчин розбавляють ще раз точно у 100 разів при температурі  $+20^{\circ}\text{C}$  двічі дистильованою водою. У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносять 1,00 мл 1 М розчину калію гідроксиду, 7,5 мл



Градуювальний графік для визначення допаміну методом хемілюмінесценції за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію:  
 $c$  (ЦМА) =  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л;  $c(\text{КОН}) = 0,1$  моль/л

(або 6,5 мл) двічі дистильованої води, 1,00 мл (або 2,00 мл) розчину проби, ретельно перемішують і переносять у світлонепроникну камеру фотометра, відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М розчину ЦМА. Реєструють максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводять контрольний дослід, в якому замість розчину проби використовують двічі дистильовану воду, та дослід з розчином РСЗ допаміну, який містить 50 мкг/мл гідрохлориду допаміну. Знаходять різницю значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції у дослідах з розчинами проби та РСЗ і розчином, одержаним у досліді з двічі дистильованою водою відповідно. Вміст допаміну гідрохлориду в розчині для ін'єкцій у відсотках ( $\omega$ ) розраховують за формуллою

$$\omega = \frac{\Delta I \cdot C_0 \cdot 10000}{\Delta I_0 \cdot 1},$$

де  $\Delta I$  — різниця значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчином проби та двічі дистильованою водою, відн. од;

$\Delta I_0$  — різниця максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчинами РСЗ допаміну та двічі дистильованою водою відповідно, відн. од;

$C_0$  — концентрація розчину РСЗ допаміну гідрохлориду, г/мл.

Середній вміст допаміну в аналізованому розчині становив  $0,4965 \pm 0,0155\%$  ( $99,3 \pm 3,1\%$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати хемілюмінесцентного визначення допаміну гідрохлориду 0,5 % в розчині для ін'єкцій «Дофамін-Дарниця» (Україна) за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридинію ( $P = 0,95$ ,  $n = 7$ )

Вміст допаміну гідрохлориду, мкг	Знайдено допаміну гідрохлориду		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
9,94*	9,6 10,3 10,0 9,7 9,55 10,4 9,95	96,0 103,0 100,0 97,0 95,5 104,0 99,5	$\bar{X} = 9,93$ (99,3 %) $S = \pm 3,34 \cdot 10^{-1}$ $S\bar{X} = \pm 1,26 \cdot 10^{-1}$ $\Delta\bar{X} = \pm 3,1 \cdot 10^{-1}$ $s_r = 3,4\%$ $\delta = -0,1\%$

\* За даними чинної фармакопейної методики.

## Висновки

1. Вивчено хемілюмінесцентну активність допаміну гідрохлориду в реакції з 9-циано-10-метилакридинію нітратом в сильно лужному середовищі.
2. Розроблено методику кількісного визначення допаміну хемілюмінесцентним методом за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридинію та показана можливість здійснення аналізу субстанції допаміну та 0,5 % розчину для ін'єкцій «Дофамін-Дарниця» (Україна) на вміст допаміну методом стандарту. При визначенні 5—10 мкг/мл допаміну гідрохлориду відносне стандартне відхилення становить 3,2—4,1 %. Нижня межа визначуваних концентрацій  $c_n = 1 \cdot 10^{-7}$  М.

1. Афхами А., Хатами Х.А. // Журн. аналит. химии. — 2003. — Т. 58, № 2. — С. 157—160.
2. Благославський М.Є., Бондаренко Н.Ю. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2005. — Т. 3, № 3. — С. 79—82.
3. Лайтинен Г.А., Харрис В.Е. Химический анализ: Пер. с англ./ Под ред. Ю.А. Клячко. — 2-е изд., перераб. — М.: Химия, 1979. — 624 с.

4. Рейди Н. Рами, Сридеви Дж., Прабхавати К. и др. // Журн. аналит. химии. — 2005. — Т. 60, № 3. — С. 284–285.
5. Шаевене Н.В., Бердникова Л.П., Пахмутова Е.В. и др. // Вестн. МГУ. Сер. 2. — 1999. — Т. 40, № 4. — С. 237–240.
6. Kaufmann A., Albertini A. // Berichte. — 1909. — Bd. 42. — S. 2002–2005.
7. Oni Joshua, Nyokong Tebello // Anal. chim. acta. — 2001. — Vol. 434, № 1. — P. 9–21.
8. Zang Lihe, Teshima Norio, Hosebe Takashi et al. // Talanta. — 1999. — Vol. 50, № 3. — P. 677–683.

Надійшла до редакції 17.07.2006.

*Н.Е.Бляжсеевский, П.Л.Миронюк*

**ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОПАМИНА  
В ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРАХ С ПОМОЩЬЮ  
НИТРАТА 9-ЦИАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНИЯ**

Исследована хемилюминесценция нитрата 9-циано-10-метилакридиния в щелочной среде в присутствии допамина. Разработаны методики и показана возможность количественного определения допамина гидрохлорида в субстанции и 0,5 % инъекционном растворе. Относительное стандартное отклонение не превышает 4,1 %. Нижняя граница определяемых содержаний допамина гидрохлорида составляет  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/л.

*M.Y.Blažheelevskiy, P.L.Mironuk*

**QUANTITATIVE DETERMINATION OF DOPAMINE  
IN INJECTIONS SOLUTIONS BY CHEMILUMINESCENT METHOD  
WITH 9-CYANO-10-METHYACRIDINIUM NITRATE**

**SUMMARY**

Chemiluminescent reaction of 9-cyano-10-methyacridinium nitrate with dopamine in the presence in alkali medium has been investigated. Possibility has been shown and methods of quantitative determination of dopamine hydrochloride in substance and injection solution was developed. Relative standard deviation does not more 4,1 %. Lower limit of determination  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/л.

УДК 615.454.2:665.3

*С.В.ПАХОВЧИШИН, д-р хім. наук, А.В.ПАНЬКО, інженер,  
М.В.СУХОВІЙ, д-р мед. наук, проф., Е.В.АВЕР'ЯНОВ, науковий співроб.,  
хірург, В.І.СЕМЕНЯКА, канд. біол. наук, О.О.ПЕТРЕНКО, старший інженер*

*Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д.Овчаренка НАН України,*

*Інститут гематології та трансфузіології,*

*Національний аграрний університет*

**СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ТА ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ  
РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ТА КРОВОСПИННОЇ КОМПОЗИЦІЇ  
НА ОСНОВІ КАОЛІНУ ТА КРЕМНЕЗЕМУ**

Для забезпечення місцевого гемостазу при лікуванні поверхневих ран традиційно використовують препарати, що сприяють згортанню крові у рані (тромбін, гемостатична губка, епсілон-амінокапронова кислота та ін.). Тривалість гемостазу, отриманого при їх використанні, недостатня. Це зумовлено ензимною активністю наявної патологічної мікрофлори та зростанням концентрації токсичних речовин у рані.

Недоліки місцевого лікування визначають необхідність пошуку нових лікарських засобів, які можна було б використовувати поряд із замісною трансфузійною терапією при наданні комплексної лікарської допомоги хворим на гемофілію.

Між тим, нанорозмірні системи глинистих мінералів мають ряд важливих особливостей, які можна використовувати при місцевому лікуванні поверхневих інфікованих ран, опіків та для поліпшення наслідків лікування гемартрозів і між'язових та внутрішньом'язових гематом. Механізми цих процесів пов'язані з активацією факторів XII та XI згортання крові та калікреїн-кінінової системи, а також з посиленням доступу фактора VII до тканинного фактора. Ці взаємодії є початковими етапами згортання крові. Крім того, композиції на основі глинистих мінералів мають високу сорбційну активність, що сприяє виведенню токсичних речовин [1].

Запропонований препарат спрямований на комплексний вплив на систему гемостазу, який полягає у безпосередній активації прокоагулянтних реакцій при контакті з кров'ю та опосередкованому впливі на механізми, здатні стимулювати реакції фібриноутворення в рані. Такий вплив зумовлений особливостями дії складових препарату.

1. Екстракт горіха містить речовини, які призводять до стимуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу. При цьому відбувається вазоконстрикція та стимуляція тромбоцитарної адгезії та агрегації, що спричиняє утворення первинного тромбу.

2. Метакаолін є активатором контактної фази гемостазу, запускаючи механізм протромбіназоутворення через вплив на XII фактор згортання крові та калікреїн-кінінову систему. Крім того, контакт метакаоліну з ушкодженими тканинами та з клітинами крові провокує розвиток «реакції доступності» тканинного фактора, який, активуючи VII фактор згортання крові, утворює з ним комплекс, що теж бере участь у протромбіназоутворенні. Протромбіназа сприяє переведенню протромбіну у тромбін, а останній перетворює фібриноген у фібрин, який «цементує» первинний тромб.

3. Метакаолін, одержаний при прожарюванні каоліну при температурі 800–850 °С, та аеросил сорбують біологічно активні токсини в рані, унеможливллючи їх вплив на нормальне фібриноутворення, та викликають підвищений фібриноліз у рані.

Виділення тканинного фактора під впливом запропонованої композиції та наступні активація фактора VII й утворення з ним комплексу дозволяють запустити у хворих на гемофілію альтернативний, зовнішній шлях протромбіназоутворення та посилити судинно-тромбоцитарний гемостаз.

Таким чином, ранозагоювальна та кровоспинна композиція при зовнішньому застосуванні може сприяти зупинці кровотеч у хворих на гемофілію з ранової поверхні навіть при значному дефіциті активності антигемофільних факторів VIII та IX.

Структурно-механічні та реологічні властивості препарату суттєво впливають на технологічні процеси виробництва, а також на здатність рівномірно розподілятись і утримуватись на рані [2].

Метою даного дослідження було встановлення впливу швидкості зсуву і температури на реологічні властивості ранозагоювального та кровоспинного засобу.

## Об'єкти та методи дослідження

Ранозагоювальний та кровоспинний засіб являє собою дисперсію метакаоліну та високодисперсного кремнезему (аеросил А-300) у спиртовому екстракті волоссяного горіха.

Структурно-механічні характеристики дисперсій мінералів визначали методом тангенціального зміщення рифленої пластинки в об'ємі системи при при-

кладанні постійної напруги зсуву, яку підвищували для кожного досліду аж до руйнування системи. Побудову кривих деформація—час  $\epsilon = f(t)$  за різних ста-лих напруг зсуву ( $P_1, P_2, \dots, P_n = \text{const}$ ) здійснювали за допомогою деференційно-трансформаторного датчика, встановленого в приладі Вейлера—Ребіндер [3], з'єднаного із самописцем DC1-03. Структурно-механічні властивості оцінювали за допомогою умовно-миттєвого модуля зсуву  $G_1$ , що відповідає пружній деформації, яка виникає при навантаженні системи і спадає після розвантаження (зняття напруги зсуву) зі швидкістю звуку. Еластичний модуль зсуву  $G_2$ , відповідає розвитку повільної еластичної деформації. Для оцінки деформації зсуву під дією постійної напруги зсуву використовували модель Максвела—Шведова—Кельвіна. Згідно з цією моделлю (при  $P = \text{const}$ ) деформація зсуву ( $\epsilon' = \epsilon/a$ ), де  $a$  — відстань від пластинки до стінки кювети, описується рівнянням

$$\epsilon' = \frac{P}{G_1} + \frac{(P - P_{k1}) \cdot t}{\eta_1} + P \frac{1 - \exp\left(-t \frac{G_2}{\eta_2}\right)}{G_2},$$

де  $P$  і  $P_{k1}$  — напруга зсуву та умовна статична межа текучості;

$\eta_1$  і  $\eta_2$  — найбільша пластична в'язкість та в'язкість повільної еластичної деформації;

$G_1$  і  $G_2$  — модулі зсуву швидкої та повільної еластичних деформацій.

Реологічні властивості досліджуваних дисперсій вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра Rheotest 2 (Medingen GmbH, Dresden, Germany) з використанням циліндричної вимірювальної системи при швидкостях зсуву від 0,15 до 1312 с<sup>-1</sup>. Діаметр зовнішнього циліндра  $R = 20$  мм, співвідношення радіусів зовнішнього та внутрішнього циліндрів  $R/r = 1,02$ . Структурну (ефективну) в'язкість розраховували за відношенням напруги зсуву до швидкості зсуву ( $\eta = P/\gamma'$ ), поправку на ньютонівський характер течії дисперсій не вводили. Реологічні криві записували за допомогою самописця Line Recorder TZ 4620 (Чехія). Час експозиції на різних швидкостях — 1—30 хв. Досліди проводилися при температурі 15—45 °C ( $\pm 0,1$ ). Для дослідження використовували природні дисперсії осадів, концентрація твердої фази глауконіту та гідрослюди була визначена за допомогою методу капілярного просочування водою до встановлення рівноваги.

У широкому інтервалі швидкостей зсуву  $\gamma'$  для опису реологічних кривих використовували рівняння Гершеля—Балклі [4]

$$P = P_k + k \cdot \gamma'^n,$$

де  $P$  і  $P_k$  — напруга зсуву та межа текучості;

$n$  — постійна;

$k$  — коефіцієнт консистенції ( $n = 1$  — для ньютонівських рідин,  $n < 1$  — для псевдопластичних рідин та  $n > 1$  — для дилатантних систем).

Межу текучості визначали при  $\gamma' = 0$  за методикою, описаною в [5].

## Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведені результати визначень структурно-механічних характеристик дисперсій аеросилу А-300 та дані щодо ранозагоувального та кро-воспинного препарату: модулі зсуву швидкої та повільної еластичної деформації ( $G_1, G_2$  відповідно), рівноважний модуль зсуву  $G$ , умовна статична межа текучості  $P_{k1}$  та найбільша в'язкість практично не зруйнованої структури  $\eta_1$ , а також еластичність  $\lambda$ , пластичність  $P_{k1}/\eta_1$  і період справжньої релаксації  $\Theta$ .

Таблиця 1  
Структурно-механічні властивості дисперсій

Зразок	$G_{\perp}$ , кПа	$G_{\parallel}$ , кПа	$G$ , кПа	$P_{KJ}$ , Па	$\eta_{\parallel} \cdot 10^4$ , Па·с	$\lambda$	$P_K / \eta_{\parallel} \cdot 10^4$ , с	$\Theta$ , с
10 % А-300 у воді	2,5	4,1	1,5	0,2	8,2	0,379	0,244	547
10 % А-300 в екстракті горіха	18,1	37,4	12,2	29,0	23,0	0,326	12,609	189
Препарат	40,5	61,0	24,2	50,0	73,5	0,399	6,803	304

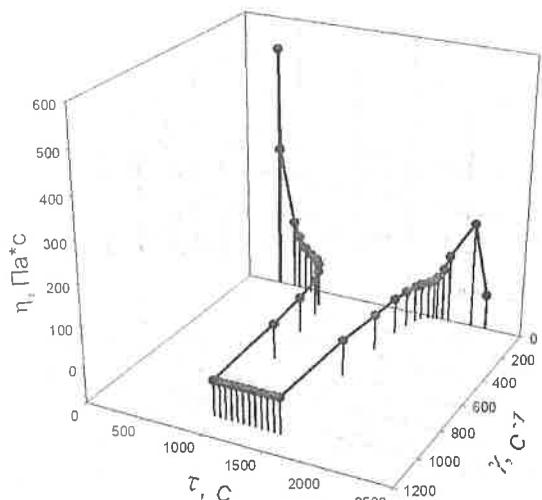
Як видно з даних, наведених у табл. 1, величини модулів зсуву та в'язкості різко зростають при заміні води на екстракт горіха і також при додаванні метакаоліну. Згідно із загальними положеннями про структурно-механічні особливості коагуляційних структур запропонований лікарський засіб має оптимальні характеристики, які забезпечують стабільність системи, здатність рівномірно розподілятись і утримуватись після аплікації на рані.

