МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ»

Науково-практичний рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ-ЖОВТЕНЬ
2015●Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5

З М І С Т

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Євтушенко О. М. Оптимізація системи забезпечення належної якості фармацевтичної допомоги на основі принципів ризик-менеджменту…….…… 3

Кубарєва І. В., Демянік К. О. Аналіз сучасних тенденцій соціально-ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення сільської місцевості в Україні…….…… 8

Шолойко Н. В. Актуальні питання забезпечення медичною та фармацевтичною продукцією долікарняної допомоги вояків антитерористичної операції…… 15

Котвіцька А. А., Ходаківська В. П. Клініко-економічний аналіз фармакопеї хворих на виразкову хворобу в умовах діяльності лікарняних кас…… 23

Кудрик Б. Т., Тихонов О. І., Башура О. Г. Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодулювальних препаратів …… 30

ОСВІТА

Парновський Б. Л., Заліська О. М., Брездень О. В. Формування нових напрямів фармацевтичної науки та освіти на основі публікацій у «Фармацевтичному журналі»…… 36

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Гнітько І. В., Гладишев В. В., Дюдюн А. Д., Лисянська Г. П. Вивчення впливу основи-носія на піноутворювальні властивості гелеподібного шампуню з міноксидилом…… 44

Арам Дуллах. Вивчення стабільності опрацьованого двокомпонентного крему Клотрикарб…… 50

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Одинцова В. М. Основні оптичні характеристики УФ-спектрів похідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тіонів…..…… 57

Самура Т. О. Огляд протимікробної та протигрибкової активності похідних 1,2,4-триалозу…… 63

Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. А., Корнієнко В. І. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-R-тіопохідних 1-бензилтеоброміну…… 69

Пругло Є. С. Вивчення протизапальної активності деяких S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіону…… 78

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Федосенко Г. О., Скрипинець Ю. В., Леоненко І. І., Єгорова А. В., Кашуцький С. М., Антонович В. П. Вивчення залишкових кількостей глюкози на поверхнях фармацевтичного обладнання методами поляриметрії та ВЕРХ…… 83

ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Ламазян Г. Р. Гіпоглікемічна активність сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. …… 90

Дронова М. Л., Суворова З. С., Короткий Ю. В. Залежність антимікробної активності похідних арилаліфатичних аміноспиртів від їхньої хімічної структури…… 95

До відома авторів!
Адреса редакції:

03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.
Тел./факс (+38044) 536-13-37. E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Засновники журналу:Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Журнал зареєстровано 12 червня 2015 року, свідоцтво: КВ 21402-11202ПР.
Мова видання: українська.
Журнал включено до переліку видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт. (Постанова президії ВАК України від 30. 03. 2011 № 1-05/3. Бюлетень ВАК України, № 5, 2011 р.; зі змінами відповідно до Наказу МОН України від 07.10.2015 р. №1021).

Електронна версія журналу наведена на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання індексується Google Scholar. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 29. 10. 2015 р., протокол № 09.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.
З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень-жовтень, 2015. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець
ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Головний редактор В. В. Трохимчук.
Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.
Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.
Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 12. 10. 2015 р. Підписано до друку 30. 10. 2015 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 150. Зам. № 12746.
Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03680, Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.
Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» http//www. pharmjournal.info

УДК 615.03:330.131.7

О. М. ЄВТУШЕНКО, д-р фарм. наук, доцент
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ОСНОВІ ПРИНЦИПІВ РИЗИК-МЕНЕДЖМЕНТУ

Ключові слова: фармацевтична допомога, лікарські засоби, якість, ризики, ризик-менеджмент

Сьогодні в умовах широкого використання великого арсеналу лікарських засобів (ЛЗ) актуальним питанням фармацевтичної опіки стає рівень їх ефективності та безпеки, тобто забезпечення належного рівня якості. Значну увагу приділяють фізичній та економічній доступності ліків, контролю їхньої якості, раціональному вибору ЛЗ, питанням фармацевтичної опіки, формуванню оптимальної системи медичної та фармацевтичної допомоги [1, 2, 3]. Проблеми в цій сфері спричинюють низку ризиків, які перетворюються один в одний, викликаючи нові загрози та витрати на їх ліквідацію.

У зв'язку з вищезазначеним, **метою** нашого дослідження були ризики, пов'язані з неналежною якістю ЛЗ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження здійснено з використанням результатів мета-аналізу системи фармацевтичної опіки та стану фармацевтичного ринку. Інформаційну базу досліджень становили нормативно-правові документи України, міжнародні директиви, рекомендації, правила, публікації вітчизняних та зарубіжних авторів, дані всесвітньої мережі інтернет.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз даних літератури дав можливість вивчити найбільш розповсюджені ризики, пов'язані з неналежним рівнем якості ЛЗ на тих етапах життєвого циклу, коли препарат виводиться на ринок, та здійснити їх структурування (таблиця).

До переліку факторів, що забезпечують якість та безпеку споживання ЛЗ належать: фізична та економічна доступність системи охорони здоров'я та фармацевтичної допомоги, кількість та якість препаратів на ринку, раціональна фармакотерапія, а також купівельна спроможність пацієнтів. Огляд джерел літератури та вивчення статистичних даних свідчать про обмеження вибору оригінальних ЛЗ, що пов'язано з високою вартістю клінічних випробувань та реєстрації оригінальних ЛЗ. Актуальним залишається питання контролю якості ЛЗ, а саме виявлення ЛЗ невідповідної якості, незареєстрованих, фальсифікованих, а також субстандартних препаратів.

Наступною складовою якісного медикаментозного забезпечення є фізична та економічна доступність медичної та фармацевтичної допомоги, наявність системи відшкодування витрат. В Україні зареєстрована достатня кількість сучасних інноваційних препаратів, але їх вартість дуже істотна. На рівнях держави, підприємства-виробника та роздрібної торгівлі орієнтація медикаментозного обслуговування тільки на оригінальні препарати веде до втрати таких соціальних функцій, як забезпечення населення доступними ліками, зменшення рівня захворюваності та смертності [2, 4–8]. Узагальнюючи вищезазначене, можна розподілити наслідки ризиків, пов'язаних Із неналежною якістю ЛЗ та небезпекою споживання у масштабах держави, на соціальні, фінансові, моральні та подати в такому вигляді (рис. 1).

© О. М. Євтушенко, 2015

Таблиця

Структура ризиків, пов'язаних із неналежною якістю ЛЗ

Рівні забезпечення якості ЛЗ			
Рівень реєстрації	Рівень виробництва	Рівень реалізації	Рівень Споживання
Ризики: ▪ невідповідності ЛЗ стандартам ефективності та безпеки; ▪ біологічної нееквівалентності препарату; ▪ недостатньої кількості зареєстрованих оригінальних ЛЗ	Ризики: ▪ зміни фізико-хімічних параметрів ЛЗ через порушення чи недосконаліть технологічного процесу; ▪ псування чи зміни властивостей сировини через порушення умов зберігання; ▪ невідповідної якості сировини; ▪ недотримання санітарних норм, правил та гігієнічних нормативів; ▪ здійснення діяльності особами, що не відповідають кваліфікаційним вимогам	Ризики: ▪ недостатньої економічної доступності ліків; ▪ нераціонального вибору під час закупівлі ЛЗ; ▪ відсутності у лікарів та населення необхідної інформації про лікарські засоби та їх застосування; ▪ пов'язані з паралельним патентуванням та нелегальною імітацією; ▪ появи субстандартних препаратів; ▪ недотримання нормативних умов зберігання ЛЗ; ▪ продажу ЛЗ без сертифікатів якості; ▪ продажу незареєстрованих ЛЗ; ▪ продажу ЛЗ із терміном придатності, що закінчився; ▪ недостатній вибір оригінальних ЛЗ; ▪ здійснення діяльності особами, що не відповідають кваліфікаційним вимогам; ▪ недотримання санітарних норм, правил та гігієнічних нормативів	Ризики: ▪ нераціонального призначення ЛЗ лікарями; ▪ виникнення побічної реакції; ▪ помилки лікаря або медичного персоналу; ▪ збільшення виплат за лікарняними листами; ▪ моральних збитків для хворого; ▪ збільшення тривалості лікування; ▪ збільшення вартості лікування для хворого, страхової компанії або ЛПЗ; ▪ штрафних санкцій і судових розглядів для ЛПЗ; ▪ збільшення ліжко-днів і середньої зайнятості ліжка на рік; ▪ трудових втрат для роботодавця; ▪ погіршення іміджу фірми-виробника, ЛПЗ або аптечної установи

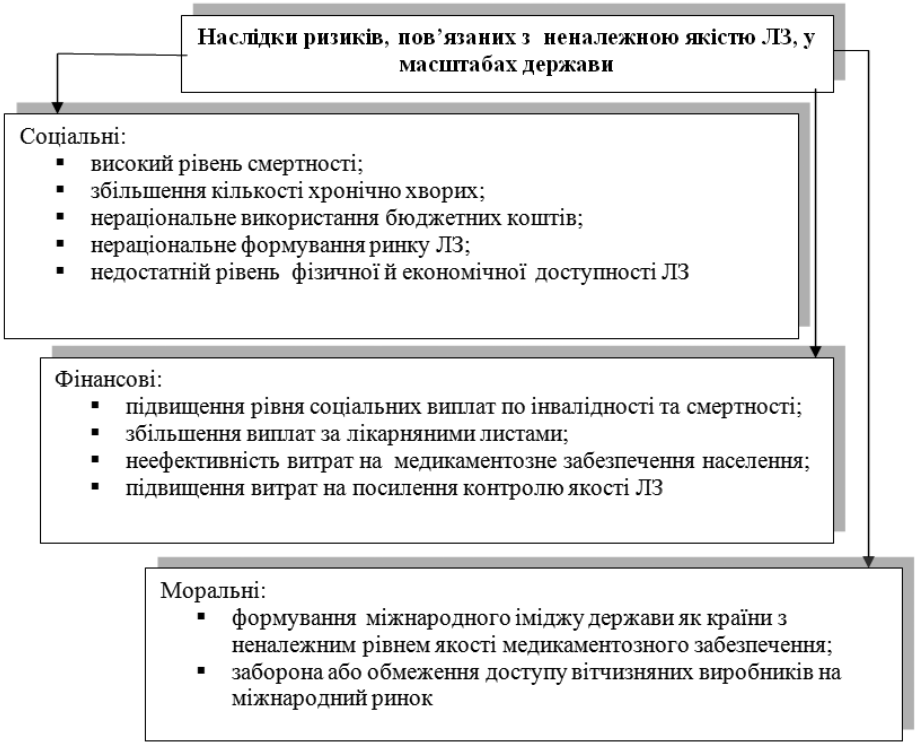


Рис. 1. **Наслідки ризиків, пов'язаних з неналежною якістю ЛЗ, у масштабах держави**

Універсальної стратегії управління ризиками не існує, але мають бути використані заходи, що узгоджуються з існуючими умовами. Тому, враховуючи широке коло невирішених питань, в напрями стратегії управління мають входити такі складові: система зниження ризиків на рівні реєстрації; система фінансування; зниження та компенсації ризиків на рівні виробництва та реалізації; запобігання, зниження та компенсації ризиків споживання ЛЗ.

Узагальнюючі практичний досвід та теоретичні розробки, можна запропонувати систему інструментів управління вищезазначеними ризиками, яка складається з елементів, наведених на рис. 2.

Таким чином, питання дослідження ризиків, пов'язаних з неналежною якістю ЛЗ, потребують подальшого опрацювання в напрямі оцінки та розроблення системи управління ризиками на рівні лікувально-профілактичних закладів, на рівні оптово-роздрібної мережі та на рівні споживання.



Рис. 2. **Система організаційно-економічних інструментів управління ризиками, пов'язаними з неналежною якістю ЛЗ**

Висновки

1. Опрацьована структура ризиків, пов'язаних із неналежною якістю та безпекою ЛЗ на рівні реєстрації, виробництва, реалізації та споживання.

2. Визначено наслідки ризиків неналежної якості ЛЗ у масштабах держави. Проведено розподіл наслідків на соціальні, моральні та фінансові.

3. Запропоновано організаційно-економічні інструменти управління ризиками, пов'язаними з неналежною якістю ЛЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження Концепції розвитку сектору фармацевтичної галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр.: Наказ МОЗ України від 13. 09. 2010 р. № 769 // Аптечний аудит. – 2010. – № 19 (91). – С. 4–11.

2. *Немченко А. С., Хоменко В. М., Ярмола І. К.* Визначення пріоритетів державної політики розвитку фармацевтичної галузі на основі експертних оцінок // Фармац. журн. – 2008. – № 2. – С. 3–8.

3. *Чумак В. Т.* Доказательства взаимозаменяемости лекарственных средств, обеспечение их качества в законодательстве Украины / Сьогодення та майбутнє фармації. Всеукраїнський конгрес, 16–19 квітня 2008 р.: Тези доп. – Харків, 2008. – С. 27.

4. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. *А. П. Викторова, В. И. Мальцева, Ю. Б. Белоусова*. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с. – ISBN 978-966-7632-94-6.

5. *Мнушко З. М., Тіманюк І. В.* Система забезпечення доступності лікарських засобів // Вісн. фармації. – 2007. – № 1. – С. 52–58.

6. *Соловйов О. С.* Стан та перспективи розвитку фармації України / Сьогодення та майбутнє фармації. Всеукраїнський конгрес, 16–19 квітня 2008 р.: Тези доп. – Харків, 2008. – С. 24.

7. Про забезпечення населення якісними та доступними лікарськими засобами: Рішення Ради Національної безпеки та оборони України від 25 травня 2012 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/n0004525-12

8. Обіг лікарських засобів в Україні: як побудувати ефективну модуль державного управління [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://pharma.net.ua/publications/articles/12056-obig-likarskih-zasobiv-v-ukraini-jak-pobuduvati-efektivnu-model-derzhavnogo-upravlinnja

Надійшла до редакції 15. 07. 2015.

Е. Н. Евтушенко
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАДЛЕЖАЩЕГО КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПОВ РИСК-МЕНЕДЖМЕНТА

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, лекарственные средства, качество, риски, риск-менеджмент

АННОТАЦИЯ

Сегодня в условиях широкого использования лекарственных средств актуальным вопросом фармацевтической помощи становится обеспечение их эффективности и безопасности, физическая и экономическая доступность лекарств, контроль качества, рациональный выбор, вопросы фармацевтической опеки. Проблемы в этой сфере вызывают ряд рисков, которые превращаются друг в друга, вызывая новые угрозы и затраты на их ликвидацию.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования были риски, связанные с ненадлежащим качеством лекарственных средств.

Исследование проведено с использованием результатов мета-анализа системы фармацевтической опеки и состояния фармацевтического рынка. Информационную базу исследований составили нормативно-правовые документы Украины, международные директивы, рекомендации, правила, публикации отечественных и зарубежных авторов, данные всемирной сети интернет.

В работе предложена структура рисков, связанных с ненадлежащим качеством и безопасностью лекарственных средств на уровне регистрации, производства, реализации и потребления. Также определены последствия рисков ненадлежащего качества ЛС в масштабах государства. Проведено распределение последствий на социальные, моральные и финансовые. Далее предложены организационно-экономические инструменты управления рисками, связанных с ненадлежащим качеством ЛС.

Таким образом, вопросы исследования рисков, связанных с качеством ЛС и фармацевтической помощи, являются актуальной проблемой и требуют новых подходов к их определению, оценке и управлению.

O. M. Ievtushenko
National University of Pharmacy, Kharkiv

OPTIMIZATION OF QUALITY ASSURANCE SYSTEM FOR PHARMACEUTICAL CARE BASED ON THE PRINCIPLES OF RISK MANAGEMENT

Key words: pharmaceutical care, medicines, quality, risks, risk management

A B S T R A C T

In today's widespread use of medicines to ensure their efficacy and safety, physical and economic access to medicines, quality control, rational choice, the issues of pharmaceutical care are the topical issue of pharmaceutical treatment. Problems in this area cause a number of risks, which are converted into each other, causing a new threat and the costs of liquidation.

In connection with the above, the purpose of our work were the risks associated with improper quality of medicines.

The study was performed using the results of a meta-analysis of pharmaceutical care and the state of the pharmaceutical market. Information base of research amounted to legal documents in Ukraine, international guidelines, recommendations, rules, publications domestic and foreign authors, these World Wide Web.

In the article the structure of the risks, which associated with the improper quality of pharmaceutical care and medicines, at the registration level, sale and consumption has been worked out. A risk-sharing, in accordance with the effects on a national scale has been carried out. The consequences of the risks according to social, moral and financial components have been classified. The organizational and economic instruments of risk-management have been proposed.

Thus, questions of the risks research associated with the quality of medicines and pharmaceutical care, is an urgent problem and require new approaches to their identification, assessment and management.

Електронна адреса для листування з автором: evtyshenkolena@rambler.ru

УДК 615.1:336.3
І. В. КУБАРЄВА, канд. фарм. наук, доцент, К. О. ДЕМЯНІК, здобувач
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ТЕНДЕНЦІЙ СОЦІАЛЬНО-ЕФЕКТИВНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ СІЛЬСЬКОЇ МІСЦЕВОСТІ В УКРАЇНІ

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, сільська місцевість, аптечний заклад, лікарські засоби, сучасні тенденції, доступність

На сьогодні основним показником ефективного функціонування фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я більшості країн світу є забезпечення соціального та економічного добробуту населення. З огляду на статистичні дані щодо розподілу населення країни на міське та сільське, системою фармацевтичного забезпечення для кожної із зазначених категорій визначаються певні особливості, які потребують якісно нових підходів з урахуванням соціальної спрямованості фармацевтичного сектора. У першу чергу, такий підхід стосується дослідження структури та динаміки розвитку аптечних закладів, зокрема у сільській місцевості, з подальшим визначенням перспективних напрямів їх реформування [1].

Як свідчать статистичні дані розподілу населення України, майже третину (близько 31%) становить сільське населення [2]. З огляду на зазначене, аналіз останніх наукових досліджень і публікацій дав змогу сформулювати сучасні проблеми у фармацевтичному забезпеченні сільського населення України, а саме:

- наявність соціально-демографічних диспропорцій в окремих регіонах України;
- підвищення несприятливих демографічних показників, які визначають показники здоров'я населення, зокрема тенденція старіння населення;
- відсутність рівноправного доступу до лікарських засобів (ЛЗ) міського та сільського населення;
- недостатня забезпеченість населення аптечними закладами в сільській місцевості та їх відсутність у віддалених сільських територіях.

Враховуючи вищезазначене, **метою** нашого дослідження був аналіз основних тенденцій соціально-ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення сільської місцевості в Україні.

Відповідно до визначеної мети нами сформульовано основні завдання дослідження, які полягають у наступному:

- здійснення аналізу загальної кількості зареєстрованих ЛЗ в Україні за період 2012–2014 рр. з подальшим визначенням співвідношення вітчизняних та імпортних ЛЗ;
- визначення структури та навантаження аптечних закладів України з урахуванням адміністративно-територіального розподілу населення;
- здійснення розрахунку показників темпів росту кількості аптечних закладів та їх структурних підрозділів, що характеризують сучасний стан фармацевтичного забезпечення сільських жителів України;
- визначення основних тенденцій розвитку аптечної мережі в сільській місцевості України.

Матеріали та методи дослідження

Під час проведення дослідження використано методи порівняльного аналізу, інформаційно-аналітичний, статистичний, а також графічний метод для наочного представлення результатів. Об'єктами дослідження були статистичні дані щодо адміністра-

© І. В. Кубарєва, К. О. Демянік, 2015

тивно-територіального розподілу закладів охорони здоров'я в Україні, а також дані Державного реєстру ЛЗ.

Результати дослідження та обговорення

Відповідно до завдань дослідження, на першому етапі роботи нами проведено структурний аналіз зареєстрованих в Україні ЛЗ за період 2012–2014 рр. (рис. 1).

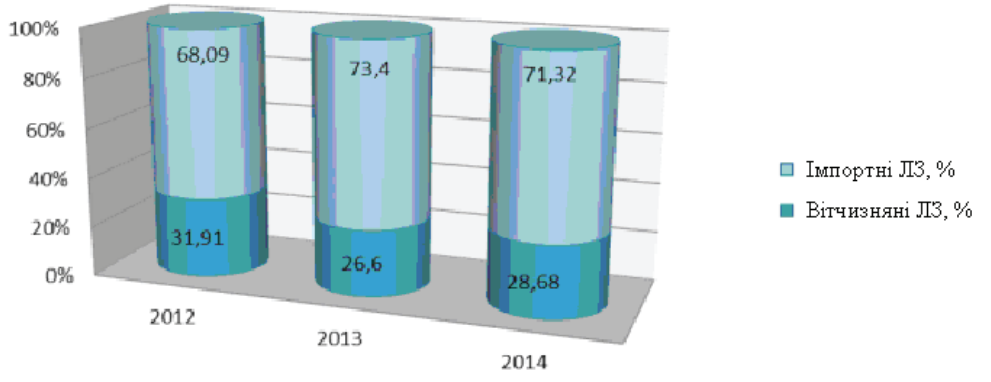


Рис. 1. **Структура зареєстрованих лікарських засобів за 2012–2014 рр.**

Як свідчать результати дослідження структури зареєстрованих ЛЗ, частка вітчизняних ліків у 2012 р. становила майже 32%. Разом з тим, вказаний показник у 2013 р. знизився до 27% з незначним його покращенням (до 29%) у 2014 р. Станом на січень 2014 р. Державний реєстр ЛЗ України містив 12 900 торговельних найменувань ліків, з яких 3 700 найменувань ЛЗ вітчизняного виробництва, та 9 200 найменувань ЛЗ іноземного виробництва. Необхідно зазначити, що частка ЛЗ імпортного виробництва становила майже 2/3 від загальної кількості зареєстрованих в Україні ЛЗ і, як видно з рис. 1, свого максимуму вказаний показник досяг у 2013 р. (73%) із незначним зниженням (до 71%) у 2014 р.

Таким чином, зазначені результати свідчать, що загальний асортимент ЛЗ, у тому числі ліків, які закуповують за бюджетні кошти, характеризується високою імпортозалежністю, що, на нашу думку, необхідно оцінити як вкрай негативну тенденцію розвитку системи фармацевтичного забезпечення населення України.

Необхідно зазначити, що на сьогодні забезпечення населення ЛЗ в Україні здійснюють 16,3 тис. аптек та понад 5 тис. аптечних пунктів. Переважну кількість аптечних закладів, де саме 60% становлять аптеки, розташовано у містах [3, 4]. Тому наступним етапом наших досліджень було виконання аналізу структури аптечної мережі у міській та сільській місцевості за 2012–2014 рр.

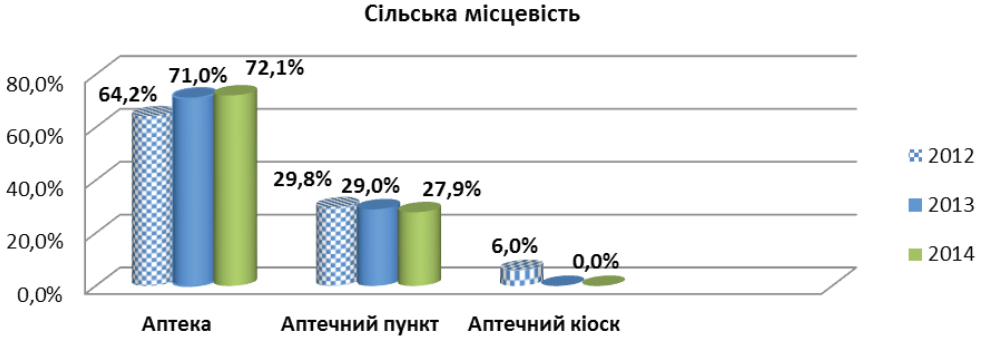


Рис. 2. **Аналіз структури аптечної мережі у сільській місцевості у 2012–2014 рр.**

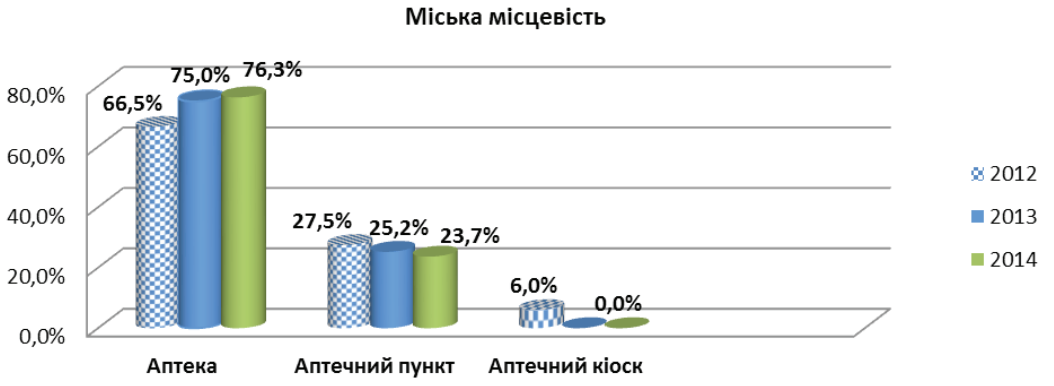


Рис. 3. **Аналіз структури аптечної мережі у міській місцевості у 2012–2014 рр.**

Відповідно до представлених результатів встановлено, що у структурі аптечної мережі у *сільській місцевості* превалюють аптеки, частка яких коливається від 64,2% у 2012 р. до 72,1% у 2014 р., що є, на нашу думку, позитивною тенденцією. Як видно з рис. 2, частка аптечних пунктів у сільській місцевості незначно скорочується з кожним роком у середньому на 1%, що зменшує фізичну доступність фармацевтичної допомоги для сільського населення (рис. 2).

У структурі аптечної мережі *міської місцевості* частка аптек коливається від 66,5% у 2012 р. до 76,3% у 2014 р., а саме зростає на 9,8% та перевищує питому вагу аптек у сільській місцевості на 2%. Стосовно аптечних пунктів необхідно зазначити, що частка їх у міській місцевості має тенденцію до зменшення – у середньому на 2% щорічно (рис. 3).

Частка аптечних кіосків як у міській, так і у сільській місцевості становила 6% у 2012 р. Враховуючи зміни в ліцензійних умовах, прийнятих у 2013 р., аптечні кіоски незалежно від місця їх розташування було ліквідовано без впровадження альтернативних організаційних форм забезпечення аптечних закладів у сільській місцевості, що сприяло зниженню доступності фармацевтичного забезпечення сільського населення за територіальною ознакою.

Наступним етапом нашого дослідження став аналіз кількісних показників аптечних закладів та їхніх структурних підрозділів у різних адміністративно-територіальних одиницях (місто, село, селище міського типу). З урахуванням даних абсолютних показників кількості аптечних закладів, проаналізовано структуру аптечної мережі за період 2011–2014 рр. Розраховано показники темпів росту (Тр.) кількості аптечних закладів та їхніх структурних підрозділів з використанням формули:

$$\text{Тр.} = \frac{\text{Показник поточного року}}{\text{Показник попереднього року}} \cdot 100\%$$

Результати аналізу структури і темпів росту аптечних закладів та їхніх структурних підрозділів подано в таблиці .

Таблиця

Показники розвитку аптечної мережі

Кількість міських аптечних закладів										
Роки	**Аптеки**			**Аптечні пункти**			**Аптечні кіоски**			**Разом (100%)**
	абс.	%	Тр.	абс.	%	Тр.	абс.	%	Тр.	
2011	12 715	58,67	–	5 250	24,23	–	3706	17,10	–	21 671
2012	8 738	66,54	68,72	3 607	27,47	68,70	786	5,99	21,20	13 131
2013	10 920	74,76	124,97	3 687	25,24	102,23	–	–	–	14 607
2014	12 232	76,34	112,01	3 792	23,66	102,85	–	–	–	16 300
Кількість сільських аптечних закладів										
Роки	**Аптеки**			**Аптечні пункти**			**Аптечні кіоски**			**Разом (100%)**
	абс.	%	Тр.	абс.	%	Тр.	абс.	%	Тр.	
2011	1 192	43,28	–	637	23,12	–	925	33,59	–	2 754
2012	1 898	67,93	159,23	741	26,52	116,32	155	5,56	4,77	2 794
2013	2 108	75,69	107,66	677	23,23	104,48	–	–	–	2 785
2014	1 958	75,13	103,16	648	24,87	87,45	–	–	–	2 606
Кількість аптечних закладів, які розташовані у селищах міського типу										
Роки	**Аптеки**			**Аптечні пункти**			**Аптечні кіоски**			**Разом (100%)**
	абс.	%	Тр.	абс.	%	Тр.	абс.	%	Тр.	
2012	1 388	59,77	–	783	33,72	–	151	6,51	–	2 322
2013	1 797	68,33	112,26	833	31,67	102,71	–	–	–	2 630
2014	1 615	66,57	116,35	811	33,43	103,56	–	–	–	2 426

Виходячи з отриманих даних, встановлено, що максимальний показник темпу росту аптек продемонстровано *у сільській місцевості* у 2012 р. на рівні 159,23%. Стосовно мінімального показника темпу росту встановлено, що він характерний для розташованих у міській місцевості *аптечних пунктів* у 2012 р. на рівні 68,70%. Аналізуючи динаміку розвитку мережі *аптечних закладів*, розташованих у селищах міського типу, спостерігаємо стабільність показників темпів росту: для аптек середній показник становить 114%, для аптечних пунктів – 103%.

Як свідчать дані таблиці, загальна кількість аптек *у міській місцевості* у 2014 р. збільшилася на 16,90% порівняно з 2013 р., відповідно у сільській місцевості за вказаний період кількість аптечних закладів зменшилася на 4,8%. З огляду на зазначене, темпи росту кількості аптек у сільській місцевості мають тенденції до зменшення, а кількість аптечних пунктів скорочується (темп росту у 2014 р. порівняно з 2013 р. становив 87,45%), що свідчить про недосконалість організації фармацевтичного забезпечення у сільській місцевості, а саме неможливість забезпечення належним чином асортименту ЛЗ та отримання на належному рівні фармацевтичної допомоги сільським населенням.

На наступному етапі роботи нами визначено показники навантаження населення на один аптечний заклад за територіальною ознакою та встановлено, що у середньому по Україні зазначений показник становить 3,3 тис. осіб, при цьому у *міській* місцевості навантаження населення на аптечний заклад становить 1,81 тис. осіб, а у *сільській* місцевості – 3,78 тис. осіб, що майже у 2 рази вище, ніж у містах.

Отримані показники навантаження, що значно різняться у міській та сільській місцевості, зумовили наступний етап нашого дослідження, а саме аналіз розподілу аптечних закладів за формою власності, результати якого наведено на рис. 4.

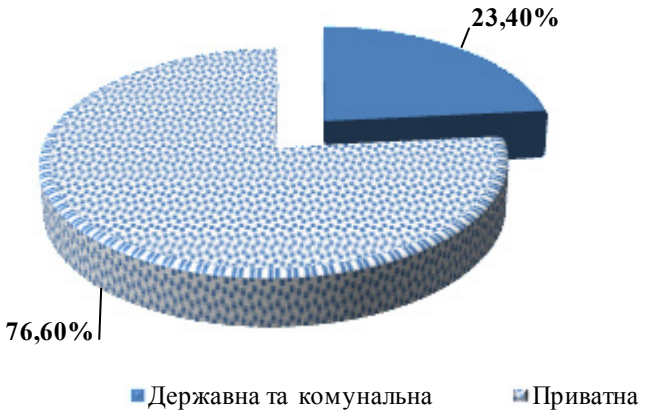


Рис. 4. **Розподіл аптечних закладів України за формою власності**

Як свідчать дані, наведені на рис. 4, аптечні заклади державної та комунальної форми власності становлять 23,40% від загальної кількості аптек в Україні. Відповідно 76,60% становлять аптечні заклади приватної форми власності, які здебільшого розташовані у міській місцевості (понад 60% від загальної кількості аптек приватної форми власності). Така тенденція, на нашу думку, свідчить про низьку економічну ефективність роботи сільських аптечних закладів.

З огляду на правові норми вітчизняного законодавства, у разі відсутності аптечних закладів у населеному пункті з населенням 300 осіб і більше, в яких відсутня можливість надання безоплатної первинної медичної або медико-санітарної допомоги у сільській місцевості, реалізацію ЛЗ населенню можуть здійснювати відповідні працівники фельдшерсько-акушерського пункту (ФАП) на підставі договірних відносин із уже працюючими в інших населених пунктах аптечними закладами [7]. Тому, аналіз соціально-економічної складової сучасної практики відпуску ЛЗ у ФАП, є, на нашу думку, перспективним напрямом дослідження.

Заключним етапом нашої роботи стало визначення основних тенденцій удосконалення розвитку соціально-ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення в сільській місцевості України, до яких віднесено:

- доцільність використання потенціалу міських аптек для створення нових аптечних закладів у сільській місцевості;
- удосконалення розподілу аптечних закладів за адміністративно-територіальною ознакою з урахуванням загальної кількості та щільності населення;
- пошук нових логістичних рішень для відпуску ЛЗ сільському населенню аптеками та їхніми структурними підрозділами, які розташовані в районних центрах;
- впровадження різних організаційних форм фармацевтичного забезпечення населення у сільській місцевості (ФАП та ін.);
- впровадження механізмів додаткового фінансування сільських аптечних закладів як на державному, так і на регіональному рівні.

Висновки

1. Проаналізовано кількісні показники зареєстрованих ЛЗ в Україні у період з 2012 р. по 2014 р. та встановлено, що частка ЛЗ імпортного виробництва становить майже 2/3 від загальної кількості зареєстрованих в Україні ЛЗ, що призводить до значної імпортозалежності системи фармацевтичного забезпечення населення.

2. Проаналізовано структуру міських і сільських аптечних закладів та встановлено, що у сільській місцевості превалюють аптеки, частка яких коливається від 64,2% у

2012 р. до 72,1% у 2014 р., що позитивно впливає на організацію та розвиток фармацевтичного забезпечення населення.

3. Розраховано показники темпів росту кількості аптечних закладів та їхніх структурних підрозділів в Україні та встановлено, що динаміка кількість аптек та аптечних пунктів у сільській місцевості має тенденції до зниження, що негативно впливає на рівень фізичної доступності ЛЗ для сільського населення.

4. Сформульовано сучасні тенденції організації фармацевтичного забезпечення в сільській місцевості, які полягають у необхідності впровадження альтернативних форм фармацевтичного забезпечення сільського населення, пошуку нових логістичних рішень та більш повному використанню потенціалу міських аптечних закладів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Немченко А. С., Котвіцька А. А.* Оцінка соціальних аспектів організації лікарського забезпечення населення згідно міжнародних норм та стандартів // Фармац. журн. – 2007. – № 5. – С. 11–19.

2. *Дудка В.* Державне фінансування системи охорони здоров'я 2008–2012 // Українська правда. – 2012 р. – № 2 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pravda. com.ua/rus/columns

3. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік / За ред. *О. С. Мусія*. – К., 2014. – 438 с.

4. *Котвицкая А. А., Ходаковская В. П., Суриков А. А.* Исследование фармацевтического обеспечения населения в Украине и странах Европейского союза // Modern problems and prospects of Clinical Medicine, Healthcare and Pharmacy development [Monograph]. – Opole: Publishing House WSZiA, 2014. – С. 154–162.

5. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010–2014 рр.: Статистично-аналітичний довідник. – К.: МОЗ України, 2014. – С. 14–15.

6. *Котвіцька А. А., Кубарєва І. В., Демянік К. О.* Порівняльний аналіз сучасного стану фармацевтичного забезпечення міського та сільського населення України // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 86–91.

7. Закон України «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 04 листопада 2011 року № 755. Положення про фельдшерсько-акушерський/фельдшерський пункт» № 813 від 17.10.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.rada.ua

Надійшла до редакції 29. 04. 2015.

И. В. Кубарева, К. О. Демяник
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ СОЦИАЛЬНО-ЭФФЕКТИВНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, сельская местность, аптечное учреждение, лекарственные средства, современные тенденции, доступность

АННОТАЦИЯ

В Украине система фармацевтического обеспечения в сельской местности, население которой составляет около 31% в общей структуре населения страны, требует качественно новых подходов с учетом социальной направленности фармацевтического сектора. В первую очередь, данный подход касается исследования структуры и динамики развития аптечных учреждений сельской местности с последующим определением перспективных направлений их реформирования.

С целью исследования основных тенденций социально-экономической организации фармацевтического обеспечения населения, проживающего в сельской местности, нами проанализировано общее количество зарегистрированных лекарственных средств в Украине за период 2012–2014 гг., с последующим определением соотношения отечественных и импортных ЛС.

В ходе исследования использованы методы сравнительного анализа с использованием статистических данных структуры аптечных учреждений Украины с учетом административно-территориального распределения населения. Установлено, что с учетом превалирования аптек в сельской местности, доля которых колеблется от 64,2% в 2012 г. до 72,1% в 2014 г., количество аптечных пунктов сокращается, что снижает физическую доступность населения к лекарственным средствам.

Проведен сравнительный анализ показателей темпов роста количества аптечных учреждений и их структурных подразделений в городской и сельской местности, которые характеризуют современное состояние фармацевтического обеспечения сельских жителей Украины.

Обоснованы современные тенденции повышения социально-экономической эффективности организации развития аптечных учреждений в сельской местности Украины, которые предусматривают необходимость поиска новых логистических решений, а также внедрения новых организационных форм фармацевтического обеспечения населения сельской местности.

I. V. Kubareva, K. O. Demianik
National University of Pharmacy, Kharkiv

THE ANALYSIS MODERN TRENDS OF SOCIAL AND EFFECTIVE ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL PROVISION TO RURAL POPULATION IN UKRAINE

Key words: pharmaceutical provision, rural area, pharmacy institution, medicines, current trends; availability

A B S T R A C T

In Ukraine, the pharmaceutical provision of the rural population, which is about 31% in the total population of the country, requires a qualitatively new approaches taking into account the social orientation of the pharmaceutical sector. First of all, this approach concerns the study of the structure and dynamics of pharmaceutical institutions in rural areas, followed by determination of perspective directions of reform.

In order to study the main social trends and economic organization of the pharmaceutical provision to the population, who living in rural areas, we performed a comparative analysis of the total number of registered drugs in Ukraine for the period 2012–2014, followed by determining the ratio of domestic and foreign drugs.

The study used the methods of comparative analysis using the statistical structure of pharmaceutical institutions in Ukraine according to the administrative and territorial distribution of the population. It was found that, given the prevalence of pharmacies in rural areas, the proportion ranges from 64.2% in 2012 to 72.1% in 2014, the number of pharmaceutical points, which reduces the physical accessibility to pharmaceutical institutions and inability to provide evidence of population should range of drugs.

A comparative analysis of growth rates the number of pharmacies, as well as structural units in urban and rural areas characterize the current state of the pharmaceutical provision in rural areas of Ukraine.

Proved modern trends of increase the socio-economic efficiency the organization of pharmaceutical institutions in rural areas of Ukraine which determine necessity to search a new logistics solutions as well as implementation of new forms of the organization pharmaceutical provision of the rural population.

Електронна адреса для листування з авторами: *socpharm@nuph.edu.ua*

УДК 615.2+615.46]-057/36:614.2
Н. В. ШОЛОЙКО, канд. фарм. наук
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МЕДИЧНОЮ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЮ ПРОДУКЦІЄЮ ДОЛІКАРНЯНОЇ ДОПОМОГИ ВОЯКІВ АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

Ключові слова: стандарти надання долікарської допомоги, індивідуальні аптечки бійців, маркетинг, медичне обладнання, автоінєктор, тактичний джгут

Охорона здоров'я в Україні – один з пріоритетних напрямів державної діяльності. Право на охорону здоров'я зведено до конституційного рангу – «Людина, її життя та здоров'я, честь і гідність, недоторканість і безпека визначаються в Україні найвищою соціальною цінністю» [1].

Збереження здоров'я та життя бійців в умовах гібридної війни на Сході України є важливим та актуальним завданням системи охорони здоров'я держави. Питання щодо лікування, реабілітації та зменшення смертності поранених бійців на полі бою потребують першочергового вирішення.

Своєчасне та якісне надання медичної допомоги в багатьох випадках допомагає зберегти життя потерпілого, сприяє відновленню його боєздатності й працездатності. У цьому велику роль відіграє середній медичний персонал та безпосередньо весь особовий склад військ. Це означає, що кожен із вояків, незалежно від звання, має вміти і знати як забезпечити само- та взаємодопомогу на полі бою у разі поранення.

Минуло вже понад двадцять п'ять років від часу, коли українські вояки брали участь у великомасштабних бойових діях. Афганська війна (1979–1989 рр.) забрала життя 3 280 українців. Отримали поранення понад 8 тисяч вихідців з України. Стали інвалідами 3 560 осіб.

Нині, коли на сході України триває антитерористична операція, де гинуть і отримують поранення наші бійці, на часі пригадати досвід Афганістану [2, 3].

До 87% смертей у бою відбуваються до того, як поранений дістанеться до лікарняного закладу. Надання першої медичної (долікарняної) допомоги пораненим у перші півгодини після поранення, навіть у разі відстрочення надання першої лікарської допомоги до доби, знижує ймовірність смерті у 3 рази [7, 8].

Надання оптимальної долікарняної допомоги на полі бою та у зоні за межами обстрілу дає можливість врятувати життя та зберегти здоров'я більшій кількості поранених вояків. Забезпечення бійців індивідуальними засобами захисту, зокрема індивідуальними аптечками з раціональним наповненням медичною та фармацевтичною продукцією, дає значний шанс для бійця та його товаришів здійснити необхідну долікарняну маніпуляцію, яка зможе не тільки врятувати життя бійця, але й уникнути інвалідизації. Не менш важливим є також і забезпечення санінструкторів, медсестер, фельдшерів на різних етапах надання долікарняної допомоги та під час евакуації оптимальною та необхідною кількістю медичної та фармацевтичної продукції.

Мета дослідження – здійснити аналіз складу індивідуальних аптечок бійців, санітарних сумок та наплічників, згідно зі стандартами країн-членів блоку НАТО та країн, що регулярно ведуть військові дії. Визначити види загальноприйнятих міжнародних стандартів надання долікарняної допомоги та можливість забезпечення цих стандартів медичною та фармацевтичною продукцією вітчизняного виробництва. Виконати маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку щодо наявності необхід-

© Н. В. Шолойко, 2015

ного переліку лікарських засобів (ЛЗ) та медичних виробів (МВ) для забезпечення вояків та санінструкторів необхідною медичною та фармацевтичною продукцією.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження – система надання долікарняної допомоги країн-членів НАТО, Ізраїлю. Міжнародні стандарти та рекомендації надання допомоги на полі бою та на різних етапах евакуації поранених. Характеристика основних видів травм, отриманих у ході військових дій, та їхніх особливостей. Порівняльний аналіз складу індивідуальної аптечки вояка та наповнення ЛЗ та МВ санітарної сумки або наплічника у різних країнах та Україні. Маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ та МВ для визначення необхідних складових санітарних сумок та наплічників і можливості їх закупівлі в Україні.

Результати дослідження та обговорення

Світовий науково-технічний прогрес призвів до створення нових видів та типів надсучасної летальної зброї, що наносить комплексні поранення, але на першому місці залишаються ураження, що призводять до втрати крові.

За даними міжнародних експертів, більше 80% втрат бійців відбуваються в результаті втрати крові, локалізація поранень: близько 50% поранень – у грудну клітину, до 30% – у кінцівки, до 20% – шия та пахові ділянки [7, 9].

У військовій медицині та медицині катастроф є ключове поняття – «золота година» для надання допомоги пораненим на полі бою та постраждалим. Своєчасно надана повноцінна медична допомога дає змогу врятувати життя 90% пораненим та постраждалим. Затримка в наданні допомоги тільки на дві години призводить до того, що кількість тих, що вижили після поранення, стрімко падає до 10%, а отримана пораненими перша медична долікарняна допомога протягом першої години після поранення, навіть у разі відстрочення надання першої лікарської допомоги до доби, знижує ймовірність смерті у 3 рази [7, 8, 10].

Основні причини втрат вояків у ході АТО за аналізом директора гуманітарних програм Світового конгресу українців, з яким були згодні військові та цивільні лікарі, що надають медичну допомогу у зоні бойових дій, є такі: 60% солдатів гинуть від крововтрати; 30% – від поранень органів грудної клітини; 10% – від травм, пов'язаних з блокуванням дихальних шляхів [3].

Встановлено, що у ході бойових дій на сході Україна стикнулася з великою кількістю проблем під час евакуації та тактичної воєнно-польової допомоги; не вистачає багатьох ресурсів (броньованого медичного транспорту, гелікоптерів, літаків, та інше). Проте базові принципи надання долікарняної допомоги діють незалежно від наявного спорядження. Оскільки Україна починає сумісні стандартні тренування з НАТО та операційну сумісність з НАТО, потрібно знати ці стандарти, щоб мати змогу врятувати життя та кінцівки поранених. У 1996 р. Управлінням військової медицини США були розроблені й впроваджені перші протоколи Tactical Combat Casualty Care (TCCC) із надання першої домедичної допомоги пораненим і травмованим, у яких є чіткий алгоритм дій за різних поранень і травм.

Тактична бойова допомога пораненим (TCCC) створена для того, щоб медична допомога відповідала тактичним міркуванням. Тактична бойова допомога (Tactical Combat Casualty Care – TCCC) складається з трьох етапів: 1) допомога під вогнем (Care under Fire – CUF); 2) тактична польова допомога (Tactical field care – TFC); 3) тактична евакуаційна допомога (Tactical evacuation – TACEVAC) [4, 5, 10].

Аналіз складу аптечок бійця (вітчизняної та зарубіжних, з урахуванням досвіду країн, які постійно приймають участь у бойових конфліктах – країни НАТО, Ізраїль)

До початку бойових дій на сході України для бійців була передбачена аптечка індивідуальна (АІ-2), що була розроблена ще за часів Радянського Союзу — штатний

засіб надання само- та взаємодопомоги у разі поранень чи поразок зброєю масового ураження. Аптечками цього типу оснащують особовий склад армійських підрозділів та інших силових структур і екстрених служб. Досвід гібридної війни, що ведеться в Україні, свідчить, що аптечка АІ-2 є застарілою та не дає змоги надати пораненому бійцю належну долікарняну допомогу.

Улітку 2014 р. у Міністерстві оборони України (МО) за участю волонтерів було запропоновано декілька типів аптечок бійця (табл. 1).

Таблиця 1

Склад аптечки бійця, запропонований у 2014 році

Аптечка бійця-1	Аптечка бійця-2
- пам'ятка із інформацією про особу; - ручка; - нетравматичні компактні ножиці; - велика шпилька; - назофарингеальна трубка; - герметична оклюзійна пов'язка для закриття дефекту у стінці грудної клітки за відкритого пневмоторакса; - пункційна голка для декомпресії плевральної порожнини; - антисептик для рук; - розчин антисептика (йод, повідон-йод тощо); - асептична пов'язка; - лейкопластир; - еластичний бинт; - знеболювальний засіб (опіоїдний анальгетик) у зручній лікарській формі (шприц-тюбик, шприц); - радіопротектор (щонайменше для профілактики радіаційного ураження щитоподібної залози – калію йодид в таблетках по 0,25, № 10); - протибактеріальний засіб (антибіотик широкого спектра дії); - засіб для знезараження питної води (наприклад акватабс в таблетках, № 10); - ентеросорбент (вугілля активоване в таблетках по 0,25, № 10 або інший аналог); - протиблювотний засіб (метоклопрамід в таблетках по 0,01, № 10 або інший аналог); - 2–3 ампули розчину атропіну; - 2–3 ампули розчину дротаверину; - 2–3 ампули розчину дексаметазону; - каплі для очей (проксиметакаїн або інший аналог для місцевої анестезії); - шприци; - знезаражувальна серветка на основі спирту; - аерозоль протиопіковий	- пакети перев'язувальні медичні стерильні першої допомоги з однією подушечкою ГОСТ 1179-93 або пакет перев'язувальний медичний першої допомоги ТУ У 24.4-00306756-011:2008; - джгути кровоспинні ТУ У 21.2-24736125-003:2014; - пластирі медичні бактерицидні та фіксуючі серветки медичні згідно з ТУ У 24.4-33320366-005:2011, ТУ У 24.4-19246991-023:2011; - гентаксан порошок для зовнішнього застосування по 2 г або 5 г у пластиковому флаконі або скляному флаконі-крапельниці, або стрептоцид мазь 10% по 25 г у тубі; - рукавички медичні латексні оглядові стерильні; - налбуфін-фармакс розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл по 2 мл у попередньо заповнених шприцах № 1, № 5 або налбуфін розчин для ін'єкцій, 10мг/мл по 1мл, або буратфанолу тартрат розчин для ін'єкцій 0,2%; - ципрофлоксацин таблетки вкриті оболонкою по 500 мг № 10; - бинти медичні еластичні 5,0 х 8 см, або 8 см х 1 м, або 8см х 1,5 м, або пов'язки для фіксації м'язів та суглобів ТУ У 18.2-31301408-006:2010; - засоби кровоспинні медичні стерильні (гемостатики); - футляр або картонна упаковка, або сумка, або термопакет

Аптечка такого складу є перевантаженою ЛЗ, використання та вживання яких потребує спеціальних медичних знань. На думку автора, включати до аптечки бійця наркотичний аналгетик ризиковано та недоцільно (може бути смертельно небезпечним для пораненого). Тому було піднято питання затвердження оптимального складу індивідуальної аптечки вояка з урахуванням досвіду країн, які постійно приймають участь у бойових конфліктах (країни НАТО, Ізраїль).

Волонтери при МО намагаються комплектувати аптечки, дотримуючись стандартів НАТО для рядових бійців – Improved First Aid Kit (IFAK), які пройшли випробування боями, ефективність і обґрунтованість комплектації доведена врятованими життями [4]. Вважають, що IFAK найбільш точно відповідає запитам польової медицини

в сучасній війні. IFAK скоріше не стандарт комплектації аптечок, а концепція, яка допомагає бійцеві вижити на полі бою. Концепція змінюється, розвивається, вбираючи в себе перевірені новації тактичної медицини. Такі, наприклад, як нові препарати CELOX, OALES, широко застосовувані в Афганістані [10]. Залежно від країни НАТО, типу підрозділу і місцевості бойових дій аптечка може включати різні складові [6].

Важливо для України враховувати розробки армії оборони Ізраїлю – країни, яка постійно захищається від зовнішнього ворога. Розроблений у армії універсальний, стерильний перев'язувальний пакет-бандаж для зупинки кровотечі при травмах і пораненнях у вигляді стерильної неадгезивної серветки (10 х 17 см), закріпленої на еластичному бинті (10 см х 4,5 м), з петлею на кінці для фіксації на кінцівці, аплікатором-фіксатором для регулювання тиску на рану, клямкою і системою поступового розмотування бинта, у вакуумній упаковці, аплікатор тиску виготовлений у вигляді скоби, яка створює напругу, щільно притискає пов'язку до рани та дає змогу використовувати такий пакет як тугу пов'язку та кровоспинний джгут. Така конструкція бандажа дає можливість накласти пов'язку однією рукою і не потребує додатково ні компресійних елементів, ні еластичного бинта, ні фіксатора, ні шпильок для фіксації кінця бинта. Компактність, мала вага, стерильність і вакуумна упаковка дали можливість «ізраїльському» бандажу завоювати усі доступні ринки світу. На жаль, в Україні такі індивідуальні пакети не виробляють.

Аналіз складу індивідуальних аптечок бійця різних країн та України наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Порівняння складу індивідуальних військових аптечок різних країн

№ з/п	Складова аптечки	Країна			
		США	Німеччина	Ізраїль	Україна
1	Джгут	Джгут-кат	Джгут-кат	Джгут-кат	Джгут Есмарха
2	Перев'язка	Універсальний бандаж	Універсальний бандаж	Універсальний бандаж	ІПП, марлеві серветки, бинт
3	Кровоспинні лікарські засоби	Бинт/аплікатор просичений целоксом або (QuikQlot)	Целокс (QuikClot)	Целокс	Транексам, дицинон
4	Оклюзійна пов'язка	З клапаном	З клапаном	З клапаном	Прогумована тканина (зовнішня упаковка ІПП)
5	Назофарингеальна трубка	Є	Є	Є	Нема
6	Антибіотик	Пеніцилін	Ципрофлоксацин	Пеніцилін/ ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин
7	Знеболювальні	Мелоксикам, кетамін, морфін	Морфін у автоін'єкторі	Морфін у автоін'єкторі	Шприц-тюбик з бутарфанолом або наповнений шприц з налбуфіном

Зарубіжні аптечки укомплектовано окремими блістерами з трьох таблеток ЛЗ (знеболювальний, антибіотик, антигістамінний), що спеціально виготовляють для армії з указанням на упаковці часу прийому після поранення (через годину, через дві години). В Україні таких наборів «трійок» немає, хоча вони є рекомендованими до застосування вітчизняними лікарями.

Склад санітарної сумки (наплічника) відповідно до міжнародних стандартів

Догляд за пораненими на полі бою полягає у виборі найоптимальнішої комбінації належної медичної практики і адекватної тактики невеликих військових підрозділів. Специфіка надання медичної допомоги залежить від тактичної ситуації на полі бою,

характеру отриманих поранень, рівня знань та навичок медпрацівника, який першим контактує з пораненим, та наявного необхідного медичного обладнання. Для швидкого та ефективного введення ін'єкційних та інфузійних лікарських засобів у світовій практиці застосовують автоін'єктори, зі знеболювальними, антигістамінними ЛЗ, системи для внутрішньокісткового введення, які входять до складу індивідуальних військових аптечок та сумок санінструкторів. За допомогою індивідуальних аптечок (IFAK) та медичної сумки можна значно посилити боєздатність підрозділу.

Виходячи з досвіду участі у бойових діях країн НАТО, США та Ізраїлю існують два варіанти комплектації медичних сумок (наплічників), які мають при собі парамедики, – ТИП-2 та ТИП-3.

Середня вартість одного наплічника, укомплектованого продукцією зарубіжних виробників, за підрахунками волонтерів становить близько однієї тисячі доларів США. В Україні більшу частину необхідних ЛЗ та МВ, що входять до складу санітарного наплічника/сумки можна замінити вітчизняними аналогами, всі інші (такі як ізраїльський бандаж, джгут-кат, оклюзійна пов'язка (SAM), назофарингеальна трубка) необхідно закуповувати за кордоном (США, Британія, Ізраїль, Китай).

Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо доступності основних складових індивідуальних аптечок бійця медичних та санітарних сумок

Це дослідження було виконано з метою визначити можливість закупівлі ЛЗ та МВ, необхідних для військових потреб з надання долікарської допомоги станом на 15 квітня 2015 р. Для закупівлі за бюджетні кошти, згідно із законодавством України, ціна на ЛЗ має бути зареєстрована на сайті МОЗ України (http://mozdocs.kiev.ua/liki.php?nav=12). Для потреб МО України надається державна преференція закупівлі у вітчизняного виробника. Результати дослідження наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Аналіз ринку лікарських засобів в Україні, що входять до складу аптечок

№ з/п	Назва ЛЗ	Форма випуску	Реєстрація (так/ні)	Ціна грн./ відсутня	Виробництво в Україні (так/ні)
Кровоспинні лікарські засоби					
1	Транексамова кислота (ТХА)	Розчин для ін'єкцій 100 мг/мл, 5 мл	Так	43,00	Ні
2	Целокс (Celox Gauze)	Гранули по 15 та 35 г	Так	421,92/ 586,00	Ні
3	Целокс (Celox Gauze)	Марля високої щільності, просочена целоксом, стерильна	Так	600,00	Ні
4	Гемостоп	Стерильний порошок, 50 г, № 1	Так	120,00	Ні
5	QuikClot Combat Gauze	М'який білий стерильний бинт, просочений розчином цеоліну, ширина 7,62 см, довжина 3,64 м	Так	600,00	Ні
Знеболювальні лікарські засоби					
1	Морфін	Амп. 1%, 1 мл, № 5	Так	Відсутня	Так
2	Мелоксикам	Амп. 10 мг/мл, 1,5 мл, № 5	Так	75,27	Так
3	Фентаніл	Амп. 0,05 мг/мл, 2 мл, № 5	Так	Відсутня	Так
4	Кетамін	Амп. 50 мг/мл, 3 мл, № 5	Так	Відсутня	Так
5	Лідокаїн	Амп. 20 мг/мл, 2 мл, № 10	Так	8,77	Так
6	Диклофенак натрію	Амп. 25 мг/мл, 3 мл, № 5	Так	11,21	Так
7	Трамадол	Амп. 50 мг/мл, 1 мл/2 мл, № 5	Так	Відсутня	Так
8	Парацетамол	Фл. 10 мг/мл, 100 мл, № 12	Так	Відсутня	Так
Антибіотики					
1	Моксифлоксацин	Табл. 400 мг, № 50	Так	390,00	Так
2	Етрапенем	Фл. 1 г, № 10	Так	4442,45	Так
3	Цефтріаксон	Фл. 1 г, № 10	Так	37,60	Так

Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку МВ, які є обов'язковими у складі індивідуальних аптечок бійців та наплічників санінструкторів, свідчить, що більшість із цих необхідних товарів в Україні не виробляють (табл. 4).

Таблиця 4

Аналіз ринку виробів медичного призначення в Україні

№ з/п	Назва ВМП	Реєстрація (так/ні)	Ціна (грн.)	Виробництво в Україні (так/ні)
1	Ізраїльський бандаж	Ні	375,00	Ні
2	Джгут CAT	Ні	500,00	Ні
3	Джгут Есмарха	Так	19,30	Так
4	Декомпресійна голка (Needle Decompression Kit)	Ні	499,22	Ні
5	Післяопікова пов'язка	Так	96,00	Так
6	Оклюзійна пов'язка	Ні	468,00	Ні
7	Назофарингеальна трубка	Ні	260,00	Ні

У ході роботи здійснено аналіз фізичної доступності ЛЗ, що входять в аптечку бійця та зареєстровані в Україні, у роздрібній аптечній мережі м. Києва. З цією метою було проведено телефонне опитування близько 40 різних мережевих аптек м. Києва, у ході якого було встановлено:

– наявність у аптеках широкого асортименту антибактеріальних засобів;

– наявність широкого асортименту знеболювальних ненаркотичних ЛЗ (переважно нестероїдні протизапальні засоби);

– відсутність кровоспинних препаратів типу Целокс та Гемостоп у вигляді бинтів та гранул.

Ці ЛЗ та МВ є важливими для надання долікарської допомоги та становлять основу комплектації аптечок бійця та санітара. Вищезазначена продукція може бути використана не лише у разі бойових дій, а й для надання швидкої невідкладної допомоги у мирний час у складі автомобільних аптечок, аптечок швидкої допомоги, поліції, рятувальників тощо.

Висновки

1. На сьогодні в Україні затверджено стандарти надання долікарняної допомоги, які базуються на досвіді країн НАТО та Ізраїлю. Цими стандартами передбачено забезпечення військовослужбовців та санінструкторів специфічними видами медичної та фармацевтичної продукції.

2. Встановлено, що в Україні зареєстровано основний перелік лікарських засобів та медичних виробів, що входять до санітарної сумки санінструкторів.

3. Аналіз фізичної доступності основних складових аптечок бійця показав відсутність на вітчизняному роздрібному та оптовому фармацевтичному ринку кровоспинних препаратів типу Целокс та Гемостоп, назофарингеальних трубок, хоча вони зареєстровані в Україні.

4. На вітчизняному ринку відсутні ін'єкційні ЛЗ у формі автоін'єкторів та системи для внутрішньокісткового введення.

5. На сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку відсутні важливі складові аптечок бійця та сумки санітара, такі як: джгут типу CAT, «ізраїльський» бандаж, назофарингеальні трубки, оклюзійні пов'язки, голки для декомпресії, які входять до засобів індивідуального захисту бійців країн НАТО та Ізраїлю.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Конституція України. Ст. 3 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80/page_

2. Практичні рекомендації з надання першої медичної допомоги: Брошура-посібник / Українська Спілка ветеранів Афганістану (воїнів-інтернаціоналістів); Ред. *П. Покутний*. – К.: Новий друк, 2014. – 63 с.

3. *Юрченко В. Д., Кирилюк О. В., Гудима А. А. та ін.* Домедична допомога в умовах бойових дій: Метод. посібник. – К.: Середняк Т. К., 2014. – 80 с.

4. Тактична допомога пораненим у бою (Tactical Combat Casualty Care) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.medsanbat.info/taktichna-dopomoga-poranenim-u-boyu-tactical-combat-casualty-care/

5. *Штульман А.* «Золотой час» раненого солдата [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://army-news.ru/2014/09/zolotoj-chas-ranenogo-soldata/

6. *Стечишин В.* Врятуй себе і товариша на полі бою [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://na.mil.gov.ua/10660-vryatuj-sebe-i-tovarisha-na-poli-boyu

7. *Eastridge B. J., Hardin M., Cantrell J. et al.* Died of wounds on the battlefield: causation and implications for improving combat casualty care // J. Trauma. – 2011. – V. 71, Suppl. 1. – P. 4–8.

8. *Elster Eric A., Butler Frank K., Rasmussen Todd E.* Implications of Combat Casualty Care for Mass Casualty Events // JAMA. – 2013. – V. 310, N 5. – P. 475–476.

9. *Morrison J., Oh J., Dubose J. et al.* En-route care capability from point of injury mortality after severe wartime injury // Ann. Surg. – 2013. – N 2. – P. 330–334.

10. *Gegel B., Burgert J., Gasko J. et al.* The effects of QuikClot and Combat Gauze and movement of hemorrhage control in a porcine model // Mil. Med. – 2012. – V. 177, N 12. – P. 1543–1547.

Надійшла до редакції 01. 09. 2015.

Н. В. Шолойко
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИЕЙ ДОВРАЧЕБНОЙ ПОМОЩИ ВОИНОВ АНТИТЕРРОРИСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Ключевые слова: стандарты доврачебной помощи, индивидуальные аптечки военных, маркетинг, медицинские изделия, автоинъекторы, тактический жгут

А Н Н О Т АЦ И Я

Своевременное и качественное оказание медицинской помощи во многих случаях помогает сохранить жизнь пострадавшего, способствует восстановлению его боеспособности и работоспособности. В этом большую роль играет средний медицинский персонал и непосредственно весь личный состав войск. Это значит, что каждый военнослужащий, независимо от звания, должен уметь и знать, как обеспечить само- и взаимопомощь на поле боя при ранениях. Важно также и обеспечение санинструкторов, медсестер, фельдшеров оптимальным и необходимым количеством лекарственных средств и медицинских изделий на разных этапах оказания доврачебной помощи и во время эвакуации.

Цель исследования – проанализировать состав индивидуальных аптечек бойцов, санитарных сумок и рюкзаков согласно стандартам стран-членов блока НАТО и стран, которые регулярно ведут военные действия, а также провести маркетинговый анализ отечественного фармацевтического рынка на наличие необходимого перечня лекарственных средств и медицинских изделий.

Объект исследования: система оказания доврачебной помощи стран НАТО, Израиля; международные стандарты и рекомендации по оказанию помощи на поле боя и на разных этапах эвакуации раненых; основные виды и особенности травм, полученных в ходе военных действий.

Методы: сравнительный, дедуктивный, статистический.

Сегодня в Украине утверждены стандарты оказания доврачебной помощи, основанные на опыте стран НАТО, США и Израиля. Установлено, что в Украине зарегистрирован основной перечень лекарственных средств и медицинских изделий, входящих в состав санитарной сумки или рюкзака санинструкторов.

Анализ физической доступности основных составляющих индивидуальных аптечек военнослужащих показал отсутствие на отечественном розничном и оптовом фармацевтическом рынке кровоостанавливающих препаратов типа Целокс и Гемостоп, назофарингеальных трубок, которые зарегистрированы в Украине.

На отечественном рынке отсутствуют инъекционные лекарственные средства в форме автоинъекторов, системы для внутрикостного введения и важные составляющие аптечки бойца и сумки санитара: жгут типа «CAT», «израильский» бандаж, назофарингеальная трубка, окклюзионная повязка, иглы для декомпрессии, которые входят в средства индивидуальной защиты бойцов НАТО и Израиля.

N. V. Sholoiko
Bogomolets National Medical University, Kyiv

RECENT ISSUES OF MEDICAL AND PHARMACEUTIKAL PRODUCTS SUPPLY TO PROVIDE FIRST AID FOR ANTI-TERRORISTIC OPERATION SOLDIERS

Key words: standard pre-hospital care, military individual medical kits, medical devices, marketing, autoinectory, tactical harness

A B S T R A C T

Timely and high-quality health care in many cases is helping to save the life of the victim, the recovery of its combat capability and efficiency. In this, nurses plays an important immediate role as well as the entire staff of the troops. This means that each soldier, regardless of rank, must be able and know how to provide self-aid and mutual aid with wounds at the battlefield. It is also important to provide combat medics, feldshers, and paramedics at various stages of provision of first aid and evacuation with optimal and necessary amount of medicines and medical devices.

The research objective is to analyze the composition of the individual soldiers kits, sanitary bags and backpacks according to the standards of the NATO membering countries and the countries conducting military operations regularly as well as to conduct a market analysis of the domestic pharmaceutical market concerning the availability of the required list of medicines and medical devices.

The research subjects: the system of provision of first aid in NATO countries and Israel; international standards and recommendations of the first aid provision at the battlefield and at different stages of the evacuation of the wounded; the main types and characteristics of injuries received during combat.

Methods: comparative, deductive, statistical.

Today, there are standards of pre-hospital care approved in Ukraine based on the experience of the NATO countries, the USA, and the Israel. It was found that, in Ukraine, there is basic list of registered medicines and medical devices included into the sanitary bags or backpacks of combat medics.

Analysis of physical availability of the basic components of the individual soldier kits has shown the absence of haemostatic drugs such as Celox and Haemostop and nasopharyngeal airways registered in Ukraine at the national pharmaceutical retail and wholesale markets.

The domestic market lacks injectable drugs in the form of autoinjectors, systems for intraosseous administration, and important components of soldier first aid kits and bags of combat medics such as tourniquet of the «CAT» type, «Israeli» bandage, nasopharyngeal airways, occlusive wound dressing, and decompression needles included into the personal protective equipment of soldiers of the NATO countries and the Israel.

Електронна адреса для листування з автором: sholoiko@inbox.ru

УДК 615.243:616-08:616.33-002:658.711
А. А. КОТВІЦЬКА, д-р фарм. наук, проф., В. П. ХОДАКІВСЬКА, здобувач
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ В УМОВАХ ДІЯЛЬНОСТІ ЛІКАРНЯНИХ КАС

Ключові слова: виразкова хвороба, клініко-економічний аналіз, лікарняна каса, фармацевтичне забезпечення хворих

Сьогодні в Україні гастроентерологічні захворювання посідають 3-тє місце у структурі хронічної захворюваності населення України, 5-те — у структурі причин госпіталізації та смерті, 7-ме та 8-ме — у структурі первинного виходу на інвалідність та тимчасової непрацездатності відповідно. Окрім того, хвороби органів травлення (ХОТ) є серйозною проблемою в Україні, оскільки у більшості випадків становлять хронічну патологію.

Безперервний та рецидивуючий перебіг цих захворювань супроводжується значним зниженням якості життя хворих, що визначає ХОТ як важливу медико-соціальну проблему і зумовлює необхідність пошуку нових напрямів удосконалення профілактики й лікування цієї патології [1].

Незважаючи на постійне збільшення фінансування галузі охорони здоров'я, частка витрат на фармацевтичне забезпечення хворих, на жаль, залишається на рівні 7–8% від державних видатків на охорону здоров'я. У сучасних умовах дефіциту бюджетних коштів та відсутності обов'язкового медичного страхування все більшої актуальності набуває пошук позабюджетних джерел фінансування галузі охорони здоров'я. У зв'язку з цим важливим напрямом реформування галузі стає створення лікарняних кас (ЛК), основною метою діяльності яких є покращення рівня та якості медичного обслуговування шляхом залучення коштів населення на добровільній основі для забезпечення її членів лікарськими засобами (ЛЗ) при наданні амбулаторно-поліклінічної допомоги, лікуванні в умовах стаціонару, проведенні діагностичних обстежень [2].

Попередній досвід фармацевтичного забезпечення членів ЛК ЛЗ вказує на необхідність його вдосконалення, зокрема розгляду з позицій економічної доцільності. Враховуючи те, що система функціонує в межах фіксованого бюджету, очевидною є потреба у здійсненні систематичного оцінювання раціонального використання ресурсів ЛК із позиції клініко-економічного аналізу (КЕА) [3].

На підставі вищезазначеного, **метою** нашого дослідження було проведення КЕА стану фармацевтичного забезпечення хворих на виразкову хворобу (ВХ) в умовах діяльності ЛК із подальшим використанням одержаних результатів під час розроблення організаційно-економічних заходів щодо підвищення доступності фармацевтичної допомоги зазначеній категорії пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження нами використано ретроспективний, статистичний і клініко-економічний методи аналізу, зокрема частотний, ABC, VEN, зведений ABC/VEN/частотний аналіз.

Об'єктом дослідження були дані 2 922 листів лікарських призначень пацієнтів-членів ЛК Житомирської області з діагнозом виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, які отримували фармацевтичну допомогу протягом 2010–2014 рр.

© А. А. Котвіцька, В. П. Ходаківська, 2015

Результати дослідження та обговорення

Незважаючи на неухильне зростання загальної кількості хворих на ХОТ як у країнах світу, так і в Україні, кількість пацієнтів-членів ЛК, які отримали фармацевтичну допомогу на досліджуваній території, скоротилася з 2010 р. в 2,5 раза і становила в 2014 р. всього 278 осіб. Аналогічна негативна тенденція спостерігається й щодо кількості використаних ЛЗ, при цьому в середньому на одного хворого на ВХ припадало лише 3–4 препарати (табл. 1).

Таблиця 1

Показники споживання лікарських засобів для лікування виразкової хвороби в умовах діяльності лікарняних кас Житомирської області за 2010–2014 рр.

Найменування показника	Роки				
	2010	2011	2012	2013	2014
Кількість членів ЛК, які отримали допомогу, осіб	729	816	732	367	278
Загальна кількість спожитих ЛЗ, од.	2 720	2 696	2 560	1 516	1 154
Загальна вартість спожитих ЛЗ, грн.	98 711,45	119 782,24	104 718,70	75 049,64	59 129,08
Середня кількість спожитих ЛЗ одним хворим, од.	3,7	3,3	3,5	4,1	4,2
Середня вартість спожитих ЛЗ одним хворим, грн.	135,41	146,79	143,06	204,49	212,69

Необхідно зазначити, що на фармацевтичне забезпечення досліджуваної категорії хворих витрачено в різні періоди від 59 до 120 тис. грн. Разом з тим, середня вартість спожитих ЛЗ одним хворим на ВХ за досліджуваний період збільшилася в 1,6 раза та досягла у 2014 р. 212,66 грн.

У зв'язку з тим, що в умовах діяльності ЛК на хворих з діагнозом ВХ витрачається недостатня кількість фінансових коштів, а для лікування необхідна значна кількість препаратів, особливої актуальності набуває проблема саме раціональної фармакотерапії цих пацієнтів.

За результатами аналізу листів лікарських призначень пацієнтів-членів ЛК встановлено, що досліджуваний асортимент використаних ЛЗ у 2010 р. представлений 119 міжнародними непатентованими назвами (МНН), у 2011 р. – 111 МНН, у 2012 р. – 99 МНН, у 2013 р. – 105 МНН та у 2014 р. – 96 МНН.

Дослідження свідчать, що серед основних груп ЛЗ за АТС-класифікацією найбільшу частку становили ЛЗ групи А (засоби, що впливають на травну систему та метаболізм), групи J (протимікробні засоби для системного застосування) та групи В (засоби, що впливають на систему крові та гемопоез). Зазначені групи є основними для лікування досліджуваної нозології і в загальному обсязі виписаних препаратів за 2010–2014 рр. становили від 86,61% до 90,87% лікарських призначень.

Інші 9 фармакотерапевтичних груп (ФТГ) – V, G, L, H, R, M, N, D та C характеризувалися частотою призначень у межах 0,04–4,38%.

Результати структурного аналізу лікарських призначень за фармакотерапевтичними групами ЛЗ подано в табл. 2.

Таблиця 2

Аналіз структури лікарських призначень за фармакотерапевтичними групами лікарських засобів у 2010–2014 рр.

Назва терапевтичної підгрупи	АТС-код	Питома вага, %				
		2010	2011	2012	2013	2014
Анатомічна група A						
Засоби для лікування кислотозалежних захворювань	A02	40,33	44,62	42,19	38,92	36,66
Засоби, що застосовують у разі функціональних шлунково-кишкових розладів	A03	7,75	7,19	8,74	9,11	7,36
Засоби, що застосовують для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів	A05	0,15	0,19	0,04	0,20	–
Антидіарейні препарати; засоби, що застосовують для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечника	A07	0,19	0,22	0,04	0,13	0,09
Засоби замісної терапії, що застосовують у разі розладів травлення, включаючи ферменти	A09	0,63	0,37	0,66	0,59	0,78
Вітаміни	A11	1,40	0,67	0,39	0,72	0,69
Мінеральні добавки	A12	0,89	0,37	0,47	0,73	0,43
Разом за групою A		51,32	53,67	52,58	50,40	46,01
Анатомічна група J						
Антибактеріальні засоби для системного застосування	J01	22,35	20,88	20,08	12,27	19,67
Разом за групою J		22,35	20,88	20,08	12,27	19,67
Анатомічна група B						
Антитромботичні засоби	B01	0,55	0,70	0,63	1,32	0,69
Антигеморагічні засоби	B02	3,16	4,45	2,89	5,81	6,84
Антианемічні засоби	B03	0,30	0,29	0,31	0,86	1,56
Кровозамінники та перфузійні розчини	B05	11,58	11,17	11,76	15,96	14,65
Разом за групою B		15,59	16,32	15,59	23,94	23,74
ВСЬОГО		89,26	90,87	88,25	86,61	89,42

Як відомо, для ретроспективного оцінювання використання коштів, які виділяють на фармацевтичне забезпечення, застосовують фармакоекономічний сукупний аналіз витрат, який об'єднує три види аналізу: ABC, VEN і частотний [4].

ABC-аналіз дає змогу проаналізувати структуру витрат і виділити найбільш витратні ЛЗ [5]. Результати ABC-аналізу споживання ЛЗ хворими на ВХ наведено на рис. 1.

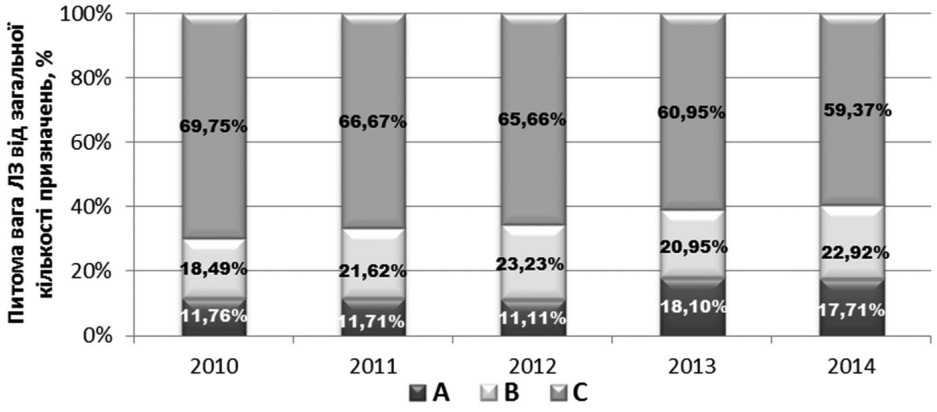


Рис. 1. **ABC-аналіз споживання лікарських засобів хворими на виразкову хворобу у 2010–2014 рр.**

За результатами АВС-аналізу витрат на ЛЗ встановлено, що в 2014 р. до складу групи А увійшли 17 МНН препаратів, які використовували лікарі при наданні фармацевтичної допомоги хворим на ВХ (17,71% від усього асортименту). Необхідно зазначити, що ці ЛЗ належали до 4 фармакотерапевтичних груп, зокрема А, В, J та Н, що, перш за все, зумовлено їх високою вартістю та тривалістю застосування. У загальному обсязі споживання ЛЗ витрати на препарати цієї групи становили 46 675,16 грн. або 78,94% від загальної суми витрат на фармакотерапію.

Групу В складали 22 ЛЗ за МНН, що становить 22,92% від загальної кількості призначень. До складу групи В увійшли препарати 5 фармакотерапевтичних груп: А, В, J, М та N. Питома вага витрат на ЛЗ за групою В становила 15,89% або 9 395,88 грн.