Результати вимірювання структурної в'язкості залежно від швидкості зсуву і температури наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати вивчення залежності напруги зсуву та структурної в'язкості лікарської композиції від швидкості зсуву і температури

Швидкість зсуву, $c^{-1}$	Температура, °C					
	15		25		45	
	напруга зсуву, $P$ , Па	в'язкість, $\eta$ , Па·с	напруга зсуву, $P$ , Па	в'язкість, $\eta$ , Па·с	напруга зсуву, $P$ , Па	в'язкість, $\eta$ , Па·с
0	157,8	—	211,8	—	130,3	—
1,227	186,2	151,74	217,6	177,35	130,3	106,22
2,453	181,5	74,00	202,5	82,54	130,3	53,13
4,416	172,2	39,00	200,1	45,32	137,3	31,09
7,36	181,5	24,66	158,3	21,50	139,6	18,97
13,25	188,5	14,23	162,9	12,30	122,2	9,22
22,08	207,8	9,41	158,3	7,17	134,3	6,08
39,75	230,9	5,81	180,8	4,55	130,3	3,28
66,2	243,7	3,68	204,8	3,09	139,6	2,11
119,2	238,6	2,00	187,3	1,57	160,6	1,35
198,7	238,6	1,20	176,9	0,89	162,9	0,82
357,7	230,9	0,65	174,5	0,49	162,9	0,46
596	230,9	0,39	176,9	0,30	162,9	0,27
1073	215,5	0,20	171,1	0,16	158,3	0,15



Реограма ранозагоувальної та кровоспинної лікарської композиції при 25 °C

З даних, наведених у табл. 2, видно, що при збільшенні температури до 25 °C спостерігається зростання в'язкості на малих швидкостях (до 4,4  $s^{-1}$ ), а при подальшому зростанні швидкості зсуву в'язкість зменшується як зростом температури, так і при збільшенні швидкості зсуву.

З наведеного рисунка видно, що структурна в'язкість різко зменшується з ростом швидкості зсуву. При сталій швидкості 1073  $s^{-1}$  в'язкість мало змінюється. При зменшенні швидкості зсуву в'язкість зростає, але не досягає початкової

величини, що пов'язано з руйнуванням агрегатів частинок у системі та міжагрегатних зв'язків.

Клінічні випробування при лікуванні хворих на гемофілію були проведені в Інституті гематології та трансфузіології Академії медичних наук. Було показано, що застосування композиції у комплексному лікуванні хворих на гемофілію дозволяє знизити рівень ендотоксикації і опосередковано підвищити прокоагулянтну активність крові, а в цілому — прискорити відновлення організму хворого після геморагічного ускладнення.

## Висновок

Показано, що в'язкість ранозагоювальної та кровоспинної лікарської композиції в інтервалі температур 15—45 °C при малих швидкостях змінюється незначно, а при великих швидкостях зменшується внаслідок руйнування зв'язків між агрегатами.

1. Круглицкий Н.Н. Основы физико-химической механики (практикум и задачи): Ч. 3. — К.: Вища шк., 1977. — 136 с.
2. Мухтарова С.Э., Крикощепов А.Ф., Ким В.Е. // Коллоид. журн. — 2004. — Т. 66, № 1. — С. 126—129.
3. Паховчишин С.В., Корякина Е.В., Прокопенко В.А. // Там же. — 2005. — Т. 67, № 5. — С. 718—719.
4. Поветкин С.О., Гладух Е.В., Барanova I.I. // Фармац. журн. — 2004. — № 4. — С. 87—90.
5. Sukhoviy M.V., Averyanov Ye.V., Sydorovsky O. et al. // Book of abstracts, 17 Conf. on Clay Min. — Prague, Sept. 2004. — Р. 51.

Надійшла до редакції 05.07.2006.

*С.В.Паховчишин, А.В.Панько, М.В.Суховий, Е.В.Аверьянов,  
В.И.Семеняка, О.О.Петренко*

## СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ И КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КАОЛИНА И КРЕМНЕЗЕМА

Проведены исследования реологических и структурно-механических свойств водных дисперсий кремнезема А-300 и предложенной ранозаживающей и кровоостанавливающей композиции. Установлено, что структурная вязкость незначительно изменяется в интервале температур 15—45 °C. Структурно-механические свойства дисперсий обеспечивают распределение лекарственных средств в системе и способствуют освобождению действующих веществ и их биологической доступности.

*S.V.Pakhovchyshyn, A.V.Panko, M.V.Sukhoviy, Ye.V.Averyanov,  
V.I.Semenjaka, O.O.Petrenko*

## STRUCTURAL-MECHANICAL AND THERAPEUTIC PROPERTIES OF WOUND HEALING AND STYPTIC COMPOSITION BASED ON KAOLIN AND SILICA

### SUMMARY

Studies of rheological and structural-mechanical properties of aqueous dispersions of silica A-300 and proposed wound healing and styptic composition have been performed. It has been determined that structural viscosity is slightly changing in range of temperature 15—45 °C. Structural-mechanical properties of the dispersions provide for distribution of medicinal agents with the system and stimulate release of active substances and their biological availability.

Т.С. ПОЛІЩУК, асистент, І.О. ТКАЧУК, канд. фармац. наук, доц.,  
Ю.В. СКРИПНИК, асистент

Медичний інститут Української асоціації народної медицини

## ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ І ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИХ ГЕЛІВ ТА ОЛІЇ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА У СТОМАТОЛОГІЇ

Запальні захворювання пародонту є актуальною проблемою людства. Так, у 90 % дорослого населення гінгівіти та пародонтити становлять 92—95 %. Найчастіше для лікування цих станів використовуються традиційні лікарські форми: розчини, емульсії, пасти. Їх недоліками є короткочасність терапевтичної дії, що суттєво знижує лікувальні властивості. Враховуючи те, що лікарські препарати швидко вимиваються з порожнини рота через постійне зволоження слизовою, необхідним є створення пролонгованої лікарської форми, дія якої досягається за рахунок іммобілізації діючих речовин на полімерних носіях. Однією з таких форм є гель.

У стоматології використовуються протизапальні та знеболювальні зубні гелі відомих іноземних фірм. Це «Дентинокс гель-Н» (Німеччина), «Камістад» (Німеччина), «Дентол-Бебі» (Канада) та ін. Вартість їх коливається в межах 20—40 грн. за одиницю [1]. Зазначені лікарські препарати мають у своєму складі в основному лікарські речовини синтетичного походження. На ринку України стоматологічних гелів вітчизняного виробництва надзвичайно мало, хоча потреба в них існує, оскільки гелі є найбільш зручними засобами для профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань.

Гель являє собою напівтверде тіло або желе, що складається з твердої та рідкої фаз. Це щільний і водночас без стабільної форми стан суміші води чи іншої рідини з желеутворюальною речовиною — каркасом [2]. Такі особливі властивості гелю роблять його засобом нового покоління в стоматології.

Як тверде тіло гель здатний затримуватися на зубах, забезпечуючи обробку зубів лікарською речовиною, а як рідина він ефективний при аплікаційній дії та електрофорезі. Завдяки в'язкості формоутворюального наповнювача зменшується дифузія активного інгредієнта в порожнину рота, а водночас повільне розмивання слизовою дозволяє підтримувати оптимальну концентрацію лікарського препарату на локалізованій ділянці ясен.

Гелі використовуються для чистки зубів. Особливо ефективний гель при його використанні для ремінералізації зубів при різних захворюваннях зубної емалі. Це досягається швидким надходженням лікарської речовини з гелю в емаль зубів [3].

Згідно з даними літератури у стоматологічній практиці показано використання біологічно активних добавок (БАДів). Так, при гінгівітах місцево використовуються ванночки та полоскання з «Фітолоном», аплікації з «олією чайного дерева», яка має антисептичну, бактерицидну, противірусну, протизапальну, знеболювальну, в'яжучу та ранозагоювальну дії [4, 5].

Незалежні мікробіологічні дослідження підтвердили ефективність олії чайного дерева відносно грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*) та грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa*) бактерій, а також *Candida albicans* [6].

*In vitro* вивчалася бактерицидна та протигрибкова активність ефірної олії чайного дерева, евкаліпта та інших ефіроносних рослин на *Candida albicans* і облігатно-анаеробні мікроорганізми. Дослідження проводилося методом дифузії ефірних олій в агар з ямок. Ефірну олію розчиняли в димексиді, потім готову-

ли водяні розведення ефірних олій (1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:400). Антимікробний ефект ураховували за розміром (у мм) зон затримки росту мікроорганізмів навколо ямок. Виявлено виражену антигрибкову активність в ефірної олії чайного дерева та кмину звичайного. Найбільшу бактерицидну активність відносно облігатно-анаеробних мікроорганізмів виявлено в ефірній олії чайного дерева та евкаліпта кулькового (табл. 1, 2) [9–11].

Таблиця 1

*Протигрибкова активність ефірних олій на Candida albicans*

Ефірні олії	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм, при розведеннях розчинів				
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:400
Кмин звичайний	38,2 ± 5,1	25,2 ± 2,8	19,7 ± 5,4	13,3 ± 3,7	11,7 ± 2,2
Евкаліпт кульковий	11,7 ± 2,4	7,8 ± 1,6	0	0	0
Чайне дерево	28,5 ± 2,4	13,2 ± 3,5	11,2 ± 3,5	8,5 ± 2,6	5,3 ± 3,1

Таблиця 2

*Бактерицидна активність ефірних олій на облігатно-анаеробні мікроорганізми*

Ефірні олії	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм, при розведеннях розчинів				
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:400
Кмин звичайний	10,2 ± 2,1	4,2 ± 2,1	0	0	0
Евкаліпт кульковий	25,3 ± 2,6	14,8 ± 2,3	10,5 ± 2,6	6,0 ± 2,6	0
Чайне дерево	31,2 ± 2,3	19,3 ± 3,5	11,2 ± 1,1	7,3 ± 2,7	3,5 ± 2,9

Такий широкий спектр дії обумовлений наявністю у складі ефірної олії чайного дерева монотерпенів (40–50 %), дитерпенів (до 40 %) та цинеолу (3–15 %). Збільшення вмісту дитерпенів вище 30 % підвищує ефективність дії. Крім того, в олії чайного дерева знайдено унікальний інгредієнт — віридофлорен, який не міститься навіть у таких широко відомих своїми бактерицидними властивостями рослинах, як розмарин та евкаліпт [7].

Такі властивості олії чайного дерева дозволяють використовувати її при лікуванні хронічних рецидивуючих афтозних стоматитів, пародонтів, гінгівітів, наприклад, полоскання ротової порожнини розчином олії чайного дерева (5 крапель на 100 мл води) з подальшим змазуванням елементів ураження слизової оболонки 100 % олією чайного дерева [8]. Також важливою характеристистикою олії є її нетоксичність та відсутність побічних явищ.

Таким чином, створення стоматологічних гелів на основі біологічно активних добавок, у т.ч. олії чайного дерева, є актуальним на даний час, з урахуванням того, що застосування БАДів не виключає традиційних методів лікування, значно підсилює їх ефективність, скорочує терміни та попереджає ускладнення хвороб.

## Висновок

Встановлена необхідність у розробці складу нової лікарської форми — зубного гелю на основі біологічно активних добавок, у т.ч. олії чайного дерева, який виявляє антисептичну, противірусну, бактерицидну знеболювальну та ранозагоювальну дії.

1. Архів, клін. експериментів // Медicina. — 2004. — Т. 13, № 1–2. — С. 65–67.
2. Бородіна А.В. // Ароматерапіє. — 2004. — № 3. — С. 133–137.
3. Гайдук В.В., Крамар Э.Д. // Фітотерапія в Україні. — 1999. — № 1–2. — С. 48–50.
4. Георгієвский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1990. — 333 с.
5. Николаевский В.В. Ароматерапия. — М.: Медицина, 2000. — 331 с.
6. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. — М.: Медицина, 1982. — 496 с.
7. <http://artur.com.ua>

8. <http://www.alexhorse.com>
9. <http://headway-stom.ru>
10. <http://www.nsp.kharkov.ua>
11. <http://www.ortho.ru>

Надійшла до редакції 26.05.2006.

*T.C.Полищук, I.O.Ткачук, Ю.В.Скрипник*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ,  
ОБЕЗБАЛИВАЮЩИХ ГЕЛЕЙ И МАСЛА ЧАЙНОГО ДЕРЕВА  
В СТОМАТОЛОГИИ

Изучен рынок стоматологических препаратов в Украине, которые применяются при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки ротовой полости. Установлена необходимость в разработке состава новой лекарственной формы — зубного геля на основании биологически активных добавок, в т.ч. масла чайного дерева, которое проявляет антисептическое, противовирусное, бактерицидное, обезболивающее и ранозаживляющее действие.

*T.S.Polishchuk, I.O.Tkachuk, Yu.V.Skripnik*

THE USE OF PROTOVOSPALITELNIH,  
OBEZBALIVAYUSHIH GELS AND OIL OF TEA TREE  
IN STOMATOLOGY

SUMMARY

The market of Ukraine is studied stomatology preparations which are used at the inflammatory diseases of mucous membrane of oral cavity. A necessity is set in development of composition of a new medicinal form — dental gel on the basis of biologicheski-aktivnih additions, including butters of tea tree, which shows antiseptic, antiviral, bakteritsidnoe, anaesthetic, ranozagivlyayushee action.

УДК 615.322:582.542.11-085:616.36

*С.М.МАРЧИШИН, канд. фармац. наук, доц.,  
О.Ю.КОШОВА, наук. співробітник*

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського,  
Національний фармацевтичний університет*

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ  
ПИРІЮ ПОВЗУЧОГО**

**Ключові слова:** пирій повзучий, екстракт, фенольні сполуки, гепатопротекторна активність, перекисне окиснення ліпідів, тетрахлорметан

За останні роки встановлено, що в патогенезі багатьох захворювань внутрішніх органів, у т.ч. і печінки, суттєву роль відіграє посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембрани клітин, що призводить до порушення їх структури і функцій. Тому дуже важливим є виявлення і дослідження препаратів, які б поряд з жовчогіною, протизапальною та іншими видами фармакологічної активності проявляли мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію.