Група С за складом була представлена 75 ЛЗ за МНН (59,37% від усіх ЛЗ, що використовували лікарі). У складі групи С були присутні препарати всіх фармакотерапевтичних груп, які застосовували у лікуванні хворих на ВХ. Необхідно зазначити, що на значну більшість ЛЗ, які використовували лікарі, припадало 5,17% (або 3 058,04 грн.) від усіх витрат, що пов'язані з фармацевтичним забезпеченням хворих на ВХ.

Протягом 2010–2014 рр. частка препаратів, що увійшли до складу групи А, збільшилася з 11,76% до 17,71%. Частка препаратів із групи В за досліджуваний період практично не змінювалася і становила 18,49%, 21,62%, 23,23%, 20,95% та 22,92% відповідно. Разом з тим, частка препаратів із групи С зменшилася з 69,75% у 2010 р. до 59,37% у 2014 р.

Таким чином, у 2014 р. збільшилася частка препаратів із групи А на 5,95% і зменшилася частка препаратів із групи С на 10,38% порівняно з 2010 р.

Як відомо, VEN-аналіз дає змогу оцінити раціональність витрат коштів на фармацевтичне забезпечення хворих й передбачає розподіл ЛЗ за показником важливості їх призначень на групи: V – «Vital» (життєво необхідні), E – «Essential» (необхідні) та N – «Non-essential» (другорядні, неважливі) у структурі призначень [6].

Під час проведення VEN-аналізу було використано формальний підхід, за яким до групи V віднесено ЛЗ за МНН, що входять до складу Державного формуляра ЛЗ та Протоколу надання медичної допомоги хворим на виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунка та/або дванадцітипалої кишки. Якщо ЛЗ був присутній тільки у складі Державного формуляра ЛЗ або у Протоколі надання медичної допомоги хворим на ВХ, препарат набував статусу E, а при відсутності у складі обох нормативно-правових документів – статусу N [7].

Як свідчать результати VEN-аналізу, серед загальної сукупності ЛЗ, які використовували лікарі при наданні фармацевтичної допомоги хворим на ВХ у 2014 р., найбільша кількість препаратів за МНН (69,79%) належить до категорії N (другорядні), що визначає необхідність подальшого пошуку шляхів зниження витрат на другорядні ЛЗ. На ЛЗ категорії E (необхідні) припадає 9,38% від усього асортименту, а категорія V (життєво необхідні) представлена 20,83% (рис. 2).

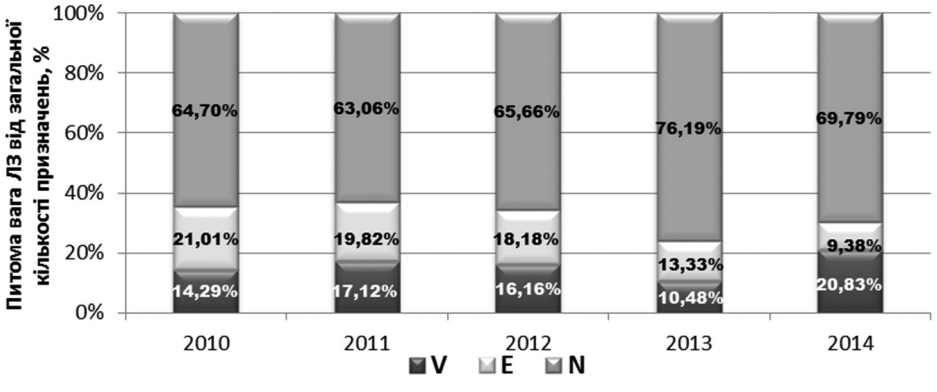


Рис. 2. **VEN-аналіз лікарських засобів, які призначали хворим на виразкову хворобу протягом 2010–2014 рр.**

VEN-аналіз свідчить, що протягом досліджуваного періоду спостерігається позитивна тенденція збільшення частки препаратів із групи V (життєво необхідні) у 2014 р. на 6,54% порівняно з 2010 р. переважно за рахунок зменшення частки ЛЗ із групи E (необхідні) – на 11,63%.

Результати комплексного КЕА подано у табл. 3.

Таблиця 3

Матриця ABC/VEN-зведеного аналізу споживання лікарських засобів хворими на виразкову хворобу у 2014 р.

Група ЛЗ	V			E			N		
	Кількість ЛЗ за МНН	Споживання		Кількість ЛЗ за МНН	Споживання		Кількість ЛЗ за МНН	Споживання	
		грн.	%		грн.	%		грн.	%
A	8	25 281,04	42,76	4	10 559,67	17,86	5	10 834,45	18,32
B	6	2 389,26	4,04	1	224,91	0,38	15	6 781,71	11,47
C	6	331,15	0,56	4	215,77	0,36	47	2 511,12	4,25
Разом	*20*	*28 001,45*	*47,36*	*9*	*11 000,35*	*18,60*	*67*	*20 127,28*	*34,04*

Проведені дослідження свідчать, що в 2014 р. на ЛЗ зі статусом V припадало 47,36% від усіх витрат, що пов'язані з фармацевтичним забезпеченням хворих на ВХ, зі статусом E – 18,60%, зі статусом N – 34,04%.

Необхідно зазначити, що в 2014 р. частка препаратів з індексом V у загальному обсязі споживання ЛЗ зменшилася майже на 20% порівняно з 2010 р. Питома вага споживання препаратів з індексом E за досліджуваний період, навпаки, демонструє протилежну тенденцію. Так, відмічається збільшення цього показника на 8,31%.

Разом з тим, частка витрат, яка припадає на ЛЗ зі статусом N, збільшалася на 11,33% за досліджуваний період, у 2014 р. вона становила 34,04%, що визначає необхідність подальшого пошуку шляхів зниження витрат на другорядні ЛЗ.

Встановлено, що у 2010–2014 рр. кількість використаних МНН ЛЗ з індексом V коливалася від 11 до 20 препаратів. Значну частку становили препарати зі статусом A/V (47,36–72,10% від загального споживання ЛЗ). До цієї групи за досліджуваний період увійшло від 6 до 10 препаратів. Групи B/V та C/V мали по 2–6 та 2–7 препаратів відповідно.

Препарати зі статусом A/E у загальному споживанні ЛЗ становили 1,56–17,86%, а ЛЗ зі статусом A/N – 5,17–19,51%.

У групі B показники питомої ваги споживання протягом 2010–2014 рр. коливалися: B/V у межах 1,67–4,04%, B/E – 0,38–3,14%, B/N – 9,73–11,47%. У менш затратній групі C частка споживання ЛЗ мала значення в межах: C/V – 0,06–0,65%, C/E – 0,36–1,71%, C/N – 2,94–4,60%. Тобто найбільшу частку витрат на фармацевтичне забезпечення хворих на ВХ становлять найбільш витратні (група A) та життєво необхідні (група V) ЛЗ.

Таке значне коливання показників вартості споживання ЛЗ протягом досліджуваного періоду зумовлює доцільність раціонального підходу до призначення ЛЗ та проведення подальших фармакоекономічних досліджень, метою яких є вибір оптимальних схем лікування хворих на ВХ.

Висновки

1. За результатами частотного аналізу лікарських призначень пацієнтів-членів ЛК встановлено, що найбільша кількість призначень припадає на ЛЗ групи A «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм», групи J «Протимікробні засоби для

системного застосування» та групи В «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез», які протягом досліджуваного періоду коливалися в межах 86,61–90,87% від загальної кількості призначень.

2. Проведений АВС-аналіз свідчить, що протягом 2010–2014 рр. частка препаратів, що увійшли до складу групи А, збільшилася на 5,95%. Частка препаратів із групи В за досліджуваний період практично не змінювалась і становила 18,49%, 21,62%, 23,23%, 20,95% та 22,92% відповідно. Разом з тим, частка препаратів з групи С зменшилася за досліджуваний період на 10,38%.

3. За результатами VEN-аналізу встановлено, що серед загальної сукупності ЛЗ, які використовували лікарі при наданні фармацевтичної допомоги хворим на ВХ у 2014 р., найбільша кількість препаратів за МНН (69,79%) належить до категорії N (другорядні), що визначає необхідність подальшого пошуку шляхів зниження витрат на другорядні ЛЗ. На ЛЗ категорії Е (необхідні) припадає 9,38% від усього асортименту, а категорія V (життєво необхідні) представлена 20,83%.

4. На підставі комплексного клініко-економічного аналізу встановлено, що у 2014 р. найбільшу частку витрат 25 281,04 грн. (42,76%) на фармацевтичне забезпечення хворих на ВХ становлять 8 ЛЗ за МНН, які є найбільш витратними (група А) та життєво необхідними (група V).

ЛІТЕРАТУРА

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік / За ред. *О. С. Мусія*. – К., 2014. – 438 с.

2. *Котвицкая А. А., Ходаковская В. П., Суриков А. А.* Международный опыт и роль больничных касс в системе здравоохранения и фармацевтического обеспечения населения // Научные ведомости Белгород. гос. ун-та. – 2013. – № 11 (154), Вып. 22/2. – С. 10–17.

3. *Akhelova S.* Phrmacoepidemiological and pharmacoeconomic estimates of a drug formulary based on the model of a clinic providing highly specialized medical care // Medical and Helth Sci. J. – 2011. – V. 8. – P. 111–114.

4. *Немченко А. С., Косяченко К. Л., Корж Ю. В.* Методика фармакоекономічної оцінки нових технологій фармакотерапії хворих на ВІЛ-інфекцію // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 1 (21). – С. 72–77.

5. *Arustaman G., Yegorov E., Lipsky S.* Clinical and Economic Analysis and its Role in Healthcare Quality Management // World Applied Sci. J. – 2013. – V. 27 (3). – P. 318–323.

6. *Фролов М. Ю., Барканова О. Н., Шаталова О. В.* Методика проведения ABC/VEN-анализа // Лекарственный вестник. – 2012. – Т. 6, № 6 (46). – С. 3–6.

7. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю Гастроентерологія» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html

Надійшла до редакції 04. 09. 2015.

А. А. Котвицкая, В. П. Ходаковская
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНИЧНЫХ КАС

Ключевые слова: язвенная болезнь, клинико-экономический анализ, больничная касса, фармацевтическое обеспечение больных

АННОТАЦИЯ

Болезни органов пищеварения являются третьей причиной обращений всех возрастных групп населения за медицинской помощью после патологий системы кровообращения и органов дыхания. В Украине ежегодно увеличивается количество больных, нуждающихся в специализированной гастроэнтерологической помощи. Кроме того, медико-демографическая ситуация обостряется в условиях сложного социально-экономического положения.

Предшествующий опыт фармацевтического обеспечения членов больничных касс лекарственными средствами указал на необходимость его совершенствования, в частности, рассмотрения с позиций экономической целесообразности.

С целью анализа фармакотерапии гастроэнтерологических больных нами был проведен клинико-экономический анализ 2 922 врачебных назначений пациентов-членов больничной кассы Житомирской области с диагнозом язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, проходивших лечение за период 2010–2014 гг.

По данным АВС-анализа установлено, что за анализируемый период доля препаратов, вошедших в группу А, увеличилась на 5,95%. Доля препаратов из группы В практически не менялась и составляла 18,49%, 21,62%, 23,23%, 20,95% та 22,92% соответственно. Вместе с тем, доля препаратов из группы С уменьшилась за исследуемый период на 10,38%.

Проведенный VEN-анализ показал, что наибольшее количество препаратов (69,79%) принадлежит к категории N (второстепенные), что определяет необходимость дальнейшего поиска путей снижения затрат на второстепенные лекарственные средства. На лекарственные средства категории Е (необходимые) приходится 9,38% от всего ассортимента, а категория V (жизненно необходимые) представлена 20,83%.

Проведение комплексного клинико-экономического анализа дало возможность определить, что в 2014 г. наибольшая часть расходов 25 281,04 грн. (42,76%), связанных с фармацевтическим обеспечением больных с язвенной болезнью, приходится на 8 МНН препаратов, которые являются наиболее затратными (группа А) и жизненно необходимыми (группа V).

A. A. Kotvitskaya, V. P. Khodakovskaya
National University of Pharmacy, Kharkiv

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ULCER IN THE TERMS OF PREPAID FUNDS

Key words: peptic ulcer, clinical and economic analysis, prepaid funds, pharmaceutical provision of patients

A B S T R A C T

Digestive diseases are the third leading cause of appeals in all age groups for medical help after the pathologies of the circulatory and respiratory system. In Ukraine, the number of patients needing specialized gastroenterological care is annually increasing. In addition, medical and demographic situation is exacerbated under conditions of a difficult social and economic situation.

Previous experience of the pharmaceutical provision of prepaid funds' (PF) members by medications pointed out the need to improve their cost-effectiveness.

In order to analyze pharmacotherapy of gastroenterological patients, a clinical and economic analysis of 4069 medical prescriptions of Zhytomyr region PF' members with gastric ulcer and duodenal ulcer treated for the period 2010–2014 was conducted.

According to ABC-analysis in the analyzed period the proportion of medications included in group A, increased by 5.95%. The proportion of medications of group B practically unchanged and was 18,49%, 21,62%, 23,23%, 20,95% та 22,92% respectively. However, in 2014 the proportion of medications of group C decreased at 10.38% in comparison with 2010.

VEN-analysis showed that the highest number of medications (69.79%) belongs to the category N (not necessary), that defines the need for further search for ways to reduce the costs of not necessary medications. Medications of the category E (essential) accounted for 9.38% of the total assortment and category V (vital) represented by 20.83%.

As a result of integrated clinical and economic analysis, it was found that in 2014 the largest part of the costs 25 281.04 UAH (42,76%), associated with the pharmaceutical provision of patients with peptic ulcer disease, accounts for 8 INN, which were the most expensive (group A) and vital (Group V).

Електронна адреса для листування з авторами: socpharm@ukr.net

УДК: 615.375:638.1:615.453.3:001.891.53
Б. Т. КУДРИК, аспірант, О. І. ТИХОНОВ, д-р фарм. наук. проф.,
О. Г. БАШУРА, д-р фарм. наук. проф.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИВЧЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: імуностимулювальні лікарські засоби, фармацевтичний ринок, державна реєстрація, продукти бджільництва, перга

Згідно з сучасними епідеміологічними даними часті респіраторні, вірусні та вірусно-бактеріальні захворювання посідають провідне місце у структурі захворюваності в Україні.

Серед причин, що сприяють розвитку зазначеної патології у хворих, особливе місце посідають індивідуальні та вікові особливості імунітету. У зв'язку з цим у програмі комплексної реабілітації на всіх етапах відновлювального лікування одним із основних заходів є імунореабілітація [1, 2].

Як відомо, порушення механізмів імунітету відіграє вирішальну роль у патогенезі первинного імунодефіциту, імунопатологічних атопічних і неатопічних захворювань, захворювань, пов'язаних з утворенням імунних комплексів, аутоімунних захворювань, лімфопроліферативних процесів. Використовуючи вибірковий вплив на клітини імунітету різних лікарських засобів, виявляється можливим їх застосовування з метою пригнічення або стимулювання імунних реакцій [3].

Під імунотерапією розуміють різноманітний вплив на систему імунітету з метою припинення патологічного процесу.

Завданнями імунотерапії є підвищення зниженої імунореактивності, пригнічення підвищеної імунореактивності у разі алергії, заміщення відсутніх факторів імунореактивності [4].

Таблиця 1

Класифікація видів імунотерапії

Принципи поділу	Види імунотерапії
За особливостями лікування різних захворювань	• Імунотерапія захворювань із підвищеною імунореактивністю • Імунокорекція первинних і вторинних імунодефіцитів • Імунотерапія пухлин і лімфопроліферативних захворювань • Імунотерапія посттрансплантаційних реакцій • Імунокорекція репродуктивних порушень
За дією на різні ланки імунітету	Місцева, загальна, комбінована, монотерапія
За механізмом дії	Специфічна, неспецифічна
За видом впливу на імунну систему	Активна, пасивна

Найчастіше у клінічній імунології використовують класифікацію імунотерапії за дією на різні ланки імунітету, згідно з якою вирізняють загальну, місцеву, комбіновану та моноімунотерапію [5, 6].

Загальна імунотерапія передбачає введення препарату в організм і його рівномірну дію на лімфоїдну тканину. Місцева (регіонарна) терапія включає електрофорез, інгаляції, промивання. Доцільність такого лікування зумовлена зниженням резорбтивної загальної або токсичної дії та найбільшим впливом на місцеві фактори імунітету, які нерідко відіграють провідну роль у припиненні патологічного процесу [7].

© Колектив авторів, 2015

Комбінована терапія – застосування кількох препаратів, що діють на різні ланки імунітету, і поєднання різних способів загального і місцевого впливу.

Досить часто імунологи також користуються поняттями специфічної та неспецифічної імунотерапії. Специфічна імунотерапія передбачає використання препаратів антигенів або антитіл, специфічних відносно збудника або алергена. У разі неспецифічної імунотерапії використовують інші види впливу на імунну систему, включаючи хімічні та фізичні фактори [8, 9].

Імунотерапію та імунопрофілактику захворювань, пов'язаних із порушеннями імунітету, здійснюють із використанням препаратів хімічної або біологічної природи, що мають імунотропну активність. Умовно ці лікарські засоби можна розподілити на 4 групи: імуномодулятори, імунокоректори, імуностимулятори, імунодепресанти [10].

Імуномодулятори – лікарські засоби з імунотропною активністю, які в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи (ефективний імунний захист) [10].

Імунокоректори (імуномодулятори «прицільної дії») – імунотропні засоби, що нормалізують конкретну порушену ланку імунної системи (компоненти або субкомпоненти Т-клітинного імунітету, В-клітинного імунітету, фагоцитозу, комплементу) [10].

Імуностимулятори – засоби, які посилюють імунну відповідь (лікарські препарати, харчові добавки, ад'юванти та інші різні агенти біологічної або хімічної природи, що стимулюють імунні процеси).

Імуномодулятори є самими ефективними та перспективними лікарськими засобами щодо корекції імунної системи організму [11].

Необхідність споживання людиною імуномодулювальних лікарських засобів зумовлена значенням імунної системи в функціонуванні та регулюванні окремих фізіологічних процесів. Імунна система захищає організм від дії різних чужорідних агентів — мікробних, вірусних, паразитарних, рослинних і тваринних. Вона знищує власні тканини і клітини організму, які піддалися патологічним змінам. За її участю відбуваються інфекційні, запальні, алергічні, аутоімунні та інші процеси. Нормально функціонуюча імунна система забезпечує організму людини високий рівень захисту, а її розлади є причиною ряду захворювань. Імуномодулювальні препарати є класом синтетичних, біотехнологічних і природних речовин, здатних впливати на функціонування як всієї імунної системи, так і окремих її ланок, внаслідок чого змінювати силу, характер і спрямованість імунних реакцій організму [12].

Імуномодулятори сьогодні використовують і для лікування захворювань різної етіології, патологічних станів і для їх профілактики.

Отже, актуальним є визначення тенденцій споживання окремих лікарських препаратів імуномодулювальної дії і груп в цілому.

Попит на цю групу препаратів має певні сезонні коливання, змінюється під впливом захворюваності, цінової політики виробників, активної маркетингової діяльності та ін. [13].

Мета роботи – визначення актуальності та доцільності розроблення нових імуномодулювальних лікарських та лікувально-профілактичних засобів на основі продуктів бджільництва – перги та меду натурального порошкоподібного на підставі аналізу асортименту імуномодулювальних препаратів на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження було виконано пошук, аналіз, узагальнення та систематизацію інструкцій до медичного застосування цих лікарських засобів (ЛЗ) за допомогою

електронної бази Державного реєстру ЛЗ [13] та Компендіуму [14] із використанням елементів, запропонованих алгоритмом маркетингових досліджень асортименту ЛЗ на фармацевтичному ринку України.

Результати дослідження та обговорення

За даними ДУ «Державний експертний центр МОЗ України» станом на 01. 06. 2015 р. на території України зареєстровано (перереєстровано) 112 найменувань імуномодулювальних ЛЗ та 176 їх номенклатурних позицій, що згідно з міжнародної класифікацією АТС мають код L03 – «Імуномодулятори». Ці ЛЗ випускають 78 виробників із 20 країн світу і зареєстровані 83 заявниками з 21 держави.

Результати досліджень свідчать, що на фармацевтичному ринку імуномодулятори вітчизняного виробництва займають 39,8% (найбільшу кількість ЛЗ серед них виробляють ПрАТ «Біофарма», м. Київ (11 торгівельних назв (ТН) ЛЗ або 14,3%), ПАТ «Фармстандарт-Біолік», м. Харків (9 ТН або 12,9%) та ТОВ «Люм'єр Фарма», м. Київ (7 ТН ЛЗ або 8,6%)). Домінують лікарські препарати іноземного виробництва, на їх частку припадає 60,2%, серед них значно переважають виробники Російської Федерації (47 ТН ЛЗ), Німеччини (11 ТН ЛЗ), Індії, Італії, Ірландії, Литви (по 6 ТН ЛЗ). Виробники Швейцарії, Аргентини (по 4 ТН ЛЗ), Австрії, Ізраїля, Данії, Китаю (по 2 ТН ЛЗ) та інших країн постачають невелику кількість імуномодуляторів (рис. 1).

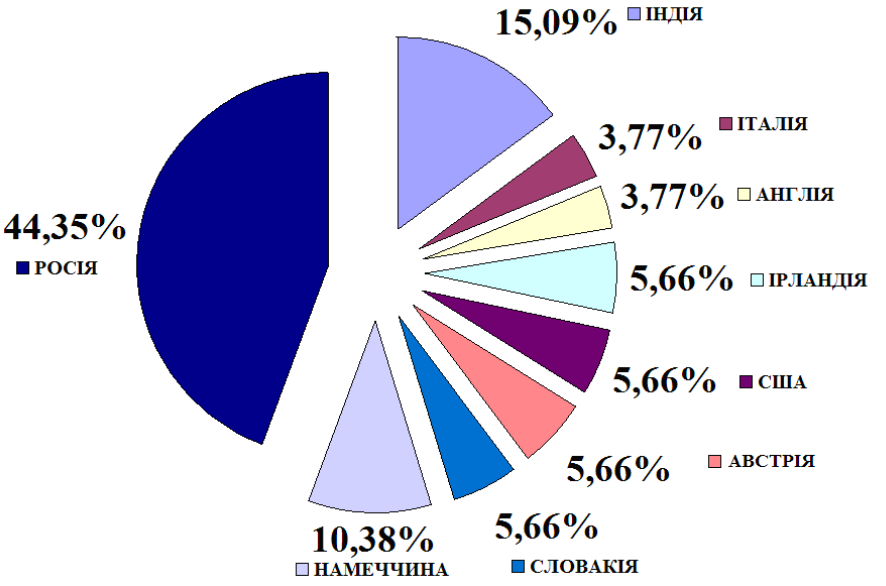


Рис. 1. **Сегментація фармацевтичного ринку України імпортними імуномодулювальними лікарськими засобами**

Аналіз імуномодуляторів залежно від виду лікарської форми свідчить, що на ринку України препарати аналізованої групи представлені твердими, рідкими, м'якими та аерозольні лікарськими формами. На частку твердих лікарських форм (порошки, гранули, таблетки, капсули, пастилки, порошки ліофілізовані, подрібнена лікарська рослинна сировина (ЛРС) – корені та кореневища валеріани) припадає більше половини позицій – 55,13%, на рідкі лікарські форми (краплі, розчини для ін'єкцій та інфузій, настойки, сиропи, рідини, суспензії, рідкі екстракти) – 35,22%, м'які (мазі, лініменти, супозиторії) – 8,51%, аерозольні (спреї) – 1,14% (табл. 2).

Таблиця 2

Структура асортименту імуномодулювальних лікарських засобів

Назва лікарської форми	Кількість	%
Тверді ЛФ		
Ліофілізований порошок	50	28,42
Таблетки	21	11,93
Порошок	18	10,23
Капсули	6	3,41
Пастилки	1	0,57
Гранули	1	0,57
Разом	97	55,13
Рідкі ЛФ		
Розчини для ін'єкцій та інфузій	37	21,00
Настойки	9	5,11
Краплі	7	4,00
Сиропи	3	1,70
Рідини	3	1,70
Рідкі екстракти	2	1,14
Суспензії	1	0,57
Разом	62	35,22
М'які ЛФ		
Супозиторії	12	21,12
Мазі	2	3,52
Лініменти	1	1,76
Разом	15	26,4
Аерозольні ЛФ		
Спреї	2	1,14
Разом	2	1,14
Всього	176	100,0

Фармацевтичний ринок України представлений імуномодуляторами рослинного, тваринного, бактеріального, синтетичного та комбінованого походження. Частка фітопрепаратів становить 15,9%, серед них домінують препарати на основі ехінацеї (78,6%), причому більшість із них – вітчизняного виробництва (77,3%). Лікарських засобів на основі перги на сьогодні не зареєстровано, що відображає перспективу його створення.

За даними інструкцій для медичного застосування, безрецептурному відпуску лікарських засобів із аптек та їхніх структурних підрозділів підлягають 30,1% імуномодуляторів. З яких 58,5% (103 ТН ЛЗ) препаратів мають термін придатності 2 роки, а 25,6% (45 ТН ЛЗ) – 3 роки (рис. 2).

Проведені маркетингові дослідження підтверджують актуальність створення вітчизняного імуномодулятора на основі продукту бджільництва – перги як нової діючої субстанції.

Перспективою дослідження є подальший науковий пошук із розроблення та впровадження в медичну та фармацевтичну практику оригінальних апіпрепаратів на основі продуктів бджільництва.

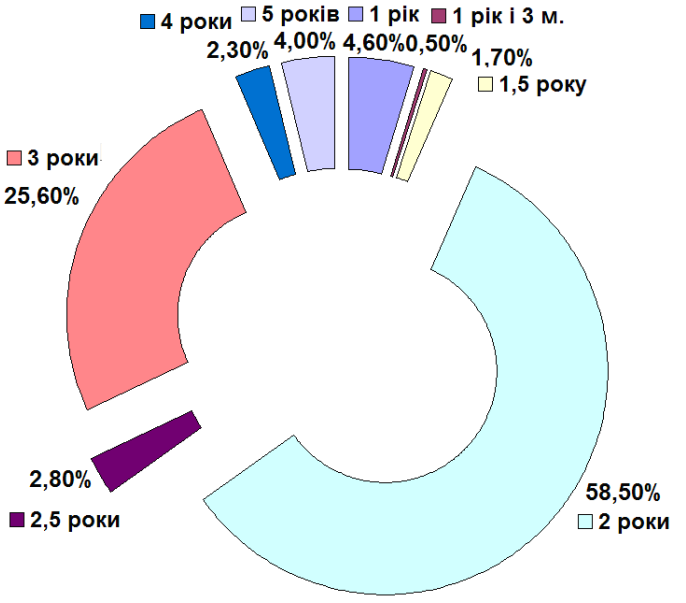


Рис. 2. **Сегментація імуномодуляторів залежно від терміну придатності**

В и с н о в к и

1. На підставі проведеного аналізу станом на 01. 06. 2015 р. встановлено, що вітчизняний фармацевтичний ринок насичений імуномодулювальними ЛЗ – на території України 112 найменувань імуностимуляторів та 176 їх номенклатурних позицій. Домінують лікарські препарати іноземного виробництва, на їх частку припадає 60,2% ЛЗ.

2. Визначено, що найчастіше виробниками імуномодулювальних ЛЗ є підприємства Російської Федерації та Німеччини. Частка імуномодуляторів рослинного походження є досить низькою – 15,9%, серед лікарських засобів на основі продукту бджільництва – перги – не зареєстровано жодного препарату, що дає змогу сказати про перспективу його створення.

3. Встановлено, що безрецептурному відпуску підлягають 30,1% імуномодуляторів, із яких 58,5% препаратів мають термін придатності 2 роки, а 25,6% – 3 роки.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Ao Y., Chen J., Yue J., Peng R. X.* Effects of 18alpha-glycyrrhizin on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of glibenclamide in alloxan-induced diabetic rats // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – V. 587, N 1–3. – P. 330–225.

2. *Gascon Fernando de la Fuente, David Puente Javier, Lozano Jesus*. On macroeconomic characteristics of pharmaceutical generics and the potential for manufacturing and fuzzy conditions / Gascon Fernando de la Fuente // Artificial Intelligence in Medicine. – 2007. – V. 14, Issue 3. – P. 223–235.

3. *Lim W.Y., Chia Y.Y., Liong S.Y. et al.* Lipoprotein lipase expression, serum lipid and tissue lipid deposition in orally-administered glycyrrhizic acid-treated rats // Lipids. Health. Dis. 2009. – N 29. – P. 8–31.

4. *Nick J. Fox, Kattie J. Ward*. Pharma in the bedroom… and the kitchen… the pharmaceuticalisation of dail life // Sociology of Health and Illness. – 2008. – V. 30, N 6. – P. 856–868.

5. *Koga K., Ka-washima S., Shibata N., Takada K.* Novel formulations of a liver protection drug glycyrrhizin // Yakugaku Zasshi. – 2007. – V. 127, N 7. – P. 1103–1114.

6. *Hanje A. J., Fortune B., Song M. et al.* The use of selected nutrition supplements and complementary and alternative medicine in liver disease // Nutr. Clin. Pract. – 2006. – V. 21, N 3. – P. 255–272.

7. *Lu L.G., Xu H. J., Wang Y. J. et al.* Therapeutic effect of diammonium glycyrrhizinate lipid ligand on carbon-tetrarchloride induced fatty livers in rats // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2005. – V.13, N 10. – P. 786–788.

8. *Tripathi M., Singh B. K., Kakkar P.* Glycyrrhizic acid modulates t-BHP induced apoptosis in primary rat hepatocytes // Food. Chem. Toxicol. – 2009. – V. 47, N 2. – P. 339–347.

9. *Zeng C. X., Yang Q., Hu Q.* A comparison of the distribution of two glycyrrhizic acid epimers in rat tissues // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmaco-kinet*. – 2006. – V. 31, N 4. – P. 253–258.

10. *Белобородова Н. В., Попов Д. А.* Эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения при бактериальных инфекциях // Анест. и реан. – 2006. – № 6. – С. 72–75.

11. *Попович В. П.* Дослідження асортименту гепатопротекторів на фармацевтичному ринку України // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С.75–81.

12. *Пестун І. В., Торохтій О. М.* Методика визначення тенденцій попиту на лікарські засоби імуностимулюючої дії // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – № 1 (9). – С. 45.

13. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.kiev.ua/

14. Компендіум on-line [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://compendium.com.ua/

Надійшла до редакції 29. 07. 2015.

Б. Т. Кудрик, А. И. Тихонов, А. Г. Башура
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: иммуностимулирующие лекарственные средства, фармацевтический рынок, государственная регистрация, продукты пчеловодства, перга

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время очень важным является определение тенденций потребления отдельных лекарственных препаратов иммуномодулирующего действия и групп в целом, поскольку спрос на эту группу препаратов имеет определенные сезонные колебания, изменяется под влиянием заболеваемости, ценовой политики производителей, их активной маркетинговой деятельности и др.

Цель исследования – определение актуальности и целесообразности разработки новых иммуномодулирующих лекарственных и лечебно-профилактических средств на основе продуктов пчеловодства – перги и меда натурального порошкообразного.

В ходе исследования проведен поиск, анализ, обобщение и систематизация данных с помощью электронной базы Государственного реестра лекарственных средств и Компендиума с использованием элементов, предложенных алгоритмом маркетинговых исследований ассортимента лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины.

Установлено, что фармацевтический рынок Украины достаточно насыщенный иммуномодулирующими лекарственными средствами, доминируют фармацевтические препараты иностранного производства, что, в свою очередь, усиливает необходимость создания отечественных, новых, качественных и конкурентоспособных иммуномодулирующих лекарственных средств.

B. T. Kudrik, O. I. Tikhonov, O. G. Bashura
National Pharmaceutical University, Kharkiv

STUDY DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET IMMUNOMODULATORY DRUGS

Key words: immune-boosting drugs, pharmaceutical market, state registration, bee products, bee bread

A B S T R A C T

At the present time it is very important to determine trends in the consumption of certain drugs and immunomodulatory action groups as a whole, because the demand for this group of drugs has certain seasonal fluctuations, changes under the influence of disease, the pricing policy of manufacturers, their active marketing activities and others.

Goal is determining the relevance and feasibility of the development of new drugs and immunomodulatory therapeutic and preventive medicines based on bee products – pollen and natural honey powder.

The study was carried out the search, analysis, compilation and systematization of data using an electronic database of the State Register of medicines (drugs) and the Compendium of using elements of the proposed algorithm drugs range of market research in the pharmaceutical market of Ukraine.

Our work found that the pharmaceutical market of Ukraine quite intense immunomodulatory drugs, of which is dominated by foreign-made pharmaceuticals, reinforces the need for the creation of national, new, high quality and competitive immunomodulatory drug.

Електронна адреса для листування з авторами: bohdankudryk@gmail.com

УДК 615.1:378

Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фарм. наук, проф.,
О. М. ЗАЛІСЬКА, д-р фарм. наук, проф., О. В. БРЕЗДЕНЬ
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ФОРМУВАННЯ НОВИХ НАПРЯМІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ ТА ОСВІТИ НА ОСНОВІ ПУБЛІКАЦІЙ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ»

Ключові слова: «Фармацевтичний журнал», фармацевтична інформатика, Державна фармакопея, фармакоекономіка, довідники лікарських засобів

У 60-х роках XX століття «Фармацевтичний журнал» був одним із небагатьох україномовних наукових видань у фармації, він видається з 1928 р. у Києві. Він десятиліттями віддзеркалював професійну проблематику, теоретичні та аналітичні дослідження, стан та перспективи розвитку системи аптечних закладів, підготовки кадрів. На даний час засновниками є Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Нашою метою було узагальнити роль і значення наукових публікацій у «Фармацевтичному журналі» як системного фактора формування напрямів науки та освіти у фармації, впровадження нових навчальних дисциплін, зокрема фармацевтичної інформації (інформатики), фармакоекономіки у вищу фармацевтичну школу України. Також окреслити напрями перспективних досліджень на основі довідників про лікарські засоби, які мають більш як столітню історію застосування у фармації та набувають сучасну доказову базу про ефективність.

Матеріали та методи дослідження

У XX ст. окремі напрями досліджень базувалися на світових концепції та методології, нових дисциплінах, зокрема теорії інформації (інформатики), дещо пізніше – системі спостережень, спеціально опрацьованих у доказовій медицині. Вже на той період часу у світі та в Україні існувала науково-прикладна та соціальна потреба ефективного пошуку, оброблення та систематичного забезпечення лікарів, провізорів, пацієнтів та хворих інформацією про лікарські засоби (властивості, механізм дії, порядок прийому та багато інших параметрів). Здійснено ретроспективний аналіз публікацій у «Фармацевтичному журналі», які включали обґрунтування нових напрямів фармацевтичної науки з впровадженням нових навчальних дисциплін.

Результати дослідження та обговорення

Медична та фармацевтична інформатика (поряд з обгрунтуванням методології пошуку, зберігання, поширення відповідних даних) систематизувала джерела інформації про лікарські засоби (ЛЗ), бібліотечно-бібліографічних способів їх кодування, включаючи монографії, довідники, підручники, періодичні видання [1, 2]. Відзначимо, що все це здійснювали на паперових носіях. На той час активно використовували системи кодування та пошуку потрібної інформації у публікаціях за УДК, ББК, каталогами, перфокартами.

Уже в XXI ст. ми одержали можливість працювати з енциклопедичними виданнями довідника «Компендіум. Лікарські засоби».

Бібліотечно-бібліографічна інформація, її пошук активно розвивалися з використанням алфавітних, предметних ознак, різноманітних каталогів. Формалізувалися

© Колектив авторів, 2015

пошуковий опис конкретного документу – книги, статті, звіту та пошуковий образ запиту «прохання видати необхідні документи». Спеціальні дослідження виконували для уніфікації, логічного порівняння пошукового образу-запиту та документу з метою спрощення пошуку, більшої ймовірності одержання бажаного документу [3].

З'явилися стандартизовані бібліографічні описи публікацій, а у 1892 р. створено Універсальну десяткову класифікацію, і сучасна друкована продукція повинна обов'язково мати цифровий індекс УДК. У 2000 р. Книжкова палата України здійснила фундаментальне видання УДК вперше українською мовою, включаючи фармацевтичну термінологію [4].

Щодо класифікації базової фармацевтичної термінології в УДК, професор М. М. Туркевич у кінці 60-х рр. XX ст. на семінарі «Класифікація науки» висловив такі спостереження:

індекс 61 – Медичні науки;

індекс 615 – Фармакологія. Терапія. Токсикологія;

індекс 615.1 – Загальна та професійна фармація;

далі індекс 615.01 – Окремі питання фармакології;

індекс 615.014 – Практична фармація. Фармацевтична практика (виготовлення лікарських засобів).

Насправді, фармація – це самостійна наука і дисципліна, яка не є у науковому плані та у разі виготовлення лікарських засобів внутрішнім елементом фармакології.

На думку професора М. М. Туркевича, на той час на етапі розвитку медичних наук індекс 615 мав включати «Фармакологія. Терапія. Токсикологія. Фармація»!

Проблема підлягала теоретичній дискусії щодо практичних аспектів використання галузевих індексів, і у 1979 р. проф. Р. М. Піняжко, проф. Б. Л. Парновський представили технологію оперування з ними для політематичних фармацевтичних документів [3]. Таким чином, фармацевтична інформація, перш за все щодо лікарських засобів, є складовою міжнародних інформаційних систем.

Одночасно фармацевтична наука та практика мають професійні, без перебільшення унікальні, документи з багатовіковою історією. Це фармакопеї, довідники про лікарські засоби, рецептурні мануали. На період виходу у світ фармакопеї цей документ не лише формалізує, стандартизує вимоги до лікарських засобів, а й є узагальненою фіксованою моделлю стану фармацевтичної науки (фармацевтичних знань).

У зв'язку з систематичним впровадженням нових лікарських засобів, удосконаленням методів їх виробництва, аналізу та відповідної апаратури виходять нові видання фармакопеї, які відтворюють новий рівень розвитку фармацевтичної науки (нові фармацевтичні знання). Опрацьована проф. Б. Л. Парновським методика порівняння кількісних показників знань в окремій фармакопеї та порівняння їх з попередніми (наступними виданнями). При розрахунках загальний термінологічний словник фармакопеї поділяється на словники, кількість термінів яких, динаміка наведена для порівняння VII (1937), X (1968).

Таблиця 1

Кількість термінів, зокрема нових, у фармакопеї X видання порівняно з VII виданням

Словники	VII	X	Аналогічні у VII та X	Нові
Фармакопейні статті	617	738	207	531
Хімічні речовини	247	581	217	364
Медико-біологічні терміни	60	223	25	198
Загально наукові терміни	253	582	207	375
Апаратура, лабораторний, аптечний посуд	69	198	38	100
Всього	1568	2517	847	1670

На основі розрахунків за математичною теорією інформації [2], інтегральна кількість інформації фармації у VII виданні фармакопеї становить 13 200 біт, а в X виданні – 22 500 біт. Збільшення кількості нової інформації (знань) у фармакопеї X видання (1968) становить 14 000 біт. Аналогічно можна провести порівняння для видань фармакопеї України I (2001) та II фармакопеї України (2014). Аналіз інформації на певний період часу дає змогу виявити тенденції розвитку фармацевтичної науки та формування нових дисциплін, їх термінологічного апарату.

На наш погляд, цікаво показати на прикладі деяких організаційно-економічних дисциплін – фармацевтичної інформатики, фармакоекономіки, доказової фармації – розвиток їх термінологічного апарату і впровадження в Україні.

В Україні проф. Б. Л. Парновський та проф. Р. М. Піняжко (1979) обґрунтували предмет, об'єкти та методи досліджень науки «Фармацевтична інформація (інформатика)» [3, 4]. Автори зазначили, що для оперування інформаційними мовами дескрипторного типу (ключовими словами) застосовуються пошукові тезауруси, і це є особливо актуальним на сучасному етапі використання комп'ютерно-інформаційних технологій та мережі інтернет. Також проф. Б. Л. Парновський довів, що Державну фармакопею можна розглядати (у широкому значенні цього терміна) як тезаурус фармацевтичних знань, а зміни в кожному новому виданні фармакопеї відносно попереднього моделюють розвиток фармацевтичної науки (за період між виданнями). Тому використання термінів у Державній фармакопеї є особливо важливим [5].

У 1974 р. корифей фармацевтичної науки, професор Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Микола Михайлович Туркевич у своїй статті «Роль фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я» у «Фармацевтичному журналі» зазначив, що «фармацевтичні науки стали тісно переплітатися з економічними науками» [7].

Починаючи з 2000 р., проф. О. М. Заліська та проф. Б. Л. Парновський обґрунтували і впровадили у вітчизняну практику систему наукових досліджень і викладання нової дисципліни «Фармакоекономіка» [8, 9]. Вперше в Україні системно було опрацьовано Програму фармакоекономічної оцінки лікарських засобів в Україні та типову навчальну програму «Фармакоекономіка», створено навчальні посібники у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (на кафедрі організації і економіки фармації та технології ліків ФПДО) [10–12]. Усе це сприяло розвитку фармакоекономічних досліджень та навчальних технологій з фармакоекономіки в Україні.

Проведений аналіз публікацій за 1998–2002 рр. у медичних і фармацевтичних виданнях України свідчить, що їх кількість зросла в 7,3 раза, причому найбільша кількість статей з тематики «Фармакоекономіка» було опубліковано у «Фармацевтичному журналі», в якому з 2001 р. уже діяла постійна рубрика «Фармакоекономіка», основна питома вага публікацій із тематики фармакоекономічного аналізу припадала на такі фармацевтичні видання: «Фармацевтичний журналі», «Еженедельник Аптека», «Аптека Галицька», «Клінічна фармація», «Ліки України», «Фармацевт-Практик». Шляхом системного впровадження освітніх програм, навчальних посібників із фармакоекономіки у до- і післядипломну підготовку провізорів у період 2000–2004 рр., та після захисту докторської дисертації, присвяченої теорії і практиці фармакоекономіки в Україні [9], розпочалися активні наукові дослідження з опрацювання та адаптації методології фармакоекономічного аналізу при поширених захворюваннях в Україні. На даний час фармакоекономічні підходи, методики і моделі обґрунтовані і апробовані у 32 кандидатських та 4 докторських дисертаціях, які захищені у Києві, Львові, Харкові. Їх динаміку подано на рисунку.

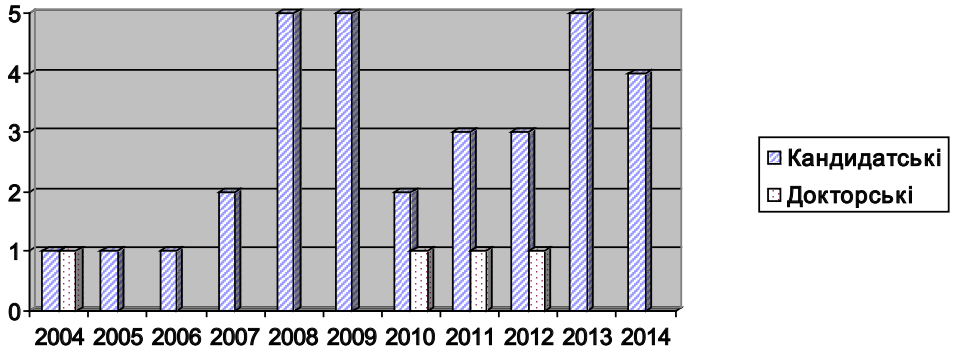


Рис. **Динаміка дисертаційних робіт із тематики фармакоекономічного аналізу в Україні**

Можна констатувати, що наукові школи з фармакоекономічних досліджень сформувались у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького та НФаУ (Харків). Низку досліджень виконують науковці медичних університетів Вінниці, Івано-Франківська, Києва, Одеси, Тернополя. Опрацьовано методики фармакоекономічного аналізу «Мінімізація вартості», «Вартість–ефективність», «Вартість–користь». В останні роки апробовано методики «Розподіл ризику» (для протипухлинних інноваційних препаратів), «Вартість–вигода» – для бронхоінгаляторів [12].

Вагому роль відіграють дослідження з фармакоекономіки та аналізу споживання ліків у встановлених добових дозах, розвитку формулярного забезпечення, які здійснюють спеціалісти ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Роль та значення сучасної фармакоекономіки у системі вищої фармацевтичної освіти полягає у забезпеченні зв'язку між доказовою медициною, доказовою фармацією та економічною оцінкою медичних технологій для використання ефективних, безпечних, економічно вигідних лікарських засобів, які забезпечують належну якість життя хворих при обмеженому фінансуванні охорони здоров'я [14].

На даний час рубрики «Фармакоекономіка» діють у багатьох провідних фармацевтичних виданнях: «Фармацевтичний журнал», «Ліки України», «Вісник фармакології і фармації» (Київ), «Фармацевтичний часопис» (Тернопіль), «Вісник фармації», «Клінічна фармація» (Харків).

У 2007 р. саме у «Фармацевтичному журналі» на підставі аналізу даних літератури автори узагальнили та подали власне визначення поняття «доказова фармація» (Evidence-based Pharmacy) як нова ера в розвитку фармації, яка інтегрує знання з фармакоекономіки та фармацевтичної опіки і зосереджується на встановленні достовірних даних про використання лікарських засобів при доведеній ефективності, безпечності, економічній вигоді та результатах фармацевтичної опіки [14]. Авторами було обґрунтовано, що доказова фармація базується на доказових даних, результатах фармакоекономічної оцінки лікарських засобів та системному інформаційному забезпеченні фармацевтичної допомоги. У «Фармацевтичному журналі» у 2009–2010 рр. було опубліковано статті з оцінки медичних технологій (англ. HTA) та фармацевтичної профілактики, триває інтенсивний розвиток їх методології та впровадження у навчальний процес провізорів [15–17].

На сучасному етапі розвитку фармації проведений авторами аналіз даних у мережі інтернет свідчить, що лише термін доказова фармація «evidence-based pharmacy» подано в англомовній Вікіпедії та Англійському медичному словнику. Відповідно до

цих джерел, доказова фармація (Evidence-based Pharmacy) – це практика фармації, коли фармацевт приймає рішення, беручи до уваги сучасні найкращі докази ефективності ліків, власний досвід, а також потреби і прихильність пацієнта до лікування. Також уперше термін «доказова фармація» включено до Медичного словника Мосбі (8 видання, 2009 р.).

Спеціальний інтерес представляють багатомовні довідники лікарських засобів, які мають столітню історію. У них охарактеризована сукупність ліків певного періоду з врахуванням факторів лікарської форми, використання рослин та засобів рослинного і тваринного походження. Цікавою інформацією є виявлення препаратів, які мають більш як столітню історію застосування –препарати-класики, періоду їх використання. І у періоду розвитку теорії та практики комп'ютерних перекладів багатомовні довідники є надзвичайно корисними, бо відображають рівень розвитку знань у різних країнах.

Нами проведено аналіз довідника «Лексикон фармацевтичних синонімів» (видання 1892–1918 рр.), який містить дані на 4 мовах – польській, німецькій, англійській та російській і був виданий у Варшаві [18]. Цей довідник систематизований аптекарем Владиславом Віорогувським та учасниками Варшавського фармацевтичного товариства, в якому в алфавітному порядку було наведено дані про 6 914 лікарських засобів.

Слід зазначити, що при підготовці цього Лексикону були використані як джерела інформації: Фармакопея австро-кастренська 1820 р., Фармакопея польська 1817 р., Словник фармацевтичних назв Крузе 1882 р., Довідник «Фармацевтичні синоніми» Шульца 1889 р., тобто досліджуваний Лексикон містить узагальнені дані про лікарські засоби за попередні 50 років. Також були використані публікації з періодичних видань «Часопис Товариства аптекарів львівських», російського «Фармацевтического журналу», німецького «Архів Фармації» та «Бюлетень фармації».

Закономірно, що у цьому довіднику широко представлені рослинні лікарські засоби. Цікаво було проаналізувати, які лікарські рослини залежно від сировини було включено у цей довідник, результати подано у табл. 2.

Таблиця 2

Структура лікарських засобів рослинного походження у Лексиконі фармацевтичних синонімів 1892–1918 рр.

Лікарські засоби	Кількість
Трава	612
Корені	491
Кора	214
Насіння	155
Квітки	117
Листя	112
Екстракти	92
Плоди	59

Таким чином, можна констатувати, що рослинні засоби використовували для приготування ліків більше як 1 850 найменувань, і слід зазначити, що є препарати, які мають більш як сторічну історію застосування у медицині.

Цікаво, що у цьому довіднику наведено 51 найменування води, яку застосовували у лікуванні, зокрема подано воду дистильовану, воду морську, малинову, липову, валеріанову, з бузини тощо. Також наявна вода кропова на основі фенхелю звичай-

ного для лікування метеоризму, особливо у дітей, яка залишається ефективним препаратом і в наш час. На нашу думку, такі препарати, які зберегли свою актуальність протягом більше 100 років, можна вважати класичними з доведеною ефективністю протягом століття. Слід зазначити, що екстемпоральне виготовлення води кропової продовжується і в наш час.

Серед лікарських рослин збереглися: валеріана, мучниця**,** журавлина, кропива, материнка, чистотіл, шавлія, ялівець, фіалка триколірна, хвощ польовий та ін. Серед хімічних препаратів: заліза сульфат, міді сульфат, натрію гідрокарбонат, ртуті оксид та ін.

Таким чином, можна констатувати, що письмові джерела інформації відображали стан розвитку фармації та асортименту лікарських засобів на певний період часу.

На сучасному етапі розвитку комп'ютерних технологій інформація про лікарські засоби активно поповнюється і змінюється у комп'ютерних базах даних, тому часто можна отримати різнопланову, інколи суперечливу інформацію про лікарські засоби, особливо про їхню доведену ефективність.

Дані про доведену ефективність лікарських засобів рослинного походження у базах даних Medlineplus Національного інституту здоров'я (США) постійно оновлюють. Певні складнощі виникають при внесенні змін у систематичні огляди про доведену ефективність, яка змінюється внаслідок узагальнення нових даних рандомізованих досліджень на певний період. Так, у 2004 р. було вперше опубліковано звіт про ефективність соку та екстракту з журавлини лікарської. У 2008 р. був перший систематичний огляд, який констатував, що ліки з журавлини значно знижують частоту виникнення інфекцій упродовж 12 міс (відносний ризик 0,65) порівняно з плацебо. Більш ефективні у жінок з рецидивуючими інфекціями, ніж у чоловіків та осіб, що потребують катетеризації.

Проте систематичний огляд у 2012 р. констатував, що препарати на основі журавлини не мають переваг в ефективності для профілактики і лікування інфекцій сечостатевої системи у жінок. Отже, доказові дані підлягають перегляду, що вимагає постійного моніторингу баз даних про ліки, а нові систематичні огляди про препарати формують стратегічні напрями досліджень у фармації [12].

Таким чином, «Фармацевтичний журнал» є провідним виданням у фармацевтичній науці та освіті, він відображає нові перспективні методи досліджень, аналітичні, інформаційні, фармакоекономічні підходи, що сприяє формуванню нових навчальних дисциплін для підготовки фахівців фармації і медицини. Доцільним є порівняльне вивчення видань Державної фармакопеї, довідників лікарських засобів для визначення перспективних напрямів фармацевтичної науки і практики.

Висновки

1. Висвітлено в історичному плані роль «Фармацевтичного журналу» як провідного фахового видання, на сторінках якого системні публікації сформували теоретичну і методологічну основу нових навчальних дисциплін – фармацевтична інформація (інформатика) та фармакоекономіка, які впроваджено у вищу фармацевтичну школу України, що відповідає європейським тенденціям.

2. Обґрунтовано необхідність вивчення фундаментальних фармацевтичних довідників, Державної фармакопеї на основі сучасної методології науки. Використовуючи інформацію з баз доказової фармації, необхідно визначати перспективні напрями організаційно-економічних досліджень, фармацевтичної розробки нових лікарських засобів, в тому числі рослинного походження.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Парновський Б. Л.* Інформаційний підхід до аналізу розвитку фармацевтичної науки // Фармац. журн. – 1975. – № 1. – С. 86.

2. *Парновский Б. Л.* Исследования в области теории и практики фармацевтической информации: Автореф. дисс. … д-ра фарм. наук. – М., 1978. – 22 с.

3. *Пиняжко Р. М., Парновский Б. Л.* Вопросы фармацевтической информации. – М.: Медицина, 1979. – 152 с.

4. *Парновський Б. Л.* Дослідження в галузі фармацевтичної інформатики у Львівському медичному інституті // Фармац. журн. – 1994. – № 1.– С. 14–17.

5. Парновський Б. Л., Слабий М.В., Заліська О. М. та ін. Фармацевтична інформатика. – Львів: Кварт, 2008. – 446 с.

6. *Слабий М. В., Парновський Б. Л., Крамаренко Г. В.* Аналіз фармацевтичної термінології в Універсальній десятковій класифікації // Фармац. журн. – 2007. – № 4. – С. 44-47.

7. *Туркевич М. М.* Роль фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я // Фармац. журн. – 1974. – № 6. – С. 18–21.

8. *Заліська О. М.* Фармакоекономіка: теорія і практика // Фармац. журн. – 2000. – № 2. – С. 10–16.

9. *Заліська О. М.* Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні: Автореф. дис. … д-ра фарм. наук. – Львів, 2004. – 33 с.

10. *Заліська О. М.* Основи фармакоекономіки: Навч. посібник / МОЗ України / За ред. *Б. Л. Парновського*. – Львів, Афіша, 2002. – 360 с.

11. *Заліська О. М.* Фармакоекономіка: Навч. посібник / МОЗ України / За ред. *Б. Л. Парновського*. – Львів, Афіша, 2007. – 400 с.

12. *Заліська О. М.* Фармакоекономіка і раціональне використання ліків: Навч. посібник / МОЗ України / За ред. *Б. Л. Парновського*. – Львів, Афіша, 2014. – 252 с.

13. *Заліська О. М.* Формування і розвиток методології фармакоекономіки як науки // Фармац. журн. – 2005. – № 2. – С. 28–34.

14. *Заліська О. М., Парновський Б. Л.* Доказова фармація: теорія і практика // Фармац. журн. – 2007. – № 6. – С. 32–35.

15. *Мудрак І. Г., Заліська О. М., Колач Т. С.* Оцінка медичних технологій і фармакоекономічний аналіз при впровадженні формулярної системи в Україні // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 15–18.

16. *Яцкова Г. Ю., Парновський Б. Л.* Теоретичні аспекти фармацевтичної профілактики // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 3–9.

17. *Яцкова Г. Ю., Слабий М. В., Крамаренко Г. В., Парновський Б. Л.* Фармацевтична профілактика та її кадрове забезпечення: Монографія. – Львів, Кварт, 2007. – 198 с.

18. *Wiorogorski L.* Lexicon synonymorum pharmaceuticorum / Ed. Autoris et varsv. societatis pharmaceutic. – Varsoviae. – 1892–1918. – 1300 s.

Надійшла до редакції 14. 07. 2015.

Б. Л. Парновский, О. М. Залиская, О. В. Брездень
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ФОРМИРОВАНИЕ НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ НА ОСНОВАНИИ ПУБЛИКАЦИЙ В «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ»

Ключевые слова: «Фармацевтический журнал», фармацевтическая информатика, Государственная фармакопея, фармакоэкономика, справочники лекарственных средств

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье в историческом аспекте проведен анализ публикаций по проблематике фармацевтической информации и фармакоэкономики на страницах «Фармацевтического журнала», издающегося в Киеве с 1928 года.

Целью исследования было обобщение роли и значения научных публикаций в «Фармацевтическом журнале» как системного фактора для формирования направлений науки и образования в фармации, внедрения новых учебных дисциплин. Обосновано, что «Фармацевтический журнал» публикует статьи об инновационных направлениях развития науки и образования, в частности были внедрены фармацевтическая информация (информатика) и фармакоэкономика в высшую школу Украины. Проведен анализ фармацевтической информации на основе Государственных фармакопей с использованием методов информатики, а также исторического, библиографического.

Обосновано, что фармакопея не только формализует, стандартизирует требования к лекарственным средствам, но и является обобщенной фиксированной моделью состояния фармацевтической науки (фармацевтических знаний). С использованием методов математической теории информации было доказано, что интегральное количество информации в фармации в VII издании фармакопеи составляло 13 200 бит, а в X издании – уже 22 500 бит. Увеличение количества новой информации (знаний) в фармакопее X издания (1968 г.) составляло 14 000 бит.

Представлены направления внедрения новой учебной дисциплины «фармакоэкономика» в Украине. Проведенный анализ публикаций в 1998–2002 гг. показал, что их количество выросло в 7,3 раза, причем наибольшее количество статей по фармакоэкономике было опубликовано именно в «Фармацевтическом журнале», в котором с 2001 г. уже действовала постоянная рубрика «Фармакоэкономика». Системное внедрение образовательных программ, учебных пособий по фармакоэкономике в до- и последипломную подготовку провизоров было проведено в период 2000–2004 гг., и после защиты докторской диссертации, посвященной теории и практике фармакоэкономики в Украине, начались активные научные исследования по разработке и адаптации методологии фармакоэкономического анализа при распространенных заболеваниях в Украине. В настоящее время фармакоэкономические методики и модели разработаны в 32 кандидатских и 4 докторских диссертациях, защищенных во Львове, Харькове, Киеве и других университетах.

Также проведен анализ справочника «Лексикон фармацевтических синонимов» (издание 1892–1918 гг.), содержащего данные об используемых 6 914 лекарствах на 4 языках – польском, немецком, английском и русском, представленых в алфавитном порядке.

Обосновано, что изучение Государственной фармакопеи, справочников о лекарственных средствах, баз доказательной фармации необходимо для определения перспективных направлений организационно-экономических исследований, разработки новых лекарств, в том числе растительного происхождения, для развития фармацевтической науки и практики.

B. L. Parnovskyy, O. M. Zalis'ka, O. V. Brezden
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

CREATING OF THE NEW DIRECTIONS OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND EDUCATION BASED ON PUBLICATIONS IN «PHARMACEUTICAL JOURNAL»

Key words: «Pharmaceutical Journal», pharmaceutical information (computer science), the State Pharmacopoeia, pharmacoeconomics, reference books of drugs

A B S T R A C T

In the article were analyzed the publications on issues of pharmacoeconomics and pharmaceutical information on the pages of «Pharmaceutical Journal», published in Kiev in 1928, in the historical aspect.

The purpose of this study was to summarize the role and significance of scientific publications in the «Pharmaceutical Journal» as a systemic factor for the formation of scientific areas and education in pharmacy, the introduction of new disciplines. It proved that «Pharmaceutical Journal» published the articles about the innovative directions of development of science and education, particularly pharmaceutical information (science) and pharmacoeconomics were introduced in high school in Ukraine. The analysis of pharmaceutical information based on the State Pharmacopoeia using techniques of computer science, as well as historical, bibliographic.

It is proved that not only formalizes Pharmacopoeia, standardizes the requirements for medicinal products, but also is a generalized model of a fixed state of pharmaceutical science (pharmaceutical knowledge). Using the mathematical methods of information theory it was proved that the integrated quantity of information in pharmacy VII edition Pharmacopoeia was 13,200 bits and edition X already 22500 bits. Increasing the amount of new information (knowledge) in the X edition of the Pharmacopoeia (1968) was 14,000 bits.

Was presented the implementation of new directions of the discipline «Pharmacoeconomics» in Ukraine. The analysis of publications in 1998–2002 showed that their number has increased by 7.3 times, with the greatest number of these articles on pharmacoeconomics were published in «Pharmaceutical Journal», which since 2001 has operated regular section «Pharmacoeconomics». Systematic implementation of educational programs, textbooks on pharmacoeconomics in undergraduate and postgraduate training of pharmacists was conducted in the period of 2000–2004, and after defending the doctoral dissertation on the theory and practice of pharmacoeconomics in Ukraine, were began intensive research to develop and adaption of pharmacoeconomic analysis for common diseases in Ukraine.

The method of implementation of the system of educational programs, textbooks on pharmacoeconomics in undergraduate and postgraduate training of pharmacists in the period of 2000–2004, and post-doctoral dissertation on the theory and practice of pharmacoeconomics in Ukraine, was began an active research to develop and adapt the methodology of pharmacoeconomical analysis of common diseases in Ukraine. Currently pharmacoeconomical methods and models were developed in the 32 PhD and 4 doctoral thesis in Lviv, Kharkiv, Kyiv and other universities.

Also, the analysis of the reference book «Lexicon of pharmaceutical synonyms» (published 1892–1918), containing data on 6 914 used medicines in 4 languages – Polish, German, English and Russian, presented in alphabetical order.

It is proved that a studying of the State Pharmacopoeia, handbooks on medicines, database of evidence-based pharmacy are needed to identify promising areas of management and economic researches, pharmaceutical development of new drugs, including herbal medicines, for the development of pharmaceutical science and practice.

Електронна адреса для листування з авторами: olzaliska@ukr.net

УДК 661.185:665.585.5:615.263.63’454.1]-047.23

І. В. ГНІТЬКО [1], здобувач, В. В. ГЛАДИШЕВ [1], д-р фарм. наук., проф.,
А. Д. ДЮДЮН [2], д-р мед. наук, проф., Г. П. ЛИСЯНСЬКА [1], канд. фарм. наук
[1]Запорізький державний медичний університет
[2]Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ОСНОВИ-НОСІЯ НА ПІНОУТВОРЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕЛЕПОДІБНОГО ШАМПУНЮ З МІНОКСИДИЛОМ

Ключові слова: міноксидил, гель, шампунь, поверхнево-активні речовини, піноутворювальна здатність

Здорове і доглянуте волосся – це не лише краща природна прикраса, але і захист від несприятливих дій зовнішнього середовища (жара, холод і тому подібне). Упродовж усього періоду життя людини вони піддаються агресивній дії атмосферних впливів, стрижки, розчісування, косметичних засобів. Усе це погіршує їхній стан, спричинює шорсткість і ламкість та випадіння волосся. Тому облисіння доставляє людям значний психологічний дискомфорт, являючи тим самим значну медико-соціальну проблему [1].

Причини алопеції дуже різноманітні: генетичні чинники, дія стресів, токсичних речовин, ендокринні й психічні хвороби, інфекції, запальні процеси, імунодефіцитні стани, погані умови і якість життя [2].

Проте пацієнти нерідко приходять на прийом до лікаря тільки у разі вираженого естетичного дефолту, коли помітно розширюється проділ і шкіра голови просвічує через волосся [3].

У терапії алопеції використовують хірургічні методи, методи фізіотерапії (магнітоінфрачервоно-лазерна терапія, УФ-терапія, діатермія, озонотерапія та ін.), рефлексотерапії. Проте, на думку фахівців, виключно важливе значення в процесі лікувально-профілактичних заходів належить все-таки фармакотерапії і, головним чином, місцевій [4].

Міноксидил (Регейн, Рогаін) уже впродовж більше двох десятків років залишається практично єдиним препаратом, з упевненістю рекомендованим дерматологами як засіб для відновлення росту волосся. Світові клінічні дослідження його можливостей показали, що міноксидил сприяє росту нового волосся і припиняє його випадання на лисіючих ділянках голови, особливо в тім’яній області [5].

Проте для отримання терапевтичного ефекту потрібне тривале застосування міноксидилу, оскільки перші позитивні результати спостерігаються через 3 міс безперервного лікування, а помітний ефект відзначається тільки після 10–12 міс місцевої терапії [6].

У зв’язку з цим має інтерес вивчення можливостей створення на основі міноксидилу засобів по догляду за волоссям для частого використання, що дасть змогу забезпечувати контакт з максимальною площею оброблюваної ділянки волосся і волосистої частини голови.

Особливо перспективним у цьому разі може бути розробка шампуню з міноксидилом на основі доступних вітчизняних технологій, який через специфіку використання цієї лікарської форми дає змогу прогнозувати його вищу ефективність і комплаентность відносно представлених на фармацевтичному ринку України спирто-водних лосьйонів, що містять 2 і 5% міноксидила, а також парафармацевтических лосьйонів, розчинів і спреїв імпортного походження [7].

© Колектив авторів, 2015

При цьому гелеподібні шампуні вигідно вирізняються за рахунок високих фармакотехнологічних і споживчих властивостей [8].

Метою цієї роботи є наукове обґрунтування основи-носія гелеподібного шампуню з міноксидилом для комплексної терапії і профілактики алопеції.

Матеріали та методи дослідження

Як носії для гелеподібного шампуню з міноксидилом досліджували композиції аніоних, амфотерних і неіоногених поверхнево-активних речовин (ПАР), поєднання яких дає змогу одержати мийні засоби високої якості [9].

Для забезпечення активного видалення забруднень волосся ми використовували етоксильований (2 ЕО) лаурилсульфат натрію (Texapon № 70). Для надання шампуню дерматологічної м'якості та одержання стабільної стійкої піни до складу шампуню вводили со-ПАР – неіоногений кокоглюкозид С8–С16 (Plantacare 818P) і амфотерний кокамідопропілбетаїн (Dehyton PK45). Використовувані в експерименті ПАР досліджували в межах концентрацій, рекомендованих фірмою-виробником «Cognis» (ФРН) і описаних у літературі [10].

Як модифікатор в'язкості систем вивчали натрію хлорид в концентраціях, що не спричинюють негативних дерматологічних виявів і дозволених законодавством України [11, 12].

Концентрація міноксидила в усіх досліджуваних зразках шампунів становила 1% з урахуванням даних про його клінічну ефективність і можливість щоденного застосування. Під час виготовлення шампунів міноксидил з урахуванням даних про його розчинність вводили в основи-носії після попереднього розчинення в пропіленгліколі.

Дослідження здійснювали за планом чотирифакторного експерименту (греко-латинський квадрат) з повторними спостереженнями [13].

Позначення фармацевтичних чинників експерименту та їхніх рівнів подано в таб. 1

Таблиця 1

Фармацевтичні чинники експерименту по оптимізації складу шампуню гелеподібного з міноксидилом 1% і їхні рівні

Позначення чинників	Рівні чинника, %
A – Texapon № 70 (етоксильований (2 ЕО) лаурилсульфат натрію) Катіонний ПАР	a_1 – 2,0
	a_2 – 4,0
	a_3 – 5,0
	a_4 – 7,0
B – Plantacare 818P (кокоглюкозид C_8–C_{16}) Неіоногений ПАР	$в_1$ – 0
	$в_2$ – 1,0
	$в_3$ – 2,0
	$в_4$ – 5,0
C – Dehyton PK45 (кокамідопропілбетаїн) Амфотерний ПАР	c_1 – 2,0
	c_2 – 4,0
	c_3 – 5,0
	c_4 – 7,0
D – натрію хлорид Модифікатор в'язкості	d_1 – 0,5
	d_2 – 1,0
	d_3 – 1,5
	d_4 – 2,0

Як параметр оптимізації обрали піноутворювальну здатність шампунів як основний споживний чинник якості цих засобів [14].

Початкову висоту стовпа піни встановлювали по ГОСТ 22567.1 на приладі Росс–Майлса [15].

Результати дослідження та обговорення

Матрицю планування експерименту по оптимізації складу шампуню гелеподібного з міноксидилом 1% і результати визначення піноутворювальної здатності композицій наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Матриця планування і результати визначення піноутворювальної здатності (мм) шампунів гелеподібних із міноксидилом 1%

№ з/п	Види чинників відповідно до таблиці 1				Номери випробування		Сума	Середнє	Квадрат дисперсії		
	A	B	C	D	1	2			1	2	
1	a_1	$в_1$	c_1	d_1	145	143	288	144	1	1	
2	a_1	$в_2$	c_2	d_4	140	141	281	140,5	0,25	0,25	
3	a_1	$в_3$	c_3	d_2	145	146	291	145,5	0,25	0,25	
4	a_1	$в_4$	c_4	d_3	170	169	339	169,5	0,25	0,25	
5	a_2	$в_1$	c_2	d_3	194	195	389	194,5	0,25	0,25	
6	a_2	$в_2$	c_1	d_2	210	209	419	209,5	0,25	0,25	
7	a_2	$в_3$	c_4	d_4	204	205	409	204,5	0,25	0,25	
8	a_2	$в_4$	c_3	d_1	199	200	399	199,5	0,25	0,25	
9	a_3	$в_1$	c_3	d_4	195	194	389	194,5	0,25	0,25	
10	a_3	$в_2$	c_4	d_1	200	202	402	201	1	1	
11	a_3	$в_3$	c_1	d_3	201	200	401	200,5	0,25	0,25	
12	a_3	$в_4$	c_2	d_2	215	217	432	216	1	1	
13	a_4	$в_1$	c_4	d_2	206	205	411	205,5	0,25	0,25	
14	a_4	$в_2$	c_3	d_3	212	211	423	211,5	0,25	0,25	
15	a_4	$в_3$	c_2	d_1	207	209	416	208	1	1	
16	a_4	$в_4$	c_1	d_4	221	220	441	220,5	0,25	0,25	
Сума									7,0	7,0	14,0

У табл. 3 наведено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз експериментальних даних із визначення піноутворювальної здатності основ-носіїв шампунів гелеподібних із міноксидилом 1%

Джерело мінливості	Сума квадратів *SS*	Число ступенів свободи *f*	Середній квадрат *MS*	$F_{експ.}$	$F_{табл.}$
Фактор A	18961,13	3	6320,38	7223,3	3,2
Фактор B	1192,38	3	397,46	454.24	3,2
Фактор C	278,13	3	92,71	105,95	3,2
Фактор D	214,13	3	71,38	81,58	3,2
Залишок (ABCD-взаємодія)	380,11	6	63,35	72,4	2,7
Помилка	14	16	0,875	–	
Загальна сума	21039,88	31	–	–	

Як випливає з наведених даних, усі види чинників, що вивчаються, статистично значущо впливають на піноутворювальну здатність шампунів гелеподібних із міноксидилом. Також статистично значущою є взаємодія між цими фармацевтичними чинниками.

При цьому досліджувані фармацевтичні чинники можна розташувати в такий ряд по мірі їх впливу на піноутворювальну здатність шампунів :

Чинник А (вид катіонної ПАР) > *Чинник В* (вид неіоногенної ПАР) > *Чинник С* (вид амфотерної ПАР) > *Чинник D* (вид модифікатору в'язкості) > *Міжфакторна взаємодія*.

Одержані результати свідчать, що вплив катіонної поверхнево-активної речовини (етоксильований лаурилсульфат натрію) на піноутворювальну здатність шампунів гелеподібних із міноксидилом найзначніше, чим інших досліджуваних чинників. Найменший вплив на піноутворювальну здатність композицій шампунів, які вивчалися, чинить модифікатор в'язкості (натрію хлорид).

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана [13] дала змогу побудувати такі ряди значущості рівнів чинників :

По фактору А (кількість етоксильованого лаурилсульфату натрію)

a_4 7% (a_3 5%) >a_2 4% > a_1 2%

По фактору В (кількість кокоглюкозиду C_8–C_{16})

$в_4$ 5% > $в_2$ 1%($в_3$ 2%;$в_1$ 0%)

По фактору С (кількість кокамідопропілбетаїну)

c_4 7% (c_1 2%;c_2 4%;c_3 5%)

По фактору D (кількість натрію хлориду)

d_2 1% ($d_3$1,5%;d_4 2%;d_1 0,5%)

Таким чином, оптимальну піноутворювальну здатність гелеподібним шампуням із міноксидилом 1% забезпечує носій, що містить 5% етоксильованого (2ЕО) лаурилсульфату натрію (Texapon №70), 5% кокоглюкозиду C_8–C_{16} (Plantacare 818P), 7% кокамідопропілбетаїну (Dehyton PK45) і 1% натрію хлориду.

Висновки

1. Встановлено, що вид аніонактивної, неіоногенної, амфотерної поверхнево-активних речовин і модифікатора в'язкості натрію хлориду чинять значущий вплив на піноутворювальну здатність гелеподібних шампунів із міноксидилом для комплексної терапії і профілактики алопеції.

2. Виявлено, що найбільший вплив на піноутворювальну здатність гелеподібних шампунів із міноксидилом чинить вид аніонактивних ПАР.

3. Композиціонування у складі 1% гелеподібного шампуню з міноксидилом 5% етоксильованого (2ЕО) лаурилсульфату натрію, 5% кокоглюкозиду C_8–C_{16}, 7% кокамідопропілбетаїну і 1% натрію хлориду забезпечує його оптимальну піноутворювальну здатність.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Bandaranayake I., Mirmirani P.* Hair loss remedies--separating fact from fiction // Cutis. – 2004. – V. 73, N 2. – P. 107–114.

2. *Менг Ф. М.* К вопросу о распространенности заболеваний волос среди населения // Сиб. мед. журн. – 2006. – № 59 (1). – С. 23–26.

3. *Менг Ф. М., Олейникова Ю. В.* Современные аспекты распространенности заболеваний волос среди населения // Пробл. дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе. Междунар. науч.-практ. конф.: Тезисы докладов. – Владивосток, 2005. – С. 167–170.

4. *Олисова О. Ю., Верхогляд И. В., Гостроверхова И. П.* Лечение гнездной алопеции. Обзор // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – № 3. – С. 451–457.

5. *Гаджигороева А. Г.* Миноксидил в лечении алопеции // Вест. дерматол. венерол. – 2006. – № 5. – С. 87–93.

6. *Кардашова Д. З., Василенко И. А., Ли В. А. и др.* Комплесный подход – основа эффективного лечения алопеции // Эксперимент. клин. дерматокосметология. – 2012. – № 1. – С. 58–63.

7. *Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Гладышев В. В. и др.* Эффективность и переносимость препарата лосьон – спрей «Minox 5» и «Minox 2» в лечении больных андрогенетической алопецией // Укр. журн. дерматології, венерології та косметології. – 2012. – № 3(46). – С. 95–101.

8. *Draelos Z.* Cosmetic Dermatology. Products and Procedures. – Wiley-Blackwell, 2010. – 365 p.

9. *Жданова И. Ю., Крысанова Т. А.* Воздействие различных моющих средств на механические свойства волос // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия Естественные науки. – 2014. – № 23 (194), Вып. 29. – С. 112–115.

10. *Петровська Л. С.* Особливості розробки піномийних основ з натрієм лаурилетокси(2ЕО)сульфатом // Пробл. екологічної та мед. генетики і клін. імунол. – 2014. – № 3. – С. 150–161.

11. Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови: ДСТУ 4315:2004 – Вперше. (Чинний від 2005-07-01). – К.: Держспоживстандарт України, 2005. – 8 с.

12. *Жук О. В., Баранова І. І.* Розроблення технології сучасного антимікробного піномийного засобу // Фармац. журн. – 2014. – № 1. – С. 49–55.

13. *Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.* Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

14. *Заховайко Я., Артюх Т.* Характеристика маркування шампунів та його відповідність встановленим вимогам якості // Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у XXI столітті: Програма і мат. 80 міжнар. наук. конф. молодих учених, аспірантів і студентів, 10–11 квітня 2014 р. – К.: НУХТ, 2014. – Ч. 1. – С. 151–153.

15. Средства моющие синтетические. Метод определения пенообразующей способности: ГОСТ 22567.1-77 (СТ СЭВ 4155-83). (Взамен ГОСТ 22567.1-77). – Введ. 01.05.86. – М.: Изд-во стандартов, 1986. – С. 1–6.

Надійшла до редакції 27. 08. 2015.

И. В. Гнитько [1], В. В. Гладышев [1], А. Д. Дюдюн [2], А. П. Лисянская [1]
[1]Запорожский государственный медицинский университет
[2]ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ НА ПЕНООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕОБРАЗНОГО ШАМПУНЯ С МИНОКСИДИЛОМ

Ключевые слова: миноксидил, гель, шампунь, поверхностно-активные вещества, пенообразующая способность

А Н Н О Т А Ц И Я

Облысение доставляет людям значительный психологический дискомфорт, представляя тем самым значительную медико-социальную проблему. Миноксидил на протяжении более двух десятков лет остается практически единственным препаратом, с уверенностью рекомендованным дерматологами в качестве средства для восстановления роста волос. Однако для получения терапевтического эффекта необходимо его длительное применение. Особенно перспективным в этом случаем может быть разработка шампуня с миноксидилом на основе доступных отечественных технологий, который в силу специфики использования этого лекарственной формы позволяет прогнозировать его более высокую эффективность и комплаентность по сравнению с представленными на фармацевтическом рынке Украины лосьонами и спреями импортного происхождения.

Целью работы является научное обоснование основы-носителя гелеобразного шампуня с миноксидилом для комплексной терапии и профилактики алопеции. Исследования проводили по плану четырехфакторного эксперимента с повторным наблюдением.