Аналіз хімічного складу екстракту кореневищ та коренів пирію повзучого показав, що він містить значну кількість фенольних сполук (гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, дубильні речовини), які відомі своїми антиоксидантними й антицитолітичними властивостями [1]. Враховуючи вищенаведене, а також те, що в народній медицині пирій повзучий здавна використовується при хронічних хворобах печінки та жовчного міхура [6, 7], доцільним було дослідити гепатопротекторну активність даного препарату.

Метою наших досліджень було вивчення впливу екстракту кореневищ та коренів пирію повзучого (ЕКПП) порівняно з калію оротатом (КО) та силіборм (С) на стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи печінки щурів за умов її ураження тетрахлорметаном.

## Об'єкти та методи дослідження

Гепатопротекторні властивості екстракту пирію вивчали на моделі гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном [3, 10, 11]. Останній є класичним мембронотропним токсином, у механізмі якого основне місце належить активації вільновідмінного окиснення у мембраних гепатоцитів [10].

Досліди проводили на білих безпородних щурах масою 160–200 г. Гострий тетрахлорметановий гепатит викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,7 мл на 1 кг маси тіла. Екстракт пирію в дозі 100 мг/кг та препарати порівняння — таблетки калію оротату (аналог за фармакологічною дією) в дозі 100 мг/кг і таблетки силібому (вітчизняний гепатопротекторний засіб з антиоксидантними властивостями) в дозі 50 мг/кг\* — вводили тваринам у лікувально-профілактичному режимі — за 14 діб до введення тетрахлорметану і на фоні моделювання гепатиту. Тварини з груп інтактного контролю та контрольної патології отримували еквівалентну кількість води.

Через 24 години після останнього введення гепатотоксину і досліджуваних препаратів тварин наркотизували 1 % розчином барбамілу, який не впливає на процес жовчоутворення [2], проводили операцію та канюлювали жовчну протоку. Секретовану жовч збириали годинними порціями протягом трьох годин [8].

Тварин знеживлювали методом декапітації, збириали кров, робили резекцію печінки для визначення її масового коефіцієнта і приготування гомогенату з метою проведення біохімічного аналізу [4, 5, 8, 11, 13].

У сироватці крові за допомогою набору реактивів фірми «Lachema» визначали загальний білок, активність маркерних ферментів цитолізу аланінамінонітрансферази (АлАт) та лужної фосфатази (ЛФ) [8, 12]. Стан ліпідного обміну характеризували за рівнем холестерину у сироватці крові за реакцією Лібермана—Бурхардта [8].

Для визначення інтенсивності процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантних властивостей досліджуваних препаратів у гомогенаті печінки визначали вміст ТБК-активних продуктів за методом І.Д.Стальної [11], рівень відновленого глутатіону (G-SH) за описаним в літературі методом [13].

Зовнішньовидільну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення: враховували швидкість секреції жовчі за кожну годину спостережень у мг/хв/100 протягом трьох годин і визначали в ній вміст холестерину та жовчних кислот [8].

## Результати дослідження та їх обговорення

Токсичний гепатит, викликаний тетрахлорметаном, супроводжувався виразним порушенням функції печінки. У тварин з групи контрольної патології зменшувалась швидкість секреції та об'єм жовчі, в 1,5 раза зменшувалась концентрація холестерину у жовчі, у той же час вміст холестерину в сироватці крові зростав в 1,6 раза. Гіперхолестеринемія на фоні загального зниження вмісту холестерину у жовчі свідчить про розвиток синдрому холестазу. Крім цього, підвищення вмісту холестерину в сироватці є компенсаторною реакцією при інтенсифікації процесів ПОЛ, тому що при гіперхолестеринемії холестерин легше вбудовується в мембрани клітин і стабілізує їх (табл.).

\*Дозу розраховували за Ю.П. Риболовлевим, виходячи з середньодобової терапевтичної дози для людини [9].

*Дослідження гепатопротекторної активності екстракту пирю на моделі гострого ураження печінки*

Показники	Інтактний контроль (n=4)		Контрольна патологія (n=5)		У КПП 100 мг/кг (n=5)		С_50 мг/кг (n=4)		КО 100 мг/кг (n=5)	
	МК печінки, %	3,87±0,05	4,53±0,25*	3,63±0,06	4,06±0,11	0,72±0,15	0,61±0,07	4,09±0,11	0,84±0,20	4,69±1,11
Об'єм жовчі, мл/100 г	0,70±0,09	0,43±0,12	0,72±0,15	0,61±0,07	4,00±0,81	3,28±0,38	3,28±0,38	4,69±1,11	0,84±0,20	4,69±1,11
Щільність секреції жовчі, МГ/ХВ * 100 <sup>-1</sup>	3,87±0,51	2,39±0,65								
<b>У жовчі</b>										
Холестерин у жовчі, мг %	42,54±7,32	28,58±3,40; 8,40*	36,92±3,66	47,21±8,10	32,58±2,69					
Жовчні кислоти у жовчі, мг %	981,15±63,99	947,07±120,69	1008,90±119,44	1041,50±25,82	542,46±22,57**					
<b>У сироватці крові</b>										
АлАТ, мімоль/год • л	0,57±0,07	1,00±0,13*	0,60±0,08**	0,72±0,08	0,72±0,08	0,60±0,08**	0,72±0,08	0,72±0,08	0,72±0,08	0,72±0,08
Загальний білок, г/л	64,01±1,10	68,35±2,54	65,66±2,30	66,11±3,27	66,11±3,27	65,66±2,30	66,11±3,27	66,11±3,27	66,11±3,27	66,11±3,27
Лужна фосфатааза, мімоль/год • л	28,88±3,11	36,18±3,18	29,59±5,41	30,71±1,15	30,71±1,15	28,88±3,11	29,59±5,41	30,71±1,15	30,71±1,15	30,71±1,15
Холестерин, мімоль/л	1,26±0,09	2,06±0,28*	0,98±0,14**	1,13±0,10**	1,13±0,10**	1,26±0,09	0,98±0,14**	1,13±0,10**	0,94±0,07**	0,94±0,07**
Загальний ліпіди, г/л	1,62±0,18	1,64±0,27	1,34±0,16	1,55±0,22	1,55±0,22	1,62±0,18	1,34±0,16	1,55±0,22	1,60±0,13	1,60±0,13
<b>У гомогенаті печінки</b>										
ТБК-активні продукти, мкмоль/г	57,37±6,04	88,72±8,61*	57,69±3,91**	57,37±6,04**	57,37±6,04**	57,37±6,04**	57,37±6,04**	57,37±6,04**	48,20±5,17**	48,20±5,17**
Відновленний глутатон, мкмоль/г	4,50±0,41	2,92±0,43*	4,22±0,25**	2,98±0,29*	2,98±0,29*	4,50±0,41	2,92±0,43*	4,22±0,25**	4,32±0,52**	4,32±0,52**

\*Різниця достовірна порівняно з інтактним контролем ( $P < 0,05$ ).

\*\*Різниця достовірна порівняно з контрольною патологією ( $P < 0,05$ ).

Гострий гепатит характеризувався синдромом цитолізу: концентрація АлАт збільшилась в 1,7 раза відносно інтактних тварин, що є свідченням порушення структури мембрани гепатоцитів; та активацією процесів ПОЛ, що характеризувалося достовірним підвищеннем ТБК-активних речовин (кінцевих продуктів окиснення ліпідів) в 1,5 раза порівняно з інтактним контролем. У групі контрольної патології спостерігали також тенденцію до зниження активності антиоксидантної системи (АОС), про що свідчить зниження вмісту відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки в 1,5 раза порівняно з тваринами інтактного контролю. Про важку інтоксикацію і розвиток запального процесу в тканині органа під впливом тетрахлорметану свідчить також достовірне підвищення масового коефіцієнта печінки (МКП).

Введення ЕКПП дослідним тваринам у профілактично-лікувальному режимі сприяло нормалізації біохімічних та функціональних показників печінки.

При введенні ЕКПП процеси живчутоутворення відновлювалися до рівня інтактних тварин, тоді як КО знижував рівень живчних кислот в 1,8 раза порівняно з інтактними показниками.

Під впливом ЕКПП вірогідно знизився синдром цитолізу, про що свідчить зменшення концентрації АлАт в 1,7 раза відносно групи контрольної патології, тоді як препарати порівняння виявляли лише тенденцію до зниження даного показника.

ЕКПП та препарати порівняння виявили також здатність зменшувати загальний запальний процес, на що вказували показники масового коефіцієнта печінки, які були на рівні інтактного контролю. Крім цього, всі дослідні препарати віро-

гідно знижували рівень холестерину в сироватці крові порівняно з контрольною патологією.

ЕКПП виявив виражену антиоксидантну активність, на що вказує достовірне зниження рівня ТБК-активних речовин (в 1,5 раза) у печінці відносно групи контрольної патології. Аналогічний ефект виявляли і референс-препаратори.

ЕКПП і таблетки КО сприяли відновленню функції АОС, про що свідчить збільшення рівня ВГ у гомогенаті печінки в 1,4 раза відносно групи контрольної патології, у той час як при введенні таблеток силібору цей показник залишався на рівні показника контрольної патології.

## Висновок

У комплексі проведеного дослідження встановлено виразну гепатопротекторну дію ЕКПП, яка реалізується за рахунок мембраностабілізувальних та антиоксидантних властивостей препарату. За гепатопротекторною активністю ЕКПП переважає референтні препарати «Силібор» та «Калію оротат».

1. Барбій В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — К.: Наук. думка, 1976. — 260 с.
2. Гацура В.В., Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — 325 с.
3. Дроговоз С.М., Сальникова С.И., Скаакун Н.П. и др. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств (изд. официальное). — К.: ФКМЗ Украины, 1994. — 46 с.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.
6. Марчишин С.М. // Фармац. журн.— 2004. — № 2. — С. 31—39.
7. Марчишин С.М. // Там же. — 2004. — № 6. — С. 62—66.
8. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 111,122, 179—180.
9. Рыболовлев Ю.П., Рыболовлев Р.С. // Докл. АН ССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513—1516.
10. Скаакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — 272 с.
11. Стальная И.Д., Гаршишили Т.Г. //Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66—68.
12. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефталь В.О. и др. Проблема нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
13. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, № 5. — P. 882.

Надійшла до редакції 30.10.2006.

*C.M. Marchyshyn, O.Yu.Koshova*

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА  
ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО

**Ключевые слова:** пырей ползучий, экстракт, фенольные соединения, гепатопротекторная активность, перекисное окисление липидов, тетрахлорметан

Исследована гепатопротекторная активность экстракта пырея ползучего на модели поражения печени тетрахлорметаном. Установлено, что биологически активные вещества, которые входят в состав исследуемого экстракта, проявляют выражительные антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства.

*S.M.Marchyshyn, O.Ju.Koshova*

НЕРАТОПРОTECTIVE AVTIVITY OF COUCH-GRASS EXTRACT

**Key words:** couch-grass, extract, phenols, hepatoprotective avtivity, lipid peroxidation, tetrachlormetan

## SUMMARY

In model of liver damage by tetrachlormetan it was investigated hepatoprotective activity of couch-grass extract. It was revealed biologically active substances to exhibit prominent antioxidant and membrane stabilizing properties.

## КУЛЬБАБА ЛІКАРСЬКА: РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

**Ключові слова:** кульбаба лікарська, метод спектрофотометрії

Кульбаба лікарська (*Taghacum officinale*) — багаторічна трав'яниста рослина родини айстрових, яка широко розповсюджена по всій території України. Коріння рослини вже багато років успішно застосовується в традиційній медицині як жовчогінний та сприятливий поліпшенню процесу травлення засіб [2, 3].

Останнім часом з'явилося чимало наукових робіт, присвячених вивченю інших властивостей кульбаби лікарської. Так, завдяки тому, що в корінні рослини міститься значна кількість інуліну (весени до 40 %) [1, 8], багато дослідників вивчали антидіабетичні властивості кульбаби лікарської. Зокрема, турецькими дослідниками була показана здатність водних екстрактів кульбаби лікарської інгібувати фермент альфа-глюкозидазу [7]. Є також дані про здатність водних екстрактів кульбаби лікарської зменшувати рівень цукру в крові, що було встановлено в експериментах на щурах [8, 10].

Чимало робіт присвячено вивченю антиоксидантних властивостей кульбаби лікарської [4—6], які зумовлені наявністю в рослині, зокрема в надземній її частині, значної кількості похідних оксикоричної кислоти та флавоноїдів [9, 11, 12]. З огляду на це метою нашої роботи було розроблення методик кількісного визначення оксикоричних кислот та полісахаридів у сировині квіток, листя та коріння кульбаби лікарської, а також проведення порівняльного аналізу наявності зазначених біологічно активних речовин у підземній та надземній частинах рослини.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були квітки, листя та коріння кульбаби лікарської. Квітки та листя заготовлені в період цвітіння в 2005 р. у Київській області (околиці міста Бориспіль). Коріння було зібрано там же весни 2005 р. Сировину висушували на повітрі, подрібнювали та просіювали крізь сито з діаметром отворів 2 мм.

Екстракцію оксикоричних кислот проводили таким чином: у конічну колбу місткістю 100 мл, обладнану зворотним холодильником, вміщували 1 г подрібненої сировини, додавали 30 мл 70° етилового спирту і кип'ятили протягом 45 хв на водяному огрівнику. Після охолодження проби до кімнатної температури (20 °C) витяжку відфільтровували в мірну колбу місткістю 100 мл. Екстракцію проводили таким же чином ще двічі, після чого об'єднану витяжку доводили 70° етиловим спиртом до об'єму 100 мл.

Загальний вміст оксикоричних кислот у перерахунку на кавову кислоту в отриманих екстрактах визначали спектрофотометрично. Приготування досліджуваних розчинів для спектрофотометрії було проведено в такий спосіб: 1 мл екстракту вміщували в мірну колбу місткістю 50 мл і доводили 70° етиловим спиртом до об'єму 100 мл, ретельно перемішуючи.

Вимірювали оптичну густину отриманого розчину паралельно із стандартним розчином кавової кислоти при довжині хвилі 322 нм у кварцових кюветах з шаром завтовшки 1 см.

Екстракцію полісахаридів у сировині кульбаби лікарської проводили таким чином: 0,5 г (для коріння) та 2,5 г (для листя та квіток) подрібненої та просіяної крізь сито (діаметр отворів 2 мм) сировини вміщували в конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл води та 2,5 мл 10 % розчину хлороводневої кислоти; нагрівали на водяному огрівнику протягом 30 хв. Рідину охолоджували та фільтрували через фільтр «червона стрічка» в мірну колбу об'ємом 250 мл. Екстракцію проводили ще тричі. Екстракти об'єднували та нейтралізували за допомогою 10 % розчину натрію гідроксиду, після чого доводили до міткі водою та перемішували.