Установлено, что вид анионактивного, неионогенного, амфотерного поверхностно-активных веществ и модификатора вязкости натрия хлорида оказывают значимое влияние на пенообразующую способность гелеобразных шампуней с миноксидилом. Выявлено, что наибольшее влияние на пенообразующую способность гелеобразных шампуней с миноксидилом оказывает вид анионак-

тивных поверхностно-активных веществ. Композиционирование в составе 1% гелеобразного шампуня с миноксидилом 5% этоксилированного лаурилсульфата натрия, 5% кокоглюкозида C_8–C_{16}, 7% кокамидопропилбетаина и 1% натрия хлорида обеспечивает его оптимальную пенообразующую способность.

I. V. Gnitko [1], V. V. Gladishev [1], A. D. Dudun [2], A. P. Lisyanskaya [1]
[1] Zaporizhzhia State Medical University
[2]Public Institution is the «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»

STUDY OF THE BASE INFLUENCE ON THE FOAMING PROPERTIES GEL SHAMPOO WITH MINOXIDIL

Key words: minoxidil, gel, shampoo, surface active substances, foaming ability

A B S T R A C T

Alopecia causes a considerable psychological discomfort for the people and so it offers a great medical and social problem. Minoxidil has stayed practically the only medication with certainty recommendation for the recovery of hair growth by the dermatologists already during more than twenty years.

But to obtain a therapeutic effect the long use of a medication is needed.

Development of the shampoo with minoxidil on the base of accessible domestic technologies may be especially perspective in such a case. This dosage form owing to the specific character of using allows to predict a highly efficiency and compliance in comparison with presented on the Ukrainian pharmaceutical market imported lotions and sprays. The aim of this work is scientific explanation of the base of gel shampoo with minoxidil for the complex therapy and prevention of the alopecia.

It is established that sort of the anion active, non-ionogenic, amphoteric surface active substances and viscosity modificator sodium chloride have a significantly influence on the foaming ability of the gel shampoo with minoxidil. It was elicited a fact that the sort of the anion active surfactants influences on the foaming ability of the gel shampoo with minoxidil the most. Combination of 5% ethoxylated sodium lauryl sulfate, 5% coco glucoside C_8 – C_{16}, 7% cocamide propyl betaine and 1% sodium chloride in formulation of the 1% gel shampoo with minoxidil provides with the optimal foaming ability.

Електронна адреса для листування з авторами: gladishevvv@gmail.com

УДК 615.014.22:615.07:615.282
АРАМ ДУЛЛАХ, аспірант
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ОПРАЦЬОВАНОГО ДВОКОМПОНЕНТНОГО КРЕМУ КЛОТРИКАРБ

Ключові слова: крем, клотримазол, сечовина, стабільність, технологічна якість

Одним із головних показників якості лікарських засобів (ЛЗ) є стабільність його фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих характеристик. Термін придатності ЛЗ залежить від багатьох факторів, при цьому змінення будь-якого з них протягом терміну зберігання свідчить про негативні процеси, що відбуваються у складі препарату [1, 2]. Тому дослідження стабільності та встановлення терміну придатності ЛЗ є одним із важливих завдань фармацевтичної розробки. Під час розроблення складу нового ЛЗ термін придатності визначають експериментально шляхом періодичного оцінювання показників якості, закладених у специфікації, відповідно до розробленої нормативно-технічної документації (НТД) [3].

У фармацевтичній промисловості для м'яких лікарських засобів (МЛЗ) найчастіше використовують алюмінієві туби з мембраною, які забезпечують герметичність у процесі тривалого зберігання. Вони не пропускають вологу, повітря, УФ-проміння, перешкоджають мікробній контамінації у процесі користування. Туби з алюмінію в процесі виробництва, наповнення і закупорювання легше піддаються механізації і автоматизації, окрім того МЛЗ повністю заповнюють їхній об'єм [4].

Також доступним засобом для зберігання та транспортування ЛЗ є тара і упаковка з полімерних матеріалів. Полімерні матеріали для упаковки ЛЗ мають бути нетоксичними, хімічно індиферентними відносно ЛЗ, непроникливі для мікроорганізмів, газів, водяної пари [5–7].

Сьогодні в аптечних умовах під час виготовлення ЛЗ широко використовують пластмасову тару, враховуючі її зручність, наявність різного об'єму та економічну доцільність. Тому вважали за доцільне вивчити стабільність опрацьованого МЛЗ як у тубах, так і в пластмасових контейнерах.

Співробітниками кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика розроблено крем на основі клотримазолу та сечовини для лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом, під умовною назвою Клотрикарб [8].

Метою цього дослідження було вивчення стабільності опрацьованого крему та встановлення терміну його придатності.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був ЛЗ Клотрикарб – крем на емульсійній основі типу масло/вода (м/в) з вмістом клотримазолу (1%) та сечовини (5%).

Вивчення стабільності опрацьованого ЛЗ здійснювали на п'яти серіях кожного препарату, розфасованого в туби алюмінієві по 20 г (ТУ У 25463020-01-98) із внутрішнім лаковим покриттям Расіас 11015-000, а також у контейнери пластмасові з кришками для ЛЗ та харчових добавок (ТУ У 23455985-001-97).

© Арам Дуллах, 2015

Зразки опрацьованого ЛЗ зберігали протягом 24 міс (на момент оформлення статті) у природних умовах за різних температур, визначених Державною фармакопеєю України (ДФУ).

Якість МЛЗ у процесі зберігання оцінювали органолептичними, фізико-хімічними та мікробіологічними методами аналізу. Визначали специфікаційні характеристики опрацьованого ЛЗ: однорідність, відсутність розшарування, запах, колір, ідентифікація та кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів, середня маса вмісту упаковки, pH водних розчинів. Вивчали термо- та колоїдну стабільність [9, 10]. Контроль ЛЗ здійснювали згідно з рекомендаціями та методиками ДФУ [11], розробленою НТД [12] та іншими нормативними документами.

Ідентифікацію та кількісний вміст клотримазолу виконували методом ВЕЖХ на хроматографі Agilent 1200 з діодно-матричним детектором (США). Ідентифікацію сечовини визначали реакцією забарвлення, а кількісний вміст – методом титриметрії (ДФУ).

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали згідно з ДФУ.

Зразки, які зберігали, досліджували кожні 3 місяці.

Додатково виконували структурно-механічні дослідження за допомогою ротаційного віскозиметра Reotest-2 (США) с циркуляційним водяним обігрівачем, а саме визначали структурну в'язкість, площу петлі гістерезису, механічну стабільність (МС) та коефіцієнт динамічного розрідження (*Kd*) [13].

Результати дослідження та обговорення

Результати експериментального дослідження стабільності опрацьованого крему Клотрикарб, закладеного у алюмінієві туби (серія 060913), за різних умов зберігання наведено в табл. 1. Результати вивчення стабільності крему, що зберігали в пластмасовому контейнері, були аналогічними.

Аналіз одержаних даних свідчить про те, що зразки МЛЗ, які зберігали в різних умовах, витримували тести за всіма показниками специфікації.

Зовнішний вигляд відповідав зазначеному в специфікації – крем білого кольору, без запаху, відсутні ознаки фізичної нестабільності (розшарування, коагуляція тощо).

Експериментальні дослідження щодо стійкості емульсійних систем до перепадів температури (термічна стабільність) та центрифугування (колоїдна стабільність) характеризують їхню стабільність. Одержані нами результати свідчать, що опрацьований МЛЗ різних серій є колоїдно- та термостабільним.

Також упродовж усього терміну зберігання маса вмісту туби була не менше 20,0 г.

Одним із важливих показників, що характеризують стабільність МЛЗ, є pH. Із цією метою нами було вивчено pH водного розчину опрацьованого крему і встановлено, що залежно від серії водневий показник знаходиться у межах, визначених специфікацією, протягом усього терміну зберігання.

Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту клотримазолу здійснювали методом ВЕЖХ на хроматографі Agilent 1200 з діодно-матричним детектором (США). Ідентифікацію сечовини виконували реакцією забарвлення, а кількісний вміст – методом титрометрії (ДФУ).

Кількісний вміст діючих речовин в опрацьованому кремі (серія 060913) знаходиться в допустимих межах (± 5%) (табл. 2).

Таблиця 1

Результати вивчення стабільності лікарського засобу «Клотрикарб» у процесі зберігання в тубах

Показник	Норма специфікації	Термін зберігання, міс				
		3	6	12	18	24
Зберігання в тубах за температури 8–15 °С						
Опис	Крем білого кольору, без запаху	В	В	В	В	В
РН	5,5–7,0	6,6 ± 0,2	6,6 ± 0,2	6,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,3
Однорідність	Однорідний	В	В	В		В
Ідентифікація						
Клотримазол	Збіг часу утримання піків на хроматографах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка	В	В	В	В	В
Сечовина	З розчином п-диметиламінобензальдегида з конц. 20 г/л в розбавленій хлористоводневій к-ті спостерігається поява жовтого забарвлення	В	В	В	В	В
Кількісний вміст						
Клотримазол	9,50–10,50 мг/г	9,93 ± 0,2	9,96 ± 0,2	9,83 ± 0,1	9,81 ± 0,4	9,75 ± 0,2
Сечовина	47,5–52,5 мг/г	51,3 ± 0,1	51,5 ± 0,1	49,5 ± 0,1	48,5 ± 0,1	48,6 ± 0,1
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КОЕ/г; загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^1 КУО/ г; *S. aureus* та *P. aeruginosa* не допускається в 1 г	В	В	В	В	В
Маса вмісту контейнеру	Не меньше 20,0 г	20,09 ± 0,19	20,12 ± 0,24	20,32 ± 0,28	20,62 ± 0,24	20,32 ± 0,28
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В
Зберігання в тубах за температури 15–25 °С						
Опис	Крем білого кольору, без запаху	В	В	В	В	В
РН	5,5–7,0	6,5 ± 0,2	6,5 ± 0,3	6,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,2
Однорідність	Однорідний	В	В	В	В	В
Ідентифікація						
Клотримазол	Збіг часу утримання піків на хроматографах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка	В	В	В	В	В
Сечовина	З розчином п-диметиламінобензальдегида з конц. 20 г/л в розбавленій хлористоводневій к-ті спостерігається поява жовтого забарвлення	В	В	В	В	В
Кількісний вміст						
Клотримазол	9,50–10,50 мг/г	10,09 ± 0,2	9,96 ± 0,2	9,83 ± 0,1	9,81 ± 0,4	9,75 ± 0,2
Сечовина	47,5–52,5 мг/г	50,89 ± 0,11	51,03 ± 0,19	49,8 ± 0,25	50,51 ± 0,41	48,92 ± 0,22
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КОЕ/г; загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^1 КУО/ г; *S. aureus* та *P. aeruginosa* не допускається в 1 г	В	В	В	В	В
Маса вмісту контейнеру	Не меньше 20,0 г	20,06 ± 0,22	20,19 ± 0,34	20,16 ± 0,32	20,34 ± 0,33	20,06 ± 0,06
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В

Примітка. В – відповідає.

Таблиця 2

Кількісний вміст діючих речовин в лікарському засобі Клотрикарб (серія 060913)

Діючі речовини	Зазначений вміст, мг/г	Виявлено		
		мг/г	%	Метрологічні характеристики
Клотримазол	10,00	10,27 10,19 10,08 10,20 10,18	102,70 101,90 100,80 102,00 101,80	X = 101,84 S(X) = 0,68 SX = 0,31 ε = ± 0,83 X ± SX = 101,84 ± 0,83
		10,18 ± 0,07		
Сечовина	50,00	50,6 50,9 49,2 51,7 49,5	101,2 100,2 98,4 97,4 98,0	X = 99,04 S(X) = 1,59 SX = 0,71 ε = ± 1,98 X ± SX = 99,04 ± 1,98
		49,52 ± 0,79		

Примітка: $n = 5$.

У разі дослідження розробленого препарату одним із важливих показників якості є мікробіологічний контроль. Майже всі ЛЗ, не піддані стерилізації, можуть різною мірою забруднюватися мікроорганізмами. Не дивлячись на те, що мікроорганізми у в'язких середовищах розвиваються значно повільніше, ніж у рідких, проте вони можуть тривалий час виживати в самому ЛЗ і розмножуватися в ньому. Готові ЛЗ можуть містити певну кількість різних мікроорганізмів, які проникають у процесі приготування – первинна контамінація. Джерелами мікробного забруднення можуть бути сировина, вода, вітер, упаковка, устаткування й ін. [1].

Оцінку мікробіологічної чистоти зразків крему виконували за розробленною методикою методом глибинного висівання згідно з вимогами ДФУ І вид. У препараті не виявлено бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Загальна кількість бактерій в 1 г препарату не перевищувала 10, грибів – 10. За ступенем мікробної контамінації препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів місцевого призначення.

Реологічні дослідження крему здійснювали безпосередньо після виготовлення та кожні 6 міс. Розраховували показники механічної стабільності МС та *Kd*.

Аналіз результатів дослідження свідчить, що значення МС опрацьованого крему впродовж усього терміну зберігання практично не змінюється (табл. 3).

Таблиця 3

Показники реологічних досліджень крему Клотрикарб в процесі зберігання

Термін спостереження	Механічна стабільність	*Kd*, %
Після виготовлення	1,02	63,91
6 міс	1,02	63,59
12 міс	1,04	62,72
18 міс	1,05	61,87
24 міс	1,08	60,66

Для підтвердження екструзійних властивостей за показниками реологічних досліджень розраховували коефіцієнт динамічного розрідження [14]. Розраховані значення *Kd* свідчать про незначне руйнування системи у процесі зростаючого динамічного впливу і є підтвердженням позитивних екструзійних і консистентних властивостей

крему – чим триваліший термін зберігання, тим менше значення *Kd* (табл. 3). Це свідчить про те, що система зберігає задовільні реологічні властивості, що характеризують її під час виробництва та застосування [15, 16].

Висновок

Таким чином, експериментальними дослідженнями підтверджено стабільність опрацьованого крему Клотрикарб у процесі зберігання за всіма показниками технологічної якості ЛЗ. Визначено рекомендований термін зберігання крему Клотрикарб – 2 роки за температури не вище 25 ºС.

Перспективою є продовження дослідження терміну придатності МЛЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ляпунов Н. А.* Актуальные вопросы хранения лекарственных средств в аптечных учреждениях // Аптека. – 2011. – № 33 (804). – С. 12–16.

2. *Тихонов О. І., Ковальова О. О.* Дослідження стабільності препарату «Антисепт-Апі» у процесі зберігання // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2012. – № 3 (10). – С. 88–90.

3. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова 42-3.1:2004. – К.: МОЗ України, 2004. – 15 с.

4. *Безрукавий Є. А.* Визначення стабільності та терміну придатності мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриозоліном // Анали Мечниковського ін-ту. – 2013. – № 3. – С. 28–33.

5. *Артемьев А. И.* Требования к качеству упаковки для лекарственных средств // Новая аптека. – 2003. – № 3. – С. 59–61.

6. *Гоцуля Т. С., Самко А. В.* Полімерні матеріали у фармації // Запорож. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 153–156.

7. *Corradini E., Curti P. S., Meniqueti A. B. et al.* Recent advances in food-packing, pharmaceutical and biomedical applications of zein and zein-based materials // Inter. J. Mol. Sci. – 2014. – V. 15, N 12. – P. 2438–2470.

8. Пат. на корисну модель 99301 Україна, A61K 31/00. № u2014 13950. Емульсійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів «Клотрикарб» / *Власенко І. О., Давтян Л. Л., Арам Дуллах, Маньковский Б. М.*; Заявник і патентовласник Власенко І. О., Давтян Л. Л., Арам Дуллах, Маньковский Б. М.. – Заявл. 25. 12. 2014; Опубл 25. 05. 2015, Бюл. № 10.

9. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии [Електронний ресурс]. – Режим доступа: URL: http://snipov.net/database/c_3583960190 _doc_4294825 455. html. – Название с экрана.

10. Гелі косметичні. Загальні технічні умови: СОУ 24.5-37-103:2004. – [Действительный от 2005-02-01]. – К.: Мінагрополітики України, 2004. – 6 с. – (Стандарт Мінагрополітики України).

11. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

12. *Дуллах Арам, Власенко І. О., Петюнин Г. П. та ін.* Розробка методів контролю якості крему на основі клотримазолу та сечовини // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 80–86.

13. *Баранова І. І.* Теоретичне та експериментальне обгрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харків, 2011. – 304 с.

14. *Малкин А. Я., Исаев А. И.* Реология: концепции, методы, приложения. – СПб.: Профессия, 2007. – 557 с.

15. *Пантюхин А. В.* Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии. – Саратов: Сарат. гос. тех. ун-т, 2010. – 124 с.

16. *Гладышев В. В.* Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Пятигорск, 1997. – 34 с.

Надійшла до редакції 30. 09. 2015.

Арам Дуллах
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ДВУХКОМПОНЕНТНОГО КРЕМА КЛОТРИКАРБ

Ключевые слова: крем, клотримазол, мочевина, стабильность, технологическое качество

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследование стабильности и определение срока годности лекарственного средства является одной из важных задач фармацевтической разработки. При разработке нового лекарственного средства срок годности устанавливают экспериментально путем периодической оценки показателей качества, заложенных в спецификации. Целесообразно изучить стабильность разработанного мягкого лекарственного средства в таре, которая используется в промышленности – тубы, а при аптечном изготовлении – пластмассовые контейнеры.

Целью этого исследования было изучение стабильности разработанного крема и установления срока его годности.

Объектом исследования было разработанное лекарственное средство Клотрикарб – крем на эмульсионной основе типа масло/вода с содержанием клотримазола (1%) и мочевины (5%). Образцы лекарственного средства хранили при различных температурах в соответствии с Государственной фармакопеей Украины (ГФУ).

Качество лекарственного средства в процессе хранения оценивали органолептическими, физико-химическими и микробиологическими методами анализа согласно рекомендациям ГФУ. Идентификацию и определение количественного содержания клотримазола осуществляли методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1200 с диодно-матричным детектором (США). Идентификацию мочевины выполняли цветной реакцией, а количественное содержание – методом титриметрии (ГФУ). Структурно-механические свойства изучали с помощью ротационного вискозиметра Reotest-2 (США) с циркуляционным водяным обогревателем.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что образцы мягкого лекарственного средства, которые хранились в различных условиях, выдерживали тесты по всем показателям спецификации. Количественное содержание действующих веществ в разработанном креме находилось в допустимых пределах. Микробиологические исследования показали, что в течение всего срока хранения крем Клотрикарб отвечал требованиям ГФУ. Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) составляло менее 50 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) – менее 10 КОЕ/г; не выявлены *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г препарата. Реологические исследования крема подтверждают удовлетворительную экструзионность и консистентность препарата.

Экспериментальными исследованиями подтверждена стабильность крема Клотрикарб в процессе хранения и определен рекомендуемый срок хранения препарата – 2 года при температуре не выше 25 °С.

Aram Doolah
Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

STUDY OF STABILITY ELABORATION CREAM CLOTRIKARB

Key words: cream, clotrimazole, urea, stability and technological quality

A B S T R A C T

Study the establishment of stability and shelf-life of the drug (HP) is one of the important tasks of pharmaceutical development. When a new drug shelf-life is determined experimentally by periodic assessment of quality indicators laid down in the specification. It is advisable to study the stability of the developed soft drugs in a container, which is more commonly used in the industry - tubes and pharmacy manufacturing - plastic containers.

The aim of this study was to investigate the stability of the developed creams and determine its expiration date.

The object of the study was designed PM Clotrikarb – cream based on an emulsion of the oil / water containing clotrimazole (1%) and urea (5%). Samples PM stored at different temperatures, according to the Ukrainian State Pharmacopoeia (HFCs).

The quality of drugs during storage was evaluated organoleptic physico-chemical and microbiological analysis methods according to the recommendations of HFCs. Identification and quantitative content of clotrimazole was performed by HPLC on Agilent 1200 chromatograph with diode array detector (USA). Identification of urea was determined by reaction of color, and quantitative content – by titrometry (HFCs). Structural and mechanical properties were studied on a rotary viscometer Reotest-2 (US) with a circulating water heater.

Analysis of the data indicates that the MLA samples, which were stored under different conditions, the tests were kept on all counts specification. The quantitative content of active ingredients in the cream is developed within the permissible limits. Microbiological studies have shown that during the entire shelf life of the cream Clotrikarb meets HFCs. Total number of aerobic microorganisms (TAMC) is less than 50 cfu/g; the total number of yeasts and molds (TYMC) – less than 10 CFU/g; it revealed no *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in 1 g of the drug. Rheological studies cream confirm their satisfactory consumer properties.

Experimental studies confirmed the stability of the cream Klotrikarb during storage and determine the recommended shelf life of the product – 2 years at a temperature no higher than 25 °C.

Електронна адреса для листування з автором: vlasenko_iryna@mail.ru

УДК547.79.057:615.281
Т. О. САМУРА, канд. мед. наук
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

ОГЛЯД ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: синтез, 1,2,4-триазол, протимікробна дія, протигрибкова дія, мінімальна інгібувальна концентрація

Похідні триазолу – дуже перспективний клас сполук, які виявляють високу терапевтичну ефективність. Основними напрямами досліджень притаманних цим похідним властивостей є протигрибкова, противірусна, антибактеріальна, заспокійлива, снодійна, протисудомна, протизапальна та низка інших активностей.

Мета роботи – провести аналіз даних літератури та узагальнити останні досягнення у вивченні протимікробної дії похідних 1,2,4-триазолу, що у майбутньому допоможе у створенні нових біологічно активних речовин із цим видом активності.

Матеріали та методи дослідження

У роботи використано бібліосемантичний метод, метод системного підходу, результати власних досліджень.

Результати дослідження та обговорення

Загальновідомо, що протигрибкова активність багатьох сильнодійних антимікотиків зумовлюється наявністю ядра 1,2,4-триазола. Основними представниками 1,2,4-триазолу, що мають протигрибкову дію є вориконазол [1], флуконазол [2, 3] та ітраконазол [4].

Групою вчених було синтезовано нові похідні 1,2,4-триазол-3-тіону і 1,3,4-тіадіазолу [5]. В основному перетворенням піддавали похідні 2-((4,5-дифеніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди. Всі синтезовані сполуки було досліджено на предмет їхньої протимікробної дії з використанням методу розведення в агарі. Шість сполук мали потенційну протимікробну активність проти грампозитивних бактерій (мінімальна концентрація, що припиняла ріст, становила 15,63–500 мкг/мл (MIC)). Деякі сполуки виявили високу активність, особливо проти *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (MIC = 15,63–250 мкг/мл), золотистого стафілокока ATCC 25923 (MIC = 31,25–250 мкг/мл) та *Micrococcus luteus* ATCC 10240 (MIC = 125–250 мкг/мл).

З метою розробки нових метало-протимікробних засобів було отримано ряд комплексних сполук типу $MLCl \cdot nH_2O$, де M: Co, Ni, Cu, Zn. Лігандами були основи Шиффа, які отримували з ацетилацетону та 3-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу [6].

Ряд основ Шиффа було синтезовано на основі 4-аміно-5-[4-(метил-сульфоніл) бензил]-2,4-дигідро-3*H*-[1,2,4]-триазол-3-тіона [8]. Синтезовані сполуки піддавали дослідженням на їхню цитотоксичність та протимікробну дію.

С. Кумар та ін. [7] синтезували серію нових похідних 4-ізопропілтіазол-4-феніл-1,2,4-триазолу, N-(заміщені бензіліден)-2-(5-(4-ізопропілтіазол-2-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідразиди, N-метилбензіліденацетонгідразид и, N-ацилацетогідразиди. Ці сполуки оцінювали на антибактеріальну, протигрибкову та протитуберкульозну активність щодо мікобактерій туберкульозу (штам H37Rv) за методом серійних розведень. Усі сполуки виявляли антибактеріальну та протигрибкову активність від помірної до значної. Результати протитуберкульозного скринінгу щодо мікобактерій туберкульозу H37Rv свідчать, що дві сполуки вивляють протитуберкульозну активність на рівні з ізоніазидом.

© Т. О.Самура, 2015

Синтезовані похідні 5,5'-(піридин-2,6-діїл)біс(4-арилліденаміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу) було досліджено на протимікробну активність, а попередні результати виявили, що деякі з них мають хорошу активність відносно *Escherichia coli* та *Pseudomonasa eruginosa* [9].

Отримані похідні 4-аміно-3-фуран-2-іл-5-феніл-1,2,4-триазолу піддавали реакціям із різними ароматичними альдегідами, що призвело до утворення 4-арилліденаміно-3-фуран-2-іл-5-феніл-1,2,4-триазолів. Далі похідні відновлювали під дією боргідриду натрію до відповідних 4-алкіламіно-3-фуран-2-іл-5-феніл-1,2,4-триазолів. Отримані сполуки було досліджено на протимікробну, антиуреазну та антиоксидантну активність. Результати свідчать, що одна з синтезованих сполук має помірну активність проти *E. faecalis*, *P. vulgaris* та *B. subtilis,* при цьому виявляє високу активність стосовно *E. coli* та *K. pneumonia*. Крім того, ще дві сполуки виявили помірну активність щодо *S. typhimurium* та *P. vulgaris* [10].

Синтезовано нові водорозчинні нанокомпозити, що містять наночастинки срібла розміром 1–26 нм, стабілізовані полі-1-вініл-1,2,4-триазолом. Отримані нанокомпозити мають протимікробну активність щодо грамнегативних музейних та госпітальних штамів, оксацилін/метицилінчутливих стафілококів, мікрококів, стрептококів, а також грибів [11].

Описано синтез тіоглікозидів на основі (1,2,4-триазол-3-іл)метил)-2*H*-тетразолу. Синтезовані сполуки було випробувано на їхню антимікробну активність відносно *Aspergillus niger, Penicillium sp., Candida albicans, Bacillus subtilis, Streptococcus lacti, Escherichia coli, Pseudomonas sp.* та *Streptomyces sp.* Низка сполук продемонструвала значні показники протигрибкової дії порівняно з фузидієвою кислотою [12].

Цікаву структуру отримали на основі 1,2,4-триазол-3-тіону в комбінації з похідними метронідазолу. Всі синтезовані сполуки було досліджено на протипаразитарну дію відносно *Entamoeba histolytica* та *Giardia intestinalis*. Досліджували також протимікробну та протигрибкову активність сполук, яку оцінювали як мінімальну [13].

Серію нових 1,2,4-триазолпохідних було синтезовано на основі різних 4-заміщених бензойних кислот. Їхні антибактеріальні властивості досліджено стосовно чотирьох бактеріальних штамів, а саме: *S. aureus* (ATCC-25923), *P. aeruginosa* (ATCC-27853), *E. coli* (ATCC-8739), *B. subtilis* (ATCC-6633), а також штамів грибів – *C. albicans* (MTCC-227), *A. niger* (MTCC-3323) та *F. Oxysporum* (MTCC-2087). Попередні результати свідчать, що деякі з них виявляють високу активність і заслуговують подальшого розгляду [14].

Отримано ряд структур, що містять 1,2,4-триазольний фрагмент, які ефективно інгібують ріст рослинних грибів [15]. Дані протигрибкової дії синтезованих сполук показали, що деякі з синтезованих сполук мають помірну протигрибкову активність відносно *G. zeae, F. oxysporum, C. mandshurica, P. sasakii, P. Infestans* у розведені 50 мг/л. Сполука 4U має потужну протигрибкову активність відносно *P. sasakii* та *G. zeae* порівняно з гімексазолом. Результати дослідження антимікробної активності свідчать, що деякі з синтезованих сполук мали високу антибактеріальну активність проти *R. solanacearum* у розведенні 200 мг/л. Низка речовин мала високу антибактеріальну активність стосовно *R. solanacearum*, зменшуючи ріст на 71% і 65% відповідно.

Отриманий ряд 4-аліламіно-5-арил-1,2,4-триазолів протестовано щодо їхньої протимікробної та протигрибкової дії на *Escherichia coli, Bacillus subtilis, Salmonella enteritidis, Staphylococcus aureus, Aspergillus niger* та *Candida albicans* [16].

Результати скринінгу засвідчили, що не всі сполуки спричинюють антибактеріальну та протигрибкову дією. Було зазначено, що сполуки з вільними NH_2-групами в

положенні 4 виявили найбільшу інгібувальну дію відносно одного або декількох видів бактерій порівняно з N-аліл-похідними в тому самому положенні. Із цих результатів випливає, що частина досліджуваних сполук виявила більш низькі фунгіцидні ефекти порівняно з їхньою протимікробною дією.

Під час дослідження синтезованих 3-арил-4-арилметиліліденаміно-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-5-онів на протимікробну активність було встановлено, що вони не виявляють протимікробної дії, але мають невелику протигрибкову активність щодо деяких видів *Candida* [17].

Низку нових похідних 1,2,4-триазолу розроблено і синтезовано як потенційні протигрибкові агенти. Їхні протигрибкові властивості досліджували на семи патогенних грибах людини *in vitro* і оцінювали шляхом вимірювання мінімальної інгібувальної концентрації сполук, що затримує ріст грибів. Більшість досліджуваних сполук були більш потужнішими проти *Candida albicans*, ніж флуконазол [18].

На основі 3-тіо-1,2,4-триазолу синтезовано ряд 1-N-заміщених галогенбензилпохідних. Їхню протимікробну та протигрибкову дію встановлено *in vitro* відносно чотирьох грампозитивних бактерій, чотирьох грамнегативних та двох грибів методом серійного розведення. Дані біоаналізу засвідчили, що деякі отримані похідні 1,2,4-триазолу продемонстрували себе як ефективні антибактеріальні та протигрибкові речовини. Тим більше, 3,4-дихлорбензил-1,2,4-триазол-3-тіон і його похідні виявилися якнайпотужніші проти всіх протестованих штамів [19].

У дослідженнях [20] наведено синтез ряду нових 1-(4-(4-аміно-5-тіо-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(R-іліденаміно)-3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-онів та їх тіоефірів і ариліліденів. Похідні було отримано з метою пошуку ефективних протимікробних сполук. Вперше синтезовані сполуки піддавали скринінгу на їхню антимікробну дію. Серед досліджуваних структур було виявлено сполуки зі значною антибактеріальною активністю.

Похідні N,N-діетилдитіокарбаматів добре відомі як протигрибкові засоби широкого спектра дії. У дослідженнях [20] синтезовано ряд нових N,N-дизаміщених дитіокарбаматів – похідних 1,2,4-триазолу. Результати досліджень протигрибкової активності свідчать, що деякі з досліджуваних сполук були активні щодо *M. canis, M. gypseum* та *T. rubrum* за концентрації 12,5 мкг/мл, а як стандарт порівняння використовували клотримазол.

Запропоновано новий підхід до синтезу спіропіридиніл-1,2,4-триазолідін-3-тіонів, використовуючи мікрохвильовий синтез без застосування розчинників. Провівши дослідження протимікробної та протигрибкової дії встановлено, що досліджувані сполуки спричинюють потужну антимікробну дію відносно *Bacillus subtilis* та *Micrococcus luteusy,* а також відносно грибів *Aspergillus niger, Candida albicans, Candida*-6 і *Candida*-51 [21].

За підтримки Національного фонду природничих наук Китаю синтезовано нафтиламіди – похідні 1,2,4-триазолу [22]. Дослідження синтезованих сполук виконували відносно грампозитивних (*S. aureus, B. subtilis, M. luteus*), грамнегативних (*B. proteus, E. coli, P. aeruginosa, B. typhi*) штамів та відносно грибів (*C. albicans, C. mycoderma*). Препаратами порівняння слугували хлороміцин та флуконазол. За результатами досліджень було відмічено низку сполук, що наближаються або перевищують за своєю дією референт-препарати.

Досить цікаву комбінацію синтезували автори [23], скомбінувавши ядра 1,2,4- та 1,2,3-триазолу. Так було синтезовано ряд 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-3-{N-[(1-R-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-аміно}-2-пропанолів. Протимікробну активність вивчали *in vitro* на 8 патогенних штамах людини *Candida albicans* SC5314 та Y0109*, Cryptococcus neoformans, Candida parapsilosis, Candida*

tropicalis, Trichophyton rubrum, Candida kefyr і *Aspergillus fumigatus*. Препаратами порівняння слугували флуконазол, ітраконазол, кетоконазол і вориконазол.

Ряд нових похідних 1,2,4-триазолу було синтезовано на основі структурного фрагмента флуконазолу (1-(2,4-дифторфеніл)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)етанол) з 4-аміно-5-арил-1,2,4-триазол-3-тіолом [24]. Протимікробну активність вивчали на грибах *Candida albicans (four strains), Candida parapsilosis, Cryptococcus neoformans, Epidermophyton floccosum* та *Trichophyton mentagrophytes*.

За результатами досліджень встановлена сполука з MIC = 4 мкг/мл, яка продемонструвала виражену активність щодо *Cryptococcus neoformans*. Окрім того, низка сполук виявила граничну інгібувальну активність щодо *Epidermophyton floccosum*. Референт-препарат флуконазол не виявляв дії проти *Trichophyton mentagrophytes*, в той час як одна з отриманих сполук була активною (MIC = 32 мкг/мл).

Серію 5-заміщених-4-аміно-1,2,4-триазолін-3-тіонів було синтезовано з високими виходами. Ці сполуки вивчено на їхню протимікробну, протигрибкову та протитуберкульозну дію (штам H37Rv) методом серійних розведень. Дванадцять із цих сполук виявили гарну протимікробну дію з мінімальною інгібувальною концентрацією (MIC) зі значеннями 1–4 мкг/мл. Кілька сполук мали протитуберкульозну активність із показниками MIC = 1–2 мкг/мл. Окрім того, деякі вихідні сполуки також оцінено по їхній цитотоксичності (IC_{50}) відносно клітинних ліній ссавців і клітинних ліній A549 (аденокарциноми легенів). Результати свідчать, що ці сполуки мають протитуберкульозну активність у нецитотоксичних концентраціях [25].

Висновки

Таким чином, провівши інформаційний аналіз треба зазначити, що низка нових синтезованих похідних 1,2,4-триазолу виявляє широкий спектр протимікробної дії. Тому отримання біологічно активної субстанції шляхом синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу з антимікробною активністю має перспективну направленість.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Patel C. N., Dave J. B., Patel J. V. et al.* Validated LC Method for the Estimation of Voriconazole in Bulk and Formulation // Indian J. Pharm. Sci. – 2009. – N 71 (6). –P. 699–702.

2. *Gouverneur V., Muller K.* Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry From Biophysical Aspects to Clinical Applications (Molecular Medicine and Medicinal Chemistry) // Hardcover. – 2012. – V. 6. – 572 p.

3. *Dickinson R. P., Bell A. S., Hitchcock C. A. et al*. Novel antifungal 2-aryl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol derivatives with high activity against *Aspergillus fumigates* // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1996. – N 6. – P. 2031–2036.

4. *Espinel-Ingroff A., Shadomy S., Gebhart R. J. In vitro* studies with R 51,211 (itraconazole) // Antimicrobials Agents Chemotherapy. – 1984. – N. 26. – P. 5–9.

5. *Popiołek Ł., Kosikowska U., Mazur L. et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22, Issue 7. – P. 3134–3147.

6. *Calu L., Badea M., Falcescu D. et al.* Thermal study on complexes with Schiff base derived from 1,2,4-triazole as potential antimicrobial agents // J. Thermal Analysis and Calorimetry. – 2013. – V. 111, Issue 3. – P. 1725–1730.

7. *Suresh Kumar G. V., Prasad Y. R., Chandrashek S. M.* Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22, Issue 2. – P. 938–948.

8. *Sumangala V., Poojary B., Chidananda N. et al.* Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methyl-sulfonyl)benzyl-2,4-dihydro-3H-[1,2,4]-triazole-3-thione // Ibid. – 2013. – V. 22, Issue 6. – P. 2921–2928.

9. *Xiao H., Li P., Hu J. et al.* Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 5,5′-(Pyridine-2,6-Diyl) bis(4-Arylideneamino-3-Mercapto-1,2,4-Triazole)-Related Derivatives // Appl. Biochem. Biotech. – 2014. – V. 172, Issue 4. – P. 2188–2196.

10. *Sokmen B. B., Gumrukcuoglu N., Ugras S. et al.* Synthesis, Antibacterial, Antiurease and Antioxidant Activities of Some New 1,2,4-Triazole Schiff Base and Amine Derivatives // Ibid. – 2015. – V. 175, Issue 2. – P. 705–714.

11. *Prozorova G. F., Korzhova S. A., Kon'kova T. V. et al.* Antimicrobial activity of silver-poly(1-vinyl-1,2,4-triazole) nanocomposites / Russian Chem. Bull. – 2011. – V. 60, Issue 4. – P. 671–675.

12. *Weal A. El-Sayed, Randa E. Abdel Megeid, Hebat-Allah S. Abbas.* Synthesis and antimicrobial activity of new 1-[(tetrazol-5-yl)methyl]indole derivatives, their 1,2,4-triazole thioglycosides and acyclic analogs // Archives of Pharmacol. Res. –2011. – V. 34, Issue 7. – P. 1085–1096.

13. *Saadeh H. A., Mosleh I. M., Al-Bakri A. G., Mubarak M. S.* Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives // Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly. – 2010. – V. 141, Issue 4. – P. 471–478.

14. *Upmanyu N., Kumar S., Porwal P. et al.* Synthesis and evaluation of 4-(substituted)-acetylamino-3-mercapto-5-(4-substituted)-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents // Med. Chem. Res. – 2012. – V. 21, Issue 8. – P. 1967–1976.

15. *Tang R., Jin L., Mou C. et al.* Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety // Chem. Central J. – 2013. – N 7. – 30 p.

16. *Colanceska-Ragenovic K., Dimova V., Kakurinov V. et al.* Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of 4-Substituted-5-Aryl-1,2,4-Triazoles // Molecules. – 2001. – N 6. – P. 815–824.

17. *Kahveci B., Özil M., Menteşe E. et al.* Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of some new 1*H*-1,2,4-triazole derivatives // Russian J. Org. Chem.– 2008. – V. 44, Issue 12, – P. 1816–1820.

18.*Chai X., Yu S., Jiang Y. et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as antifungal agent // Arch. Pharmacol. Res. – 2012. – V. 35, Issue 11. – P. 1895–1901.

19.*Wang Q., Zhang J., Guri L. V. Damu et al.* Synthesis and biological activities of thio-triazole derivatives as novel potential antibacterial and antifungal agents // Sci. China Chem. – 2012. – V. 55, Issue 10. – P. 2134–2153.