По 5 мл кожного з отриманих розчинів вміщували у дві пробірки місткістю 20 мл, додавали 4 мл реактиву Фелінга і доводили об'єм водою до 15 мл. Розчини ретельно перемішували. Одну з пробірок залишали як контрольний розчин, іншу (досліджуваний розчин) витримували на киплячому водяному огрівнику протягом 10 хв. Вміст пробірки швидко охолоджували та для усунення осаду центрифугували при 4000 об/хв протягом 10 хв. Після цього вимірювали оптичну густину контрольного розчину при довжині хвилі 670 нм відносно досліджуваного розчину. Паралельно така ж пробопідготовка виконується для розчину фруктози, що використовується як стандарт.

При виконанні роботи використовували реактиви: стандарт кавової кислоти «MERCK» (Німеччина), стандарт фруктози «MERCK» (Німеччина), спирт етиловий ректифікований фармакопейної якості, реактив Фелінга, приготовлений за ДФ XI, воду бідистильовану.

### Результати досліджень та їх обговорення

В основу методики кількісного визначення полісахаридів у сировині кульбаби лікарської покладена реакція взаємодії сахаридів з реактивом Фелінга. В результаті реакції продукти взаємодії сахаридів з реактивом Фелінга випадають в осад та видаляються. Ступінь освітлення досліджуваних розчинів визначають спектрофотометрично, за виміром оптичної густини розчинів при довжині хвилі 670 нм, що відповідає максимуму поглинання розчину Фелінга в умовах нашого досліду (рис. 1).

За розробленими методиками проаналізовано сировину підземної та надземної частин кульбаби лікарської. Найбільшу кількість полісахаридів у перерахунку на фруктозу ( $33,33 \pm 1,24\%$ ) знайдено в корінні кульбаби лікарської, менша кількість полісахаридів міститься в квітках ( $7,70 \pm 0,48\%$ ), найменша — у листі ( $2,79 \pm 0,23\%$ ).

Вміст суми оксикоричних кислот у перерахунку на кавову кислоту в сировині кульбаби лікарської визначали за вищезазначеною методикою, вимірюючи оптичну густину досліджуваних розчинів при довжині хвилі 322 нм, що відповідає максимуму поглинання розчину кавової кислоти в 70° етиловому спирті (рис. 2). Спектри досліджуваних екстрактів представлени на рис. 3—5.

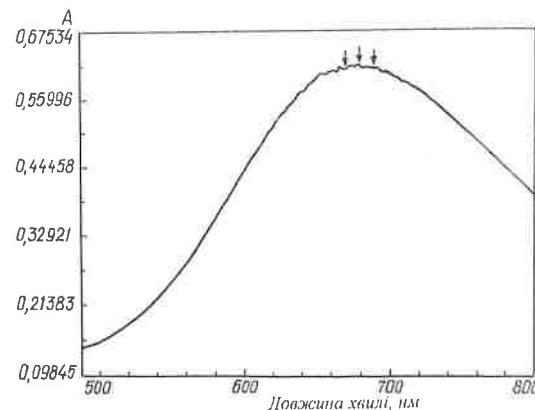


Рис. 1. Спектр поглинання реактиву Фелінга

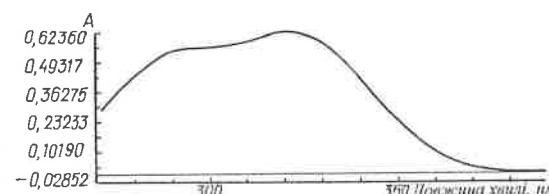


Рис. 2. Спектр стандартного розчину кавової кислоти

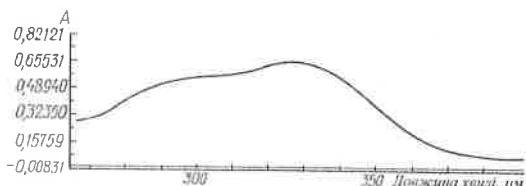


Рис. 3. Спектр екстракту листя кульбаби лікарської

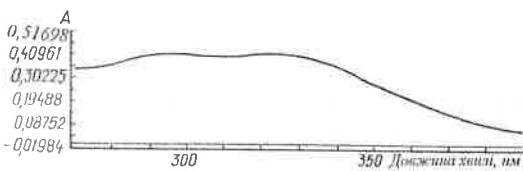


Рис. 4. Спектр екстракту квітів кульбаби лікарської

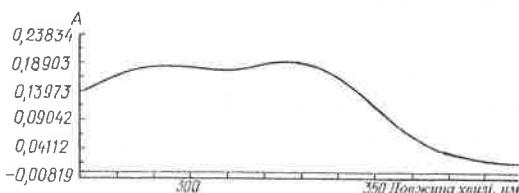


Рис. 5. Спектр екстракту коріння кульбаби лікарської

3. Розроблено методику кількісного визначення похідних оксикоричної кислоти в сировині кульбаби лікарської з використанням методу спектрофотометрії в УФ-ділянці спектра. Встановлено, що найбільший вміст похідних оксикоричної кислоти в перерахунку на кавову кислоту міститься в листі, менший їх вміст у квітках, найменша кількість похідних оксикоричних кислот знайдена в корінні рослини.

У результаті проведених досліджень найбільшу кількість суми оксикоричних кислот у перерахунку на кавову кислоту було знайдено в сировині листя кульбаби лікарської ( $3,497 \pm 0,160\%$ ), менша кількість містилась у квітках ( $2,322 \pm 0,102\%$ ), найменший вміст суми оксикоричних кислот у перерахунку на кавову кислоту знайдено в сировині коріння рослини — ( $1,096 \pm 0,063\%$ ).

## Висновки

1. Розроблено методику кількісного визначення полісахаридів у сировині кульбаби лікарської з використанням методу спектрофотометрії в УФ-ділянці спектра.

2. За розробленою методикою встановлено, що найбільша кількість полісахаридів у перерахунку на фруктозу міститься в корінні кульбаби лікарської, менший їх вміст у квітках, найменша кількість полісахаридів знайдена в листі рослини.

1. Николайчук І.В. Сахароснижающие растения. — Минск, 1988. — 191 с.
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзинський. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. — 544 с.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae (Compositae). — СПб., 1993.
4. Hu Chun, Kitts David D. // J. Agric. Food Chem. — 2003. — Vol. 51. — P. 301—310.
5. Hagumasi K., Blazovics A., Feher J. et al. // Phytother. Res. — 2000. — Vol.14, № 1. — P. 43—44.
6. Hu C., Kitts D.D. // Phytomedicine. — 2005. — Vol. 12, № 8. — P. 588—597.
7. Onal S., Timur S., Okutucu B. et al. // Prep Biochem Biotechnol. — 2005. — Vol. 35, № 1. — P. 29—36.
8. Petlevski R., Hadzija M., Sljepcevic M. et al. // J. Ethnopharmacol. — 2001. — Vol. 75, № 2—3. — P. 181—184.
9. Schutz K., Kammerer D. R., Carle R. et al. // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 2005. — Vol. 19. — P. 179—186.
10. Swanson-Flatt S.K., Day C., Flatt P.R. et al. // Diabetes. Res. — 1989. — Vol. 10. — P. 69—73.
11. Williams C. A., Goldstone F., Greenham I. // Phytochemistry. — 1996. — Vol. 42, № 1. — P. 121—127.
12. Xin-Pu Li, Jie Yu, Jin-Yin Luo et al. // Chem. Pharm. Bull. — 2004. — Vol. 52, № 10. — P. 1251—1254.

Надійшла до редакції 26.06.2006.

*A.A. Цуркан, Т.В. Ковалчук, А.В. Гудзенко*

**ОДУВАНЧИК ЛЕКАРСТВЕННЫЙ: РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ**

**Ключевые слова:** одуванчик лекарственный, метод спектрофотометрии

Методом спектрофотометрии в УФ- и видимой области проанализировано сырье надземной и подземной части *Taraxacum officinale*. Даны сравнительная характеристика содержания в сырье биологически активных соединений

*O.O.Tsurkan, T.V.Kovalchuk, A.V.Gudzenko*

**TARAXACUM OFFICINALE: DEVELOP OF ANALYTICAL METHODS  
FOR RAW MATERIAL**

**Key words:** Taraxacum officinale, UV-VIS spectrophotometry, polysaccharides, derivatives of dihydroxycinnamic acid

**SUMMARY**

The underground and overground parts of *Taraxacum officinale* were investigated by UV-VIS spectrophotometry. The comparative contents of biologically active substances was discussed.

**СЕДАСЕН**  
**форте**

Натуральні екстракти валеріани, м'яти та меліси

**Ефективне вирішення  
проблеми стресу і  
безсоння**

**Ваш  
рецепт  
душевного  
комфорту**

Сорбілес "Sedasen forte"  
заспокійливий засіб  
**СЕДАСЕН**  
форте

Алое  
ріновіні:  
екстракти  
валеріанки,  
м'яти

20 консил.

Сорбілес "Sedasen forte"  
**СЕДАСЕН**  
форте

20 консил.

Спеціальний  
заспокійливий  
засіб для сну  
з екстрактом  
валеріанки  
і м'яти

Інструкція  
для застосування

Поступове поспадання № UA-5000-0121 RA 110/06

**СПЕРКО**

СП "Сперко Україна" Україна, 21027, Вінниця, вул. 600-річчя, 25 тел/факс: (0432) 52-3036 E-mail: office@sperco.com.ua

Л.Г.АЛМАКАЄВА, канд. фармац. наук, В.Г.ДОЛЯ, канд. фармац. наук

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»

## ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ІНФУЗІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ АМІНОКИСЛОТ

Лікарські засоби для парентерального застосування, зокрема у вигляді інфузійних розчинів, широко використовуються в сучасній медицині [1–3]. Препарати цієї групи біологічно активних речовин відрізняються високою фармакологічною активністю, мають досить низьку токсичність і мінімальну побічну дію [4, 14, 15].

На сьогодні за рубежем створена значна кількість препаратів для інфузійної терапії на основі амінокислот, що дозволяє здійснити оптимальний вибір лікарського засобу відповідно до конкретних потреб.

Основним завданням при розробці нових інфузійних препаратів є науково обґрунтований вибір основних фармацевтичних факторів: кількісного співвідношення інгредієнтів, фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанцій, природи і кількості допоміжних речовин, порядку здійснення технологічних прийомів, процесів і оптимальних режимів одержання лікарської форми, що істотно впливають на кінцевий результат створюваного лікарського засобу, зокрема стабільності, достатньо високого терміну придатності та можливості проведення інфузійної терапії. Крім розробки складу лікарського засобу, досліджуються технологічні аспекти його приготування, у т.ч. оптимальні умови фільтрації і стерилізації розчинів та їхній вплив на стабільність препарату. Здійснюється вибір фільтрувальних матеріалів, сумісних з досліджуваним розчином, що забезпечують необхідний ступінь очищення від механічних домішок. Установлюється оптимальний режим стерилізації, що не змінює фізико-хімічних властивостей розчину і забезпечує стерильність препарату протягом регламентованого терміну зберігання [6, 9–11].

Дотепер потреба фармацевтичного ринку України в лікарських засобах для парентерального харчування на основі амінокислот задовольнялася в основному за рахунок імпортних препаратів. Саме тому в ДП «ДНЦЛЗ» було проведено комплекс науково-дослідних робіт, спрямованих на розробку вітчизняного лікарського засобу для парентерального харчування під торговельною назвою «Амінол» на основі 13 амінокислот, 8 з яких незамінні.

### Об'єкти та методи досліджень

Найважливішим правилом парентерального живлення є створення позитивного балансу азоту в організмі для підтримки необхідної інтенсивності білкового обміну, а основна вимога до амінокислотних препаратів — обов'язкова наявність незамінних амінокислот [5].

Об'єктами досліджень були вихідні субстанції амінокислот фірми «Rexim S.A.» концерну «Degussa», Німеччина, які відповідають найвищим вимогам якості. Як допоміжний засіб вивчався сорбітол — біологічно активна сполука, що бере участь в обміні речовин і справляє різnobічний вплив на стан різних функцій організму [6, 12, 13].

Для вибору оптимального складу лікарського засобу вивчалися фізико-хімічні характеристики речовин, що входять до його складу, порядок завантаження компонентів, температурний режим приготування розчину, технологічні межі pH, умови фільтрації розчину, вибір режиму стерилізації.

У ході проведення науково-дослідних робіт здійснювався якісний та кількісний контроль зразків препарату. Для характеристики стабільності лікарського засобу досліджували прозорість, кольоровість, механічні включення, pH розчину, кількісний вміст діючих речовин та припустимих домішок, стерильність, пірогенність. Визначення кількісного вмісту амінокислот у вигляді динітрофенільних похідних проводили методом ВЕРХ [6, 10].

## Результати дослідження та їх обговорення

За основу розроблюваного препарату був узятий склад аналогічного інфузійного препарату. До складу препарату «Амінол» входять амінокислоти: аланин, аргініну гідрохлорид, валін, гістидину гідрохлорид, гліцин, ізолейцин, лейцин, лізину гідрохлорид, метіонін, пролін, треонін, триптофан, фенілаланін.

При розробці технології одержання препарату «Амінол» на основі амінокислот відпрацьовувалися технологічні параметри одержання стабільної інфузійної лікарської форми. Процес приготування амінокислотних розчинів виявився достатньо складним. Необхідно було встановити порядок завантаження всіх компонентів, а також температурний і часовий режими приготування розчину. Для цього спочатку було вивчено фізико-хімічні властивості амінокислот, наведених у табл. 1 [6, 12, 13].

Далі, з огляду на властивості амінокислот, нами вивчалися кілька температурних режимів розчинення з підбиранням тривалості та швидкості перемішування, а також різна послідовність введення в розчин входів амінокислот.

У результаті проведених науково-дослідних робіт установлений строго регламентований температурний і часовий режими розчинення амінокислот, а також порядок їх введення в розчин. Визначено, що підвищена температура необхідна тільки для розчинення амінокислоти лейцину і сорбітолу. Потім у розчин вводять хлористоводневі солі амінокислот, які входять до складу лікарського засобу, і після їхнього повного розчинення — амінокислоти, що містять гетероцикли. Загальний час приготування розчину становить 60—70 хв при максимальних обертах мішалки від 150 до 200 хв<sup>-1</sup>.

Слід зазначити, що інший порядок введення інгредієнтів не приводив до одержання прозорого розчину, утворювалася суспензія, що було зумовлено присутністю в розчині нерозчинних компонентів. Установлена також необхідність корекції pH розчину до pH 6,0—6,2 за допомогою 8 % розчину натрію бікарбонату.

При введенні інфузійних розчинів часто виникають антигенні, алергійні та пірогенні реакції організму. Все це ставить особливі вимоги до парентеральних розчинів, однією з яких є апірогенність розчину. Для запобігання попаданню пірогенів у розчин у процесі його приготування необхідна висока культура виробництва з дотриманням норм і вимог GMP. Процес приготування розчину амінокислот необхідно проводити в приміщені класу чистоти В, наповнення і герметизацію пляшок — у приміщені з локальною зоновою класом А в класі В.

У розчинах амінокислот для парентерального харчування можливе утворення продуктів розкладання, найчастіше продуктів окиснювально-відновних процесів. Для запобігання даним процесам у розчин можна вводити антиоксиданти, такі як солі сірчистої та піросірчистої кислот. Однак, як виявилося, наявність у складі лікарського засобу таких амінокислот, як метіонін і триптофан, призводила до їхньої взаємодії з кислими сульфітами з утворенням неактивних або токсичних для організму сполук, наприклад 2-3-діоксиіндолаланіну в реакції з триптофаном. Тому найпридатнішим методом запобігання окисній деструкції амінокислот в інфузійному розчині є проведення процесу розчинення в потоці інертного газу (азоту) при безперервному барботажі, фільтрація під тиском азоту і герметизація пляшок у потоці стерильного азоту.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика фізико-хіміческих властивостей амінокислот, що входять до складу лікарського засобу «Амінол»

Назва амінокислот	Молекулярна маса	Розчинність в 100 г H <sub>2</sub> O при 25 °C	Структурна формула	pKa COOH	pKa NH <sub>2</sub>	Ізoeлектрична точка pI
Аланін	89,09	16,6		2,34	9,6	6,0
Аргініну гідрохлорид (Аргінін)	210,7 174,2	легко розчинний		2,17	9,09 13,2 (гуанідин)	10,76
Валін	117,16	8,8 10,8 при 15 °C		2,32	9,69	5,96
Гістидину гідрохлорид моногідрат (Гістидин)	209,6 155,2	легко-розчинний		1,77	9,0 6,0 (імідазол)	7,6
Гліцин	75,07	25,0		2,34	9,6	5,97
Ізолейцин	131,17	4,1		2,32	9,76	5,94
Лейцин	131,17	2,2		2,36	9,6	6,04
Лізіну гідрохлорид (Лізин)	182,7 146,19	легко-розчинний		2,18	8,9 10,5	9,74
Метіонін	149,21	3,4		2,28	9,21	5,74
Пролін	115,13	162,3		1,99	10,96	6,3
Треонін	119,12	20,5		2,71	9,62	6,16
Тryptofан	204,22	1,1		2,38	9,39	5,89
Фенілаланін	165,19	3,0		1,83	9,13	5,48

Як солюбілізатор при розчиненні амінокислот використовували багатоатомний спирт сорбітол, що є одночасно й енергетичним компонентом розчину. Використання з цією метою глукози призводило до появи болісності при введенні розчину за рахунок утворення фруктозамінокислоти, що має меншу

біологічну і живильну цінність, ніж вільні амінокислоти, чого не відбувається при заміні цукрів на поліолі.

Важливим моментом у технології приготування інфузійних розчинів є фільтрація розчину, за допомогою якої досягається максимальне видалення механічних частинок з розчину. Виходячи з цього, було вивчено можливість використання різних типів фільтрувальних матеріалів та їхній вплив на якість розчину. На підставі отриманих результатів, представлених у табл. 2, був підібраний оптимальний режим фільтрації і придатні до використання фільтрувальні матеріали.

Таким чином, відповідно до проведених досліджень змін у розчині препарatu не відбувалось. Отримані дані дозволили зробити висновок про сумісність розчину «Амінол» з фільтрувальними матеріалами, застосовуваними при виробництві лікарських засобів фармацевтичними підприємствами України.

Таблиця 2

*Показники якості розчину «Амінол» при взаємодії з фільтрувальними матеріалами*

Показник	Прозорість	Кольоровість			рН розчину			
		початкова	1	2	3	початковий	1	2
Час, доба	початкова	1	2	3	початкова	1	2	3
Капрон	а	а	а	а	б	б	б	б
Суміш нітрату й ацетату целюлози	а	а	а	а	б	б	б	б
Нейлон	а	а	а	а	б	б	б	б
Поліпропілен	а	а	а	а	б	б	б	б

Примітка. а — прозорий, б — відповідна АНД.

Таблиця 3

*Результати визначення оптимальних способів стерилізації розчину «Амінол»*

Показники якості	Норми згідно з АНД	Результати аналізу після		
		стерилізації при 120 °C, 20 хв	стерилізації при 105 °C, 45 хв	стерилізації фільтрації
Опис	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина зі специфічним запахом	Жовта рідина зі специфічним запахом	Прозора жовта рідина зі специфічним запахом	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина зі специфічним запахом
Прозорість	Препарат має бути прозорим	Розчин злегка мутнуватий	Прозорий	Прозорий
Ідентифікація	ВЕРХ: збіг часу втримання	Позитивна	Позитивна	Позитивна
Кольоровість	Забарвлення препарату повинно бути не інтенсивніше сталона 5б	1г	3б	6б
Показник заломлення	Від 1,3542 до 1,3576	1,3540	1,3544	1,3555
pH	6,0—7,2	6,3	6,7	6,5
Кількісний вміст г/100 мол	—	—	—	—
Аланін	0,58—0,70	0,60	0,62	0,64
Аргініну гідрохлорид	0,58—0,70	0,64	0,64	0,65
Валін	0,44—0,54	0,46	0,48	0,49
Гістидину гідрохлорид	0,29—0,35	0,30	0,30	0,30
Гліцин	0,72—0,88	0,81	0,82	0,82
Ізолейцин	0,40—0,48	0,43	0,43	0,43
Лейцин	0,88—1,08	0,97	0,97	0,97
Лізину гідрохлорид	1,04—1,26	1,11	1,12	1,12
Метіонін	0,51—0,63	0,42	0,48	0,53
Пролін	0,58—0,70	0,57	0,60	0,63
Треонін	0,39—0,47	0,40	0,43	0,43
Триптофан	0,13—0,16	0,11	0,12	0,14
Фенілаланін	0,63—0,77	0,63	0,65	0,67
D-сорбіт	4,50—5,50	4,70	4,70	5,10

Однією з основних вимог до парентеральних лікарських засобів є їхня стерильність, що забезпечується одним з основних технологічних етапів виробництва інфузійних розчинів — стерилізацією герметично закритого препарату в первинному упакуванні.

Для інфузійних розчинів використовують найпоширеніші термічні методи стерилізації. Крім того, застосовують метод стерильної фільтрації для термолабільних лікарських речовин. Перед вибором і впровадженням способу стерилізації препарату «Амінол» нами була визначена його придатність за допомогою фізико-хімічних і біологічних методів, а також відповідність реєстраційній та ліцензійній документації. Результати вивчення придатності способу стерилізації лікарського засобу наведені в табл. 3.

Дослідження показали, що при двох режимах термічної стерилізації та при стерилізуючій фільтрації препарат був стерильним. Однак при термічній стерилізації у двох режимах відзначалася зміна якості препарату за деякими показниками. Використання стерилізуючої фільтрації у процесі приготування препарату «Амінол» дозволило одержати не тільки стерильний, але і стабільний препарат протягом регламентованого терміну придатності. Технологія виробництва розчину «Амінол» впроваджена на підприємстві ТОВ «Юрія-фарм».

## Висновки

1. Визначено оптимальний режим розчинення субстанції і послідовність введення інгредієнтів у розчин.
2. Установлено, що для запобігання деструкції й окисненню амінокислот, що входять до складу лікарського засобу, технологічний процес приготування, наповнення і герметизації пляшок з розчином необхідно проводити в потоці інертного газу (азоту).
3. Вивчено взаємодію розчину «Амінол» з фільтрувальними матеріалами і вибрано фільтрувальні матеріали, сумісні з розчином амінокислот.
4. Вибрано оптимальний спосіб стерилізації препарату і досліджено його стабільність у процесі зберігання.

1. Алмакаева Л.Г., Георгіевский В.П. // Ліки України. — 2002. — № 4. — С. 50—52.
2. Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Материалы II междунар. науч. конф. (Гродно, 10—12 окт. 2001 г.) / Под общ. ред. Л.И.Нифедова. — Гродно: ГрГУ, 2001. — 124 с.
3. Асмолова Н.Н., Алмакаева Л.Г., Вырова Е.В. и др. // Фармаком. — 1999. — № 5. — С. 42—48.
4. Варченко В.Г., Кравчук С.А. // Провизор. — 2002. — № 5. — С. 3—7.
5. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Западнюк В.И., Куприаш Л.П., Заика М.У. и др. Аминокислоты в медицине. — К.: Здоров'я, 1982. — 200 с.
7. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. Г.Н.Хлябича. — Фирма «ФРЕЗЕНИУС АГ». — ФРГ, 1992. — 793 с.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 92—110.
9. Неклюдов А.Д. // Антибиотики. — 1987. — Т. 32, № 4. — С. 302—312.
10. Пат. 2175240 RU. Средство для парентерального белкового питания и снятия токсемии / В.П.Панов (RU). — Опубл. 27.10.2001, Бюл. № 30.
11. Пат. 2017489 RU. Лекарственное средство для парентерального питания и дезинтоксикации / В.Я.Росляков (RU). — Опубл. 15.08.1994, Бюл. № 15.
12. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Х.: ИГ «РИРЕГ», 2000. — Т. 2. — С. 333—388.
13. Шестопалов А.Е., Бутров А.В. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 8. — С. 496.
14. European Pharmacopeia. — 3<sup>th</sup> ed. — 1997. — Р. 153—178.
15. The International Pharmacopeia. — Third ed. — World Health Organization. — Geneva, 1995. — 2532 p.

Надійшла до редакції 29.05.2006.

*Л.Г.Алмакаева, В.Г.Доля*

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ

Приведены технологические аспекты приготовления инфузионных лекарственных средств на основе аминокислот. Определен порядок введения ингредиентов в раствор, изучено влияние кислорода воздуха на стабильность раствора. Подобраны фильтрующие материалы для фильтрации раствора, а также режим стерилизации лекарственного средства «Аминол».

*L.G.Almakaeva, V.G.Dolya*

## TECHNOLOGICAL ASPEKTS OF CREATION OF INFUZION DRUGS BASED ON AMINO ACIDS

### SUMMARY

The technological aspects of preparation of infusion drugs based on amino acids are presented. The order of introduction of ingredients in solution was determined, the influence of air oxygen on stability of solution was studied. The filter materials and condition of sterilization of Aminol drug were discussed.

УДК 615.453.87:615.272.2

*Є.А.КУШНАРЬОВ, аспірант, Є.В.ГЛАДУХ, д-р фармац. наук, проф.,  
О.П.ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук*

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНІ ПРИ ОДЕРЖАННІ ФІТОЧАЙ В ФІЛЬТР-ПАКЕТАХ

### ПОВІДОМЛЕННЯ

Екстракція біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини (ЛРС) — це складний процес, який залежить від багатьох умов та факторів [1, 5–8, 10–16].

Вихід екстрактивних речовин залежить, насамперед, від виду лікарської форми (настойка, екстракт, збір та ін.), властивостей ЛРС (анатомо-морфологічна будова, вміст у сировині вологи, діючих та екстрактивних речовин тощо), способу екстрагування та апаратурного оснащення [1, 5, 9]. Для підвищення ефективності процесу екстрагування необхідно знати технологічні властивості лікарської сировини. До них відносяться швидкість та величина набухання сировини, по-глияння сировиною екстрагенту, питома і насиленна маса сировини, об'ємна маса, пористість, порізність, вільний об'єм шару, подрібнення сировини, коефіцієнт внутрішнього та зовнішнього тертя, опір різанню сировини, коефіцієнт вимивання, коефіцієнт дифузії речовин усередині сировини та ін.

Однак до останнього часу технологічним властивостям рослинної сировини не приділялось значної уваги. Дослідження в основному стосувалися визначення ступеня подрібнення сировини та кількості діючих і екстрактивних речовин у ній.

Технологія фіточай включає декілька стадій, кожна з яких відрізняється рядом особливостей і потребує наукового обґрунтування, а саме: до якого ступеня необхідно подрібнювати лікарську рослинну сировину, яка тривалість перемішування багатокомпонентних рослинних сумішей, оскільки подрібнені частки рослин мають різну величину, форму, питому масу, щільність і внаслідок цього здатність до розшарування.

При розробці фіточайв у фільтр-пакетах неможливо користуватися загальними правилами приготування зборів стосовно подрібнення сировини. Так, розмір часток листя і трави має бути значно менший 4–6 мм, стебла, кори, кореневища та коренів — менший за 5 мм, плодів та насіння — 0,5 мм і т.д. Стосовно квіток та дрібних суцвіть, які для зборів не подрібнюють, то їх розмір бажано мати такий же, як і для інших складових частин фіточайв.

Вибір обладнання для подрібнення рослинної сировини та необхідного розміру її часток при виготовленні фіточайв обумовлений, насамперед, конструкцією апарату для фасування сировини у фільтр-пакети.

Об'єктом досліджень стало обґрутування оптимального складу прописів фіточайв різної спрямованості фармакологічної дії: для застосування в гастро-ентерології, урології, гінекології, кардіології, неврології, для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів та в раціонах дієтичного харчування.

Для вирішення поставленої мети нами були вивчені та проаналізовані літературні джерела щодо лікарської рослинної сировини, яка найчастіше застосовується для профілактики та лікування вищезазначених захворювань. Перевагу віддавали тій сировині, яка виявляє виражену фармакологічну активність та в достатній кількості вирощується і заготовляється на території України.

### Експериментальна частина

Метою даної роботи було проведення комплексних досліджень по вивченю основних технологічних параметрів ЛРС [2, 3], яка входить до складу фіточайв у фільтр-пакетах. Усі лікарські рослини були нами поділені за анатомо-морфологічними ознаками на окремі групи. Розподіл сировини на групи був обумовлений насамперед технологічними підходами до обґрутування загальних принципів та правил подрібнення різних частин рослин і вибором необхідного обладнання для даних цілей.

Як подрібнювачі використовували два види обладнання:

— млин центробіжний (виробник — Інженерний центр приладобудування та комп’ютеризації, Харків, Україна). Продуктивність — 10 кг/хв, кількість ножів — 6, число обертів ротора — 2800 об/хв;

— млин роторний (виробник — Інженерний центр приладобудування та комп’ютеризації, Харків, Україна). Продуктивність — 10 кг/хв, кількість ножів — 6, число обертів ротора — 1420 об/хв.

На швидкість процесу екстракції справляє вплив характер подрібнення сировини. Наприклад, для сировини з осьовим розташуванням судин оптимальним є поперечне подрібнення. При такому подрібненні кількість клітинних стінок, які припадають на одиницю довжини частинки, менша, що спричинює зниження внутрішнього опору при дифузії речовин через бокову поверхню частинок сировини. Використання вальцовування сировини призводить до руйнування рослинних тканин та повітряних порожнин, що значно підвищує коефіцієнт масопередачі та вихід готового продукту.