20. *PatilB. S., Krishnamurthy G., Lokesh M. R. et al.* Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22, Issue 7. – P. 3341–3349.

21. *OzkirimliS., ApakT. I., KirazM*., *Yegenoglu Y.* Synthesis of new triazolyl-*N,N*-Dialkyldithiocarbamates as antifungal agents // Arch. Pharmacol. Res. – 2005. – V. 28, Issue 11. – P. 1213–1218.

22. *Kanagarajan V., Thanusu J., Ezhilarasi M. R., Gopalakrishnan M.* Solvent-free one-pot synthesis, characterization, antibacterial and antifungal activities of novel spiropiperidinyl-1,2,4-triazolidine-3-thiones // Chem. Heterocyclic Compounds. – 2011. – V. 47, Issue 1. – P. 60–66.

23. *Guri L. V. Damu, Qing-Peng Wang, Zhang H. et al.* A series of naphthalimide azoles: Design, synthesis and bioactive evaluation as potential antimicrobial agents // Sci. China Chem. – 2013. – V. 56, Issue 7. – P. 952–969.

24. *Yan Y., Yu S., Chai X. et al.* Synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives // Arch. Pharmacol. Res. – 2011. – V. 34, Issue 10. – P. 1649–1656.

25. *Hashemi S. M., Badali H., Faramarzi M. A. et al.* Novel triazole alcohol antifungals derived from fluconazole: design, synthesis, and biological activity // Molecular Diversity. – 2015. – V. 19, Issue 1. – P. 15–27.

26. *Joshi S. D., More Y., Vagdevi H. M. et al.* Synthesis of new 4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)/4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: a novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22, Issue 3. – P. 1073–1089.

Надійшла до редакції 14. 07. 2015.

Т. А. Самура
Запорожский государственный медицинский университет

ОБЗОР ПРОТИВОМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол, противомикробное действие, противогрибковое действие, минимальная ингибирующая концентрация

А Н Н О Т А Ц И Я

Производные 1,2,4-триазола – очень перспективный класс гетероциклических соединений, которые проявляют высокую терапевтическую эффективность. Основными направлениями исследований свойств, которые присущи этим производным, являются противогрибковая, противовирусная, антибактериальная, седативная, снотворная, противосудорожная, противовоспалительная и ряд других активностей.

Целью работы было проведение анализа данных литературы и обобщение последних достижений в изучении противомикробного и противогрибкового действия производных 1,2,4-триазола, что в будущем поможет в создании новых биологически активных веществ с этим видом активности. В процессе работы использованы библиосемантический метод, метод системного подхода, результаты собственных исследований.

Проанализированы и систематизированы результаты обзора литературы об антимикробной и противогрибковой активности среди новых алкил-, арил и гетерилпроизводных 1,2,4-триазола, а также среди комплексных соединений, в состав которых производные 1,2,4-триазола входят в качестве лигандов. Отмечена некоторая зависимость этого вида активности от особенностей химической структуры производных гетероциклической системы, которая рассматривается.

Таким образом, проведя информационный анализ, была показана перспективность целенаправленного синтеза новых производных 1,2,4-триазола и продуктов их превращений в качестве доступного объекта для изучения биологической активности, а также расширены существующие представления об антимикробной и противогрибковой активности данного класса гетероциклических соединений. Продемонстрированы актуальность и практическая значимость поиска биологически активных соединений и получения биологически активной субстанции путем синтеза новых производных 1,2,4-триазола с высокой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

T. O. Samura
Zaporizhzhia State Medical University

REVIEW OF ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Key words: synthesis, 1,2,4-triazole, antimicrobial action, antifungal action, minimum inhibitory concentration

A B S T R A C T

Derivatives of 1,2,4-triazole is a very perspective class of heterocyclic compounds which have high therapeutic effectiveness. The main direction of research on these derivatives are antifungal, antiviral, antibacterial, soothing, hypnotic, anticonvulsant, anti-inflammatory and other activities.

The aim was to analyze literature data and generalize recent advances in the study of antimicrobial and antifungal action of 1,2,4-triazole derivatives which can help to create new biologically active substances of this type of activity. Bibliosemantical method, systems thinking and the results of our own research were used in the work.

The results of the literature review of antimicrobial and antifungal activity among new alkyl, aryl and heteryl derivatives of 1,2,4-triazole and among complex compounds, which contain 1,2,4-triazole are as ligands were analyzed and systematized. Some dependence of this type of activity on specialty of chemical structure of heterocyclic system derivatives was specified.

Perspective of purposeful synthesis of new derivatives of 1,2,4-triazole and products of their transformation as available object for studying biological activity and expanding knowledge about antimicrobial and antifungal activity of this class of heterocyclic compounds were shown with informational analysis. Topicality and practical importance of finding biologically active compounds and receiving biologically active substance by synthesis of new derivatives of 1,2,4-triazole with high antimicrobial activity in relation to gram-negative and gram-positive bacteria were demonstrated.

Електронна адреса для листування з автором: andrey_goculya@mail.ru.

УДК 547.857.4’572.3/.6.03/.04.057.015.4
Д. Г. ІВАНЧЕНКО[1], канд. фарм. наук, М. І. РОМАНЕНКО[1], д-р фарм. наук, проф.,
Б. А. САМУРА[2], д-р фарм. наук, проф., В. І. КОРНІЄНКО[2], канд. фарм. наук, доцент
[1] Запорізький державний медичний університет
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-R-ТІОПОХІДНИХ 1-БЕНЗИЛТЕОБРОМІНУ

Ключові слова: синтез, теобромін, 8-тіопохідні, ПМР-спектроскопія, гостра токсичність, біологічна дія

Основним шляхом створення нових лікарських препаратів є структурна модифікація відомих природних сполук, які мають високу біологічну активність. У цьому аспекті увагу дослідників привертають похідні ксантину, які є антагоністами аденозинових рецепторів, інгібіторами фосфодіестерази та індукторами гістондезацетилази [1]. Це сприяло широкому їх застосуванню в медицині (амінофілін, вентакс, нео-теофедрин, апо-окстрифілін та ін.) при лікуванні астми, бронхіту і хронічної обструктивної хвороби легень. Також похідні ксантину знайшли застосування як діуретики, аналгетики, серцеві стимулятори, протизапальні, психотропні й ниркові захисні агенти [2–5].

Раніше нами встановлено [6, 7], що похідні теоброміну виявляють діуретичну, протизапальну, антиоксидантну дію.

Метою роботи є розроблення оригінальних методів синтезу неописаних в літературі 8-тіопохідних 1-бензилтеоброміну – потенційних біоактивних сполук, вивчення їхніх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М (прилад для визначення температури плавлення твердих речовин, Росія). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина), ПМР-спектри було знято на спектрометрі Bruker SF-200 (Німеччина) (робоча частота 400 МГц, розчинник диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС)). Мас-спектри записували на приладі Varian 1200L (США), іонізація – електронний удар (70 eV) при прямому введенні зразка. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в табл. 1, 2.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (*2–8*)

Сполука	$T_{пл}$, °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	271–272	$C_{14}H_{14}N_4O_2S$	96
3	132–133	$C_{17}H_{18}N_4O_3S$	81
4	219–220	$C_{16}H_{17}N_5O_3S$	75
5	178–179	$C_{22}H_{20}N_4O_3S$	98
6	194–195	$C_{22}H_{19}BrN_4O_3S$	88
7	185–186	$C_{22}H_{19}ClN_4O_3S$	96
8	197–198	$C_{22}H_{19}N_5O_5S$	79

© Колектив авторів, 2015

Синтез 1-бензил-8-тіотеобромінy (2). Суміш 0,1 моль 1-бензил-8-бромотеобромінy (*1*) [6], 0,2 моль натрій сульфіду, 200 мл диметилформаміду кип'ятять 3 год, охолоджують, розводять водою до 1 л, фільтрують, до фільтрату додають HCl до pH = 2, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Для аналізу сполуку *2* очищають методом переосадження та кристалізацією із водного діоксану.

Мас-спектр 1-бензил-8-тіотеобромінy (*2*) (m/z 1%): 303 (21,6), 302 (93,3), 301 (31,5), 285 (6,5), 211 (20,0), 210 (6,0), 197 (5,8), 169 (7,3), 168 (7,0), 152 (20,5), 149 (6,3), 141 (6,0), 132 (7,2), 111 (38,7), 110 (11,2), 99 (22,9), 98 (9,3), 92 (6,7), 91 (99,9), 90 (30,2), 85 (5,5), 83 (10,5), 82 (9,9), 81 (6,4), 77 (8,6), 70 (20,4), 69 (12,2), 67 (16,4), 65 (14,9), 55 (7,2), 43 (11,5), 42 (11,6), 41 (8,7).

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 1-бензил-8-тіотеобромінів (*2–8*)

Сполука	δ-Шкала, м. ч.				
	$CH_{аром}$	N^1CH_2	SCH_2	NCH_3 (с, 3Н)	Інші сигнали
2	7,29 (м, 5Н)	5,03 (с, 2Н)	–	3,69; 3,39	13,71 (пош. с, 1Н) – SH
3	7,29 (м, 5Н)	5,04 (с, 2Н)	4,32 (с, 2Н)	3,80; 3,39	2,29 (с, 3Н) – CH_3
4	7,35-7,23 (м, 6Н)	5,05 (с, 2Н)	4,0 (с, 2Н)	3,80; 3,42	7,7 (пош. с, 1Н) – NH_2
5	8,05 (д, 2Н); 7,67 (т, 1Н); 7,56 (т, 2Н); 7,29 (м, 5Н)	5,03 (с, 2Н)	4,98 (с, 2Н)	3,83; 3,34	–
6	7,99-7,78 (кв, 4Н) 7,29 (м, 5Н)	5,03 (с,2Н)	4,95 (с, 2Н)	3,82; 3,34	–
7	8,07-7,63 (кв, 4Н) 7,29 (м, 5Н)	5,03 (с, 2Н)	4,95 (с, 2Н)	3,83; 3,33	–
8	8,39-8,26 (кв, 4Н) 7,29 (м, 5Н)	5,03 (с, 2Н)	5,02 (с, 2Н)	3,83; 3,34	–

Синтез 1-бензил-8-R-тіотеобромінів (3–8). Суміш 5 ммоль 1-бензил-8-тіотеобромінy (*2*), 6 ммоль відповідного галогенкетону чи хлороацетаміду, 20 мл води, 20 мл етанолу кип'ятять 20 хв, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою (*3, 4*), водним ізопропіловим спиртом (*5–8*) та перекристалізовують із водного ізопропілового спирту (*3*, *4*), чи водного діоксану (*5–8*).

Мас-спектр 1-бензил-8-(2′-оксопропіл)тіотеобромінy (*3*) (m/z 1%): 360 (7,3), 359 (23,8), 358 (99,9), 357 (13,6), 317 (5,9), 316 (14,2), 315 (68,2), 314 (16,4), 301(12,0), 283 (13,6), 225 (6,8), 182 (6,1), 152 (8,3), 132 (5,2), 111 (22,2), 110 (7,3), 99 (21,2), 98 (7,0), 91 (74,0), 90 (24,3), 70 (12,7), 69 (5,3), 67 (10,3), 65 (8,1), 43 (26,0), 42 (10,3).

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховували за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Гостру токсичність, діуретичну, аналгетичну та протизапальну активність синтезованих речовин вивчали на кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Самури Б. А.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [8] у дослідах на білих мишах масою 18–24 г.

Вивчення діуретичної дії одержаних сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. [9]. Синтезовані сполуки вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/20 $ЛД_{50}$ у вигляді

3–5% тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 за 30 хв до водного навантаження. Як еталон порівняння використовували гідрохлортіазид (Борщагівський ХФЗ, Україна) у дозі 25 мг/кг.

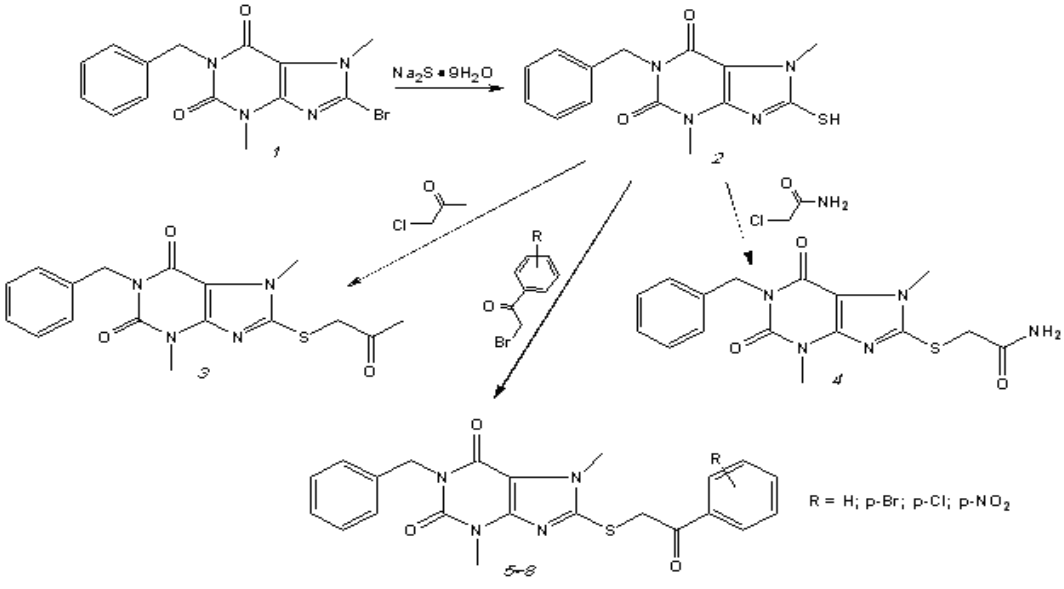
Аналгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на білих щурах масою 160–210 г із використанням моделі «оцтових корчів», які спричинюють внутрішньоочеревинним введенням 0,75%-го розчину оцтової кислоти в дозі 1/20 $ЛД_{50}$ залежно від маси тіла. Протизапальна дія вивчена на білих щурах на моделі гострого асептичного набряку, спричиненого субплантарним введенням у задню лапку щура 0,1 мл 1% розчину карагеніну [10]. Як еталон порівняння використовували диклофенак натрію («Дарниця», Україна) та анальгін («Дарниця», Україна) в дозах 8 мг/кг та 25 мг/кг відповідно.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення [11]. Як препарати порівняння використовували аскорбінову кислоту («Київський вітамінний завод», Україна) та тіотриазолін («Київмедпрепарат», Україна).

Результати дослідження та обговорення

Нагрівання 1-бензил-8-бромотеоброміну (*1*) із подвійним надлишком натрій сульфіду нонагідрату в середовищі ДМФА призводить до утворення 8-тіотеоброміну (*2*) (схема 1).

Схема 1



З метою можливої модифікації замісників, зв'язаних з атомом сульфуру, нами також вивчені реакції тіоксантину 2 з галогенкетонами та хлороацетамідом. Як з'ясувалося, реакції тіоксантинів з вищезазначеними реагентами легко перебігає при короткочасному їх нагріванні в середовищі водного спирту в присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду (схема 1).

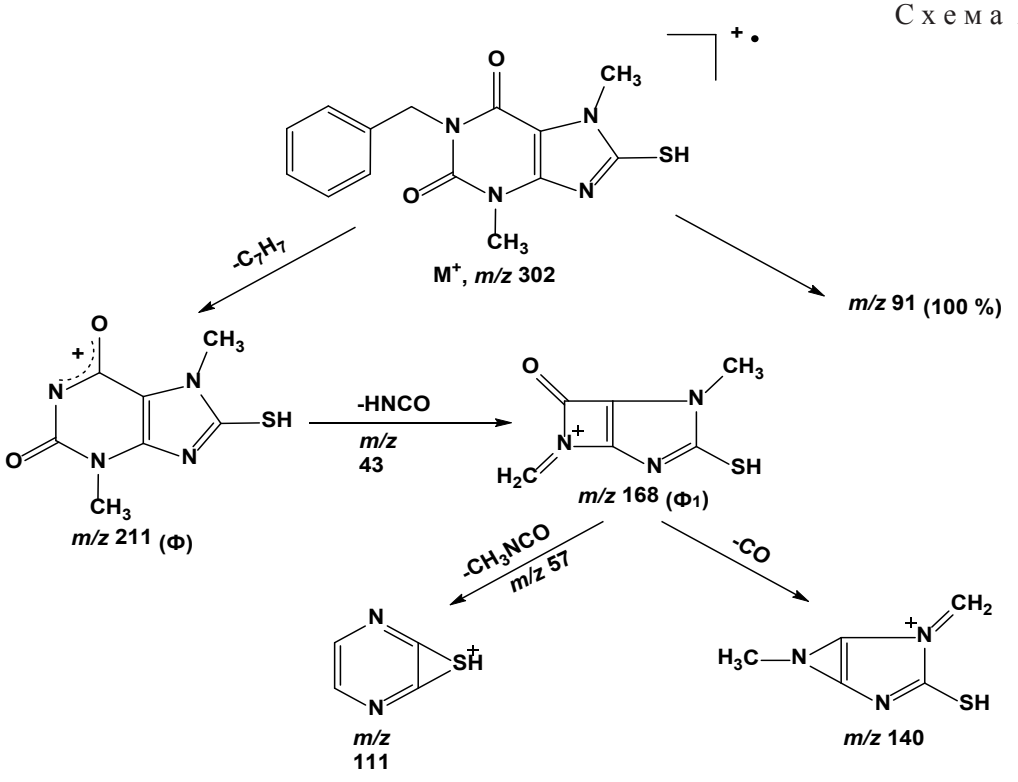
Дані ПМР-спектроскопії (табл. 2) показують наявність сигналів усіх протонів, які підтверджують структуру синтезованих сполук. Так, в ПМР-спектрі 1-бензил-8-тіоксантину (*2*) реєструється поширений синглет при 13,71 м. ч. інтенсивністю в одну протонну одиницю, зумовлений резонансним поглинанням протону 8-SH-групи. Ароматичні протони реєструються у вигляді мультиплету в ділянці 7,3–7,2 м. ч., протони метиленової групи у положенні 1 фіксують у вигляді синглету при 5,03 м. ч. Два інтенсивні синглети при 3,69 м. ч. та 3,39 м. ч. зумовлені резонансом протонів метильних груп, зв'язаних з атомами нітрогену в положеннях 7 та 3 ксантинової молекули.

У ПМР-спектрах сполук *3–8* окрім сигналів протонів 1-бензилтеоброму фіксуються всі сигнали протонів введених груп по атому сульфуру (табл. 2). Так, наприклад, в спектрі ПМР 1-бензил-8-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]тіотеоброму (*7*) фіксуються два набори сигналів ароматичних протонів у слабкому полі, зумовлені наявністю двох ароматичних замісників: квартет при 8,07–7,63 м. ч. та мультиплет при 7,29 м. ч. Синглет у дві протонні одиниці при 5,03 м. ч. свідчить про наявність N^1CH_2-групи, а інтенсивні синглети в три протонні одиниці при 3,83 м. ч. та 3,33 м. ч. доводять наявність N^1 та N^7-метильних груп. Наявність метиленової групи, зв'язаної з атомом сульфуру, підтверджується інтенсивним синглетом при 4,95 м. ч.

Остаточно будову синтезованих сполук підтверджують дані мас-спектрометрії. Так, в мас-спектрі 1-бензил-8-тіотеоброму (*2*) фіксується пік молекулярного іону з *m/z* 302, що відповідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену в молекулі *2*. Наявність бензильного залишку в положенні 1 підтверджується його прямим елімінуванням із $M^{+\bullet}$, про що свідчить найінтенсивніший іон з *m/z* 91 – ($C_6H_5CH_2$) та осколочний іон з *m/z* 211 – ($M^{+\bullet}$-Bz) (Ф), що відповідає структурі 8-тіотеоброму (схема 2).

Надалі відбувається послідовна деградація урацилової частини іону Ф, пов'язана з відщепленням HNCO та утворенням іону з *m/z* 168 – $[M\text{-HNCO}]^{+\bullet}$($Ф_1$), відщеплення від якого частинок CH_3NCO та CO дає іони з *m/z* 111 та 140 відповідно.

Схема 2



Надалі було проведено розрахунки властивостей синтезованих сполук. Як свідчать наведені в табл. 3 дані, всі одержані сполуки відповідають вимогам «правила п'яти», тобто індекс Ліпінські [12] для всіх речовин дорівнює 0. Слід зазначити, що 1-бензил-8-[2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетилтіо]теобромін (*8*) за показником полярної поверхні, а 1-бензил-8-[2-(4-бромофеніл)-2-оксоетилтіо]теобромін (*6*) за показником молекулярної маси не відповідають усім критеріям фільтра Гхоша [13].

Використання ACD/Percepta Platform дало змогу розрахувати абсорбційні характеристики, проникність через гематоенцефалічний бар'єр та встановити ймовірні

транспортні форми крові синтезованих сполук. Так, передбачається, що синтезовані речовини стабільні у кислому середовищі (pH < 2) та пасивно абсорбуються в тонкому кишечнику (табл. 4). Ймовірною транспортною формою крові для всіх синтезованих сполук будуть ліпопротеїни. Як свідчать наведені в табл. 4 дані, для всіх одержаних речовин характерна гарна проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

Таблиця 3

Значення молекулярних дескрипторів синтезованих сполук (*3–8*)

Сполука	М, Да	Кількість			LogP	TPSA, Å^2	Молекулярна рефракція, м^3/моль
		Атомів	Донорів H^+	Акцепторів H^+			
3	358	50	0	4	1,89 ± 0,38	104,19	96,112
4	359	50	0	4	1,10 ± 0,53	130,21	94,383
5	421	50	0	4	3,38 ± 0,42	104,19	116,378
6	499	52	0	4	4,03 ± 0,47	104,19	124,001
7	455	43	0	4	3,91 ± 0,49	104,19	121,183
8	466	42	1	4	3,26 ± 0,44	150,01	123,702

Таблиця 4

Фармакологічні дескриптори синтезованих сполук

Сполука	Абсорбція		Транспорт білками крові		Проникність через гематоенцефалічний бар'єр		
	Pe, см/с	Ka, мін$^{-1}$	PPB, %	$LogK_a^{HSA}$	LogPS	LogPB	Log(PS*fu, мозок)
3	$7{,}73 \cdot 10^{-4}$	0,053	68,82	3,37	-1,4	0,46	-2,4
4	$6{,}78 \cdot 10^{-4}$	0,046	59,33	2,96	-2,4	0	-2,8
5	$7{,}33 \cdot 10^{-4}$	0,050	98,47	4,25	-1,3	-0,43	-2,6
6	$7{,}20 \cdot 10^{-4}$	0,049	97,89	4,59	-1,2	0,08	-2,9
7	$7{,}24 \cdot 10^{-4}$	0,050	99,24	4,62	-1,2	-0,45	-2,8
8	$7{,}19 \cdot 10^{-4}$	0,049	98,92	4,34	-1,4	-0,61	-2,8

Надалі було розраховано показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності (табл. 5).

Таблиця 5

Гостра токсичність синтезованих сполук *in silico*

Сполука	LD_{50}, мг/кг					
	пероральне введення		внутрішньоочеревинне введення		внутрішньовенне введення	
	миші	щури	миші	щури	миші	щури
3	670	873,1	300	268,6	130	243,8
4	900	852,9	530	323,7	340	344,5
5	420	1796,0	820	373,6	68	241,1
6	350	1628,0	520	453,7	66	186,6
7	590	1771,0	820	369,2	64	142,7
8	560	1548,0	600	328,2	130	160,1

Таким чином, одержані дані свідчать про доцільність подальших біологічних досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Дані з біологічної дії 8-тіопохідних 1-*n*-метилбензилтеобромінів наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Біологічна дія 8-тіопохідних 1-бензилтеоброміну (*3–8*)

Сполука	$ЛД_{50}$ (M ± m), мг/кг	Діуретична активність за 4 год, % до контролю	Аналгетична активність, %	Протизапальна активність, %	АОА, %		
					$C = 10^{-3}$ моль/л	$C = 10^{-5}$ моль/л	$C = 10^{-7}$ моль/л
3	550,0±21,5	136,1	17,1	18,0	-90,0	-30,0	-20,0
4	410,0±18,1	113,9	15,7	15,6	27,27	27,27	15,15
5	250,1±13,2	137,1	-2,9	25,8	34,79	30,44	43,48
6	346,4±16,9	98,7	10,9	17,2	24,83	30,54	34,56
7	290,0±13,1	117,7	19,5	-0,8	-10,0	-10,0	-10,0
8	436,5±18,5	121,9	15,7	4,7	30,04	39,22	27,92
Контроль	–	100	–	–	–	–	–
Гідрохлортіазид	–	169,8	–	–	–	–	–
Диклофенак натрію	–	–	45,8	42,7	–	–	–
Анальгін	–	–	44,3	42,0	–	–	–
Аскорбінова кислота	–	–	–	–	60,87	39,13	76,09
Тіотриазолін	–	–	–	–	33,90	22,60	7,63

Вивчення гострої токсичності *in vivo* виявило, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності (табл. 6). Як випливає з наведених у табл. 6 даних, серед 1-бензил-8-R-тіотеобромінів найтоксичнішою сполукою виявився 1-бензил-8-(2-оксо-2-фенілетилтіо)теобромін (*5*), $ЛД_{50}$ якого 250,1 мг/кг. Введення в пара-положення фенильного залишку атома хлору (*7*) зменшує токсичність на 39,9 мг/кг, а введення атома брому (*6*) чи нітрогрупи (*8*) суттєво знижує токсичність базової молекули. Заміна фенильного радикала на метильну (*3*) чи аміногрупу (*4*) призводить до зменшення гострої токсичності на 299,9 мг/кг та 159,9 мг/кг відповідно.

Слід зазначити, що серед синтезованих речовин перспективних діуретичних, аналгетичних та протизапальних засобів не виявлено, а одержані дані в майбутньому будуть використані для створення QSAR-моделі.

Аналізуючи дані з антиоксидантної активності (табл. 6), можна відзначити, що серед одержаних сполук зустрічаються прооксиданти: 1-бензил-8-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетилтіо]теобромін (*7*) з низькою прооксидантною активністю та 1-бензил-8-(2-оксопропілтіо)теобромін (*3*) з високою прооксидантною активністю. Інші сполуки (*4–6, 8*) за показником АОА наближаються чи перевершують тіотриазолін.

Для остаточних висновків необхідно здійснити додаткові дослідження. Робота в цьому напрямі триває.

Висновки

1. Розроблено доступні лабораторні методи синтезу 8-тіозаміщених 1-*n*-метилбензилтеоброміну, будову яких доведено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

2. Розраховано молекулярні (LogP, TPSA, A) та фармакологічні (Pe, Ka, PPB, $LogK_a^{HSA}$, LogPS, LogPB, Log(PS*fu)) дескриптори для прогнозування властивостей одержаних речовин. Також розраховано показники гострої токсичності.

3. Вивчено гостру токсичність, діуретичну, аналгетичну, протизапальну та антиоксидантну дію синтезованих сполук.

Після додаткових досліджень 1-бензил-8-(2-оксо-2-фенілетилтіо)теобромін (*5*) може знайти застосування в медичній практиці як антиоксидантний засіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Allwood M. B., Cannan B., van Aaltena D. M. F., Eggleston I. M.* Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthines by a safety-catch protectionstrategy // Tetrahedron. – 2007. – N 63. – P. 12294–12302.

2. *Profire L., Sunel V., Lupascu D. et al.* New the ophylline derivatives with potential pharmacological activity // Farmacia. – 2010. – V. 58, N 2. – P. 170–176.

3. *Hariono M., Suriyah, Winarni, Wildan A., Rininingsih U.* Alkylation of theobromine: preparationof isopropyl and sec-butyltheobromines using N,N-dimethylformamide as solvent // Malaysian J. Chem. – 2010. – V. 12, N 1. – P. 15–18.

4. *Bandyopadhyay P., Agrawal S. K., Sathe M. et al.* A facile and rapid one-step synthesis of 8-substituted xanthine derivatives via tandem ring closure at room temperature // Tetrahedron. – 2012. – N 68. – P. 3822–3827.

5. *LeeIn-Ah, Kamba A., Low D., Mizoguchi E.* Novel methylxanthine derivative-mediated anti-inflammatory effects in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. – 2014. – V. 20, N5. – P. 1127–1138.

6. *Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Самура Б. Б. та ін.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну // Запорож. мед. журн. – 2006. – № 3 (36). – С. 142–146.

7. *Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Александрова К. В.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. І. 1-бензил-8-амінотеоброміни // Акт. питання фарм. мед. науки та практики. – Запоріжжя. – 2012. – № 1 (8). – С. 36–39.

8. *Гацура В. В.* Методы первинного фармакологического исследования биологически активних веществ. – М.: Медицина, 1974. – 144 с.

9. *Берхин Е. Б.* Методы изучения действия нових химических соединений на функцію почек // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.

10. *Тринус Ф. П., Клебанов В. М., Мохорт Н. А.* Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. реком. – К.: Здоров'я, 1974. – 27 с.

11. *Бєлєнічев І. Ф., Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Коваленко С. І.* Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах *in vitro*: Метод. реком. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

12. *Lipinski Ch. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Adv. Drug Del. Rev. – 2001. – N 46. – P. 3–26.

13. *Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J.* A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitativeand Quantitative Characterization of Known Drug Databases // J. Comb. Chem. – 1999. – N 1. – P. 55–68.

Надійшла до редакції 15. 08. 2015.

Д. Г. Иванченко [1], Н. И. Романенко [1], Б. А. Самура [2], В. И. Корниенко [2]
[1] Запорожский государственный медицинский университет
[2] Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-R-ТИОПРОИЗВОДНЫХ 1-БЕНЗИЛТЕОБРОМИНА

Ключевые слова: синтез, теобромин, 8-тиопроизводные, ПМР-спектроскопия, острая токсичность, биологическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

Основным путем создания новых лекарственных препаратов является структурная модификация известных природных соединений, обладающих высокой биологической активностью. В этом аспекте внимание исследователей привлекают производные ксантина, которые являются антагонистами аденозиновых рецепторов, ингибиторами фосфодиэстеразы и индукторами гистондезацетилазы. Это способствовало широкому их применению в медицине при лечении астмы, бронхита и хронической обструктивной болезни легких. Также производные ксантина нашли применение в качестве диуретиков, анальгетиков, сердечных стимуляторов, противовоспалительных, психотропных и почечных защитных агентов.

Целью работы является разработка оригинальных методов синтеза неописанных в литературе 8-тиопроизводных 1-бензилтеобромина и изучение их физико-химических и биологических свойств.

Острая токсичность синтезированных соединений была изучена методом Кербера. Изучение диуретического действия полученных соединений проводили по методу Берхина. Анальгетическое действие синтезированных ксантинов изучено на модели «уксусных корчей», противовоспалительное – на модели острого асептического отека. Антиоксидантную активность изучали *in vitro* методом неферментного инициирования свободнорадикального окисления.

Нагреванием 1-бензил-8-бромотеобромина с двойным избытком натрия сульфида нонагидрата в среде ДМФА приводит к образованию 8-тиотеобромина. Реакции тиоксантинов с галогенкетонами и хлороацетамидом легко протекают при кратковременном их нагревании в среде водного спирта.

С помощью компьютерных программ ALOGPS, DRAGON, GUSAR и ACD/Percepta Platform установлена целесообразность дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo*.

Разработаны доступные лабораторные методы синтеза 8-тиозамещенных 1-*n*-метилбензилтеобромина, строение которых доказано данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Рассчитаны молекулярные и фармакологические дескрипторы для прогнозирования свойств полученных веществ. Также рассчитаны показатели острой токсичности.

Изучены острая токсичность, диуретическое, анальгетическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие синтезированных соединений.

После дополнительных исследований 1-бензил-8-(2-оксо-2-фенилэтилтио)теобромин может найти применение в медицинской практике в качестве антиоксидантного средства.

D. G. Ivanchenko [1], M. I. Romanenko [1], B. A. Samura [2], V. I. Kornienko [2]
[1] Zaporizhzhia State Medical University
[2] National Pharmaceutical University, Kharkiv

SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 8-R-THIODERIVATIVES OF 1-BENZYLTHEOBROMINE

Key words: synthesis, theobromine, 8-thioderivatives, NMR-spectroscopy, acute toxicity, biological action

A B S T R A C T

Key way for creating new medicinal drugs is structural modification of known and existent natural compounds with high biological activity. In this aspect researchers' attention is drawn by xanthine derivatives which appear to be antagonists of adenosine receptors, phosphodiesterase inhibitors and histone deacetylase inducers. This resulted in their widespread application in medicine to cure asthma, bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. In addition, xanthine derivatives are used as diuretics, analgesics, heart pacemakers, anti-inflammatory, psychotropic and renal protective agents.

The aim of this work lies in developing unique methods to synthesize undocumented in other scientific papers 8-thioderivatives of 1-benzylthiobromine and also studying of their physical, chemical and biological properties.

Acute toxicity of synthesized compounds has been studied with the application of Kerber method. The study of diuretic activity of obtained compounds was carried out applying Berkhin method. Analgesic activity of synthesized xanthines was studied at 'acetic acid writhing' model. Anti-inflammatory activity was studied at 'acute aseptic edema' model. Antioxidant activity was studied in vitro using the method of non-enzymatic initiation of free-radical oxidation.

Heating of 1-benzyl-8-bromotheobromine with double excess of sodium sulphidenonahydrate in dimethylformamide environment results in formation of 8-thiotheobromine. Reactions of thioxanthines with halogenketones and chloroacetamide proceed smoothly with their short-time heating in aqueous alcohol environment.

By applying such computer programs as ALOGPS, DRAGON, GUSAR and ACD/Percepta Platform was established viability of further invitro and invivo research.

Accessible laboratory methods have been elaborated to synthesize 8-thiosubstituted 1-n-methylbenzyltheobromine, their structure having been proved by elemental analysis, PMR-spectroscopy and mass-spectrometry data.

Molecular and pharmacological descriptors to forecast properties of the obtained substances have been calculated, in addition to acute toxicity index.

Also the study of acute toxicity, diuretic, analgesic, anti-inflammatory and anti-oxidant activity of synthesized compounds has been carried out.

After additional research 1-benzyl-8-(2-oxo-2-phenylethylthio)theobromine can be used in medical practice as an antioxidant agent.

Електронна адреса для листування з авторами: ivanchenkodima@yandex.ua

УДК 547.792’286.2:615.276.015.11
Є. С. ПРУГЛО, канд. фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ S-ПОХІДНИХ 5-(5-БРОМФУРАН-2-ІЛ)-4-ЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, протизапальна активність

У масштабному дослідженні Gore M. оцінювали характер аналгетичної терапії, використаної для лікування 16 690 американських пацієнтів із «чистим» невропатичним болем. Виявилося, що серед призначень лікарських препаратів трициклічні антидепресанти становили 16,6%, антидепресанти 2-ї генерації – 11,0%, антиконвульсанти – 12,2%, опіоїди – 8,5%, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – 43,1% [1].

НПЗЗ є однією з найбільш затребуваних у сучасній медицині груп лікарських препаратів.

Широке використання НПЗЗ для усунення болю і запалення за різних патологій зумовлено наявністю у них протизапальної, аналгетичної та жарознижувальної активності [2, 3].

Основною проблемою у разі призначення НПЗЗ є часті побічні ефекти і невисокий профіль безпечності. За даними зарубіжних авторів, побічні ефекти при прийомі НПЗЗ трапляються приблизно у 25% випадків, у тому числі у 5% хворих вони представляють серйозну загрозу життю [4, 5, 6, 7, 14].

Сучасні НПЗЗ мають різну хімічну структуру. Тому пошук НПЗЗ у ряду похідних 1,2,4-триазолу займає актуальне місце у створенні нових безпечних НПЗЗ.

Метою досліджень було вивчення протизапальної активності в ряду похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіонів та встановлення закономірностей зв’язку хімічної будови та протизапальної дії.

Матеріали та методи досліджень

У дослідженнях використано вперше синтезовані S-похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіонів, які синтезовано на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. Панасенко О. І. та проф. Книша Є. Г. (табл. 1).

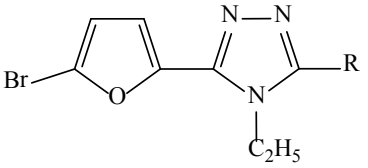
На моделі формалінового набряку вивчали протизапальну дію похідних 1,2,4-триазолу. Гостре ексудативне запалення у щурів спричинювали субплантарним введенням 0,1 мл 2%-го розчину формаліну в задню праву лапу [8]. Протизапальну активність досліджуваних сполук оцінювали у відсотках пригнічення набряку. Як препарат порівняння використовували диклофенак у дозі 8 мг/кг (Диклофенак натрію, розчин для ін’єкцій, 2,5% по 3 мл в ампулах, № 10, «Дарниця», Україна) [9]. Нові похідні 1,2,4-триазолу і диклофенак вводили дослідним тваринам внутрішньошлунково за 40 хв до індукції набряку формаліном у дозі 1/10 від LD_{50}, яку попередньо визначали за методом В. Б. Прозоровського [10]. Тварини групи контролю отримували ізотонічний розчин натрію хлориду.

Одержані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA@ for Windows 6.0». Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $P < 0,05$ [11, 12].

© Є. С. Пругло, 2015

Таблиця 1

Хімічна будова 3-S-заміщенних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону



№ з/п	Сполука	R
1	4	-SH
2	11	-S-CH_2-COOH
3	24	-S-CH_2-COO^-K^+
4	30	-S-CH_2-$COO^-NH_4^+$
5	23	-S-CH_2-COO^- H_3N^+-CH_2-CH_2-OH
6	22	-S-CH_2-COO^- 
7	36	-S-CH_2-C(O)-NH-N=CH-C_6H_4-4-Br
8	34	-S-CH_2-C(O)-NH-N=CH-C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$
9	15	-S-CH_2-C(O)-C_6H_4-4-F
10	18	-S-CH_2-C(OH)-

Результати дослідження та обговорення

Було виявлено, що за субплантарного введення розчину формаліну у дослідних щурів розвивається виражений набряк лапи, про що свідчить достовірне збільшення її об'єму. Відзначено, що максимальний набряк лапи (пік запалення) у тварин групи контролю розвивався через 4 год після введення формаліну. Слід зазначити, що і через 24 год після введення формаліну набряк лапи у дослідних тварин контрольної групи не зникав.