У даній роботі для визначення питомої та насипної маси, об’ємної ваги, пористості, порізності та вільного об’єму шару ЛРС попередньо подрібнювали на центробіжному та роторному млинах. Визначення втрати в масі при висушуванні ЛРС проводили згідно з методикою Державної фармакопеї України (ДФУ) (п. 2.2.32) [4]. Сировину в кількості 5,0 г сушили при температурі 120 °C протягом 3 год.

Питома маса ( $d_y$ ) являє собою відношення ваги абсолютно сухої подрібненої сировини до об’єму рослинної тканини. Розрахунок питомої маси ( $d_y$ ) ЛРС проводили за формулою

$$d_y = \frac{P \cdot d_{\text{мс}}}{P+G-F}, \text{ г}/\text{см}^3, \quad (1)$$

де  $P$  — вага абсолютно сухої подрібненої сировини, г;

$G$  — вага пікнометра з водою, г;

$F$  — вага пікнометра з водою і сировиною, г;

$d_{\text{пит}}$  — питома вага води,  $\text{г}/\text{см}^3$  ( $d_{\text{пит}} = 0,9982 \text{ г}/\text{см}^3$ ).

Результати визначення питомої маси сировини наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення питомої маси сировини ( $m = 3$ ) (вологість 12 %)

Параметри	Трава дерев'яної звичайного		Трава душиці звичайної		Трава звіробою звичайного	
	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний
Питома маса, $\text{г}/\text{см}^3$	1,2864	1,2120	1,2391	1,3804	1,4179	1,4658
	1,2863	1,2122	1,2386	1,3813	1,4183	1,4655
	1,2861	1,2119	1,2389	1,3808	1,4181	1,4657
Результати статистичної обробки питомої маси	$\bar{X} = 1,2863$ $S^2 = 23 \cdot 10^{-9}$ $Sx = 8,8 \cdot 10^{-5}$ $\Delta x = 0,0004$ $\epsilon = 0,019 \%$	$\bar{X} = 1,2120$ $S^2 = 23 \cdot 10^{-9}$ $Sx = 8,8 \cdot 10^{-5}$ $\Delta x = 0,0004$ $\epsilon = 0,020 \%$	$\bar{X} = 1,2389$ $S^2 = 63 \cdot 10^{-9}$ $Sx = 14 \cdot 10^{-5}$ $\Delta x = 0,0006$ $\epsilon = 0,033 \%$	$\bar{X} = 1,3808$ $S^2 = 203 \cdot 10^{-9}$ $Sx = 26 \cdot 10^{-5}$ $\Delta x = 0,0011$ $\epsilon = 0,052 \%$	$\bar{X} = 1,4181$ $S^2 = 40 \cdot 10^{-9}$ $Sx = 12 \cdot 10^{-5}$ $\Delta x = 0,0005$ $\epsilon = 0,023 \%$	$\bar{X} = 1,4657$ $S^2 = 23 \cdot 10^{-9}$ $Sx = 8,8 \cdot 10^{-5}$ $\Delta x = 0,0004$ $\epsilon = 0,017 \%$

Об'ємна маса ( $d_o$ ) являє собою відношення подрібненої сировини при природній або заданій вологості до її повного об'єму, який включає пори, тріщини та капіляри, заповнені повітрям. Розрахунок об'ємної маси ЛРС ( $d_o$ ) проводили за формулою

$$d_o = \frac{P_o}{V_o}, \text{ г}/\text{см}^3, \quad (2)$$

де  $P_o$  — вага неподрібненої сировини при природній або заданій вологості, г;

$V_o$  — об'єм, який займає сировина,  $\text{см}^3$ .

Результати визначення об'ємної маси наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення об'ємної маси рослинної сировини ( $m=3$ )

Параметри	Трава дерев'яної звичайного		Трава душиці звичайної		Трава звіробою звичайного	
	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний
Об'ємна маса, $\text{г}/\text{см}^3$	1,25	0,92	0,80	0,63	0,52	1,26
	1,24	0,91	0,79	0,63	0,53	1,25
	1,20	0,91	0,81	0,62	0,52	1,25
Результати статистичної обробки об'ємної маси	$X = 1,230$ $S^2 = 0,0007$ $Sx = 0,0152$ $\Delta x = 0,042$ $\epsilon = 3,45 \%$	$X = 0,913$ $S^2 = 0,00003$ $Sx = 0,0033$ $\Delta x = 0,009$ $\epsilon = 1,01 \%$	$X = 0,800$ $S^2 = 0,0001$ $Sx = 0,0057$ $\Delta x = 0,016$ $\epsilon = 2,01 \%$	$X = 0,627$ $S^2 = 0,00003$ $Sx = 0,0033$ $\Delta x = 0,009$ $\epsilon = 1,48 \%$	$X = 0,523$ $S^2 = 0,00003$ $Sx = 0,0033$ $\Delta x = 0,009$ $\epsilon = 1,77 \%$	$X = 1,253$ $S^2 = 0,00003$ $Sx = 0,0033$ $\Delta x = 0,009$ $\epsilon = 0,74 \%$

Насипна маса ( $d_n$ ) являє собою відношення ваги подрібненої сировини при природній вологості до зайнятої сировиною повного об'єму, який включає пори частинок і пустоти між ними. Розрахунок насипної маси ЛРС ( $d_n$ ) проводили за формулою

$$d_n = \frac{P_n}{V_n}, \text{ г}/\text{см}^3, \quad (3)$$

де  $P_n$  — вага неподрібненої сировини при природній або заданій вологості, г;

$V_n$  — об'єм, який займає сировина,  $\text{см}^3$ .

Результати визначення насипної маси наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Результати визначення насипної маси рослинної сировини ( $m = 3$ )

Параметри	Трава дерев'я звичайного		Трава душиці звичайної		Трава звіробою звичайного	
	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний
Насипна маса, $\text{г}/\text{см}^3$	0,299	0,424	0,203	0,293	0,229	0,383
	0,300	0,426	0,202	0,292	0,229	0,385
	0,299	0,426	0,201	0,295	0,228	0,381
Результати статистичної обробки насипної маси	$\bar{X} = 0,2527$ $S^2 = 0,0017$ $Sx = 0,0237$ $\Delta x = 0,0657$ $\varepsilon = 24,06 \%$	$\bar{X} = 0,4253$ $S^2 = 0,000001$ $Sx = 0,0007$ $\Delta x = 0,0018$ $\varepsilon = 0,435 \%$	$\bar{X} = 0,2020$ $S^2 = 0,000001$ $Sx = 0,0006$ $\Delta x = 0,0016$ $\varepsilon = 0,794 \%$	$\bar{X} = 0,2933$ $S^2 = 0,000002$ $Sx = 0,0008$ $\Delta x = 0,0024$ $\varepsilon = 0,835 \%$	$\bar{X} = 0,2293$ $S^2 = 0,000003$ $Sx = 0,00033$ $\Delta x = 0,0009$ $\varepsilon = 0,405 \%$	$\bar{X} = 0,3830$ $S^2 = 0,000004$ $Sx = 0,00115$ $\Delta x = 0,0032$ $\varepsilon = 0,838 \%$

Визначивши об'ємну, питому і насипну маси, розраховували пористість, порізність та вільний об'єм шару ЛРС.

Пористість ( $\Pi_c$ ) характеризує величину пустот всередині частинок сировини і визначається як відношення різниці між питомою масою й об'ємною масою до питомої маси. Пористість ( $\Pi_c$ ) ЛРС розраховували за формулою

$$\Pi_c = \frac{d_y - d_0}{d_y}, \quad (4)$$

де  $d_y$  — питома маса сировини,  $\text{г}/\text{см}^3$ ;  
 $d_0$  — об'ємна маса сировини,  $\text{г}/\text{см}^3$ .

Порізність ( $\Pi_{cr}$ ) шару характеризує величину пустот між частинками рослинного матеріалу і визначається як відношення різниці між об'ємною та насипною масами до об'ємної маси. Порізність ( $\Pi_{cr}$ ) ЛРС розраховували за формулою

$$\Pi_{cr} = \frac{d_0 - d_n}{d_0}, \quad (5)$$

де  $d_0$  — об'ємна маса сировини,  $\text{г}/\text{см}^3$ ;  
 $d_n$  — насипна маса сировини,  $\text{г}/\text{см}^3$ .

Вільний об'єм шару ( $V$ ) характеризує відносний об'єм пустот в одиниці шару сировини (пустоти всередині частинок і між ними) і визначається як відношення різниці між питомою та насипною масами до питомої маси. Вільний об'єм шару ( $V$ ) розраховували за формулою

$$V = \frac{d_y - d_n}{d_y}, \quad (6)$$

де  $d_y$  — питома маса сировини,  $\text{г}/\text{см}^3$ ;  
 $d_n$  — насипна маса сировини,  $\text{г}/\text{см}^3$ .

Основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Основні технологічні параметри рослинної сировини ( $m=3$ )

Параметри	Трава дерев'я звичайного		Трава душиці звичайної		Трава звіробою звичайного	
	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний	млн центробіжний	млн роторний
Питома маса, $\text{г}/\text{см}^3$	1,2863 $\pm$ 0,0004	1,2120 $\pm$ 0,0004	1,2389 $\pm$ 0,0006	1,3808 $\pm$ 0,0011	1,4181 $\pm$ 0,0005	1,4657 $\pm$ 0,0004
Об'ємна маса, $\text{г}/\text{см}^3$	1,230 $\pm$ 0,042	0,913 $\pm$ 0,009	0,800 $\pm$ 0,016	0,627 $\pm$ 0,009	0,523 $\pm$ 0,009	1,253 $\pm$ 0,009
Насипна маса, $\text{г}/\text{см}^3$	0,2527 $\pm$ 0,0657	0,4253 $\pm$ 0,0018	0,2020 $\pm$ 0,0016	0,2933 $\pm$ 0,0024	0,2293 $\pm$ 0,0009	0,3830 $\pm$ 0,0032
Пористість сировини	0,0438 $\pm$ 0,0509	0,2464 $\pm$ 0,0119	0,3543 $\pm$ 0,0199	0,5462 $\pm$ 0,0104	0,6310 $\pm$ 0,0100	0,1449 $\pm$ 0,0096
Порізність шару	0,7566 $\pm$ 0,0129	0,5343 $\pm$ 0,0103	0,7475 $\pm$ 0,0098	0,5319 $\pm$ 0,0166	0,5630 $\pm$ 0,0108	0,6944 $\pm$ 0,0053
Вільний об'єм шару	0,7854 $\pm$ 0,0787	0,6494 $\pm$ 0,0038	0,8370 $\pm$ 0,0020	0,7876 $\pm$ 0,0027	0,8387 $\pm$ 0,0010	0,7387 $\pm$ 0,0035

## Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки рівномірного змішування складових частин зборів досягти досить важко, бо частини рослин мають різну форму, величину, масу і питому щільність, нами були проведені дослідження по встановленню оптимального ступеня подрібнення для кожного виду лікарської рослинної сировини, що входить до складу досліджуваних фіточайв, яке б дозволяло одержати однорідні суміші і не впливало на вихід екстрактивних та діючих речовин.

У практиці промислового виробництва фітопрепаратів сировину з низькою насипною масою і високою порізностю фасують у коробки або пакети за допомогою спеціальних пристроїв, що входять до комплекту апаратів для фасування.

Дані, наведені в табл. 3 та 4, свідчать про залежність насипної маси від способу подрібнення. Так, насипна маса трави деревію, подрібненої на центробіжному млині, становить  $0,2527 \pm 0,0657$ , а на роторному —  $0,4253 \pm 0,0018$ . Насипна маса трави душиці, подрібненої на центробіжному млині, становить  $0,2020 \pm 0,0016$ , а на роторному —  $0,2933 \pm 0,0024$ . Результати визначення насипної маси трави звіробою звичайного на обох млинах відповідно становлять  $0,2293 \pm 0,0009$  та  $0,3830 \pm 0,0032$ .

Значення насипної маси трави деревію, душиці та звіробою близькі до показників порізності даної ЛРС.

Як видно з даних, наведених у табл. 4, пористість трави деревію, подрібненої на центробіжному млині, становить  $0,0438 \pm 0,0509$ , а на роторному млині —  $0,2464 \pm 0,0119$ . Пористість трави душиці відповідно становить  $0,3543 \pm 0,0199$  і  $0,5462 \pm 0,0104$ , а трави звіробою звичайного —  $0,6310 \pm 0,0100$  і  $0,1449 \pm 0,0096$ .

Вільний об'єм шару для трави деревію, подрібненої на центробіжному млині, становить  $0,7854 \pm 0,0787$ , а на роторному —  $0,6494 \pm 0,0038$ . Вільний об'єм шару трави душиці відповідно становить  $0,8370 \pm 0,0020$  і  $0,7876 \pm 0,0027$ , а трави звіробою звичайного —  $0,8387 \pm 0,0010$  і  $0,7387 \pm 0,0035$ . Результати експериментальних досліджень, наведені в табл. 1, 2, 3 та 4, дали можливість визначити необхідний ступінь подрібнення сировини при розробці оптимальних параметрів процесу змішування та фасування складних фіточайв у фільтр-пакетах.

При порівняльному аналізі було звернуто увагу на те, що основні технологічні параметри для трав, подрібнених на центробіжному млині, значно перевищують показники сировини, яка подрібнювалась на роторному млині. Насамперед це пов'язано зі способом подрібнення та характером робочого інструменту застосованих млинів. Результати даного експерименту були використані для обґрунтування технології виготовлення та розробки промислової технології фіточайв у фільтр-пакетах.

## Висновки

1. Вивчено основні технологічні показники (питому, об'ємну та насипну масу, вологість, пористість, порізність та вільний об'єм шару) трави деревію, звіробою та душиці, які входять до складу фіточайв.

2. Результати досліджень дозволили визначити оптимальні технологічні параметри для розробки технології рослинних фіточайв у фільтр-пакетах.

1. Базыкина Н.И., Николаевский А.Н., Филиппенко Т.А. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — № 3. — С. 46—49.
2. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
3. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
4. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. — М.: Медицина, 1976. — 202 с.

6. Bauer R. // Zeitschr. F f. Phytotherapie. — 1997. — Bd. 18. — S. 207—214.
7. Brinkenborn R.M., Shah D.V., Degenerring F.M. // Phytomedicine. — 1999. — Vol. 6. — P. 1—5.
8. Calapsi G., Cupci A., Firenzuoli F. et al. // J. Pharm. And Pharmacol. — 1999. — Vol. 51, № 6. — P. 723—728.
9. Grimm W., Muller H.H. // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 138—143.
10. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. — Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. — 566 p.
11. Joseph M. Ault, Christopher M. Riley, Noel M. Meitzer et al. // Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 1631—1639.
12. Matsujama K., Nakachima M., Nakaboh Y. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 11. — P. 684—686.
13. Melcayart D., Linde K., Worku F. et al. // Phytomedicine. — 1999. — № 1. — P. 245—254.
14. Parnham M. // Ibid. — 1996. — № 3. — P. 95—102.
15. Schulz V., Hansel R. Rationalt Pyctotherapy. — Berlin: Springer, 1999. — P. 347—351.
16. Tytgat G.N.J. // Digestion. — 1998. — Vol. 59, № 5. — P. 446—452.

Надійшла до редакції 16.08.2006.

*E.A.Кушнарев, Е.В.Гладух, А.П.Шматенко*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ФИТОЧАЕВ В ФИЛЬР-ПАКЕТАХ

### Сообщение I

Определены основные технологические параметры лекарственного растительного сырья, входящего в состав фиточаев. Результаты исследований заложены в основу технологического регламента на препарат.

*E.A.Kushnarev, E.V.Gladukh, O.P.Shmatenko*

## DETERMINATION OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF MEDICINAL VEGETABLE RAW MATERIAL AT THE RECEIPT OF FITOTEA IN FILTER-PACKAGES

### Report I

#### SUMMARY

The main technological parameters of medicinal vegetable raw material entering in the complement of fitotea are certain. The results of researches were stopped up in the basis of technological regulation on preparation.

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ

УДК 616.53-002.25-085.263

*О.В.РЕХЛЕЦЬКА, аспірант, Т.Г.КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, проф.,  
К.Ф.ВАШЕНКО, канд. фармац. наук, Л.В.БЕНЗЕЛЬ, канд. фармац. наук,  
С.В.ВОЛЬБИН, здобувач*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## ЗАСТОСУВАННЯ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

**Ключові слова:** вугрова хвороба, ефірні олії, антибактеріальні препарати, аромапілінг

Вугрова хвороба (акне) є найбільш поширеним захворюванням шкіри, що уражує до 85 % людей віком від 12 до 25 років і близько 11 % людей, старших 25 років [11]. У багатьох пацієнтів акне має фізіологічний характер і повністю минає до 18—20 років, але приблизно у 20 % підлітків інволюція вугрової хво-

роби проходить повільніше і може ускладнюватися тяжкими нодулокистозними висипаннями, стійкими папулопустульозними елементами [1]. Такі ускладнення часто призводять до утворення рубців, розвитку гіперпігментації, що спотворює шкіру, провокує сильний емоційний стрес і може мати негативні психосоціальні наслідки [14].

Лікування вугрової хвороби повинно бути спрямованим на всі патогенетичні механізми її розвитку й усувати підвищену секрецію шкірного сала, патологічну десквамацію себоцитів, посилену колонізацію мікрофлорою сально-волосяних фолікулів, запалення шкіри [7]. Для лікування вугрової хвороби місцево і у складі системної терапії широко застосовуються антибактеріальні препарати. Пригнічуючи ріст і розвиток *Propionbacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, ці препарати також змінюють якість епідермальних ліпідів, виявляють вторинний протизапальний ефект і антиоксидантну дію [7, 13, 21]. Так, місцево для лікування вугрової хвороби легкого і середнього ступеня тяжкості застосовують лосьйони «Зинерит» (еритроміцин-цинковий комплекс) і «Угресол» (бензоілпероксид), гель «Далацин» (кліндаміцин); для системної терапії акне використовують препарати «Доксициклін», «Еритроміцин», «Тетрациклін», «Кліндаміцин» [7, 18, 22].

Разом з тим, значною проблемою є розвиток резистентності до антибактеріальних препаратів у багатьох штамів мікроорганізмів [17, 20]. Тільки в останні роки з'явилася група мікроорганізмів, резистентних до всіх відомих антимікробних препаратів [16, 17]. Для збереження ефективності антибактеріальних препаратів і успішного лікування хворих вкрай важливо призначати ці лікарські засоби грамотно, тільки в разі необхідності. Крім того, тривале місцеве або пероральне вживання антибіотиків у ході терапії акне призводить до збільшення захворюваності на інфекції верхніх дихальних шляхів [15]. Слід відзначити і те, що антибактеріальні препарати не мають ні комедолітичних, ні себостатичних властивостей і тому призначені для лікування не стільки комедонів, скільки запальних слімків, але і в цьому разі їхня клінічна ефективність не завжди є однозначною [1].

Таким чином, пошук ефективних і безпечних лікарських засобів для лікування вугрової хвороби є актуальною проблемою сучасної дерматології.

Перспективними у цьому відношенні є ароматичні (ефірні) олії. Ці унікальні сполуки містять величезну кількість компонентів, завдяки яким мають широкий діапазон терапевтичних властивостей [3, 5, 8]. Бактерицидні властивості забезпечують спирти і кетони, бактеріостатичні — феноли й ефіри, антисептичні — терпени та спирти, противірусні — альдегіди [3]. Цікавою є не тільки висока антимікробна активність ефірних олій, але і їх специфічний вплив на механізми антибактеріальної резистентності, а саме — здатність знищувати плазміди, відповідальні за резистентність. Угорські вчені в дослідах *in vitro* довели ефективність ефірних олій як антимікробних та антиплазмідних агентів [19]. Досліджувались 11 ефірних олій (апельсинова, ромашки звичайної, евкаліпта, кропу, герані, ялівцю, розмарину, чабрецю, австралійського чайногого дерева, очищена терпентинна олія, олія м'яти перцевої). Антимікробна активність виявлена у 10 з 11 ефірних олій, олія м'яти перцевої, крім того, мала значну антиплазмідну активність [19].

Для більшості ефірних олій характерна кисла реакція, яка є згубною для багатьох мікроорганізмів [12]. Ефірні олії поліпшують мікроциркуляцію крові, регенерують і зволожують шкіру, багато з них має високу імуностимулюальну активність [5, 12]. Тому ароматичні олії знаходять широке застосування в лікуванні вугрової хвороби у вигляді ополіскувань для шкіри, сумішей для парових ванночок, лосьйонів, кремів, гелів, масок; чисті ефірні олії можуть застосовуватися крапельно — місцево або строго на ділянки локалізації вугрової висипки. Крім того, ефірні олії здатні позитивно впливати на психоемоційний

фон людини, знімати відчуття тривоги, усувати депресивний стан, що також є важливим для успішного лікування вугрової хвороби і поліпшення загального стану пацієнтів.

Ефірні олії та композиції на їх основі зручні у застосуванні, приємні на шкірі, їх високі споживчі характеристики сприяють тому, що пацієнти (а більшість із них — люди молодого віку) охоче погоджуються на таке лікування.

Застосування ефірних олій для лікування вугрової хвороби має ряд особливостей [23]:

- при виборі ефірної олії керуються типом і станом шкіри: так, чимвища чутливість шкіри, тим більш розведеними оліями слід користуватися;
- при розведенні ефірної олії як основу необхідно обирати олію, яка не має комедогенних властивостей і не робить шкіру жирною;
- деякі ефірні олії підвищують чутливість шкіри до УФ-випромінювання, тому, використовуючи їх, треба захищати шкіру від сонця;
- необхідно враховувати і те, що навіть якісна ефірна олія здатна спричинити алергічну реакцію, подразнення шкіри, тому застосовувати ефірні олії слід з обережністю, спостерігаючи за реакцією шкіри;
- слід брати до уваги системну дію ефірних олій на організм, протипоказання і застереження при їх застосуванні.

Для лікування вугрової хвороби найчастіше використовують такі ефірні олії: чайного дерева, лаванди, лимона, герані, розмарину, бергамоту, ялівцю, сосни, евкаліпта, ромашки, чабрецю, гвоздики, м'яти, березових бруньок. Нижче розглянемо деякі з них.

**Олія чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*, Myrtaceae).** Одержану з листя та гілок чайного дерева, що росте в Австралії, методом перегонки з водяною парою. Найчастіше його компонентами є терпінен-4-ол та цинеол. Ефірна олія чайного дерева має широкий спектр антибактеріальної активності, зокрема, пригнічує ріст стафілококів та стрептококів, що часто колонізують шкіру при вугровій хворобі. Олія чайного дерева проявляє також протизапальну дію, контролює виділення шкірного сала, здатна витягувати гній і очищати поверхню шкіри [2, 24, 25, 27].

**Олія лимона (*Citrus limon*, Rutaceae).** Виявляє виражену протимікробну та противірусну дію, відбілює шкіру і поліпшує колір обличчя, стимулює загоювання шкіри, поліпшує кровообіг, має імуностимулюальні властивості; аромат лимона поліпшує настрій, тонізує і надихає [24, 27].

**Олія бруньок берези (*Betula verrucosa*, Betulaceae).** Це діючий компонент сировини, який поряд з фенольними сполуками виявляє високу бактерицидну активність (активний щодо патогенних стафілококів та стрептококів), має загоювальну дію, регулює виділення шкірного сала [9, 10]. Встановлена висока терапевтична дія лосьйону, що містить рідкий екстракт бруньок берези, цинку ундециленат, кислоту саліцилову, спирт етиловий 70 %, для лікування акне [6]. Лосьйон застосовували крапчасто, двічі на день протягом 2–6 тижнів, після чого проводили підтримуючу терапію (застосовували 1–2 рази на тиждень до повного одужання).

Лікарі-дерматологи та косметологи для лікування вугрової хвороби призначають композиції на основі ефірних олій наведені нижче [3, 4].

Сучасним методом лікування вугрової хвороби є використання ефірних олій для аромапілінгу шкіри [26]. Ця базова косметична процедура дозволяє забрати залишки шкірного сала та відмерлі клітини епідермісу, завдяки чому поліпшується колір обличчя, шкіра стає гладкою і бархатистою (поверхневий пілінг); серединний і глибокий пілінг дозволяють також позбутися рубців та гіперпігментації, які часто є ускладненнями вугрової хвороби.

Аромапілінг оснований на тому, що ефірні олії здатні розчиняти ороговілі клітини зовнішнього шару епідермісу, безболісно їх видаляти, не зачіпаючи

<i>Ополіскування для лікування вугрової висипки</i>		<i>Лосьйон для очищення шкіри при вугровій висипці</i>	
Вода очищена	100 мл	Спирт стиловий 96 %	50 мл
Ефірна олія лимона	1 крап.	Ефірна олія чайного дерева	10 крап.
Ефірна олія герані	3 крап.	Ефірна олія лаванди	10 крап.
<i>Крем для лікування вугрової висипки</i>		Ефірна олія бергамоту	5 крап.
Ефірна олія чайного дерева	4 крап.		
Ефірна олія лимона	2 крап.	<i>Парова ванночка для обличчя при вуграх</i>	
Віск бджолиний	3,0	Ефірна олія м'яти	1 крап.
Масло какао	6,0	Ефірна олія чабрецю	1 крап.
Олія жожоба	10,0	Ефірна олія лаванди	1 крап.
Вода мінеральна	10 мл	Вода очищена	1000 мл
<i>Маска для лікування вугрової хвороби</i>		<i>Олія для лікування вугрової хвороби</i>	
Олія зародків пшениці	10,0	Ефірна олія сосни	10,0
Ефірна олія евкаліпту	1 крап.	(наносити строго на ділянки локалізації запального процесу)	
Ефірна олія ялівцю	2 крап.		
Ефірна олія ромашки	3 крап.		
Ефірна олія герані	2 крап.		
<i>Ванночка для лікування вугрової хвороби</i>		<i>Маска для лікування вугрової хвороби</i>	
Ефірна олія лаванди	2 крап.	Ефірна олія лаванди	3 крап.
Ефірна олія каяпута	2 крап.	Ефірна олія гвоздики	3 крап.
Ефірна олія герані	1 крап.	Олія зародків пшениці	10,0
Ефірна олія кедра	1 крап.		
Вода очищена	2000 мл		

здорові клітини шкіри, без утворення набряку і лущення. Крім того, ефірні олії розм'якшують комедони з подальшим виділенням їх вмісту, справляють антибактеріальну, загоювальну та протизапальну дію.

Особливість аромапілінгу полягає в тому, що всі компоненти ефірної олії (феноли, фруктові кислоти, ферменти, дубильні речовини) діють синергічно; містяться в оптимальній, безпечній для шкіри концентрації; ефективність і глибина впливу контролюються індивідуальними особливостями шкіри; сама процедура аромапілінгу приемна для пацієнта; немає необхідності захищати шкіру від сонячного впливу після процедури.

## Висновок

Встановлено, що використання ефірних олій для лікування вугрової хвороби є сучасним, ефективним і безпечним методом. Багатокомпонентний склад ефірних олій дозволяє забезпечити комплексний вплив на шкіру, застосування ефірних олій поліпшує психологічний стан пацієнтів, що важливо для успішного лікування.

1. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2003. — 400 с.
2. Баранова І.І. Розробка складу і технології гелю для лікування вугрової хвороби: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х.: НФАУ, 2001. — 19 с.
3. Башура О.Г., Черніх В.Ф., Глушко С.М. та ін. Практичний посібник з косметології та ароматології. / За ред. д-ра фармац. наук О.Г.Башури. — Х.: Пропор, НФАУ, 1999. — 352 с.
4. Дудченко Л. // Ваше здоров'я (медична газета України). — 2003. — № 45 (721).
5. Ефірні олії: чудодійні засоби для волосся та шкіри // Нувель Естетик. — 2002. — № 4 (14). — С. 48—53.

6. Зайченко О.І., Ващенко К.Ф., Вольбин С.В. та ін. Застосування лосьйону з екстрактом берези бородавчастої і цинку ундециленатом для лікування вугрової хвороби: Інформац. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 34-2006. — К.: Укрмедпатентінформ, 2006. — 3 с.
7. Іванов С.В., Король В.Н., Шупельсько М.М. // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. — 2005. — № 4. — С. 53—55.
8. Кащенко Г.Ф., Головкин В.А., Солдатченко С.С. Эфирные масла и фитопрепараты для мужчин и женщин. — Симферополь: Таврида, 2006. — 272 с.
9. Куцик Р.В., Зузук Б.М. // Провізор. — 2001. — № 10. — С. 17—20.
10. Лушина В.І. // Фітотерапія в Україні. — 2001. — № 1—2. — С. 48—52.
11. Савчак В., Галникова С. Хвороби шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом: Підручник. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 508 с.
12. Стуканов В.Л. // Фітотерапія. — 2001. — № 1—2. — С. 42—45.
13. Black P.A. // Prof. Nur-se. — 1995. — Vol. 11, № 3. — P. 181—183.
14. Mallon E., Newton J., Klassen A. et al. // Br. J. Dermatol. — 1999. — Vol. 140, № 4. — P. 672—676.
15. Margolis D.J., Bowe W.P., Hoffstad O. et al. // Arch. Dermatol. — 2005. — Vol. 141 (9). — P. 1132—1136.
16. Murray B.M. // J. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 163, № 6. — P. 1185—1194.
17. Neu H.C. // Sci. — 1992. — Vol. 257, № 5073. — P. 1064—1073.
18. Ozolins M., Eady E.A., Avery A.J. et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 364, № 9452. — P. 2188—2195.
19. Schelz Z.S., Molnar J., Hofmann J. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2004. — Vol. 24, № 2. — P. 205.
20. Tenover F.C. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91, № 3. — P. 76—81.
21. Winkelman W., Gratto D. // Clin. Dermatol. — 1989. — Vol. 7, № 3. — P. 156—162.
22. Zouboulis C.C., Piquero-Martin J. // Dermatology. — 2003. — Vol. 206, № 1. — P. 37—53.
23. www.aworldofaromatherapy.com
24. www.essentialwholesale.com
25. www.herbastudio.pl
26. www.ost-med.ru
27. www.vrach-kosmetolog.ru

Надійшла до редакції 07.06.2006.