Таблиця 2

Протизапальна активність S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіонів

№ з/п	Група/Сполука	Доза, мг/кг	Набряк кінцівки, $см^3$	Зменшення набряку до контролю, %
1	Контроль (фіз. р-н)	–	0,22 ± 0,018	0
2	Диклофенак	8	0,12 ± 0,019*	-44,74
3	15	66,1	0,29 ± 0,046	34,21
4	22	56,6	0,61 ± 0,19	180,92
5	23	90,0	0,45 ± 0,059*	105,92
6	36	113,1	0,24 ± 0,039	8,55
7	34	72,6	0,18 ± 0,042	-18,42
8	4	48,5	0,23 ± 0,034	5,92
9	18	60,7	0,16 ± 0,045	-26,97
10	24	66,1	0,09 ± 0,030*	-59,87
11	30	110,0	0,34 ± 0,033	55,26
12	11	83,4	0,23 ± 0,047	5,26

Примітка: * – статистична значущість одержаних результатів $P \leq 0,05$ відносно контрольної групи.

У серіях дослідів з використанням диклофенаку (8 мг/кг) вираженість формалін-індукованого набряку лапи щурів була на 44,74% менша, ніж у контролі ($P \leq 0,05$), проте гостра токсичність диклофенаку становить 53 мг/кг [13], що не менш ніж у 9 разів токсичніше, ніж досліджувані речовини. Нові похідні 1,2,4-триазолу 34 (72,6 мг/кг) і 18 (60,7 мг/кг) за формалінового набряку лапи у щурів виявляли дещо слабшу, ніж референс препарат, дію та знижували набряк на 18,42% та 26,97% ($P \leq 0,05$) відповідно.

Варто відзначити, що моноетаноламонієва сіль (сполука 23) сприяла збільшенню набряку на 105,92% (0,45 ± 0,059 см^3, $P \leq 0,05$) та морфолінієва сіль 2-(4-етил-5-(5-бромфуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 22) – на 180,92% (0,61 ± 0,19 см^3, $P \leq 0,05$), що може свідчити про вплив вказаних похідних 1,2,4-триазолу на виділення прозапальних медіаторів [14].

Найвиразніше зменшувала набряк калієва сіль 2-(4-етил-5-(5-бромфуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 24), яка пригнічувала утворення набряку лапи щурів на 59,87% (0,09 ± 0,03 см^3, $P \leq 0,05$) та була активнішою за референс препарат на 15,13%.

Проаналізувавши експериментальні дані, встановили деякі закономірності відносно хімічної будови та фармакологічної дії досліджуваних речовин.

Так, заміна атома брому на диметиламіногрупу за пара-положенням фенільного радикала в молекулі N′-(4-бромбензиліден)-2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (сполука 36) супроводжується появою протизапальної дії.

Також встановлено, що алкілування вихідного (5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону α-хлороцтовою кислотою не впливає на його протизапальну активність.

У ряду від амонієвої солі (сполука 30) до моноетаноламонієвої (сполука 23) і морфолінієвої (сполука 22) спостерігається зростання запалення та, ймовірно, зростає кількість прозапальних медіаторів, що виділяються.

Висновки

1. Під час дослідження протизапальної активності методом *in vivo* вперше синтезованих сполук – похідних 1,2,4-триазолу – встановлено, що найвиразнішу протизапальну активність мала калієва сіль 2-(4-етил-5-(5-бромфуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 24), яка пригнічувала утворення набряку лапи щурів на 59,87% (0,09 ± 0,03 см^3, $P \leq 0,05$) та була активнішою за референс-препарат диклофенак на 15,13%.

2. Встановлено закономірності відносно хімічної будови та фармакологічної дії досліджуваних речовин, зокрема заміна атома брому на диметиламіногрупу за пара-положенням фенільного радикала в молекулі N′-(4-бромбензиліден)-2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (сполука 36) супроводжується появою протизапальної дії.

3. Виявлено, що в ряду від амонієвої солі (сполука 30) до моноетаноламонієвої (сполука 23) і морфолінієвої (сполука 22) спостерігається зростання запалення та, ймовірно, зростає кількість прозапальних медіаторів, що виділяються.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Gore M., Dukes E., Rowbotham D. et al.* Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. – Eur. J. Pain. – 2007. – V. 11, N 6. – P. 652–664.

2. *Каратеев А. Е.* Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении мышечно-скелетной боли: время «золотой середины» // Совр. тер. психиатр. неврол. – 2013. – № 1. – С. 37–45.

3. *Каратеев А. Е.* Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? // Совр. ревматол. – 2012. – № 4. – С. 13–22.

4. *Астахова А. В.* Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), спектр побочных реакций // Безопасность лекарств. – 2000. – № 1. – С. 26–30.

5. *Верлан Н. В.* К вопросу о безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // Журн. неврол. психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 4. – С. 96–98.

6. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. 15 Изд., перераб., исп. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 523 с.

7. *Раскина Т. А., Летаева М. В., Королева М. В.* Профиль побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях // Совр. ревматол. – 2011. – № 4. – С. 53–57.

8. *Гацура В. В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.

9. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. *А. В. Стефанова***.** – К., 2001. – 567 с.

10. *Прозоровский В. Б.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакол. биол. наркология. – 2007. – Т. 7, Вып. 3–4. – С. 2090–2120.

11. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с внедрением Excel. 2 Изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

12. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.

13. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.caymanchem.com/msdss/70680m.pdf

14. *Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. и др.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Надійшла до редакції 08. 09. 2015.

Є. С. Пругло
Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-(5-БРОМФУРАН-2-ИЛ)-4-ЭТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, противовоспалительная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследования противовоспалительной активности новых соединений могут дать начало для использования более безопасных и более активных препаратов для лечения заболеваний, при которых показаны нестероидные противовоспалительные средства.

С целью дальнейшего изучения фармакологических свойств синтезированных соединений исследована острая токсичность и противовоспалительная активность производных 5-тиозамещенных 3-(5-бромфуран-2-ил)-4-этил-(4Н)-1,2,4-триазола на белых нелинейных крысах по методу острого формалинового отека.

При изучении противовоспалительной активности методом *in vivo* впервые синтезированных соединений – производных 1,2,4-триазола установлено, что выраженной противовоспалительной активностью обладала калиевая соль 2-(4-этил-5-(5-бромфуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты (соединение 24), угнетающая образование отека лапы крыс на 59,87%, эффективнее референс-препарата диклофенака на 15,13%.

Установлены закономерности относительно химического строения и фармакологического действия исследуемых веществ, в частности замена атома брома на диметиламиногруппу по пара-положению фенильного радикала в молекуле N′-(4-бромбензилиден)-2-((5-(5-бромфуран-2-ил)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида (соединение 36) сопровождается появлением противовоспалительного действия.

Выявлено, что в ряду от аммониевой соли (соединение 30) к моноэтаноламониевой (соединение 23) и морфолиниевой (соединение 22) наблюдается рост отека, вероятно, растет количество выделяемых провоспалительных медиаторов.

Ye. S. Pruglo
Zaporizhzhia State Medical University

THE RESEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 5-(5-BROMOFURAN-2-YL)-4-ETHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THION S-DERIVATIVES

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, anti-inflammatory activity

A B S T R A C T

The studing of anti-inflammatory activity of the novel compounds may give rise to the using of safer and more active drugs in the treatment of diseases which are shown NSAIDs.

To further study the pharmacological properties of the synthesized c compounds were studied for acute toxicity and anti-inflammatory activity of 5-thio derivates of 3-(5-вromofuran-2-yl)-4-ethyl-(4H)-1,2,4-triazole at white rats by formalin method of acute edema.

After investigation of anti-inflammatory activity in vivo of first synthesized 1,2,4-triazole derivatives it was found that potassium salt of 2-(4-ethyl-5-(5-bromfuran-2-yl)-1,2,4-triazoles 3-iltio) acetic acid (Compound 24) had the most significant anti-inflammatory activity. This compound suppressed the formation of edema quotes of rats at 59.87% and was more active than the reference drug diclofenac at 15.13%.

There were established the patterns regarding chemical structure and pharmacological action of these substances. So replacing of bromine atom at the dimethylamino group in the para-position of the phenyl radical in the molecule of N′-(4-brombenzyliden)-2-((5-(5-bromfuran-2-yl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)tio)acetic hydrazid (Compound 36) was accompanied by appearence of the anti-inflammatory action.

It was revealed that in the number from the ammonium salt (Compound 30) to monoethanolamonium salt (Compound 23) and to the morpholinum salt (Compound 22) it was observed an increase of inflammation and probably growing number of pro-inflammatory mediators released.

Електронна адреса для листування з автором: pruglo@i.ua

УДК 543.544.5.068.7:543.454:615.07

Г. О. ФЕДОСЕНКО[1], Ю. В. СКРИПИНЕЦЬ[2], канд. хім. наук,
І. І. ЛЕОНЕНКО[2], канд. хім. наук, А. В. ЄГОРОВА[2], д-р хім. наук, доцент,
С. М. КАШУЦЬКИЙ[1], В. П. АНТОНОВИЧ[2], д-р хім. наук, проф.
[1] ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса
[2] Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ГЛЮКОЗИ НА ПОВЕРХНЯХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ МЕТОДАМИ ПОЛЯРИМЕТРІЇ ТА ВЕРХ

Ключові слова: поляриметрія, ВЕРХ, глюкоза, очищення фармацевтичного обладнання

Очищення обладнання під час виробництва лікарських засобів є важливою вимогою належної виробничої практики (GMP). На одному і тому самому технологічному обладнанні, як правило, випускають низку різних лікарських засобів, що загрожує їх перехресною контамінацією, для запобігання якої необхідне виконання ефективного очищення обладнання з валідацією застосовуваних процедур для кожної одиниці обладнання [1–4]. Необхідно також науково обґрунтувати і встановити допустимі межі вмісту залишків активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) на поверхні обладнання після очищення (критерії прийнятності чистоти) з урахуванням терапевтичної дози АФІ, токсичності, обсягу серії, площі поверхні використовуваного обладнання та ін [5, 6].

Глюкоза – моносахарид, що належить до групи альдогексоз. Глюкозу застосовують у медицині як поживну речовину та компонент кровозамісної та протишокової рідини, у харчовій промисловості та у виробництві лікарських препаратів.

Існує багато методів визначення глюкози. Так для її визначення в організмі людини запропоновано методи, які ґрунтуються на використанні ферментів глюкозооксидази та гексокинази з наступним фотометричним детектуванням. Найбільш селективний ферментативний метод визначення D-глюкози базується на окисненні β-D-глюкопіраноз у присутності глюкозооксидази в аеробних умовах до δ-глюконолактону та H_2O_2. Для визначення глюкози у біологічних рідинах також використовують інфрачервону, раманівську спектроскопію, світлорозсіювання [7, 8]. Ці методики довготривалі та потребують застосування коштовного обладнання.

Кількісно глюкозу також визначають поляриметричним [9], спектрофотометричним [10, 11] та хроматографічними методами [12–14], які не були використані для визначення залишкових кількостей глюкози у разі контролю очищення фармацевтичного обладнання.

Мета роботи – вперше розробити прості та селективні методики визначення залишкових кількостей глюкози у змивах із поверхонь фармацевтичного обладнання після виробництва препарату, який містить цей АФІ, методами поляриметрії та ВЕРХ (високоефективної рідинної хроматографії).

Матеріали та методи дослідження

Об’єктом дослідження була глюкоза, яка входить до складу препарату Регідрон (Оріон Корпорейшн, Фінляндія), порошок для орального розчину по 18,9 г у саше.

У роботі використовували субстанцію глюкози (фарм.), розчин аміаку розведений (за ДФУ [15]), дистильовану воду та воду для хроматографії.

Розчин для перевірки придатності (0,01 мг/мл) готували таким чином: точну наважку глюкози 1,000 г вміщували в мірну колбу ємністю 100,0 мл, додавали 70 мл

© Колектив авторів, 2015

води, розчиняли та доводили об'єм до позначки тим самим розчинником. 0,1 мл одержаного розчину вміщували в мірну колбу ємністю 100,0 мл, доводили об'єм до позначки водою та перемішували.

У роботі використовували: сваби Alpha® Sampling Swab марки TX715; мембранні фільтри 0,20 мкм; Minisart RC 15, фірми «Sartorius», Германія.

Кут обертання площини поляризації випробовуваного розчину за температури 20 ± 0,5 ºС визначали на поляриметрі P8000 (Kruess, Німеччина).

Хроматографування здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1260 2D LC System (США) із рефрактометричним детектором (Infinity Series).

Результати дослідження та обговорення

Поляриметричне визначення глюкози

Визначення вмісту глюкози здійснювали за градуювальним графіком. Лінійна залежність методу характеризує здатність отримувати аналітичний сигнал, прямо пропорційний вмісту визначаємої речовини у випробуваному зразку. Для кількісного визначення глюкози у змивах лінійність досліджували на модельних сумішах.

Градуювальний графік

Випробовувані розчини. У мірні колби об'ємом 100,0 мл вносять 0,05; 0,1; 0,5; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1 і 1,2 г глюкози, розчиняють у 80 мл води за перемішування на магнітній мішалці протягом 15 хв і додають 0,1 мл розчину аміаку розведеного, витримують упродовж 30 хв і доводять об'єм розчину водою до 100,0 мл.

Встановлено лінійну залежність (рис. 1, *а*) для кількісного визначення глюкози, яка описується рівнянням (1):

$$\alpha = - 0{,}01953 + 0{,}05273 \cdot x, \qquad (1)$$

де x – вміст глюкози в розчині, г/100 мл;

α – кут обертання глюкози, в градусах.

Градуювальний графік є лінійним у діапазоні концентрацій глюкози 0,5–12,0 мг/мл, межа виявлення (МВ) становить 0,1 мг/мл.

$$МВ = 3{,}3\ \sigma/S = 3{,}3 \cdot 0{,}00153/0{,}05273 = 0{,}1\ мг/мл,$$

де σ – стандартне відхилення вільного члена;

S – тангенс кута нахилу градуювальної прямої.

Межа виявлення глюкози – 2,0 мг/змив (тобто 2,0 мг на сваб, яким зроблено змив із поверхні 100,0 см^2).

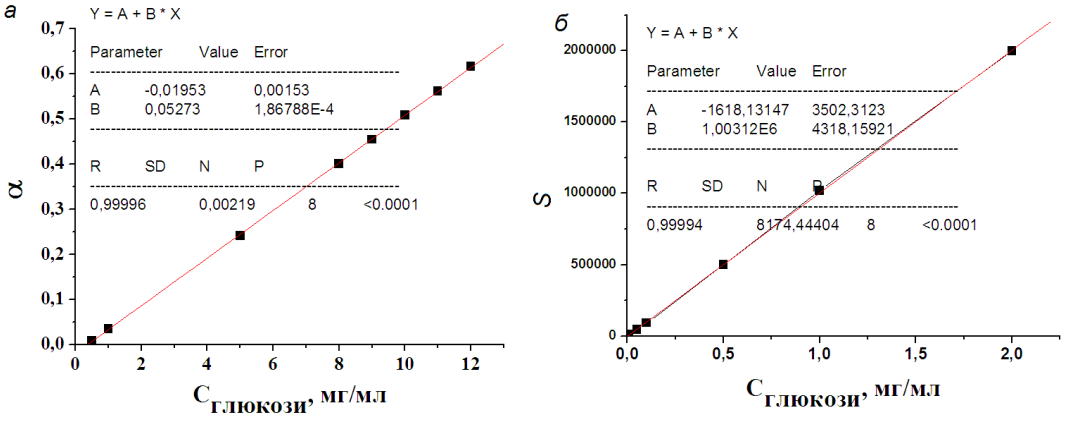


Рис. 1. **Лінійна залежність кута обертання (*а*) та площі хроматографічного піка (*б*) від концентрації глюкози**

Методика. Сваб зі змивом забруднення обладнання (площа змиву – 100,0 см^2) вміщують у лабораторний стакан ємністю 25,0 мл, додають 20 мл води і проводять десорбцію протягом 10 хв. Отриманий розчин фільтрують через мембранний фільтр, додають 0,1 мл розчину аміаку розведеного, витримують протягом 30 хв і визначають кут обертання.

Компенсаційний розчин. 0,1 мл розчину аміаку розведеного доводять водою до 100,0 мл.

Розчини використовують свіжоприготованими.

Визначають нуль поляриметра з використанням компенсаційного розчину і кут обертання площини поляризації (α) випробовуваного розчину за температури 20 ± 0,5 ºС.

Вміст глюкози (*X*) в міліграмах у змиві обчислюють за формулою (1):

$$X = C \cdot 20 ; \quad (1)$$

де *C* – концентрація глюкози, отримана за градуювальним графіком, мг/мл.

Визначення глюкози методом ВЕРХ

Визначення вмісту глюкози здійснюють за градуювальним графіком. Методика базується на зміні площі піка глюкози на хроматограмі залежно від її концентрації (за необхідності розчин проби розбавляють до концентрації, що лежить в інтервалі лінійності градуювального графіка).

Градуювальний графік

Випробовувані розчини. 1,0 г глюкози вміщують у мірну колбу ємністю 100,0 мл, додають 70 мл води для хроматографії Р, розчиняють і доводять об'єм до мітки тим самим розчинником (10 мг/мл).

У мірні колби об'ємом 100,0 мл вміщують 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0; 20,0 мл розчину глюкози і доводять водою для хроматографії Р до позначки, отримуючи розчини зі вмістом глюкози 0,005; 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0 і 2,0 мг/мл відповідно.

Хроматографують одержані розчини по 100 мкл за умов, зазначених у розділі «Методика». За одержаними результатами будують градуювальний графік, відкладаючи на осі абсцис значення концентрації глюкози (мг/мл), а по осі ординат – значення площ піків (рис. 1, *б*).

Лінійна залежність для хроматографічного визначення глюкози описується рівнянням (2):

$$S = - 1618{,}13 + 1003120\, x, \quad (2)$$

де *x* – вміст глюкози в розчині, мг/мл;

S – площа піка глюкози.

Градуювальний графік лінієн у діапазоні концентрацій глюкози 0,005–2,0 мг/мл, межа виявлення (МВ) становить 0,01 мг/мл.

$$МВ = 3{,}3\ \sigma/S = 3{,}3 \cdot 3502{,}31/1003120 = 0{,}01 \text{ мг/мл},$$

де σ – стандартне відхилення вільного члена;

S – тангенс кута нахилу градуювальної прямої.

Межа виявлення глюкози – 0,05 мг/змив (тобто 0,05 мг на сваб, яким зроблено змив із поверхні 100,0 см^2).

Вміст глюкози (*X*) в міліграмах в змиві розраховують за формулою (2):

$$X = C \cdot 5, \quad (2)$$

де *C* – концентрація глюкози, отримана за градуювальним графіком, мг/мл.

На рис. 2 наведено хроматограми рухомої фази, контрольного досліду (чистий сваб) і розчинів із концентраціями глюкози в інтервалі 0,005–2,0 мг/мл.

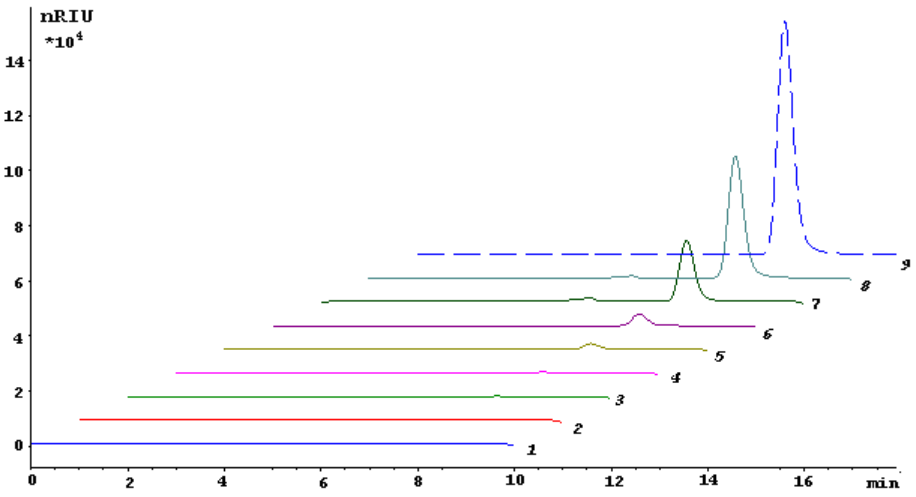


Рис. 2. **Хроматограми рухомої фази (*1*), контрольного досліду (чистий сваб) (*2*), розчинів глюкози (*3–9*) з концентраціями від 0,005 мкг/мл до 2,0 мкг/мл**

Методика. Сваб зі змивом забруднення обладнання (площа змиву – 100,0 см^2) вміщують у лабораторний стакан ємністю 25,0 мл, додають 5 мл води і проводять десорбцію протягом 10 хв. Отриманий розчин фільтрують крізь мембранний фільтр.

Використовують розчин для перевірки придатності з концентрацією глюкози 0,01 мг/мл.

Розчини використовують свіжоприготовленими.

Хроматографування виконують за таких умов: колонка розміром 0,30 м х 7,8 мм, заповнена катіонообмінною смолою сильною (кальцієва форма) із розміром частинок 9 мкм; рухома фаза – вода для хроматографії; температура колонки – 80 ºС; температура детектора – 40 ºС; швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв; час хроматографування – 10 хв; об'єм інжекції – 100 мкл.

Хроматографічну систему вважають придатною, якщо співвідношення сигнал/шум (не враховують системний пік близько 4,5 хв) для піка глюкози і прилеглого піка з хроматограми розчину для перевірки придатності становить не менше 3.

Концентрацію глюкози (мг/мл) у досліджуваному розчині визначають за градуювальним графіком.

Визначення ступеня вилучення глюкози

Поляриметричне визначення

У модельних дослідах робили змиви змоченим водою свабом із поверхні (100,0 см^2), на яку штучно наносили 0,1 г глюкози, далі проводили витяг 20,0 мл води.

Визначення методом ВЕРХ

У модельних дослідах робили змиви змоченим водою свабом із поверхні (100,0 см^2), на яку штучно наносили 2,5 мг глюкози (готували розчин з концентрацією 10 мг/мл і наносили 0,25 мл, підсушували), далі проводили витяг 5,0 мл води.

Далі концентрацію глюкози визначали в умовах, зазначених у відповідних методиках.

Було встановлено, що ступінь вилучення глюкози в кінцевий розчин становить 93,5–96,2% (для поляриметричної методики) та 91,5–95,7% (для методики ВЕРХ) (таблиця).

Результати аналізу, одержані двома методами, порівняли за допомогою статистичного критерію F-розподілу для величин вибіркових дисперсій і t-критерію Стьюдента для перевірки збіжності середніх значень.

Таблиця

Ступінь вилучення глюкози з поверхні

№ проби	Ступінь вилучення глюкози, %					
	ВЕРХ			Поляриметрія		
	Знайдено	$X_{ср} \pm \Delta X$	S_r, %	Введено	$X_{ср} \pm \Delta X$	S_r, %
1	91,52			93,98		
2	93,49			93,54		
3	95,67	93,66 ± 2,14	1,84	95,44	95,01 ± 1,48	1,25
4	92,55			95,90		
5	95,08			96,21		

При порівнянні розрахованого за експериментальними даними значення F-критерію $F_{екс} = \frac{S^2_{max}}{S^2_{min}} = 2.11$ із табличним значенням $F_{табл}$ = 6,39 можна зробити висновок, що розбіжність між дисперсіями для двох наборів даних статистично незначуща з імовірністю P = 0,95. Значення t-критерію Стьюдента розраховували за формулою: $t_{екс} = \frac{\left| \overline{X}_1 - \overline{X}_2 \right|}{S_0} \cdot \sqrt{\frac{n}{2}}$, де $S_0 = \sqrt{\frac{S_1^2 + S_2^2}{2}}$. Порівнюючи розрахований за експериментальними даними t-критерій ($t_{екс}$ = 1,44) з табличним значенням $t_{табл}$ = 2,37, можна зробити висновок, що розбіжність між середніми двох вибірок статистично незначуща. Таким чином, обидві вибірки належать одній і тій самій генеральної сукупності. Перевагою поляриметричного методу є простота виконання аналізу і невелика витрата реагентів, але метод ВЕРХ дає змогу отримувати більш низьку межу визначення (на порядок величини).

Висновок

Розроблено методики поляриметричного та ВЕРХ визначення залишкових кількостей глюкози у змивах із поверхонь фармацевтичного обладнання після виробництва. Запропоновані прості та експресні методики характеризуються задовільними метрологічними характеристиками. Ступінь вилучення глюкози з аплікаторів та поверхонь фармацевтичного обладнання становить більше 90%.

Розроблені методики можуть бути рекомендовані для визначення залишкових кількостей глюкози під час контролю якості очищення фармацевтичного обладнання на виробництві.

ЛІТЕРАТУРА

1. PIC/S document PI006-2. Recommendations on Validation Master Plan, Installation und Operational Qualfication. Non Sterile Process Validation, Cleaning Validation; July 2004.

2. U. S. Food and Drug Administration. Guide to inspections validation of cleaning processes; July 1993.

3. *Гармонов С. Ю., Нурисламова Г. Р., Фатхуллин Р. Р., Горюнова С. М.* Проблемы перекрестного загрязнения в химико-фармацевтическом производстве: стандартизация и унификация требований // Вестн. Казанского технол. ун-та. – 2006. – Т. 6. – С. 294–305.

4. *Nassani M.* Cleaning validation in the pharmaceutical industry // J. Validation Technol. – 2005. – V. 11, N 4. – P. 286–297.

5. *Fourman G., Mullen M.* Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations // Pharm. Technol. – 1993. – V. 17, N 4. – P. 54.

6. *McCormick P. Y., Cullen L. F.* «Cleaning Validation», in Pharmaceutical Process Validation / Ed. by *Berry I. R., Nash R. A.* 2nd edition. – New York: Marcel Dekker, Inc., 1993. – P. 319–349.

7. *Al-Gharabli S. I.* Determination of glucose concentration in aqueous solution using ATR-WT-IR technique // Sensors. – 2009. – V. 9. – P. 6254–6260.

8. *Герасименко В. Л.* Обзор методов определения глюкозы. – М.: Наука, 2005. – 356 с.

9. *Wan Q., Cote´ G. L., Dixon J. B.* Dual-wavelength polarimetry for monitoring glucose in the presence of varying birefringence // J. Biomed Optics. – 2005. – V. 10, N 2. – P. 24–29.

10. *Ampon K., Wan Yunus W. Z., Salleh A. B.* A Spectrophotometric method for the determination of glucose with glucose oxidase using titanium (IV)-4-(2'-pyridylazo)resorcinol reagent pertanika // J. Sci. Technol. – 1994. – V. 2, N 1. – P. 47–53.

11. *Zaitoun M. A.* A kinetic-spectrophotometric method for the determination of glucose in solutions // J. Analytical Chem. – 2006. – V. 61, N 10. – p. 1010–1014.

12. *Odden J.* Determination of D-glucose in human blood serum using HPLC-PED // Concordia College J. Analytical Chem. – 2011. – V. 2. – P. 58–66.

13. *Rahman N. A.* Determination of glucose and fructose from glucose isomerization process by high-performance liquid chromatography with UV detection // Modern Appl. Sci. – 2008. – V. 2, N 4. – P. 151–154.

14. *Salman M., Alghamdi M. T., Bazaid S. A.* Determination of fructose, glucose and sucrose in taif grape using high performance liquid chromatography and analysis of mineral salts // Arch. Appl. Sci. Res. – 2011. – V. 3, N 6. – P. 488–496.

15. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

Надійшла до редакції 27. 08. 2015.

А. А. Федосенко [1], Ю. В. Скрипинец [2], И. И. Леоненко [2], А. В. Егорова [2], С. Н. Кашуцкий [1], В. П. Антонович [2]

[1] ОДО «ИНТЕРХИМ», г. Одесса

[2] Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, г. Одесса

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ГЛЮКОЗЫ НА ПОВЕРХНОСТЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ МЕТОДАМИ ПОЛЯРИМЕТРИИ И ВЭЖХ

Ключевые слова: поляриметрия, ВЭЖХ, глюкоза, очистка, фармацевтическое оборудование

А Н Н О Т А Ц И Я

Очистка оборудования при производстве лекарственных средств является важнейшим требованием надлежащей производственной практики (GMP). На одном и том же технологическом оборудовании, как правило, выпускают ряд различных лекарственных средств, что может привести к их перекрестной контаминации, для предотвращения которой необходимо проведение эффективной очистки оборудования с валидацией применяемых процедур для каждой единицы оборудования. Необходимо также научно обосновать и установить допустимые пределы содержания остатков активных фармацевтических ингредиентов на поверхности оборудования после очистки (критерии приемлемости чистоты) с учетом терапевтической дозы активных фармацевтических ингредиентов, токсичности, объема серии, площади поверхности используемого оборудования.

Цель этой работы – разработка простых и селективных методик определения остаточных количеств глюкозы в смывах с поверхностей фармацевтического оборудования после производства препарата, который содержит этот активный фармацевтический ингредиент, методами поляриметрии и ВЭЖХ. Объектом исследования была глюкоза, которая входит в состав препарата Регидрон. В работе использовали: свабы Alpha® Sampling Swab марки TX715; мембранные фильтры 0,20 мкм; Minisart RC 15 фирмы «Sartorius», Германия. Разработаны методики поляриметрического и ВЭЖХ определения остаточных количеств глюкозы в смывах с поверхностей фармацевтического оборудования после производства препарата Регидрон.

Установлено, что степень извлечения глюкозы с аппликаторов и поверхностей фармацевтического оборудования составляет более 90%. Предложенные простые и экспрессные методики характеризуются удовлетворительными метрологическими характеристиками и могут быть рекомендованы для определения остаточных количеств глюкозы при контроле качества очистки фармацевтического оборудования при производстве.

A. A. Fedosenko [1], Yu. V. Scrypynets [2], I. I. Leonenko [2], A. V. Yegorova [2], S. N. Kashutskyy [1], V. P. Antonovich [2]
[1] ALC «INTERCHEM», Odesa
[2] Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa

DETERMINATION OF THE GLUCOSE RESIDUES ON PHARMACEUTICAL EQUIPMENT SURFACES BY BOTH METHODS: POLARIMETRY AND HPLC

Key words: polarimetry, HPLC, glucose, cleaning of pharmaceutical equipment

A B S T R A C T

Cleaning of equipment in the production of medicines is an important requirement of good manufacturing practice (GMP). As a rule, the same process equipment is used for the production of a number of different drugs that may result in cross-contamination. In order to prevent the contamination there is need in efficient cleaning of equipment used with the validation methods for each part of equipment. There is need as well to prove and establish acceptable residual limits of active pharmaceutical ingredients (API) on the surface of the equipment after purification (purity acceptance criteria) based on the therapeutic dose of API, toxicity, volume of series, the surface area of the used equipment.

The aim of this work is the development of the simple and selective polarimetry and HPLC methods for determining residual amounts of glucose in washings from surfaces of pharmaceutical equipment after production of the drug. The object of the research is glucose, which is a part of the drug Regidron, powder for oral solution of 18.9 g per sachet. The swab Alpha® Sampling Swab TX715; membrane filters 0.20 μm; Minisart RC 15 «Sartorius» (Germany) were used. The polarimetric and HPLC methods for determination of glucose residues in washings from surfaces of pharmaceutical equipment after production the Regidron were developed.

The recovery rates of glucose from swabs and pharmaceutical equipment surfaces are more than 90%. The proposed simple and rapid methods are characterized by satisfactory metrological characteristics and can be recommended to determine the residues of glucose in controlling the quality of cleaning pharmaceutical equipment.

Електронна адреса для листування з авторами: yegorova@interchem.com.ua

УДК 615.252.349:635.615

Г. Р. ЛАМАЗЯН, аспірант
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ *CITRULLUS COLOCYNTHIS* (L.) SHRAD.

Ключові слова: цукровий діабет, фітотерапія цукрового діабету, алоксановий цукровий діабет, *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad., гіпоглікемічна дія

Цукровий діабет (ЦД) – це захворювання, що характеризується метаболічними розладами, тривалою гіперглікемією, яка є результатом порушення секреції і/або дії інсуліну. Гіперглікемія у разі ЦД супроводжується пошкодженням, дисфункцією і недостатністю різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця і судин. Порушення дії інсуліну на клітини-мішені лежить в основі негативних змін вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів [1]. За даними Міжнародної федерації діабету, кількість хворих на ЦД у світі за 2013 р. становила 382 млн. осіб. До 2035 р. прогнозують зростання цієї цифри до 471 млн. осіб [2].

На сьогодні основними принципами лікування ЦД є дієтотерапія, гіпоглікемічні пероральні засоби, інсулінотерапія та фітотерапія. Фітотерапія може бути застосована як монотерапія у поєднанні з дієтотерапією у разі легкого перебігу хвороби або бути допоміжною – у поєднанні з таблетованими цукрознижувальними препаратами або інсуліном. Така комплексна терапія зумовлює досягнення компенсації захворювання, його стабілізацію, а інколи дає змогу зменшити дозу інсуліну чи таблетованих цукрознижувальних препаратів. Фітопрепарати є малотоксичними, виявляють фізіологічну дію на організм, на відміну від синтетичних засобів. Протидіабетичні рослини містять комплекс біологічно активних речовин (БАР) і впливають на декілька систем організму одночасно [3]. Враховуючи вищезазначене, актуальним залишається пошук нових лікарських рослин (ЛР), ефективних у терапії ЦД.

«Колоцинт», «колокинт», «колоквинт», «гіркий гарбуз», «гірке яблуко», «гіркий огірок», «лоза Содома» – це ще не весь перелік назв лікарської рослини з родини Гарбузові (*Cucurbitaceae*), відомої в науці як *Citrullus colocynthis* – гарбуз колоцинт. *Citrullus colocynthis* – багаторічна трав'яниста рослина, поширена в африканських та арабських країнах, а також Індії і країнах Середземномор'я. У деяких регіонах Африки її культивують з метою збільшення ресурсів цінного насіння – джерела олії з високим вмістом лінолевої кислоти та білків. У західній Африці насіння *Citrullus colocynthis* використовують як загусник для приготування супів [4].

Рослинну сировину застосовують як протидіабетичний, послаблювальний, інсектицидний засіб, як антидот у разі укусів змій, у терапії едеми, бактеріальної інфекції, раку. У народній медицині *Citrullus colocynthis* відомий також як протиревматичний та антигельмінтний засіб. Листя колоцинту ефективні при мігрені та невралгії, а корені – при жовтяниці, фурункулах та пустулах. Екстракти колоцинту виявляють антибактеріальну та фунгіцидну активність [5].

У традиційній єгипетській та індійській аюрведичній медицині *Citrullus colocynthis* відомий як пургативний та протидіабетичний засіб. Послаблюючий ефект спричинюють кукурбітацини A, B, C, D та α-елатерин, а наявністю сапонінів та глікозидів пояснюють гіпоглікемічну дію колоцинту. Останні дві сполуки виявляють ще й імуностимулювальну активність [6].

© Г. Р. Ламазян, 2015

Широкий діапазон фармакологічної та біологічної активності зумовлений різними класами хімічних сполук та БАР, зокрема протиалергійна дія – глікозидом та агліконом кукурбітацину Е [6], протизапальна – флавоноїдами, антиоксидантна – ферментами, вітамінами Е та С. Іншими складовими є спирти, кислоти, епоксисполуки, вуглеводні, жирні кислоти (ЖК), мінерали [7].

Порівняльній аналіз жирнокислотного складу окремих частин плодів *Citrullus colocynthis* методом газової хроматографії дає змогу виявити, що пульпа та насіння плодів колоцинту практично не відрізняються за якісним і кількісним вмістом жирних кислот (ЖК). Серед насичених ЖК у всіх частинах плодів *Citrullus colocynthis* переважає пальмітинова кислота, а ненасичених – лінолева. У пульпі й насінні вміст останньої майже у 3 та 4 рази більший за вміст пальмітинової кислоти відповідно [8].

У проведених попередніх дослідженнях встановлено, що сухий екстракт *Citrullus colocynthis* у дозі 50 мг/кг за його внутрішньовенного введення кролям у гострому експерименті спричинює статистично достовірні зміни показників кардіо- і системної гемодинаміки: максимального тиску лівого шлуночка, системного артеріального тиску, загального периферичного опору судин, ударного об'єму крові, серцевого та систолічного індексів [9].

У плані продовження досліджень у цій роботі вивчали вплив сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* на рівень глюкози у щурів з алоксан-індукованим цукровим діабетом.

Матеріали та методи дослідження

Сухий екстракт *Citrullus colocynthis* отримували на кафедрі фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Висушені плоди колоцинту подрібнювали, а потім знежирювали в апараті Сокслета. Знежирену сировину висушували упродовж доби, після чого екстрагували дистильованою водою у співвідношенні 1:10 протягом 30 хв. Водний витяг охолоджували за кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат упарювали та висушували. Сухий екстракт подрібнювали у порошкову масу [10].

Дослідних тварин вирощували і утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця з вільним доступом до їжі та води. 28 білих щурів масою 160–180 г були розділені на 3 групи. Першу групу – недіабетичний контроль – складали здорові щури, другу – діабетичний контроль – щури з експериментальним діабетом, третю – щури з експериментальним діабетом, які отримували сухий екстракт *Citrullus colocynthis*.

Модель експериментального ЦД відтворювали шляхом одноразового підшкірного введення алоксану моногідрату в дозі 130 мг/кг.

Сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis*, попередньо розчинений у воді для ін'єкцій, тваринам вводили *per os* у дозі 200 мг/кг. Досліджувану субстанцію щури отримували щоденно одноразово протягом 7 діб.

Кров для визначення рівня глікемії брали з хвостової вени щурів. Концентрацію глюкози в крові (ммоль/л) визначали натще на третю та сьому добу експерименту автоматичним методом на аналізаторній системі Bionime GM 110 Switzerland.

Статистичне оброблення результатів дослідження здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та обговорення

Результати експерименту наведено в таблиці.

Таблиця

Вплив сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. на динаміку рівня глюкози в крові щурів з АЦД, ($M \pm m$)

Група тварин	Кількість тварин у групі	Рівень глюкози через 3 доби, ммоль/л	Рівень глюкози через 7 діб, ммоль/л
Недіабетичний контроль	10	4,59 ± 0,4	4,24 ± 0,49
Діабетичний контроль	8	30,79 ± 2,23*	30,41 ± 4,10*
Щурі з АЦД + сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis* (200 мг/кг)	10	24,46 ± 2,87*/**	18,14 ± 2,48*/**

Примітка: *$P \leq 0,05$ порівняно з групою недіабетичного контролю;
**$P \leq 0,05$ порівняно з групою діабетичного контролю.

Алоксану моногідрат у дозі 130 мг/кг за одноразового підшкірного введення спричинював стійку гіперглікемію, яка зберігалась упродовж усього дослідного періоду. Рівень глюкози був достовірно вищим у групі діабетичного контролю порівняно з групою недібетичних тварин (таблиця).

За перорального введення сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг протягом 7 діб відзначали статистично достовірні зміни показників рівня глюкози. У щурів з ЦД, що отримували рослинний екстракт, гіперглікемія понижувалася на відміну від тварин групи діабетичного контролю. В останніх показники гіперглікемії протягом дослідного періоду практично не змінилися: рівень глікемії через сім діб майже не відрізнявся від рівня глікемії через три доби.

У групі тварин, яким вводили сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis*, відзначали гіпоглікемічний ефект. Рівень глюкози в крові щурів третьої групи був достовірно нижчим порівняно з таким у групі номер два, причому на сьому добу експерименту різниця між показниками рівня глюкози у цих двох групах була більшою. Це свідчить про зростання гіпоглікемічної активності екстракту на сьому добу досліду відносно третьої дослідної доби. На сьому добу спостерігали зниження гіперглікемії на 40,3% проти 20,6% на третю.

Разом із тим, як видно з табличних даних, рівень глюкози в крові щурів, яким вводили рослинний екстракт, залишався вищим за аналогічний показник у недібетичних щурів. Протягом семидобового дослідного періоду нормоглікемія, не дивлячись на позитивну динаміку глікемії, досягнута не була.

Скоріш за все, сім діб експерименту – це недостатній період для досягнення нормоглікемії. Але одержані результати вказують на те, що бажаного ефекту слід очікувати.

Як протидіабетичний засіб *Citrullus colocynthis* використовують і в традиційній медицині Ірану в терапії ЦД, спричиненого ожирінням. Вважають, що протидіабетичний ефект колоцинту пов'язаний зі властивістю пригнічувати синтез прозапальних цитокінів TNF-α та IL-6, які продукуються адипоцитами і спричинюють інсулінорезистентність [11]. З'ясовано, що різні екстракти з насіння *Citrullus colocynthis* мають інсулінотропну дію, а олія з насіння *Citrullus colocynthis* сприяє відновленню β-клітин підшлункової залози. В основі протидіабетичного ефекту лежить також пригнічення активності ферментів глюконеогенезу та стимуляція печінкової гексокінази[12].

Гіпоглікемічна дія сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* може бути зумовлена наявністю глікозидів у його складі. Так, джерела літератури описують гіпоглікемічну активність *Citrullus colocynthis*, пов'язуючи її саме з глікозидами [13]**.** Для підтвердження цих даних необхідні подальші дослідження.

До БАР, які зумовлюють протидіабетичний ефект, належать речовини з інсуліноподібною дією – аргінін, інозит, гуанідин, глікозидміртилін (грецький горіх, кульбаба, селера, чорниця, барвінок, женьшень, елеутерокок, бобові тощо), гіркоти, які стимулюють регенерацію β-клітин підшлункової залози (лопух, оман, звіробій, кульбаба тощо). Регенерації β-клітин також сприяють прянощі, а секретини овочів та фруктів стимулюють функцію інсулярного апарату панкреатичної залози (капуста, салат, спаржа тощо). Гіпоглікемічну активність виявляють тритерпени, α- та β-амірини [14]. Дозозалежне зниження глюкози в плазмі крові спричинює пальмітинова кислота, а фітостероли знижують рівень глікозильованого гемоглобіну. Дитерпенфітол зменшує інсулінорезистентність, пригнічує глюконеогенез та синтез глюкози в печінці [15].

Аналіз даних літератури та результати виконаних досліджень свідчать про протидіабетичну дію фізіологічно активних речовин сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis*.

Висновок

Сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг за перорального введення протягом 7 діб спричинює статистично достовірне зменшення рівня глюкози в крові щурів з алоксановим цукровим діабетом, причому його гіпоглікемічна активність є більш вираженою на сьому добу експерименту.

ЛІТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus / Diabetes Care. – 2013. – V. 36 (Suppl. 1) – P. 67–74.

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th Edition, 2013. – P. 7–9.

3. *Новіков В. П., Конечна Р. Т., Стадницька Н. Є.* Фітозасоби в лікуванні цукрового діабету // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – № 3. – С. 9–15.

4. *Fouzia A., Miloud B., Daoudi Chabane-Sari et al.* Citrullus colocynthis: a desert plant native in Algeria, effects of fixed oil on blood homeostasis in wistar rats // J. Nat. Prod. Plant Resour. – 2011. – V. 1, N 3. – P. 1–7.

5. *Gurudeeban S., Rajamanickam E., Ramanathan T. et al.* Antimicrobial activity of *Citrullus colocynthising* ulfofmannar // Int. J. Curr. Res. – 2010. – V. 2. – P. 78–81.

6. *Yoshikawa M., Morikawa T., Kobayashi H. et al.* Bioactive saponins and glycosides. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides and antiallergic constituents from *Citrullus colocynthis* // Chem. Pharm. Bull. – 2007. – V. 55, N 3. – P. 428–434.

7. *Gurudeeban S., Ramanathan S., Ramanathan T.* Bitterapple (Citrullus colocynthis): anover view of chemical composition and biomedical potentials // Asian J. Plant Sci. – 2010. – V. 9, N 7. – P. 394–401.

8. *Середа П. І., Ламазян Г. Р., Асланян С. А. та ін.* Дослідження жирнокислотного складу ліпідного комплексу *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 4. – С. 49–51.

9. *Чекман И. С., Ламазян Г. Р.* Влияние сухого экстракта плодов *Citrullus colocynthis* на деятельность сердца и состояние гемодинамики у кроликов. // Рецепт. – 2014. – № 4 (96). – С. 44–48.

10. *Ковалев В. Н. и др.* Практикум по фармакогнозии: Уч. пособие для студ. вузов / Под общ. ред. *В. Н. Ковалева*. – Харьков: НФаУ; Золотые страницы, 2003. – С. 64–65.

11. *Sanadgo N. A., Najafi Sh., Ghasemi L. V. et al.* Study of the inhibitory effects of Citrulluscolocynthis (CCT) using hydro-alcoholic extract on the expression of cytokines: TNF-α and IL-6 inhighfatdiet-fedmiceto ward sacure for diabetes mellitus // J. Pharmacognosy Phytother. – 2011. – V. 3, N 6. – P. 81–88.

12. *Lakshmi B., Sendrayaperumal V., Subramanian S.* Beneficial effects of Citrullus colocyn this seeds extract studied in alloxan-induced diabetic rats // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2013. – V. 19, N 1. – P. 47–55.

13. *Issa A., Hassan A., Ahmed J. et al.* The hypoglycemic and antihyperglycemic effect of *Citrullus colocyn* this fruitaqueo usextract in normal and alloxan diabetic rabbits // J. Ethnopharmacol. – 2000. – N 71. – P. 325–330.

14. *Santos F. Al., Frota J. T., Arruda B. R. et al.* Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of α, β-amyrin, a triterpenoid mixture from Protium heptahyllumin mice // Lipidsin Health and Disease. – 2012. – V. 11, N 98. – P. 1–8.

15. *Elmazar M., El-Abhar H. S., Schaalan M. F. et al.* Phytol/phytanic acid and insulin resistance: potential role of phytanic acid proven by docking simulation and modulation of biochemical alterations // PLoS ONE. – 2013. – V. 8, N 1. – P. 1–10.

Надійшла до редакції 14. 07. 2015.

Г. Р. Ламазян
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ *CITRULLUS COLOCYNTHIS* (L.) SHRAD.

Ключевые слова: сахарный диабет, фитотерапия сахарного диабета, аллоксановый сахарный диабет, *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad., гипогликемическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

Фитотерапия сахарного диабета обладает рядом преимуществ перед его химиотерапией – широкий диапазон биологически активных веществ, комплексное и физиологическое действие на организм, низкая токсичность. Именно поэтому поиск все новых и новых более эффективных растительных средств для лечения этого заболевания остается актуальной задачей медицины и фармации.

Целью работы было изучение гипогликемической активности лекарственного растения *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. в остром эксперименте на аллоксановой модели сахарного диабета у крыс. Объект исследования – сухой экстракт плодов *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad.

Ежедневно на протяжении семи суток животным с экспериментальным сахарным диабетом перорально вводили растительный экстракт в дозе 200 мг/кг. Уровень глюкозы в крови животных регистрировали на третьи и седьмые сутки. Одновременно измеряли уровень гликемии у животных групп диабетического и недиабетического контроля.

Исследования показали, что сухой экстракт плодов *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. вызывает статистически достоверное понижение уровня глюкозы в крови крыс с аллоксановым сахарным диабетом. При этом его гипогликемическая активность была более выраженной на седьмые сутки эксперимента и составляла 40,3%.

G. Lamazian
Bogomolets National Medical University, Kyiv
HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF *CITRULLUS COLOCYNTHIS* (L.) SHRAD. DRY EXTRACT

Key wods: diabetes mellitus, phytotherapy in diabetes, alloxan diabetes mellitus, *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad., hypoglycemic effect

A B S T R A C T

Phytotherapyof diabetes mellitus has several advantages over his chemotherapy: a wide range of biologically active substances, complex and physiological effects on the organism, low toxicity. That is why the search for ever new and more effective herbal remedies for the treatment of this disease is an urgent problem of medicine and pharmacy.

The aim of investigations was to study the hypoglycemic activity of medicinal plant *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. in the acute experiment on the model of alloxan diabetes in rats. The object of study is a dry extract of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad.

Daily for seven days animals with experimental diabetes was orally administered herbal extract in dose of 200 mg / kg. Glucose levels in the blood of animals were recordedon the third and seventh day. At the same time blood glucose level was measured in animal groups of diabetic and non-diabetic controls.

Studies have shown that the dry extract of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. causes a statistically significant decrease of blood glucose in rats with alloxan diabetes. Thus its hypoglycemic activity was more pronounced on the seventh day of the experiment and was 40.3%.

Електронна адреса для листування: igayechka@gmail.com

УДК 547.21,547.435,615.281/.282
М. Л. ДРОНОВА [1], аспірант, З. С. СУВОРОВА [1],
Ю. В. КОРОТКИЙ [2], канд. фарм. наук
[1] ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
[2] Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

ЗАЛЕЖНІСТЬ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ АРИЛАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСПИРТІВ ВІД ЇХНЬОЇ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ

Ключові слова: арилаліфатичні аміноспирти, антимікробна активність

Проблема резистентності патогенних мікроорганізмів до сучасних хіміотерапевтичних засобів не втрачає своєї актуальності, незважаючи на зусилля щодо впровадження раціональної антибіотикотерапії, вдосконалення методів діагностики та лікування інфекційних захворювань [1]. Пошук та створення нових ефективних засобів з антимікробною активністю здійснюють як серед відомих класів антибіотиків та антимікотиків, так і серед речовин, які раніше не застосовували з такою метою [2].

Одним із нових перспективних класів сполук з антимікробними властивостями є похідні арилаліфатичних аміноспиртів [3–7]. Для подальшого цілеспрямованого пошуку перспективних сполук цього ряду доцільно проведення аналізу закономірностей «хімічна структура–антимікробна активність», що і було **метою** цієї роботи.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконували для похідних арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів формули

$$R_1O\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}NR_2R_3,$$

де R_1 – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феніл, 4-(1-адамантил)феніл, 4-фенілфеніл, 2,4-дитретбутилфеніл або 1-адамантил;

R_2, R_3 – алкіл, діалкіл, циклоалкіл (табл. 1);

та їх четвертинних солей формули

$$R_1O\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}N^+R_2R_3R_4\ Cl^-(I^-),$$

де R_1 – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феніл, 4-(1-адамантил)феніл, 4-фенілфеніл або 2,4-дитретбутилфеніл;

R_2, R_3 – алкіл, діалкіл, циклоалкіл, 2-метилбензімідазол;

R_4 – метил, аліл, 4-нітробензил, 4-метоксибензил (табл. 2).

Антимікробну активність сполук відносно тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans* ATCC 10231 досліджували методом серійних розведень у рідких поживних середовищах та оцінювали за показником мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) [8, 9]. Первинний аналіз впливу замісників на вияв антимікробної активності здійснювали емпіричним методом.

Характеристики молекулярної структури (площу, об'єм, коефіцієнт ліпофільності (logP) та дипольний момент) сполук розраховували із використанням програми «Hyperchem 8.0.8» [10]. Встановлення кількісних залежностей між вираженістю антимікробної дії та зазначеними характеристиками здійснювали за допомогою кореляційно-регресійного аналізу з використанням критерію Спірмена. Статистичну обробку виконували засобами програми «StatSoft Statistica 6.0» [11].

© Колектив авторів, 2015

Таблиця 1

Антимікробна активність похідних арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів

Шифр сполуки	Замісники			МІК, мкг/мл			
	R_1	R_2	R_3	*S. aureus*	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*C. albicans*
КВМ-119	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	H	C_5H_9 (циклопентил)	12,5	> 20,0	> 20,0	3,1
ЮК-40	4-(1-Ad)-C_6H_4			5,0	> 10,0	> 10,0	2,5
ЮК-158	1-Ad			50,0	50,0	> 50,0	50,0
КВМ-127	4-C_6H_5-C_6H_4			> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0
КВМ-167	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	H	C_6H_{11} (циклогексил)	5,0	30,0	> 20,0	3,1
КВМ-159	1-Ad			> 50,0	50,0	> 50,0	25,0
КВМ-128	4-C_6H_5-C_6H_4			> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0
КВМ-191	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	C_6H_{11} (циклогексил)	5,0	15,6	> 20,0	10,0
ЮК-18	4-(1-Ad)-C_6H_4			5,0	20,0	> 50,0	5,0
КВМ-95	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	R_2=R_3= $(CH_2)_4$		10,0	> 20,0	> 20,0	3,1
ЮК-42	4-(1-Ad)-C_6H_4			2,5	5,0	> 50,0	0,3
КВМ-166	1-Ad			25,0	50,0	> 50,0	12,5
ЮК-76	4-C_6H_5-C_6H_4			> 50,0	> 50,0	> 50,0	12,5
КВМ-248	2,4[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3			10,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0
КВМ-175	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	R_2=R_3= [$(CH_2)_2$-CH (CH_3)-$(CH_2)_2$]		7,5	> 20,0	> 20,0	7,5
ЮК-36	4-(1-Ad)-C_6H_4			5,0	> 20,0	> 20,0	5,0
КВМ-177	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	R_2=R_3= [(CH_2-CH-(CH_3)-$(CH_2)_3$]		4,0	> 20,0	> 20,0	7,5
КВМ-255	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	R_2=R_3= [$C(CH_3)_2$-$(CH_2)_3$-$C(CH_3)_2$]		2,5	> 20,0	> 20,0	5,0
КВМ-256	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3			7,5	> 20,0	> 20,0	> 20,0
КВМ-113	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	R_2=R_3= $(CH_2)_6$		10,0	> 20,0	> 20,0	3,1
КВМ-157	1-Ad			> 50	> 50	> 50	25,0
КВМ-250	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3			10,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0

Примітки: 4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4 – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільний радикал;
4-(1-Ad)-C_6H_4 – 4-(1-адамантил)фенільний радикал;
1-Ad – 1-адамантильний радикал;
2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3 – 2,4-дитретбутилфенільний радикал;
4-C_6H_5-C_6H_4 – 4-феніл-фенільний радикал.

Результати дослідження та обговорення

Застосування логіко-емпіричного методу на першому етапі дослідження дало змогу встановити значний вплив структури амінного фрагмента на вияв антимікробної активності; критерієм відбору слугувала здатність сполук інгібувати розмноження як бактерій, так і грибів (полівалентна дія). Як показник антимікробної активності використовували встановлені значення МІК.

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності похідних 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-аміно-2-пропанолу свідчать, що зі 17 синтезованих сполук 8 (КВМ-95, -113, -119, -167, -175, -177, -191, -255) інгібують ріст та розмноження як бактерій, так і грибів. Широкий спектр антимікробної активності виявили сполуки, у яких як аміногрупи були такі фрагменти: циклопентиламін (КВМ-119), циклогексиламін (КВМ-167), N-метилциклогексиламін (КВМ-191), піролідин (КВМ-95), 4-метилпіперидин (КВМ-175), 3-метилпіперидин (КВМ-177), 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (КВМ-255) та гексаметиленамін (КВМ-113).

Для виявлення впливу алкіларил(адамантил)окси-групи на активність сполук були досліджені 4-(1-адамантил)фенокси-, 4-феніл-фенокси-, 2,4-дитретбутилфенокси- та 1-адамантокси-амінопропаноли, що містили вищезазначені амінні фрагменти. Визначення їхньої антимікробної дії та наступний порівняльний аналіз даних дав змогу встановити деякі закономірності вияву полівалентної дії (табл. 1). Так, присутність в структурі молекули 4-(1-адамантил)фенокси- або 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-радикалу забезпечує сполукам КВМ-95, -113, -119, -167, -175, -177, -255, ЮК-18, -36, -40, -42 широкий спектр дії, активність відносно бактерій та грибів. Заміна цих фрагментів на 2,4-дитретбутилфенокси-групу (КВМ-248, -250, -256) призводить до втрати антифунгальних властивостей. Встановлено, що сполуки, які містять як алкіларил(адамантил)окси-групи 1-адамантильний (КВМ-159, -166, ЮК-158) або 4-феніл-фенільний радикал (КВМ-127, -128, ЮК-76), також не виявляють полівалентних властивостей. Зазначені сполуки не пригнічують ріст бактерій, а антифунгальна дія відсутня або значно знижується.

Таким чином, проведений аналіз залежності «хімічна структура–антимікробна активність» свідчить про доцільність пошуку сполук із полівалентною дією серед похідних арилаліфатичних аміноспиртів, які містять у своїй структурі 4-(1-адамантил)фенокси- або 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-радикал.

В скринінгових експериментах антимікробної дії четвертинних солей 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолу встановлено, що із 25 синтезованих сполук антимікробні властивості виявляють 23, полівалентну дію – 16 сполук: КВМ-88, -96, -176, -192, -193, -194, -204, -213, -218, -225, -227, -228, -230, -261, -262, -263.

Дослідженнями встановлено, що широкий спектр антимікробної дії виявили сполуки, які мали такі фрагменти: N-алілдиметиламін (КВМ-218); N-метил, N-метилциклогексиламін (КВМ-193); N-(4-нітробензил)диметиламін (КВМ-261); N-(4-метоксибензил)диметиламін (КВМ-262); N-бензил, N-метилциклогексиламін (КВМ-192); N-метилпіролідин (КВМ-96); N-алілпіролідин (КВМ-225); N-метил, 4-метилпіперидин (КВМ-176); N-бензил, 4(3)-метилпіперидин (КВМ-204, КВМ-213); N-метил, 2,6-диметилморфолін (КВМ-88); N-аліл, 2,6-диметилморфолін (КВМ-227); N-бензилгексаметиленамін (КВМ-194); N-(4-метоксибензил)гексаметиленімін (КВМ-263); 3-N-метил-2-метилбензимідазол (КВМ-230) та N-аліл, N-метилциклогексиламін (КВМ-228). Антимікробну активність четвертинних солей арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів, які містили аміногрупу такого складу, проте відрізнялись алкіларил(адамантил)окси-радикалом, наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Антимікробна активність четвертинних солей арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів

Шифр сполуки	Замісники				МІК, мкг/мл			
	R_1	R_2	R_3	R_4	*S. aureus*	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*C. albicans*
1	2	3	4	5	6	7	8	9
КВМ-218	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	CH_3	CH_2-CH=CH_2	3,9	15,0	> 20,0	0,9
КВМ-231	4-(1-Ad)-C_6H_4				2,5	12,5	> 50,0	> 20,0
КВМ-193	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	CH_3	C_6H_{11} (циклогексил)	1,25	7,5	> 12,5	0,9
ЮК-21	4-(1-Ad)-C_6H_4				2,5	12,5	> 50,0	> 20,0
КВМ-261	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	CH_3	CH_2-(C_6H_4)-4-NO_2	1,25	> 20,0	> 20,0	0,6
КВМ-264	4-(1-Ad)-C_6H_4				0,6	> 20,0	> 20,0	3,75
КВМ-266	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3-				5,0	> 20,0	> 20,0	7,5
КВМ-262	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	CH_3	CH_2-(C_6H_4)-4-OCH_3	1,25	> 20,0	> 20,0	0,6
КВМ-265	4-(1-Ad)-C_6H_4				1,25	> 20,0	> 20,0	2,5
КВМ-267	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3-				5,0	> 20,0	> 20,0	7,5
КВМ-192	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	C_6H_{11} (цикло гексил)	CH_2-C_6H_5	2,5	30,0	> 50,0	0,9
ЮК-23	4-(1-Ad)-C_6H_4				0,6	10	> 50,0	0,6
КВМ-251	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3				2,5	> 20,0	> 20,0	20,0
КВМ-96	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	R_3=R_4=$(CH_2)_4$		6,0	> 20,0	> 20,0	2,5
ЮК-48	4-(1-Ad)-C_6H_4				5,0	5,0	20,0	2,5
КВМ-219	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3				10,0	> 20,0	> 20,0	15,0
ЮК-99	4-C_6H_5-C_6H_4				> 50,0	> 50,0	> 50,0	10,0
КВМ-225	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_2-CH=CH_2	R_3=R_4=$(CH_2)_4$		2,5	> 20,0	> 20,0	6,25
КВМ-176	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	R_3=R_4= [$(CH_2)_2$-$CHCH_3$-$(CH_2)_2$]		2,5	7,5	12,5	0,3
ЮК-37	4-(1-Ad)-C_6H_4				1,25	2,5	50	1,25
КВМ-240	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3				5,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0
КВМ-204	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_2-C_6H_5	R_3=R_4= [$(CH_2)_2$-$CHCH_3$-$(CH_2)_2$]		2,5	15,0	15,0	0,3
КВМ-217	4-(1-Ad)-C_6H_4				10,0	> 20,0	> 20,0	5,0

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
КВМ-242	2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3				1,25	> 20,0	> 20,0	7,5
КВМ-213	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4		R_3=R_4= [$(CH_2)_3$-$CHCH_3$-CH_2]		3,75	15,0	> 20,0	2,5
КВМ-88	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_3	R_3=R_4=[CH_2-$CHCH_3$-O-$CHCH_3$-CH_2]		10,0	> 20,0	> 20,0	2,5
ЮК-74	4-(1-Ad)-C_6H_4				5,0	20,0	50,0	0,6
КВМ-227	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_2-CH=CH_2	R_3=R_4= [CH_2-$CHCH_3$-O-$CHCH_3$-CH_2]		6,25	> 20,0	> 20,0	12,5
КВМ-194	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_2-C_6H_5	R_3=R_4= $(CH_2)_6$		1,25	15,0	30,0	1,0
КВМ-239	4-(1-Ad)-C_6H_4				20	> 20,0	> 20,0	5,0
КВМ-263	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	$CH_2C_6H_4$-3-OCH_3	R_3=R_4=$(CH_2)_6$		2,5	> 20,0	> 20,0	0,6
КВМ-230	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	1-N-метил-2-метил бензімідазол			0,63	> 20,0	> 20,0	7,5
КВМ-228	4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4	CH_2-CH=CH_2	CH_3	C_6H_{11} (циклогексил)	3,75	> 20,0	> 20,0	5,0

П р и мі т к и: 4-$(CH_3)_3$-C-CH_2-C-$(CH_3)_2CH_2$-C_6H_4 – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільний радикал;

4-(1-Ad)-C_6H_4 – 4-(1-адамантил)фенільний радикал;

1-Ad – 1-адамантильний радикал;

2,4-[$(CH_3)_3$-C]-C_6H_3 – 2,4-дитретбутилфенільний радикал;

4-C_6H_5-C_6H_4 – 4-феніл-фенільний радикал.

У результаті порівняльних досліджень виявлено закономірності, аналогічні до таких для попередньої групи: присутність у структурі молекули 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільного радикалу призводить до появи полівалентної дії, у разі заміни цього фрагмента на 2,4-дитретбутилфенільний (КВМ-219, -240, -242, -251, 266, -267) або 4-феніл-фенільний (ЮК-99) радикали значно знижується або нівелюється антифунгальна активність. За наявності в структурі молекули 4-(1-адамантил)фенільного замісника (КВМ-217, -231, -239, -264, -265, ЮК-21, -23, -37, -48, -74) полівалентні властивості зберігаються у більшості випадків.

На другому етапі було досліджено деякі параметри молекулярної структури 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-аміно-2-пропанолів та їх четвертинних солей за допомогою квантово-хімічних розрахунків *in silico*: визначення площі поверхні та об'єму молекули (оцінка лінійних розмірів молекул), logP та дипольного моменту (оцінка ліпофільності та заряду). Ці характеристики можуть впливати на ефлюкс сполук, їхню здатність проникати у мікробну клітину, зв'язуватися з певними структурами клітинної оболонки і, таким чином, – на наявність та вираженість антимікробної дії [12–14].

Отримані дані наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Параметри молекулярної структури похідних арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів

Шифр сполук	Площа поверхні молекули, Å²	Об'єм молекули, Å³	logP	Дипольний момент, Д
4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-аміно-2-пропаноли				
КВМ-87	702,38	1220,6	5,07	0,59
КВМ-95	626,62	1089,59	4,91	1,12
КВМ-113	689,95	1192,76	5,7	0,93
КВМ-114	607,42	1042,45	4,58	0,86
КВМ-119	676,68	1165,33	5,41	1,01
КВМ-122	685,34	1186,92	4,39	0,9
КВМ-123	649,39	1123,4	4,24	1,03
КВМ-124	808,09	1402,74	6,16	1,15
КВМ-126	767,6	1346,9	6,68	4,5
КВМ-134	652,27	1139,84	5,31	0,88
КВМ-167	701,33	1207,87	5,81	0,94
КВМ-175	672,8	1183,92	5,64	0,87
КВМ-177	665,34	1177,57	5,71	1,24
КВМ-187	646,3	1092,58	4,96	1,09
КВМ-191	698,54	1232,67	6,17	0,85
КВМ-226	686,02	1155,48	4,77	1,06
КВМ-255	716,03	1289,37	6,29	0,89
Четвертинні солі 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолів				
КВМ-25	782,65	1421,21	6,18	1,63
КВМ-26	721,39	1292,93	5,76	0,87
КВМ-27	720,07	1272,18	4,7	1,38
КВМ-88	770,31	1372,15	5,53	0,92
КВМ-96	710,09	1253,5	5,37	1,26
КВМ-111	740,59	1328,82	6,16	0,90

Продовження табл. 3

Шифр сполук	Площа поверхні молекули, Å²	Об'єм молекули, Å³	logP	Дипольний момент, Д
Четвертинні солі 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолів				
КВМ-112	768,94	1381,02	6,5	0,91
КВМ-115	680,44	1198,57	5,04	0,92
КВМ-120	775,21	1369,91	6,52	1,16
КВМ-121	793,23	1423,19	6,85	1,2
КВМ-176	753,63	1343,13	6,1	0,9
КВМ-192	839,67	1541,41	8,75	1,10
КВМ-193	757,95	1379,14	6,63	0,88
КВМ-194	805,27	1483,55	7,64	0,84
КВМ-204	800,87	1481,52	7,57	0,82
КВМ-213	814,65	1500,6	7,64	0,81
КВМ-218	736,88	1287,29	5,78	1,12
КВМ-225	766,89	1349,45	6,11	0,78
КВМ-227	814,73	1453,69	6,27	1,2
КВМ-228	791,58	1447,75	7,37	1,13
КВМ-229	863,45	1551,56	8,7	5,06
КВМ-230	766,35	1380,13	7,22	4,32
КВМ-261	808,13	1426,88	6,47	1,61
КВМ-262	815,42	1443,23	6,27	1,02
КВМ-263	878,7	1581,54	7,39	0,66

Для виявлення залежності ступеня активності сполук відносно окремих тест-штамів від розрахованих характеристик молекулярної структури було проведено кореляційно-регресійний аналіз, отримані дані щодо коефіцієнта кореляції (r_{xy}) оцінювали за шкалою Чеддока: $0,1 < r_{xy} < 0,3$ – слабка кореляція; $0,3 < r_{xy} < 0,5$ – помірна; $0,5 < r_{xy} < 0,7$ – виражена; $0,7 < r_{xy} < 0,9$ – висока; $0,9 < r_{xy} < 1,0$ – дуже висока.

Встановлено (табл. 4), що для досліджуваних сполук спостерігається виражена зворотна кореляція між активністю відносно *S. aureus* та площею, об'ємом молекул, ступенем їхньої ліпофільності ($0,5 < |r_{xy}| < 0,7$). Такі параметри також помірно корелюють з активністю відносно *P. aeruginosa* та *C. albicans* ($0,3 < |r_{xy}| < 0,5$).

Ступінь вияву інгібувального ефекту практично не залежить від дипольного моменту похідних арилаліфатичних аміноспиртів, помірна пряма кореляція виявлена лише для інгібувальної дії відносно *E. coli* ($0,3 < |r_{xy}| < 0,5$).

Таблиця 4

Значення коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_{xy}) між антимікробною активністю сполук та параметрами молекулярної структури

Антимікробна активність сполук відносно тест-штамів	Параметри молекулярної структури			
	Площа молекули, Å²	Об'єм молекули, Å³	logP	Дипольный момент, Д
S. aureus	-0,530 *	-0,578 *	-0,663 *	-0,001
E. coli	-0,05	-0,078	-0,21	0,424 *
P. aeruginosa	-0,477 *	-0,49 *	-0,476 *	0,296
C. albicans	-0,32 *	-0,352 *	-0,331 *	0,286

Примітка. * – $P \leq 0,05$.

Таким чином, результати аналізу «хімічна структура–антимікробна активність» свідчать про значний вплив арил(алкіл)окси-радикалу та складу аміногрупи на здатність похідних арилаліфатичних аміноспиртів інгібувати ріст та розмноження мікроорганізмів.

Виявлено, що на вираженість антибактеріальної та антифунгальної дії суттєво впливають такі параметри, як площа та об'єм молекул, а також ступінь ліпофільності речовин, при чому встановлені залежності є зворотними: тобто у разі зменшення розмірів молекул та їхньої ліпофільності антимікробна активність зростає.

Висновки

1. Встановлено, що наявність полівалентної дії (антибактеріальної та антифунгальної активності) у похідних арилаліфатичних аміноспиртів залежить від структури амінного фрагмента та складу арил(алкіл)окси-групи (4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільна, 1-адамантильна, 4-(1-адамантил)фенільна, 4-феніл-фенільна або 2,4-дитретбутилфенільна).

2. Кореляційно-регресійний аналіз свідчить, що на вираженість антибактеріального та антифунгального ефекту впливають такі параметри молекулярної структури, як площа поверхні та об'єм молекул, а також їхня ліпофільність; встановлені залежності є зворотними. Найбільш вираженою є кореляція між вказаними параметрами та антистафілококовою активністю.

3. Найбільш перспективним для отримання сполук із широким спектром антимікробної дії є синтез, спрямований на зменшення розмірів молекул та ліпофільності похідних аміноспиртів, що містять 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільний радикал.

Автори висловлюють глибоку подяку за надану консультативну допомогу співробітникам ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» канд. хім. наук Бобковій Л. С. та д-ру біол. наук Тишкіну С. М.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Roca I., Akova M., Baquero F. et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention // New Microbes New Infect. – 2015. – N 6. – P. 22–29.

2. *De Souza Mendes C. U., De Souza Antunes A. M.* Pipeline of Known Chemical Classes of Antibiotics // Antibiotics. – 2013. – N 2. – P. 500–534.

3. *Короткий Ю. В., Врынчану Н. А., Максимов Ю. Н., Лозинский М. О.* Синтез, антимикробная активность 1-(4-(1-адамантил)фенокси)-3-амино-2-пропанола // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, № 6.– С. 10–13.

4. *Короткий Ю. В., Врынчану Н. А., Максимов Ю. Н., Лозинский М. О.* Синтез, антимикробная и противогрибковая активность четвертичных солей адамантансодержащих алкоксидиалкиламинопропанолов // Там же. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 21–23.

5. Патент на винахід № 104048. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлорид / *Короткий Ю. В., Вринчану Н. О., Дудікова Д. М., Міщенко О. В., Смертенко О. А.* – Заявл. 19. 03. 2012; Опубл. 25. 12. 2013, Бюл. № 24.

6. Патент на винахід № 104910. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N–триметил аміно)-2-пропанолу йодид / *Короткий Ю. В., Вринчану Н. О., Вринчану Н. В., Смертенко О. А.* – Заявл. 25. 10. 2013; Опубл. 25. 03. 2014, Бюл. № 5.

7. *Короткий Ю. В., Вринчану Н. О., Дронова М. Л. та ін.* Синтез, антибактеріальна та протигрибкова активність четвертинних солей 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу // Фармац. журн. – 2015. – № 1. – С. 56–61.

8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод. указания МУК 4.2.1890-04 // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерап. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.

9. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». Вид. 1, доп. 4. – Харків: РІРЕГ, 2011. – 539 с.

10. *Соловьев М. Е., Соловьев М. М.* Компьютерная химия. – М.: Солон-Пресс, 2005. – 536 с.

11. *Халафян А. А.* Statistica 6. Статистический анализ данных. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

12. *Podunavac-Kuzmanović S. O., Cvetković D. D., Jevrić L. R., Uzelac N. J.* Quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of a series of benzimidazole derivatives as inhibitors of *Saccharomyces cerevisiae* // Acta Chim. Slov. – 2013. – V. 60, N 1. – P. 26–33.

13. *Sarkar A., Anderson K. C., Kellogg G. E.* Computational Analysis of structure-based interactions and ligand properties can predict efflux effects on antibiotics // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – N 52. – P. 98–110.

14. *Bala S., Sharma N., Kajal A., Kamboj S.* Design, Synthesis, Characterization, and Computational Studies on Benzamide Substituted Mannich Bases as Novel, Potential Antibacterial Agents // Scientific World J. – 2014 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/732141/

Надійшла до редакції 12. 08. 2015.

М. Л. Дронова [1], З. С. Суворова [1], Ю. В. Короткий [2]
[1] ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
[2] Институт органической химии НАН Украины, г. Киев

ЗАВИСИМОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОСПИРТОВ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Ключевые слова: арилалифатические аминоспирты, антимикробная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Производные арилалифатических аминоспиртов являются новым перспективным классом соединений для создания препаратов антибактериального и антифунгального действия. Целью представленной работы было проведение анализа «химическая структура–антимикробная активность» для дальнейшего направленного синтеза соединений этого ряда.

Антимикробную активность соединений исследовали методом серийных разведений в жидких питательных средах. Первичный анализ влияния заместителей на способность производных ингибировать рост и размножение тест-штаммов микроорганизмов был проведён эмпирическим методом. Для дальнейшего исследования были рассчитаны характеристики молекулярной структуры арилалифатических аминоспиртов (площадь поверхности, объем, коэффициент липофильности и дипольный момент) средствами программы «Hyperchem 8.0.8». Установление зависимости между выраженностью антимикробного действия относительно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans* и определенными характеристиками осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа с использованием критерия Спирмена. Статистическую обработку проводили с помощью «StatSoft Statistica 6.0», полученные данные оценивали по шкале Чеддока.

Установлено, что наличие поливалентного действия (антибактериальной и антифунгальной активности) у производных арилалифатических аминоспиртов зависит от структуры аминного фрагмента и состава арил(алкил)окси-группы (4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенильная, 1-адамантильная, 4-(1-адамантил) фенильная, 4-фенил-фенильная или 2,4-дитретбутилфенильная). Проведенный корреляционно-регрессионный анализ показал, что на выраженность антибактериального и антифунгального эффекта влияют такие параметры молекулярной структуры, как площадь поверхности и объем молекул, а также их липофильность; установленные зависимости являются обратными. Наиболее выраженная корреляция выявлена между указанными параметрами и антистафилококковой активностью. Таким образом, наиболее перспективным для получения соединений с широким спектром антимикробного действия является синтез, направленный на уменьшение размеров молекул и липофильности производных аминоспиртов, содержащих 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенильный радикал.

M. L. Dronova [1], Z. S. Suvorova [1], Yu. V. Korotkyi [2]
[1] SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine», Kyiv
[2] Institute of Organic chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

RELATIONSHIP OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CHEMICAL STRUCTURE OF THE ARYL-ALIPHATIC AMINOALCOHOL DERIVATIVES

Key words: arylaliphatic aminoalcohols, antimicrobial activity

A B S T R A C T

Arylaliphatic aminoalcohols appeared to be the new promising class of compounds for the development of antibacterial and antifungal agents. The aim of the presented study was to analyze the «chemical structure-antimicrobial activity» relationship for further activity-directed synthesis of compounds of this class.

The antimicrobial activity of the compounds was investigated by serial broth dilution method. Primary analysis of the effect of substituents' structure on the ability of the derivatives to inhibit the growth of test-microorganisms was carried out by empirical method. Molecular structural characteristics of arylaliphatic aminoalcohols (surface area, volume, partition coefficient logP and dipole moment) were calculated by means of «Hyperchem 8.0.8» software. Relationship between the antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans* and molecular characteristics was investigated by correlation analysis using the Spearman test. Statistical processing was performed by «StatSoft Statistica 6.0», the data obtained were evaluated using Chaddock scale.

The data obtained suggest, that the presence of both antibacterial and antifungal activity in aryl-aliphatic aminoalcohols depends on the amino group structure and composition of aryl(alkyl)oxy-radical (4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenyl, 1-adamantyl, 4-(1-adamantyl)phenyl, 4-phenyl-phenyl or 2,4-ditret-butyl phenyl). The correlation analysis revealed an inverse relationship between the antimicrobial action and surface area, volume, and lipophilicity of compounds. The tightest correlation was found between these parameters and antistaphylococcal activity. Our results indicate the promises of the synthesis, directed to the reducing of the molecule size and lipophilicity of tetramethylbutylphenyl aminoalcohols, for further development of broad-spectrum antimicrobial agents.

Електронна адреса для листування з авторами: *ml.dronova@gmail.com*