*E.B. Рехлецкая, Т.Г.Калинюк, Е.Ф. Ващенко,  
Л.В.Бензель, С.В.Вольбин*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

**Ключевые слова:** угревая болезнь, эфирные масла, антибактериальные препараты, аромапилинг

Угревая болезнь — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, осложнениями которого являются рубцы, гиперпигментация кожи, эмоциональные и психологические расстройства.

Для местной и системной терапии угревой болезни часто используются антибактериальные препараты, однако такое лечение сопровождается серьезными побочными эффектами. Использование эфирных масел — безопасный и эффективный метод лечения угревой болезни, комфортный для кожи и удобный для пациентов. Благодаря комбинации разных биологически активных веществ эфирные масла проявляют antimикробную активность, иммуностимулирующее и противовоспалительное действие. Эфирные масла могут использоваться как компоненты ополаскиваний, ванночек, лосьонов, кремов, масок; новым перспективным методом лечения угревой болезни является аромапилинг.

*O.V. Rekhletska, T.G.Kalynyuk, K.F.Vaschenko,  
L.V.Benzel, S.V.Volbyn*

## THE USE OF ESSENTIAL OILS FOR ACNE TREATMENT

**Key words:** acne, essential oils, antibacterials, aroma-peeling

### SUMMARY

Acne vulgaris is the most widely distributed skin disease. The complications of acne are scars, hyperpigmentation of skin, emotional and psychological disorders.

Antibacterials are often used for topical and systemic acne therapy, but such treatment has serious side effects. Essential oils are safety and effective medicines for acne treatment, pleasant for skin and comfortable for patients. Due to unique combination of different bioactive substances the essential oils have high antimicrobial activity, immunopotentiating activity, anti-inflammatory action. Essential oils are the ingredients of rinses, baths, lotions, creams, face packs; new perspective method of acne therapy is aroma-peeling.

- АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,  
ОПУБЛІКОВАНИХ У “ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ”  
ЗА 2006 РІК**
- Авер'янюк Є.В. 6(73)  
 Алмакаєва Л.Г. 5(67), 6(88)  
 Андрейчин М.А. 4(89)  
 Антоненко О.В. 3(68)  
 Атаманюк Д.В. 6(41)  
 Бабенко М.М. 3(79)  
 Барвінченко В.М. 2(59), 4(59)  
 Банорка С.В. 4(63)  
 Безрукавий Є.А. 2(70)  
 Безугла Н.П. 4(89)  
 Беленічев І.Ф. 1(54), 4(49)  
 Бензель Л.В. 6(98)  
 Блажевський М.Є. 3(74), 4(63), 5(77), 6(69)  
 Бланк А.Б. 6(58)  
 Бойко А.І. 5(21)  
 Бойчук А.В. 4(89)  
 Болотов В.В. 5(81)  
 Бондаренко Н.Ю. 3(74)  
 Борзунов В.Є. 1(38)  
 Борзунов Є.Є. 1(38)  
 Борищук В.О. 4(97), 6(3)  
 Братішко Ю.С. 5(3)  
 Будникова Т.М. 3(32), 4(36), 5(67)  
 Бурмака О.В. 5(86)  
 Буцька В.Є. 1(38)  
 Ващенко К.Ф. 6(98)  
 Ветютнева Н.О. 1(33)  
 Виборнова В.К. 5(97)  
 Виноградова О.Г. 1(86), 2(82)  
 Вікторов О.П. 4(89)  
 Власенко І.О. 1(42), 2(25), 3(43)  
 Вольбин С.В. 6(98)  
 Гаврилюк Д.Я. 2(53), 6(41)  
 Гайдук О.В. 6(58)  
 Галашан З.С. 1(48), 2(33)  
 Галій Л.В. 3(22), 4(10)  
 Гейдеріх О.Г. 2(64)  
 Герасимов В.М. 1(86), 3(90)  
 Геращенко І.І. 1(74), 2(100)  
 Герболка Н.Л. 5(26)  
 Гетман М.Г. 4(89)  
 Гладуз Є.В. 2(70), 4(66), 6(93)  
 Глушченко О.М. 5(32)  
 Горваль А.К. 6(49)  
 Гречана О.В. 2(82), 4(78)  
 Григор'єва Н.П. 1(100)  
 Гриценко Г.М. 5(26)  
 Грищенко О.М. 5(97)  
 Грицик А.Р. 1(90)  
 Гром О.Л. 5(26)  
 Громовик Б.П. 6(3)  
 Грудько В.О. 1(78), 6(65)  
 Гудзенко А.В. 5(86), 6(84)  
 Гудзенко А.О. 3(47), 5(39)  
 Гудзь Н.І. 3(83)  
 Гуторов О.І. 2(12)  
 Гуторова Л.О. 2(33)  
 Давидова Н.В. 1(100)  
 Данілайченко В.В. 3(90)  
 Дегальцев Д.В. 3(3)  
 Дем'яненко В.Г. 3(86), 4(74)  
 Демидяк О.Л. 2(47)  
 Демченко А.М. 5(58)  
 Денисенко О.М. 1(86), 3(90)  
 Дзяк Г.В. 4(89)  
 Дикий І.Л. 2(29), 2(64)  
 Доля В.Г. 5(67), 6(88)  
 Доля В.С. 5(103)  
 Драпайло О.М. 4(89)  
 Драпак І.В. 5(62)  
 Дядченко В.В. 5(77)  
 Євстратьєв Є.Є. 2(17), 3(38)  
 Євтушенко О.М. 2(3)  
 Євченко А.В. 5(72)  
 Жегунова Г.П. 3(68)  
 Жеринокльов В.М. 5(9)  
 Загорій В.А. 1(38), 5(9)  
 Загорій Г.В. 1(38)  
 Залісська О.М. 1(29), 5(15)  
 Замощець О.П. 1(48)  
 Зброжек С.І. 2(33)  
 Зіменковський А.Б. 1(17), 2(86), 4(89)  
 Зіменковський Б.С. 2(53), 5(62), 6(41)  
 Зупанець І.А. 1(92), 4(89)  
 Іваницька Л.М. 4(89)  
 Ісаєв С.Г. 1(63), 3(68)  
 Калинюк Т.Г. 6(98)  
 Калушка О.Б. 1(83), 4(81)  
 Карпенко О.В. 4(49)  
 Карпушина С.А. 4(63)  
 Касперський В.О. 2(59)  
 Кейтлин І.М. 4(78)  
 Кисличенко В.С. 2(38)  
 Клес О.В. 4(97)  
 Кобзар Н.П. 3(68)  
 Коваленко В.М. 4(89)  
 Коваленко С.І. 1(54), 4(49)  
 Кoval'чук Т.В. 5(86), 6(84)  
 Ковтун В.П. 5(89)  
 Козелкова Ю.В. 1(78), 2(64)  
 Колядя В.В. 6(27)  
 Комар В.С. 6(9)  
 Корж О.М. 6(62)  
 Коритник Р.С. 1(42), 2(25), 3(43)  
 Корніївський Ю.І. 5(103)  
 Корчак Г.І. 3(55), 5(45), 6(49)  
 Костіна Т.А. 2(38)  
 Котвицька А.А. 4(3)  
 Кошова О.Ю. 6(80)  
 Крамаренко Г.В. 5(15)  
 Кричковська А.М. 6(9)  
 Крупська Т.В. 2(59)  
 Куз'як О.Б. 3(98)  
 Кузнецова Г.Л. 6(62)  
 Кулик Т.В. 4(59)  
 Кухар О.О. 6(3)  
 Кухтенко О.С. 6(65)  
 Куцик Р.В. 2(74), 6(41)  
 Кучеренко Н.В. 3(86), 4(74)  
 Кушнар'єв Є.А. 6(93)  
 Лаповець Л.Є. 2(90)  
 Лєщенко І.П. 3(16)  
 Лесик Р.Б. 2(53), 6(41)  
 Литка В.В. 4(85), 6(54)  
 Лозинський М.О. 5(58)  
 Лозюк Л.В. 4(70)  
 Лук'янчук В.Д. 3(79), 4(54)  
 Луцик Б.Д. 2(90), 4(70)  
 Луцюк М.Б. 1(74)  
 Мазулін О.В. 1(86), 2(82), 3(90), 4(78)  
 Маміна О.О. 5(81)  
 Манський О.А. 2(29)  
 Марінцова Н.Г. 6(9)  
 Маркелов Д.А. 2(100)  
 Мартинов А.В. 1(70), 2(38)  
 Мартинук Л.Г. 4(70)  
 Марчишин С.М. 1(83), 2(47), 4(81), 6(80)  
 Мещин І.Ф. 1(100)  
 Миронюк П.Л. 6(69)  
 Мисько С.Я. 2(94)  
 Міхієнкова Г.І. 3(55), 5(45), 6(49)  
 Мішина Л.Г. 1(74)  
 Мищук З.М. 1(11), 2(3), 3(16), 6(15)  
 Мокричнин С.М. 6(3)  
 Мудрак І.Г. 5(15)  
 Немченко А.С. 3(8), 4(3), 5(32)  
 Новіков В.П. 6(9)  
 Огороднік В.В. 4(31)  
 Огурцов В.В. 5(62)  
 Олійник П.В. 2(17), 3(38)  
 Ольховська А.Б. 3(16)  
 Осолодченко Т.П. 1(74)  
 Павлій О.О. 3(68)  
 Павлов С.В. 1(54)  
 Палиніца Б.Б. 4(59)  
 Панталер Р.П. 6(58)  
 Панько А.В. 6(73)  
 Парновський Б.Л. 1(3, 29), 4(22), 5(21)  
 Паршина Н.І. 1(33)  
 Пастилиця С.В. 4(102)  
 Паховчишин С.В. 6(73)  
 Пачовський В.Ю. 2(53)  
 Перемот З.П. 1(38)  
 Пестун І.В. 1(11)  
 Петренко О.О. 6(73)

- Петрусевич І.І. 4(59)  
 Пилипчук В.С. 5(97)  
 Пилипчук Л.Б. 1(33)  
 Пінажко О.Р. 2(86), 4(89)  
 Поліщук Т.С. 6(78)  
 Поляниця Б.Б. 4(59)  
 Пономаренко М.С. 4(31)  
 Посилкіна О.В. 1(22), 3(3), 5(3)  
 Преснякова В.В. 6(15)  
 Прокопенко О.В. 1(86), 2(82)  
 Пішик С.С. 2(86), 4(89)  
 Рехлецька О.В. 6(98)  
 Рибак О.В. 3(90)  
 Ривак Т.Б. 2(86)  
 Россіхін В.В. 2(94)  
 Рубан О.А. 1(78)  
 Рубисон М.А. 6(62)  
 Руденко В.В. 1(42), 2(25), 3(43)  
 Сабо Янош 4(31)  
 Світлична К.С. 1(22)  
 Семеняка В.І. 6(73)  
 Сидорова І.В. 4(49)  
 Сікорин У.Б. 1(90)  
 Скороход І.М. 3(55), 5(45), 6(49)  
 Скрипник Ю.В. 6(78)  
 Слабий М.В. 1(29), 3(28), 4(27), 6(22)  
 Сметаніна К.І. 3(98), 6(33)  
 Смольський О.С. 5(58)  
 Соболевський В.П. 5(32)  
 Солянин О.В. 2(100)  
 Сосин І.К. 2(12)  
 Сулима М.І. 1(17)  
 Сур С.В. 1(86), 2(82)  
 Сурмашева О.В. 3(55), 5(45), 6(49)  
 Суховій М.В. 6(73)  
 Ситник В.Я. 4(97)  
 Тіманюк І.В. 6(15)  
 Ткачук Л.И. 2(86)  
 Ткачук І.О. 6(78)  
 Тодорова В.І. 5(97)  
 Толочко В.М. 3(22), 4(10)  
 Трохимчук В.В. 3(32), 4(36)  
 Трубчик Т.М. 4(31)  
 Туркевич О.Ю. 4(22)  
 Туров В.В. 2(59)  
 Тутутченко О.В. 1(11)  
 Убогов С.Г. 3(32), 4(36)
- Федоришин Т.М. 2(90)  
 Філімонова Н.І. 2(64)  
 Фірає Зейдо 2(90), 4(70)  
 Хайрулін А.Р. 5(58)  
 Ханик Т.Я. 5(26)  
 Ханин В.А. 1(78), 6(65)  
 Хоменко А.І. 6(9)  
 Хоменко В.М. 3(8)  
 Хохленкова Н.В. 4(41)  
 Ціхонь Г.М. 4(16)  
 Цуркан О.О. 5(86), 6(84)  
 Чадова Л.В. 4(54), 5(91)  
 Чекман І.С. 2(100)  
 Червецьова В.Г. 6(9)  
 Чернієв С.В. 4(66)  
 Чікіна О.Л. 3(68)  
 Чусцов В.І. 2(29)  
 Чусцов О.В. 1(78)  
 Чуйко О.О. 2(59)  
 Чущенко В.М. 4(41)  
 Шабельник К.П. 1(54)  
 Шаповалов В.В. 1(48), 2(12, 33), 3(47), 4(102), 5(39), 6(27)  
 Шаповалов Вал.В. 3(47)  
 Шаповалов О.В. 2(29)  
 Шаповалова В.О. 1(48), 2(12, 33), 3(47), 4(102), 5(39), 6(27)  
 Шебеко С.К. 1(92)  
 Шкляєв С.А. 5(72), 5(86)  
 Шкроботъко В.Ю. 5(89)  
 Шматенко О.П. 3(32), 4(36), 6(93)  
 Шуба Н.М. 4(89)  
 Щербаков О.Б. 3(55), 5(45), 6(49)  
 Юхта Л.О. 6(27)  
 Ягупольський Л.М. 5(72)  
 Яковішин Л.О. 6(62)  
 Янишин У.Я. 2(22), 4(22)  
 Яремій І.М. 1(100)  
 Яремчук О.А. 3(3), 5(3)  
 Ярмола І.К. 3(8)  
 Ярних Т.Г. 4(41)  
 Ясна Н.С. 1(70), 2(38)  
 Ястремська О.О. 2(90)  
 Яцкова Г.Ю. 1(3)

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

**Журнал включено 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 «Укросоцбанк», 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, 2006. 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 08.11.2006. Підписано до друку 21.12.2006. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,97. Зам. 6-2166.

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19. ЗАТ «ВІПОЛ», ДК № 15, 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.